



HAL
open science

FIÈVRE Q EXPÉRIMENTALE DES BOVINS

M. Plommet, M. Capponi, J. Gestin, G. Renoux, J. Marly, D. Sahuc, Armande Petit

► **To cite this version:**

M. Plommet, M. Capponi, J. Gestin, G. Renoux, J. Marly, et al.. FIÈVRE Q EXPÉRIMENTALE DES BOVINS. Annales de Recherches Vétérinaires, 1973, 4 (2), pp.325-346. <hal-00900769>

HAL Id: hal-00900769

<https://hal.science/hal-00900769v1>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

FIÈVRE Q EXPÉRIMENTALE DES BOVINS

M. PLOMMET, M. CAPPONI*, J. GESTIN et G. RENOUX**
avec la collaboration technique de J. MARLY, D. SAHUC et Armande PETIT

*Station de Pathologie de la Reproduction,
Centre de Tours, I. N. R. A.,
Nouzilly BP 1, 37380 Monnaie*

**Laboratoire des Rickettsioses,
Institut Pasteur,
75015 Paris*

***Laboratoire d'Immunologie,
Faculté de Médecine,
37000 Tours*

RÉSUMÉ

Douze génisses âgées de 8 à 11 mois (tabl. 1) ont été inoculées par voie intradermique, avec trois doses, $3, 3 \times 10^{-1}, 3 \times 10^{-2}$ ml d'une suspension de *Coxiella burneti* souche C₉ titrant 3 000 doses minima létales pour le cobaye par ml. Une pneumonie franche s'est déclarée à partir de 24 et jusqu'à 36 heures sur tous les animaux, et après une phase aiguë de 7 jours, a évolué vers une guérison spontanée. La croissance des génisses n'a pas été affectée par la maladie ; des séquelles pulmonaires et cardiaques, avec un cas de mort cardiaque, ont été observées.

Onze génisses ont été inséminées à partir de 16 mois. Deux ont avorté, 3 sont restées stériles, 6 ont été fécondées normalement, dont 2 ont été abattues avant terme. La fécondité exprimée en gestation normale a été de 6 sur 11 (55 p. 100) contre 43 sur 53 (81 p. 100) dans un groupe analogue.

Après le vêlage, ou à la même période, les génisses ont été abattues ; les veaux ont été sacrifiés à la naissance.

C. burneti a été recherchée par la coloration de Stamp, par immunofluorescence, par inoculation au cobaye : pendant la phase aiguë, dans les mucus nasal et vaginal ; au moment du part, dans le mucus vaginal et le colostrum ; après autopsie, dans les ganglions et organes des vaches et des veaux.

Une souche a été réisolée d'un ganglion rétomammaire d'une vache ; plusieurs souches ont été mises en évidence à partir du mucus vaginal, de plusieurs ganglions de vaches et sur un veau. Tous les prélèvements de colostrum ont été négatifs.

Les réponses sérologiques suivies par microagglutination et par fixation du complément deviennent positives entre le 6^e et le 13^e jour après l'inoculation, puis diminuent progressivement, sauf à la période de vêlage et d'avortement, où il y a quelques remontées. La réaction de fixation du complément devient négative 15 mois après l'inoculation, sauf dans le lot ayant reçu la dose la plus élevée ; la réaction de microagglutination reste positive sur la plupart des vaches jusqu'à la fin de l'expérience.

INTRODUCTION

Chez les bovins, la Fièvre Q provoque des accidents pulmonaires et des avortements. Malgré les résultats de quelques enquêtes épidémiologiques (GIBERT, 1955 ; PITRE, 1960 ; SEIGNEURIN *et al.*, 1966) cette maladie n'est pas considérée, en France, comme présentant, pour les bovins, quelque importance sur le plan sanitaire ou sur le plan économique. Des travaux sur l'immunisation contre la brucellose ont conduit à l'hypothèse d'une interférence entre l'existence d'une Fièvre Q latente et l'établissement de l'immunité anti-brucellique (PLOMMET *et al.*, 1970), hypothèse renforcée par une expérience sur la Souris (RENOUX, 1969).

L'étude de la Fièvre Q à la fois en tant que maladie ou en tant que facteur de perturbation de l'immunisation exige comme étape préliminaire la mise au point d'une méthode d'infection expérimentale contrôlée.

L'infection expérimentale des animaux (BABUDIERI, 1959 ; GIROUD et CAPPONI, 1966), y compris les bovins, par *Coxiella burneti* a fait l'objet de nombreux travaux (DERRICK, SMITH et BROWN, 1940 ; PARKER, BELL et LACKMAN ; 1948 ; BLANC, MARTIN et BRUNEAU, 1949 ; BELL, PARKER et STOENNER 1949 ; STOENNER, 1951, 1953 ; ORMSBEE, 1951 ; BADIALI, 1952 ; STOENNER et LACKMAN, 1952 ; ZOTOV *et al.*, 1956), mais des modalités d'inoculation trop différentes (âge des animaux, mode d'inoculation, virulence de l'inoculum) ne permettent d'établir des règles générales ni sur la sensibilité des bovins à la Fièvre Q, ni sur l'évolution clinique, bactériologique ou sérologique de la maladie. Pour obtenir une infection expérimentale chez des génisses âgées de 8 à 11 mois, nous avons injecté des doses présentant une progression géométrique décimale par voie intradermique, voie la plus favorable chez d'autres espèces et utilisée avec succès au moins une fois chez les bovins (STOENNER, 1951). Nous avons ensuite suivi l'évolution de l'infection sous ses aspects cliniques, sérologiques et bactériologiques jusqu'à la fin de la gestation des génisses inséminées à l'âge de 16 à 19 mois.

MATÉRIEL, ET MÉTHODES

1. — *Plan expérimental*

Douze génisses de race *frisonne pie-noire*, nées à la Station d'un troupeau indemne de brucellose, âgées de 8 à 11 mois et négatives aux épreuves sérologiques de la Fièvre Q ont été réparties par tirage au sort en 3 lots. Après avoir été introduites dans l'étable étanche, le 20 octobre 1969, elles ont été inoculées le lendemain (tabl. 1). L'étable étanche utilisée au cours de cette expérience a été décrite précédemment (PLOMMET *et al.*, 1970).

Le 25 novembre 1969, après la phase aiguë de l'infection, les génisses sont placées dans une unité d'isolement en stabulation libre avec accès en pâture.

Pour éviter la contamination du personnel et des animaux du Centre, outre des précautions vestimentaires rigoureuses, les interventions ont été réduites au minimum. Dans la mesure du possible, les observations sont effectuées à distance : ces conditions sont à l'origine d'une erreur (la génisse 5 a été abattue gestante alors qu'elle était présumée vide) et de difficultés dans la détection des œstrus. Après synchronisation des œstrus, 11 génisses ont été inséminées le 16 juin 1970, puis à nouveau lors des retours de chaleur, une génisse étant morte avant l'insémination.

TABLEAU I

Plan et chronologie de l'expérience. Résultats de la reproduction

A = avortement. PN = part normal à terme, c'est-à-dire à 264 jours ou plus.

G = génisse gravide au moment de l'abattage.

NG = non gravide après insémination

Lot	Génisse n°	Inoculum (ml)	Age à l'inoculation (jours)	Date insémination 1970	Devenir et durée de la gestation (jours)	Date vêlage	Date abattage 1971	Notes
1	1		326	16-6	G		12-3	Abattue pour Listériose à 249 j de gestation. Veau d'apparence normale.
	7	0,03	272	16-6	PN 268	11-3-71	26-4	
	5		280	17-6	G		9-2	Abattue à 145 j de gestation. Fœtus d'apparence normale.
	10		252	17-9 16-6	NG		9-2	
2	12		236	16-6	A 124	18-10-70	9-2	
	3		293	—	—	—	—	
	2	0,3	296	16-6 1-8 17-9	PN 273	17-6-71	5-7	
	4		281	17-6 5-7	PN 274	5-4-71	5-7	Morte le 14-5-70 : défaillance cardiaque.
3	6		277	16-6 4-9	NG	—	9-2	
	11		238	16-6 1-8 28-10	A 87	23-1-71	8-3	
	8	3	268	16-6	NG	—	9-2	
	9		266	16-6	PN 270	13-3-71	26-4	

Les veaux, fœtus et avortons ont été autopsiés immédiatement après leur naissance ou 12 heures après. Les génisses ont été abattues, sauf exception, 1 à 2 mois après le vêlage, soit 15 mois et demi à 20 mois après l'inoculation.

2. — Animaux témoins

Quatre-vingt dix-huit génisses du même âge, nées à la Station ou provenant de troupeaux indemnes de Brucellose, ont été élevées, dans des conditions analogues, dans des installations traditionnelles pour animaux non contagieux. Douze d'entre elles, choisies par tirage au sort, ont servi de contrôle négatif pour les épreuves sérologiques, et ont été prélevées à ce titre à la même fréquence que les génisses en expérience. Elles ont également servi de contrôle de croissance, par pesées mensuelles. Deux d'entre elles, choisies par tirage au sort, ont été abattues comme contrôle des épreuves bactériologiques. Toutes les épreuves sérologiques et bactériologiques de la Fièvre Q sont restées négatives dans ce groupe. Le contrôle de la fécondité a été effectué sur l'ensemble des 98 génisses tandis que le contrôle de la durée de gestation a été établi sur 53 génisses, les 45 autres ayant été utilisées, après insémination, dans une autre expérience.

3. — Inoculation

L'inoculum virulent est constitué par une suspension de *Coxiella burneti*, souche C₉ (Institut Pasteur), isolée de l'homme, titrant 1 000 doses minimales létales pour le cobaye après injection intrapéritonéale (DML cobaye). Des doses de 0,03, 0,3 et 3 ml sont injectées respectivement dans les lots 1, 2 et 3, en un (lots 1 et 2) ou trois points (lot 3) par voie intradermique au niveau de l'encolure.

4. — Contrôle

Pendant toute la durée de l'infection, les génisses ont été soumises à des examens et des prélèvements :

a) Examens cliniques.

Après l'inoculation, les examens cliniques biquotidiens comportaient, en particulier, le relevé thermique et la mesure du rythme respiratoire. Après la phase aiguë de la maladie, seule une observation à distance était effectuée. A la suite de la mort par défaillance cardiaque de la génisse n° 3, des examens électrocardiographiques ont été pratiqués le 26 juin 1970.

b) Examens sérologiques.

Les prélèvements de sang ont été effectués à la fréquence suivante : deux fois par semaine pendant les trois semaines après l'inoculation, toutes les deux semaines pendant quatre mois, une fois par mois pendant six mois et, enfin, toutes les deux semaines pendant la période de gestation, de septembre 1970 à l'abattage. Quelques prélèvements supplémentaires ont été faits au moment du vêlage et sur les veaux.

c) Examens bactériologiques.

Pendant la période aiguë de l'infection, des prélèvements de mucus vaginal et de mucus nasal ont été obtenus à l'aide d'un tampon de coton deux fois par semaine pendant un mois. Après le part, des prélèvements de mucus vaginal et de colostrum ont été effectués. Lors de l'autopsie des veaux, fœtus et avortons, et dans chaque cas, du liquide stomacal, la rate et les ganglions de la tête, précuraux, préscapulaires et iliaques sont prélevés. Sur les génisses sacrifiées, ce sont les ganglions iliaques, rétromammaires et scapulaires qui ont été prélevés.

5. — Examens sérologiques

a) Fièvre Q.

Réaction de fixation du complément. — Le sérum est d'abord dilué au 1/5 en tampon véronal pH 7,4, puis décomplémenté à 56°C pendant 30 minutes ; 0,05 ml de cette dilution sont placés dans la première cupule d'une plaque Microtiter, contenant le même volume de tampon. Le sérum est ensuite dilué à l'aide d'un microdiluteur de 0,05 ml, de 1/10 (1^{ère} cupule) à 1/1 280. On ajoute 0,05 ml

du mélange à parties égales de l'antigène *C. burneti* dilué au 1/4 (Italdiagnostic, O. S. I., Paris) et de complément titré à 2 unités par ml. Après incubation d'une nuit à 4°C, on ajoute 0,025 ml d'une suspension à 1 p. 100 de globules de mouton sensibilisés, puis on met à incuber à 37°C. La lecture est faite 10 minutes après la lyse des témoins, en considérant comme positive la dilution (exprimée en dilution du sérum) donnant une hémolyse inférieure à 50 p. 100. Un sérum positif, titrant de 1/320 à 1/640, est ajouté à chaque série comme témoin de la réaction.

Les résultats sont exprimés par les numéros des cupules, 1 pour < 1/10, 2 pour 1/10, 3 pour 1/20. La réaction est considérée comme positive au titre de 1/10.

Réaction de microagglutination sur lame. — Technique de GIROUD (GIROUD et CAPPONI, 1966). L'antigène est constitué par la souche inoculée, *Coxiella burneti*, souche C₉ (Institut Pasteur). Les résultats sont exprimés par la dilution donnant une agglutination positive et notés comme suit : 3 pour la dilution au 1/20 (dilution finale avec l'antigène). Les valeurs inférieures sont considérées comme non significatives et notées 1.

Rappels que les vaches témoins sont, selon ces interprétations, restées négatives aux deux réactions.

b) *Chlamyidiose.*

Réaction de microagglutination sur lame : dans ce cas, l'antigène utilisé est l'antigène Q18 de *Chlamydia (Neorickettsia) ovis*. Seuls, les sérums de la phase aiguë ont été soumis à cette réaction. Sauf pour une série de titrages (concernant six génisses, la première semaine), cette réaction est restée négative.

6. — Examens bactériologiques

Coloration par la technique de Stamp.

Les échantillons, mucus ou ganglions, sont étalés sur lame, fixés à la flamme puis colorés.

Réaction d'immunofluorescence.

Les frottis sont traités à l'acétone, puis par un sérum de lapin anti-*C. burneti* présentant un titre élevé d'anticorps (1/320 en microagglutination et 1/640 en immunofluorescence). Ce sérum, mis sur les lames à la dilution de 1/20, est enlevé au bout de 30 minutes ; la lame est lavée en tampon pH 7 ; un sérum fluorescent anti-lapin est déposé pendant 30 minutes, puis, après lavage et montage, l'examen est fait à l'aide d'un microscope Labor-Lux Leitz, à fond noir, avec un filtre BG 12 de 3 mm. Dans ces conditions, tout élément rickettsien est d'un dépistage possible mais délicat ; cependant tous les prélèvements ont été pratiquement négatifs, sauf un ganglion.

Tous les ganglions des génisses ont en outre fait l'objet d'inoculation à la Souris et, le cas échéant, au Cobaye.

7. — Brucellose

Des travaux sur la brucellose étant effectués dans des installations voisines, les prélèvements obtenus à partir de ces animaux ont aussi été examinés pour la recherche d'anticorps anti-brucelliques ou de *Brucella*. Les microtechniques d'agglutination et de fixation du complément utilisées ont déjà été décrites (RENOUX, PLOMMET et PHILIPPON, 1971). Tous les échantillons ont été ensemencés sur milieu WE pour la recherche des *Brucella*. Aucune *Brucella* n'a pu être mise en évidence et les épreuves sérologiques ont toujours été négatives à l'exception de six génisses qui présentaient des réactions post-vaccinales après administration du vaccin H 38.

RÉSULTATS

1. — Résultats cliniques

a) *Période aiguë : accidents pulmonaires.*

Vingt-quatre heures après l'inoculation, nous notons une hyperthermie importante sur l'ensemble des génisses ayant reçu la plus grande quantité d'inoculum, le lot 3 : température matinale 38,9, 38,9, 39,7 et 40,3°C. La température moyenne du

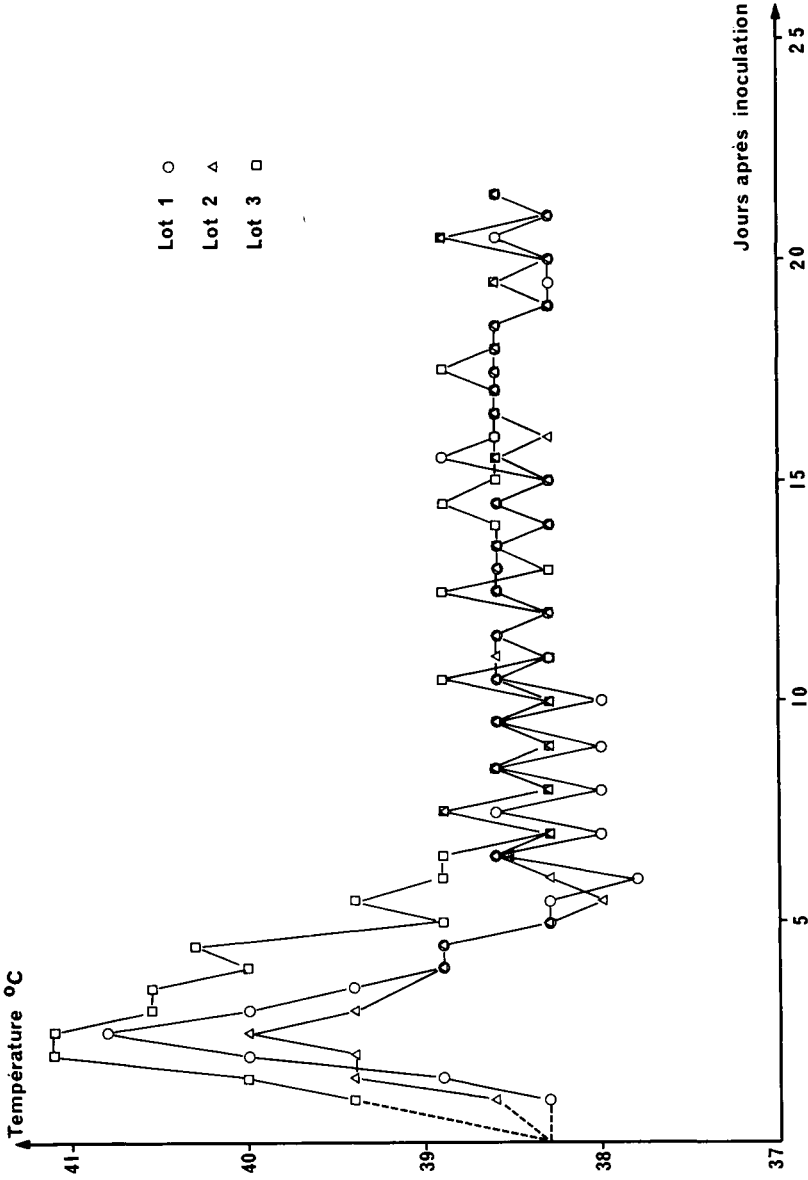


FIG. 1. — Température moyenne, par lot, dans le mois suivant l'inoculation

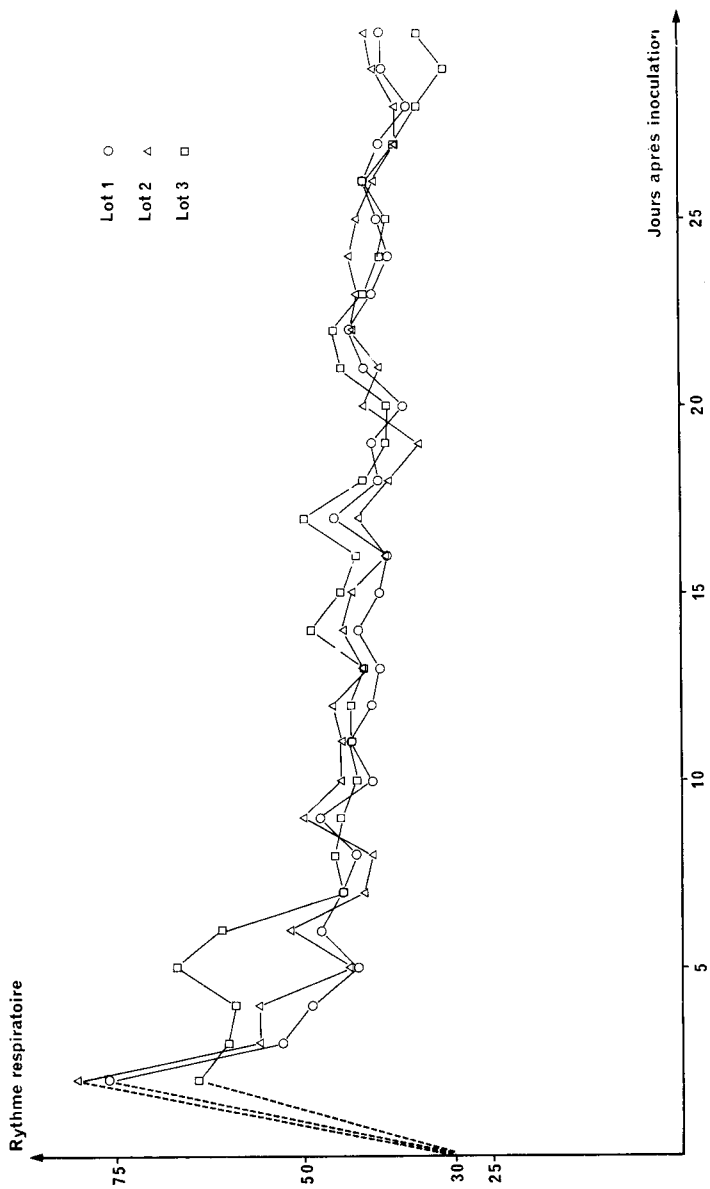


FIG. 2. — Rythme respiratoire moyen par lot, exprimé en nombre de mouvements par minute

lot 3 est $39,4^{\circ}\text{C}$ tandis que celle des lots 1 et 2 est, respectivement : $38,7$ et $38,6^{\circ}\text{C}$ (fig. 1) Trente-deux heures après l'inoculation, deux animaux du lot 1 et un animal du lot 2 n'avaient pas encore réagi et la température moyenne par lot est de $38,9$, $39,4$ et 40°C . Nous ne notons pas d'autre symptôme.

Quarante-huit heures après l'inoculation, nous enregistrons une hyperthermie très importante chez tous les animaux : la température moyenne par lot, relevée le soir, est de $40,8$, $40,0$ et $41,1^{\circ}\text{C}$ (fig. 1), la température individuelle maximale observée est, dans chaque lot, $41,4$, $40,8$ et $41,7^{\circ}\text{C}$. Le rythme respiratoire, relevé pour la première fois quarante-huit heures après l'inoculation est très élevé : en moyenne, par lot, 76 , 80 et 84 mouvements respiratoires par minute. Une valeur maximale de 100 mouvements respiratoires est observée chez une génisse du lot 1. Les animaux du lot 3, qui ont présenté une hyperthermie précoce et marquée, ont une respiration plus lente, plus profonde mais pénible. A l'auscultation, toutes les génisses présentent des signes pulmonaires à des degrés divers (souffle, mais peu ou pas de râles). Au point d'inoculation, on note une réaction œdémateuse du volume d'une noix dans les lots 1 et 2, tandis que dans le lot 3 où l'inoculation a été faite en trois points distants de quelques centimètres, la réaction œdémateuse a la dimension, en surface et en épaisseur, d'une main (posée à plat).



FIG. 3. — Les génisses, au 38^e jour après l'inoculation, après une tempête de neige

Fièvre et rythme respiratoire sont à l'acmé deux jours après l'inoculation, mais dyspnée et signes pulmonaires atteignent leur maximum le troisième jour.

A partir du troisième jour, on constate une diminution de la fièvre ; la tempé-

rature redevient normale le cinquième jour dans les lots 1 et 2, et le septième jour (avec quelques remontées plus tardives) dans le lot 3. Le rythme respiratoire diminue rapidement jusqu'à 50 environ, mais se maintient plus d'un mois autour de 40. Le troisième jour, toutes les génisses ont une respiration pénible, avec souffle intense, et un jetage peu abondant et clair. L'appétit est nul ; l'aspect général, très mauvais. Du quatrième au sixième jour, l'aspect général reste très mauvais, malgré la chute de la fièvre, surtout dans le lot 3, où la respiration reste plus rapide, mais aussi très pénible.

Le septième jour, toutes les génisses retrouvent simultanément leur appétit ; seules, celles du lot 3 présentent encore des difficultés respiratoires et un souffle net. Le jetage reste clair et peu abondant. A aucun moment, on ne note de signes de bronchite ou de défaillance cardiaque.

Par la suite, malgré la persistance des signes respiratoires pendant trois semaines sur le lot 3, la convalescence s'installe rapidement. Les génisses, mises en plein air le 33^e jour, supportent sans aucun trouble la tempête de neige du 1^{er} décembre (38^e jour, fig. 3).

On peut, en résumé, décrire cette maladie comme une pneumonie franche à évolution extrêmement rapide, allant sans complication vers la guérison spontanée. Les conditions d'hygiène dans l'étable étanche sont, certes, excellentes (température constante, 14-15°C, air filtré à taux de renouvellement élevé), ce qui explique peut-être l'absence de complications qui nous ont paru, à un moment, comme inévitables.

b) *Période chronique : troubles cardiaques.*

Six mois et demi après l'inoculation, la génisse 3 est morte de défaillance cardiaque, sans aucun signe prémonitoire. L'examen nécropsique a montré un cœur flasque, légèrement dilaté, et présentant à l'examen histopathologique des zones de dégénérescence et de sclérose du myocarde, avec microthromboses organisées, ainsi que des zones inflammatoires dans les espaces conjonctivo-vasculaires avec infiltration lymphocytaire.

A la suite de cet accident, des examens électrocardiographiques en dérivation VF ont été pratiqués par M. DUBOIS huit mois après l'inoculation : sur huit génisses, les tracés sont normaux ; sur deux génisses (n^{os} 2 et 12), il y a un aplatissement général du tracé. Cette image traduit habituellement chez les bovins, comme chez l'Homme, l'existence d'adhérences cardiopéricardiques ou d'exsudation péricardique (DUBOIS et CAUCHY, 1962 ; DUBOIS, 1965) ; sur une génisse (n^o 9), on note une augmentation significative de l'amplitude de l'onde R, sans autre anomalie. Cette image n'a pas de signification pathologique précise, mais traduit une modification probable de la conductivité du myocarde.

A l'abattage, en moyenne 17 mois après l'inoculation, poumons et cœur de tous les animaux sont anatomiquement normaux, sauf un. La génisse n^o 1 présentait une sclérose généralisée au poumon gauche. A l'examen histopathologique, on observe sur les génisses n^{os} 6 et 12 des lésions inflammatoires aiguës des espaces conjonctivo-vasculaires du myocarde, traduisant vraisemblablement des lésions vasculaires.

c) *Période chronique : troubles de la reproduction (tabl. 1).*

Quatre génisses sur 11 ont eu, après insémination, une gestation normale, avec mise-bas d'un veau vivant. Deux ont été abattues en cours de gestation et les fœtus

étaient normaux ; on peut donc admettre que ces génisses devaient normalement conduire leur gestation à terme. Deux ont avorté, à 87 jours (n° 11), et à 124 jours (n° 12). Trois génisses, enfin, considérées comme gestantes après une ou deux inséminations en raison du non-retour des œstrus se sont révélées, en définitive, non gestantes. Les retours de chaleurs ayant été observés aussi attentivement que possible au cours des cycles suivant l'insémination, il nous semble vraisemblable qu'il y a eu des avortements précoces, que nous n'avons pas détectés. Des arguments d'ordre sérologique appuient ce point de vue, pour une (n° 8) et peut-être deux (n° 6) génisses.

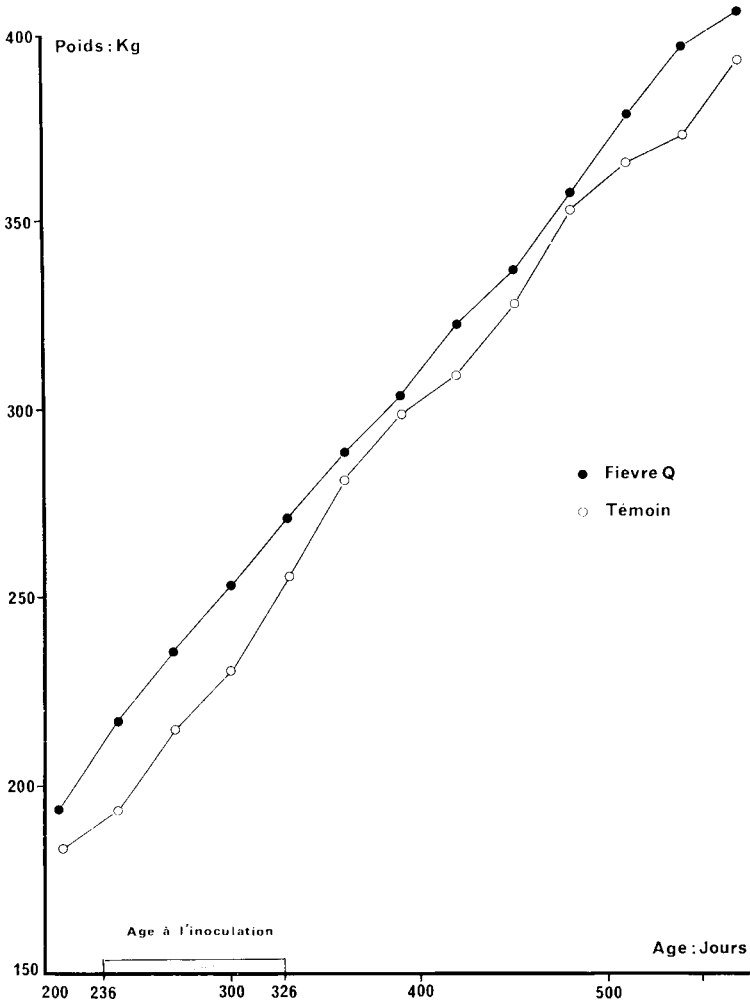


FIG. 4. — Croissance moyenne des 12 génisses inoculées et des 12 génisses témoins
Le poids est rapporté à l'âge

La comparaison de ces résultats avec ceux du groupe témoin n'est pas très rigoureuse : dans le groupe témoin, les inséminations n'ont pas été pratiquées systématiquement sur tous les retours d'œstrus comme dans le groupe Fièvre Q, et, par ailleurs,

pour ce groupe, nous avons été amenés à faire des hypothèses concernant certains résultats. Pour ces deux raisons, les différences réelles tendent à s'atténuer. Si l'on considère que les deux gestations interrompues par abattage comme des gestations normales, et que la génisse n° 8, non gravide, a fait un avortement précoce, le taux de fécondité (gestation pour une ou plusieurs inséminations) est dans le groupe de la Fièvre Q de 73 p. 100 (8/11), dans le groupe témoin de 90 p. 100 (88/98) ; le taux d'avortement est respectivement de 37 p. 100 (3/8) et 1,9 p. 100 (1/53) ; le taux de gestation normale, de 55 p. 100 (6/11) et 81 p. 100 (43/53).

d) *Influence de la Fièvre Q sur la croissance.*

Les courbes moyennes de croissance, rapportées à l'âge, des 12 génisses en expérience et des 12 génisses témoins, sont données sur la figure 4. Bien que la comparaison ne soit pas rigoureuse, les animaux n'étant pas dans les mêmes installations, il est clair que la Fièvre Q n'a pas eu d'influence sur la croissance, malgré l'anorexie totale de six jours.

2. — *Résultats sérologiques*

Les figures 5 et 6 donnent l'évolution en fonction du temps des titres moyens des anticorps par lots déterminés par les réactions de fixation du complément et de microagglutination sur lame. Le tableau 2 exprime ces résultats en nombre de sérums positifs par rapport au nombre de génisses dans chaque lot au cours des prélèvements successifs. Le tableau 3 donne les titres par génisse, soit au moment de l'avortement ou du part et l'évolution de ce titre dans le mois suivant, soit au moment de l'abattage dans le cas des génisses vides ou gestantes.

a) *Période aiguë.*

Durant cette période, on observe une montée des titres d'autant plus rapide et intense que la dose de l'inoculum est élevée. Les titres des agglutinines montent un peu plus vite que ceux de la fixation du complément : après six jours, six génisses atteignent ou dépassent le 1/20, alors que deux seulement sont positives en fixation du complément. Les deux réactions sont positives sur les quatre génisses dès le neuvième jour dans le lot 3, le seizième jour dans les lots 1 et 2.

b) *Période chronique.*

Durant cette période, on observe d'assez larges fluctuations des moyennes d'un prélèvement au suivant, résultant de fluctuations brèves sur un ou deux animaux par lot. La tendance générale est une baisse progressive des titres qui respecte cependant les écarts notés précédemment entre les lots : les lots 1 et 2 deviennent en totalité négatifs à 15 mois en fixation du complément ; des génisses du lot 3 présentent une réaction positive jusqu'à l'abattage. Les titres des agglutinines restent positifs sur plusieurs vaches jusqu'à la fin de l'expérience (tabl. 2).

c) *Période du part* (tabl. 3).

Les génisses ayant avorté ont une réaction positive aux deux tests au moment de l'avortement et présentent une élévation des titres dans les semaines qui suivent.

Les génisses ayant mis-bas à terme sont négatives en fixation du complément,

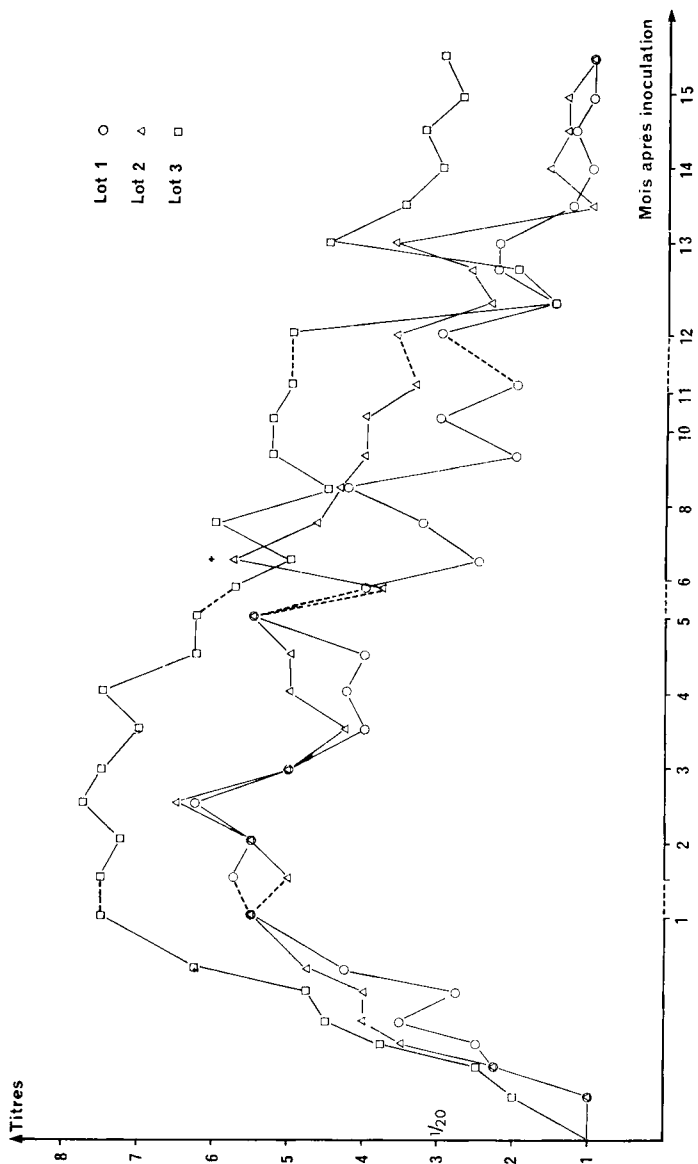


FIG. 5. — Évolution des titres moyens, par lot, des anticorps fixant le complément

mais trois sur quatre sont positives en microagglutination. Dans le mois suivant le vêlage, il y a élévation des titres des deux réactions. Seul, un veau sur quatre examinés est positif en microagglutination à la naissance. Remarquons aussi que la seule vache sur laquelle *C. burneti* ait été réisolée à l'abattage a présenté une remontée temporaire nette des titres en fixation du complément et en microagglutination.

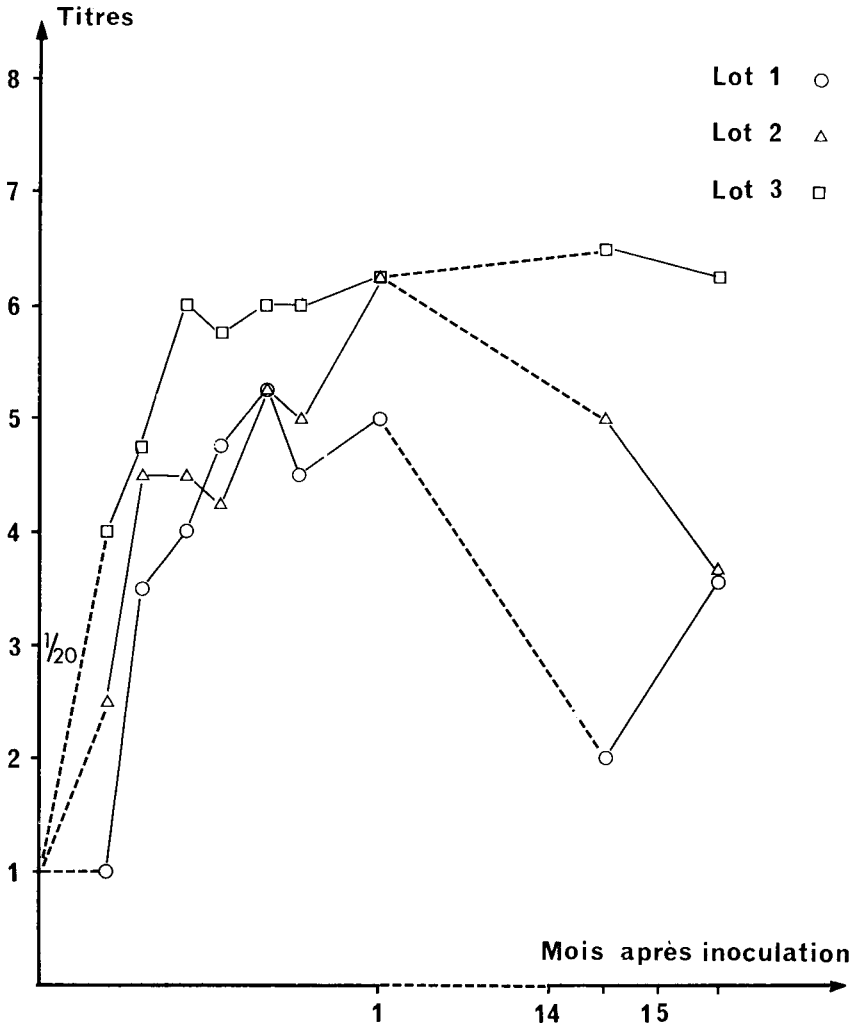


FIG. 6. — Évolution des titres moyens, par lot, des anticorps agglutinants

d) Cas particuliers (tabl. 3).

Les deux génisses gestantes sont négatives au moment de l'abattage. Cela appuie l'hypothèse qu'elles auraient pu mener leur gestation à terme.

Les trois génisses non gravides constituent trois cas différents :

— la génisse n° 8 est restée positive pendant toute la durée de l'observation ; la courbe

TABLEAU 2

Réponse sérologique, en fixation du complément (FC) et microagglutination (AGG), par lot
 Nombre de sérums positifs sur 4 ou, après le début de la période d'abattage, sur le nombre indiqué au quotient. On considère comme positifs les sérums réagissant au 1/10 en FC et au 1/20 (dilution dans l'antigène) en agglutination.

Lot	Anticorps	Temps après inoculation																		
		Jours									Mois									
		0	6	9	13	16	20	23	30	2	4	6	8	10	12	13	14	14,5	15,5	16
1	FC	0	0	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	1	0	0/3	0/2
	AGG	0	0	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	1	2	0/2	2/2
2	FC	0	0	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3/3*	3/3	2/3	1/3	0/3	0/2	0/2
	AGG	0	2	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3/3	1/3	3/3	2/3	0/2	2/2
3	FC	0	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2/2	0/2
	AGG	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	2/2	2/2

* Une gônisse morte.

des titres de fixation du complément est analogue à celle des génisses ayant avorté. Cela nous renforce dans l'hypothèse d'un avortement précoce non décelé;

— la génisse n° 6 est devenue négative en fixation du complément le 12^e mois, mais est restée positive en microagglutination. Il est possible qu'il y ait eu avortement, sans qu'on puisse l'affirmer;

— la génisse n° 10 est devenue négative en fixation du complément, à 12 mois, et en microagglutination, à 14 mois. Il paraît peu vraisemblable que cette dernière ait fait une gestation avec avortement.

3. — Résultats bactériologiques

De très nombreux examens par coloration de Stamp ou en immunofluorescence se sont révélés d'interprétation difficile. Cela est dû en partie à nos conditions de travail, les prélèvements étant expédiés de Nouzilly à Paris pour examen, et en

TABLEAU 3

Évolution des titres des anticorps fixant le complément et agglutinants après le part

(— : signifie : < 1/10 en FC et < 1/20 en microagglutination)

a) au moment du part (PN) ou de l'avortement (A), ou de l'abattage (G et NG),

b) dans le mois suivant le part ou l'avortement,

c) sur les veaux à la naissance

Vache	Gestation	FC		AGG		
		a	b	a	b	c
11	A	1/80	1/160	1/40	1/320	
12	A	1/20	1/1 200	1/40	1/40	
7	PN	—	1/20	—	1/160	Veau : —
2	PN	—	—	1/160	1/320	Veau : 1/80
4 *	PN	—	1/40	1/80	1/320	Veau : —
9	PN	—	1/10	1/320	1/320	Veau : non fait
1	G	—	—	—	—	Veau : —
5	G	—	—	—	—	
8	NG	1/80	—	1/320	—	
6	NG	—	—	1/320	—	
10	NG	—	—	—	—	

* Vache chez laquelle *Coxiella burneti* a été réisolée.

partie à la difficulté de mettre en évidence des éléments rickettsiens indiscutables dans des prélèvements peu riches à côté de nombreuses bactéries de contamination. D'ailleurs, l'immunofluorescence ne met bien en évidence ces éléments rickettsiens que s'ils sont assez nombreux, mais difficilement s'ils sont rares et dispersés.

a) *Période aiguë.*

Sur les sept prélèvements successifs des mucus vaginal et nasal des 12 génisses en phase aiguë de la maladie, deux prélèvements vaginaux peuvent être considérés comme positifs (génisse n° 3, le 10^e jour et n° 5, le 23^e jour). Les autres sont : 110 négatifs, 56 douteux. Cependant, si l'on ne tient compte que des résultats totalement négatifs, le nombre de ces échantillons négatifs diminue avec le temps : 21 sur 24 les sixième et dixième jours, puis 15, 19, 17, 7 et 9 sur 24, les 13^e, 16^e, 20^e, 23^e et 30^e jours.

b) *Période du part et de l'abattage.*

Un seul prélèvement de la période du part est considéré comme positif : le mucus de la vache n° 9. A l'abattage, plusieurs ganglions ont présenté des éléments rickettsioides : le veau de la vache n° 4, ainsi que les vaches nos 2, 4, 5, 6, 7, 10 et 11. Tous les prélèvements de colostrum ont été négatifs.

Quatre vingt-huit ganglions ont été inoculés à des souris. Un seul ganglion de la vache n° 8 a induit une réponse sérologique par microagglutination au titre de 1/40-1/80, sans toutefois que l'on retrouve les rickettsies. Il faut, dans un tel cas, penser qu'il y avait trop peu d'antigène actif pour déceler les germes, mais suffisamment cependant pour provoquer la formation d'anticorps (GROUD). Des passages répétés auraient sans doute pu permettre d'isoler la rickettsie.

Enfin, deux ganglions de la dernière série d'abattage, positifs ou suspects à la coloration de Stamp, ont été inoculés à des cobayes.

Le premier, de la génisse n° 2, est resté négatif.

Le second, de la génisse n° 4, a permis de réisoler la souche de *C. burneti*, dénommée souche Y 45.

1,5 ml du broyat de ce ganglion (rétromammaire), franchement positif au Stamp, a été inoculé par voie intrapéritonéale. Le cobaye a réagi par une perte de poids et des signes généraux pathologiques dès le 6^e jour ; il a été autopsié mourant le 8^e jour. La rate, hypertrophiée et friable, était recouverte d'un enduit fibrineux contenant de très nombreuses rickettsies. La sérologie était positive au 1/80 ; ce faible taux est dû au fait que l'animal a été sacrifié *in extremis* et que la souche isolée était en phase I, donc répondant mal à un antigène de microagglutination, en phase II. Les rickettsies isolées s'avéraient bien être *C. burneti* en immunofluorescence. Réinoculée à l'œuf incubé, on a, après trois passages, retrouvé la souche, identifiable au Stamp et en immunofluorescence. Deux lapins ont été inoculés par voie intradermique avec cette dernière souche : tous les deux ont donné une réponse sérologique en microagglutination avec la souche C., l'un a bien supporté l'inoculation (avec 4 ml) l'autre (avec 6 ml) est mort le septième jour, en présentant une splénomégalie et des rickettsies sur le péritoine.

Il faut noter que la souris inoculée avec le broyat de ce même ganglion de la génisse n° 4 n'offrait pas signes particuliers lors de l'autopsie, le septième jour, soit que l'autopsie ait été trop précoce, soit que la réponse à des rickettsies en phase I n'ait pas été nette avec l'antigène utilisé.

DISCUSSION

L'objet principal de ce travail était la mise au point d'une méthode d'inoculation de *C. burneti* à la génisse qui permette d'obtenir une infection expérimentale contrôlée. On a pu aussi étudier partiellement le déroulement de la Fièvre Q bovine pendant 18 mois au moins, y compris une gestation induite huit mois après l'inoculation virulente.

Les travaux antérieurs ne fournissaient que peu de renseignements exploitables à nos fins. Ils ne portaient en général que sur un très petit nombre de bovins, ou bien utilisaient un inoculum difficile à étalonner, tel que des organes d'animaux infectés (DERRICK, SMITH et BROWN, 1940 ; BLANC, MARTIN et BRUNEAU, 1949 ; PARKER, BELL et LACKMAN, 1948 ; ZOTOV *et al.*, 1956).

Les voies d'inoculation orale, conjonctivale, aérienne, piqûres de tiques, ont souvent conduit à des résultats inconstants (BELL, PARKER et STOENNER, 1949 ; STOENNER, 1951, 1953). La voie intramammaire donne, par contre, des résultats très constants, reproduisant une maladie analogue à une infection mammaire avec excrétion de *Coxiella* dans le lait pendant une période fort longue (PARKER, BELL et LACKMAN, 1948 ; BELL, PARKER et STOENNER, 1949 ; STOENNER, 1951 ; ORMSBEE, 1951 ; BADIALI, 1952) ; toutefois cette voie ne semble pas jouer un rôle important dans la nature, car contrairement à *Streptococcus agalactiae*, l'infection ne se transmet pas d'une mamelle à l'autre par simple contamination externe du trayon (STOENNER et LACKMAN, 1952).

L'inoculation intradermique de *C. burneti* aux bovins provoque une maladie générale (STOENNER, 1951). En outre, ce mode d'inoculation accroît singulièrement la virulence de *C. burneti* pour le Lapin : il provoque avec la souche C₉ une maladie mortelle (GIROUD et CAPPONI, 1966). Ces constatations ont orienté notre choix.

Compte tenu du nombre d'animaux en expérience, il apparaît que la sensibilité des génisses à l'infection expérimentale par *C. burneti* est très grande. En effet, l'inoculation intradermique de 3 ml de suspension de *C. burneti*, souche C₉, représentant 3 000 DML cobaye, crée chez les génisses *frissonnes*, âgées de 238 à 277 jours (lot 3), une infection expérimentale à début précoce et brutal, se manifestant dès le lendemain par une pneumonie franche qui évolue vers une guérison clinique spontanée en un mois environ. Cependant, les tracés d'électrocardiogramme montrent la persistance pendant de longs mois de quelques anomalies. A la suite d'inoculations plus faibles, respectivement 300 et 30 DML cobaye (lots 1 et 2), les signes cliniques et leur évolution sont similaires, sinon identiques, mais légèrement décalés durant la phase aiguë.

La Fièvre Q aiguë des jeunes bovins entraîne cinq jours d'inappétence complète. Cependant, malgré sa sévérité, elle n'a pas eu de répercussion notable sur la croissance des génisses.

La sensibilité des bovins à *C. burneti* se retrouve dans les manifestations chroniques. Les génisses ayant été inséminées au plus tôt huit mois après l'infection expérimentale ont donné : quatre sur onze, un part normal à terme ; deux avaient des fœtus normaux lors de leur abattage ; deux sur onze ont avorté ; sur les trois

dernières, une a très probablement avorté, les deux autres sont restées infécondes sans qu'on puisse en déterminer la cause. Ces résultats sont très différents de ceux obtenus sur un groupe témoin de génisses élevées dans des conditions analogues. Il n'y a pas de relation directe entre la présence, certaine ou probable, de *Coxiella* dans les prélèvements (mucus vaginaux, ganglions) et les avortements ou mises-bas à terme. Par exemple, la vache n° 4, bactériologiquement positive, a mené à bien sa gestation. Là encore, le nombre de génisses en expérience et l'écart entre les doses infectantes ne mettent pas en évidence de différences entre les trois lots sur l'infection chronique par *C. burneti*.

Les difficultés matérielles de l'analyse bactériologique n'ont pas permis d'étudier avec précision les voies d'excrétion et la persistance de *C. burneti* dans une infection de longue durée sur les vaches gestantes. Cependant, la présence pendant 20 mois au minimum de *Coxiella* dans les ganglions, démontrée pour la première fois, ressemble à ce qui se passe dans l'infection brucellique et apporte un élément important à la connaissance de l'épidémiologie de la Fièvre Q. La sérologie positive d'un veau, la présence dans les prélèvements de plusieurs veaux d'éléments rickettsiens, rappellent également les modalités de l'infection brucellique, de même l'excrétion vaginale de *Coxiella* dans la phase aiguë de la maladie, avant toute fécondation. Contrairement à ce qui se passe dans la brucellose, et à ce qui est observé dans l'infection naturelle, l'excrétion de *Coxiella* par le colostrum n'a pas été mise en évidence. Il est possible que ceci tienne à l'âge des génisses au moment de la phase aiguë de l'infection ; à 8-11 mois la mamelle peu développée n'est pas propice à la colonisation bactérienne, comme c'est le cas chez la vache adulte.

Les réponses sérologiques à l'infection sont similaires avec les deux techniques utilisées. La microagglutination est cependant un peu plus précoce et surtout plus persistante. Dès le sixième jour, la moitié des génisses ont réagi en microagglutination contre deux en fixation du complément ; le treizième jour, les titres moyens sont respectivement 1/72 et 1/24. A l'abattage, trois génisses sur 11 seulement étaient négatives en microagglutination, contre neuf sur 11 en fixation du complément. Il faut noter que la génisse chez laquelle *C. burneti* a été réisolée (n°4) était négative en fixation du complément et positive au 1/40 en microagglutination. Les deux réactions mettent en évidence une montée rapide des titres pendant la phase aiguë de l'infection, d'autant plus rapide et plus forte que l'inoculum est important. Il y a, ensuite, en fixation du complément, un plateau pendant cinq mois, où la différence se maintient entre le lot ayant reçu l'inoculum le plus grand et les deux autres. Il y a, enfin, une phase de diminution progressive des titres, suivie d'une remontée temporaire au moment des avortements et vélages mais la différence entre le lot 3 et les deux autres reste la même.

Du point de vue du diagnostic, les deux réactions ont à peu près la même valeur pendant un an ; elles permettent l'une et l'autre le diagnostic de la Fièvre Q aiguë comme son diagnostic rétrospectif. Dans la phase ultime, pour autant qu'il soit possible de conclure sur des résultats obtenus à partir d'un nombre restreint de génisses, la réaction de microagglutination pour *C. burneti* demeurerait positive plus longtemps que la réaction de fixation du complément. La valeur à attribuer à ces réactions n'est d'ailleurs pas évidente à ce stade ; sauf dans un cas, nous n'avons pas la preuve indiscutable que ces génisses aient été encore infectées. La spécificité des deux réactions est, avec nos antigènes, excellente : en effet, avant l'inoculation, les réactions avec

l'antigène *C. burneti* et avec les antigènes *Chlamydia* sont négatives ; après l'inoculation, alors que microagglutination et fixation du complément sont devenues positives, la microagglutination avec *Chlamydia ovis* Q 18 reste négative, sauf sur quelques animaux au cours de la première semaine de l'infection ; la fixation du complément avec un antigène *Chlamydia* (antigène Ornithose, Italdiagnostic), étudiée sur quelques sérums reste négative. En microagglutination, le titre retenu comme significatif (1/20) est donc correct ; les dilutions inférieures donnent les réactions non spécifiques. En fixation du complément, nous pensions retenir le 1/20, comme cela est généralement recommandé (quelquefois on retient même un titre plus élevé, MURPHY, 1970), mais nos résultats montrent que le 1/10 est, du point de vue de la *spécificité*, significatif, comme le propose GRANITOV (1971) ; c'est en définitive ce titre que nous avons retenu.

D'un point de vue théorique, les antigènes utilisés sont vraisemblablement en phase II, révélant, par conséquent, les anticorps correspondants : la rapidité de la réponse, et la persistance des agglutinines caractéristiques des anticorps contre cet antigène, observées chez le Cobaye, se retrouveraient donc chez les bovins, bien que, dans l'infection, ce soit essentiellement la phase I que l'on rencontre (FISSET et ORMSBEE, 1968). La nature des immunoglobulines impliquées dans chaque réaction (agglutination ou fixation du complément) n'a pas été étudiée ; elle pourrait aussi expliquer les différences observées pendant la phase ultime de l'infection si, comme dans la brucellose, des classes différentes interviennent dans chaque réaction (DIAZ et LEVIEUX, 1972). Chez le Lapin, IgM et IgG sont en cause dans les deux réactions (SEIGNEURIN *et al.*, 1972).

Quoi qu'il en soit, la présente expérience montre la très grande sensibilité des jeunes bovins à l'infection par *C. burneti* puisque 30 DML cobaye suffisent pour infecter quatre génisses sur quatre et déclencher une affection aiguë typique. Elle montre également l'importance de l'évolution chronique de la Fièvre Q capable de réduire chez les bovins la fécondité et l'évolution normale des gestations après insémination plus de huit mois après l'inoculation infectante.

Enfin, *C. burneti* peut survivre pendant une très longue durée, au moins égale à 20 mois, dans des gîtes ganglionnaires. *C. burneti* peut être éliminée par les mucus vaginaux, et aussi transmise de la vache au veau. Ces constatations rapprochent l'étiopathogénie de la Fièvre Q de celle de la brucellose, l'une et l'autre étant des maladies dues à des germes pathogènes à tropisme intra-cellulaire.

Ces premiers résultats incitent à recommander la mise en œuvre d'enquêtes épidémiologiques nombreuses et approfondies pour mieux connaître l'existence et l'incidence de la Fièvre Q chez les bovins.

Reçu pour publication en février 1973

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier MM. R. FENSTERBANK et M. DUBOIS pour les examens histologiques, et les analyses électrocardiographiques, MM. M. COURAULT, A. DIXNEUF, D. MUSSET pour les soins et observations sur les animaux en expérience, M^{lle} Ch. LE LOUEDEC pour la révision du manuscrit.

SUMMARY

EXPERIMENTAL Q FEVER IN CATTLE

Twelve heifers, eight to eleven months old, (tabl. 1), were inoculated by the intradermal route with 3 doses, $3, 3 \times 10^{-1}, 3 \times 10^{-2}$ ml of a suspension of *Coxiella burnetii* strain C 9 titrated to 3 000 lethal doses for the guinea pig per litre (DML guinea pig). A definite pneumonia was seen to be beginning from the 24th to 36th hour in all the animals, and after an acute phase of seven days developed towards a spontaneous cure. The growth of the heifers was not affected by the illness, but pulmonary and cardiac after-effects with one case of cardiac death have been observed.

Eleven heifers were inseminated at 16 months. Two aborted, three remained infertile, six have been normally fecund, two of which have been killed before term. The fecundity of normal gestation was six of the eleven (55 p. 100) against an analogous group of 43 out of 53 (81 p. 100).

After calving, or the same period of time, the heifers were killed; the calves were killed at birth.

During the acute phase, in the nasal and vaginal mucus; at parturition in the vaginal mucus and the colostrum; after autopsy in the glands and viscera of the cows and calves, *C. burnetii* was looked for by the colouration of Stamp, by immunofluorescence, by inoculation of the mouse and the guinea pig. One strain has been re-isolated from a retro-mammary gland of a cow; several strains have been recovered from the vaginal mucus, from several glands of cows and in one calf. All the examinations of colostrum have been negative.

The serological responses followed by microagglutination and by complement fixation became positive between the sixth and the thirteenth day after inoculation, then diminished progressively except at the time of calving or abortion when there are some rises. The reaction of complement fixation became negative 15 months after inoculation except in the group that received the highest dosage; the microagglutination reaction remained positive in the majority of cows until the end of the experiment.

РЕЗЮМЕ

Экспериментальная лихорадка Q крупного рогатого скота.

Двенадцати тёлкам от восьми до одиннадцати месяцев (табл. 1) ввели, внутрикожным путем, три дозы, $3, 3 \times 10^{-1}, 3 \times 10^{-2}$ мл. суспензии *Coxiella burnetii* штамма С₉, титрованные в 3.000 минимальных доз летальных для морской свинки (МЛД свинка) на мл... Признаки крупозной пневмонии появились у всех животных через сутки, полторы сутки, и после острой фазы в сем дней, наступило спонтанное выздоровление. Развитие тёлочек не было поколеблено болезнью (рис. 4); наблюдалось несколько случаев легочных и сердечных осложнений и один смертельный случай в следствии сердечных осложнений.

Одиннадцать тёлочек были искусственно оплодотворены после 16 месяцев. Из них у двух был выкидыш, три остались бесплодными, шесть нормально оплодотворены, двух убили до срока (табл. 1). В шести случаях на одиннадцать, оплодотворение дало нормальную беременность (55 на 100), тогда как в аналогичной группе то же явление наблюдается в 43 случаях на 53 (81 на 100).

После отёла, или в тот же период, коров убили, телят же убили при рождении.

Méthodes de coloration Stamp immunofluorescentielles, par inoculation aux souris ou aux cochons, par recherche de *C. burneti* dans les sécrétions nasales et vaginales; au moment de la parturition, dans les sécrétions vaginales et dans le colostrum; après l'ouverture des foyers et des organes des vaches et des veaux. À partir de la glande mammaire d'une des vaches on a isolé un nouveau type; à partir des sécrétions vaginales et de plusieurs glandes des vaches et d'un des veaux on a isolé plusieurs types. Tous les types ont été trouvés négatifs.

Les réactions sérologiques ont été observées par les méthodes de microagglutination et de fixation du complément, elles deviennent positives entre le sixième et le treizième jour après l'inoculation, après quoi elles diminuent progressivement, sauf pendant la période de la parturition ou de l'avortement, quand on remarque une certaine intensification de la réaction. Au quinzième jour après l'inoculation, la réaction de fixation du complément devient négative, comme dans le groupe où les animaux ont reçu une dose plus élevée; la réaction reste positive chez la majorité des vaches jusqu'à la fin de l'expérience.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BABUDIERI B., 1959. Q Fever: a zoonosis. *Adv. veter. Sci., U. S. A.*, **5**, 81-182.
- BADIALI L., 1952. Infezione sperimentale da *C. burnetii* nei bovini. *Zooprofilassi*, **7**, 155-167 (in *Veter. Bull., G.-B.*, 1953, **23**, Abstr. 453).
- BELL E. J., PARKER R. R., STOENNER H. G., 1949. Q Fever. Experimental Q Fever in cattle. *Amer. J. public Health*, **39**, 478-484.
- BLANC G., MARTIN L. A., BRUNEAU J., 1949. Q Fever expérimentale de quelques animaux domestiques. *Ann. Inst. Pasteur, Fr.*, **77**, 99-107.
- DERRICK E. H., SMITH D. J. W., BROWN H. E., 1940. Studies in the epidemiology of Q Fever. 6. The susceptibility of various animals. *Austral. J. exper. Biol. med. Sci.*, **18**, 409-413.
- DIAZ R., LEVIEUX D., 1972. Rôle respectif en sérologie de la Brucellose bovine des antigènes et des immunoglobulines G₁ et G₂ dans les tests d'agglutination, de Coombs et au Rose Bengale ainsi que dans le phénomène de zone. *C. R. Acad. Sci., Fr.*, **274**, 1593-1596.
- DUBOIS M., 1965. Notes de cardiologie clinique. XI. Péricardite traumatique et ECG. *Rec. Méd. vétér. Éc. Alfort, Fr.*, **141**, 715-717.
- DUBOIS M., CAUCHY L., 1962. Notes de cardiologie clinique. V. Fièvre aphteuse et cardiopathies des bovins d'épreuve. *Rec. Méd. vétér. Éc. Alfort, Fr.*, **138**, 941-951.
- FISER P., ORMSBEE R. A., 1968. The antibody response to antigens of *Coxiella burnetii*. *Zbl. Bakt. Parasitenkd Infekt.-Krankh. Hyg., 1, Dtsch.*, **206**, 321-329.
- GIBERT P., 1955. Recherches à propos de la Fièvre Q dans l'espèce bovine. *Rev. Méd. vétér., Fr.*, **106**, 299-304.
- GIROUD P., CAPPONI M., 1966. *La Fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet*. Flammarion, Paris.
- GRANITOV V. M., 1971. Q rickettsiosis in wild and domestic animals in various landscape geographical zones of Altai region. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, **48** (4), 18-22.
- MURPHY A. M., 1970. The persistence of complement fixing antibodies to Q Fever (*Coxiella burnetii*) after infection. *Med. J. Austral.*, **1**, 1148-1150.
- ORMSBEE R. A., 1951. A biochemical study of experimental Q Fever infections in the bovine mammary gland. *Publ. Health Rep., U. S. A.*, **66**, 1685-1693 (in *Veter. Bull., G.-B.*, 1953, **23**, Abstr. 127).
- PARKER R. R., BELL E. J., LACKMAN D. B., 1948. Experimental studies of Q Fever in cattle. I. Observations on four heifers and two milk cows. *Amer. J. Hyg.*, **48**, 191-206.
- PITRE J., 1960. Les rickettsioses des bovidés et équidés dans le département du Calvados. *Bull. Acad. vétér., Fr.*, **33**, 459-462.
- PLOMMET M., RENOUX G., PHILIPPON A., LORENTZ C., GESTIN J., 1970. Brucellose bovine expérimentale. I. Comparaison de l'efficacité des vaccins B 19 et H 38. *Ann. Rech. vétér., Fr.*, **1**, 189-201.
- RENOUX G., 1969. Interférences chez la souris de l'infection par *Coxiella burnetii* avec la résistance non spécifique ou l'immunité contre l'épreuve par *Brucella abortus*. *C. R. Acad. Sci., Fr.*, **269**, 1467-1469.
- RENOUX G., PLOMMET M., PHILIPPON A., 1971. Microréactions d'agglutination et de fixation du complément pour le diagnostic des Brucelloses. *Ann. Rech. vétér., Fr.*, **2**, 263-269.

- SEIGNEURIN J.-M., CAPPONI M., DE BOCK F., GROS C., 1972. Essai de localisation dans les immunoglobulines G et M des anticorps anti- « *Rickettsia conori* » et anti- « *Rickettsia burneti* » chez le Lapin. *Ann. Inst. Pasteur, Fr.*, **123**, 95-108.
- SEIGNEURIN R., DUBORGEL S., SEIGNEURIN J.-M., REYDELLET M., CANNEPIN R., 1966. Zoonoses rickettsiennes, néorickettsiennes et brucelliennes dans certaines régions des Alpes. *Bull. Acad. nation. Méd., Fr.*, **150**, 84-87.
- STOENNER H. G., 1951. Experimental Q Fever in cattle. Epizootologic aspects. *J. amer. veter. med. Ass., U. S. A.*, **118**, 170-174.
- STOENNER H. G., 1953. Observations on the epizootiology of bovine Q Fever. *Proc. XVth internation. veter. Congr., Stockholm*, **1**, 290-295 et 228.
- STOENNER H. G., LACKMAN D. B., 1952. The role of the milking process in the intraherd transmission of Q Fever among dairy cattle. *Amer. J. veter. Res., U. S. A.*, **13**, 458-465.
- ZOTOV A. P., CHUMAKOV M. P., MARKOV A. A., STEPANOVA N. I., PETROV A. N., 1956. Experimental reproduction of Q Fever and serological investigations. *Veterinarija, S. S. S. R.*, **33** (7), 44-53.
-