

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 13 juillet 2010

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à une auto-saisine concernant les risques pour l'homme associés
à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru
issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques
et à l'intérêt de la pasteurisation du lait issu de ces troupeaux**

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 19 février 2010 d'une demande d'avis relatif aux risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques et à l'intérêt de la pasteurisation du lait issu de ces troupeaux.

2. CONTEXTE

L'Afssa s'est prononcée dans plusieurs documents sur les risques pour l'homme liés à la consommation de lait cru (ou de produits dérivés) issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques.

Considérant les difficultés d'interprétation de certains de ces documents dans un contexte de manque de données et donc d'incertitude scientifique ;

Considérant les épizooties et épidémies de fièvre Q décrites aux Pays-Bas depuis 2006 ;

Considérant les expressions cliniques de la fièvre Q parfois graves chez l'homme (avortements, endocardites, méningo-encéphalites) ;

Considérant que le projet d'arrêté relatif aux conditions de production et de mise sur le marché de lait cru de bovins, de petits ruminants et de solipèdes domestiques destiné à la consommation humaine directe qui a reçu un avis favorable de l'Afssa le 29 juin 2009, ne comporte pas de dispositions d'interdiction de commercialisation de lait cru issu d'un troupeau cliniquement infecté de fièvre Q ;

Considérant que la fièvre Q est un sujet de préoccupation sanitaire et de travaux communautaires en Europe, en particulier de l'ECDC et de l'EFSA (EFSA, 2010)¹ ;

En se restreignant à la problématique de la transmission humaine de *C. burnetii* par voie digestive et ses conséquences potentielles en termes de santé publique et de recommandations de gestion, l'Afssa s'est auto-saisie des questions suivantes :

- Les données bibliographiques, les données de surveillance en élevage ou les données cliniques, les plus récentes permettent-elles d'évaluer, plus précisément que dans les avis précédemment émis, les risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de

¹ EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW); Scientific Opinion on Q Fever. EFSA Journal 2010; 8(5):1595. [114 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1595. Available online: www.efsa.europa.eu

produits transformés à base de lait cru provenant de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques ?

- Ces données permettent-elles de recommander des investigations complémentaires et des travaux de recherche nécessaires à l'évaluation du risque sanitaire ?
- Permettent-elles de proposer des mesures de gestion, l'une d'elles pouvant être la pasteurisation du lait provenant de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques ?

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisés (CES) « Microbiologie » réuni les 14 avril et 1^{er} juillet 2010 et par le CES « Santé animale » réuni les 7 avril et 7 juillet 2010. Un appui scientifique et technique a été réalisé par l'unité Appréciation quantitative du risque en microbiologie et santé animale (AQR-MSA).

L'expertise s'est appuyée sur les données scientifiques publiées depuis 2004 concernant (a) la prévalence inter- et intra- troupeaux des animaux infectés avec et sans signes cliniques, (b) les épidémies, (c) la prévalence des séroconversions dans les populations humaines avec et sans signes cliniques.

Une liste de questions a également été adressée au directeur de l'Unité des Rickettsies du Centre National de Référence des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella*. Les éléments de réponse fournis ont fait l'objet de discussions entre les rapporteurs.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est fondé sur l'avis des Comités d'experts spécialisés « Microbiologie » et « Santé animale » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

4.1. Rappel des informations relatives à cette problématique dans les précédents avis de l'Afssa

Dans un rapport de décembre 2004, le CES « Santé Animale » a évalué le risque lié à la consommation humaine de lait cru provenant d'animaux infectés par *Coxiella burnetii* de : « nul à négligeable » pour la population normale et « négligeable » pour la population présentant des facteurs aggravants (femmes enceintes, patients souffrant de valvulopathie cardiaque ou immunodéprimés) » (Afssa, 2004).

Dans un avis du 29 février 2008 relatif aux critères microbiologiques exigibles pour le lait cru de bovin livré en l'état et destiné à la consommation humaine, le CES « Microbiologie » concluait que « *Coxiella burnetii* est transmis à l'homme par inhalation. La transmission par ingestion a été suspectée il y a plus de cinquante ans sur la base d'associations épidémiologiques. Toutefois, cette suspicion est infirmée par les données plus récentes (Afssa, 2004; Cerf et Condron, 2006). Il ne paraît donc pas utile d'instaurer une surveillance des laits crus pour *C. burnetii* au moyen d'un critère microbiologique. ».

Enfin, dans un avis du 25 juillet 2008 sur un projet d'arrêté relatif aux conditions de production et de mise sur le marché de lait cru et de la crème crue de bufflonnes, de petits ruminants et de solipèdes domestiques destinés à la consommation humaine (saisine 2007-SA-0160), il était conclu que : « L'agent de la fièvre Q (*Coxiella burnetii*) est largement présent en France chez les petits ruminants. La contamination humaine se fait toutefois essentiellement par voie respiratoire, la voie digestive à partir de produits laitiers non pasteurisés étant rarement mise en cause. ».

Les deux derniers avis portant sur les critères microbiologiques ont donné lieu à des difficultés d'interprétation. Dès le début de l'expertise, il a été convenu qu'il fallait interpréter la phrase de l'avis du 29 février 2008 : « Toutefois, cette suspicion est infirmée par les données plus récentes » de la façon suivante : « Toutefois les épidémies survenues depuis une cinquantaine d'années ont toutes été attribuées à l'inhalation ».

4.2 Bilan des connaissances acquises depuis 2004

4.2.1 Réservoir animal, excrétion, prévalence et survie de *Coxiella burnetii* dans le lait

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire due à *Coxiella burnetii*, bactérie à Gram négatif, dont la multiplication n'a lieu qu'en situation intracellulaire. *C. burnetii* existe dans la cellule hôte sous trois formes morphologiquement et métaboliquement distinctes, dont les SDC (« Small Dense Cell ») qui pourraient être assimilées à des pseudo-spores car extrêmement résistantes dans le milieu extérieur, notamment le lait, et aux agents de désinfection.

4.2.1.1 Réservoir animal

Une large gamme d'espèces animales a été identifiée comme réservoir pour *C. burnetii*, incluant les mammifères, les oiseaux, les arthropodes (tiques). Les moutons et les chèvres sont le plus fréquemment impliqués comme source de l'infection humaine (Rodolakis, 2006).

Depuis le rapport de 2004 (Afssa, 2004), aucune enquête nationale n'a été conduite pour estimer la séroprévalence ovine, caprine et bovine de la fièvre Q. Seules des données départementales ou régionales sont disponibles chez les ruminants domestiques, avec des différences géographiques, chronologiques mais aussi méthodologiques. Ainsi, pour les caprins, les études de (Dubuc-Forfait *et al.*, 2009) et (Chaillon *et al.*, 2008) montrent une séroprévalence chez l'animal pouvant varier de 32% à 88%.

Par ailleurs, aucune étude représentative n'a été menée en France pour estimer la prévalence de la maladie clinique chez les animaux.

4.2.1.2 Excrétion

Des travaux récents précisent les voies et les niveaux d'excrétion de *C. burnetii* par les ruminants domestiques. Quelle que soit l'espèce, les femelles infectées excrètent une grande quantité de coxielles dans les produits de parturition ou d'avortement, et en moindre quantité dans le lait et les sécrétions vaginales. Cette excrétion peut persister de quelques semaines à plusieurs mois dans le mucus vaginal, les fèces et surtout le lait, même après une parturition normale (Arricau-Bouvery et Rodolakis, 2005; Rodolakis, 2009). Un épisode d'avortements signe *a fortiori* un nombre élevé d'animaux excréteurs dans un élevage (Rousset *et al.*, 2007). Les voies et niveaux d'excrétion varient selon les espèces. Ainsi :

- Chez les vaches laitières :
 - issues de troupeaux infectés dans lesquels des animaux ont présenté des signes cliniques : aucune voie prédominante d'excrétion n'a été identifiée. Néanmoins chez les animaux qui avortent, *C. burnetii* est trouvé en beaucoup plus grande quantité dans les produits d'avortement que dans le lait ; d'après (Guatteo *et al.*, 2006), 45 % des animaux dans les troupeaux infectés excrètent la bactérie par au moins une des trois voies : mucus vaginal, fèces, lait ;
 - issues de troupeaux infectés sans signes cliniques, presque 40% des vaches excrètent *C. burnetii*, essentiellement dans le lait (Rodolakis *et al.*, 2007), de façon continue ou intermittente et pendant plusieurs mois. Ainsi, aux Etats-Unis, l'analyse du lait de tank, pendant trois années consécutives, a mis en évidence une prévalence de 90% du germe dans le lait (Kim *et al.*, 2005). Dans cette même étude et celle de (Beaudeau *et al.*, 2006), la concentration dans le lait, pour chaque animal a été estimée entre 10^1 et 10^4 bactéries/mL (à titre de comparaison l'excrétion dans le mucus vaginal lors d'avortement peut présenter de 10^8 à 10^{11} bactéries/ mL). L'étude de (Guatteo *et al.*, 2007) confirme la persistance de l'excrétion dans le lait.
- Chez les brebis laitières :

Dans les quelques élevages suivis, la bactérie est principalement excrétée dans les fèces et le mucus vaginal, et à un moindre niveau dans le lait (Rodolakis *et al.*, 2007). Ainsi, des échantillons de lait de tank issus de troupeaux de brebis laitières séropositifs étaient négatifs (Rodolakis, 2009).

- Chez les chèvres :

Les trois voies d'excrétion sont observées chez les chèvres symptomatiques ou non. L'excrétion dans le lait varie de 31% à 57% selon les études (Arricau-Bouvery *et al.*, 2005; Arricau-Bouvery *et al.*, 2003; Rodolakis *et al.*, 2007; Rousset *et al.*, 2009).

4.2.1.3. Prévalence et survie de *C. burnetii* dans le lait cru et les produits dérivés

Il n'existe pas de données quantifiées de prévalence de *C. burnetii* dans le lait cru commercialisé ou dans les produits transformés (fromages, beurre, crème).

C. burnetii se retrouve dans le lait et les produits laitiers sous forme de pseudo-spoires, très résistantes à la chaleur, la pression, la dessiccation ; elles peuvent rester viables dans ces produits pendant plusieurs mois (NABC, 2010). La pasteurisation du lait est efficace (Enright *et al.*, 1956, 1957a, b) mais celle de la crème est discutée (Juffs et Deeth, 2007). Les études sur la survie de *C. burnetii* dans les fromages au cours de l'affinage sont anciennes ; une survie de plusieurs semaines a été observée dans des fromages à pâte molle ((Sipka, 1959) cité dans (Afssa, 2004)), de quarante et un jours dans le beurre (Lerche, 1965) et une élimination lors de l'affinage dans certaines pâtes dures « Hartkäse » (Kästli, 1965a, b). Il n'existe pas de données nouvelles et ce genre de travaux devrait être confirmé par des essais avec des méthodes de quantification validées.

Au bilan, il apparaît nécessaire d'acquérir ou de préciser les connaissances sur :

- la situation épidémiologique des élevages de ruminants en France en séparant bien les troupeaux anciennement infectés des troupeaux excréteurs ;
- la résistance/survie dans le lait et les produits laitiers transformés selon leur nature (pH) et les procédés de traitement appliqués.

4.2.2. Fréquence de la maladie et de l'infection dans la population humaine

La contamination de l'homme par les animaux est étroitement liée à la prévalence de l'infection chez ces espèces et essentiellement liée à la voie aérienne. La maladie est plus fréquente dans la population active de 30 à 60 ans, et chez l'homme (Maurin et Raoult, 1999; Tissot *et al.*, 1992) avec une incidence maximale au printemps et au début de l'été (InVS, 2009).

La fréquence de la maladie n'est pas connue avec précision et il existe probablement d'importantes variations régionales liées à l'exposition aux ruminants.

Les études récentes de séroprévalence de *C. burnetii* chez l'homme montrent une proportion notable de séropositivité dans les populations étudiées sans signes cliniques avérés, plus importantes chez :

- les hommes (Monno *et al.*, 2009),
- les personnes en contact avec des animaux (Dorko *et al.*, 2008a; Dorko *et al.*, 2008b; Gozalan *et al.*, 2010; Kilic *et al.*, 2008; Maltezou *et al.*, 2004; Monno *et al.*, 2009), particulièrement des chèvres (Chang *et al.*, 2009; Dorko *et al.*, 2008b), la séropositivité pouvant atteindre les 100% chez certaines catégories telles que les vétérinaires,
- les personnes vivant dans des zones rurales.

Le CNR des rickettsies (Unité des rickettsies, Marseille) a évalué l'incidence annuelle de l'infection dans le sud de la France entre 0,1 et 1 pour 1 000 (Maurin et Raoult, 1999; Tissot *et al.*, 1992). Raoult D. (communication personnelle) signale une augmentation constante du nombre de cas de fièvres Q aiguës et chroniques diagnostiquées par le CNR de 1985 à 2009.

Au bilan, on observe dans la population humaine des cas de séropositivité vis-à-vis de *C. burnetii* sans antécédent de fièvre Q clinique. Ces situations correspondent probablement à des séroconversions entraînées par des infections inapparentes. En l'absence actuelle de données précises relatives au contexte clinique de la séroconversion humaine, la signification de cette situation devrait être investiguée.

Il serait également intéressant de mieux cerner la situation épidémiologique française tant par des enquêtes de séroprévalence dans différentes populations que par l'investigation systématique des voies d'exposition possibles des cas cliniques recensés.

4.2.3. Voies de transmission à l'homme

La transmission de *C. burnetii* à l'homme se produit de manière majoritaire par :

- voie aérienne lors de contact direct dans le cadre professionnel avec des chèvres, des moutons et des bovins, en particulier durant les mises-bas ainsi qu'avec les produits animaux dans les abattoirs *via* les aérosols créés à partir de la peau, la laine, etc. ;
- voie aérienne chez des personnes vivant à proximité des foyers d'infection animale ou lors de visites occasionnelles de fermes ou tous autres endroits où la transmission par aérosols est possible. A noter que la présence de *C. burnetii* dans des supports inertes tels que les sols des camions, les sacs de transport et sa résistance dans des milieux hostiles augmentent les chances d'expositions occasionnelles ;
- de manière sans doute exceptionnelle, par voie digestive lors de la consommation de lait ou produits laitiers contaminés.

Les conséquences de la transmission par le lait restent cependant très difficiles à démontrer. Des études anciennes ont montré une séroconversion après ingestion de lait cru contaminé sans signe clinique (Benson *et al.*, 1963; Krumbiegel et Wisniewski, 1970). De plus, des études épidémiologiques ont rapporté des cas humains de maladie clinique liés à l'ingestion de lait cru et de fromages au lait cru, mais la méthodologie ne permettait pas d'exclure une contamination par voie aérienne (Fishbein et Raoult, 1992; Marmion et Stoker, 1958). A noter qu'une étude rapporte aussi une corrélation entre fièvre Q et consommation de fromages alors qu'ils étaient pasteurisés (Hatchette *et al.*, 2001).

En France, l'investigation des quatre épisodes d'épidémies et de cas groupés de fièvre Q observés entre 1996 et 2007 (Armengaud *et al.*, 1997; Carrieri *et al.*, 2002; InVS, 2003, 2005, 2009), a montré que ces contaminations faisaient suite à l'inhalation d'aérosols contaminés émis par des troupeaux de ruminants, en particulier lors de périodes de mises bas. La consommation de produits laitiers au lait cru de vache, de chèvre ou de brebis n'a jamais été incriminée. Aucune nouvelle donnée épidémiologique sur le rôle de la transmission par voie orale dans l'apparition d'infection à *C. burnetii* n'est disponible.

Contrairement à la voie aérienne pour laquelle l'exposition à quelques micro-organismes (10 ou moins) peut entraîner la maladie (Bayer, 1982; Harrison *et al.*, 1990; Johnson Iii et Kadull, 1966; Tigertt *et al.*, 1961), il est communément admis que, par la voie orale, des doses « modérées » n'induisent pas de maladie clinique (Madariaga *et al.*, 2003). Cependant, aucune donnée sur la relation dose-réponse par voie orale n'est disponible. De même, aucune étude ne permet d'expliquer pourquoi alors que l'infection par voie orale semble possible, aucun cas de maladie chez l'homme n'a jusqu'ici été rapporté suite à la contamination par voie alimentaire.

Une séroconversion chez l'homme traduit cette réponse immunitaire humorale mais ne préjuge pas du devenir de la bactérie dans l'organisme. Celle-ci pourrait avoir provoqué une infection fugace suivie de son élimination, ou au contraire persister à bas bruit dans certaines cellules et certains sites de l'organisme sans entraîner d'évènements pathologiques. Compte tenu de l'enjeu potentiel en termes de santé publique, ce point devrait être élucidé.

Au bilan, des études approfondies, passant notamment par le développement de modèles animaux, seraient nécessaires pour mieux appréhender la physiopathologie de l'infection par *C. burnetii*. Afin de résoudre les inconnues qui persistent sur la contamination par voie orale, il serait en particulier nécessaire d'examiner :

- le devenir des bactéries ingérées (capacité de survie, capacité d'invasion des épithéliums digestifs) ;
- la relation dose-réponse ;
- la réaction immunitaire de l'hôte.

5. CONCLUSION

Le lait cru des ruminants est fréquemment contaminé par *C. burnetii*. Cependant, s'il y a des manifestations cliniques chez l'homme liées à la contamination par voie digestive, elles sont rarissimes, alors que celles liées aux contaminations survenant par la voie aérienne sont fréquentes. Par ailleurs, la contamination de l'homme par voie digestive peut parfois entraîner une réponse immunitaire (traduite par une séroconversion), tendant à indiquer que la bactérie ingérée a pu pénétrer la muqueuse digestive. La physiopathologie de l'infection et la réponse immunitaire à *C. burnetii* devraient faire l'objet d'investigations.

Les données bibliographiques, les données de surveillance en élevage ou les données cliniques les plus récentes ne permettent pas d'évaluer, plus précisément que dans les avis précédemment émis, les risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques.

En conséquence, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en accord avec le rapport de l'Afssa de décembre 2004, et en utilisant la nomenclature adoptée en 2008 par le CES « Santé animale »², considère le risque de maladie lié à l'ingestion de lait cru et de produits dérivés issus de ruminants infectés par *C. burnetii* comme :

- nul à quasi-nul (soit 0 à 1 sur une échelle de 10 niveaux) pour la population générale ;
- minime (soit 2 sur une échelle de 10 niveaux) pour des personnes qui présentent des facteurs aggravants (femmes enceintes, patients souffrant de valvulopathie ou immunodéprimés) susceptibles de faire des complications.

L'Anses n'estime pas nécessaire d'appliquer des mesures systématiques de pasteurisation du lait cru issu de troupeaux atteints de fièvre Q.

L'Anses rappelle l'importance des recommandations générales pour réduire l'ensemble des risques microbiologiques présentés par le lait cru. L'Agence recommande notamment un étiquetage du lait cru vendu en l'état permettant d'informer les populations à risque (très jeunes enfants, femmes enceintes, personnes immunodéprimées).

Tels sont les éléments d'analyse que l'Agence est en mesure de fournir en réponse à une auto-saisine concernant les risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques et à l'intérêt de la pasteurisation du lait issu de ces troupeaux.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Coxiella burnetii, fièvre Q, consommation, lait, produits laitiers

² Rapport « Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale » (2008) AFSSA : Maisons-Alfort

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afssa 2004. Fièvre Q : Rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants.
- Armengaud, A., Kessalis, N., Desenclos, J., Maillot, E., Brousse, P., Brouqui, P., Tixier-Dupont, H., Raoult, D., Provencal, P., Obadia, Y., 1997, Une épidémie urbaine de Fièvre Q, Briançon, France, mars - juin 1996. *Eurosurveillance* 2, 137.
- Arricau-Bouvery, N., Rodolakis, A., 2005, Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Veterinary Research* 36, 327-349.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., Rodolakis, A., 2005, Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine* 23, 4392-4402.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Lechopier, P., Rodolakis, A., 2003, Excretion of *Coxiella burnetii* during an experimental infection of pregnant goats with an abortive goat strain CbC1. *Annals of the New York Academy of Sciences* 990, 524-526.
- Bayer, R.A., 1982, Q fever as an occupational illness at the National Institutes of Health. *Public Health Reports* 97, 58-60.
- Beaudeau, F., Guatteo, R., Seegers, H., 2006, Voies d'excrétion de *Coxiella burnetii* par la vache laitière : implication pour le dépistage et la maîtrise de l'infection en élevage. *Epidémiologie et santé animale* 49, 1-4.
- Benson, W.W., Brock, D.W., Mather, J., 1963, Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. *Public Health Reports* 78, 707-710.
- Carrieri, M.P., Tissot-Dupont, H., Rey, D., Brousse, P., Renard, H., Obadia, Y., Raoult, D., 2002, Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21, 17-21.
- Cerf, O., Condron, R., 2006, *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: An early application of the precautionary principle? *Epidemiology and Infection* 134, 946-951.
- Chaillon, A., Bind, J.L., Delaval, J., Haguenoer, K., Besnier, J.M., Choutet, P., 2008, Aspects épidémiologiques de la fièvre Q humaine en Indre-et-Loire entre 2003 et 2005 et confrontation à la fièvre Q caprine. *Médecine et Maladies Infectieuses* 38, 215-224.
- Chang, C.-C., Lin, P.-S., Hou, M.-Y., Lin, C.-C., Hung, M.-N., Wu, T.-M., Shu, P.-Y., Shih, W.-Y., Lin, J.H.-Y., Chen, W.-C., Wu, H.-S., Lin, L.-J., 2009, Dec 8 [Epub ahead of print]. Identification of Risk Factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) Infection in Veterinary-Associated Populations in Southern Taiwan. *Zoonoses and Public Health*.
- Dorko, E., Kalinová, Z., Pilipčinec, E., 2008a, Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies among students of the faculty of medicine in Košice (Slovakia). *Folia Microbiologica* 53, 563-568.
- Dorko, E., Kalinová, Z., Weissová, T., Pilipčinec, E., 2008b, Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among employees of the Veterinary University in Košice, Eastern Slovakia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 15, 119-124.
- Dubuc-Forfait, C., Rousset, E., Champion, J.L., Marois, M., Dufour, P., Zerhaoui, E., Thiery, R., Sabatier, P., 2009, Démarche d'appréciation du risque d'excrétion de *Coxiella burnetii* dans les troupeaux caprins laitiers dans le sud-est de la France. *Epidémiologie et santé animale* 55, 117-136.
- EFSA, 2010, Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific opinion on Q fever. *EFSA Journal* 8, 1595[1114p].
- Enright, J.B., Sadler, W.W., Thomas, R.C., 1956, Observations on the thermal inactivation of the organism of Q fever in milk. *Journal of Milk and Food Technology* 19, 313-318.
- Enright, J.B., Sadler, W.W., Thomas, R.C., 1957a, Pasteurization of milk containing the organism of Q fever. *American journal of public health* 47, 695-700.
- Enright, J.B., Sadler, W.W., Thomas, R.C., 1957b, Thermal inactivation of *Coxiella burnetii* and its relation to pasteurization of milk. *Public health monograph* 54, 1-30.
- Fishbein, D.B., Raoult, D., 1992, A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47, 35-40.
- Gozalan, A., Rolain, J.M., Ertek, M., Angelakis, E., Coplu, N., Basbulut, E.A., Korhasan, B.B., Esen, B., 2010, Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 29, 465-469.
- Guatteo, R., Beaudeau, F., Berri, M., Rodolakis, A., Joly, A., Seegers, H., 2006, Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: Implications for detection and control. *Veterinary Research* 37, 827-833.
- Guatteo, R., Beaudeau, F., Joly, A., Seegers, H., 2007, *Coxiella burnetii* shedding by dairy cows. *Veterinary Research* 38, 849-860.
- Harrison, R.J., Vugia, D.J., Ascher, M.S., 1990, Occupational health guidelines for control of Q fever in sheep research. *Annals of the New York Academy of Sciences* 590, 283-290.
- Hatchette, T.F., Hudson, R.C., Schlech, W.F., Campbell, N.A., Hatchette, J.E., Ratnam, S., Raoult, D., Donovan, C., Marrie, T.J., 2001, Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland. *Emerging infectious diseases* 7, 413-419.
- InVS 2003. Investigation sur des cas groupés de fièvre Q, Montoisson (Drôme). Rapport d'investigation. (Institut de Veille Sanitaire).

- InVS 2005. Épidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie), juin-septembre 2002. Rapport d'investigation. (Institut de Veille Sanitaire).
- InVS 2009. Investigation de cas groupés de fièvre Q – Florac, 2007 (Saint-Maurice (Fra) Institut de Veille Sanitaire), p. 69p.
- Johnson Iii, J.E., Kadull, P.J., 1966, Laboratory-acquired Q fever. A report of fifty cases. The American Journal of Medicine 41, 391-403.
- Juffs, H., Deeth, H., 2007, May, In Scientific Evaluation of Pasteurisation for Pathogen Reduction in Milk and Milk Products. Published by Food Standards Australia New Zealand. On FSANZ website at www.foodstandards.gov.au/srcfiles/Scientific%20Evaluation.pdf, 43-47.
- Kästli, P., 1965a, Die Milchhygienische Bedeutung des Q-Fiebers. Milchwissenschaft 91, 11-12.
- Kästli, P., 1965b, Q-Fieber und Milchhygiene. Milchwissenschaft 91, 257.
- Kilic, S., Yilmaz, G.R., Komiya, T., Kurtoglu, Y., Karakoc, E.A., 2008, Prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. New Microbiologica 31, 527-534.
- Kim, S.G., Kim, E.H., Lafferty, C.J., Dubovi, E., 2005, *Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples, United States. Emerging infectious diseases 11, 619-621.
- Krumbiegel, E.R., Wisniewski, H.J., 1970, Q fever in the Milwaukee area. II. Consumption of infected raw milk by human volunteers. Archives of Environmental Health 21, 63-65.
- Lerche, M., 1965, Lehrbuch der tierärztlichen Milchüberwachung. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.
- Madariaga, M.G., Rezai, K., Trenholme, G.M., Weinstein, R.A., 2003, Q fever: A biological weapon in your backyard. Lancet Infectious Diseases 3, 709-721.
- Maltezou, H.C., Constantopoulou, I., Kallergi, C., Vlahou, V., Georgakopoulos, D., Kafetzis, D.A., Raoult, D., 2004, Q fever in children in Greece. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 70, 540-544.
- Marmion, B.P., Stoker, M.G., 1958, The epidemiology of Q fever in Great Britain; an analysis of the findings and some conclusions. British medical journal 2, 809-816.
- Maurin, M., Raoult, D., 1999, Q fever. Clinical Microbiology Reviews 12, 518-553.
- Monno, R., Fumarola, L., Trerotoli, P., Cavone, D., Giannelli, G., Rizzo, C., Ciceroni, L., Musti, M., 2009, Seroprevalence of Q fever, brucellosis and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, Southern Italy. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 16, 205-209.
- NABC, 2010, National Agricultural Biosecurity Centre, Kansas State University. <http://nabc.ksu.edu/content/factsheets/category/Q%20Fever>.
- Rodolakis, A., 2006, Q fever, state of art: Epidemiology, diagnosis and prophylaxis. Small Ruminant Research 62, 121-124.
- Rodolakis, A. 2009. Q fever in dairy animals (Annals of the New York Academy of Sciences), pp. 90-93.
- Rodolakis, A., Berri, M., Héchard, C., Caudron, C., Souriau, A., Bodier, C.C., Blanchard, B., Camuset, P., Devillechaise, P., Natorp, J.C., Vadet, J.P., Arricau-Bouvery, N., 2007, Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. Journal of Dairy Science 90, 5352-5360.
- Rousset, E., Berri, M., Durand, B., Dufour, P., Prigent, M., Delcroix, T., Touratier, A., Rodolakis, A., 2009, *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q fever-induced abortion in dairy goat herds. Applied and Environmental Microbiology 75, 428-433.
- Rousset, E., Duquesne, V., Russo, P., Thiéry, R., 2007, Fièvre Q : Problématiques et risques sanitaires. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France 160.
- Sipka, M., 1959, Überleben von *Rickettsia burnetii* in Käse. Ref.Vet.Bull. 29, 112.
- Tigertt, W.D., Benenson, A.S., Gochenour, W.S., 1961, Airborne Q fever. Bacteriological reviews 25, 285-293.
- Tissot, D.H., Raoult, D., Brouqui, P., Janbon, F., Peyramond, D., Weiller, P.J., Chicheportiche, C., Nezri, M., Poirier, R., 1992, Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. The American Journal of Medicine 93, 427.