RépubliqueAlgérienneDémocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement Supérieuret de la RechercheScientifique

Université Dr. Yahia Farès de Médéa

Faculté des Sciences

Mémoire de fin détude

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Option : Immunologie et Maladies Infectieuses

Enquête épidémiologique de la brucellose humaine dans la wilaya de Médéa : conséquences d'infection et mesures thérapeutique

Présenté par :

FERRAHI Khadra

SALHI Amel

Evalué par :

Le promoteur : professeur.OUMOUNA.Mustapha

Le co-promoteur :Dr.HAROUN.Mohammed.Anis

Président du jury :Dr.BACHEN Mohammed Sadek MCA université de Médéa

Examinateur : Dr.KHAMES Maamer MCA université de Médéa

Remerciement

*Mes remerciement vont d'abord à**Mr OUMOUNAMoustapha**qui a accepté de nous prendre sous son aile pour diriger notre mémoire, je la remercie vivement pour l'aide qu'elle nous a apporté tout au long de ce travail.*

*Je tiens également, à remercier notre copromotoure**Mr.Haroune Anis** pour tous ses efforts et son aide pendant la réalisation de notre travail*

*Je tiens également, à remercier les membres de jury**Mr. KHAMESMamar**et **Mr. BACHEN Mohammed** d'avoir honoré cette soutenance afin d'évaluer et de juger le présent travail.*

J'aimerais également remercier la direction de la santé publique ; service de prévention ; bureau des maladies transmissibles et non transmissibles qui ont accepté de partager ouvertement leur savoir avec nous sur tous

Mme Boukfoussa Fatima Zohra

Un merci spécial à la direction des intérêts agricoles et leur coopération avec nous sur tous

***Mme MOSSOUS**.*

A tous les Responsables Administratifs et Scientifiques de l'Université Yahia FARES de Médéa, nous leur présentons nos vifs remerciements et notre sincère gratitude.

Dédicace

Je remercie le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience d'achever ce projet.

Je Dédie ce modeste travail accompagné d'unprofond amour.

Spécialement à mes chers parents qui me sont les plus chères:

Mohammed et Donia qui n'ontjamais cessé, de formuler des pierres à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Très chère maman, je ne vous remercierai jamais assez pour vos actes.
À mon très cher père Mohammed ma plus grande fierté qui a toujours été là pour moi et qui m'a trop aidé et supporté dans les moments difficiles.
Que Dieu tout puissant vous donne santé et longue vie vous protégé et vous garde pour moi.

À mon frère: Mustapha.

À mes sœurs:Nassira, Fatima, Djahida et leurs enfants(Nadia,Mounia,Yasmin)

À ma petite sœur: Ratiba

À mon grand-père et à toute la famille SALHI sans exception.

À toute mes meilleurs amis:Ben yahia Amina,Miloudi Siham,Boudjedjou Somia,Bouichria Naima,Boudiba Fatima,Khldoumi Maroua, GhaziChaima, Rachida et Imen,Hadoun Kheira,Hadibi Djoumana et Zoubiri Imen.

À tous mes éléves de 2S2, 1S1surtous (Mohammed,djawad,Zakaria,Abdou,kheir Eddin)

À mon binôme:**Khadra Ferrahi**

A tous qui nous ont aidés de loin et de prés.

AMEL SALHI

Dédicace

Je dédie ma graduation à la ma mère de la bien-aimée du cœur et de l'âme, dont le nom était gravé sur le mur de mon cœur, qui m'a élevé, enseigné et veillé pour mon confort et ma réussite, qui m'a soutenu dans mon moments difficiles de toute ma vie. Merci, cher cœur et âme, et la chose la plus précieuse que j'ai, que Dieu vous garde et prolonge votre vie, si Dieu le veut .Ensuite, je dédie mon diplôme à mon cher père, qui était mon soutien, que Dieu prolonge sa vie, si Dieu le veut .Ensuite, je dédie mon diplôme à ma chère amie et sœur, bouchra .Puis à mon amie et bien-aimée Karima qui s'est tenue à mes côtés

Et à mes frères, ma sœur et ma chère belle-sœur Alors à mes petits bien-aimés, Retaj Wassim . Abd al-Rahman. sodjoud . malek

À mon binôme: Amel salhi

LISTE DES ABREVIATIONS

- ***B. canis :*** *Brucella canis*
- ***B. melitensis :*** *Brucella melitensis*
- ***B. ovis :*** *Brucella ovis*
- ***B. suis :*** *Brucella suis*
- ***B. abortus :*** *Brucella abortus*
- **T.E.T :** Tétracyclines
- **R.I.F :** Rifampicine
- **L.P.S:** Lipopolysaccharide
- **S:** Smooth

R: Rough **A.R.N:** Acideribonucléique

- **P.C.R:** Polymerase Chain Reaction
- **I.g.E:** Immunoglobuline E
- **I.g.A:** Immunoglobuline A
- **I.g.G:** Immunoglobuline G
- **I.g.M :** Immunoglobuline M
- **R.B :** Rose de Bengale
- **E.L.I.S.A:** Enzym Linked ImmunoSorbent Assay
- **F.C :** Fixation du complément
- **E.A.T :** Epreuve à l'antigène tamponné
- **% :** Pourcentage **D.S.A:** Direct Selling Association
- **ADN :** Acide désoxyribonucléique
- **ARN :** Acide ribonucléique
- **Ag :** Antigène
- **APC :**Cellule Présentatrice d'Antigène
- **B :**Brucella
- **BK :** bacille de Koch
- **BCV :**Brucella containing-vacuole
- **C° :**CELSUS
- **C M H :**Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **C R P :** Protéine C réactive

- **CPA :** Cellule présentatrice d'antigène
- **EAT :** Épreuve à l'Antigène Tamponné
- **ELISA:** Indirect Enzyme-Linked Immuno Sorbant Assay
- **F.A.O :** Food & Agriculture Organisation
- **IFI :** Immunofluorescence indirecte
- **IFNɣ :** Interféron gamma
- **IL :** Interleukine

IDR : Intra-dermo réaction

- **LAMP :** Lysosome-Associated Membrane Proteins.
- **OMS :**Organisation Mondiale de la santé
- **OIE :**Organisation internationale des épizooties
- **PAMP :** Pathogen Associated Molecular Patterns des micro-organismes.
- **PCR :**Polymérase Chain Réaction
- **RFC :** Réaction de Fixation du Complément
- **SAW :**Séro Agglutination de Wright

- **LAMP :** Lysosome-Associated Membrane Proteins.
- **OMS :**Organisation Mondiale de la santé
- **OIE :**Organisation internationale des épizooties
- **PAMP :** Pathogen Associated Molecular Patterns des micro-organismes.
- **PCR :**Polymérase Chain Réaction
- **RFC :** Réaction de Fixation du Complément
- **SAW :**Séro Agglutination de Wright

- **TRB :** Test au Rose Bengale
- **Th1:** Lymphocyte T helper 1
- **Th2:** Lymphocyte T helper 2
- **TLR:**Toll Like Receptor
- **TNFα :**Tumour Necrosis Factor α
- **TAT :** Test d'agglutination en tube.

Liste des figures

Figure01 : Cycle de l'épidémiologie

Figure 02 : schéma de structure des études épidémiologique

Figure03 : Schéma générale d'une étude transversale

Figure04 : Schéma générale de l'étude de cohorte

Figure 05 : *Brucella de coloration de gram*

Figure 06 : *Trafic intracellulaire des Brucella dans la cellule hôte*

Figure0 7 : Voies de contamination de brucellose chez l'Homme

Figure 08 : Schéma de la réponse immunitaire contre *Brucella*

Figure 09 : Localisation des troubles brucelliques

Figure01 : Cycle de l'épidémiologie

Figure 02 : schéma de structure des études épidémiologique

Figure03 : Schéma générale d'une étude transversale

Figure04 : Schéma générale de l'étude de cohorte

Figure 05 : *Brucella de coloration de gram*

Figure 06 : *Trafic intracellulaire des Brucella dans la cellule hôte*

Figure0 7 : Voies de contamination de brucellose chez l'Homme

Figure 08 : Schéma de la réponse immunitaire contre *Brucella*

Figure 09 : Localisation des troubles brucelliques

Figure 10 : Culture de la *Brucella* sur milieux de culture gélosés

Figure 11 : Test de séro-agglutination en tube

Figure 12 : test rose Bengale

Figure 13 : Les antibiotique qui donné contre la brucellose comme traitement

Figure14: Cartes représentant l'incidence de la brucellose chez l'Homme dans le monde Incidence humain pour 1 000 000 habitants (Adapté de (Hull and Schumaker 2018)

Figure 15 : avorton de bovin de 8 mois

Figure 16 : Bovin présentant un hygroma

Figure 17: Évolution des cas déclarés en fonctions des années des *(du 2014 au 2022)*

Figure18 : Evolutiondes cas déclarés *(du 2014 au 2022) Par EPSP*

Figure19 : Le *Pourcentage des cas de Brucellose Par EPSP*

Figure 20 : le pourcentage de cas de brucellose par commune de l'année 2021 au 2022

Figure 21 : Évolution *des cas de Brucellose Par tranche d'âge*
Figure23 : Evolution des cas de Brucellose par le sexe
Figure 24 : Evolution des cas de Brucellose par Mois

Liste des tableaux:

Tableau01 : Avantages et l'inconvénient des études de cohorte
Tableau02 : Les différentes espèces (nomenspecies) et biovars du genre Brucella, leurs caractéristiques épidémiologiques, et leur pouvoir pathogène chez l'homme
Tableau03 : Survie de brucella dans produits laitiers
Tableau04 : les techniques de diagnostic indirect et leurs caractéristiques
Tableau05 : Le nombre des cas de brucellose humaine déclarée du 2014 au 2022
Tableau0 6 : Le nombre des cas déclarés (du 2014 au 2022) Par EPSP
Tableau 0**7 :** Répartition des cas de Brucellose humaine par Commune
Tableau0 8 : Le nombre des cas de Brucellose Par Tranche d'age
Tableau0 9 : Le nombre des cas de Brucellose par Sexe
Tableau 10 : Le nombre des cas de Brucellose par Mois

Table des matières

Titre	Page
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
DEDICACE	
DEDICACE .	
REMERCIEMENTS	
LISTEDESABREVIATIONS	
LIST DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
TABLE DES MATIERES	
RESUME	
ABSTRACT	
ملخص.....	
INTRODUCTION	
Chapitre I:LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES	
1.Introduction……	05
2.Définition……	06
3.StructuresDes Etudes Epidémiologique…….....	06
4.EpidémiologieObservationnelle ……	06
4.1Les Etudes Descriptives ……..	07
4.1.1.Les Enquêtes Longitudinales(Cohortes) :……	07
4.1.2Les Enquêtes Transversales :…….	09
4.2 Les Etudes Analytiques …….	11
4.2.1Les Enquêtes De Cohortes :……	11
4.2.2 Les Enquêtes De Cas Témoins ……	12
4.2.3 Les Enquêtes Transversales ……	13
5.Epidémiologie Experimentale …….....	13
6. …….	
Chapitre II: La brucellose	

1 Définition de brucellose……..	17
2.Importance de la maladie ……	17
3**L'agent pathogène** ……...	**19**
3.1 Définition de brucelles……	19
3.2Caractères bactériologiques……	*19*
3.3Classification-taxonomie ……..	*20*
3.4Génome ……...	*22*
3.4Résistance et sensibilité …….....	***22***
3.5La survie de brucella dans les produits alimentaires……	*22*
3.6Facteurs de virulence……	24
3.7pathogénicité de brucella …….	24
4 **Transmission** ……..	**26**
4.1Les sources de contamination ……	26
4.2Modes de contamination ……	27
4.2.1 La contamination chez l' homme ……	27
4.2.2La contamination chez l'animale ……	28
4.3 Les Voies de pénétration ……	28
5 L'immunité……..	**29**
5.1L'immunité innée……	29
5.2L'immunité adaptative……	30
5.3Caractéristique de laréponseimmunitairevis-à-vis de *Brucella*……	31
6Symptômes de la brucellose…….	**32**
6.1Symptômes chez homme ……	32
6.2Symptômes chez l'animale……..	34
6.3Evolution et Complications de la maladie chez l'homme……	35
7.Diagnostic	***36***
7.1Diagnostic Direct(Bacteriologique)	**36**
7.1.1Hémocultures.....	36
7.1.2Diagnostic Moleculaire …….	37
7.2Diagnostic Indirect (sérologique) …….	**37**
7.2.1Serodiagnostic De Wright (Sw) …….	38

7.2.2ReactionA L'antigene Tamponnee (Card Test) ……	38
7.2.3Elisa	39
7.2.4La Reaction De Fixation Du Complement	39
7.2.5Réaction d'immunofluorescence……	39
7.2.6 Intradermo-réaction à la mélitine (IDR)……	40
8 Traitement……..	**41**
8.1En Medecine Humaine	41
8.1.1 Antibiothérapie ..... ……..	41
8.1.2Corticothérapie .....…	42
8.1.3 Chirurgie ..... ……	42
8.1.4 Anti-géno-thérapie	43
8.1.5Traitement d'une brucellose focalisée ..... …….	43
9 Prophylaxie …….	**43**
9.1Prophylaxie médicale……	43
9.2Prophylaxie sanitaire……	43
10 Prévention……..	**44**
10.1Prevention contre la brucellose animale ……	44
10.2Prevention contre la brucellose humaine ……	44
Chapitre III Epidémiologiede la brucellose animale et humaine En Algérie	
1.Introduction ……	47
2 Distribution de la brucellose ……..	48
2.1Dans le mande ……	48
2.2En Maghreb …….	49
3 Epidémiologiquede la brucellose en En Algérie …….	51
3.1 la brucellose animale ……	51
3.1 2la brucellose bovine …….	51
3.1 3la brucellose ovine et caprine ……	53
3.2 la brucellose humaine ……	54
Chapitre II: *Partie expérimentale*	
1.**Description Général De La Region D'etude**……	56
1.1 Le climat ……	56
1.2Démographie ……	56

2méthode	57
2.1 Définition de cas	57
2.2 Collecte des cas ……	58
3Presentation Résultats ..... ……	58
3.1Analyse des données	58
3.1 1Distribution annuelle des cas ..... ……	58
3.1.2RépartitionDes Cas Par EPSP ……	59
3.1.3Répartition Des Cas déclaré Par Commune……	61
3.1.4 Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge……	65
3.1 .5 Répartition des cas par sexe ..... ……	67
3.1.6 Répartition des cas de brucellose par mois ……	69
4 **Discussion** ……	70
Conclusion	74
Référence bibliographique	

Résumé :

La brucellose est une zoonose causée par des bacilles du genre Brucella. Les espèces les plus pathogènes sont B.militenisis et B.abrotus. Elle se transmet à l'homme par contact direct avec des animaux infectés ou indirectement par la consommation de produits laitiers crus ou non pasteurisés. Le risque de brucellose humaine ou animale (caprins et bovins) dans les départements de la wilaya de Médéa a été estimée à partir des données recueillies entre les années (2014 et 2022) sur la base des statistiques fournies par les Directions de la Santé et de l'Agriculture, où la wilaya a enregistré une augmentation significative du nombre de cas de brucellose au cours de l'année 2019 s'élevant à 178 cas, il a diminué au cours des années 2020 et 2021 en raison de la pandémie coronaLe sexe masculin occupait le pourcentage écrasant d'infection (62%), tandis que la maladie affectait fortement le groupe des jeunes âgés de 20 à 44 ans, à un taux de 43%.Les symptômes de la maladie chez l'homme se manifestent généralement par une chaleur fluctuante, des douleurs articulaires et une faiblesse générale.Une carte du danger de brucellose a été réalisée sur le territoire des régions de l'Etat de Médée.

Mots clés : brucellose, produits laitiers, vaches, chèvres, maladies humaines d'origine animale.

Abstract :

Brucelloses is a zoonotic disease caused by bacilli of the genus Brucella. The most pathogenic species are B.militenisis and B.abrotus. It is transmitted to humans through direct contact with infected animals or indirectly through consumption of raw or unpasteurized dairy products. The risk of human brucellosis or Animal (goats and cattle) in the départements of the wilaya of Médéa was estimated from the data collected between the years (2014 and 2022) based on the statistics provided by the Directorates of Health and Agriculture, where the wilaya recorded a significant increase in the number of cases of brucellosis during the year 2019 amounting to 178 cases, it decreased during the years 2020 and 2021 Because of the corona pandemic.The male sex occupied the overwhelming percentage of infection (62%), while the disease greatly affected the youth group between the ages of 20 to 44 years, at a rate of 43%.Symptoms of the disease in humans are generally manifested by fluctuating heat, joint pain and general weakness.A map of the danger of brucellosis has been completed on the territory of the regions of the state of Médéa.

Keywords: brucellosis, dairy products, cows, goats, human diseases of animal origin

الملخص

داء البر وسيلاهو مرض حيواني المنشأ تسببه عصيات من جنس البر وسيلا أكثر الأنواع المسببة للأمراض هي B.militenisisوB.abrotus.حيث ينتقل لإنسان عن طريق الاتصال المباشر مع الحيوانات المصابة أو بشكل غير مباشر عن طريق استهلاك منتجات الألبان الخام أو غير المبسترة، خطر داء البر وسيلات البشري أو الحيواني (الماعز والماشية) في دوائر ولاية المدية تم تقديره من البيانات التي تم جمعها بين عامي (2014و2022) استنادا إلى الإحصائيات المقدمة من طرف مديريتي الصحة والزراعة حيث سجلت الولاية ارتفاع كبير في عدد حالات داء البر وسيلا خلال سنة 2019 قدرها 178حالة ، انخفضت خلال سنتي 2020و2021 بسبب جائحة كورونا.احتل الجنس الذكري النسبة الساحقة للعدوى (62%)بينما مس المرض بشكل كبير فئة الشباب المتراوحة أعمارهم من 20إلى 44سنة بنسبة 43%.تتجلى أعراض المرض لدى الإنسان على العموم بحرارة متموجة، ألم بالمفاصل وضعف عام.تم إنجاز خريطة خطر البر وسيلا على أراضي مناطق ولاية المدية

الكلمات المفتاحية: داءالبر وسيلات، منتجاتالألبان، الأبقار، الماعز، أمراض بشرية حيوانية المنشأ.

Introduction

Introduction

La brucellose est une zoonose très contagieuse causée par le genre Brucella, une bactérie intracellulaire facultative à Gram négatif qui infecte un large éventail de mammifères Et pose de grands défis à la santé publique, en particulier dans les pays en développement. Elle est rarement mortelle, mais a des répercussions importantes sur l'économie de l'élevage en raison de la perte de production sur les marchés internationaux. La brucellose humaine est généralement transmise par des animaux infectés, des animaux de compagnie ou des animaux domestiques.Cette infections transmise à partir de diverses espèces animales à l'homme qui est un hôte accidentel, soit par voie cutanéomuqueuse (contact avec un animal infecté ou un objet contaminé), soit par voie digestive (ingestion d'aliments crus contaminés tels lait, produits lactés)(Li et al., 2020).

La maladie touche des personnes de toutes les tranches d'âge, hommes et femmes, dans le monde entier. La maladie est un problème majeur de santé publique dans le monde entier et l'un des principaux problèmes socio-économiques dans de nombreux pays en développement, en particulier dans le bassin méditerranéen, en Afrique du Nord et de l'Est, au Moyen-Orient, dans la péninsule arabique, dans le sous-continent indien et dans certaines parties de l'Amérique du Sud et de l'Asie centrale..(Almashhadany et al., 2022).

Dans le classement des pays les plus touchés par la brucellose humaine dans le monde, l'Algérie occupe le dixième rang. La brucellose humaine est la deuxième zoonose en Algérie, après la leishmaniose. Jusqu'à présent, la brucellose est un problème majeur de santé animale et humaine en Algérie, en particulier dans les zones rurales en raison des habitudes alimentaires telles que l'ingestion du lait cru et le contact étroit entre le réservoir animal et l'homme, y compris les bergers et leur famille, les ouvriers des abattoirs et les vétérinaires (Dahmani *et al.* 2018).

Une meilleure connaissance de l'épidémie est nécessaire pour une lutte efficace contre cette maladie et pour un meilleur contrôle.

Nous avons mis en œuvre cette étude dans la wilaya de Médéa, pour contribuer à caractériser cette maladie, par l'étude de son évolution et par le calcul de la prévalence annuelle des cas déclarés chez l'homme et l'animal (en basant sur les statistiques et les cas enregistrées au cours des 08 dernières années).

Notre travail comprend deux parties :

Introduction

-La première partie bibliographique composée de trois chapitres : L'étude épidémiologique, brucellose humaine, l'épidémiologie de la brucellose chez l'homme et l'animal en Algérie.

- La deuxième partie correspond à une étude statistique de la brucellose humaine de 2014 à 2022basée sur les données fournies par la direction de la santé et de la population (DSP) et une étude statistique de la brucellose animale de 2018 à 2022basée sur les données fournies par le service d'épidémiologie de la direction des services agricoles (DSA)de la wilaya de Médéa.

En raison de la propagation et la haute fréquence de la maladie ces derniers temps dans plusieurs points de l'Algérie, c'est ce qui a attiré notre attention. Nous aspirons savoir la situation épidémiologique de la brucellose dans notre wilaya et suivie les cas apparents. Pour cela une question se suppose:Quels sont les facteurs de risque associes à la transmission de la brucellose humaine et comment peuvent ils être identifies et prévenus de la manière efficace?

- Un étude épidémiologique, rétrospective à été réalisé :

-En évaluant les facteurs de risques potentiels tels que l exposition à de bétail infecté

-La consommation de produits laitiers non pasteurisés, ou encore la pratique hygiène.

L'objectif principal de notre enquête serait de contribuer à une meilleure compréhension de la transmission de la brucellose humaine et d identifie des mesuresefficaces pour prévenir la maladie.

ChapitreI :

Les Etudes Epidémiologiques

1 .Introduction

L'épidémiologie est l'étude de l'apparition de maladies dans les populations humaines. Les principales unités concernées sont des groupes de personnes, et non des individus séparés.et non des individus distincts. Penser en termes d'épidémiologie semble souvent étrangers aux cliniciens et autres professionnels de la santé, qui sont de santé, qui sont formés à penser aux problèmes uniques de chaque patient (Friedman, 1974).

L'épidémiologie fournit une base scientifique à la médecine .Elle se divise en trois branches.

La première, l'épidémiologie descriptive, a pour principale fonction de décrire les événements, les états de santé dans une population, de rechercher les facteurs pronostiques.

La deuxième, l'épidémiologie analytique ou explicative ou étiologique, cherche àmettre en évidence l'existence ou la non-existence d'un lien entre un facteur d'exposition et un état de santé.

Enfin, l'épidémiologie évaluative ou d'intervention (comparaisons de stratégies, études sur la prévention primaire ou secondaire...) permet d'observer l'évolution des états de santé, et ainsi de démontrer l'éventuelle efficacité d'une action de santé. Pourcela,l'épidémiologie se fonde sur des enquêtesou études épidémiologiques(Bousquet et al., 2004).

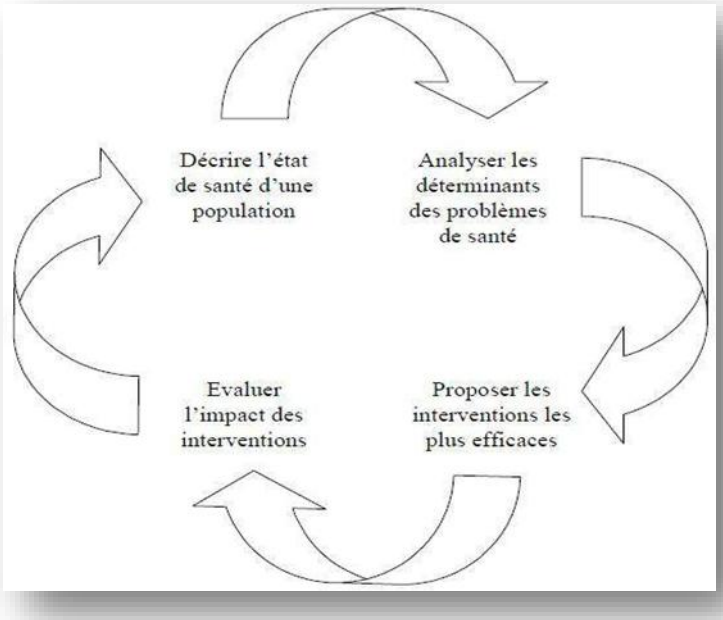


figure01 : Cycle de l'épidémiologie.(Pr M. Mrabet, 2017)

➢ **Cycle de l'épidémiologie**

1. Décrire l'état de santé d'une population **(Epidémiologie descriptive).**
2. Analyser les déterminants des problèmes de santé **(Epidémiologie analytique)**
3. Propose les interventions les plus efficaces **(thérapeutique prévention)**
4. Evaluer l'impact des interventions **(Epidémiologie évaluative).**(Pr M. Mrabet, 2017)

2. Definition:

C'estuneopérationquiconsisteàrechercher,collecter et analyser les l'information, pourrésoudreuneouplusieursquestionsspécifiée sà l'avance. Elle relève du domaine de l'épidémiologie sil'objetdel'enquêteconcernel'étatdesantéd'unepopulation sélectionnée sur des critères bien définis.

Lesenquêtesépidémiologiquespeuventconcernerl'ensembledelapopulation:ellesson tdites**exhaustives.** Elles peuvent au contraire concerner unéchantillond'effectifréduit,extraitparsondageetreprésentatif de la population étudiée: il s'agit alors**d'enquêtesparéchantillonnage.** (Pr Boukharouba.H, 2016)

3. Structures Des Etudes Epidémiologiques

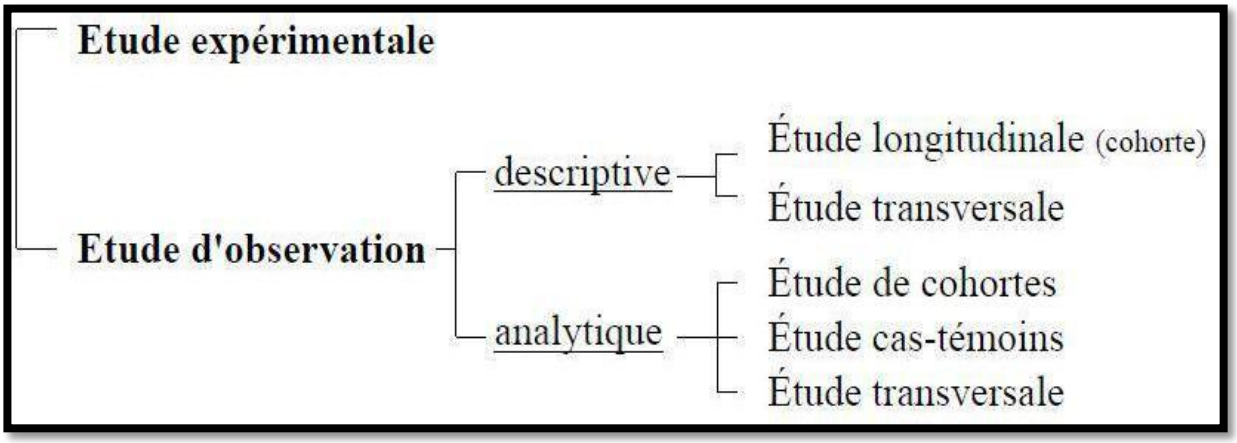


Figure 02 : schéma de structure des études épidémiologique (Pr M. Mrabet, 2017)

4.Epidémiologie Observationnelle:

Les études d'observation sont un modèle d'étude courant en l'épidémiologie des soins de santé, en grande partie en raison de l'accessibilité croissante des données électroniques pour les cliniciens, les spécialistes de la prévention des infections. Les études d'observation permettent de définir et d'élucider les relations potentielles de cause à effet lorsqu'il n'est pas possible de réaliser un essai contrôlé randomisé.

Lorsqu'il n'est pas possible de réaliser un essai contrôlé randomisé. Dans cette revue, nous discutons des stratégies de conception et de réalisation d'études d'observation afin de maximiser la fiabilité et la validité (Snyder et al., 2016)

Ce type de recherche implique l'évaluation de données collectées sans affectation aléatoire des participants à des expérimentaux. En fait, les participants à ces types d'études sont simplement observés dans un cadre plus naturel, les variables indépendantes ne sont pas manipulées, mais elles peuvent varier naturellement (Turner & Houle, 2019).

Les études d'observation servent un large éventail d'objectifs: depuis les premiers indices d'une cause potentielle d'une maladie, à la vérification de l'ampleur des associations précédemment signalées. Les idées d'études peuvent provenir d'observations cliniques ou d'idées biologiques. Les idées peuvent également naître d'un examen informel des données qui conduisent à des explorations plus poussées. données qui conduisent à des explorations plus approfondies(Vandenbroucke et al., 2007)

Les modèles d'études d'observation ont généralement été classés comme descriptifs ou analytiques, mais cela simplifie peut-être trop la situation. Au fond, chacun de ces modèles d'étude épidémiologique cherche à expliquer l'étiologie de la maladie en examinant la personne, le lieu et le temps. Cependant, plusieurs composantes de la conception des études peuvent rendre plus difficile pour les chercheurs l'étude complète et rigoureuse de la cause et de l'effet de la maladie (Di Pietro, 2010)

4.1. Les Etudes Descriptives :

C'est l'étude de la distribution de la maladie dans les populations selon les caractéristiques de personne : âge, état civil, profession et lieu : résidence, région, pays, lieu de travail, et temps : saison, années, mois (Dr Moussaoui Hiba, 2020).

4.1. 1 Les Enquêtes Longitudinales(Cohortes):

Les études de cohortes ont une foule de synonymes qui prêtent à confusion: étude d'incidence, longitudinale, prospective, de suivis, concomitants et prospectifs. L'étude de cohorte est facile à comprendre pour les cliniciens, car elle suit une direction logique (contrairement à l'étude cas-témoins).(Grimes & Schulz, 2002c)

Le terme "cohorte" en épidémiologie moderne désigne "un groupe de personnes présentant des caractéristiques définies qui sont suivies afin de déterminer l'incidence ou la mortalité d'une maladie spécifique.(Wang & Kattan, 2020).

4.1. 1.a.Les études de cohortes peuvent être prospectives ou rétrospectives.

Les études prospectives et rétrospectives présentent des forces et des faiblesses différentes.

4.1.1.a.a. Les études de cohortes prospectives:

Sont menées du présent au futur et ont donc l'avantage d'être précises en ce qui concerne les informations collectées sur les expositions, les points finaux et les facteurs de confusion. L'inconvénient (**tableau 01**) pourrait être la longue période de suivi pendant laquelle on attend que les événements se produisent, ce qui rend vulnérable à un taux élevé de perte de suivi.

4.1.1.a.b Les études rétrospectives:

S'appuient sur des données collectées dans le passé pour identifier à la fois les expositions et les résultats. Ces études utilisent des données qui ont déjà été collectées, comme celles que l'on obtiendrait en utilisant une base de données extraite de dossiers médicaux électroniques. Les études de cohortes sont donc souvent efficaces en termes de temps et de coût. Cependant, de nombreuses études de cohortes rétrospectives utilisent des données qui ont été collectées dans le passé pour un autre objectif. Les chercheurs n'ont donc aucun contrôle sur la collecte des données.

La mesure des variables peut être inexacte ou incohérente, ce qui constitue une source de biais d'information.(Wang & Kattan, 2020)**.**

4.1. 2 Les Enquêtes Transversales : Cette étude est une épidémiologique descriptive transversale visant à évaluer la prévalence du risque en soins primaires, les jours précédent une consultation en médecine générale.(J-L Ducher, 2020)

Avantages		**L'inconvénient**	
Possibilité é d'étudier plusieurs résultats.		Possibilité d'examiner des expositions rares	
Pouvant être associés à plusieurs expositions.		Possibilité de mesurer l'incidence du résultat	
Possibilité d'étudier l'évolution de l'exposition et du résultat dans le temps		Possibilité de déduire la causalité mentale et sociale	
Etude prospective	Etude rétrospective	Etude prospective	Etude rétrospective
- Possibilité de contrôler la conceptionl'échantillonnage. La collecte des données et les méthodes de suivi efficace.	-Facilité d'obtenir un échantillon de grande Taille.	Peut-être coûteuse à réaliser. -long	Moins de contrôle sur les variables. Prend du temps Susceptible de biais d'information et de rappel

Tableau01 : Avantages et l'inconvénients des études de cohorte (Wang & Kattan, 2020)

Dans les études transversales, les chercheurs évaluent tous les individus d'un échantillon au même moment, souvent pour examiner la prévalence des expositions, des facteurs de risque ou des maladies. Certaines études transversales sont analytiques et visent à quantifier les associations causales potentielles entre les expositions et les maladies. Ces études peuvent être analysées comme une étude de cohorte en comparant la prévalence des maladies entre les groupes d'exposition. Elles peuvent également être analysées comme une étude cas-témoins en comparant les probabilités d'exposition entre les groupes avec et sans maladie. Une difficulté qui peut survenir dans n'importe quel modèle, mais qui est particulièrement évidente dans les études transversales, est d'établir qu'une exposition a précédé la maladie, bien que l'ordre temporel de l'exposition et de l'issue puisse parfois être clair. Dans une étude où la variable d'exposition est congénitale ou génétique, par exemple,

nous pouvons être sûrs que l'exposition a précédé la maladie, même si nous mesurons les deux en même temps. (Frérot et al., 2018)

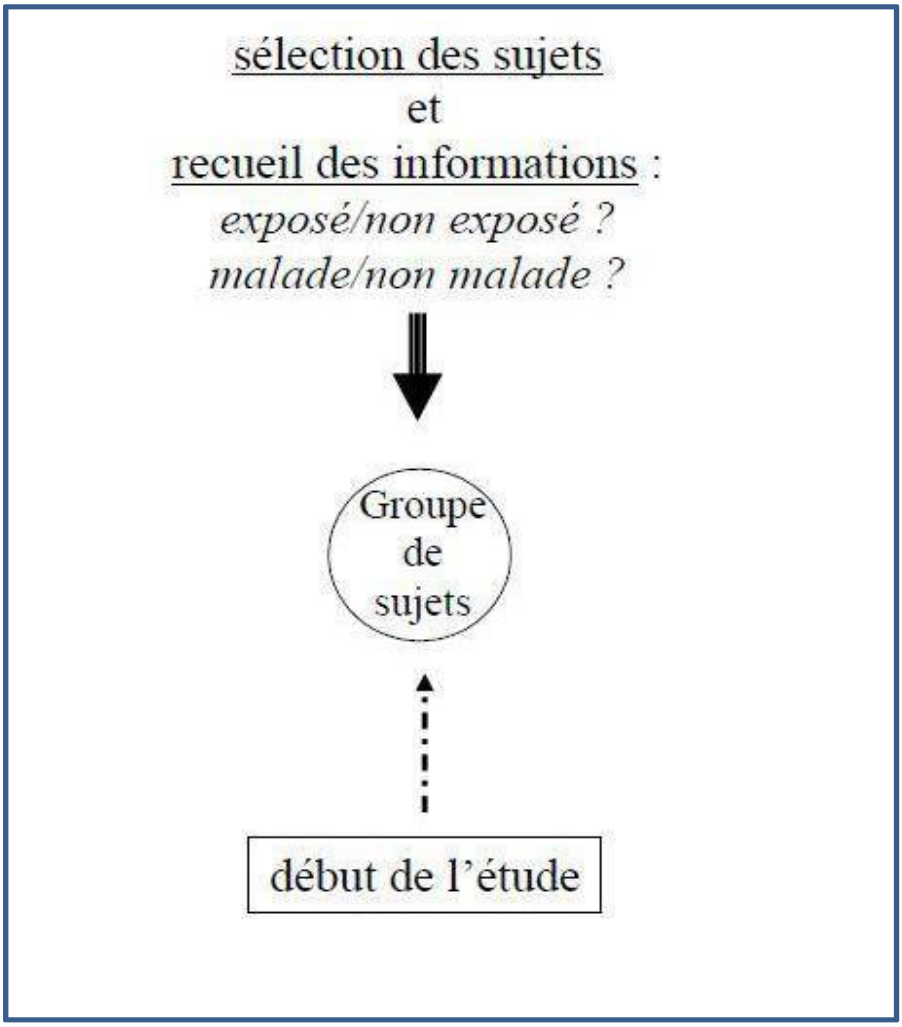


Figure03 : Schéma générale d'une étude transversale (Pr M. Mrabet, 2017)

Les études transversales peuvent également être répétées dans le temps pour permettre l'étude des tendances changeantes de la maladie ou des facteurs de risque. De la maladie ou des facteurs de risque. Une variante de l'étude de l'étude transversale, parfois appelée une variante de l'étude transversale, parfois appelée étude cas-témoins prévalent, implique l'échantillonnage différentiel des sujets en fonction de l'état de la maladie**.**

A la différence de nombreuses études Internationales, l'absence de limitations ou de critères d'inclusion spécifiques (sexe, âge, pathologie présentée), donne une valeur particulière à cette étude. L'objectif principal de la présente étude est la recherche de données épidémiologiques sur le risque Analyse des données. Des statistiques descriptives ont ´été utilisées pour caractériser l'échantillon. (DiPietro, 2010a).

4.2. Les Etudes Analytique ou étiologiques:

Les études analytiques comprennent les études de cohorte, les études cas-témoins, les études cas-témoins imbriquées et les études cas-cohorte, et. Analytiques impliquent généralement une collecte de données et des analyses plus approfondies que les études descriptives.

Décrites ci-dessus; par conséquent, les chercheurs qui utilisent ces modèles peuvent mieux examiner les associations possibles entre l'exposition et le résultat et identifier des mesures préventives potentielles.

Les inférences de cause à effet peuvent être mieux établies grâce aux caractéristiques des plans d'analyse analytiques qui permettent aux chercheurs d'analyser et de contrôler les facteurs externes susceptibles d'influencer l'association observée entre l'exposition et le résultat (connus sous le nom de facteurs de confusion) et mieux quantifier la séquence temporelle de l'exposition et du résulta.(DiPietro, 2010b)

Bien que les analyses de données d'observation doivent généralement être considérées comme exploratoires plutôt que définitives, elles sont souvent un moyen relativement peu coûteux et rapide d'évaluer la plausibilité des d'hypothèses et d'étayer des études expérimentales ultérieures. Si elles sont bien menées, les analyses rétrospectives peuvent fournir de bonnes estimations de l'efficacité de la recherche, les analyses rétrospectives peuvent fournir de bonnes estimations de l'effet traitement, bien qu'elles tendent à sous-estimer les préjudices associés aux interventions.(Daniel I.sesseler,MD, 2015)

4.2. 1 Les Enquêtes De Cohortes :

Les études de cohortes permettent de calculer les taux d'incidence, les risques relatifs et les intervalles de confiance. D'autres mesures de résultats dans les études de cohortes incluent les taux de mortalité, les courbes de survie et les rapports de risque En revanche, les études cas-témoins ne peuvent pas fournir de taux d'incidence ; dans le meilleur des cas, les rapports de cotes sont une approximation des risques relatifs uniquement lorsque le résultat est peu courant.**.** (Grimes & Schulz, 2002a)

Les études de cohorte diffèrent des études cas-témoins en ce qu'elles anticipe dans le temps à partir de l'exposition à la maladie/résultat., le terme « exposition » est utilisé au sens large et peut désigner la génétique, l'exposition environnementale ou Le traitement d'unpatient. Le terme « maladie » est tout aussi large et inclut les complications, la progression et la mort. Dans les études de cohorte, les chercheurs commencent avec des groupes différents dans leurs expositions ou niveaux d'exposition et regarder avancer dans

le temps, en comparant l'incidence ultérieure de la maladie entre ces groupes. Mais cela ne signifie pas que les données la collecte doit être prospective. Par exemple, les enquêteurs peut « anticiper » l'exposition à la maladie dans les limites d'une base de données existante(Daniel I.sesseler,MD, 2015)

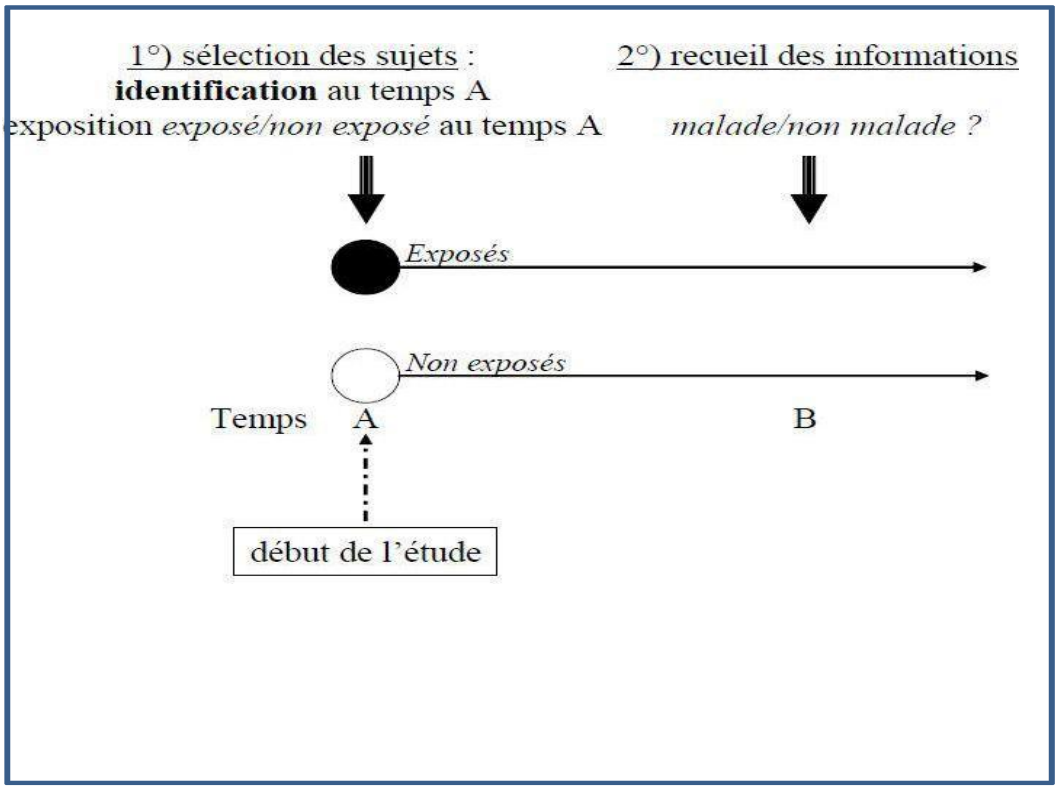


Figure04 : Schéma générale de l'étude de cohorte(Pr M. Mrabet, 2017)

L'étude de cohorte permet de calculer les taux d'incidence réels taux d'incidence, des risques relatifs et des risques attribuables. Cependant, pour l'étude d'événements rares ou d'événements qui mettent des années à se développer, ce type de plan de recherche peut être lent. à produire des résultats et donc prohibitif en termes de coût. , plusieurs grandes études de cohortes célèbres continuent de fournir des informations importantes**.** (Grimes & Schulz, 2002a).

4.2. 2 Les enquêtes de cas témoins:

Les études cas–témoins sont des études épidémiologiques étiologiques. Elles cherchent à mettre en évidence de façon rétrospective une relation entre une exposition ou un facteur de risque et un état de santé. De par leur méthodologie, les études cas–témoins sont toujours des études rétrospectives et distinguent deux groupes de personnes : les « cas », les personnes malades, et les « témoins », les personnes non-malades(Bousquet et al., 2004).

Les études cas-témoins sont généralement la meilleure approche – et souvent la seule approche pratique pour étudier les maladies rares ou leurs conséquences.

Heureusement, les études "basées sur la population" avec des cas tirés du registre et des témoins tirés de la population générale de la région. et des témoins issus de la population générale de la région couverte par le registre. de la zone couverte par le registre.(Daniel I.sesseler, MD, 2015)

4.2. 3 Les enquêtes Transversales:

Étude transversale: un instantané dans le temps Parfois appelée enquête de fréquence ou étude de prévalence, l'étude transversale permet d'examiner la situation de la population dans son ensemble étude de prévalence, les études transversales sont réalisées pour examiner la présence ou l'absence d'une maladie. La présence ou l'absence d'une exposition à un moment donné. C'est donc la prévalence, et non l'incidence, qui est au centre de l'étude. Étant donné que le résultat et l'exposition sont déterminés en même temps, la prévalence (Grimes & Schulz, 2002b).

La recherche transversale peut être utile pour déterminer un taux d'événement dans une certaine population (par exemple la prévalence de l'aura la prévalence de l'aura chez les personnes se présentant dans une clinique de soins primaires) ou pour évaluer l'association entre une exposition et un résultat à ce moment-là une exposition et un résultat à ce moment-là. Parce que toutes les variables, y compris les expositions, les facteurs de confusion(Turner & Houle, 2019)

5. Epidémiologie expérimentale :

Définition: L'épidémiologie expérimentale est une approche scientifique de l'évaluation d'un les interventions pour prévenir, diagnostiquer ou traiter la maladie ;

Les interventions étaient strictement encadrées par le protocole de l'étude; et les considérations éthiques sont importantes dans la conception de l'étude.

Dans ces études, l'investigateur avait un contrôle total sur l'exposition (nature exacte de l'exposition, moment de l'administration, sélection des sujets qui bénéficieraient de l'exposition et conduite de l'expérience). (Amarouche, 2021)

Ce type d'étude est le meilleur d'un point de vue rigoureux, mais pour des raisons éthiques il n'est pas utilisé pour mettre en évidence des facteurs de risque.

Ce type de recherche est principalement utilisé dans la recherche thérapeutique (vaccin, médicament). Les études d'expérimentation humaine consistent à déterminer l'efficacité des traitements testés. (Pr Boukharouba.H, 2016).

Objectif:IL s'agit d'une approche évaluative.

Cela nous permet d'évaluer les résultats des initiatives et des interventions en matière de santé.

A des fins thérapeutiques: Nouveaux traitements et médicaments, nouvelle chirurgie et radiothérapie

Objectifs diagnostiques:

Méthodes de diagnostic de maladies ou d'états pathologiques pour améliorer le diagnostic (exemples d'efficacité de la troponine (protéine musculaire) pour diagnostiquer l'infarctus et la coronographie.

Qualité de vie : Améliorer la qualité de vie et le bien-être dans les maladies chroniques (exemple d'une étude sur l'aspect « image de soi » de la délivrance d'un traitement cosmétique pour les femmes subissant une chimiothérapie après une chirurgie du cancer du sein). (Amarouche, 2021)

.

Chapitre II :

La Brucellose Humaine

1- Définition :

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme. Elle est due à des bactéries appartenant au genre Brucella. Les espèces de brucella sont (B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. ovis, B. canis, B. neotomae) au sein desquelles il existe plusieurs biovars, sont incriminées dans l'infection naturelle de plusieurs espèces animales comme les bovins, les petits ruminants, les porcins, les rongeurs, les carnivores et d'autres mammifères, y compris l'homme. C'est une maladie de répartition mondiale, mais dont l'importance hygiénique et économique est diversement perçue à travers le monde. (Akakpo et al., 2009)

elle également connue sous le nom de "fièvre ondulante", " fièvre méditerranéenne", "fièvre de Malte", "fièvre de Gibraltar", "maladie des mille visages", "fièvre rageuse" ou "maladie à multicoques", est une importante maladie mondiale qui touche l'homme et l'animal(Mirnejad et al., 2017)

Selon la région où la maladie a été décrite pour la première fois. Elle est connue sous le nom de fièvre ondulante en raison de la température oscillante présentée par les personnes infectées(Megid et al., 2010)

2. Importance de la brucellose

La brucellose est une maladie très contagieuse qui a un impact économique important sur le développement des industries. De plus, elle est zoonose la plus répandue dans le monde, elle constitue une grave menace pour la santé humaine(Benkirane, 2002)

2.1 Importance économique

La brucellose est endémique dans les pays à faible revenu d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud. Ade multiples implications économiques dans les secteurs de l'agriculture et les secteurs de la santé publique et du développement socio-économique au sens large. Les efforts déployés pour de la maladie dans les pays à faible revenu doivent adopter une approche différente. Il ne suffit pas de reproduire les succès passés en matière de contrôle et d'éradication de la brucellose dans les pays à revenu élevé. Les pays à faible revenu ont une charge de morbidité infectieuse au moins dix fois plus élevée que les pays à revenu élevé. (Benkirane, 2002)

L'évaluation des aspects économiques de la brucelloseest structurée en trois parties principales. La première décrit un cadre général pour l'évaluation économique de la charge de morbidité et l'impact des programmes de contrôle potentiels.(Pal, 2017)

La deuxième partie passe systématiquement en revue les estimations de la charge animale humaines et conjointes disponibles à partir d'études menées dans ces régions.

La troisième partie fournit des estimations lorsqu'elles sont disponibles des différents coûts associés à la maladie de la brucellose et à son contrôle.(Pal, 2017)

2.2Impact hygiénique

D'après (Habamina.2008), la brucellose est qualifiée d'une zoonose majeure par la fréquence et la gravité des cas humains contractés à partir de l'animal et de ses productions (Taleb, 2017).

2.3Importance sanitaire

Bien que *Brucella* suis est jouant un rôle important l'infections humaines dans plusieurs régions du monde (Asie, Europe centrale et occidentale, Amérique du Nord), mais *la Brucella* melitensis qui est responsable de la grande majorité des cas cliniquement graves de brucellose. La maladie peut être mortelle le plus souvent elle se manifeste par une maladie débilitante ou un état chronique aux conséquences économiques et sociales graves

Par conséquent, les pertes causées par la brucellose sont extrêmement importantes, en particulier dans les pays d'Afrique du Nord et du Moyen- Orient où les services vétérinaires et de santé publique sont insuffisamment structurés, ainsi qu'en raison du contexte social habitudes alimentaires prévalant dans ces pays. Les habitants vivent à proximité de leurs animaux et préfèrent consommer des produits laitiers au lait cru légèrement acidifiés. Ces les aliments sont Considéré comme être la cause de l'infection environ 83% Algérie (Benkirane, 2002).

3- L'agent pathogène

3.1.Définition de brucelles

Les brucelles sont des bactéries intracellulaires facultatives qui infectent une grande variété d'animaux sauvages et domestiques(Yagupsky et al., 2019)

Le genre *Brucella*, découvert en 1887 par David Bruce, comprend les espèces suivantes *Brucella* suis, *Brucella* ovis, *Brucella* abortus, *Brucella* canis, *Brucella* melitensis, *Brucella* neotomae, *Brucella* ceti, *Brucella* pinnipedialis, *Brucella* microti, *Brucella* inopinata, *Brucella* papionis, *Brucella* vulpis et d'autres souches sans statut dans la nomenclature, qui incluent des échantillons environnementaux(Głowacka et al., 2018)

De nombreuses espèces animales peuvent être infectées naturellement par diverses espèces de *Brucella* .aussi humains pouvent infecte directement ou indirectement à partir de l'animal(Brisabois et al., 1997)

3.1. Caractères bactériologiqueses

la*Brucella* sont de petits coccobacille à Gram négatif,dont la taille varie de 0,6 à 1,5 mm de longueur et de 0,5 à 0,07 mm de diamètre(Maurin & Brion, 2009a)

Elles ne pas sporulent et dépourvues de capsules et de flagelles .sont bactéries imobiles. La membrane cellulaire externe compose de lipopolysaccharide (LPS) dominant et trois groupes principaux de protéine**s(**Moreno et al., 2002) Le lipopolysaccharide (LPS) est l'antigène le plus immunogène. Ce LPS est caractérisé par une variation de phase, à l'origine des phénotypes lisse (S-LPS) et rugueux (R-LPS**)(**Maurin & Brion, 2009)

La température optimale de croissance est à 34 °C-35 °C, dans milieu enrichi au sang, (Maurin & Brion, 2009a).Ces bactéries est aérobies strictes, mais certaines souches se développent mieux dans une atmosphère contenant 5 à 10 % de CO2 comme *Brucella abortus et Brucella ovis*. . (bounaadja, 2010) L'isolement de *Brucella* en primoculture est lente, de quelques jours ou à six semaines en milieu solide

La *Brucella* sont généralement positives pour la catalase et l'oxydase. La majorité des souches isolées en pathologie humaine produisent une uréase d'action rapide et intense. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques traditionnelles est difficile et peut parfois conduire à des erreurs d'identification (par exemple Moraxella phenylpyruvica dans la galerie d'identification)(Maurin & Brion, 2009a).

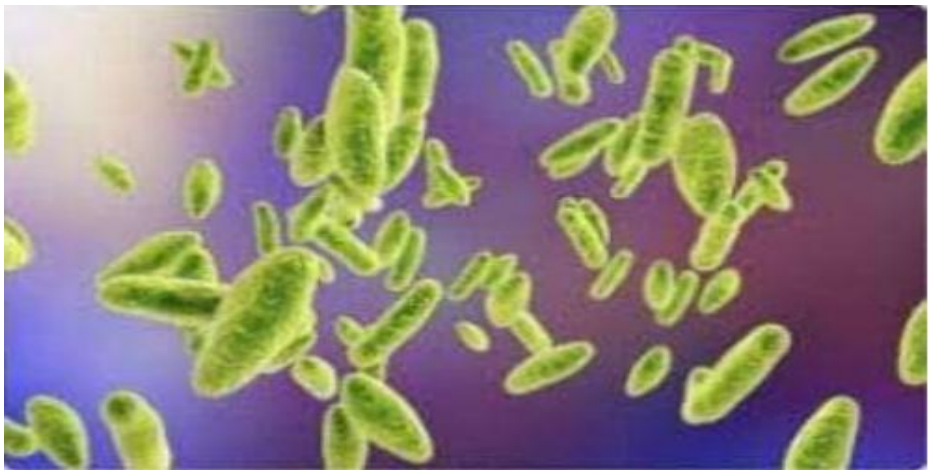


Figure 4 :*Brucella* de coloration de gram (Yacine & Hadjer, 2019)

3.3classification-Taxonomie

Brucella est un genre de bactéries appartenant à l'embranchement des protéobactéries, à la classe des alphaprotéobactéries, à l'ordre des rhizobiales et à la famille des brucellacées. Les alphaprotéobactéries constituent un groupe très diversifié, car c'est à cette classe qu'appartiennent de agents pathogènes associés aux plantes : Agrobacterium spp, Sinorhizobium spp, Mesorhizobium spp. Et l'agent pathogène qui provoquent des infections dangereuses chez les animaux, comme Ricketsia spp, Bartonella spp,*Brucella* spp. et bien d'autres(Głowacka et al., 2018)

Selon la séquence de leur ARNr 16S, il s agit d un groupe monophylétique avec Ochrobactrum comme genre phylogénétique le plus proche. Ce genre comprend des espèces saprophytes, dont certaines peuvent être des pathogènes opportunistes chez Homme .Lors de l'élaboration et d'interprétation des tests sérologiques et moléculaires pour le diagnostic de la brucellose, il est crucial de prendre en compte cette proximité. (Holzapfel, 2018a)

L'ancienne classification séparant le genre *Brucella* en plusieurs espèce en fonction de la spécificité relative du réservoire animale. Parmi les espèces infectant les mammifères terrestres, on distingue B. melitensis (moutons, chèvres), B. abortus (bovins, ongulés sauvages), B. suis (suidés), B. ovis (ovins), B. canis (canidés) et B. neotomae (rats du désert, dans l'Utah, États-Unis) et au sein de certaines espèces plusieurs biovars sont reconnus Plus récemment**,** deux nouvelles espèces ont été caractérisées chez des mammifères marins : B. ceti (cétacés, principalement dauphins), et B. pinnipedialis (pinnipèdes : morses, otaries, phoques**)**(Maurin & Brion, 2009b)

Trois espèces sont subdivisées en biovars: B. suis a cinq biovars, B. melitensis en a trois et B. abortus neuf. La plupart de ces espèces infectent principalement des hôtes spécifiques

B. abortus provoque des maladies chez les bovins tandis que B. suis est responsable de la brucellose chez les porcs ce qui entraîne des problèmes de reproduction. Les ovins sont des hôtes de Bmelitensis ;B. ovis est un facteur étiologique de la stérilité des béliers(Głowacka et al., 2018)

Parmi les espèces de *Brucella* reconnues les plus pathogènes pour l'homme sont B. melitensis, B. abortus, B. suis et B. canis. En outre, les *Brucella* représentent un problème de santé publique dans les pays à faible revenu (Ahmed et al., 2016)

L'espèce animale à partir de laquelle la bactérie a été isolée pour la première fois est liée au nom de l'espèce. son hôte préféré , c'est -à - dire l' espèce dont elle est principalement isolée(Holzapfel, 2018a)

Tableau : Les différentes espèces (nomenspecies) et biovars du genre Brucella, leurs caractéristiques épidémiologiques, et leur pouvoir pathogène chez l'homme(Maurin & Brion, 2009b)

Espèce	**Biovars**	**Répartition géographique principale**	**Hôte animal habituel**	**Pathogénicité chez l'homme**
B. abortus	1 à 6 et 9	Ubiquitaire	Bovins, ongulés sauvages	Modérée
B. melitensis	1 à 3	Bassin méditerranéen, Moyen-Orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
B. suis	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	Suidés	Forte
B. suis	2	Europe centrale et occidentale	Suidés et lièvres	Faible
B. suis	4	Amérique du Nord, Russie	Rennes	Modérée
B. suis	5	Russie	Rongeurs sauvages	Forte
B. canis		Ubiquitaire (fréquence élevée en Amérique du Sud)	Chiens	Faible
B. ovis			Ovins	Nulle
B. neotomae			Rats du désert	Non connue
B. cet			Cétacés (dauphins)	Non connue
(anciennement B. cetaceae)				
B. pinnipedialis			Pinnipèdes (phoques,	Non connue

			otaries)	
(anciennement B. pinnipediae)				

3.4. Génome

La taille moyenne du génome des organismes *Brucella* est de 3,3 Mb, divisé en deux chromosomes circulaires de tailles différentes : 2,1 Mb et 2,2 Mb. Certains organismes Brucella possèdent un mégaréplicon unique de 3,3 Mb, conséquence de la fusion des deux chromosomes. Le génome de *Brucella* est conservé et stable en raison de caractéristiques telles que son contenu substantiel en ADN guanosine (G) + cytosine (C) (~57% mol). En outre, il n'existe aucune preuve de l'existence de plasmides, de transferts horizontaux d'ADN, de phages lysogènes actifs , ou d'événements récents de recombinaison externe(Suárez-Esquivel et al., 2020)

Le génome des *Brucella*unique car composé de deux réplications circulaires avec un ratio G +C de 58-59 %. Le génome de B. melitensis 16M contient deux chromosomes circulatoires de 1,15 et 2,1 Mb. l'organisation est observée chez la majorité des espèces, à l' exception de B. suis biovar 3, qui n'a qu'un seul chromosome circulatoire de 3,2 Mb, et celui de B. abortus, qui subit une détermination externe.(Suárez-Esquivel et al., 2020)

3.4. Résistance et sensibilité Dans l'environnement extérieur

La *brucella* est capable de survivre pendant de longues périodes dans environnement, notamment pendant 32 jours dans des milieux secs non organiques, 125 jours dans des milieux organiques humides (fromage et lait cru, végétaux souillés), 135 jours dans les milieux secs (souillures sèches des étables) et jusqu'à 180 jours dans le sang conservé à une température de +4 °C. Cependant, elle est sensible à la chaleur et aux rayons ultraviolets

Dans le milieu naturel, cette capacité à résister a l' inactivation est relativement élevée par rapport à la plupart des bactéries pathogènes non sporulées.(Bouhalissa, 2021)

***3.5.La survie* de *brucella* dans les produits alimentaires:**

La survie de *Brucella* dans le lait et les produits laitiers dépend de nombreux facteurs, notamment le type et l'âge du produit. il est également affecté par la température, les variations de pH, l'humidité du produit, l'activité biologique des autresbactéries contenues et les conditions de stockage. *Brucella* vit pendant 24 heures à 25-37 °*C*, 48 heures à 8 °*C* et 2,5 ans dans le lait cruÀ 40 °C: la chaleur même en milieu liquide à faible concentration. Par conséquent, la pasteurisation ou l'ébullition prolongée de dix minutes inactivent facilement les suspensions bactériennes diluées dans le lait. Les fromages fermentés ne contiennent pas beaucoup de *brucella.*

Cependant, le temps de fermentation idéal pour atteindre un degré de sécurité suffisant n'est pas connu, mais trois mois ont été révélés.

La fermentation strictement lactique et relativement courte augmente le temps de survie de *Brucella* dans les fromages à pâte molle. Le seul moyen d'assurer la sécurité de ces produits semble être une pasteurisation du lait. (Garrido-Abellan et al. 2001)

Tableau :Survie de brucella dans produits laitiers (Brisabois et al., 1997)

Produit	Espèce de Brucella	Durée de survie	Température (°C)	pH
Lait	B. abortus	5-15s	71.7	-
-	B. abortus	<9h	38	4.00
-	B. abortus	24 h	25-37	-
-	B. abortus	> 25 jours	42, puis 4	6,4-4,1
-	B. abortus	18 mois	0	-
Crème	B. abortus	6 semaines	4	-
-	B. melitensis	4 semaines	4	-
Crème glacée	B. abortus	30 jours	0	-
Beurre	B. abortus	142jours	8	-
Yaourt	B. abortus	10-23 jours	42, puis 4	6,4-4,1
Divers	B. abortus	6-57 jours	-	-
Divers	B. melitensis	15-100 jours	-	-
Féta	B. melitensis	4-16 jours	-	-
Pecorino	B. melitensis	< 90 jours	-	-
Roquefort	B. abortus et B. melitensis	20-60 jours	-	
Camembert	B. abortus	<21 jours	-	-
Erythréen	B. melitensis	44 jours	-	-
Chedda	B. abortus	6 mois	-	-
Fromage frais	B. melitensis	1-8 semaines	-	-
Petit lait	B. abortus	< 4 jours	17-24	4,3-5,9
-	B. abortus	> 6 jours	5	5,4-5,9

3.6.Facteurs de virulence :

Les capsules, les plasmides, les formes de résistance, les pili et les exotoxines ne sont pas des facteurs caractéristiques de la virulence des bactéries du genre *Brucella.*

Cependant, ces bactéries peuvent pénétrer et se reproduire dans les cellules deL'hôte en s'adaptant à un environnement pauvre en nutriments et en oxygène, à un pH acide et en échappant au système immunitaire de l'hôte. Les facteurs de virulence décrits chez Brucella comprennent les composants de l'enveloppe cellulaire, les systèmes de sécrétion, les systèmes de régulation, les transporteurs et les effecteurs, en particulier le lipopolysaccharide (LPS), les Bêta-1,2-glucanes cycliques (CBG), le système de sécrétion à deux composants BvrR/BvrS, le système de sécrétion de type 4 T4SS VirB et et quelques protéines de la membrane externe (Omp).(Holzapfel, 2018b)

Le principale facteur antigénique est le LPS(Lapaque et al., 2005)Le lipopolysaccharide est plusimmunogène caractérisé par une variation de phase, à l'origine des phénotypes lisse (S-LPS) et rugueux (R-LPS). Le S-LPS chez la plupart espèces et biovars.Composé du lipide A, du coreoligosaccharidique et de l'antigène O (chaine polysaccharidiques).

B. canis et B. ovis possèdent naturellement unR-LPS. Les chaînes latérales polysaccharidiques (antigène « O »du S-LPS sont constituées d'un homopolymère comprenantenviron 100 résidus(Maurin & Brion, 2009a)

3.7. Pathogénicitéde *brucella*

Brucella peut infecter à la fois les cellules phagocytaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires, neutrophiles ainsiles cellules non phagocytaires comme les fibroblastes, les trophoblastes et les cellules épithéliales. (Moreno and Gorvel 2004)

L'adhésion cellulaire implique des récepteurs de l'hôte contenant de l'acide sialique et desrésidus sulfatés, et des adhésines bactériennes comme SP41,

La bactérie pénètre généralement dans la cellule hôte en quelques minutes dans une vacuole BVC (Castaneda-Roldan et al. 2006) via la voie cutano-muqueuse ou par la voie digestive lors d'une infection alimentaire. La cration de radeaux lipidiques influence l'entrée des Brucella lisses dans les macrophages professionnels. (Barquero-Calvo 2007).

Ce mode d'entrée, en partie lié à l;Ag-O du LPS, limite la fusion phagosome-lysosome pendant la phase précoce de l'infection. Cependant, une étude récente a révélé que l'entrée des *Brucella.* Naturellement rugueuses, B. ovis et B. canis, est dépendante des

radeaux lipidiques. Cela suggère que d'autres facteurs peuvent jouer un rôle (Martin-Martin et al, 2010).

Les bactéries sont localisées dans les noeuds lymphatiques à proximité du site d'infection. 10% des *Brucella* sont diffusés par voie lymphatique et/ou sanguine jusqu' aux organes « cibles » pour rejoindre le RE, (von Bargen et al. 2012) où l'établissement d'une niche réplicative est le lieu principal de leur réplication. Les noeuds lymphatiques associés aux *Brucella* comprennent les trophoblastes du placenta, les poumons du foetus, le système réticuloendothélial, le tractus génital (utérus, testicules et ses annexes), (Poester et al. 2013)

Chez les animaux ruminants. Les *Brucella* sont capables de limiter leur reconnaissance par les cellules immunitaires, de résister aux défenses innées et de limiter l'activation et la maturation des cellules immunitaires grâce à l'expression de certains facteurs de virulence. Malgré leur forte réplication (Gross et al. 2000, Wang et al. 2001), si les *Brucella* ne sont pas éliminées, ils inhibent l'apoptose des macrophages murins et humains in vitro, ce qui leur permet de persister sans entraîner l'activation d'autres parties du système immunitaire.

L'infection brucellique évolue en deux périodes (primaire et secondaire) et est corrélée aux signes cliniques car elle leur permet d'échapper à la réponse immunitaire cellulaire et d'établir une infection prolongée (Moreno and Gorvel 2004).

La phase primaire

Chez l'homme, cette phase est asymptomatique, mais chez l' animal, la bactérie peut infecter de nombreux tissus, tels que les tissus lymphoïdes, le placenta des femelles gravides, la glandemammaire, les testicules et leurs annexes, les bourses séreuses et synoviales etcertaines articulations en résultant (avortement, arthrite, orchite, épididymite,mammite), et entraine une excrétion dans les fluides et tissus liés : le lait, lessécrétions vaginales, les produits d'avortement, le sperme (Poester et al. 2013).

La phase secondaire

Cette phase est caractérisée par une résistance de l'hôte à la croissance d'une immunité de type cellulaire qui limite la prolifération de *Brucella*. Néanmoins, certaines bactéries peuvent échapper à la réponse immunitaire et persister de longues périodes dans certains endroits, comme les noeuds lymphatiques qui restent a l' intérieur des cellules phagocytaires à l' abri du système de complément et des anticorps. IL est possible de les réactiver à chaque grossesse, ce qui peut entraîner un avortement et/ou une excrétion de bacilles pendant la mise bas. Un hygroma ou une arthrite chronique peuvent se développer

lorsque des bactéries persistent au niveau des articulations et des séreuses. (Ganière et Dufour, 2009). En fait 2, 5 à 9 % des jeunes femelles peuvent être infectées dans l utérus et elles ne présentent aucuns symptômes que lors d'une gestationultérieure.

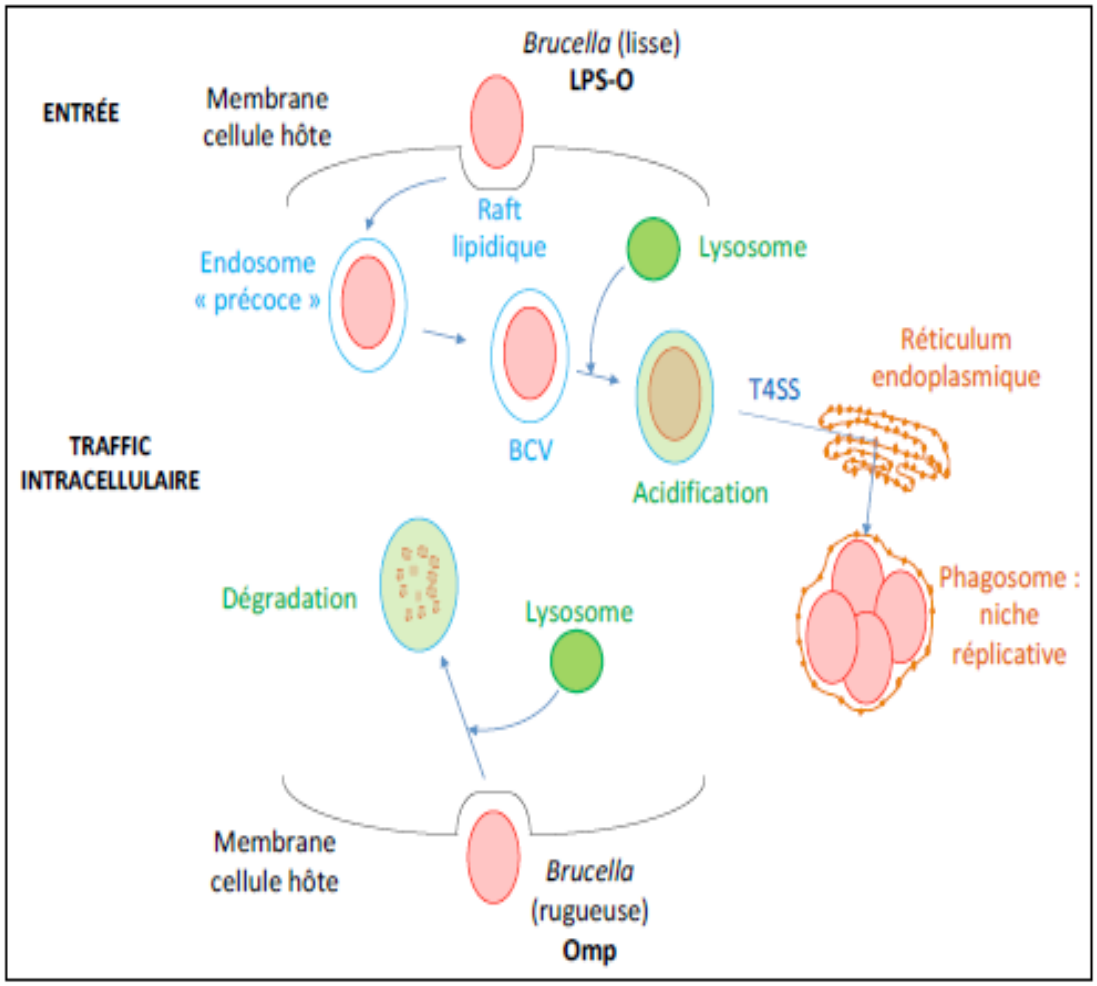


***Figure 05** : Trafic intracellulaire des Brucella dans la cellule hôte*(Holzapfel, 2018b)

4. Transmission

4.1. Les sources de contamination

Le réservoir animal des *Brucella* est constitué de nombreux mammifères terrestres, mais aussi marins. La première source d'infection chez les animaux d'élevage (bovins, ovins et caprins) a l'homme. Chaque espèce possède sa propre spécificité d'hôte. Ces animaux sont souvent infectés de façon chronique et essaiment les *Brucella* dans l'environnement par leurs fèces, leurs urines, les produits d'avortement et le lait chez les femelles.

Le contact direct avec les animaux d'élevage (bovins, ovins et caprins) peut entraîner l'infection chez l'homme, principalement via la voie cutanée où conjonctivale.Ce mode d'infection affecte principalementles personnes exposées professionnellement.

L'infection par voie indirecte se produit principalement après la consommation de produits laitiers. A base de lait infecté ou non pasteurisé d'animaux. Dans les countries où la pasteurisation du lait n'est pas systématique, ce mode de contamination concerne l'ensemble de la population.

Enfin, l'infection par *Brucella* peut être accidentelle, chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation des cultures de *Brucella* ou chez les vétérinaires et les éleveurs lors de la manipulation des vaccins animaux, par piqûre accidentelle ou conjonctivale de la souche vaccinale. La brucellose ne se propage soit pas entre les individus, soit elle est très peu fréquente. (Maurin & Brion, 2009b)

4.2. Modes de contamination:

4.2.4 .La contamination chez l'homme

La contamination directe

L'homme peutêtre directement'infecter parle contact des animaux d'élevages (bovins, ovins, caprins) (Megid *et al.*, 2010), par voie aérienne ou plus accessoirement par voie cutanée ou conjonctivale (Franco *et al.*, 2007). Cette modede contamination concerne les personnes exposées professionnellement: éleveurs, travailleurs des abattoirs, équarrisseurs, vétérinaires, (Traxler *et al.* 2013),

La transmission s'effectuepar voie cutanée ou muqueuses(favorisée par de blessure) ou par contact direct avec des liquides organiques et, des carcasse, tissus d'animaux des produits d'avortements, et des produitssouillés (litière, fumier...)(Chakroun et Bouzouaia, 2007)

La transmission interhumaine est très rare (Maurin & Brion, 2009a)

La contamination indirecte

L'infection est essentiellement digestive Par la consommation de lait et produits laitiers crus est une cause importante debrucellose. La pasteurisation de laitelle permet la destruction de la bactérie, mais danscertains pays le lait est largement consommé cru. De plus, la fabrication defromage à partir de lait cru ne permet pas toujours de détruire les *Brucella*,(Traxler *et al.* 2013), (Schoiz et Vergnaud., 2013)

L'infection peut être accidentelle, chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation (Chakroun et Bouzouaia, 2007)ou lors de la manipulation des vaccins animaux chez les vétérinaires et éleveurs par inoculation transcutanée (piqûre accidentelle) ou conjonctivale de la souche vaccinale (Doganay et Aygen 2003**)**. La transmission interhumaine est rare *(Mesner et al., 2007***)**.Cependant, quelques cas isolés associés à une

transfusion sanguine, moelle osseuse, la transplantation et la transmission sexuelle été signalé (Doganay et Aygen, 2003)

4.2.2La contamination chez l'animale

Il peut se produire dans l'utérus (l'utérus gravide) ou lors du passage du nouveau-né dans la filière pelvienne. Si les jeunes sont résistants, ils se débarrassent généralement de l'infection. (Godefroid et al 2003). Chez les jeunes femelles infectées, et à la faveur de sa première gestation, voire plus tard, les signes cliniques, et avortement et la réaction sérologique vont apparaitre. (Merial, 2016).

Les animaux sont souvent infectés de façon chronique et essaiment les *Brucella* dans l'environnement par les produits d excrétion génital, les urines, les produits d avortement et l'allaitement maternel riches en *Brucella*. La contamination du milieu extérieur, en particulier le sol et les crudités, peut prolonger l' élimination des *Brucella* par les animaux infectés.(Chakroun et Bouzouaia, 2007)

La transmission sexuelle n'a pas un effect significatif sur la transmission de la brucellose bovine en lien avec un practice majoritaire de l'insémination artificielle. Contrairement à la brucellose chez les petits ruminants (Rankin .1965)

4.3.Les voies de pénétration

Voie cutané-muqueuse

la pénétration des germes par voie cutanée ou muqueuse est facilitée par des blessures ou des excoriations sur des animaux malades, la vaccination, et d'autres pratiques similaires inoculations effectuées soit directement lors de délivrance soit indirectement à partir de zones de fumée et de terre où les brucelles peuvent survivre plusieurs semaines. (Palanduz et al.,2000).

Voie conjonctivale

Le germe pénètre dans le mucus conjonctival favorisant la production de gouttelettes pathogènes à partir des giclées(Ruben et al 1991)

Voie respiratoire

Cette voie de pénétration est importante surtout dans les locaux d'élevage par l'inhalation des microparticules virulentes minces en suspension dans la poussière, d'aérosols contaminés d'un abattoir, lors d'un changement de litière ou au cours de transhumance (Palanduz *et al*, 2000)

Voie digestive

L'infection se produit par l'ingestion d'aliments contaminés: les *brucelles* excrétés dans le lait (atteinte de la glande mammaire),où le risque de contamination digestive par le lait lorsque le cheptel est mal surveillé**.**(Godfroid et al,2005).

Voie génitale

La brucellose est une maladie génitale chez les animaux qui survient après la saillie naturelle car les brucelles sont renfermées dans le sperme et les secrétions vaginales des animaux malades**.** (Palanduz et al, 2000)

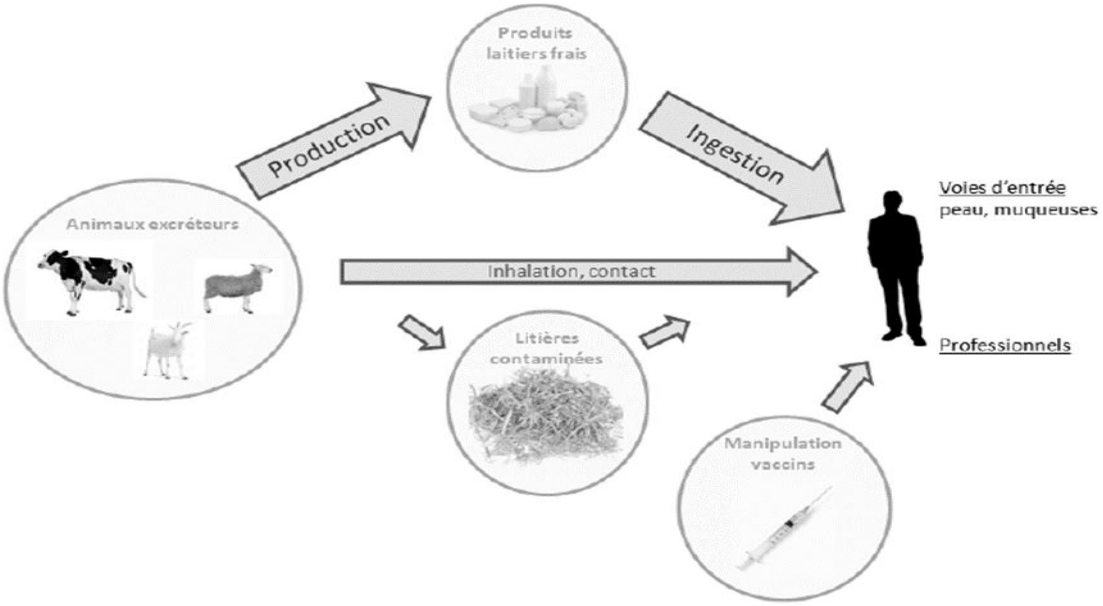


Figure 6 : Voies de contamination de brucellose chez l'Homme(FREYCON, 2015)

5.L'Immunité:

5.1.L'immunité innée:

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) est « un ensemble de gènes codant plusieurs protéines exprimées à la surface des cellules et jouant un rôle important dans la présentation d'antigènes » aux cellules immunitaires. (Brockt, .2007.) Presente a la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme et caractérisée le soi.

Les cellules qui ont été infectées par un virus ou une bactérie intracellulaire ont la capacité d'exposer un antigène provenant de l'agent infectieux à leur surface via leur CMH I. Cela permet aux cellules du système immunitaire de les reconnaître "comme infectées" et d'enclencher leur lyse.(Begue. P 1999), (Ferraro.F. 2011)

Les phagolysosomes des cellules dendritiques capturent un élément étranger, le phagocytent, puis le détruisent. Le CMH de classe II présente les peptides au niveau de la surface des cellules dendritiques après avoir transformé l'agent infectieux en peptides. Le système immunitaire adaptatif pourra « reconnaître » les peptides exposés. Les cellules présentatrices d antigène (CPA), comme les macrophages, sont des cellules dendritiques. De plus, elles produisent des cytokines, qui sont des molécules qui régulent la réponse immunitaire. (Brockt, 2007) (Begue, P., 1999) (Ferraro, F., 2011).

Les NK, qui produisent également des cytokines, détruisent les cellules infectées sans conserver la mémoire des antigènes qui les ont stimulées. Une absence de reconnaissance du CMH I à la surface d une cellule semble déclencher l'action lytique des cellules NK. (Brockt et al, 2007) (Begue et al, 1999)(Ferraro et al, 2011.)

5.2. L'immunité adaptative

Les lymphocytes, qui reconnaissent un antigène de façon spécifique, assurent l'immunité adaptative .Les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes de la moelle osseuse sont la source de toutes les cellules du système immunitaire. Elles se distinguent des lymphocytes B (B comme Bonemarrow) et T (T comme thymus) dans les tissus lymphoïdes de cette moelle osseuse. (Brockt, 2007) et (Ferraro, F., 2011) Les peptides viraux ou bactériens ne sont identifiés par les lymphocytes T que lorsqu' s'ils sont « couplés» au CMH. Selon (Ferraros F 2011) Les peptides présentés par le CMH I sont reconnus par les lymphocytes T CD8+, également appelés cytotoxiques, qui ensuite détruisent les cellules infectées. (Begue, P., 1999.)

Les antigènes liés au CMH II sont reconnus par les lymphocytes T CD4+, également appelés lymphocytes auxiliaires .Ces lymphocytes auxiliaires stimulent la prolifération d'autres lymphocytes T CD4+ et de lymphocytes T CD8+ après cette reconnaissance. (Aymeric J.L., 2009) et (Begue.P., 1999.) Les anticorps à la surface des lymphocytes B identifient un antigène spécifique. Ils internalisent l'antigène reconnu, puis associent à leur CMH II pour l'exposer à leur surface. Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent l'antigène exposé par les lymphocytes B et favorisent leur conversion en plasmocytes. Les immunoglobulines de type G (IgG) ou les immunoglobulines sécrétées au niveau des muqueuses (IgA) sont produites par les plasmocytes. (Brockt , 2007), (Aymeric J.L .,2009), (Begue.P .,1999),(Ferraro.F .,2011). La bactérie ou la cellule infectée est détruite par les cellules NK une fois que ces anticorps circulants sont fixés à leur antigène spécifique (Ferraro, F.2011).

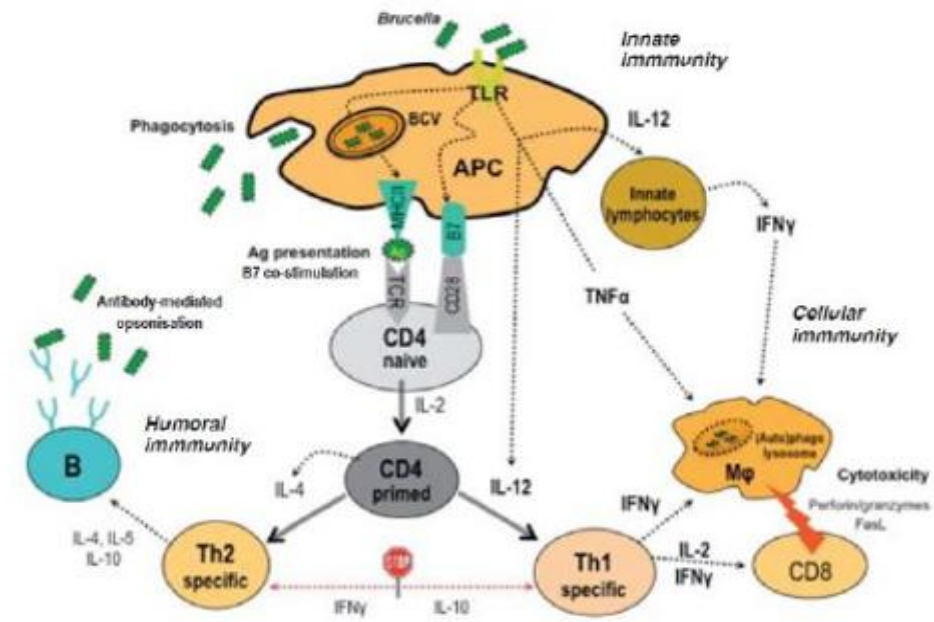
Les antigènes liés au CMH II sont reconnus par les lymphocytes T CD4+, également appelés lymphocytes auxiliaires. Ces lymphocytes auxiliaires émettent des interleukines (IL) après avoir reconnu les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+. (Aymeric J.L**,** 2009), (Begue.P. 1999).Les anticorps à la surface des lymphocytes B identifient un antigène spécifique. Ils internalisent l'antigène reconnu, puis l'associent à leur CMH II pour l'exposer à leur surface. Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent l'antigène exposé par les lymphocytes Bet favorisent la conversion des lymphocytes B (producteurs d'anticorps de type IgM) en plasmocytes.Les plasmocytes produisent les anticorps sécrétés dans la circulation sanguine. (Begue.P, 1999).

5.3 Caractéristiques de la réponse immunitaire vis-à-vis de Brucella

L'immunité humorale

L'immunité à médiation humoral est principalement efficace sur les agentsextracellulaire, tandis que l'immunité à médiation cellulaire est principalement efficace sur les agentsintracellulaire, tels que les virus, le bacille de Koch (BK) et la Brucella. (Begue, P. 2005) et (Skendros, P. 2013).

Les CPA (macrophages et cellules dendritiques) phagocytent les brucelles après leur reconnaissance par le TLR, exposant leur surface aux antigènes bactériens reconnus par les lymphocytes T CD4. Ces derniers produisent des cytokines qui stimulent la croissance des lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1). L'interféron gamma (IFNɤ) est produit par les Th1, qui favorisent la destruction des brucelles intracellulaires par les macrophages et les lymphocytes cytotoxiques T CD8+Selon (Skendros-P 2013). Les lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2) sécrètent des interleukines tels que l IL-4, l IL-5 et l IL-10, ce qui stimule la prolifération des lymphocytes B. et la génération d'anticorps La réponse Th2 empêche réponse Th1 et le contraire. Les patients atteints de brucellose chronique ont généralement une réponse de type Th1 insuffisante, ce qui peut entraîner la répétition des brucelles et durer dans les macrophages. .(. Marin.M., 2007,) (Hansen.W., 2000) et (Skendros P., 2013.)



Légende :

Ag : Antigène	TCR : T-Cell Receptor
APC : Cellule Présentatrice d'Antigène	Th1 : Lymphocyte T helper 1
BCV : Brucella containing-vacuole	Th2 : Lymphocyte T helper 2
IFNγ : Interféron gamma	TLR : Toll-Like Receptor
IL : Interleukine	TNFα : Tumour Necrosis Factor α
MHC II : CMH de classe II	

Figure 7: Schéma de la réponse immunitaire contre *Brucella*

6.Les Symptômes:

6.1. Symptômes chez l'homme

Selon (Calvet Et Al. 2010), La durée de la brucellose chez l'homme varie de deux semaines à cinq mois.Selon les périodes d' incubation, il existe une variétéd'explications pour cette « maladie aux cents visages ». il existe quatre types cliniques polymorphes distincts, qui sont :

Forme sub-clinique

La maladie est asymptomatique et diagnostiquée par la sérologieelle a été signalée chezles sujets exposés professionnellement comme les vétérinaires et les éleveurs. (Bervas et al 2006)(Taleb, 2017)

Forme aigue

C'estLa formela plus classique et la moins fréquente de septicémique (Perelman, 1970). Elle entraine des symptômes ressemblant à ceux de la grippe après 14 à 21 joursnotamment une fièvre «ondulante » s'accompagne a un faiblesse générale « arthro-myalgies » (Bodelet, 2002), sudations nocturnes et une odeur caractéristique, anorexie.

malaises, Descomplications sont possibles en évoluant a la forme chroniquede maladie après quelques semaines ou plusieurs moissans traitement. L'examen peut montrer une splénomégalie, parfois une hépatomégalie, ou une adénomégalie (Kernbaum, 1982).

Brucellose focalisée

Selon(BODELET2002), les foyers osseux intéressent les corps vertébraux (spondylodiscites). Des bursites ou des ténosynovites peuvent également être observées après l'atteinte des bourses séreuses, des tendons ou des gaines synoviales.

Les femmes peuvent développer des mastites en raison de difficultés génitales. Selon (KERNBAUM 1982), les lésions des localisations nerveuses peuvent entraîner une méningo-encéphalite brucellienne qui peut entraîner un syndrome méningé, des mouvements athétosiques, un strabisme externe et des difficultés de la vigilance pouvant entraîner le coma.

Brucellose chronique

Elle présente deux expressions: l'une est commune avec des symptômes principalement constitués d'asthénie (fatigue) et d'un déséquilibre thermique à l'effort ou d'une hypersensibilité immédiate à *Brucella*. L' autre est représenté par les foyers osseux quiescents, neuro-méningés ou viscéraux (PILLY 1997).

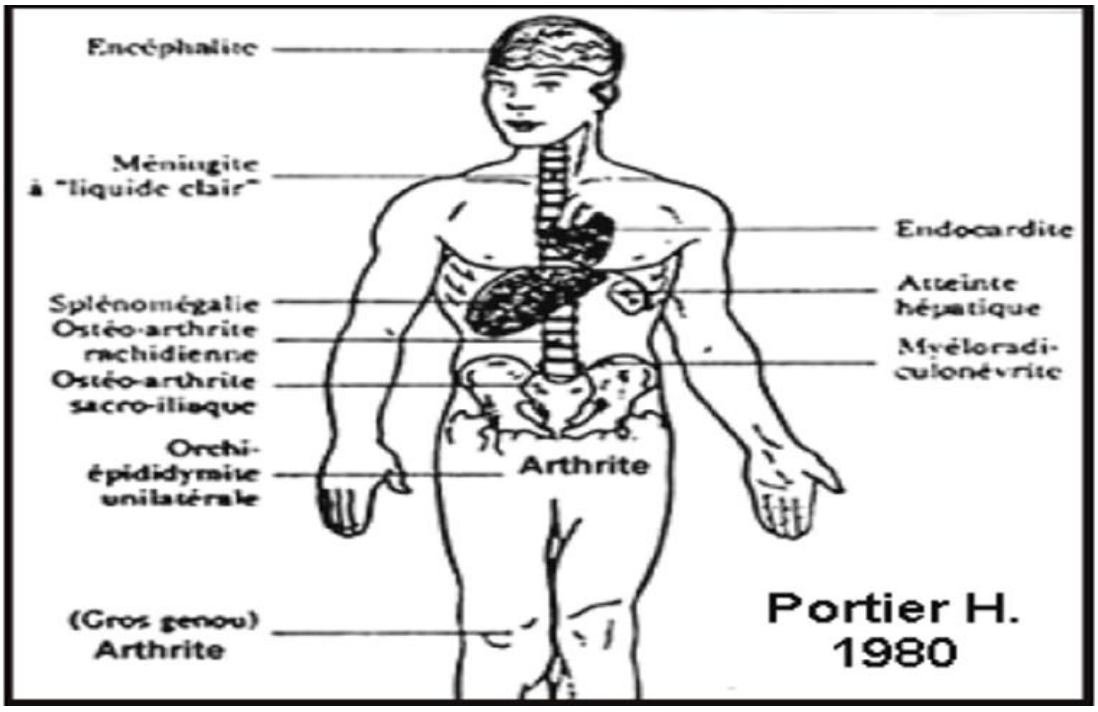


Figure 8 : Localisation des troubles brucelliques,

6.2.Symptômes chez l'animale

Il s'agit d'une septicémie suivie de diverses localisations viscérales secondaires avec un tropisme génital marqué. C'est une maladie de la reproduction caractérisée par des localisations mammaires et utéro placentaires chez les femelles et des lésions testiculaires chez les mâles (Hamou, 2016).

Selon Fournier (2014), ces formes extra-génitales peuvent également apparaître, comme : arthrites, bursites, tendinites et disco-spondylites chez le cheval pour Brucella abortus ; chez le chien pour *Brucella*, arthrites, bursites, tendinites et disco-spondylites. La durée d incubation varie considérablement, selon (MERIAL.2016) (TALEB, 2017).

Symptômes génitaux

Généralement asymptomatique chez les femelles non gravides (Sibille, 2006) et Chez les vaches gestantes. Le symptôme cardinal est l'avortement.Qui peut se produire à n'importe quel stade de la gestation, mais le plus souvent entre le cinquième et le septième mois. La résistance naturelle de l'animal, le dosage infectieux et le moment de l'infection déterminent le moment de l'avortement. La vache peut donner naissance à un veau infecté si l'infection survient pendant la deuxième moitié de la gestation. (Godfroid Et Al., 2003)

En absence de dystocie, le foetus est généralement rejeté facilement. Lorsqu' un avortement survient avant le sixième mois, l'avorton est toujours mort et parfois momifié. Le nouveau-né peut succomber dans les 24 à 48 heures en raison de lésions nerveuses secondaires à l'hypoxie, mais l infection peut provoquer une mise bas prématurée quelques jours avant le terme. (Merial, 2016)

Selon GODFROID et al. (2003), l'amélioration de la méthoded'élevage et la mise en place de mesures préventives rendent la maladie more insidieuse, c'est-à-dire indétectable cliniquement. Avec l'absence de mammite apparente et le pis normal à la palpation, une métrite et une rétention placentaire (non délivrance) peuvent être des séquelles de l'avortement.Des lésions d endométrites peuvent causer une infertilité temporaire (MERIAL, 2016). Le mâle présente des épididymites, des orchites et une stérilité. (Hamou, 2016 ; Taleb, 2017)

Symptômes extra-génitaux

MERIAL (2016) les symptômes extra-génitaux sont rares chez les Bovins; ils peuvent s'agir d'arthrite ou d'hygroma fréquent au genou (Taleb, 2017)

6.3.Evolution et Complications chez l'homme

- **Evolution**

Même sans traitement, le taux de mortalité est faible (moins de 2 %). L'endocardite ou la méningite à B. Melitensis sont les cas les plus graves. La réponse à l'intervention Bien que l'antibiotique soit efficace, il est nécessaire de le maintenir pendant une période prolongée et d'éviter une rechute de moins de 10 %. Les symptômes systémiques peuvent persister plusieurs semaines ou mois après le traitement, mais ils disparaîtront dans unAn selon (Masson E., 2020)

- **Complications**

Lesbrucella sont transportées dans le système lymphatiqueet peuvent causer des infections localisées et systémiques dans la rate, le foie, les reins, les tissus mammaires et les articulations. L'avortement du fœtus peut être causé par une infection du système reproductive. Les brucellas peuvent survivre et se reproduire dans presque tous les tissus ou organes en raison de leur faible virulence, de leur faible toxicité et de plusieurs mécanismes qui les protègent du système immunitaire.

La maladie peut se transformer en brucellose chronique un an après l'infection, ce qui peut encore causer une ou plusieurs complications dans un organe ou dans l'ensemble du corps. **(Chirani, 2011).**

- **Endocardite**

Brucella peut infecter la paroi interne du coeur, ce qui pourrait détruire les valves cardiaques et éventuellement causer la mort du patient si le traitement n'est pas pris.

- **Méningite et encéphalite**

Les brucellas peuvent infecter le système nerveux central et causer une inflammation du cerveau, des membranes entourant le cerveau et de la moelle épinière. Si le patient n'est pas traité à temps, cette maladie est mortelle.

- **L'arthrite**

La douleur, la raideur et le gonflement des articulations telles que les genoux, les hanches, les chevilles, les poignets, la colonne vertébrale, les épaules, les coudes, les sternoclavicules et les petites articulations sont généralement associés l'arthrose causée par une infection à *Brucella.*

- **Épididymite et orchiépididymite**

L'épididyme peut être infecté par les brucellas, ce qui peut entraîner un gonflement et une douleur du testicule.

- **Complications cutanées**

Les brucellas peuvent infecter la peau et causer des lésions, des éruptions cutanées, des nodules, un érythème noueux, des papules, des pétéchies et du purpura.

- **Complications hématologiques**

Le taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) peuvent être élevés et liés à une douleur dans le quadrant supérieur droit ou à un ictère.

La brucellose entraîne plus souvent des complications cutanées, hématologiques et respiratoires sont plus fréquentes chez les jeunes patients. Les problems ostéoarticulaires et cardiaques sont plus fréquentes chez les adultes. Les problems génito-urinaires, neurologiques et gastro-intestinales sont plus fréquentes chez les patients d'âge moyen. (**Chirani**, 2011)

- **Grossesse et allaitement**

La brucellose chez les femmes enceintes peutêtre à l'origine d'avortements, d'accouchements prématurés ou de morts in utero, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse. De rares cas de transmission à des nourrissons par allaitement maternel ont été rapportés (Guernine & Benharoun, 2020)

7.Diagnostic

*7.1.*Diagnostic direct

7.1.1Hémocultures

L'isolement des cultures de *Brucella* est la méthode de référence pour établir un diagnostic précis de brucellose. En raison du risque élevé de contamination du personnel technique, toute suspicion doit être signalée au laboratoire réalisant la mise en culture des prélèvements. La culture doit être effectuée en laboratoire de niveau 3 de sécurité biologique (P3).

La bactérie est généralement extraite du sang par hémoculture. Pour que les flacons insérés dans des systèmes automatisés puissent être incubés, il est essentiel que le clinicien précise l'orientation clinique plus de temps Dans la phase aiguë, l'hémoculture est presque toujours positive, et dans la phase subaiguë, elle est encore plus souvent focalisée. Dans les brucelloses chroniques, la recherche de germes est rarement positive. Il est possible de chercher les brucelles à partir d'autres échantillons (ganglion, moelle osseuse, liquide

céphalo-rachidien, pus de foyer...). °C sous 5 à 10 % de CO2. La culture prend plus de 48 heures. Les colonies de coccobacilles gram-négatifs sont lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers et ont une aérobie stricte avec une catalase +, une oxydase + et une uréase et une nitrate réductase. (Janbon. 2000)

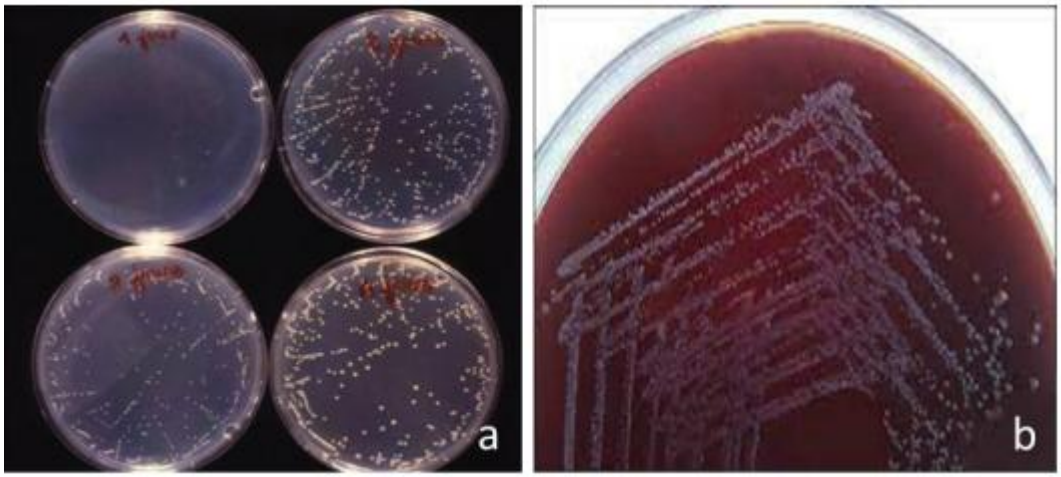


Figure 8 : Culture de la*Brucella* sur milieux de culture gélosés(Janbon, 2000)

7.1.2.Diagnostique moléculaire

La PCR est une méthode sensible et spécifique qui utilise du sang ou du sérum pendant la phase moyenne de la bactérie, ainsi que des biopsies tissulaires ou des suppurations pendant les formes focalisées de la brucellose. Le gène bcsp31, codant, est la principale cible utilisée.

Pour une protéine de 31 kDa et la séquence d'insertion IS711, dont il y a plusieurs copies dans le génome. La plupart des méthodes ne permettent pas de déterminer l'espèce en question car elles sont spécifiques au genre. Ils sont principalement requis par le diagnostic aigu en situation d'antibiothérapie empirique qui négative la culture et en cas de formes focalisées de brucellose où la sensibilité de la PCRest supérieure à celle de la culture. (Jabon 2000)

7.2.Diagnostique indirecte (sérologique)

Le diagnostic sérologique de la brucellose repose généralement sur la confirmation de la montée en puissance des anticorps spécifiques de *Brucella*. Il s'agit d'une preuve indirecte de l'infection. Les tests sérologiques sont utilisés pour le diagnostic primaire de l'infection, ainsi que pour le suivi du traitement Les anticorps d'immunoglobuline (Ig) d'isotype M dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS) de *Brucella*. Lipopolysaccharide (LPS) de *Brucella spp*. sont les premières immunoglobulines apparaître après l'infection et sont les anticorps prédominants pendant la phase aiguë de la maladie (Etemadi et al., 2019)

La présence d'IgM spécifiques est considérée comme suggestive d'une infection aiguë ou récente. Mais la détection d'anticorps IgM en l'absence d'IgG peut conduire à un diagnostic erroné de brucellose aiguë et peut être une source de controverse Toutefois, la réponse IgM précoce pourrait ne pas être observée chez les patients infectés par des souches à évolution lente, ainsi que chez ceux apparues tardivement dans l'évolution de la maladie, ou chez ceux qui présentent des rechutes(Etemadi et al., 2019)

7.2.1Séroagglutination de Wright (SAW)

L'OMS continue de recommander la séroagglutination comme pratique courante. Un échantillon contenant l'antigènesérum sérumest placé dans des tubes à essai à diverses dilutions. La préparation biologique est ensuite introduite dans les tubes. Le mélange doit être incubé à 37 °C pour plusieurs heures. Les anticorps désirés sont présents, un complexe se forme et la couleur du tube change. Dans une moindre mesure, IgG. Le test devient positif 7 à 15 jours après le début des signes cliniques, mais devient rapidement négatif si présent, un complexe se forme et la couleur du tube est altérée. Les anticorps agglutinants IgM et les anticorps agglutinants IgG sont ceux que le SAW rend les plus perceptibles. Le test devient positif 7 à 15 jours après le début des symptômes cliniques, bien qu'il devienne rapidement négatif en cas de guérison. Le sérum est considéré comme positif s'il contient plus de 30 UI par mL. La quantité d' agglutination produite par un sérum est exprimée en UI par millilitre.(Jouan, 2016)

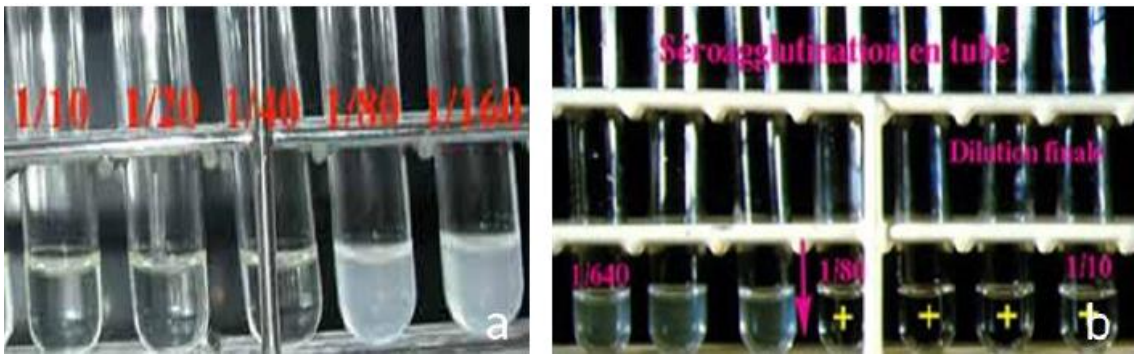


Figure 9. Test de séro-agglutination en tube(Philippon, 2003).

7.2.2 Reaction A l'antigene Tamponnee Ou Test Au Rose Bengale (Card Test)

C'est une réaction simple, rapide, sensible et spécifique d'agglutination sur lame en milieu acide à l' aide d'une suspension de *Brucella* inactivés colorée par le Rose Bengale. Elle attire les IgG et se montre plus tard, mais elle est plus sensible et reste positive plus longtemps que l'agglutination de Wright. Le test Rose Bengale est utilisé en Belgique pour les IgM-IgG-IgA en tandem avec le SAT et SAT EDTA (IgM-IgG) et l'ELISA (IgG). (Boualleg Et Cheriet, 2019).

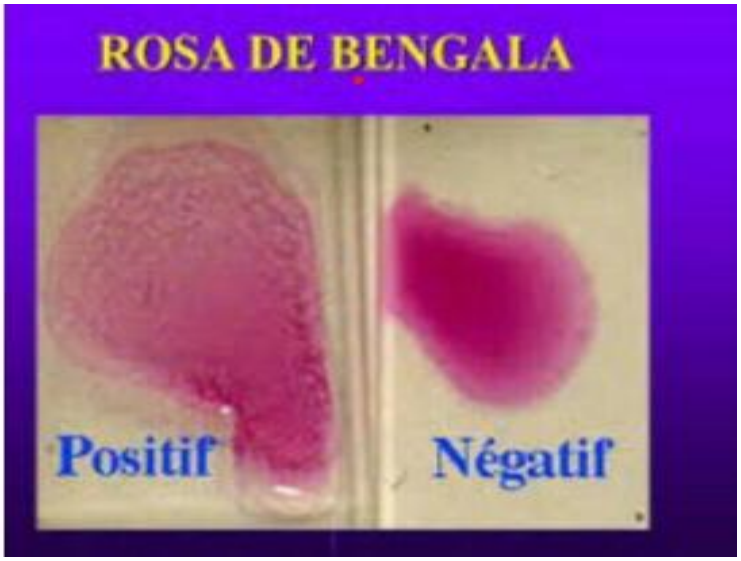


Figure 10: test rose Bengale (Katteb .2010)

7.2.3ELISA

La méthode ELISA permet d'identifier une réaction sérologique, principalement des IgG. C'est une méthode très sensible et très spécifique qui reste positive pendant un certain temps. Le test ELISA est effectué deux à quatre semaines après l'apparition des symptômes.

La suite d'un scénario clinique particulier, l'Institut de la biomédecine et de l'immunologie moléculaire (CNR) effectue des tests Elisa à intervalles de deux semaines pour détecter une séroconversion probable ou une augmentation du titre d'Anticorps. (Alton *Et Al.*, 2003).

7.2.4Test de fixation du complément

Il n'est plus souvent utilisé car c'est une réaction peu sensible. Ainsi, il est positif tardivement et reste positif pendant une période prolongée.La cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre, il faut préciser qu'on ne peut pas différencier la phase d'évolution de la maladie en fonction de la nature des anticorps.

La brucellose semble devoir être incriminée pour les sérums négatifs en agglutination et présentant des taux de fixation du complément égaux ou supérieurs à1/10. Cependant, dans les mêmes conditions que le sérodiagnostic de Wright, cette réaction peut être faussement positive.(Kindele, 1983 ; Avril Et *Al.*, 2000 ; Kouidri, 2008).

7.2.5.Réaction d'immunofluorescence indirecte

Elle permet la détection et le titrage des IgG et des IgM. C'est une réaction très sensible et plus spécifique que les techniques d'agglutination. Les anticorps ainsi mis en

évidence apparaissent à peine quelques jours plus tard que les agglutinines, mais persistent plus longtemps, au-delà de 18 mois. Ces anticorps sont le plus souvent présents dans les brucelloses chroniques(Ulu-Kilic et al., 2013)

7.2.6. Intradermoréaction à la mélitine

Elle démontre clairement l'hypersensibilité retardée d'une personne à l'antigène*brucella*. La lecture a lieu 24 à 48 heures après l'injectionintradermique. Au cours de la maladie, elle devient positive environ 4 semaines après le début des symptômes cliniques et le reste pendant de nombreuses années de la maladie.

.

Le principal domaine d'' intérêt est le diagnostic de la cécité chronique, mais il peut être difficile de faire la différence entre une véritable cécité chronique et une cécité guérie. **Tableau:** lestechniques de diagnostic indirect et leurs caractéristiques **(**Janbon, 2000)

Réactions utilisées	Classe d'anticorps mise en évidence			Sensibilité	Spécificité	Utilisation	Remarques
	IgM	IgG	IgA				
Séroagglutination de Wright (SAW)	+++	+	+	60 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	Se négative rapidement * faux positifs (réactions croisées) * faux négatifs → recherche d'Ac bloquants
Épreuve à l'antigène tamponné au rose Bengale (EAT)	+	+++		80 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	À faire suivre d'un SAW pour quantification si résultat positif
Fixation du complément (FC)	+	+++		60 %	95 %	Stade tardif et formes locales	Positif plus tardivement mais plus longtemps que les Ac agglutinants (SAW et EAT)
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Toutes selon l'antiglobuline utilisée			90 %	95–100 %	Tout au long de l'évolution	Se positive tôt et le reste au moins 18 mois
Intradermoréaction à la mélitine (IDR)	Exploration de l'immunité cellulaire					Formes chroniques	* Se positive 4 semaines après le début des signes cliniques * Distinction parfois difficile entre brucellose chronique et brucellose guérie

8. Traitement :

L'objectif de traitement de la brucellose est de faire disparaître les manifestations cliniques et évite la survenue de formes focalisées et les rechutes précoces ou tardives. (Maurin & Brion, 2009b)

L'antibiothérapiede la brucellose repose sur une combinaison d'antibiotiques, et pendantune durée prolongée afin d'éviter les rechutes. L'association deplusieurs antibiotiques est très souvent efficace en phase aiguë. (Jouan, 2016).

8.1.En medicine humaine

8.1.1.Antibiothérapie

Les antibiotiques utilisés pour traiter la brucellose doivent agir sur la bactérie *Brucella* de manière régulière et pénétrer dans les cellules de l'organisme. Seuls quatre antibiotiques suivent ces deux critères : les tétracyclines, la rifampicine, le cotrimoxazole (seul le thriméthoprime pénètre facilement dans les cellules) et le chloramphénicol. La streptomycine, utilisée en association en raison de sa bonne activité, ne touche que les germes extracellulaires. L'antibiothérapie doit également être suffisamment prolongée pour réduire le risque de rechute.

Jusqu'à présent, il n'y pas de protocole thérapeutique sans échecs (environ 15% de rechutes dans les meilleurs cas).

Le schéma le plus employé reste celui préconisé par l'Organisation Mondiale de la santé :

Tétracycline (2 g/j en 4 prises) pendant 3 semaines, associée les deux premières semaines à la streptomycine (1 g/j par voie intramusculaire).

 Le deuxième protocole soumettre est repose sur l'utilisation du cotrimoxazole pendant 45 jours (thriméthoprime: 480 mg + sulfaméthoxazole: 2400 mg/j en 2 prises).

Le troisième protocole repose sur l'utilisation de la tétracycline associéea la rifampicine (900 mg/j en 1 prise) pendant 4 semaines.

Aucun protocole n'a été testé chez les enfants, qui sont rarement atteints de brucellose, mais le cotrimoxazole pendant 45 jours (thriméthoprime à 6 mg/kg + sulfaméthoxazole à 30 mg/kg/j dans 2 prises) semble être une option raisonnable

Les atteintes osseuses doivent être traitées par une combinaison de streptomycine et de tétracycline en continuant à prendre la tétracycline pendant au moins 45 jours.

L'ajout de la rifampicine àl'association streptomycine-tétracycline semble être bénéfique pour les infections du système nerveux central et les endocardites.

Le chloramphénicol peut être utilisé comme base dans le traitement des atteintes neuro-méningées, mais ildifficile de choisir les antibiotiques à associer. Lorsque le traitement de la brucellose échoue, la procédure à suivre doit être basée sur le protocole initial : si celui-ci n'incluait pas l'association streptomycine-tétracycline, la rifampicine doit être ajoutée.(DRAOUT, 2012).

Chez la femmeenceinte Le cotrimoxazole seul ou en association avec la rifampicine est également utilisé chez la femme enceinte, du fait de la contre-indication à la fois des tétracyclines, des aminosides et des fluoroquinolones.(Maurin, 2005)



Figure 11. Les antibiotique qui donné contre la brucellose comme traitement(Ben Gaïd & Ben Krid, 2021)

8.1.2.Corticothérapie

Les indications des corticoïdes sont limitées. Cependant, ils sont mandatés pour être utilisés en même temps avec antibiotiques dans le traitement des formes poly-viscérales à la dose de 1 mg/kg/j pendant une brève durée (BOUALLEG et CHERIET, 2019**).**

8.1.3Chirurgie

Il n’est utilisé que rarement pour traiter des foyers ostéo-articulaires ou neuro-méningés avec un retentissement fonctionnel significant malgré les traitements médicaux.

elle est également utilisée dans la chirurgie cardiaque pour traiter certaines endocardites brucelliennes**.** (DRAOUT, 2012).

8.1.4.Anti-géno-thérapie

Elle a un rôle restreint dans lequel l'anti-géno-thérapie de choc est utilisée. Elle a pour mais de stimuler l'immunité cellulaire générale du sujet. Le vaccin microbien anti-melitensis tué par chauffage est principalement administré par voie intraveineuse à une dose faible et croissante. La première injection consiste en 0,1 centilitres, 0,25 cc et 0,5 cc pour les injections suivantes avec un intervalle de 4 à 5 jours. Il entraîne une réaction fertile intense qui dure 12 à 24 heures. (Boualleg Et Cheriet, 2019)

8.1.5Traitement d'une brucellose focalisée

Les recommandations thérapeutiques officielles pour la brucellose chronique n'existent pas. En réalité, le traitement des formes focalisé repose sur les mêmes molécules que le traitement des formes aiguopathiques la durée d'utilisation de L'antibiothérapie est prolongé. il peut durer au deux mois et jusqu'à six mois. une intervention chirurgicale est nécessaire pour traiter une maladie infectieuse. (Jouan, 2016)

9.Prophylaxie

9.1.Prophylaxie médicale

Consiste une vaccination systématique interdite dans le cas de l'espèce bovine et utilisée uniquement par les caprins et les ovins dans des milieux sévèrement infectés pour éviter des pertes économiques (Bourdeau, 1997 ; Taleb, 2017).

Les vaccins B19 et RB51 sont les plus utilisés chez les bovins. Ces vaccins ont démontré leur efficacité en réduisant significativement le nombre d'épidémies de brucellose et, par conséquent en diminuant la propagation de l'infection au sein des unités. La plupart du temps ces vaccins ne permettent pas, à eux seuls, d'éradiquer une maladie au niveau local.Produisent également des séquelles syndromiques plus ou moins permanentes. (Bourdeau, 1997 ; Taleb, 2017).

9.2.Prophylaxie Sanitaire

L'objectif de prophylaxie sanitaire a d'éviter l'apparition et la propagation de la maladie,seulement par des moyens hygiéniques : désinfection, mise en quarantaine, dépistage des individus périmètre de sécurité en fonction de situation épidémiologique (Freycon, 2015 ; Taleb, 2017) être pris par toute personne qui entre en contact avec des produits ou des animaux infectés dans l'exercice de ses fonctions. Ces précautions comprennent le port d'équipements de protection tels que des gants et un masque pour ceux

qui travaillent avec des produits biologiques potentiellement pathogènes , le lavage des mains après avoir manipulé des malades animaux, maintenir la propreté des postes de travail et désinfecter régulièrement le matériel de collecte du lait. Éviter la consommation d'aliments crus dans les zones d'endémie (Chakroun Et Bouzouaia.2007) La déclaration des cas de brucellose humaine permet d'évaluer l'efficacité des programmes de lutte contre la brucellose animale, mais l'éradication de la brucellose animale reste la meilleure méthode de prévention de la brucellose humaine (Organisation Mondiale de la Santé Animale, 2008).

10.Prevention

10.1Prevention contre la brucellose animale

La principale méthode de prévention consiste à éliminer les animaux malades par un abattage. Les programmes de vaccination et de dépistage (IDR et RB), ainsi que l'abattage des animaux infectés, ont permis à plusieurs pays de contrôler la maladie et de réduire l'incidence humaine. En ce qui concerne les habitudes alimentaires particulières, l'éducation à la santé doit être liée aux activités de prévention et de traitement (Dr. Kabouia, 2012).

Les vaccins B19 et Rev. Permettent une excellente immunisation (meilleure que celle fournie par le RB51). Ils ont contribué de manière significative à l'éradication de la brucellose dans plusieurs pays (Anonyme, 2005 ; Aneses, 2015).

Cependant, l'efficacité des vaccins anti-brucellose n'est pas absolue. En effet, un animal vacciné peut occasionnellement être infecté par une souche sauvage et développer des symptômes. Même s'il est asymptomatique, un animal vacciné puis contaminé par une souche sauvage peut devenir excréteur de bactéries. Il constitue alors une source d'infection. Tous ces événements sont moins susceptibles de se produire chez les animaux vaccinés que chez les animaux non vaccinés (Anses, 2015 ; El Idrissi A.H., et al, 2001).

10.2.Prevention contre la brucellose humaine

La prévention des infections par la brucellose dans la population générale dépend essentiellement de la lutte contre l'infection au niveau des réservoirs d'animaux domestiques.

Pasteurisation du lait. L'éradication de la brucellose bovine, ovins caprins, a été réalisée dans plusieurs pays européens, à la fois par l'immunisation systémique de ces animaux et par un contrôle vétérinaire minutieux des troupeaux, comprenant des tests sérologiques et l'abattage des animaux infectés. Plusieurs vaccins se sont révélés efficaces chez les animaux : B, abortus souche S 19 ou souche RB51 pour l'immunisation des bovins. B, melitensis souche Rev 1 pour l'immunisation des ovins et des caprins. La prophylaxie brucellique humaine correspond à la

prévention des maladies d'origine alimentaire, principalement par la pasteurisation du lait (Dr. Kabouia,2012).

Chapitre III :
L’épidémiologie De La Brucellose Animale Et Humaine En Algérie

1- INTRODUCTION :

Histoire de la maladie en Algérie **:**

L'histoire de la brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle. En effet, Les premiers signalements de la maladie ont été faits par Cochez en 1895, qui en soupçonnait l'existence à Alger, et par le grain dans la vallée de la Soummam en 1899.

Elle a été identifiée par Brault au début du 20ème siècle sur la base de symptômes cliniques, puis mise en évidence bactériologique pour la première fois par Gillot. C'est ainsi qu'elle a été révélée à l'homme en premier lieu.

En réponse à ces découvertes, Sergent et ses collègues ont mené des recherches sur les élevages de caprins à Alger et à Oran en 1907. Ces études ont montré que d'autres animaux domestiques, en plus des chats, étaient infectés. Le taux était élevé dans les élevages englobant.(Khelifi Seyf El Islame, 2021)

2 -Distribution de la brucellose

2.1. Dans le monde

L'une des zoonoses les plus répandues dans le monde, la brucellose affecte un large éventail de mammifères, y compris les humains. L'OMS estime qu'il y a 500 000 nouveaux cas de cette maladie chaque année dans le monde. En raison d'une politique stricte de détection et d'éradication des maladies animales, y compris la vaccination et l'abattage des animaux infectés, cette maladie est devenue rare dans les pays développés. Elle est encore répandue dans la majorité des pays sous-développés, en particulier au Moyen-Orient, en Afrique, en Amérique latine et en Asie de l'Est, où elle cause des pertes économiques importantes et constitue une menace grave pour la santé humaine.(Touaref et al, 2014).

La brucellose humaine est considérée comme une cause significative de morbidité dans le monde entier, en particulier dans la région méditerranéenne, la péninsule arabe, l'Inde, le Mexique, l'Amérique centrale et le sud.

La fréquence de la maladie varie avec la gravité de la brucellose animale, et il est probablement plus fréquent que les cas signalés conduiraient à croire. Actuellement, ceux qui sont reconnus comme ayant un niveau de risque élevé comprennent les agriculteurs, les travailleurs de l'abattoir, les vétérinaires et le personnel de laboratoire.

Les agriculteurs, les vétérinaires et les professionnels de l'industrie de la viande sont ceux qui pratiquent des professions exposées et sont les plus à risque. Tous les groupes d'âge et les deux sexes sont susceptibles, mais le virus touche principalement les hommes (Fadila, 2022)

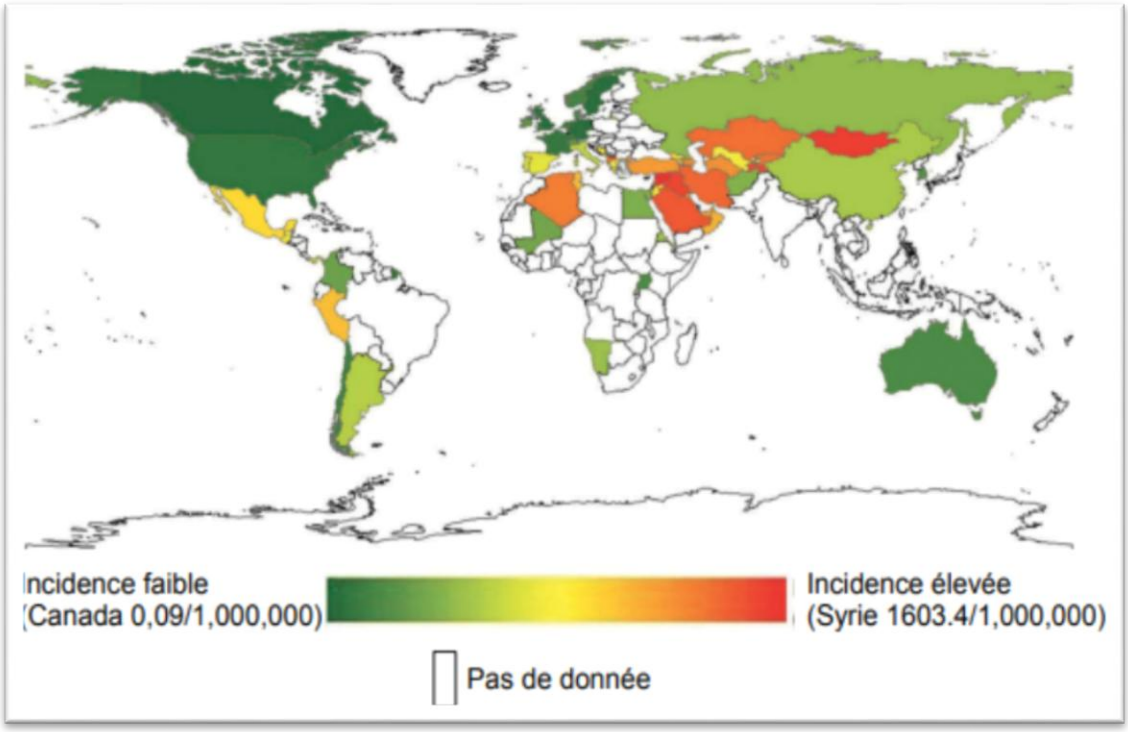


Figure14:Cartes représentant l'incidence de la brucellose chez l'Homme dans le monde Incidence humain pour 1 000 000 habitants (Hull and Schumaker 2018)

2.2. En Maghreb :

La brucellose ou fièvre de Malte représente au Maghreb, comme pour tous les pays du bassin méditerranéen, un problème de santé publique important mais encore mal évalué. Peu d'études ont été réalisées sur les répercussions économiques de cette maladie, occasionnant pourtant de lourdes pertes. Au Maghreb, la caractéristique essentielle de l'épidémiologie est la rareté apparente des cas humains produisant un contraste remarquable avec les taux élevés de séropositivité dans le cheptel.(Plommet & International Centre for Advanced Méditerranéen Agronomic Studies, 1992)

En Tunisie:l'endémicité de la maladie persiste dans certaines régions. Auparavant dans les années 1989 l'endémicité était en faible moyenne, estimé de 5 cas par an. L'origine de l'épidémie de 1991-1992 groupant plus de 500 cas dans les régions du Sud-Ouest du fait de l'introduction d'animaux infectés et le manque des mesures préventive à partir des pays limitrophes. L'incidence actuelle d'environ 2 à 3,5 pour 100000 habitants. Au cours des trois dernières années80% des cas sont déclarés, en 2003 est de 128 cas, 354 en 2004 et 284 en 2005. Au cours de l'année 2006 une nouvelle recrudescence de la maladie est apparue avec la notification de 460 cas et surtout une épidémie dans la région du grand Tunis (87 cas) où les adultes âgés de 20.(Rayene & Chaima, 2021)

En Maroc : pendant la décennie 1981-1990 et le premier semestre 1991, il n'y a eu aucune instance de brucellose signalé. Cependant, les services cliniques ont signalé certain instances exceptionnels en 2009 and 2011 dans la région orientale, avec 14 cas à Oujda et 24 cas à instances Djérada. Selon l'étude des données épidémiologiques menée entre 2002 et 2017, deux régions ont été responsables de 99 % des cas de brucellose.(Rayene & Chaima, 2021)

En Libye : En 1988, 150 cas de brucellose humaine ont été diagnostiqués dans un hôpital et l'année suivante, plus de 200 cas ont été signalés dans une population d'environ 30 000 personnes.

La brucellose animale a été rapportée comme particulièrement répandu parmi les ovins et caprins, surtout dans la région de la montagne ouest et la bande côtière ouest. Les espèces

B. melitensis biovar 1 et *2* ont été isolées des ovins, caprins, bovins et dromadaire

Une étude sérologique de la brucellose bovine a révélé une réactivité totale de 0.3%cependant, la prévalence a atteint 1.0 % dans certaines zones.

En 1993, la prévalence de la brucellose chez les dromadaires était de 4.1% tandis qu en 1999, elle paraissait inconnue chez les dromadaires et n'a pas dépassée 2.2

% des bovins laitiers et des petits ruminants(Mr AGGAD Hebib, 2004).

En Algérie

L'Algérie, le pays est toujours confronté à un énorme déficit en matière de production laitière et de viande ; Les maladies et les mauvaises pratiques de gestion sanitaire des troupeaux posent un défi important à la gestion à une gestion optimale et efficace et à une production rentable en L'Algérie.(Kardjadj.M, 2016).

Chaque année, le nombre de cas de brucellose humaine augmente. Le Dr Djamel Slimi, responsable du programme de lutte contre les zoonoses du ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, explique que l'incidence de la brucellose dans Algérie a diminué de 10,51 % en 1997 à 3 029 cas.

En 2000, il semble que la wilaya de Sidi Bel Abbés soit la plus affectée, car elle abrite le marché de bétail le plus important de la région.

En 2003, la brucellose avait une incidence de 8.79 cas par 100.000 habitants.

En 2004, la brucellose a connu une légère augmentation avec 10.99 cas pour 100.000 habitants. En 2005, la fréquence de la brucellose a presque doublé, passant de 10.99 cas for 100.000 habitants en 2004 à 24.71 cas pour 100.000 habitants.

(Ben krid samah fatima Zohra, 2021)

Entre mars et août, les cas sont les plus nombreux, avec des incidences de 2,02 to 4,28 cas par 100.000 habitants. Duran cette période, 81 % des cas signalés ont été signalés duran l'année 2005.

Les wilayas qui ont les taux régionaux les plus élevés sont celles qui sont spécialisées dans l'élevage : Tébessa (246.67), Msila (245.67), Laghouat (191.41), Khenchela (180.48), Biskra (109.47), Saïda (94.12), Naâma (79.42) et Djelfa (66.33).(Ben krid samah fatima Zohra, 2021)

3.1. Epidémiologie de la Brucellose animale en Algérie :

Les premières études réalisées en Algérie sur la brucellose animale remontent à1907, lorsqu'elle a été signalée chez les chèvres. Quelques années plus tard, après l'indépendance de l'Algérie en 1962, la première étude sur la brucellose chez les bovins en Algérie**.**(Kardjadj.M, 2016).

3.1.1. Brucellose bovine :

Il fallait attendre quelques années après l'indépendance, pour retrouver la première étude menée sur la brucellose bovine par Benelmouffok en1969. En effet, pour reconstituer le cheptel bovin, le ministère d l'agriculture importa des bovins de race pure. Ces animaux étaient indemnes de brucellose à leur arrivée dans notre pays. (Nedjma Lounes, 2009) .

Au sujet de la fréquence des avortements brucelliques, celle-ci reste encore mal connue.

L'évolutivité de la lutte contre la brucellose s'explique par la pathogénicité de cette maladie où l'avortement est l'expression passagère d'une infection persistante.

Ainsi, selon les travaux réalisés en 2013 sur des élevages de la région de Tiaret, les taux d'avortements chez les bovins a été de 6,52% pour la brucellose.

En prenant en considération l'ensemble des maladies infectieuses abortives, la conduite d'élevage avait un effet hautement significatif sur le taux d'avortement. Par

contre, ce dernier est nettement inférieur dans la région Centre de l'Algérie. Selon les résultats , la brucellose représente 3,06% des maladies infectieuses abortives des bovins.

Le taux d'infection de la brucellose bovine enregistré en Algérie à l'échelle animal reste stable entre 2009-2013 (entre 0,90 et 0,92%)(Nadra sidhoum, 2019).

3.1.1.1. Chez la femelle:

En général, l'avortement se produit vers le sixième or septième mois. Les lésions d'endométrite causées par la métrite brucellique guérissent dans quelques semaines, ce qui peut entraîner une infécondité temporaire. La mammite brucellique (inflammation mammaire) peut entraîner une légère réduction de la production lactée pouvant atteindre 10%.

(BRAHIMI kheira et MOHAMMADI Mohamed, 2019)



Figure 15 : avorton de bovin de 8 mois **(COLATRELLA, 2000)**

3.1.1.2. Chez le male : Les symptômes ne sont pas fréquents. Cependant, il est envisageable d'observer une orchite associée à une épididymite, ainsi que des symptômes et des lésions extra génitales tels que des arthrites et des hygromas fréquents au genou. (BRAHIMI kheira et MOHAMMADI Mohamed, 2019)



Figure 16 : Bovin présentant un hygroma **(TIALLA et *al*, 2014)**

3.1.2. Brucellose ovine et caprine : Les premiers cas ont été signalés dans la wilaya de Tlemcen dans l'ouest du pays. Depuis que le nombre de cas humains augmente chaque année. Les équipes de l'institut national de santé animale, du laboratoire vétérinaire régional de Tlemcen et des experts français ont mené une enquête épidémiologique dans 6 des 17 wilayas de l'ouest algérien. Les résultats ont confirmé l'existence de la brucellose ; avec un taux d'infection de 2 % dans les populations ovines et caprines. Une épidémie majeure a eu lieu dans la wilaya de Sétif, située à l'est du pays. Dans cette wilaya, une enquête épidémiologique a été menée, qui a révélé un taux de 3,08% pour les bovins et les caprins.(Moustafa KARDJADJ, 2009)

Les ovins sont présents dans tout le nord de l'Algérie, mais ils sont plus nombreux dans les hautes plaines céréalières et les parcours steppiques. Deux tiares représentent plus de 60 % de l'effectif total, c'est le domaine de prédilection de l'élevage ovin et caprine. (Aissa Amina, 2020).

La brucellose ovine et caprine (également connue sous le nom de mélitococcie) est une maladie infectieuse et contagieuse qui peut être transmise à l'homme et à de nombreuses espèces animales. Elle est principalement causée par B. melitensis et peut provoquer des avortements chez la brebis ou la chèvre, ainsi que des symptômes d'orchite et d'épididymite chez les mâles. Il est important de distinguer.

La brucellose ovine causée par B. melitensis de l'infection causée par Brucella ovins, également connue sous le nom épidémie contagieuse du bélier. La brucellose ovine et caprine, à l'exception de l'infection à Brucella ovins, est causée principalement par l'un des 3 biovars de B. melitensis. La plupart des souches isolées dans les pays autour de la Méditerranée étaient identifiées par le biovar 3 de B. melitensis, qui est également le berceau de la mélitococcie.(Moustafa KARDJADJ, 2009)

3.2. Brucellose humaine

Certaines zoonoses telles que la tuberculose, la leishmaniose et la brucellose sont connues en Algérie depuis plus d'un siècle, mais restent un véritable problème qui pourrait s'aggraver avec l'accroissement de la population et de la pauvreté.

De plus, certaines maladies qu'on croyait disparues ressurgissent en rapport avec la dégradation du statut médico-économique du citoyen et le désengagement progressif de l'état des campagnes de prophylaxie.(*2004DAggadhebib (1).PDF*, s. d.)

La brucellose est endémique dans le bassin méditerranéen, en particulier dans les pays d'Afrique du Nord . Jusque dans les années 1980, la situation épidémiologique était mal connus en Algérie et les cas de brucellose humaine étaient rarement signalés ou mal diagnostiqués malgré un réservoir animal important. Cependant, depuis le milieu des années 1980, plusieurs foyers dus à B. melitensis ont été signalés à Ghardaïa (sud de l'Algérie), à Tlemcen et dans le nord de l'Algérie.

(Sud de l'Algérie), à Tlemcen (ouest de l'Algérie) et à Sétif (est de l'Algérie). (L'Est de l'Algérie) Ce qui a entraîné une augmentation du nombre de cas humains .à mettre en œuvre des mesures de contrôle et d'éradication de la brucellose animale et humaine.(Kardjadj.M, 2016)

En Algérie, au total, 26 cas de brucellose humaine ont été enregistrés depuis janvier 2022 dans la wilaya de Sidi Bel Abbes, et la majorité pendant le mois de Ramadhan lorsque le lait cru et ses dérivés sont largement consommés par les personnes à jeun.

Les 26 cas signalés en 2022 représentent près de la moitié du nombre de cas signalés (42) pendant la même période en 2021. Au total, pour l'année 2021, 166 cas ont été enregistrés.

Les ventes seront réglementées dans les points de vente de lait cru. Les vendeurs doivent disposer d'un dispositif de pasteurisation pour éliminer tout risque.(Médecine des voyages, 2022)

Chapitre IV :
Partie expérimentale

1.Description Général De La Region D'etude

L'étude a été réalisée dans la wilaya de Médéa, connue par sa grande activité en matière d'élevage bovin, ovin et caprin

La wilaya de Médéa est une wilaya montagneuse qui fait partie intégrante de la région du Tell est située dans l'Atlas tellien et se caractérise ainsi par une altitude élevée et un relief mouvementé enserrant quelques plaines de faible extension. Au sud, elle s'étend aux confins des hautes plaines steppiques La wilaya se caractérise par quatre principales zones géographiques:

- **Le Tell montagneux** : région forestière au relief marqué, au climat rude et peu peuplée, ceinturant la wilaya à l'Ouest et au Nord, depuis l'Ouarsenis jusqu'au massif de Tablat
- **Le Tell collinien** : région de peuplement à vocation agricole

située dans le centre de la wilaya

- **Les plaines du Tell** : situées à l'intérieur du Tell collinien, elles sont consacrées à la céréaliculture, toutefois la polyculture est récemment implémentée
- **Le piémont méridional du Tell** : zone de transition vers les hautes plaines steppiques, il est caractérisé par une pluviométrie irrégulière

La Wilaya de Médéa compte 64 communes

46 communes (le nord de la wilaya) font partie géographiquement du Tell et les 18 communes qui restent (le sud) font partie des Hauts Plateaux.

1.1Le climat de Médéa se distingue par des caractéristiques dues à sa position sur les monts de I'Atlas tellien et son altitude qui atteint 1 240 m ainsi qu'à son exposition aux vents et aux vagues de courants venant de I'Ouest

1.2.Démographie

Selon le recensement de 2008, la population de la wilaya de Médéa est de 819 932 habitants contre 475 847 en 19774. Avec la wilaya de Tizi Ouzou, c'est la wilaya d'Algérie qui enregistre le plus faible taux d'accroissement annuel moyen sur la période 1998-2008 (0.2 % contre 1.6 %, la moyenne nationale)2. 7 communes dépassaient alors la barre des 25 000 habitants



Figure17: carte géographique de la wilaya de Médéa(Rossetti *et al.*2017).

2. Présentation d'étude:

Notre travail est défini comme une étude régionale descriptive de tous les cas de brucellose humaine deMédéa du 2014 au2022 Cette étude a été menée sur une population dont toutes les personnes résidaient ou séjournaient à Médéaau cours de la période d'intérêt. Une investigation ainsi qu'une collecte de données ont été réalisées autour de chaque cas signalé de brucellosedans le but de décrire l'évolution de cette zoonose de la wilaya de Ce travail a pour but de :

1- Etudier la prévalence de brucellose dans la wilaya de Médéa

2- Calculer l'incidence annuelle et mensuelle des cas brucelliques humain sur une période de 9 ans (2014 – 2020)

2.1.**Définition des cas:**

Une personne est identifiée comme un cas après avoir été consultée (à Médéa) alors qu'elle Présentait des signes cliniques suggérant de brucellose au cours de la période d'étude. On peutdistinguer :

- **Cas probable :**

Forte Présence des signes cliniques liés à la maladie.

Absences de la bactérie dans un prélèvement pathologiques (Culture-).

Sérologie en cours

Diagnostique :

Anticorps a titre élevé dans un seul sérum.

- **Cas confirmé**

Forte Présence des signes cliniques liés à la maladie.

Isolement de la bactérie dans un prélèvement pathologiques : Culture positive (+).

Sérologie positive (+).

2.2Collecte des cas :

Nos données ont été collectées à partir de sources,

la Direction de la Santé et de la Population de la wilaya de à Médéa , pour avoir le recensement de cas de Brucellose declaré chez les l'homme

3.Présentation et discussion des résultats

3.1Analyse des données

Sur la base des données et informations obtenues de la Direction de la Santé et de la Population et la Direction des Services Agricoles (DSA) de la wilaya de Médéa , nous avons traité et convertis les résultats sous forme de graphiques tableaux et des : histogramme, courbe, en fonction de certaines dimensions et critères.

3.1.1Distribution annuelle des cas

Suite à notre collecte de données, nous pouvons dire que parmi les801 cas ont été collectés dans la wilaya de médéa, 178 cas ont été enregistrés pendant l'année 2019. Alors que durant l'année 2020, ont été collectés 108 cas, et en 2021 été enregistrés 115 cas

Tableau5 : Le nombre des cas de brucellose humaine déclarée du 2014 au 2022

Année	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Nbre de Cas	32	51	81	43	102	178	108	115	91

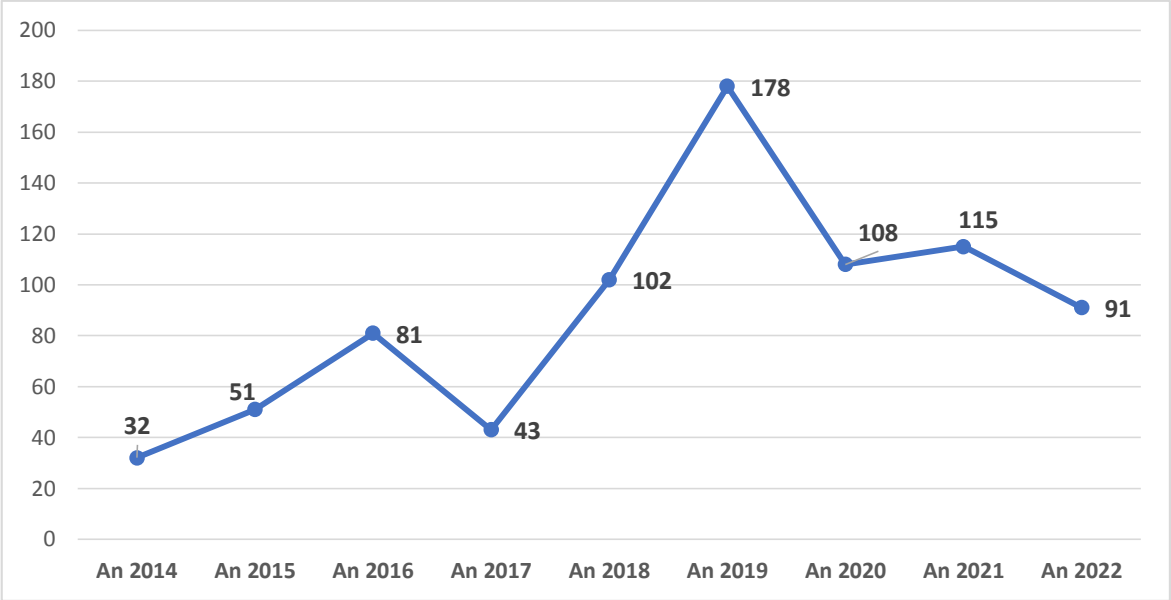


Figure 18:Évolution des cas déclarés en fonctions des années (du 2014 au 2022)

La figure si dessus représente Évolution des cas déclarés en fonctions des année a travers les résultats obtenus et représentés dans la courbe, nous avons observé une augmentation du nombre de cas déclarés et Enregistrée de 2014 à 2022, cette augmentation est constante etstable jusqu'en 2016, puis une diminution a été observée, et elle a de nouveau augmenté en 2017 jusqu'à atteindre son plus haut niveau en 2019, puis a diminué progressive jusqu'en 2022.

Onremarque que dans les derniers années (2018/2019/2021) le nombre des cas de brucellose déclarées est plus évolue par rapport aux années précédentes (2014/2017).

*3.1.2*RépartitionDes Cas Par EPSP

A partir de notre investigation et selon Le graphique qui présente Les résultats d'une enquête sur l'évolution des cas de brucellose au cours de la période allant de 2014 jusqu'où 2022 pour chaque unitées d'EPSP englobant plusieurs communes à travers les daira de wilaya, et sont présentés séparément pour chacune des ces d' unitées

Les EPSP plus touchée dans la wilaya sont chahbounia et chellalet el adhaoura et ksar el boukhari

Tableau 6 : Le nombre des cas déclarés (du 2014 au 2022) Par EPSP

	MEDEA	BERROUAGHIA	KSAR EL BOUKHARI	CHAHBOUNIA	CHELLALET EL ADHAOURA	BENI SLIMANE	TABLAT
2014	**00**	**06**	**03**	**14**	**00**	**00**	**09**
2015	**01**	**05**	**24**	**19**	**02**	**00**	**00**
2016	**06**	**02**	**22**	**47**	**04**	**00**	**00**
2017	**02**	**00**	**06**	**25**	**09**	**00**	**01**
2018	**05**	**06**	**15**	**38**	**33**	**04**	**01**
2019	**11**	**26**	**32**	**56**	**33**	**04**	**16**
2020	**01**	**14**	**13**	**15**	**47**	**15**	**03**
2021	**09**	**05**	**15**	**32**	**43**	**06**	**05**
2022	**04**	**14**	**07**	**13**	**49**	**01**	**03**

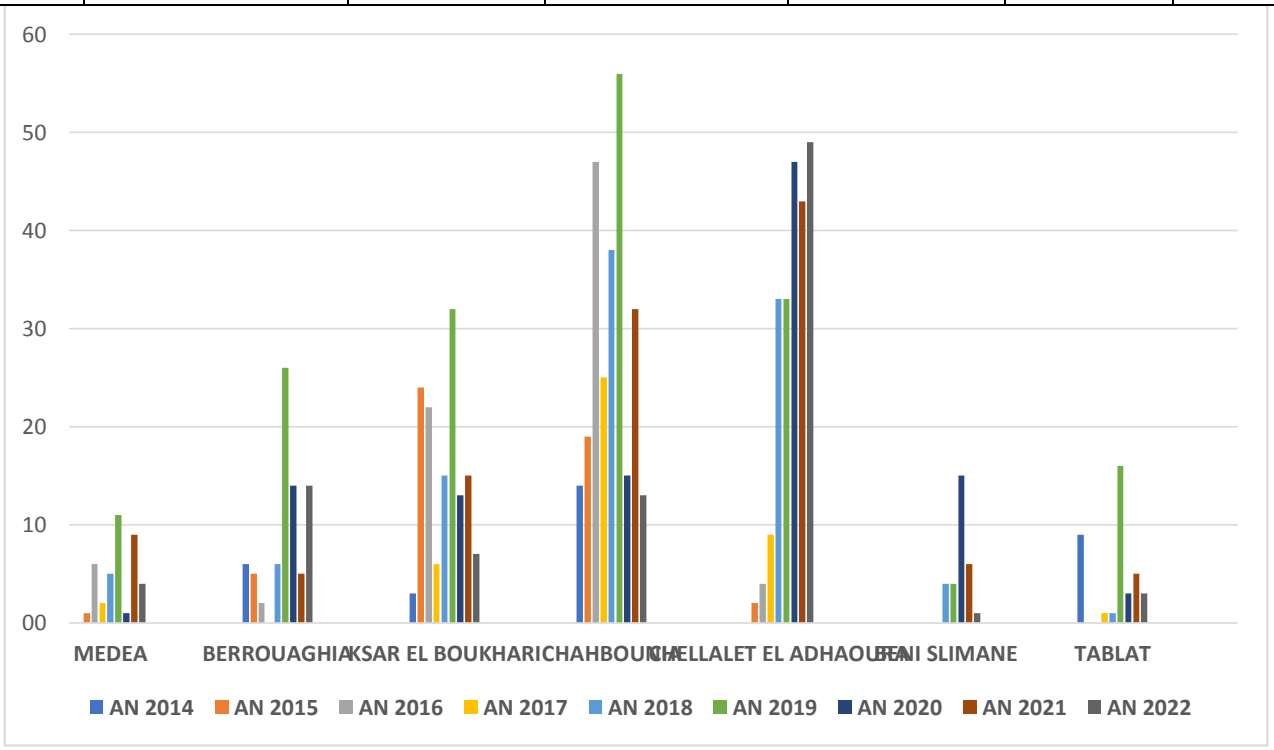


Figure19 :évolution des cas déclarés (du 2014 au 2022) Par EPSP

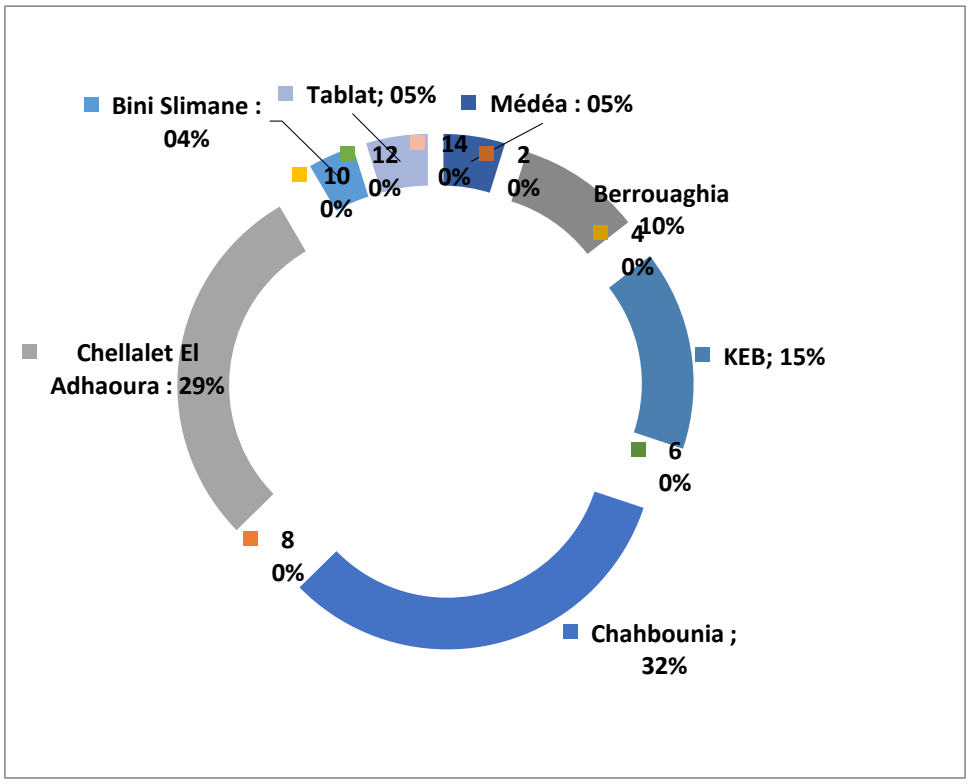


Figure :20 Le Pourcentage des cas de Brucellose Par EPSP

le plus grand nombre des cas a été enregistré dans, chahbounia avec une pourcentage de 32 **%**, puis chellalet el adhaouraavec 29 **%**, puis ksar el boukhari avec 15 **%**. cependant les epsp Médéa et berrouaghia et beni Slimane ont enregistré moins d'pourcentage par rapport à autre les epsp citer ci desusse (la figure 20)

donc le plus grand nombre des cas de la brucellose humaine a été enregistré dans, les epsp précédentes par ce que sont de région d'élevage et la brucellose se présente principalement dans les région d'élevage ;, chahbounia (avec un effectif de bovine 1430 et 186069 ovine et 23300 caprine de année 2019

chellalet el adhaoura (un effectif 3148 bovine et 96504 ovine et 5201caprine)et

ksar el boukhari un effectif 1986 bovine et 23692 ovine et 2471 caprine) se représente une nombre très important de cheptel dans cette régions

3.1.3Répartition Des Cas déclaré Par Commune

Pour plus de précision sur la répartition géographiques et les localités les plus touché par cette maladie; Selon les données sanitaires de chahbounia chellalet el adhaoura et ksar el boukhari, en 2021et 2022

la communeAin Boucifa enregistré un nombre supérieur de cas de brucellose avec portion 13,8%, suivie de Chellalet El Adhaoura de 7,9%, puis Tafraout 6,9% dans la même EPSP , puisBoughezoul de 6,4% dans EPSP Ksar El Boukhari .

l'augmentation de nombre de cas de la brucellose humaine en parallèle avec augmentation le nombre de cheptel dans cette régions oùil était enregistré 48884 (bovin et ovin et caprin dans la région Ain Boucif et 23698 totale nombre cheptel dans Chellalet El Adhaoura puis tafraout 17928 totale nombre cheptel et Boughezoul 61983 de nombre cheptel de l'année 2021

Tableau7 :Répartition des cas de Brucellose humaine par Commune

EPSP	Commune	2021	2022	%
MEDEA	Médéa	08	02	4.9%
	Ouled Bouachera	01	01	1.0%
	Ouameri	01	00	0.5%
	Ouzera	01	00	0.5%
	Si Mahdjoub	00	01	0.5%
BERROUAGHIA	Berrouaghia	02	03	2.5%
	El Omaria	00	01	0.5%
	Rebaia	01	02	1.5%
	Zoubiria	01	00	0.5%
	ouled Brahim	03	00	1.5%
	Sidi Naamane	00	02	1.0%
	Seghouane	00	05	2.5%
KSAR EL BOUKHARI	KEB	06	02	3.9%
	Saneg	01	02	1.5%
	Ouled Anter	00	01	0.5%
	Medjeber	02	02	2.0%
CHAHBOUNIA	Aziz	05	02	3.4%
	Boughezoul	08	05	6.4%
	Bouaiche	04	04	3.9%
	Chahbounia	05	02	3.4%
	Boaghar	05	00	2.5%
	Omm El Djellil	02	00	1.0%
	Derrag	08	01	4.4%

EPSP	Commune	2021	2022	%
CHELLALET EL ADHAOURA	Ain Boucif	18	10	13.8%
	CEA	08	08	7.9%
	Cheniguel	01	03	2.0%
	Ain Oksir	02	04	3.0%
	Kaf Lakhder	01	01	1.0%
	3 Eddouair	00	04	2.0%
	Sidi Demed	01	04	2.5%
	Ouled Maaref	01	02	1.5%
	El Aouinet	01	00	0.5%
	Tafraout	01	13	6.9%
BENI SLIMANE	Beni Slimane	02	01	1.5%
	Bir Benabed	03	00	1.5%
	Bouskene	04	00	2.0%
TABLAT	Tablat	02	00	1.0%
	Mezeghena	02	00	1.0%
	Sedraya	00	01	0.5%
	El Guelb El Kebir	01	02	1.5%
TOTAL WILAYA		112	91	100.0%

Figure 21 :le pourcentage de cas de brucellose par commune de l' année 2021 au 2022

3.1.4Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge

Selon Le graphique qui présente Les résultats de l'enquête épidémiologique de brucellose humaine des différentes tranches d'âge a traverse les année ont montré que la prévalence de la maladie chez les jeunes âgés entre 20 et 44 ans avec pourcentage le plus

élevé (43%) suivis d'une portion de 28% détectée chez les sujets (45 à 65ans), alors que de faibles taux ont été détectés chez les sujets âgés plus de 65 ans d'une portion de 10% puis 05% des cas ont été enregistrés pour les sujets âgés entre et 19 à 20 ans,suivis d'une portion de 03% détectée chez les sujets entre 02 à04ans , alors que de faibles taux ont été détectés chez les sujets moins de 4 ans (figure23)

Ces résultats sont en accord avec ceux de Bettache et al. (2020), qui ont montré que le groupe d'âge entre 31 et 45 ans était le plus touché et que l'incidence de la brucellose était liée à l'âge. Les jeunes étaient également plus susceptibles d'être infectés par cette maladie.

Tableau 8 : Le nombre *des cas de Brucellose Par Tranche d'age*

	0-1 ANS	**2-4 ANS**	**5-9 ANS**	**10-14 ANS**	**15-19 ANS**	**20-44 ANS**	**45-65 ANS**	**65 +**	**Total**
2014	00	01	03	05	00	15	07	01	32
2015	00	01	05	02	03	23	13	04	51
2016	01	01	02	01	02	40	24	10	81
2017	00	00	01	01	03	28	10	00	43
2018	01	04	07	03	05	50	23	09	102
2019	03	07	06	14	10	72	48	18	178
2020	01	00	03	04	10	44	36	10	108
2021	00	05	08	10	08	34	33	17	115
2022	00	04	04	02	02	42	29	08	91
Moyenne	**01 %**	**03%**	**05%**	**05%**	**05%**	**43%**	**28%**	**10%**	**100%**

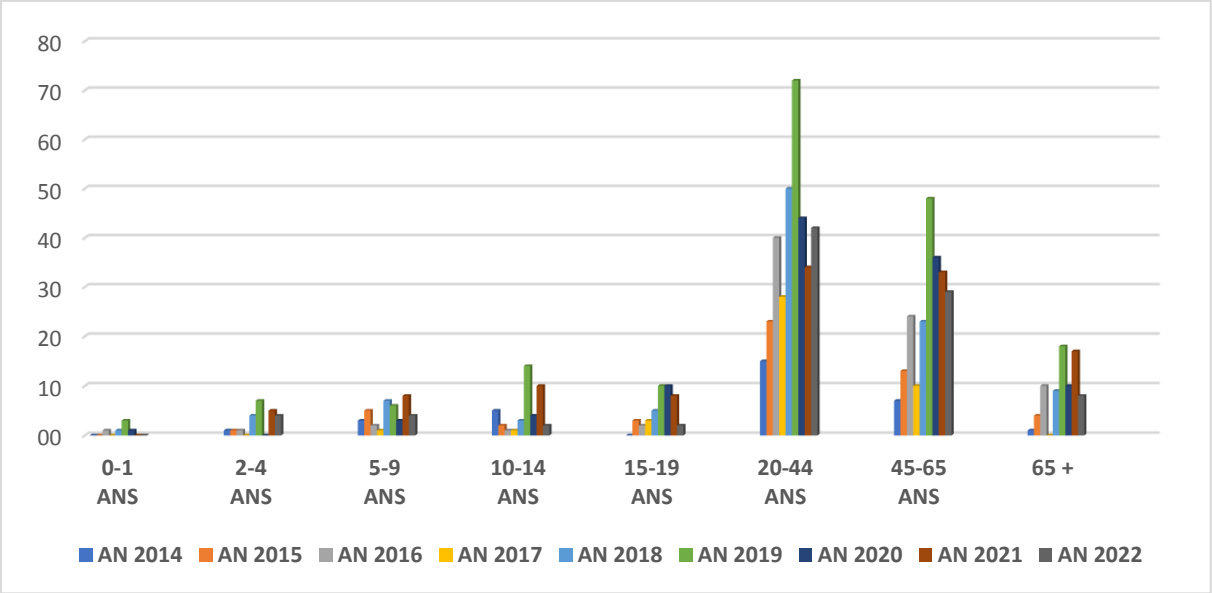


Figure 22 Évolution *des cas de Brucellose Par tranche d'age*

3.1.5Répartition des cas de brucellose par sexe

Ce graphique vertical montre l'évolution des cas de la brucellose dans lesneufs dernières années en fonction du sexe, on y remarque que le nombre d'hommes infectés par cette maladie était plus élevé par rapport au nombre des femmes,

Depuis l'année 2014 , jusqu'au 2022 , le pourcentage de cas des brucellose est toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes, donc les population le plus touchée est le sexe masculin avec 506 cas representant 62 % du totale. Le sexe féminin vient en second lieu avec un nombre de 295 cas positif 38 % de totalité des cas citer ci desusse (la figure 24)

Nos résultats à l'égard des contaminations plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes, vont dans le même sens par rapport à ceux démontrés par (khettab et al 2010) et.(guernine et benharoun, 2020)

Tableau 9 : Le nombre des cas de Brucellose par Sexe

Année	M	F	Total	M	F
2014	**19**	**13**	**32**	**59%**	**41%**
2015	**22**	**29**	**51**	**43%**	**57%**
2016	**43**	**38**	**81**	**53%**	**47%**
2017	**73**	**29**	**102**	**72%**	**28%**
2018	**31**	**12**	**43**	**72%**	**28%**
2019	**106**	**72**	**178**	**60%**	**40%**
2020	**69**	**39**	**108**	**64%**	**36%**
2021	**76**	**39**	**115**	**66%**	**34%**
2022	**67**	**24**	**91**	**74%**	**26%**
Pourcentage de la Moyenne				**62%**	**38%**

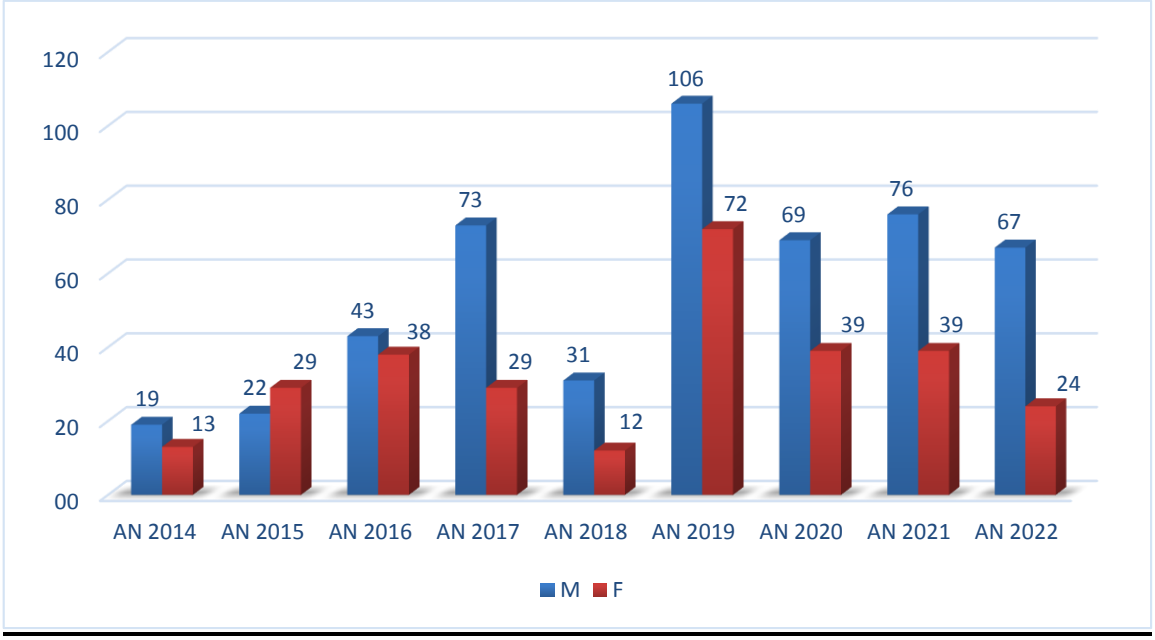


Figure23 :Évolution*des cas de Brucellose par le sexe*

3.1.6Répartition des cas de brucellose par mois

Solon la figure (25)qui represent Evolution des cas de Brucellose par Mois ont montré que augmentation le nombre de cas est commence le mois d'avril jusqu'au mois de Juillet jusqu'à atteindre son plus haut niveau , puis a diminué progressive jusqu'en December

Tableau 10 : Le nombre *des cas de Brucellose par Mois*

Année	Janv	Févr	Mars	Avril	Mai	juin	Juill	Aout	Sept	Oct	Nov	Déc	TOTAL
2022	02	04	14	19	10	11	08	00	03	06	08	06	91
2021	07	05	08	15	05	13	19	09	07	08	09	07	112
2020	04	12	23	05	13	21	07	07	04	03	06	03	108
2019	06	03	08	28	12	24	47	15	15	11	05	03	177
2018	01	02	03	07	15	12	22	21	11	04	01	00	99
2017	01	00	00	09	07	04	06	06	05	04	01	00	43
2016	09	03	05	03	08	13	09	16	05	03	05	02	81
2015	02	00	01	02	04	06	13	09	05	05	03	01	51
2014	01	00	01	00	01	03	07	03	04	04	04	04	32
%de la moyenne	**4%**	**4%**	**8%**	**11%**	**9%**	**13%**	**17%**	**11%**	**7%**	**6%**	**5%**	**3%**	**100%**

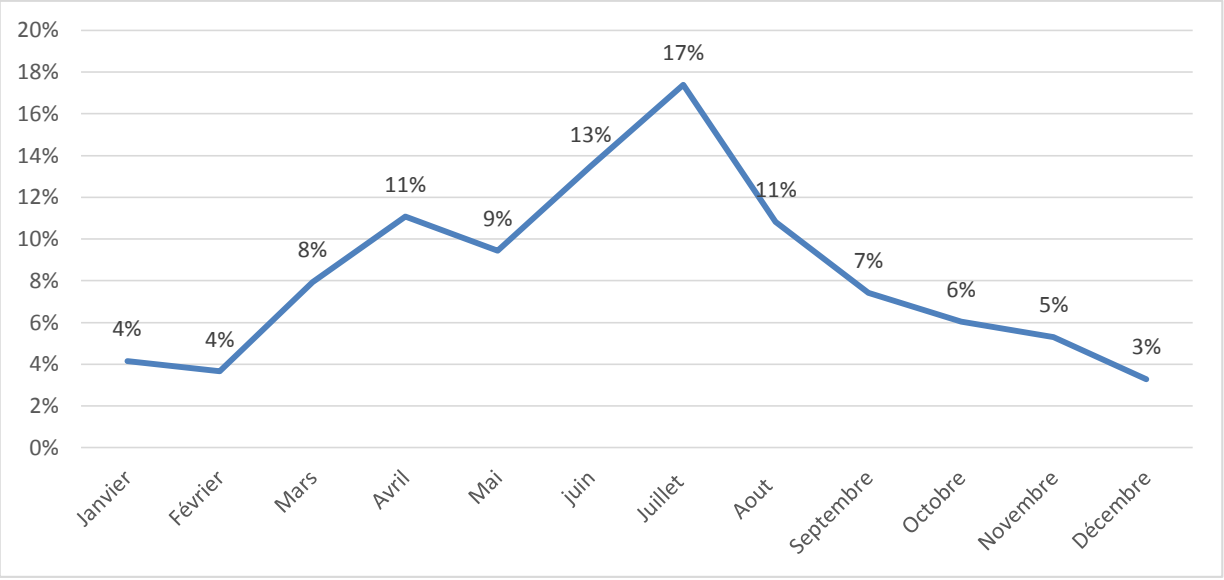


Figure 2 :Évolution des cas de Brucellose par Mois

4. Discussion des résultats:

L'augmentation du nombre de cas de la brucellose déclaré de 2014 à 2019 est due à la propagation de la brucellose dans toute l'Algérie, en particulier dans les zones d'élevage telles que certaines zones de la Médéa où sont élevés des ovins, des vaches et des chèvres et où l'on produit du lait et du lait Le caillé est consommé. En 2018, 9 vaches infectées ont été enregistrées, .10 vaches infectées ont été enregistrée en 2019 ce qui a conduit à leur abattage

Puis le nombre d'infections de la brucellose a diminué de 2019 à 2021 en raison de l'épidémie de Covid 19, qui s'est largement propagée, ce qui a conduit à le fonctionnement de tous les services de santé pour la maladie de CoronaDans les hôpitaux

Bien que des infection animales a été enregistrées dans certaines zones, où 42 cas ont été enregistrées parmi 24 moutons, et 2 bovins et 16 caprins en 2020,

en 2021, ont été enregistrés 59 cas, dont 4 ovins et 41 caprins, et 14 bovin ce qui a conduit à l'abattage et d'empêcher le renouvellement de l'élevage bovin. pour d'éviter l'augmentation de la propagation de la maladie puis une diminution a été observée en 2022

les zone le plus touché dans la wilaya de médea est, chahbounia ont a été enregistré le plus grand nombre des cas par ce que sont de région d'élevage et la brucellose se

présente principalement dans les région d'élevage : chahbounia(avecun effectif de bovine 1430 et 186069 ovine et 23300 caprine) en 2019 . 722 bovine a été dépisté dans la wilaya de Médéa parmi les cas dépisté 01 bovin infecte registré dans chahbounia

De même, les habitants de la région , chahbounia consomment lait et des produits laitiers Fondamentalement, il est échangé, vendu et acheté à l'intérieur et à l'extérieur de la région

La majorité de la population est engagée dans l'élevage de bétail et de vaches, donc en contact direct avec des animaux infectés, ce qui conduit à leur infection .

puis chellalet el adhaoura ainsi sont régions d' élevage avec (un effectif 3148 bovine et 96504 ovine et 5201caprine) .en 2018 été enregistrer 7 bovin infecté

et en 2020 enregistrer 1 bovin et 10 caprin infecté . en 2021 a été enregistrer 2 bovin et 23 caprin peut explique par la consommation de lait de caprin et bovin conduit a l'infection humaine

Ainsi ksar el Bokhari sont région d' élevage (un effectif 1986 bovine et 23692 ovine et 2471 caprine) se représente une nombre très important de cheptel dans cette régions

Principalement région vendre et acheté à l'intérieur et à l'extérieur de la région Où il y a de nombreux magasins vendant du lait et ses dérivés, et il est vendu sans pasteurisation

la prévalence de la maladie chez les jeunes âgés entre 20 et 44 ans a été démontré que l'incidence de la brucellose est liée à l'âge et les jeunes sont plus susceptibles d'être infectés par cette maladie, car ce représente la classe la plus active et qui est plus exposée au contact les animaux aussi les personne expose professionnelle . agriculteurs, éleveurs ou , personnel des abattoirs, , transporteurs ou encore vétérinaires , transporteurs ou encore vétérinaires qui plus contact avec les animaux infecte et exposées aux risques avec la consommation de l' ait et produit laitière non pastorise et la majorité de personne dans cette d'âge ils sont obligés de manger des aliments en dehors en raison de leur travaille

Une faible portion a été détecté chez les personne plus 65 ans par ce que il y une faible population cependant la majorité de personne préféré la consommation lait et dérivé de lait,

le pourcentage de cas des brucellose est toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes, donc les population le plus touchée est le sexe masculin

Cette différence peut être expliquée par le fait que les hommes sont les plus exposés aux infections étant donné la nature de leur travail en tant qu'éleveurs d'animaux, de l'élevage

vétérinaires, agriculteurs …etc) où ils ont plus de contact avec les animaux malades et la femelle moins contact avec les animaux et les produit contaminé Lorsque l'origine de la contamination est professionnelle, la proportion de femmes n'est ce qui explique par le faible taux de féminisation de certaines professions a risque

Le nombre de cas a augmenté en juillet, atteignant son plus haut niveau

Elle s'explique par la forte production de lait durant cette période et l'augmentation de la consommation, qui entraîne une infection par la brucellose.

Conclusion

Conclusion:

Le risque de brucellose humaine ou animale (caprins et bovins) dans les départements de la wilaya de Médéa a été estimée à partir des données recueillies entre les années (2014 et 2022) sur la base des statistiques fournies par les Directions de la Santé et de l'Agriculture, où la wilaya a enregistré une augmentation significative du nombre de cas de brucellose au cours de l'année 2019 s'élevant à 178 cas, il a diminué au cours des années 2020 et 2021 en raison de la pandémie corona.

Le sexe masculin occupait le pourcentage écrasant d'infection (62%), tandis que la maladie affectait fortement le groupe des jeunes âgés de 20 à 44 ans, à un taux de 43%.

Les symptômes de la maladie chez l'homme se manifestent généralement par une chaleur fluctuante, des douleurs articulaires et une faiblesse générale.

Une carte du danger de brucellose a été réalisée sur le territoire des régions de l'Etat de Médéa.

Contrôle et éradication En 1998, l'OMS a proposé des stratégies générales ainsi que le Programme méditerranéen de lutte contre les zoonoses pour l'éradication de la brucellose animale. Les stratégies et le programme comprenaient la prévention de l'extension de la maladie chez les animaux et la surveillance des troupeaux et des régions exempts de brucellose l'identification des animaux infectés à l'aide de tests de diagnostic et leur élimination par des programmes d'abattage pour générer des troupeaux et des zones exempts de brucellose, et appliquer de vastes programmes de vaccination pour réduire la prévalence de la maladie (Golshani & Buozari, 2017) .

Et Dans l' nourriture industrie c'est principalement l'hygiène du lait, en particulier la pasteurisation, qui a le potentiel de réduire la prévalence des maladies humaines .La question de l'artisanat prix des fromages reste toutefois ouverte cependant, L'hygiène individuelle est sans doute insuffisante pour protéger les personnes exposées de l'infection résultant d'un contact direct avec contact je vais avec des animaux malades .animaux. Par conséquent, il est nécessaire d'envisager une autre option, la vaccination humaine, pour les professions les plus exposées, telles que l'agriculture, l'élevage, le travail d'abattoir, le travail vétérinaire la vie autour des opérations infectées et certains travaux de laboratoire. De telles immunisations ont déjà été utilisées dans plusieurs pays utilisant divers vaccins. (Roux, 1979)

Conclusion

Cependant, la pasteurisation des produits laitiers est considérée comme une méthode de sécurité importante dans les zones d'endémie. La consommation de lait et de produits laitiers non pasteurisés ainsi que de produits animaux crus ou insuffisamment cuits (y compris la moelle osseuse) doit être évitée. Exposition professionnelle à *Brucella* peuvent être prévenus par une bonne hygiène et en utilisant des vêtements/équipements de protection. L'utilisation de mesures de sécurité est essentielle pour prévenir la contamination cutanée, l'inhalation ou l'ingestion accidentelle d'organismes lors de l'assistance à la naissance, de la réalisation d'une autopsie ou de l'abattage d'un animal. De plus, la manipulation d'un fœtus avorté ou de ses membranes et fluides nécessite des précautions particulières Comme décrit précédemment, la consommation de lait et de produits laitiers non pasteurisés, de viande abattue et le contact direct avec les animaux sont les principaux facteurs de risque de brucellose Ainsi, l'amélioration des services vétérinaires et l'éducation à la santé publique peuvent jouer un rôle important dans la lutte contre la maladie.(Golshani & Buozari, 2017)

Les Références Bibliographie

Les référencesbibliographie:

1- Ahmed, W., Zheng, K., & Liu, Z.-F. (2016). Establishment of Chronic Infection : *Brucella'*s Stealth Strategy. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 6.https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00030.

2- Almashhadany, D. A., Zefenkey, Z. F., & Odhah, M. N. A. (2022). Epidémiological study of human brucellosis among fébrile patients in Erbil-Kurdistan région, Iraq. The Journal of Infection in Developing Countries, 16(07), Article 07. https://doi.org/10.3855/jidc.15669

3- Amarouche, D. S. (2021). EPIDEMIOLOGIE EXPERIMENTALE.

4- Akakpo, A. J., Têko-Agbo, A., & Koné, P. (2009). L'IMPACT DE LA BRUCELLOSE SUR L'ÉCONOMIE ET LA SANTÉ PUBLIQUE EN AFRIQUE.

5-Barquero-Calvo, E. (2007). "*Brucella* abortus uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection." PLoS One 2: e631

6-BEGUE P., BOUMSELL L., BUISSON Y. et al. Vaccination: Actualités et Perspectives. Les Éditions INSERM, Paris, 1999

7- Ben Gaïd, F. Z., & Ben Krid, S. F. Z. (2021). LA BRUCELLOSE ANIMALE ET HUMAINE AU NIVEAU DE LA RÉGION DE GHARDAÏA : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES. http://173.13.1.9:8080/xmlui/handle/123456789/677

8-Benkirane, A. (2002). [Epidemiologic surveillance and prevention of brucellosis in ruminants : The example of the north African region and the Near East]. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 20, 757‑767.

9-BERVAS C., GUTIERREZ C. & LESTERLOU S. (2006). Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement. Mémoire à fin d'obtention de diplôme d'ingénieur en génie sanitaire, école nationale de santé publique, 58 p.

10-BOUALLEG Z. & CHERIET M. K. S. (2019).Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma. Mémoire de Master en Biologie. Université 8 mai 1945, Guelma

11--BOUHALISSA, H. (2021). Diplôme de Docteur VétérinaireLA BRUCELLOSE ; ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE. https://www.ensv.dz/formation/cursus-veterinaire

12-- Bousquet, P. J., Bousquet, J., Daures, J. P., & Demoly, P. (2004). Les principales études épidémiologiques d'observation. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 44(6), 509‑515. https://doi.org/10.1016/j.allerg.2004.07.016.

13-BOURDEAU G. (1997). Les formes atypiques de la brucellose, thèse en vue de l'obtention de diplôme de docteur d'Etat en médecine, université de Limoge, 222 p.

14-BODELET V. (2002). Brucellose et grossesse revue de la littérature, thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, université Henri Poincaré, Nancy 1,132 p.

15-Brock T., Madigan M. et Martinko J. 2007. Biologie des micro-organismes. 11e édition. Éd. Pearson, Paris.

16- Brisabois, A., Lafarge, V., Brouillaud, A., De Buyser, M. L., Collette, C., Garin-Bastuji, 17-B., & Thorel, M. F. (1997). Les germes pathogènes dans le lait et les produits laitiers : Situation en France et en Europe: -EN- -FR- -ES-. Revue Scientifique et Technique de l'OIE, 16(2), 452‑471. https://doi.org/10.20506/rst.16.2.1036

18- CALVET F.et al. (2010). Brucellose et contexte opérationnel, Article, septembre, p 429- 434.

19-Castaneda-Roldan, E. I., S. Ouahrani-Bettache, Z. Saldana, F. Avelino, M. A. Rendon, J.

20-Dornand and J. A. Giron (2006). "Characterization of SP41, a surface protein of Brucella
associated with adherence and invasion of host epithelial cells." Cell Microbiol 8(12): 1877-1887 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00754.x

21-Chakroun,M., Bouzouaian, N., (2007). La brucellose : une zoonose toujours d'actualité, Rev tun infectiol, 2007, 1, 2, p : 1-10.

22- Daniel I.sesseler, MD. (2015). Clinical Research Methodology2:

23-DiPietro, N. A. (2010a). Methods in Epidemiology : Observational Study Designs. Pharmacotherapy, 30(10), 973‑984. https://doi.org/10.1592/phco.30.10.973

24-DiPietro, N. A. (2010b). Methods in Epidemiology : Observational Study Designs. Pharmacotherapy, 30(10), 973‑984. https://doi.org/10.1592/phco.30.10.973

25-DROUET E. (2012). Tuberculose, grippe et virus respiratoires. Polycopié. Faculté de Pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble

26-Dr, Kabouia ,2012, La brucellose, Module d'infectieux , Univ Mentouri Constantine

27-Dr Moussaoui Hiba. (2020). INTRODUCTION A L'EPIDEMIOLOGI*E*.

28-El Idrissi A.H Benkirane a., El Maadoudi M., Bouslikhane m., Berrada J., Zerouali A.comparaison of the efficacy of brucella abortus strain rb51 and brucella melitensis rev. 1livre vaccines against experimental infection with brucella melitensis in pregnant ewesrev.sci.tech.off.int epiz. 2001, 20(3) : 741-747

29- Frérot, M., Lefebvre, A., Aho, S., Callier, P., Astruc, K., & Aho Glélé, L. S. (2018). What is epidemiology? Changing définitions of epidemiology 1978-2017. PLOS ONE, 13(12), e0208442. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442

30-Friedman, G. D. (1974). Primer of epidemiology. McGraw-Hill.

31- Garrido-Abellan F., Duran-Ferrer M., MacMillon A., Minas A., Nicoletti P., Vecchi

32--G.Brucellosis in Sheep and Goats. European Commission, Health and Consummer Protection Directorate-General. 89 pages. 2001.

33-Godfroid et al,2003, brucellose bovins in : principales maladies infectieuses et parasitaires

du bétail,, Europe et régions chaudes, tome 2, édition Lavoisier, paris, 869-886p

34-Gross, A., A. Terraza, S. Ouahrani-Bettache, J.-P. Liautard and J. Dornand (2000). "In Vitro Brucella suis Infection Prevents the Programmed Cell Death of Human Monocytic Cells." Infect Immun 68(1): 342–351

35- Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002a). An overview of clinical research : The lay of the land. The Lancet, 359(9300), 57‑61. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07283-5

36-Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002b). An overview of clinical research : The lay of the land. The Lancet, 359(9300), 57‑61. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07283-5

37-Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (2002c). Cohort studies : Marching towards outcomes. The Lancet, 359(9303), 341‑345. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07500-

38-GUERNINE, I., & BENHAROUN, S. (2020). Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma.

39- HANSEN W., RAMUZ M. Brucella. In : FRENEY J., RENAUD F., HANSEN W. BOLLET C. Précis de bactériologie clinique. Éd. ESKA, Paris, 2000 : 1414-1423. 23-

40-Holzapfel, M. (2018a). De l'épidémiologie moléculaire aux analyses fonctionnelles de Brucella chez les ruminants, une approche intégrée pour l'identification et l'étude de la diversité phénotypique d'un genre génétiquement homogène [Thesis, Paris Est]. In Http://www.theses.fr. http://www.theses.fr/2018PESC1141

41-Holzapfel, M. (2018b). De l'épidémiologie moléculaire aux analyses fonctionnelles de Brucella chez les ruminants, une approche intégrée pour l'identification et l'étude de la diversité phénotypique d'un genre génétiquement homogène [These de doctorat, Paris Est]. https://www.theses.fr/2018PESC1141

42- JANBON F. (2000). Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses 2000 ; 8-038-A-10, 11 p. Journal djazaress Algérie article La brucellose en augmentation Publié dans La Tribune le 02 - 08 – 2012 pages 14.

43- Jouan, M. (2016). Prophylaxie de la brucellose humaine : Vers une vaccination ciblée de la faune sauvage ? Étude du cas des bouquetins du massif du Bargy. 153.

44- J-L Ducher. (2020). Epidémiologie descriptive du risque suicidaire dans le système médical.

45- KERNBAUM S. (1982). Infection et animaux in : élément de pathologie infectieuse, 6éme édition, SIMEP, 487-493 p.

46-KHETTAB S. (2010). La brucellose. Mémoire de fin de cycle. Université de Tlemcen, Tlemcen.

47-KINDELEN, (1983).Brucellose au Shaba. Diagnostic sérologique. Thèse d'agrégation, UNILU, Lubumbashi.

48-KOUIDRI, R. (2008). La prévalence de la brucellose dans la Wilaya de M'sila (2000-2008). Thèse de Doctorat, Université Mohamed Boudiaf, M'sila

49- Lapaque, N., Moriyon, I., Moreno, E., & Gorvel, J.-P. (2005). Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. Current Opinion in Microbiology, 8(1), 60‑66. https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.12.003

50-Li, D., Li, L., Zhai, J., Wang, L., & Zhang, B. (2020). Epidemiological features of human brucellosis in Tongliao City, Inner Mongolia province, China : A cross-sectional study over an 11-year period (2007–2017). BMJ Open, 10(1), e031206. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031206

51- Martin-Martin, A. I., N. Vizcaino and L. Fernandez-Lago (2010). "Cholesterol, ganglioside GM1 and class A scavenger receptor contribute to infection by *Brucella* ovis and *Brucella* canis in murine macrophages." Microbes Infect 12(3): 246-251 DOI: 10.1016/j.micinf.2009.12.008.

52- Maurin, M. (2005). [Brucellosis at the dawn of the 21st century]. Medecine ET Maladies Infectieuses, 35(1), 6‑16. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.08.003

53-Maurin, M., & Brion, J.-P. (2009a). Brucellose. EMC - Maladies infectieuses, 6(1), 1‑12. https://doi.org/10.1016/S1166-8598 (09)50085-3

54-Maurin, M., & Brion, J.-P. (2009b). Brucellose. EMC - Maladies infectieuses, 6(1), 1‑12. https://doi.org/10.1016/S1166-8598(09)50085-3

55- Masson E. Brucellose évolution. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com /article/53606/brucellose (accessed June 4, 2020).

56-MAURIN M. *Brucella.* In: FRENEY J., RENAUD F., LECLERCQ R., RIEGEL P.

Précis de Bactériologie Clinique. Éd. ESKA, Paris, 2007: 1377-1385

57-Megid, J., Antonio Mathias, L., & A. Robles, C. (2010). Clinical Manifestations of Brucellosis in Domestic Animals and Humans. The Open Veterinary Science Journal, 4(1), 119‑126. https://doi.org/10.2174/1874318801004010119

58- Moreno, E. and J. P. Gorvel (2004). Invasion, intracellular trafficking and replication of Brucella organisms in professional and nonprofessional phagocytes. Brucella: Molecular and cellular biology. L.-G. I. Moriyon I, Horizon Bioscience, Norwich, UK: 287–312

59-Mesner, O., Riesenberg, K., Biliar, N., Borstein, E., Bouhnik, L., Peled, N., Yagupsky, P., (2007). The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clinical Infectious Diseases, 45(12):e135-e140.DOI: https://doi.org/10.1086/523726 microbiology and infection, 11(3): 221-225. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01063.x

60-MERIAL (2016). La brucellose animale, Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises, 58 p61-Pal, M. (2017). Public Health and Economic Importance of Bovine Brucellosis : An Overview. American Journal of Epidemiology and Infectious Diseases, 5, 27‑34. https://doi.org/10.12691/ajeid-5-2-2

62-Palanduz, A., Palanduz, S., Guler, K., Guler, N., (2000).Brucellosis in aMother and her Young infant: probable transmission by breast milk. Int. J. Infect. Dis., 2000, p:55-56

63-Perelman R., 1970, Brucellose in : conférence de pathologie médicale internat- faculté, 5éme édition, 3-21 p.

64-PILLY E. (1997). Infections bactérienne in : maladies infectieuses, APPIT, 286-288 p

65-Poester, F. P., L. Samartino and R. L. Santos (2013). "Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock." Rev sci tech Off int Epiz 32(1): 105-115.

66-PHILLIPON A. (2003). Cours de bactériologie médicale. Faculté de médecine, université de Paris V.9P

67- Plommet, M., & International Centre for Advanced Mediterranean Agronomic Studies (Éds.). (1992). Prévention of brucellosis in the Mediterranean countries : Proceedings of the international seminar organized by CIHEAM, CEC, MINAG (Malta), FIS (Malta), Valletta, Malta, 28 - 30 October 1991. Pudoc.

68-Rayene, A., & Chaima, A. (2021). La brucellose humaine dans la wilaya de Guelma : Épidémiologie et diagnostic.

69- Ruben, B., Band, J.D., Wong, P., Colville, J.,(1991). La transmission humaine deBrucella melitensis. Scient. Inf. Dis ; 21,p : 283-289.

70-SIBILLE C. M .A. (2006). Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangaï (Mongolie), thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse

71-SKENDROS P., BOURA P. Immunity to brucellosis. Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz., 2013,

32(1) : 137-147

72-Snyder, G. M., Young, H., Varman, M., Milstone, A. M., Harris, A. D., & Munoz-Price, S. (2016). Research Methods in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial

73-Stewardship—Observational Studies. Infection Control & Hospital Epidemiology, 37(10), 1141‑1146. https://doi.org/10.1017/ice.2016.118

74-Suárez-Esquivel, M., Chaves-Olarte, E., Moreno, E., & Guzmán-Verri, C. (2020). Brucella Genomics : Macro and Micro Evolution. International Journal of Molecular Sciences, 21(20), 7749. https://doi.org/10.3390/ijms21207749

75-TALEB, A. (2017). Etude rétrospective Sur la Brucellose bovine et humaine dans la wilaya de Bouira. Thèse de Doctorat, Université de Bouira, Bouira.

76-Touaref, A., Bentorki, A., Gouri, A., & Yakhlef, A. (2014). Etude de la brucellose humaine à Guelma (Algérie) : A propos de 51 cas. Study of human brucellosis in Guelma(Algeria) : About 51 cases.

77-TIALLA D., KONE P., KADJA M., KAMGA A., DIENG C., NDOYE N.,

KOUAME K., BAKOU S., AKAKPO J., 2014 - Prévalence de la brucellose bovine et Comportements à risque associés à cette zoonose dans la zone périurbaine de Dakar au

Sénégal. Rev. Elev. Méd. vét des pays trop, 67 (2) : 67-72 p.

78-Turner, D. P., & Houle, T. T. (2019). Observational Study Designs. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 59(7), 981‑987. https://doi.org/10.1111/head.13572.

79-Ulu-Kilic, A., Metan, G., & Alp, E. (2013). Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 8(1), 34‑41.

80-Vandenbroucke, J. P., Poole, C., Schlesselman, J. J., & Egger, M. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) : Explanation and Elaboration. PLoS Médicine, 4(10).

81-von Bargen, K., J. P. Gorvel and S. P. Salcedo (2012). "Internal affairs: investigating the Brucella intracellular lifestyle." FEMS Microbiol Rev 36(3): 533-562 DOI: 10.1111/j.1574- 6976.2012.00334.x.

82-Wang, X., & Kattan, M. W. (2020). Cohort Studies. Chest, 158(1), S72‑S78. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.014

83-Yacine, B., & Hadjer, C. (2019). Diplôme de Docteur Vétérinaire.

84-Yagupsky, P., Morata, P., & Colmenero, J. D. (2019). Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clinical Microbiology Reviews, 33(1), e00073-19. https://doi.org/10.1128/CMR.00073-19.