REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA**



**F**aculté de **Science**

# Mémoire de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie
Spécialité : Microbiologie Appliqué

---

## « Etude séro épidémiologique de la brucellose humaine dans la wilaya de Médéa »

---


Présenté par

**GUENDOUZ Iméne**


| **Devant les jurys :** | ***Grade :*** | ***Etablissement :*** |
|---|---|---|
| **Président : M. AINES** | **MCB** | **université Médéa** |
| **Examinateur : M. BACHENE** | **MCA** | **université Médéa** |
| **Promoteur : M. khames** | **MCA** | **université Médéa** |
| **Co-promotrice : A. Brahimi** | **Docteur** | **Hôpital de Médéa** |

**Promotion 2020-2021**

## Remerciement

**On remercie DIEUX le tout puissant de nous avoir sonnée la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.**

**Sincères remerciements à mon très cher mari et mes chers Parents, pour m'avoir donné le goût de l'effort et j'avoir permis d'arriver jusqu'ici.**

**A Monsieur M. Khames**

**Maître de conférences classe A à l'université de Médéa pour avoir aidé à la réalisation de ce travail. Sa disponibilité, son soutien et ses conseils qui m'avait permis de réaliser ce mémoire.**

**Au Docteur A. Brahimi**

**Médecin infectiologue, qui m'avait permis de réaliser ce travail, pour son encouragement, sa disponibilité ainsi que pour les efforts qu'elle a consenti pour la reconnaissance et de mes estimes Médecin infectiologue, qui m'avait permis de réaliser ce travail, pour son encouragement, sa disponibilité ainsi que pour les efforts qu'elle a consenti pour la reconnaissance et de mes estimes.**

**Nous tenon s'également à remercier les membres du jury Mr AINES Mahfoudh et Mr BACHENE Mohamed, pour l'honneur qu'ils nous ont accordé, en acceptant de juger notre travail.**

**Je remercie les responsables de la DSP et de service infectieux de l'hôpital de Médéa de la wilaya de Médéa. Je présente mes sincères remerciements à mes enseignants du primaire à l'université.**

# *Dédicaces*

*Au-delà des personnes, des lieus et des temps, je dédie ce travail Avec ma Profonde conviction, à tous ce qui ont toujours cru et sans doute À la science.*

*Cette lumière qui éclaire les esprits et leurs permet transcender les limites installées par les sociétés et les cultures dans leurs périodes de dégénérescence.*

*Je dédie ce travail à ma tendre Mère Salima : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je dédie ce travail aussi à mon très cher Père Abdelhamid : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous .rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation de long de ces années.*

*A mon très cher Mari Adlene Djouadi : Tes sacrifices ton soutient moral et matériels m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A mes chères sœurs : Nedjoua, Asma, Kaouthar et sur tous ma petite princesse Maria*

*A mes petits neveux : Yasmine, Islam, Ayoub, Houssem et spécialement le petit BéBé zakaria.*

*A mes chers beaux-parents : Abdelkader Djouadi, Souhila Aissat.*

*A mes chers beaux-frères : Lotfi, nassim et rafik.*

*A toute la famille Guendouz sans exception.*

*Et a toute ma belle-famille djouadi.*

*A mes très chers collègues et toute la promotion 2020*

## RESUME

La brucellose est l'une des zoonoses les plus répandue dans le monde. Elle représente une menace sérieuse pour la santé humaine, l'existence de la brucellose en Algérie remonte au début du 19$^{éme}$ siècle. Sa transmission à l'homme se fait par des coccobacilles du genre Brucella suite au contact direct avec des animaux contaminés ou indirect par la consommation de leurs produits laitiers non pasteurisés.

Notre travail comprend deux parties : la première est une synthèse des connaissances bibliographique porte sur l'étude de la brucellose animale et humaine.

La deuxième partie correspond à une enquête rétrospective sur une durée de cinq ans (2015-2019) dans laquelle nous avons exploité les archives récupérées au niveau de la Direction de la santé publique (DSP) et L'Hôpital (service infectieuse) de la wilaya de Médéa les résultats sont les suivants : 455 cas humains ont été enregistrés dans la wilaya de Médéa.

Le pic de l'incidence annuelle de la brucellose humaine a été constaté en 2019 avec 178 cas, tandis que le pic de l'incidence mensuelle de la brucellose humaine a été constaté en mois de juillet de 2015-2019. Une prédominance masculine avec la sex-ratio homme /femme est de 1,51.

La classe d'âge la plus fréquemment atteinte est [20-44] ans. 116 cas de brucellose ont été étudiés au niveau de L'Hôpital de MEDEA : 77 hommes et 39 femmes. L'âge la plus fréquemment atteinte est [20-44] ans. La majorité était d'origine rurale. 91 formes septicémiques, 22 formes focalisées et 03 asymptomatiques. L'origine de la contamination était essentiellement digestive (la consommation de produits laitiers).

Les symptômes cliniques étaient la fièvre (16.37%), Fièvre + sueurs (19.82 %), Fièvre douleur+ sueur (18.96%), Fièvre + Asthénie + Sueur (30.17%) et Fièvre + Arthralgie

Myalgie (12.06%). Deux réactions sérologiques ont été réalisées pour le diagnostic : l'épreuve à l'antigène tamponné, le sérodiagnostic de Wright.

A partir de ces données on conclut que la brucellose a une forte propagation au niveau de la région étudiée.



**Mots clés :** brucellose, zoonose, prévalence, incidence, humaine, MEDEA

## Abstract

Brucellosis is one of the most common zoonoses in the world. It represents a serious threat to human health, the existence of brucellosis in Algeria dates back to the beginning of the 19th century. Its transmission to humans is through coccobacilli of the genus Brucella following direct contact with contaminated animals or indirectly through the consumption of their unpasteurized dairy products.

Our work consists of two parts: the first is a synthesis of bibliographic knowledge on the study of animal and human brucellosis.

The second part corresponds to a retrospective survey over a period of five years (2015-2019) in which we used the archives recovered at the level of the Department of Public Health (DSP) and the Hospital (infectious service) of the wilaya of Médéa the results are as follows:

455 human cases have been recorded in the wilaya of Médéa.

The peak of the annual incidence of human brucellosis was seen in 2019 with 178 cases, while the peak of the monthly incidence of human brucellosis was seen in July of 2015-2019.

A male predominance with the male / female sex ratio is 1.52.

The most common age group is [20-44] years old.

116 cases of brucellosis were studied at the MEDEA Hospital: 77 men and 39 women. The most common age reached is [20-44] years old. The majority were of rural origin. 91 septicaemic forms, 22 focused forms and 03 asymptomatic. The origin of the contamination was mainly digestive (consumption of dairy products).

The clinical symptoms were fever (16.37%), Fever + sweats (19.82%), Fever + pain + sweat (18.96%), Fever + Asthenia + Sweat (30.17%) and Fever + Arthralgia + Myalgia (12.06%). Two serological reactions were performed for diagnosis: the buffered antigen test, Wright's serodiagnosis.

From these data we conclude that brucellosis has a strong spread in the region studied.

**Key words**: brucellosis, zoonosis, prevalence, incidence, human, MEDEA,

## ملخص

داء البروسيلات هو أحد أكثر الأمراض الحيوانية المصدر شيوعا في العالم. إنه يمثل تهديدا خطيرا لصحة الإنسان ، يعود وجود مرض البروسيلا في الجزائر إلى بداية القرن التاسع عشر. ينتقل المرض إلى البشر عن طريق بكتيريا من جنس البروسيلا بعد التماس المباشر مع الحيوانات المصابة أو بشكل غير مباشر من خلال استهلاك منتجات الألبان غير المبسترة.

يتكون عملنا من جزأين: الأول عبارة عن توليفة من المعرفة الببليوغرافية حول دراسة داء البروسيلات عند الحيوان والإنسان.

يتوافق الجزء الثاني مع مسح بأثر رجعي على مدى فترة خمس سنوات (2015-2019) استخدمنا خلاله الأرشيفات التي تم استردادها على مستوى إدارة الصحة العامة (DSP) والمستشفى (خدمة لامراض المعدية) بولاية المدية فكانت النتائج كالتالي:

تم تسجيل 455 حالة إصابة بشرية في ولاية المدية.

شوهدت ذروة الإصابة السنوية بمرض الحمى المالطية البشرية في عام 2019 مع 178 حالة ، بينما شوهدت ذروة الإصابة الشهرية بداء البروسيلا البشري في يوليو 2015-2019.

الاغلبية ذكور مع الحصة الجنسية للذكور / الإناث هي 1.52.

الفئة العمرية الأكثر شيوعًا هي [20-44] عامًا.

تمت دراسة 116 حالة لداء البروسيلات في مستشفى المدية: 77 رجلاً و 39 امرأة.الفئة العمرية الأكثر شيوعًا تتراوح بين [20-44] عامًا. كانت الغالبية من أصل ريفي. 91 شكل إنتان دموي ، 22 شكل من الاشكال المركّزة و 03 بدون أعراض. كان أصل الاصابة بشكل رئيسي على مستوى الجهاز الهضمي (استهلاك منتجات الألبان).

كانت الاعراض السريرية هي : حمى (16.37٪)، حمى + التعرق (19.82٪) ، حمى + ألم + عرق (18.96٪) ، حمى + وهن + عرق (30.17٪) وحمى + ألم مفصلي + ألم عضلي (12.06٪).

تم إجراء تفاعلين مصليين للتشخيص: اختبار المستضد المخزن ، تشخيص رايت المصلي.

من هذه البيانات نستنتج أن الحمى المالطية منتشرة بقوة في المنطقة المدروسة.



**الكلمات المفتاحية:** الحمى المالطية ، الأمراض الحيوانية المنشأ ، الانتشار ، الإصابة ، الإنسان ،المدية.

# Table des matières

Chapitre I : Généralité sur la brucellose ..... 4
I.1 Définition ..... 4
I.2 Historique ..... 4
Chapitre II : Agent Pathogène ..... 5
II.1 Taxonomie classique ..... 5
II.2 Caractéristiques de Brucella ..... 7
II.2.1 Caractères Morphologiques ..... 7
II.2.2 Caractères culturaux ..... 7
II.2.3 Habitat ..... 8
II.2.4 Sensibilité et résistance aux médicaments ..... 8
II.2.5 Caractères antigéniques ..... 9
2.5.1 Lipopolisaccharide ..... 9
II.2.6 Caractères physicochimiques [30] [31] ..... 10
II.3 Facteurs de virulence ..... 10
II.3.1 Lipopolisaccharide ..... 10
II.3.2 Système de sécrétion de type IV (T4SS) ..... 11
II.3.3 Superoxyde dismutase et catalase ..... 13
II.3.4 La catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau ..... 13
II.3.5 Le glucane cyclique β 1,2 (CβG) ..... 13
II.3.6 Uréase ..... 13
Chapitre 3 : La pathogénie et la réponse immunitaire ..... 14
III.1 La physiopathologie de la brucellose ..... 14
I.1.1 la pathogénie chez animal ..... 14
I.1.2 la pathogénie chez l'homme ..... 14
I.1.2.1 phase d'incubation ..... 14
I.2.2.2 la phase aigüe ..... 14
III.2.2.3 la phase subaigüe ..... 15
III.2.2.4 phase chronique ..... 15
III.2 Activation de système immunitaire ..... 15
III.2.1 Immunité innée ..... 15
III.2.2 Immunité spécifique acquise ..... 16
III.2.3 Les stratégies d'échappement à la réponse immunitaire ..... 16
Chapitre 4 : Epidémiologie de la Brucellose ..... 19
IV.1 Epidémiologie descriptive ..... 19
IV.1.1 Répartition géographique ..... 19

IV.1.1.1 La brucellose dans le monde ..... 19
IV.1.1.2 La brucellose en Algérie ..... 20
IV.2 Epidémiologie analytique ..... 21
IV.2.1 Source d'infection ..... 21
IV.2.1.1 Matières virulentes ..... 21
IV.2.2 Facteurs de réceptivité et de sensibilité ..... 22
IV.2.3 Transmission ..... 23
IV.2.3.1 Chez animal ..... 23
IV.2.3.2 Chez l'Humain ..... 24
IV.2.4 Voie de pénétration ..... 25
IV.2.4.1 Chez animal ..... 25
IV.2.4.2 Chez l'humain ..... 25
IV.3 Epidémiologie synthétique ..... 26
IV.3.1 Symptômes ..... 26
IV.3.1.1 Chez l'animal ..... 26
IV.3.1.2 Chez l'humain ..... 26
Chapitre V : Diagnostic ..... 30
V.1 Diagnostic clinique et épidémiologique ..... 30
V.2 Diagnostic d'orientation ..... 30
V.2.2 Marqueurs de l'inflammation ..... 30
V.3 Diagnostic de certitude ..... 30
V.3.1 Diagnostic direct ..... 30
V.3.1.1 Culture ..... 30
V.3.1.2 Diagnostic Moléculaire ..... 31
V.3.2 Diagnostic indirect ..... 31
V.3.2.1 Séroagglutination de wright (SAW) ..... 32
V.3.2.2 Réaction à l'antigène au rose bengale ou epreuve à l'antigène tamponné (EAT) 33
V.3.2.3 Les méthodes immuno-enzymatiques ELISA ..... 34
V.3.2.4 Réaction de fixation de complément ..... 35
V.3.2.5 Réaction D'immunofluorescence Indirecte (IFI) ..... 36
V.3.2.6 Réaction D'hypersensibilité Retardée Ou Intradermoréaction à La Mélitine (IRD) ..... 36
Chapitre VI : Traitement et prophylaxie ..... 39
VI.1 Traitement ..... 39
VI.1.1 Chez animal ..... 39
VI.1.2 Chez l'homme ..... 39
VI.2 Prophylaxie ..... 42

VI.2.1 Prophylaxie de la brucellose animale....42
VI.2.2 Prophylaxie sanitaire....42
VI.2.2.1 Mesures offensives....42
VI.2.2.2 Mesures défensives....43
VI.2.3 Prophylaxie médicale....43
VI.2.4 Prophylaxie de la brucellose humaine....44
Chapitre I : Importance de l'élevage des Bovins....46
Chapitre II : étude épidémiologique de la brucellose humaine dans la région de Médéa....50
I. Introduction....50
II. Objectif....50
III. Régions d'études....50
IV. Matériels et méthodes....51
IV.1 Etude rétrospective....51
IV.1.1 Période et lieu d'étude....51
IV.1.2 Population d'étude....52
V. Résultat et discussion....53
V.1 évolution des zoonoses....53
V.1.1 Evolution dans le te mps....53
V.3.1 Evolution d'effectif des cas humains déclarés....55
V.2.1 Evolution annuelle et mensuelle de la brucellose humaine :....56
V.2.2 Evolution par saison....57
V.3.3 Répartition selon le sexe :....59
V.3.4 Répartition selon la tranche d'âge :....60
V.3.5 Réparation selon la sérologie....62
V.3.6 Répartition selon les formes cliniques....63
V.3.9 Répartition des cas déclarés selon les professions....65
VI Discussion....66
VI.1 Caractéristiques épidémiologiques....66
VI.2 Evolution dans le temps de la brucellose humaine....67
VI.3 Répartition saisonnière et mensuelle....68
VI.4 Répartition selon le sexe....68
VI.5 Répartition selon les tranches d'âge....69
VI.6 Répartition selon les communes....69
VI.7 Répartition selon les résultats de la sérologie....70
VI.8 Répartition selon Les formes et les signes cliniques....71
VI.9 Répartition selon les professions et le mode de contamination....72
VII. Conclusion....73

VIII. Recommandation ..... 74
Référence ..... 75

# LISTE DES FIGURES


| N° | Titre | Page |
|---|---|---|
| **1** | David Brucel | **4** |
| **2** | Coloration des Brucelles par la méthode Ziehl-Nielsen modifiée | **7** |
| **3** | Vue au microscope électronique Brucelles isolées de babouins (barre=1 µm) | **7** |
| **4** | Structure du LPS de Brucella | **9** |
| **5** | Structure schématique d'un système de sécrétion de type IV | **12** |
| **6** | Répartition mondiale des cas de brucellose | **20** |
| **7** | Voie d'excrétion de *B.melitensis* par les petits ruminants | **22** |
| **8** | Transmission de la brucellose chez l'humain | **25** |
| **9** | Fièvre ondulante | **27** |
| **10** | Test rose Bengale | **34** |
| **11** | Test de fixation du complément, positif à gauche, négatif à droite (hémolyse) (Source : Véronique Guérin-Faublée, Vetagro Sup) | **36** |
| **12** | Sacro-iléite brucellienne gauche. Scintigraphie osseuse au technétium 99 : hyperfixation aux temps tardifs de l'articulation sacroiliaque gauche (tête de flèche) | **37** |
| **13** | Spondylodiscite brucellienne. Aspect en scintigraphi osseuse | **37** |
| **14** | IRM rachidienne montrant une SPD brucellienne D10-D111 avec épidurite et infiltration des parties molles pré-vertébrales | **38** |
| **15** | Échocardiographie transthoracique, incidence longitudinale grand axe, grosses végétations bourgeonnantes accolées sur les sigmoïdes aortiques | **38** |
| **16** | Carte géographique de la wilaya de Médéa | **51** |
| **17** | Le nombre de foyers dans la wilaya de Médéa de 2015-2019 | **54** |
| **18** | Les cas positifs et abattus de la brucellose bovine dans la wilaya de Médéa 2015-2019 | **54** |
| **19** | Évolution de nombre de cas de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019 | **55** |

| | | |
|---|---|---|
| **20** | Évolution du taux d'incidence pour 116 cas de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019 | **56** |
| **21** | Évolution mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya de Médéa de 2015 à 2019 | **57** |
| **22** | Répartition saisonnière de la brucellose humaine | **58** |
| **23** | Répartition du nombre de cas déclarés par Daïra de la wilaya de Médéa de 2015-2019 | **59** |
| **24** | Répartition de la brucellose humaine selon le sexe durant 2015-2019 au niveau de la wilaya de Médéa | **60** |
| **25** | Répartition du nombre de cas de la brucellose humaine à Médéa en fonction la tranche d'âge | **61** |
| **26** | Répartition du nombre de cas de la brucellose en fonction d'âge chez les femmes et les hommes | **61** |
| **27** | Répartition de cas selon les signes clinique | **63** |
| **28** | Répartition de la brucellose selon les formes clinique | **64** |
| **29** | Répartition des patients selon la consommation de lait non pasteurisé | **65** |
| **30** | Répartition de la brucellose humaine selon les professions (2015/2019) | **66** |

# LISTE DES TABLEAUX


| N° | Titre | Page |
|---|---|---|
| 1 | Les espèces de brucellas | 5 |
| 2 | Principales espèces de Brucella et sérovars associés | 6 |
| 3 | Symptômes et signes de la brucellose (>900 observation) au France | 29 |
| 4 | Principales épreuves sérologiques utilisées pour le dépistage de la brucellose | 31 |
| 5 | Principaux antibiotiques prescrits au cours de la brucellose et Activités antibiotiques | 39 |
| 6 | Le Traitement en fonction du stade de la maladie et du terrain. Le protocole préconisé par l'OMS | 41 |
| 7 | Incidence globale des taux (effectifs dépistage, nombre de foyers et les cas positifs, cas abattus et la prévalence) à Médéa entre 2015-2019 | 53 |
| 8 | Évolution d'effectif de cas humaine déclarés dans la wilaya de Médéa durant la période de 2015 à 2019 | 55 |
| 9 | Évolution de l'incidence annuelle et mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya de Médéa | 56 |
| 10 | Répartition des cas selon la saison de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019 | 57 |
| 11 | Répartition de la brucellose humaine par Daïra au niveau de la wilaya de Médéa 2015-2019 | 58 |
| 12 | Répartition de la brucellose humaine selon le sexe durant 2015-2019 | 59 |
| 13 | Répartition de nombres des cas déclarés de la brucellose humaine selon âge de 2015 à 2019 | 60 |
| 14 | Les résultats de diagnostic de la brucellose humaine pour 116 cas durant la période De 2015-2019 | 62 |
| 15 | Répartition des cas selon les signes cliniques | 62 |
| 16 | Répartition de la brucellose humaine selon les formes cliniques au niveau de la wilaya de Médéa durant la période de 2015-2019 | 63 |

| | | |
|---|---|---|
| **17** | Répartition selon la source d'infection humaine par la brucellose de 2015 à 2019 | **64** |
| **18** | Répartition de la brucellose humaine selon les professions | **65** |

# INTRODUCTION

## Introduction

La brucellose est une importante zoonose sur le plan mondial. Bien qu'éradiquée ou en voie de l'être dans bon nombre de pays industrialisés, cette maladie constitue encore de nos jours une source de préoccupation dans les pays en voie de développement. Ceci est particulièrement vrai dans les pays dont l'alimentation et l'économie dépendent en partie de l'élevage.

La brucellose, appelée aussi fièvre de Malte, mélitococcie, fièvre abortive, maladie de bang, Avortement épizootique des caprines est considérée comme zoonose majeur et anthropozoonose par sa contagiosité et sa virulence aussi bien chez l'animal que l'homme.

La brucellose est une maladie hautement contagieuse, dont l'impact économique sur le développement des industries animale est considérable. Par ailleurs étant considérée comme zoonose la plus répondue dans le monde, elle représente une menace sérieuse pour la santé humaine, l'existence de la brucellose en Algérie remonte au début du 19$^{éme}$ siècle.

La maladie se définit par son évolution chronique en affectant principalement les organes reproducteurs, elle se manifeste le plus souvent par avortement chez animal, elle se traduit par des poussées de fièvre intermittentes, qui évolue à la chronicité avec des atteintes articulaires, cérébrales et viscérales.

Cette zoonose est accidentellement transmise à partir de diverses espèces animales à l'homme, soit par voie cutanéo-muqueuse (contact avec un animal infecté ou un objet contaminé) soit par voie digestive (ingestion d'aliments contaminés tels produits lactés, fromages...) Certaines professions sont à risque élevé : travailleurs d'abattoirs, éleveurs, vétérinaires et techniciens de laboratoire peuvent contracter la maladie par le biais d'aérosols contaminés.

Elle est devenue rare dans les pays ayant instauré une politique d'éradication de la maladie chez les animaux, en particulier les bovidés, notamment par la vaccination. Elle demeure endémique dans le Bassin méditerranéen, le Moyen Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique latine. Il s'agit d'une maladie professionnelle à déclaration obligatoire, La brucellose reste une maladie pouvant entrainer des complications graves si un traitement n'est pas rapidement mis en place. Comme pour toute maladie infectieuse, la prévention (surveillance et éradication de la maladie chez bétail) reste le meilleur moyen de lutte.

L'Algérie fait partie des pays qui ont adapté des programmes de lutte en instaurant :

- Déclaration obligatoire de la maladie que ce soit animal ou humaine.
- Un dépistage systématique des animaux avec abattage des cas positifs.

# PARTIE

# BIBILIOGRAPHIE

# Chapitre I : Généralité sur la brucellose

## I.1 Définition

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, d'allure chronique, largement répandue dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement et autour du bassin méditerranéen. Elle est due à une bactérie du genre *Brucella* responsable d'une anthropozoonose majeure qui touche surtout les professionnels de la filière animale (éleveurs, bouchers, vétérinaires et ouvriers d'abattoirs), et aussi les consommateurs de produits à base du lait cru et ses dérivés. [1]

## I.2 Historique



**Figure 1 :** David Brucel

La brucellose attira pour la première fois l'attention de médecins militaires britanniques, sous le nom de fièvre méditerranéenne à Malte, durant la guerre de Crimée, dans les années 1850 [2].

La brucellose a été décrite pour la première fois en 1861 sur l'Ile de Malte par un médecin anglais nommé Marston.

En 1887, David Bruce isola la bactérie responsable de la maladie dans la rate d'un soldat, le germe eut le nom de *Micrococcus melitensis*. En 1897, la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades fut démontrée par Wright [3].

En 1897, Hugues est un médecin militaire, décrit la sémiologie de cette fièvre, et avec la Commission de la fièvre méditerranéenne il établit une relation entre l'infection humaine de l'île de Malte et l'atteinte du cheptel insulaire ovin et caprin [4].

Aux Etats-Unis, Traun isole en 1914 une bactérie, responsable d'avortement chez les truies, cette dernière est très proche du bacille de Bang mais sans lui être totalement semblable. Il émet l'hypothèse que ce bacille peut avoir plusieurs variétés [5].

Après la proposition de Meyer et Shaw en 1920, le genre BRUCELLA est adopté et fait déjà apparaître deux espèces : *Mélitensis* et *Abortus* [6]. En 1929 Huddleson reprend les résultats des travaux de Traum et individualise une troisième espèce : *Brucella Suis* [5].

Les premières études faites en Algérie sur la brucellose animale remontent à 1907. Elles indiquent la présence de la brucellose chez les caprins et l'homme. Depuis, il fallait attendre quelques années après l'indépendance de l'Algérie, pour retrouver la première étude menée sur la brucellose bovine par le Dr. Ahmed benelmoffok en 1969 [6]

# Chapitre II : Agent Pathogène

## II.1 Taxonomie classique

L'agent pathogène responsable de la brucellose est Brucella, il fait partie du :

**Règne :** *Bacteria*

**Embranchement :** *Proteobacteria*

**Classe :** Alpha Proteobacteria

**Ordre :** Rhizobiales

**Famille :** Brucellaceae [7]

Les Brucella comprennent plus de 10 espèces [8] :

**Tableau 1 :** Les espèces de brucellas

| | |
|---|---|
| 1. **B.melitensis** | 2. **B.abortus** |
| 3. **B.suis** | 4. B.canis |
| 5. **B.ovis** | 6. B.neotomae |
| 7. **B.pinnipedialis** | 8. B.microti |
| 9. **B.ceti** | 10. B.inopinata |

Sur le plan taxonomique, le genre *Brucella* est classiquement divisé en espèces sur la base de leur pouvoir pathogène, elles-mêmes séparées en biovars, en fonction notamment d'une relative spécificité préférentielle de l'hôte animal naturel (tableau 1). [9][10][11][12]

Outre ces espèces, hôtes préférentiels, cette bactérie est capable d'infecter de nombreuses espèces domestiques et sauvages : elle n'a pas de spécificité d'hôtes forte. De plus, chaque

biovar possède sa propre répartition géographique et sa pathogénicité pour l'Homme (tableau 2).

**Tableau 2 :** Principales espèces de Brucella et sérovars associés [43]

| Espèce | Biovar | Hôte Préférentiel | Répartition géographique principale | Pathogénicité pour l'Homme |
|---|---|---|---|---|
| ***B. melitensis*** | 1,2,3 | Ovins, caprins, ongulés sauvages | Bassin méditerranéen | Forte |
| ***B. abortus*** | 1, 2, 3, 4, 5,6,9 | Bovins, ongulés sauvages | Europe, Amérique, Afrique | Modérée |
| ***B. suis*** | 1<br>2<br>3<br>4<br>5 | Suidés<br>Suidés, lièvres<br>Suidés<br>Rennes<br>Rongeurs sauvages | Amérique latine, Asie, Océanie,<br>Espagne<br>Europe centrale, France<br>Etats Unis, Chine, Espagne<br>Etats Unis, Canada, Russie | Forte<br>Très faible<br>Forte<br>Modérée<br>Forte |
| ***B. ovis*** | | Ovins (mâles) | Bassin méditerranéen | Nulle |
| ***B. canis*** | | Chiens | Etats Unis, Amérique du Sud, Europe | Faible |
| ***B. neotomae*** | | Néotomes | Etats Unis | Inconnue |

Parmi ces espèces reconnues et classées qui composent le genre de Brucella, celles qui Sont pathogènes pour l'homme sont :

*B.melitensis* (chèvres et moutons).

*B.abortus* (bovins).

*B.*suis (porc), et B.canis (chiens).

Les infections humaines par *B.canis* sont rares.

En revanche, les trois autres espèces de Brucelles sont les plus pathogènes pour l'homme. [9][10][11]

## II.2 Caractéristiques de Brucella

### II.2.1 Caractères Morphologiques

Les espèces du genre Brucella appartiennent à de petits coccobacilles, mesurant environ 0,6–1,5 μm) m. [13]

Ils se produisent sous des formes uniques ; ils créent rarement des paires ou des chaînes. [14]

Les brucelles sont des coccobacilles Gram négatifs non sporulés et non mobiles, Ne possèdent pas de capsule, ni de flagelle et ne forment pas d'endospore. Ne montrant pas de coloration bipolaire, elles sont mises en évidence dans des produits pathologiques (calque d'organe….) par coloration différentielle, elles se détachent en rouge sur fond bleu à la coloration de Stamp ou Ziehl-Neelssen modifiée. [45]



**Figure 3 :** Vue au microscope électronique Brucelles isolées de babouins (barre=1 μm) [16]

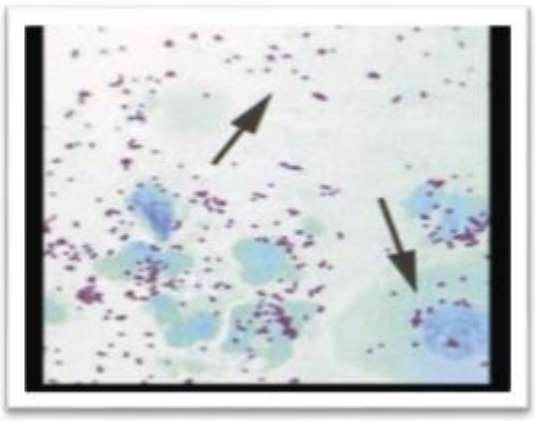


**Figure 2 :** Coloration des Brucelles par la méthode Ziehl-Nielsen modifiée [17]

### II.2.2 Caractères culturaux

Brucella est un pathogène intracellulaire, lors d'une infection, il survit et se multiplie dans les macrophages ; les bactéries s'adaptent au pH acide, aux faibles niveaux d'oxygène et aux faibles niveaux de nutriments. [15]

Leur croissance nécessite un milieu enrichi, certaines souches nécessitent une atmosphère contenant 5 à 10% de CO2. La température de croissance optimale est de 34°C. [18]

Brucella est une bactérie aérobie stricte, catalase positive, oxydase habituellement positive ; la plupart des souches isolées en pathologies humaines produisent une uréase d'action rapide et intense. [18]

Leur pH de croissance se situe entre 6,6 et 7,4 et la concentration maximale en NaCl tolérée est de 1%. [19]

Après mise en culture, B. abortus, B. melitensis et B. suis apparaissent sous la forme de colonies lisses (S) ou "Smooth" tandis que B. canis et B. ovis donnent des colonies rugueuses (R) ou "Rough". [20]

Les colonies lisses ont une couleur blanche, sont convexes avec un bord entier et une uniformité crémeuse. Pour celles qui sont rugueuses, elles sont de couleur jaune mat, opaques et friables. [21]

La plupart des colonies sont détectées entre le 10eme et le 14eme jour d'incubation, certaines peuvent atteindre le 21ème jour [21]. L'utilisation des hémocultures permet de réduire ce temps [18]. Puisque les brucelles infectent le système reticulo-endothélial, leur culture est facilitée dans des milieux enrichis avec du sang ou de moelle osseuse [22] [23].

Les caractères différentiels entre les espèces et les biovars se basent sur les résultats fournis par trois tests : L'exigence en CO2, production d' H2S et la sensibilité à la thionine et à la fuchsine à des concentrations déterminées [24].

### II.2.3 Habitat

La brucella se trouve essentiellement chez les animaux qui jouent le rôle de réservoir mais peuvent également être présente dans l'environnement et les produits alimentaires.

Par exemple, les bovin infectés émettent de nombreuses substances virulentes telles que le contenu de l'utérus gravide, les sécrétions vaginale, l'urine, le colostrum, le lait, le sperme, les produits de suppuration ou encore les fèces. [42]

### II.2.4 Sensibilité et résistance aux médicaments

Les brucellas ont une sensibilité in vivo aux antibiotiques à bonne pénétration cellulaire (Tétracycline). [39] In vivo, le traitement antibiotique est actif dans les formes aigues et subaigue ou focalisée après un temps de traitement suffisamment long pour les associations suivantes : Tétracycline + Sreptomycine + Rifampicine, et à miondre degré, Triméthoprime – solfaméthoxazole. Traitements de plusieurs semaines (4-8). [40]

Désensibilisation dans la forme chronique, difficile à obtenir en raison de l'approvisionnement difficile en allergène. [40] résistant aux pénicillines et aux Céphalosporines. [41]

### II.2.5 Caractères antigéniques

L'antigène le plus immunogène des *Brucella* est le lipopolysaccharide.

#### 2.5.1 Lipopolisaccharide

Le lipopolisaccharide (LPS) est un élément essentiel de la construction de la structure de chaque cellule bactérienne à Gram négatif.

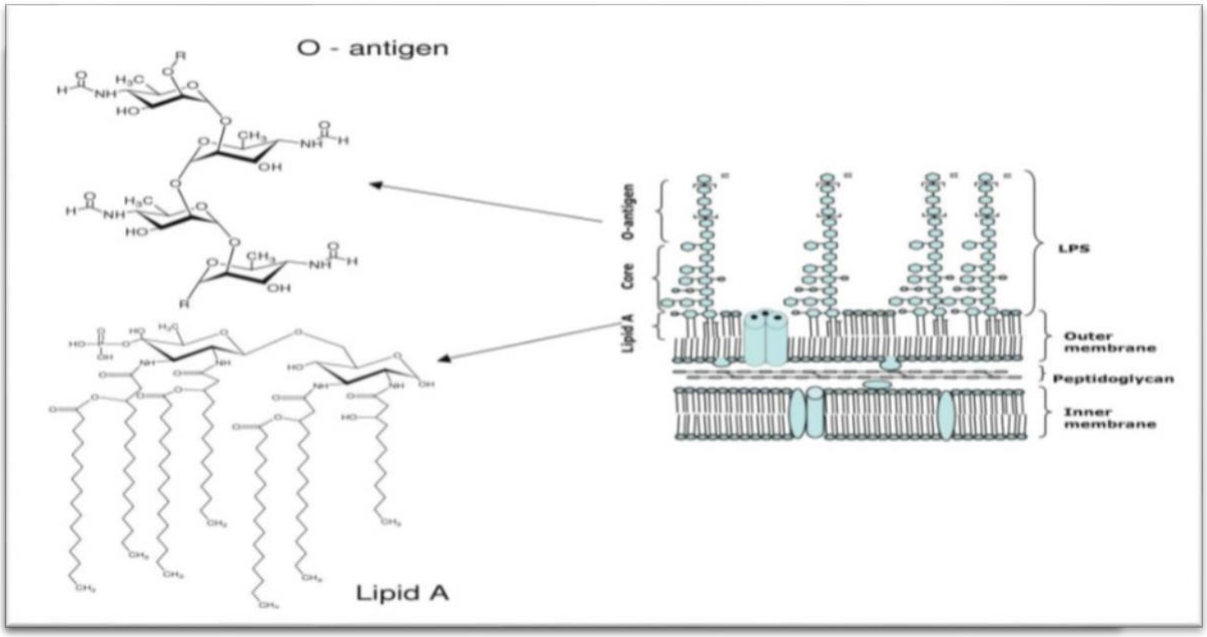



**Figure 4 :** Structure du LPS de Brucella

Ancré dans la membrane externe de la bactérie, le LPS de Brucella est composé d'un lipide A relié au core lui-même relié à une chaîne O-polysaccharide (ou O-antigène). Le lipide A est composé de diaminoglucoses reliés à des chaînes de 18 à 28 carbones. Les LPS ne possédant pas de chaîne O-polysaccharide sont dits rugueux. [46].

Brucella est un genre qui crée deux formes de LPS :

Les formes lisses S-LPS présentent un LPS complet dans la membrane externe.

Les phénotypes rugueux R-LPS ne contiennent pas de chaîne O polisaccharide. [25] [26]

Ces agents infectieux sont capables de produire du cytochrome oxydase, de la catalase et la plupart d'entre eux sont capables d'hydrolyser l'urée (Iowa State University, 2009).

Brucella ne produit pas de facteurs pathogènes classiques, tels que : exotoxine, cytolisines, exoensymes, exoprotéines, capsules, plasmides, fimbria et formes résistantes aux médicaments. [26] [28] [29]

### II.2.6 Caractères physicochimiques [30] [31]

La bactérie Brucella est très sensible à la chaleur et à l'action des rayons ultraviolets mais elle est très résistante dans le milieu extérieur :

Dans les milieux secs, non organiques (locaux, matériaux …..) Brucella peut vivre pendant 32 jours.

Dans les milieux organiques humides (lisier, fromage et lait cru, végétaux souillés), elle peut vivre plus de 125 jours.

Dans les milieux organiques secs (souillures sèches dans une étable), elle peut vivre jusqu'à 135 jours.

Enfin dans le sang conservé à +4°C, elle peut vivre jusqu'à 180 jours.

## II.3 Facteurs de virulence

Brucella Est un pathogène intracellulaire qui envahit et prolifère dans les cellules de l'hôte. La virulence de cette souche est associée à la capacité de réplication intracellulaire dans les phagocytes et les cellules non phagocytaires [48]. Ce pathogène intracellulaire a différents antigéniques des éléments qui lui confèrent une virulence et lui permettent les cellules de l'hôte.

### II.3.1 Lipopolisaccharide

Le LPS est un facteur de virulence essentiel de Brucella. Le LPS se compose de lipide A, de noyau d'oligosaccharide et d'antigène O dans des bactéries à Gram négatif.

Le lipopolisaccharide est différent et non classique chez Brucella par rapport à d'autres bactéries à Gram négatif, par exemple E. coli [32] [33].

Le lipopolisaccharide des souches de Brucella est moins toxique et moins actif que le LPS classique isolé d'E. Coli.

Le LPS classique provoque une pyrogénicité élevée, tandis que le LPS non classique présente une faible pyrogénicité, étant un faible inducteur du facteur de nécrose tumorale [33].

Trois caractéristiques le distinguant des autres Gram-négatifs caractérisent le lipide A présent dans *B. abortus* :

Le composant fondamental est le diaminoglucose à la place de la glucosamine.

Des groupes acyle plus longs.

Le lipide A est relié au noyau par des liaisons amide, au lieu de l'ester et des limites amides. [25] Dans les souches à colonies lisses, le LPS lisse (S-LPS) contient :

Le lipide A, qui se compose de deux types d'aminoglycose, et d'acide gras en plus de l'acide β-hydroxymiristique.

Le noyau comprend le mannose, le glucose, la quinovosamine.

Les chaînes O sont composées de 4-formamido-4,6-didésoxymannose.

La structure du R-LPS dans les souches à colonies grossières est similaire à celle du S-LPS, à l'exception des chaînes O, qui sont réduites ou absentes [34].

*B. suis* atteint de S-LPS. La chaîne O se connecte avec des radeaux lipidiques à la surface des macrophages et les bactéries pénètrent dans la cellule.

Les souches de Brucella avec R-LPS, par exemple *B. ovis* ou *B. canis* ne se connectent pas aux radeaux lipidiques et se connectent rapidement aux lysosomes [25].

Les souches avec S-LPS sont capables de limiter l'apoptose des cellules hôtes par l'interaction de la chaîne O avec le TNF-α (facteur de nécrose tumorale). Ainsi, les cellules mortes ne libèrent pas de facteurs spécifiques, donc elles n'activent pas le système immunitaire et les Brucella sont capables d'éviter la surveillance immunitaire de l'hôte [13].

### II.3.2 Système de sécrétion de type IV (T4SS)

T4SS est un complexe multi-protéique et participe à la sécrétion de macromolécules bactériennes [35]. Ce système est caractérisé par l'opéron VirB codant pour 12 protéines (11 860 pb) et présente dans Brucella spp. Avec un haut degré de similitude avec les T4SS trouvés chez les rhizobiums, par exemple chez Agrobacterium tumefaciens phytopatogène (Figure 5) [36]. L'expression de l'opéron VirB est régulée par le régulateur de la détection du quorum - VjbR [26].

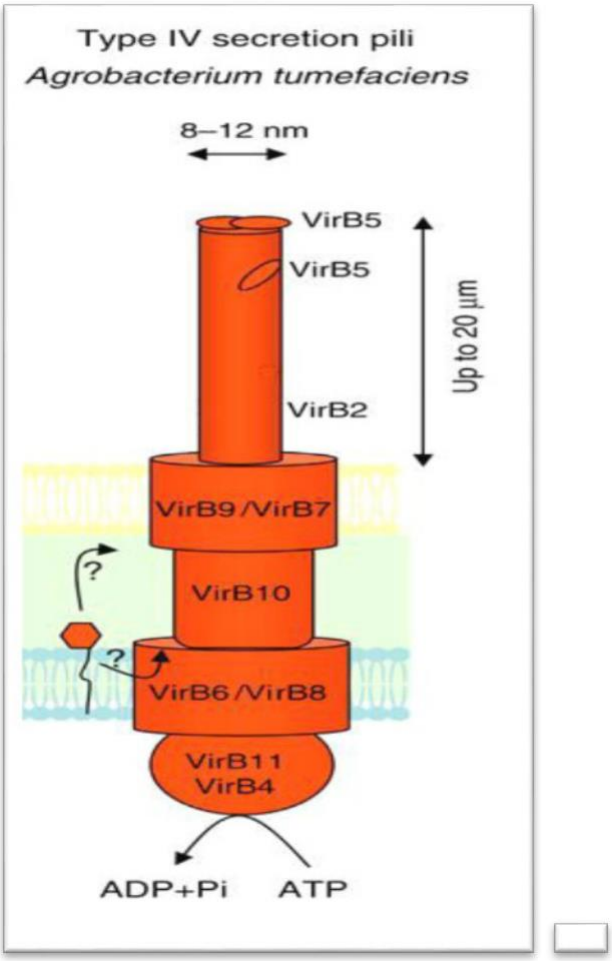



**Figure 5 :** Structure schématique d'un système de sécrétion de type IV

Différentes protéines composent le T4SS. Dans le cas d'Agrobacterium, le T4SS est composé de VirB5 et VirB2 dans le cytosol de la cellule, puis les protéines VirB7, VirB9 et VirB10 composent le cœur du T4SS qui transporte les molécules à transloquer. Les protéines VirB4 et VirB11 (des ATPases) permettent à l'appareil de sécrétion de fonctionner grâce notamment à l'utilisation de l'ATP. VirB6 et VirB8 forment le complexe entre le cytosol de la bactérie et sa membrane interne. [47].

Les souches sauvages de Brucella sont capables de se multiplier uniquement dans le réticulum endoplasmique. Les mutants VirB de Brucella spp Sont incapables de se multiplier à l'intérieur du réticulum endoplasmique, cela peut résulter de l'incapacité à atteindre l'urgence ou se multiplier à l'intérieur [37]. Dans les macrophages, les bâtonnets de Brucella spp Sont localisés dans la vacuole contenant Brucella (BCV) ; cet organite interagit avec l'ER et est responsable de la formation d'un compartiment spécialisé de multiplication des brucelles [15]. L'acquisition

de la membrane du réticulum endoplasmique dépend d'une fonction virB système de sécrétion - T4SS [38].

### II.3.3 Superoxyde dismutase et catalase.

Les macrophages avec Brucella produisent des intermédiaires réactifs de l'oxygène (ROI), c'est un mécanisme primaire de destruction des bactéries ingérées, et il empêche également leur réplication intracellulaire [13] [26]. Les ROI suivants : $O^{2-}$ (superoxyde), $H_2O_2$ (peroxyde d'hydrogène), $OH^-$ (radical hydroxyle) sont très préjudiciables à la structure cellulaire. La production d'enzymes est la principale ligne de défense, contrecarrant les intermédiaires réactifs de l'oxygène. Ces enzymes comprennent le superoxyde dismutase (SOD) et la catalase [13].

### II.3.4 La catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau

L'activité de la catalase est limitée à l'espace périplasmique, où avec Cu-Zn SOD laissent les sources externes de ROI inchangées. La catalase n'est pas un facteur de virulence nécessaire, les autres enzymes peuvent compenser le manque de cette enzyme dans les mutants de la catalase [13].

### II.3.5 Le glucane cyclique β 1,2 (CβG)

Les glucanes cycliques sont des composés de l'enveloppe de bactéries à gram négatif. Ils ont des rôles divers selon les organismes : par exemple, la stabilité de la membrane des bactéries, la motilité, la synthèse des exopolysaccharides. Composé de 17 à 25 glucoses reliés par des liaisons en β (1,2),

Le CβG de Brucella est trouvé en forte concentration (1 à 10 mM) dans le périplasme et constitue 1 à 5 % du poids sec de la bactérie. Il a aussi été montré comme crucial pour la survie intracellulaire des bactéries en contrôlant la maturation de la vacuole dans laquelle elle se trouve pour éviter qu'elle ne fusionne avec les lysosomes. De plus, en interagissant avec les radeaux lipides et le cholestérol, le CβG a un rôle dans les premières étapes de la vie intracellulaire de la bactérie dans les cellules infectées [44].

### II.3.6 Uréase

Chez Brucella, il existe des opérons d'uréase non identiques dans deux génomes distincts. L'uréase est une métalloenzyme qui décompose l'urée en acide carbonique et en forme d'ammonium et entraîne une augmentation du pH. Cette caractéristique permet sa survie en milieu acide [35].

# Chapitre 3 : La pathogénie et la réponse immunitaire

## III.1 La physiopathologie de la brucellose

### I.1.1 la pathogénie chez animal

Elles pénètrent dans l'hôte au niveau des barrières muqueuses et à travers la peau, ce faisant, les interactions de ces bactéries avec les cellules hôtes déterminent les conséquences de l'infection Suite à la contamination, il se produit une réaction inflammatoire des sous muqueuses avec une infiltration leucocytaire et multiplication des *Brucella* dans les nœuds lymphatiques [45], drainants le site d'inoculation où les bactéries peuvent persister pendant très longtemps. Les *Brucella* ne sont pas éliminées, il se produit une dissémination par voie lymphatique, et dans une moindre mesure, par voie sanguine [46]. Les *Brucelles* étant principalement des bactéries intracellulaires des monocytes-macrophages, des foyers granulomateux se développent dans les tissus lymphoïdes, tels que ; le foie, la rate, la mœlle épinière, le placenta des femelles gravides (surtout, les nœuds lymphatiques de la sphère génitale), les testicules et leurs annexes, la glande mammaire, les bourses séreuses et synoviales, et certaines articulations [47].

### I.1.2 la pathogénie chez l'homme

#### I.1.2.1 phase d'incubation

Après la contamination cutanéo-muqueuse ou digestive, les bactéries migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où elles se multiplient.

#### I.2.2.2 la phase aigüe

Elles sont ensuite disséminées par voie sanguine (bactériémie) avec un tropisme particulier pour les cellules du système réticuloendothélial [48]. Les organes les plus touchés sont les ganglions, le foie, la rate, le tissu osseux, ou encore les organes génitaux, dans lesquels vont se constituer des foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire histio-monocytaire et lymphocytaire. A ce stade de primo-invasion aigue, les hémocultures sont souvent positives. L'apparition d'anticorps sériques et spécifiques (IgG, IgM, IgA), à partir de la deuxième semaine va s'opposer, en partie, au développement de l'infection ce qui explique que même sans traitement la symptomatologie clinique va diminuer [49].

### III.2.2.3 la phase subaigüe

Cette phase est caractérisée par l'apparition d'un ou plusieurs foyers secondaires. Après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Ces foyers peuvent être ostéo-articulaires, neurologiques, hépatiques, génitaux ou cardiaques [50].

Cette infection tissulaire se traduit par une réaction cellulaire entraînant l'apparition de granulomes limités par une réaction cellulaire lympho-plasmocytaire disposée en couronne, certaines cellules pouvant se transformer en cellules géantes multi-nucléées donnant à l'ensemble un aspect tuberculoïde et réalisant le classique granulome de Bang. Rarement, la fusion de ces granulomes donne naissance à des lésions à centre caséifié appelées «brucellome». Les lésions suppurées et nécrotiques sont exceptionnelles chez l'homme. [51]

### III.2.2.4 phase chronique

Cette phase peut s'installer avec la persistance (au-delà d'un an) de foyers infectieux dans un ou plusieurs organes et/ou systèmes. Les Brucella sont des bactéries intracellulaires facultatives qui peuvent survivre et se multiplier après la phagocytose. Les mécanismes par lesquels elles échappent à la destruction intracellulaire par les phagocytes ne sont pas complètement élucidés, mais semblent impliquer l'inhibition des fonctions bactéricides, y compris celle de la fusion phago-lysosomial [52]

## III.2 Activation de système immunitaire

L'infection par la bactérie *Brucella* provoque la mise en jeu de l'immunité cellulaire et humorale, mais l'ampleur et la durée de cette réponse dépendent de nombreux éléments : la virulence de la souche, la dose inoculatrice, l'espèce hôte, le sexe, le statut reproducteur et immunitaire de l'individu, etc. [53] [54]

Les bactéries du genre *Brucella* ont longtemps constitué un modèle pour l'étude de l'immunité mise en place contre les agents bactériens intracellulaires. Il a été ainsi rapidement démontré que la résistance de l'hôte à ce genre d'agents pathogènes repose essentiellement sur l'immunité cellulaire [55]

### III.2.1 Immunité innée

Elle repose sur l'action des macrophages et des cellules dendritiques, qui phagocytent les bactéries et les éliminent. Les Toll Like Receptors (TLRs) de ces cellules reconnaissent différents éléments bactériens (LPS, lipoprotéines, acides nucléiques)

L'une des grandes forces du système immunitaire inné repose sur la sécrétion de composants capable d'éliminer les pathogènes : les ROS (réactifs oxygénés), les défensines, le complément et peptides anti-microbiens. En cas d'infection, des protéines plasmatiques et des polynucléaires neutrophiles sont attirés sur le site d'inflammation et s'y infiltrent. Les neutrophiles s'activent dès leur arrivée dans le tissu soit via la détection du pathogène/antigène, soit à travers l'action de cytokines sécrétées par les macrophages et mastocytes.

Ils sécrètent alors des granules toxiques (phénomène appelé « dégranulation ») contenant des ROS comme le NO produit par les NOS (nitric oxydase synthase) telle iNOS, des réactifs azotés, de la cathepsine G, protéinase 3, de l'élastase [56]. La dégranulation vise à l'élimination directe et rapide des pathogènes présents au site d'infection.

Certains lymphocytes, dont le type NK (Naturel Killer), initient également la réponse immunitaire spécifique en produisant de manière précoce de l'interféron gamma (IFNɣ) [57].

### III.2.2 Immunité spécifique acquise

Cette réponse immunitaire se décline en deux volets complémentaires : cellulaire et humorale. Elle se déploie après l'activation de l'immunité innée dans le but de développer et maintenir une défense de l'hôte durable et spécifiquement dirigée contre *Brucella*. Il a été démontré que cette réponse est principalement de type cellulaire Th1, c'est-à-dire qu'elle repose sur la sécrétion d'IFNɣ) par des lymphocytes T (surtout des CD4+) reconnaissant spécifiquement les antigènes de *Brucella*. Cette cytokine est essentielle dans la réponse immunitaire, en activant les mécanismes bactéricides des macrophages, en promouvant l'expression de molécules de co-stimulation au sein des cellules présentatrices d'antigènes CPA, en stimulant les lymphocytes cytotoxiques LTC et en potentialisant l'apoptose des macrophages infectés [57]

Les lymphocytes B sont quant à eux les principaux acteurs de la partie humorale de l'immunité spécifique en produisant des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes brucelliques. Les anticorps n'ont pas seulement un effet neutralisant : ils facilitent la phagocytose grâce à leur effet opsonisant, ils activent le complément et aident à la cytotoxicité anticorps-dépendante (ADCC). Leurs actions sont surtout remarquables sur les *Brucella* extra cellulaires, n'agissant que très peu sur les bactéries une fois intégrées aux cellules de l'hôte.

### III.2.3 Les stratégies d'échappement à la réponse immunitaire

Les bactéries du genre *Brucella* ont développé différentes stratégies dans le but d'échapper à la réponse immunitaire immédiate innée et à la réponse plus tardive mais spécifique. Un des phénomènes décrits correspond à l'envahissement par *Brucella* des macrophages et des cellules

dendritiques dans le but de survivre et de se multiplier au sein de l'hôte sur le long terme. Ainsi, les bactéries interférentes avec les mécanismes de présentation d'antigènes et de lyse bactérienne de ces cellules en altérant la reconnaissance des motifs bactériens via les TLR [58]. Cette stratégie ouvre alors une « fenêtre » de réplication pour la bactérie, avant l'activation de la réponse cellulaire de type Th1 [57]

Un des ligands connus de TLR4 est le LPS. Dans le cadre de *Brucella*, ils ont remarqué précédemment que son LPS est non canonique et présente une structure particulière.

Cette structure permet au LPS de *Brucella* d'être un faible inducteur de la signalisation en aval de TLR4 [59], [60]. Alors que la liaison d'un LPS classique à TLR4 déclenche une forte réponse immunitaire et inflammatoire, ici, la réponse est très atténuée. De plus, des DC stimulées avec le LPS de *Brucella* purifié restent immatures [61]. La capacité du LPS de *Brucella* à induire une faible activation des DC est donc conférée par son core [61]. *Brucella* utilise donc son LPS pour éviter une signalisation pro-inflammatoire via TLR4. TLR9, récepteur endosomal, joue un rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires contre *Brucella* [62], [63]. L'ADN de *Brucella* est un ligand de ce récepteur et déclenche une réponse de type Th1 [64]. Or, la production de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 comme l'IL-12 est réduite. Pendant l'infection des DC et macrophages TLR9 KO [62] [64], suggérant un rôle protecteur de ce récepteur pour la cellule. Cependant, la production de composés oxygénés (ici l'oxyde nitrique, NO) et de TNF-α n'est pas impactée, suggérant qu'il y a d'autres voies d'activation telles que les voies de signalisation en aval de TLR2/6 [65].

*Brucella* est capable de limiter l'action des molécules antimicrobiennes. En effet, des études ont permis de montrer qu'à la fois le LPS et la membrane externe de la bactérie permettent d'éviter la lyse de *Brucella* par les peptides cationiques bactéricides.

Les auteurs de ces études ont testé une vingtaine de peptides, et systématiquement *Brucella* résiste mieux à la mort induite par ces composés que les autres bactéries testées [66] [67].

*Brucella* résiste aussi à l'action de dégranulation des neutrophiles, ainsi qu'à l'activation du complément qui permet l'opsonisation des pathogènes, leur phagocytose et leur dégradation [59] [68]. La résistance au complément pourrait dépendre en partie d'une protéine de la bactérie, WboA, qui inhiberait l'activation du complément via la voie des lectines du complément [69].

Un autre mécanisme de résistance aux défenses innées est le contrôle et la manipulation du trafic intracellulaire de la vacuole par les bactéries, via le LPS, le CβG, virB, etc… Cela permet à *Brucella* de résister à la lyse par les lysosomes dans les cellules comme les macrophages, qui sont l'une des premières lignes de défense immunitaire.

La bactérie va inhiber l'apoptose des macrophages murins et humains infectés pour garder sa niche réplicative intacte [70], [71].

# Chapitre 4 : Epidémiologie de la Brucellose

## IV.1 Epidémiologie descriptive

### IV.1.1 Répartition géographique

La brucellose est considérée par la FAO, l'OMS et l'OIE comme la zoonose la plus répandue avec 500 000 cas déclarés annuellement dans le monde (OIE, 2000).

#### IV.1.1.1 La brucellose dans le monde

Avec plus de 500 000 nouveaux cas d'infection humaine par an, *Brucella* est l'un des agents zoonotiques parmi les plus virulents et dont la répartition est très représentée au niveau du globe terrestre. La brucellose est endémique dans de nombreux pays, en particulier dans les pays du bassin Méditerranéen, de l'Amérique Latine et du Moyen Orient [72] [73].

De nouveaux foyers apparaissent ou ré-émergent chaque année comme par exemple dans le nord de la Chine ou la Mongolie. En France, les Alpes du Sud restent une zone où *B. melitensis* est endémique chez les animaux sauvages comme les bouquetins [74] [75].

Récemment, *Brucella* a été classée par l'OMS dans le top 7 des zoonoses négligées, responsables à la fois d'un problème de santé humain et économiques à cause de l'impact négatif que la maladie cause aux animaux d'élevage [76]

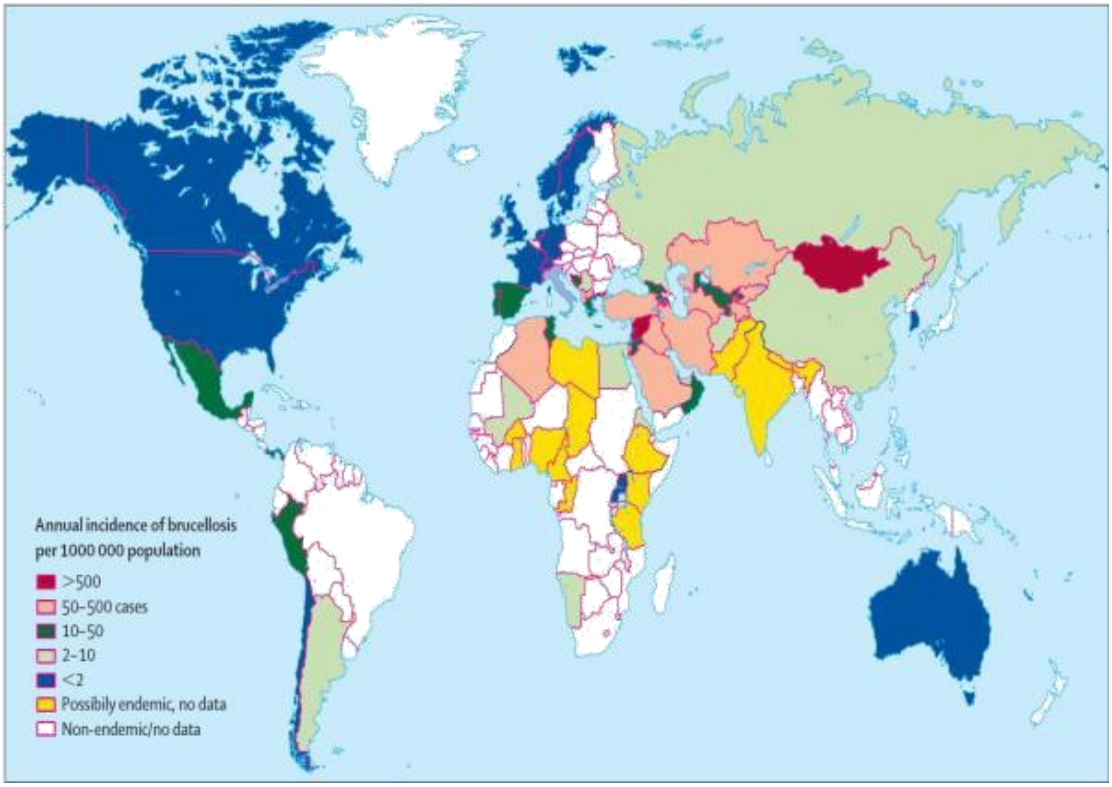



**Figure 6 :** Répartition mondiale des cas de brucellose

### IV.1.1.2 La brucellose en Algérie

Les premières études faites en Algérie sur la brucellose animale remontent à 1907, elles indiquent la présence de la brucellose chez les caprins [77]

Depuis, plusieurs études ont été menées dans différentes régions et wilayas du pays [78] **suivies** de l'application d'un programme de lutte basé sur une prophylaxie sanitaire concernant les bovins et les caprins qui a commencé en 1995 [79] de fait que plusieurs régions étaient menacées.

- **La brucellose animale**

Les différentes études portant sur la brucellose des petits ruminants menées en Algérie ont montré des prévalences assez élevées chez ces espèces ; ainsi nous citons des séroprévalences de : 9,58%, 3,82% et 3,63% respectivement pour des élevages de caprins, mixtes et ovins localisés dans les wilayas de Batna, Biskra, khenchela, M'Sila, Adrar, Djelfa, Ghardaïa, Laghouat, El Bayadh, Nàama, Saida, Tiaret, Tlemcen et El Oued [80][81].

5, 83% dans l'effectif caprin de la wilaya de Laghouat entre 2000 et 2007 (Pfe, 2011)

13,41% à l'échelle individuelle et 31% à l'échelle cheptel caprins dans 10 wilayas du centre [82]

- **La brucellose humaine**

En 1984, on parle pour la première fois de brucellose humaine suite à une flambée épidémique à Ghardaïa, à cause de l'ingestion de fromage frais de chèvre de fabrication artisanale, environs

600 cas cliniques déclarés dont 248 confirmés par le laboratoire de l'Institut Pasteur d'Alger [83] [84]. Depuis, plusieurs cas sont enregistrés annuellement dans différentes régions du pays adoptant parfois une allure épidémique (Annexe 1), ainsi :

En 2002, 250 personnes habitant dans la wilaya de Tiaret ont contracté la maladie suite à la consommation de lait cru et des produits laitiers infectés [85]

En 2004, 45 cas humains ont été déclarés dans une épidémie dans la wilaya de Laghouat [86]

Entre 2004 et 2005, une incidence de 9,12 et 2,47 cas /100 000 habitants a été enregistrée dans les wilayas de Médéa et Ain -Defla respectivement [82]

## IV.2 Epidémiologie analytique

### IV.2.1 Source d'infection

Les sources de contagion sont toujours des animaux malades surtouts pendants l'agnelage ou le vêlage, qui contamine directement un animal sain ou excrète une grande quantité de brucelles dans le milieu extérieur.

Les males jouent un rôle important dans la désamination et la persistante de l'infection, car ils sont souvent porteurs.

Les sources de contamination sont les mêmes pour les ovins, les caprins et les bovins, et le foyer de l'agent pathogène peut être animé (animaux infectés et homme) ou inanimé par le milieu extérieur contaminé (eau, sol et aliments) [87] [88].

La contamination d'un cheptel indemne se fait le plus souvent par l'introduction d'un animal infecté inapparent.

La contamination des hôtes naturels se produit pendant des avortements, par l'allaitement, ou encore par contact génital pendant la reproduction (le colostrum et le sperme) [89].

#### IV.2.1.1 Matières virulentes

Le sang, les muscles et les organes des animaux infects renferment le germe pendant les phases aigues de la maladie. D'âpres HEBANO 2013 la contagiosité est maximale durant la période de reproduction, la phase la plus dangereuse étant la vidange de l'utérus Les matières virulentes les plus importantes sont le contenu de l'utérus gravide expulsé pendant l'avortement ou la mise en bas. Les secrétions vaginales et urine peuvent également être virulent et donc les avortons constituent une source majeure de la diffusion de l'infection au sein.

- **Sécrétions vaginales :** En raison du tropisme génital des brucelles, l'excrétion de *B.melitensis* dans les écoulements vaginaux de chèvres ayant avortées peut durer plus d'un an,

de façon irrégulière et intermittente (une excrétion abondante peut durer trois mois), alors que chez les brebis, elle dure à peine deux mois avec une quantité moindre, dans la période qui précède, qui suit un avortement ou une mise bas [90]

- **Le lait et le colostrum :** L'infection persistante de la mamelle et des ganglions lymphatiques rétro-mammaires est très fréquente chez la brebis et chez la chèvre infectée, impliquant une dissémination intermittente ou continue de *Brucella* dans le lait
- **Le sperme :** localisation des *brucella* dans les organes génitaux permet leur excrétion dans le sperme, elle est fréquente et importante chez les petits ruminants et les suidés [91] [92]. Ainsi, il a été rapporté par Léon *et al* (2003), que la bactérie se retrouverait dans le sperme de 20% voire plus des béliers présentant des anticorps vis-à-vis de ce germe. Le sperme est la source principale, et peut-être même la seule, du comptage**.** [93]
- **L'urine :** peut être contaminée par les sécrétions vaginales lors du passage par la vulve, et devenir une source de contamination [90] [94]**.**
- **Les Fèces** : Elles permettent parfois chez le jeune nourri avec du lait infecté, une dissémination transitoire de l'agent infectieux [91]
- **Produits de suppuration :** Les *brucellas* sont présentes dans les produits de suppuration, comme l'hygroma par exemple qui peut renfermer d'importantes quantités de germes, libérées à la suite de ponction [90]

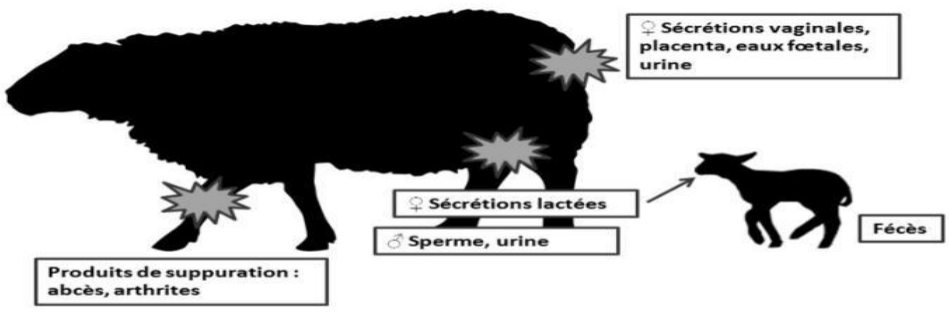



Figure 8 : Voies d'excrétion de *B. melitensis* par les petits ruminants

**Figure 7 :** Voie d'excrétion de *B.melitensis* par les petits ruminants

### IV.2.2 Facteurs de réceptivité et de sensibilité

Chaque espèce de *Brucella* semble avoir son espèce animale préférée, mais cette spécificité d'espèce n'est pas stricte car certaines espèces animales font une infection liée à la présence d'autres types de brucelles. C'est le cas de la chèvre qui résiste à l'infection par *B. abortus*,

alors que le bovin et l'ovin sont des hôtes préférentiels de *B. abortus* ; et les ovins, de *B. ovis* [95]

La gestation est un facteur important de sensibilité, et lors de la contamination hors gestation, on observe une infection transitoire et guérissant spontanément dans plus de 50 % des cas. De plus, l'âge est un facteur de sensibilité. **Puisque c'est l**a période de sensibilité maximale est atteinte après complet développement des organes génitaux (maladie des animaux pubères). Les bovins pubères peuvent rester infectés pendant toute leur vie malgré la réponse immunitaire qu'ils développent. Les jeunes, en revanche, guérissent souvent de leur infection et ne développent qu'une réaction sérologique discrète et transitoire. [96]

Chez la femme enceinte, la brucellose aiguë peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré [97]

### IV.2.3 Transmission

#### IV.2.3.1 Chez animal

En effet, les animaux infectés, malades ou apparemment sains, peuvent rester porteur de la bactérie toute leur vie et être contagieux en essaimant des *Brucella* dans l'environnement [98] [99]

**Transmission verticale**

Quant à la transmission verticale, in utero, elle est aujourd'hui bien établie et s'effectuerait par voie transplacentaire [100] [101].

La voie congénitale permet la transmission de la brucellose d'une génération à l'autre, même après avoir isolé le jeune dès sa naissance, en particulier, si ce dernier est utilisé pour le repeuplement.

**Transmission horizontale**

**Direct :**

L'une des principales voies de transmission de l'infection chez l'animal est horizontale, en faveur d'un contact entre individus, à travers les voies conjonctivale et respiratoire dans les étables et bergeries.

La voie cutanée, s'il y a des excoriations ou blessures au niveau des membres inférieurs de l'animal, constitue une voie de pénétration importante.

La voie habituelle chez l'animal est la voie vénérienne (mâle réservoir, excréteur de *Brucelles* ou bien simple vecteur après souillure des muqueuses à l'occasion d'un coït antérieur avec une femelle brucellique [101].

En revanche, la voie orale par ingestion de lait ou de colostrum virulent est limitée aux nouveau-nés.

**Indirect :**

L'infection par voie indirecte est essentiellement digestive, en faveur d'une consommation de produits laitiers à base de lait ou de ses sous-produits dérivés crus, provenant d'animaux infectés [102]

### IV.2.3.2 Chez l'Humain

A la différence des animaux, la brucellose n'est pas une maladie contagieuse chez l'homme qui n'est qu'un hôte accidentel. [103]

La transmission horizontale de la brucellose se produit en faveur d'un contact entre l'homme et des animaux infectés, ou de leurs produits (particulièrement avec les animaux d'élevages) La contamination directe ou indirecte, concerne surtout les professionnels qui manipulent et entretiennent les animaux vivant ou morts. La contamination directe représente 75% des cas. [104]

Elle peut s'effectuer par voie cutanée ou muqueuse (favorisée par des blessures ou des excoriations), par contact direct avec les liquides organiques et les tissus d'animaux, avec des animaux malades infectés vivants ou morts, des carcasses, produits d'avortement, des produits souillés (litière, fumier...) ou par ingestion de produits laitiers non pasteurisés (lait ou produits laitiers infectés) ou de viande insuffisamment cuite provenant d'animaux infectés, ou par contact accidentel avec des prélèvements dans un laboratoire (manipulation de culture). [104]

La contamination indirecte (25% des cas) est réalisée par l'ingestion de crudités souillées par du fumier, par des mains contaminées par des produits souillés (par ingestion accidentelle de Brucella en portant à la bouche un objet souillé (cigarette...).

Par inhalation (de la poussière de litière, dans une étable vide, de poussières lors de la manipulation de produits souillés, d'aérosol contaminé dans les laboratoires ou les abattoirs), par contact accidentel avec une souche vaccinale lors de la vaccination d'ovins (ou de caprins). [104]

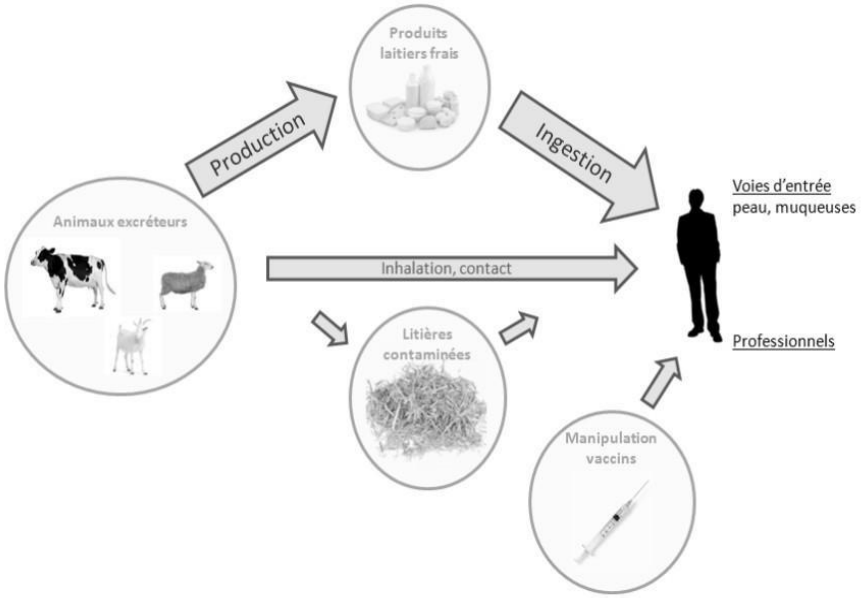



**Figure 8 :** Transmission de la brucellose chez l'humain

### IV.2.4 Voie de pénétration

#### IV.2.4.1 Chez animal

- **Voie digestive :** C'est la voie la plus fréquente en raison du léchage des avortons, des nouveau-nés et des produits du part infectés [105], ainsi que l'ingestion d'aliments, d'eau, de colostrum ou de lait contaminé [105].
- **Voie cutanée :** le germe pénètre surtout au niveau de la peau des membres postérieurs. périnée et mamelle souvent irrités lors de la traite et par les contacts répétés avec la litière, les urines et les fèces [106] [107] [108].
- **Voie vénérienne :** Le mâle peut jouer le rôle de réservoir excrétant *Brucella* ou celui d'un simple vecteur après souillure des muqueuses à l'occasion d'un coït avec une femelle brucellique [109]

#### IV.2.4.2 Chez l'humain

- **Voie digestive :** la faveur des produits alimentaires d'origine animale contaminés : lait cru, produits laitiers contaminés non pasteurisés, fromage frais de fabrication artisanale et produits carnés [105] [106] [107]**.** La transmission de la brucellose peut également avoir lieu par ingestion de légumes frais, souillés par du fumier contaminé. [110]
- **voie cutané :** les vétérinaires, éleveurs, fermiers, ouvriers d'abattoir et centres d'équarrissages, bouchers sont professionnellement exposés à la maladie, lors de la manipulation des animaux infectés. Enfin, la brucellose peut être contractée de façon

accidentelle chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation des cultures de *Brucella* ou lors de la manipulation des vaccins animaux chez les vétérinaires et éleveurs, par inoculation transcutanée accidentelle [106] [107] [108].

- **voie respiratoire :** à partir des poussières en suspension dans l'air ou lors de manipulation de cultures de *Brucella* ou de vaccins animaux
- **voie conjonctivale :** Le germe traverse facilement la muqueuse conjonctivale à la faveur de l'inoculation de la souche vaccinale ou de la projection d'une gouttelette virulente [106] [108].

### IV.3 Epidémiologie synthétique

#### IV.3.1 Symptômes

La symptomatologie de la brucellose ressemble à celle de beaucoup d'autre maladies fébriles, mais avec des manifestations marquées au niveau ostéo-musculaire, avec des douleurs généralisées associées à de la fatigue, à un état prostration et de dépression profonde : classique fièvre ondulant sudoro-algique [111] chez certains malade le tableau clinique est dominé par des symptômes génito-urinaire. Cette maladie a une durée variable de quelque semaine à plusieurs mois et son diagnostic doit être confirmé par des tests de laboratoire.

##### IV.3.1.1 Chez l'animal

La maladie est généralement bénigne et l'animal infecté ne présente que peu de signes [112].
La brucellose animale se manifeste sous forme d'avortements, d'inflammations des testicules et des épididymes et de troubles de fécondité qui en découlent. Mais, la maladie est souvent latente, ce qui signifie que les animaux semblent ne pas avoir de troubles [113]**.** Avec cette forme, Il existe des bactéries dans le lait dans lesquelles les animaux excrètent [50]. Concernant les lésions**,** ils n'existent pas des lésions brucelliques spécifiques. Toutefois, on observe des altérations histopathologies peu spécifiques, variables et inconstantes [114].

##### IV.3.1.2 Chez l'humain

La brucellose est une maladie d'expression très polymorphe («maladie aux cents visages») de longue durée et évoluant par poussées successives. [50]
Dans 90% des cas, la brucellose est asymptomatique. Globalement, cette pathologie se caractérise par son important polymorphisme avec des manifestations cliniques peu spécifiques, surtout au début de la maladie [115]. Classiquement, la brucellose évolue en trois phases et la

clinique est présentée de façon un peu arbitraire en fonction de ces phases, qui par ailleurs, peuvent être pauci-symptomatique, voire asymptomatique :

A) Forme aigue septicémique (Fièvre de Malte) :

Elle est caractérisée par une fièvre ondulante sudéro-algique (39-40°C) [47]. Elle correspond à la dissémination par voie sanguine du germe vers d'autres ganglions lymphatiques et vers les organes du système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle osseuse, organes génitaux...) où leur position intracellulaire dans les globules blancs les met relativement à l'abri des défenses naturelles ou artificielles [50], et se traduisent par de nombreux signes, associés ou non : fatigue, migraines, douleurs musculaires et/ou articulaires, sueurs froides entre autres [116].

On distingue :

a) Forme typique :

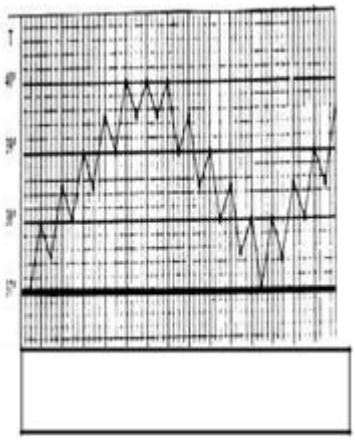


**Figure 9 :** Fièvre ondulante

Le mode de début est insidieux : malaise, courbature, asthénie, ou plus rarement plaie minime et adénopathie satellite. La phase d'état se définit par une fièvre sudoro-algique.

Signes fonctionnels : Les sueurs sont fréquentes, habituellement profuses prédominance nocturne. Elles ont une odeur de paille mouillée caractéristique. Des douleurs musculaires, articulaires ou névralgiques mobiles et fugaces les accompagnent [111].

Signes généraux : Classiquement, la fièvre est ondulante mais souvent découverte à son acmé : ascension par paliers de 0,5°C jusqu'à 39°C où elle se maintient pendant 10 à 15j, puis défervescence graduclle. Chaque clocher thermique est séparé du suivant par une période d'apyrexie d'environ une semaine. En réalité, la fièvre prend plutôt un aspect rémittent, ou en plateau, ou pseudo palustre [111].

Signes physiques : L'examen cherche à prouver l'existence de foyers viscéraux En premier lieu, l'atteinte du système réticulo-endothélial : rate, foie, ganglions superficiels Puis, atteinte

pulmonaire par la présence de râles bronchiques des bases, articulaire en particulier d'une sacro-iliaque, enfin orchite unilatérale [111].

b) Forme atypique

La majorité des brucelloses s'expriment sur un mode mineur : formes écourtées ou limitées, formes pseudo-grippales. Parfois cependant, le tableau réalisé est proche de celui de la typhoïde faisant parler de forme pseudo-typhoïde.

c) Forme localisée :

Elle peut être révélatrice de l'infection (peut succéder à une brucellose aigue ou survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après une brucellose aigue passée inaperçu ou mal traitée). [115] Cette forme est marquée par des localisations septiques secondaires isolées ou multiples (dans 20 à 40% des cas), particulièrement si la phase aiguë est passée inaperçue ou a été traitée tardivement. Les localisations sont :

**Ostéo-articulaires :** les plus fréquentes avec des arthrites et ostéites. Les foyers touchent surtout le rachis et l'articulation sacro-iliaque (sacro-iliite chez les jeunes patients et spondylodiscites chez les plus âgés) mais chaque articulation peut être touchée (arthrite coxofémorale) [115].

**II. Génito-urinaires :** chez l'homme, l'orchi-épididymite uni ou bilatérale est la forme la plus courante ; la prostatite et la pyélonéphrite étant moins fréquentes. Les infections chez la femme sont plus rarement décrites (salpingite, endométrite) [115]

**III. Neurologiques :** avec différents tableaux possibles (méningite, encéphalite, myélite, abcès) [115]

**IV. Cardiaques :** endocardite principalement et plus rarement péricardite ou myocardites [115].

**V. Autres plus rares :** hépatospléniques (hépatites), pleuroplumonaires (pneumonies, pleurésies, abcès), digestives (iléite, colite), cutanées (dermites, pétéchies, abcès, ulcère) et ophtalmiques (Uvéite) [115].

**Tableau03 :** Symptômes et signes de la brucellose (>900 observation) au France [35]

| Symptômes (S) | % | Signes | % |
|---|---|---|---|
| Fièvre | 98 | Hépato-splénomégalie | 41[a] |
| S. généraux* | 94 | Hépatomégalie | 38 |
| Sueurs | 85 | Splénomégalie | 22 |
| Frissons | 79 | Ostéo-articulaires | 23 |
| Arthralgies | 53 | Bradycardie relative | 21[b] |
| S. gastro-intestinaux** | 51[a] | Adénopathie | 9 |
| Céphalées | 42[a] | Neurologie/SNC**** | 8 |
| Douleurs lombaires | 39 | Orchite-épididymite | 6[a] |
| Myalgies | 35 | Cutanés | 3[b] |
| Tous/dypsnée | 19[a] | | |
| Perte pondérale | 18[a] | | |
| S. neurologiques*** | 14[a] | | |
| Douleur testiculaire | 5 | | |

* Anorexie, asthénie, fatigue, faiblesse, malaise « patraquerie brucellienne»; ** Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, vomissements; *** Anxiété, confusion, dépression, insomnie; **** Paralysie, rigidité nuque, œdème papillaire; **a,** 400 observations; **b**, 530 observations

d) Forme chronique :

Elle se définit par une évolution prolongée au-delà d'un an. Elle n'est pas systématique, peut apparaitre longtemps après la contamination et peut être révélatrice de l'infection. La définition de la brucellose chronique est ambiguë, incluant deux entités distinctes :

**I. Avec des manifestations générales et subjectives dites «patraquerie rucellienne»**

Caractérisée par une asthénie profonde physique et intellectuelle, un syndrome dépressif, des névralgies et douleurs musculaires et ostéo-articulaires. Il n'y a pas vraiment d'atteinte focale, les sérologies positives sont persistantes mais les brucelles ne sont pas isolées par la culture et l'antibiothérapie n'a pas d'effet :

**II. Avec des foyers profonds**

(Articulaires, viscéraux) d'évolution torpide. Les formes graves telles l'endocardite sont exceptionnelles (moins de 2%) [115]**.**

Chez la femme enceinte, la brucellose aigue peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré. Donc d'une façon générale, les symptômes de la maladie sont :

- ✓ Fièvre froids et sueurs profuses (fièvre ondulante sudoro-algique) Maux de tête douleurs généralisées avec des manifestations au niveau ostéo-musculaire Perte de poids due à la perte d'appétit
- ✓ Fatigue
- ✓ Mal de tête
- ✓ Arthralgie, myalgie Dépression
- ✓ Symptômes génio-urinaire [117].

# Chapitre V : Diagnostic

## V.1 Diagnostic clinique et épidémiologique

Le diagnostic peut être effectué en premier lieu, sur la base d'une description de certains critères cliniques, compatibles avec une brucellose (début brutal ou insidieux, fièvre continuelle, intermittente ou irrégulière de durée variable, sueurs profuses, notamment la nuit, fatigue, anorexie, perte de poids, céphalées, arthralgies et douleurs généralisées [118] et autant, sur le lien épidémiologique avec un cas suspect ou confirmé chez un animal ou avec des produits contaminés d'origine animale.

## V.2 Diagnostic d'orientation

### V.2.2 Marqueurs de l'inflammation

La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) sont, elles aussi, non spécifiques de l'infection brucellienne mais doivent alerter le clinicien qui doit rechercher une cause infectieuse à leur élévation. [119]

### V.3 Diagnostic de certitude

Le diagnostic de brucellose est confirmé par l'isolement de *Brucella* ou la sérologie.

### V.3.1 Diagnostic direct

#### V.3.1.1 Culture

L'isolement des *Brucella* en culture technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose. Toute suspicion doit être signalée au laboratoire réalisant la mise en culture des prélèvements, en raison du risque élevé de contamination du personnel technique. Les cultures doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (P3). [31] [120]

La bactérie est le plus souvent isolée à partir du sang par hémoculture. Il est indispensable que le clinicien précise l'orientation clinique, afin que les flacons insérés dans des systèmes automatisés puissent être incubés plus longtemps. L'hémoculture est à peu près constamment positive dans la phase aiguë, et encore fréquemment dans la phase subaiguë focalisée. La recherche des germes n'est que très exceptionnellement positive dans les brucelloses chroniques. [31] [120]

La recherche des brucelles peut se pratiquer à partir d'autres prélèvements (ganglion, moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, pus de foyer…). Ces prélèvements seront ensemencés sur

gélose au sang et gélose chocolat et incubés à 37 °C sous 5 à 10 % de CO2. La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers, de coccobacilles à Gram négatif sont aérobies strictes, catalase + oxydase + et possèdent une uréase et une nitrate réductase. [31] [120]

### V.3.1.2 Diagnostic Moléculaire

La PCR est une technique sensible et spécifique réalisée à partir du sang ou du sérum à la phase aiguë bactériémique et à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations au cours des formes focalisées de brucellose. [31] [120]

Les principales cibles utilisées sont :

- Le gène *bcsp31*, codant pour une protéine de 31 kDa (identification du genre).
- La séquence d'insertion IS711, dont plusieurs copies sont présentes dans le génome (détermination du biovar).

La plupart des techniques sont spécifiques de genre et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause. Leur intérêt réside principalement dans le diagnostic aigu en cas d'antibiothérapie empirique négative, la culture et en cas de formes focalisées de brucellose, la sensibilité de la PCR se révélant supérieure à celle de la culture. [31] [120]

### V.3.2 Diagnostic indirect

**Tableau 04 :** Principales épreuves sérologiques utilisées pour le dépistage de la brucellose [95] [118] [119]

| Tests utilisées | Classe d'anticorps mise en évidence | | | Durée de la positivité des résultats | Sensibilité | Spécificité | utilisation | Remarques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | IgM | IgG | IgA | | | | | |
| **Séroagglutination de wright (SAW)** | +++ | + | + | Elle se positive à partir du 10ème ou 12ème jour de la maladie et se négative rapidement | 60% | 90% | Formes aigues et dépistage | Se négative rapidement *faux positifs (réactions croisées) *faux négatifs recherche d'Ac bloquants |
| **Epreuve à l'antigène tamponné au rose Bengale (EAT)** | + | +++ | | Supérieure à an après la fin de la bactériémie | 80% | 90% | Formes aigues et dépistage | A faire suivre d'un SAW pour quantification si résultat positif |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fixation du complément (FC)** | + | ++ + | | Longue | 60% | 95% | Satde tardif et forme locales | Positif plus tardivement mais plus longtemps que les Ac agglutinants (SAW et EAT) |
| **Immunofluore-scence indirecte (IFI)** | Toutes selon l'antiglobuline utilisée | | | Tardive (positive persistante en phase chronique) | 90% | 95 – 100% | Tout au long de l'évolution | Se positive tôt et le reste au moins 18 mois. |
| **Intradermorèaction à la mélitine (IDR)** | Exploration de l'immunité cellulaire | | | Se positive 4 semaines après le début des signes cliniques | | | Formes chroniques | Distinction parfois difficile entre brucellose chronique et brucellose guérie |

La principale classe de diagnostics utilisés dans la surveillance de la brucellose est le test sérologique chez l'homme et l'animal.

Il existe différents tests sérologiques basés sur la détection de l'antigène de la cellule entière ou du LPS. Dans l'ensemble, les tests sérologiques sont un test de première ligne idéal. Un inconvénient majeur réside dans les organismes qui partagent le LPS (*Yersinia enterocoloitica*, *Vibrio cholerae*, *Ochrobactrum anthropi*, *Salmonella enterica* sérotype Urbana, *Franisella tularensis* et *Escherichia coli* O157 : H7) et réagissent de manière croisée sur ces tests. Comme pour tous les tests sérologiques, la présence d'anticorps indique une exposition, mais pas nécessairement une infection présente. Le début des tests sérologiques pour la brucellose était en 1897. [121]

Dans la phase chronique, les IgM disparaissent tandis que les IgG persistent. Il est important toutefois de préciser qu'on ne peut pas différencier par la nature des anticorps la phase d'évolution de la maladie, car la cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre. [31] [120]

### V.3.2.1 Séroagglutination de wright (SAW)

#### *V.3.2.1.1 Intérêt clinique*

C'est la méthode de référence de l'OMS. Le sérodiagnostic de WRIGHT permet le diagnostic sérologique des formes aiguës de brucellose. Ce test quantitatif se positive précocement, dès le 10ème ou 12ème jour, dans la forme aiguë de la brucellose, mais se négative rapidement car il détecte les IgM. Le titre des anticorps décroît en 4 à 8 mois .Il est parfois négatif dans la

brucellose subaiguë et presque toujours dans les brucelloses chroniques. Il n'est recommandé ni pour les enquêtes épidémiologiques, ni pour les diagnostics de brucellose chronique. [31] [120]

#### *V.3.2.1.2 Principe*

Le sérodiagnostic de WRIGHT est une réaction d'agglutination utilisant comme antigène une suspension de *Brucella* tuées par le formol et la chaleur. Un titre supérieur ou égal à 1/80 (soit 120 UI/ml) est significatif. Cependant, des titres faibles (1/20 à 1/40) peuvent correspondre à un début de brucellose ou à une trace sérologique, et justifient un second prélèvement à 15 jours ou 3 semaines de distance. [31] [120]

#### *V.3.2.1.3 Interprétation des résultats*

L'interprétation du SAW doit tenir compte du risque de faux positifs et de faux négatifs.
Les faux négatifs sont observés en présence d'anticorps bloquants ou par excès d'anticorps responsables d'un phénomène de zone.
Devant un sérodiagnostic négatif, la recherche d'anticorps bloquants doit être réalisée en systématique. Les anticorps bloquants sont des IgG ou des IgA qui bloquent les sites antigéniques des bactéries utilisées pour le test, responsables d'une absence d'agglutination.
Leur mise en évidence repose sur l'adjonction d'un sérum positif dans les tubes négatifs. L'absence d'agglutination, après incubation, traduit la présence d'anticorps bloquants dans le sérum testé. Afin d'éviter les faux négatifs liés à un phénomène de zone, une séroagglutination avec toutes les dilutions de sérums sera réalisée d'emblée. [31] [120]

### V.3.2.2 Réaction à l'antigène au rose bengale ou epreuve à l'antigène tamponné (EAT)

#### *V.3.2.2.1 Intérêt clinique*

Elle permet le dépistage de pratiquement tous les cas de brucellose. Bien qu'elle ne mette en évidence que les IgG, elle ne se positive guère plus tardivement que le sérodiagnostic de Wright. Elle est donc très utile dans la phase aiguë. De plus, elle reste positive très longtemps et demeure ainsi souvent utilisable dans la phase chronique. Ce n'est pas une réaction quantitative et, en cas de positivité, les sérums doivent être titrés par SAW. Cette réaction, de par sa simplicité, sa rapidité, sa sensibilité et sa spécificité, est devenue la technique de base du sérodiagnostic de brucellose, utilisée aussi bien pour le diagnostic et la surveillance de la brucellose-maladie que pour le dépistage et les enquêtes épidémiologiques. [31] [120]

#### *V.3.2.2.2 Principe*

La réaction à l'antigène au Rose Bengale, ou antigène tamponné, est une réaction d'agglutination rapide sur lame, sensible et spécifique. Elle est réalisée au moyen d'une suspension bactérienne colorée au rose Bengale en milieu acide tamponné. Après mélange à parts égales d'antigène au Rose Bengale et de sérum, on observe l'apparition d'agglutinats colorés en cas de brucellose. [31] [120]

#### *V.3.2.2.3 Interprétation Des Résultats*

- Réaction négative : absence totale d'agglutination → le sérum est négatif.
- Réaction positive : agglutination même minime → le sérum est positif.

Si ce test est utilisé pour le dépistage d'une brucellose, il est recommandé de confirmer un résultat positif par d'autres techniques (ex. sérodiagnostic de Wright).

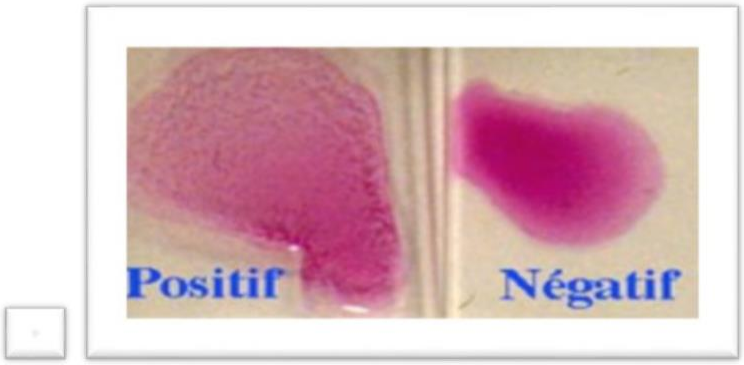



**Figure 10 :** Test rose Bengale [1]

### V.3.2.3 Les méthodes immuno-enzymatiques ELISA

#### *V.3.2.3.1 Intérêt clinique*

La technique ELISA permet la mise en évidence d'une réaction sérologique, principalement des IgG. C'est une méthode très sensible et très spécifique qui reste positive longtemps. Le test ELISA est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. En Belgique, devant un tableau clinique caractéristique, institut de la biomédecine et l'immunologie moléculaire (CNR) réalise un test ELISA à deux semaines d'intervalle pour observer une possible séroconversion ou l'augmentation du titre d'anticorps. [122]

#### *V.3.2.3.2 Principe de la méthode*

La méthode consiste à utiliser un marqueur enzymatique qui sera fixé sur un anticorps et sera révélé par l'adjonction d'un substrat qui, après action de l'enzyme, se transformera en substrat coloré. De nombreuses variantes de cette technique permettent de rechercher soit un anticorps

soit un antigène, de doser ceux-ci soit directement par mesure d'une densité optique soit par compétition. Les anticorps peuvent être fixés sur une plaque (méthodes en phase hétérogène) soit resté en milieu liquide (phase homogène) pour doser des haptènes [123] [124] Les tests ELISA sont divisés en deux catégories :

1. ELISA indirect (iELISA).
2. ELISA compétitif (cELISA).

Plus les iELISA utilisent un LPS lisse purifié comme antigène mais une bonne affaire de variation existe dans le conjugué Ig anti-bovin utilisé. [125] la plupart des iELISA détectent principalement des sous-classes d'IgG. Leur la qualité principale est leur haute sensibilité mais ils sont aussi plus vulnérable aux réactions non spécifiques, notamment celles dues à infection YO9.

Ces réaction croisées vu dans iELISA motivé le développement de cELISAs .la chaîne O du LPS lisse de brucella contient des épitopes spécifiques qui ne sont pas partagé avec le LPS de YO9. Par conséquent, en utilisant un anticorps monoclonal des anticorps dirigés contre des épitopes spécifiques de la brucella LPS, le développement de cELISA plus spécifiques a été possible. Ces tests sont plus spécifiques, mais moins sensibles, qu'iELISA. [111] [127]

### V.3.2.4 Réaction de fixation de complément

#### *V.3.2.4.1 Intérêt clinique*

Elle détecte des immunoglobulines de type IgG. Elle se positive plus tardivement que la séroagglutination de Wright mais persiste plus longtemps et est donc utile dans le diagnostic des localisations viscérales focalisées. Le titre est maximal au 3e mois et se négative 12 mois après la guérison clinique. [31] [120]

#### *V.3.2.4.2 Principe*

Il repose sur la formation de complexes antigènes-anticorps et la capacité d'un mécanisme du système immunitaire appelé le complément à s'attaquer à ses complexes. En effet, si le sérum testé contient les anticorps recherchés, le complément préalablement ajouté, se fixe à l'immunocomplexe ainsi formé. La mise en évidence de cette fixation est faite par l'ajout d'un second complexe, le complexe hématies-anticorps antihématies : en cas de fixation du complément, aucune lyse n'est observée. A l'inverse, la lyse des hématies indiquera la disponibilité du complément et donc l'absence d'anticorps spécifiques (figure 11).

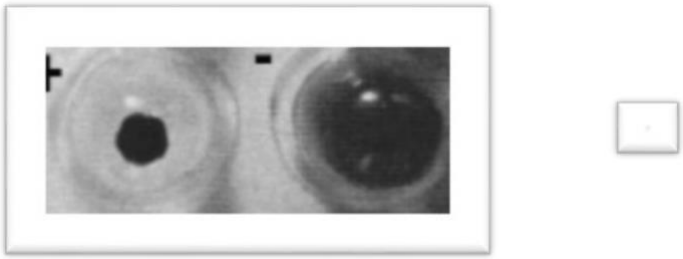


**Figure 11 :** Test de fixation du complément, positif à gauche, négatif à droite (hémolyse)
(Source : Véronique Guérin-Faublée, Vetagro Sup)

### V.3.2.5 Réaction D'immunofluorescence Indirecte (IFI)

Elle met en évidence les IgM et les IgG et permet de déterminer leur titrage respectif. C'est une technique très sensible et spécifique utile dans le diagnostic des formes chroniques de la maladie (reste positive au moins 18 mois). [128]

### V.3.2.6 Réaction D'hypersensibilité Retardée Ou Intradermoréaction à La Mélitine (IRD)

Elle consistait en l'injection intradermique de mélitine (filtrat de culture de Brucella) [129], suivie d'une lecture 48 heures après. Si une induration et un érythème apparaissaient cela signifiait que le sujet a déjà était en contact avec le germe.

Cet antigène était fabriqué par l'I.N.R.A avec beaucoup de difficultés techniques, c'est pourquoi cette dernière a décidé il ya quelques années d'en suspendre la fabrication. [130]

**Remarque**

Le diagnostic est souvent aidé par les techniques d'imagerie, notamment la scintigraphie osseuse, le scanner et l'IRM. Les atteintes les plus caractéristiques se situent au niveau de la colonne vertébrale et du bassin :

sacro-iléite (Fig. 1). Spondylodiscite touchant préférentiellement les vertèbres lombaires (Fig. 3).

Des abcès hépatiques ou spléniques peuvent être visualisés, parfois évoluant vers la calcification.

De nombreuses autres localisations sont possibles au cours des formes focalisées de la brucellose. [131]

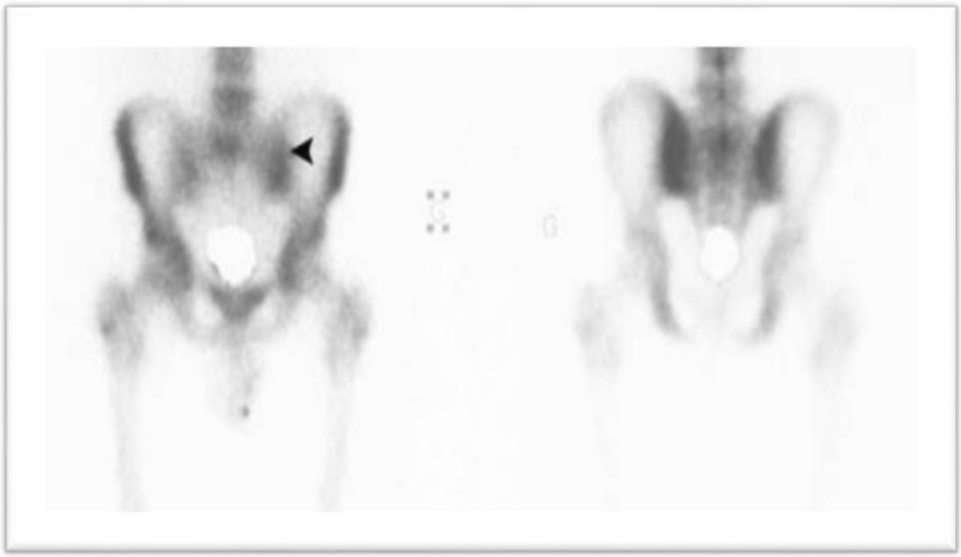


**Figure 12 :** Sacro-iléite brucellienne gauche. Scintigraphie osseuse au technétium 99 : hyperfixation aux temps tardifs de l'articulation sacroiliaque gauche (tête de flèche) [131]

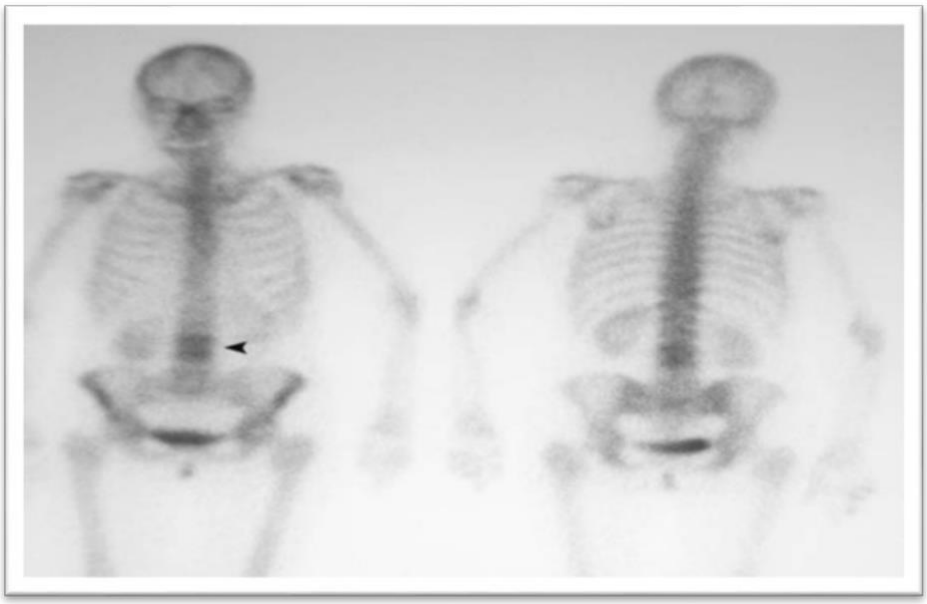


**Figure 13 :** Spondylodiscite brucellienne. Aspect en scintigraphi osseuse [131]

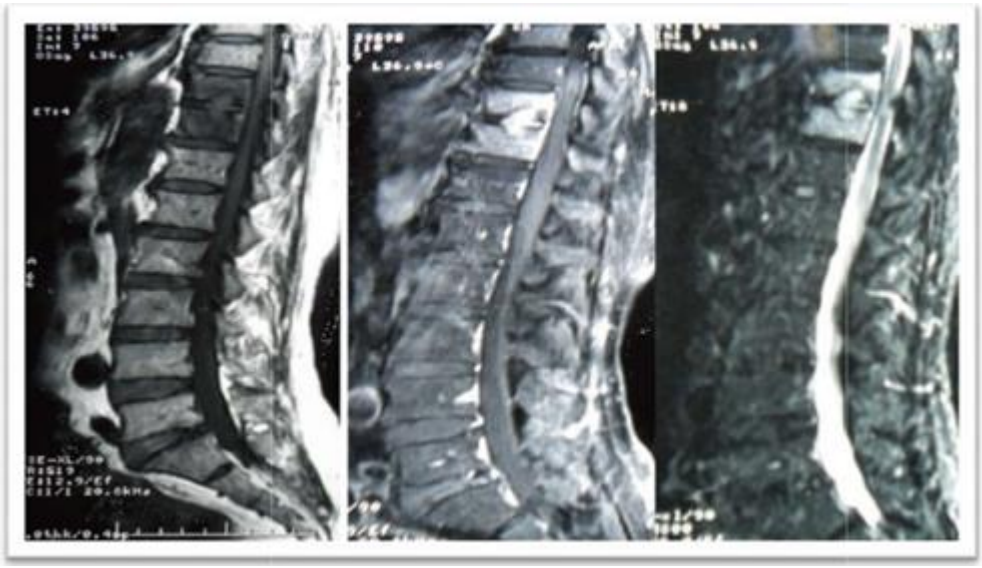


**Figure 14** : IRM rachidienne montrant une SPD brucellienne D10-D111 avec épidurite et infiltration des parties molles pré-vertébrales. [167]



**Figure 15 :** Échocardiographie transthoracique, incidence longitudinale grand axe, grosses végétations bourgeonnantes accolées sur les sigmoïdes aortiques. [24]

# Chapitre VI : Traitement et prophylaxie

## VI.1 Traitement

### VI.1.1 Chez animal

Brucella est sensible aux antibiotiques et notamment aux tétracyclines, donc le traitement de la brucellose animale est théoriquement possible [132]

Cependant, en raison de son coût prohibitif, du risque accru d'apparition de Brucella résistantes aux antibiotiques et aussi dangereuses pour l'animal comme pour l'homme, ainsi que, l'absence de garantie quant au statut infectieux de l'animal traité [109], le traitement des brucelloses ovine, caprine et bovine est rigoureusement interdit par les autorités sanitaires [133] et tout animal atteint par la brucellose doit être abattu [134]

### VI.1.2 Chez l'homme

Le traitement de la brucellose repose essentiellement sur l'antibiothérapie. Son but est de traiter la maladie et d'éviter la survenue de complications et de rechutes.

**a) Les antibiotiques**

Les antibiotiques prescrits doivent être actifs sur Brucella, avoir une bonne diffusion intracellulaire et une activité conservée en intracellulaire. Les antibiotiques les plus actifs sont les cyclines et les aminosides et la rifampicine. Tous ces antibiotiques sont bactéricides in vitro vis-à-vis de Brucella.

**Tableau 5 :** Principaux antibiotiques prescrits au cours de la brucellose et

Activités antibiotiques [135] [137] [139]

| Familles | Molécules | Activité | Effets Indésirables | Précautions d'emploi |
|---|---|---|---|---|
| **Cyclines** | Oxytétracycline<br>Doxycycline | activité bactéricides conservent leur activité en milieu intracellulaire | Photosensibilité | Contre indication : femme enceinte et enfant < 8 ans |
| **Aminosides** | Gentamicine<br>Streptomycine | Antibiotiques surtout actifs en secteur extra- | Néphro et ototoxicité | Adaptation de la posologie |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | cellulaire. Synergique en association avec les cyclines | | en cas d'insuffisance rénale |
| **Rifamycines** | Rifampicine | Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Activité bactéricide en intracellulaire Synergique en association avec les cyclines | Coloration rouge des urines Manifestations immunoallergiques (prise discontinue) | +++++++ |
| **Sulfamides** | Triméthoprime Sulfaméthoxazole | Bonne diffusion intracellulaireunique ment pour le triméthoprime | Leucopénie, anémie Allergie | Surveillance NFS Contre indication : femme enceinte |
| **Fluoroquinolone** | Ciprofloxacine Ofloxacine | Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire... | Photosensibilité Tendinopathie | +++++++ |

L'expérience clinique a permis de montrer que la prescription d'une monothérapie et/ ou d'un traitement de courte durée s'accompagne d'un taux élevé d'échecs thérapeutiques et de rechutes à l'arrêt du traitement [137]

De ce fait, l'antibiothérapie de la brucellose repose obligatoirement sur une association d'antibiotiques pendant une durée prolongée afin d'éviter les rechutes [135]. [137]. [138]. [139]. [140]. [141]. [142].

La prescription d'une association comportant une cycline est la plus recommandée [135]. [137]. [139]. L'association cycline + aminoside se montre plus efficace que l'association cycline + rifampicine, particulièrement au cours des spondylodiscites et s'accompagne d'un taux de rechute plus faible [139].

La conduite du traitement figure sur le tableau 2

**Tableau 6 :** Elle est fonction du stade de la maladie et du terrain. Le protocole préconisé par l'OMS repose sur : [135]. [136]. [137]. [139]

| Stades de la maladie et terrains | Protocoles thérapeutiques | Durée du traitement |
|---|---|---|
| **Brucellose aigue** | **cycline + aminoside ou cycline + rifampicine** | **45 jours (14 à 21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine, 21 à 45 jours pour la rifampicine)** |
| **Brucellose ostéo-articulaire** | **cycline + rifampicine + aminoside** | **(21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine)** |
| **Endocardite brucelienne** | **cycline + rifampicine + aminoside** | **6 à 12 semaines (21 à 30 jours pour la streptomycine, 15 jours pour la gentamicine). Durée plus longue si prothèse valvulaire** |
| **Brucellose neuroméningée** | **rifampicine + cotrimoxazole + aminoside ou rifampicine + fluoroquinolone + aminoside** | **8 à 12 semaines (21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine).** |
| **Femme enceinte** | **Rifampicine seule ou rifampicine + cotrimoxazole.** | **45 jours. Arrêt du cotrimoxazole 8 à 15 jours avant terme.** |
| **Enfant < 8 ans** | **cotrimoxazole + rifampicine ou cotrimoxazole + aminoside** | **45 jours (21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine)** |
| Sujet âgé | | **cycline + rifampicine** 45 jours |

**En Algérie [143]**

| | | |
|---|---|---|
| **Femme enceinte** | **cotrimoxazole + rifampicine ou rifampicine+Amoxicilline** | **Durée : 6semaines** |
| **Enfant < 8 ans** | **rifampicine+ Amoxicilline et Amoxicilline+gentamicine** | **Gentamicine 7jour Rifampicine6semaines + Amoxicilline 6semaines** |

Amoxicilline n'étant pas actif sur les bactéries intracellulaire, il est conseillé d'utilisé traitement cotrimoxazole + rifampicine

### VI.2 Prophylaxie

#### VI.2.1 Prophylaxie de la brucellose animale

Elle est nécessaire pour deux raisons essentielles : hygiénique et économique avec un objectif primordial qui est l'éradication définitive de la brucellose chez toutes les espèces animales dont le choix des méthodes sanitaires ou médicales doit être pris en compte **[92]**

#### VI.2.2 Prophylaxie sanitaire

##### VI.2.2.1 Mesures offensives

L'éradication de la brucellose doit tenir compte de plusieurs notions épidémiologiques essentielles :

- persistance possible de l'infection durant toute la vie du sujet brucellique
- Impose un dépistage des animaux infectés (malade et infectés inapparents), leur isolement et leur élimination rapide vers la boucherie.
- Des contrôles répétés sont nécessaires : lorsque le cheptel est trop infecté, il est préférable de prévoir son élimination totale.
- réinfection possible des cheptels par l'intermédiaire des femelles nées de mères infectées : il est indispensable de **soustraire ces jeunes femelles a l'élevage** et de **les destiner à la boucherie.**
- rôle d'autres espèces dans le maintien de l'infection : dans un élevage infecté, **contrôler toute les espaces réceptives** (par exemple, dans une exploitation bvine, les chiens et les petits ruminants) et les éliminer s ils sont reconnus brucelliques.
- rôle de la transmission vénérienne : **utiliser l'insémination artificielle.**

- limiter de la transmission grâce à **l'isolement strict des animaux infectés** (tout particulièrement en période de **mise-bas** ou lorsque ils présentent les signes prémonitoire d'un avortement) **dans un local facile à dés infecter** et la mise en place de mesures de **désinfection adaptées** (destruction des placentas et autres matières virulentes, désinfection des locaux et matériels souillés, traitement des fumiers…). Les pâturages contaminées doivent être, en outre, considérés dangereux pendant au moins deux mois .l'application stricte de l'ensemble de ces mesures doit être maintenue pendant la durée nécessaire à l'assainissement. un cheptel peut être considéré assaini lorsque tous les animaux (de 12mois ou plus) ont présent des résultats favorables a au moins deux contrôles sérologiques espacés de 3a6mois. [144]

### VI.2.2.2 Mesures défensives

N'introduire que des bovins en provenance de cheptel présentant toutes **garanties sanitaires** avec **quarantaine** et **contrôle individuel** (examen clinique et contrôle sérologique)

- Maintenir le **cheptel a labri de contaminations de voisinage** (pas de contact avec les animaux d'autres troupeaux ,pâturage et point d'eau exclusifs, matériel exclusif, pas de divagation des chien, pas de contact avec d'autre espèce sensibles)
- **hygiène de la reproduction** : contrôle de la monte publique, de l'insémination artificielle.
- **Désinfections périodiques des locaux**
- **isolement strict des parturientes** et destruction systématique des placentas.
- **contrôle régulier des cheptels** afin de dépister précocement les premiers cas de brucellose. [144]

### VI.2.3 Prophylaxie médicale

La prophylaxie médicale de la brucellose repose exclusivement sur l'utilisation des vaccins anti brucellique [145]

- **Le vaccin Brucella melitensis Rev 1 :** C'est le vaccin atténué le plus largement utilisé pour la prévention de la brucellose chez les ovins-caprins et demeure le vaccin de référence auquel tout autre vaccin doit être comparé [134]
- **Autres vaccins** : ont été développés et utilisés sur les petits ruminants présentant chacun des avantages et des inconvénients, nous citons : B.melitensis H 38 [146], B. suis S2, B. abortus RB51, VTRM1 et RfbK [147].

### VI.2.4 Prophylaxie de la brucellose humaine

La prophylaxie de la maladie humaine passe nécessairement par celle de lamaladie animale. Parmi les autres mesures, celles hygiéniques comme laprotection par gants, lunettes de certaines professions exposées est bien connue. Les autres mesures concernent le traitement thermique de certaines denrées alimentaires. La véritable prophylaxie de la brucellose humaine consiste à supprimer le réservoir animal par le contrôle et l'éradication de l'infection [148]. Les mesures humaines reposent sur la déclaration obligatoire de la maladie et enfin la consommation de produits laitiers pasteurisés [149].

# PARTIE EXPERIMENTALE

## Chapitre I : Importance de l'élevage des Bovins

L'élevage bovin joue un rôle important dans l'économie agricole algérienne. Il contribue à la couverture des besoins nationaux en protéines animales mais aussi à la création d'emplois en milieu rural.

Selon les disponibilités en facteurs de production, la conduite des animaux, les niveaux d'utilisation des intrants, la localisation géographique et les objectifs de production, plusieurs modes ou systèmes d'élevage bovin existent.

L'intensification est généralement liée à la disponibilité en facteurs de production et au type de produit animal exploité, mais largement indépendante des niveaux de production. On distingue :

(i) Un système « intensif » se localisant dans les zones à fort potentiel d'irrigation et autours des grandes villes. Ce système exploite des troupeaux de vaches importées à fort potentiel de production et assure plus de 40% de la production totale locale du lait. A ce niveau, il faut noter qu'au troisième trimestre 2020, près de **30 000 éleveurs détenant près de 150 000 vaches laitières**, adhérent au programme de soutien de la production laitière, et livrent leur lait aux laiteries ;

(ii) Un Système plus `'extensif" concerne les ateliers localisés dans les zones forestières de montagne et les hautes plaines céréalières, la taille des troupeaux est réduite. Les troupeaux bovins exploités peuvent appartenir à de multiples populations composées de femelles issues de vaches importées, de populations issues de croisement ou de populations locales pures. Avec plus de 80% du cheptel national des vaches, la production laitière assurée par ce système est de 60%.

La spécialisation en élevage bovin dans le contexte algérien est peu pratiquée et la production mixte (lait - viande) domine les systèmes de production. Cette diversité des produits bovins favorise la diversité des revenus et par conséquent la durabilité des systèmes de production. A l'exception des ateliers engraisseurs pratiquant uniquement la finition des taurillons, la majorité des systèmes est mixte.

**Impact de la Brucellose :**

Les ruminants sont le moyen de subsistance de plus de 500 000 familles. L'élevage, particulièrement du mouton du caprin, du bovin et du dromadaire, constituent la principale activité des citoyens au niveau des zones de montagne, steppiques agropastorale et le grand sud. C'est cette population qui se trouve elle et ses troupeaux la plus exposée aux effets de la Brucellose. Car en plus des pertes économiques dont le coût est très difficile à estimer, liées

aux avortements, mortinatalités et à la baisse de la production laitière, la brucellose atteint souvent la population des éleveurs suite à la consommation du lait frais ou la manipulation des nouveaux nées ou des produits de l'avortement. Ainsi, vu les signes cliniques de la maladie qui peuvent revêtir diverses formes, la maladie n'est confirmée chez ces derniers que lorsqu'elle est au stade chronique. Qualifiée de maladie professionnelle, vétérinaires, ouvriers des abattoirs et bouchers, sont très exposés à la maladie. La vente et la consommation du lait et fromage frais contaminés sont à l'origine de nombreux cas humains.

Le coût de la brucellose humaine est difficile à évaluer, puisque le nombre réel de cas n'est pas connu. Cette maladie coûte cher pour les raisons suivantes :

- La Brucellose touche le plus souvent des hommes en pleine période d'activité professionnelle ;
- Le diagnostic n'est toujours pas évident, nécessitant de nombreux examens médicaux et de laboratoire ;
- Les formes compliquées et les formes chroniques ne sont pas rares ;
- La convalescence souvent longue.

En fait, l'évaluation du coût global doit tenir compte :

1/ Du coût direct comprenant les consultations médicales, l'hospitalisation, les examens biologiques et les traitements ;

2/ Du coût indirect comprenant les indemnités journalières, les indemnités en cas de maladie professionnelle et enfin le manque à gagner.

En estimant le coût moyen du traitement et des examens biologiques à **200 000** dinars et une indemnité moyenne de **60 000** dinars par personne (pour 42 jours d'arrêt de travail), le cout de la maladie serait de **260 000** dinars par personne. D'où un coût de **2 860 000 000** dinars pour **11 000 cas** enregistrés annuellement. Ce montant peut être multiplié par trois (3) si l'on rajoute les frais de consultations médicales, d'hospitalisation, du manque à gagner pour les journées non travaillées, sans oublier les formes compliquées et les formes chroniques dont les frais sont très difficiles à estimer. Enfin, cette maladie coûte très cher pour l'Etat près de **9 milliards de Dinars par an**.

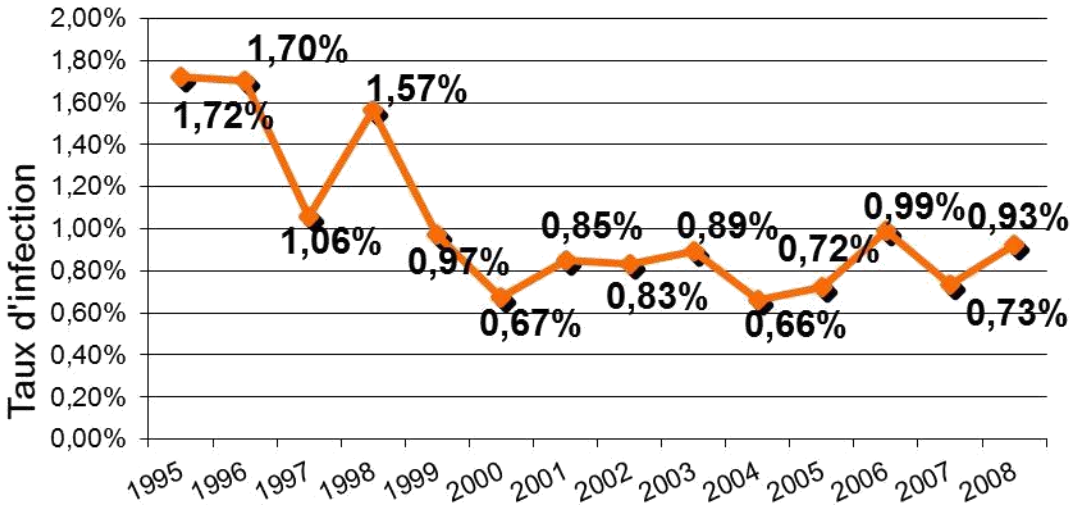
**Situation épidémiologique :**

Retenue comme prioritaire par le comité national de lutte contre les zoonoses, notre département ministériel a mis en place déjà en 1995, un programme pluriannuel d'assainissement de nos élevages de cette pathologie. Ce programme était basé sur des

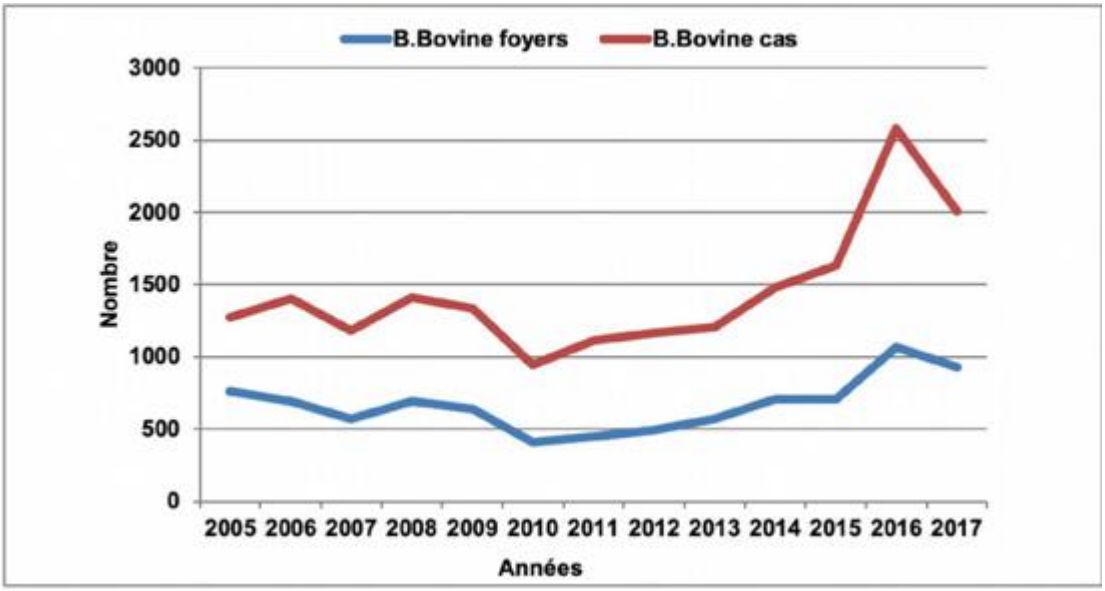
opérations de dépistage et d'abattage des ruminants atteints (Bovins et caprins), avec indemnisation des éleveurs.

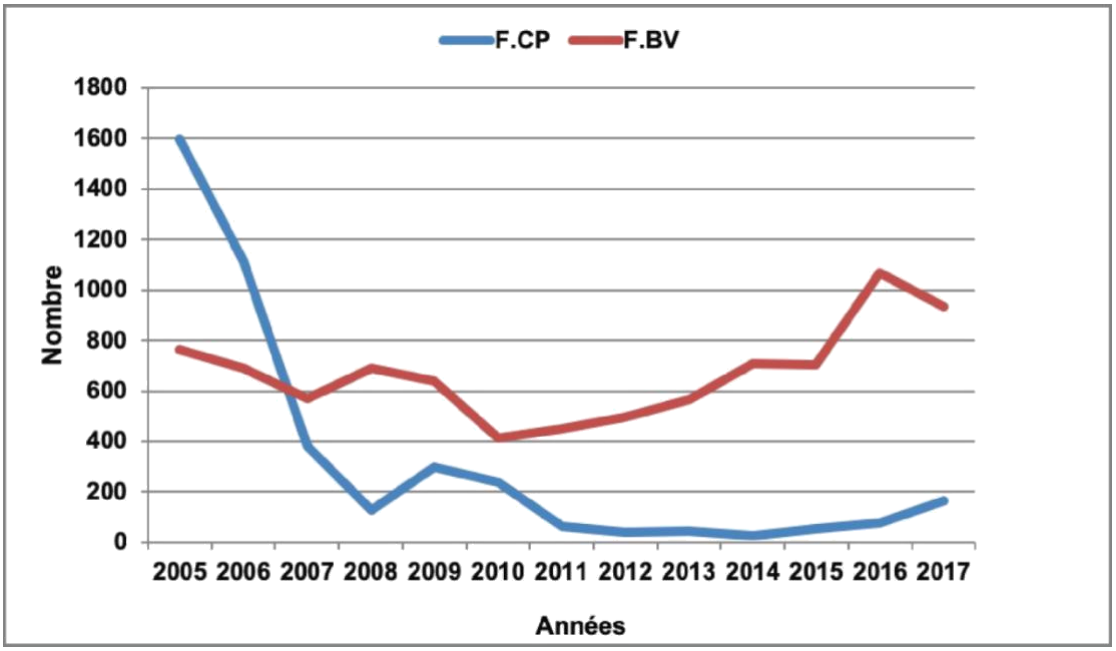
Ainsi, ce programme a permis de faire baisser le taux d'infection des bovins de 1,8%, à 0,7%. Complété par la vaccination chez les petits ruminants à partir de 2006, le nombre annuel de cas humains a baissé de 50%.

La suspension en 2008 de l'obligation du dépistage obligatoire des bovins pour bénéficier des aides du programme d'intensification de la production laitière, a fait que l'incidence de cette maladie n'a cessé d'augmenter. 9 104 cas humains ont été enregistrés en 2016.En parallèle, l'arrêt de la vaccination des petits ruminants en 2017 a compliqué la situation épidémiologique ou 11428 cas humains ont été enregistrés en 2018 et 10961 cas en 2019

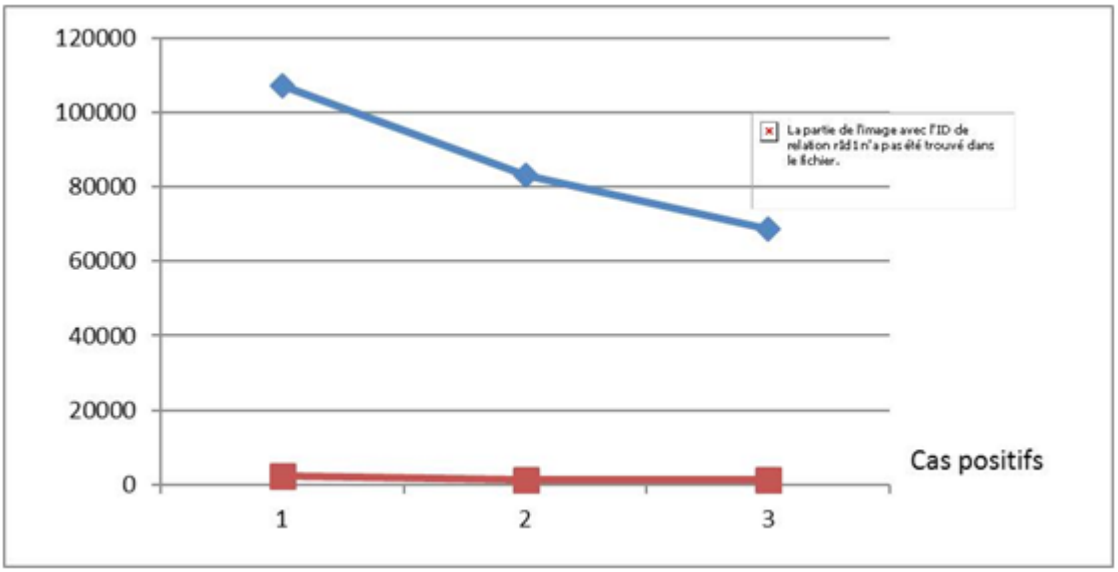



Evolution du taux d'infection de la Brucellose bovine depuis 1995 à 2008






Évolution du nombre de foyers de brucellose bovine et caprine 2005 à 2017




Effectif des bovins dépistés en 2017, 2018 et 2019

Le dépistage des bovins a été réduit de près de 50% en 3 années et est passé de 106980 têtes dépistées en 2017 à 68731 têtes en 2019. Avec un taux de positivité de 2%. Cette baisse importante du dépistage est liée à l'instauration d'un système dénommé identification sanitaire qui a encouragé les éleveurs à refuser le contrôle de laboratoire de leurs bovins.

# Chapitre II : étude épidémiologique de la brucellose humaine dans la région de Médéa

## I. Introduction

La brucellose est l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde [1], elle contamine une large variété de mammifères, dont l'homme. L'Organisation Mondiale de la Santé estime l'incidence mondiale de la maladie à 500.000 cas par an. [2, 3]. C'est une maladie qui est devenue rare dans les pays développés, grâce à une sévère politique de dépistage et d'éradication de la maladie animale, notamment par la vaccination et l'abattage des animaux infectés. Cependant, elle demeure endémique dans la plupart des pays sous-développés notamment ceux du bassin méditerranéen, du moyen orient, d'Asie de l'ouest, d'Afrique et d'Amérique latine [4-8] où elle engendre des pertes économiques importantes et menace sérieusement la santé humaine [9-10]

## II. Objectif

La brucellose est une zoonose majeure à déclaration obligatoire, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme, son importance est liée d'une part à la fréquence et la gravité des cas humaine à partir de l'animal et de ses produits, d'autre part à ses conséquences économiques en élevage.

Notre travail est une étude rétrospective épidémiologique de la brucellose humaine, elle a pour but d'avoir une idée sur la situation actuelle de la brucellose humaine dans la wilaya de MEDEA.

## III. Régions d'études

La wilaya de Médéa est située dans le centre du pays au cœur de l'Atlas Tellien, caractérisée par une altitude élevée et un relief mouvementé, elle constitue une zone de transit et un trait d'union entre Tell et le Sahara, et entre les Hauts Plateaux de l'Est et ceux de I' Ouest, d'autre part.

La wilaya de Médéa est située à 88 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle s'étend sur une superficie de 8.775,65 Km. Elle est délimitée au nord par la wilaya de Blida ; à l'ouest par les wilayas de Ain Defla et tissemsilt, au sud par la wilaya de Djelfa, à l'est par les wilayas de m'sila et bouira.

La wilaya de Médéa, composée de 64 communes, La population totale de la wilaya est estimée à 861 204 habitants (2011), soit une densité de 99 habitants par Km².

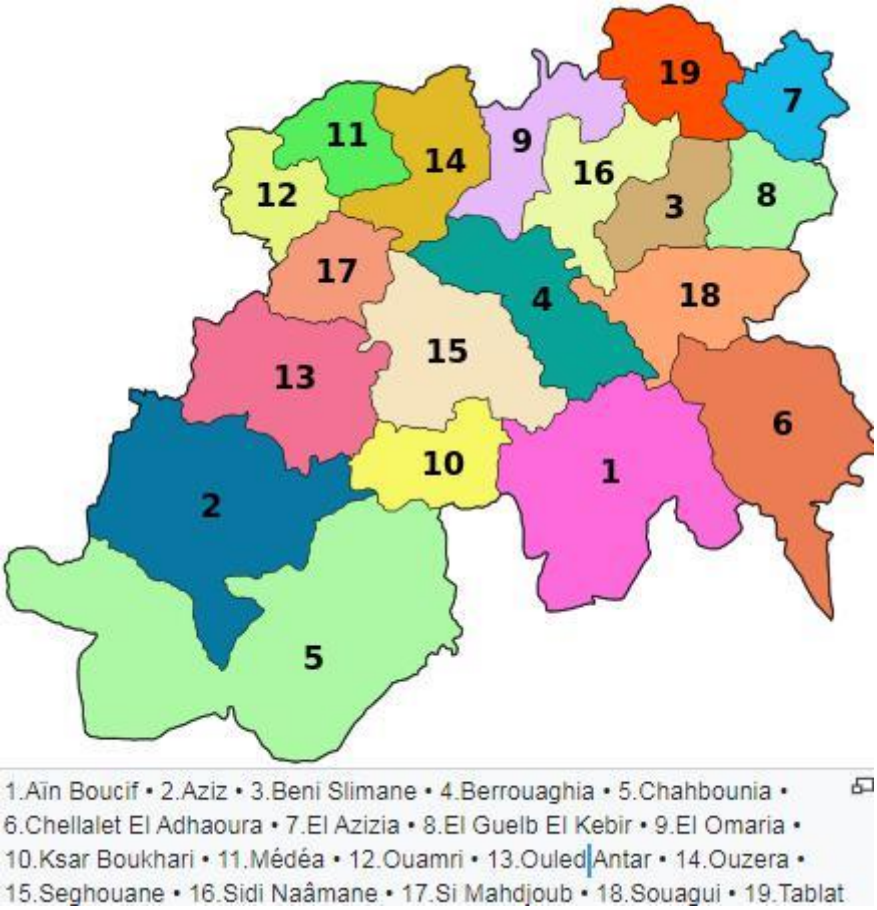



**Figure 16 :** Carte géographique de la wilaya de Médéa

# IV. Matériels et méthodes

## IV.1 Etude rétrospective

### IV.1.1 Période et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, d'un mois au niveau de L'Hôpital de MEDEA (service infectieux), pour une période d'un mois du 12/25/20 au 12/22/2020.

### IV.1.2 Population d'étude

Il a été procédé en premier lieu, à une étude descriptive rétrospective de 116 cas de la brucellose hospitalisée au niveau du service Maladie infectieuse de Médéa et colligés à partir du registre d'hospitalisation du service.

Notre étude est portée sur un échantillon de 116 sujets atteints de la brucellose dont 39 de sexe féminin et 77 de sexe masculin, avec une tranche d'âge varie entre 04 et 80 ans.

Le diagnostic a été suspecté devant des éléments épidémiologiques et cliniques évocateurs et confirmé par les tests sérologiques.

**Analyses statistiques :**

- Les archives du service hospitalier et les registres du service maladie infectieuse à MOHAMED BOUDIAF Médéa.
- Direction de la santé publique.
- Direction des services agricoles.

Les données récoltées nous ont fournis les informations suivantes :

- Pour la brucellose humaine : l'âge, sexe, la commune du patient, résultats des tests sérologiques, les formes et les signes cliniques de la brucellose, la date d'entrée et du sorite de l'hôpital.
- Pour la brucellose animale : nombre de foyers et nombres des cas positifs.

Ces données ci-dessus, sont traitées en premier lieu dans les fichiers Word 2013 et classées sous forme des tableaux, puis transformées sous forme d'histogrammes et graphes en utilisant Excel 2013.

# V. Résultat et discussion

## V.1 évolution des zoonoses

### V.1.1 Evolution dans le te mps

**Incidence de la brucellose bovine dans la wilaya de Médéa durant les années du 2015 au 2019 :**

**Tableau 7 :** Incidence globale des taux (effectifs dépistage, nombre de foyers et les cas positifs, cas abattus et la prévalence) à Médéa entre 2015-2019

| Années | Effectif dépisté | Nombre de foyers | Nombre de cas positifs | Cas abattus | Prévalence (p) |
|---|---|---|---|---|---|
| **2015** | 1437 | 11 | 44 | 44 | 3,06 |
| **2016** | 1453 | 10 | 207 | 207 | 14,24 |
| **2017** | 440 | 04 | 06 | 06 | 1,36 |
| **2018** | 340 | 07 | 10 | 10 | 2,94 |
| **2019** | 722 | 05 | 09 | 09 | 1,25 |

Au regard de ces données de la brucellose bovine dans la région d'étude, il a été déterminé chez cette espèce animale, les prévalences de cette maladie dans chaque année durant la période d'étude, qui sont bien illustré dans le tableau et la figure ci-dessous.

Durant la période de 2015 à 2019 la brucellose bovine dans la wilaya de Médéa à connue des variations dans :

- L'effectif qui varie entre 1453 à 340 têtes.
- Nombre de foyers de 05 à 11.

1.1) Le nombre de foyers :

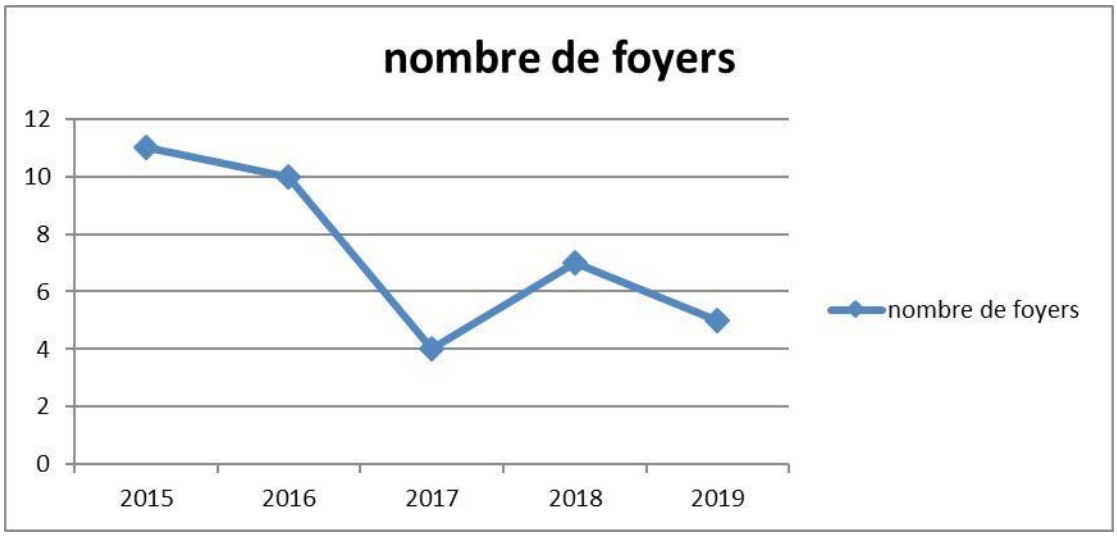



**Figure 17 :** Le nombre de foyers dans la wilaya de Médéa de 2015-2019

D'après le tableau et la figure on note 11 foyers en 2015puis une légère diminution par 01 foyer en 2016. Une forte diminution de nombre de foyer a été notée dans les années 2017/2018/2019 soit respectivement 04//07//05.

1.2) Nombre des cas positifs :

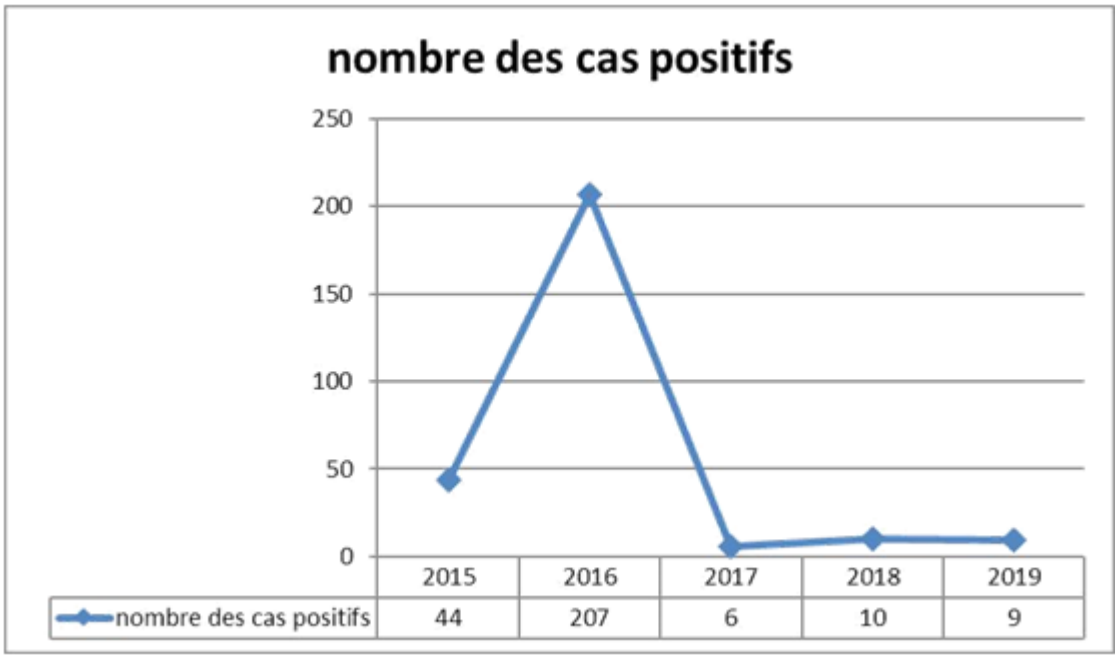



**Figure 18 :** les cas positifs et abattus de la brucellose bovine dans la wilaya de Médéa 2015-2019

D'après le tableau et la figure on note les cas positifs et abattus en 2015 soit 44 cas. En 2016 une forte augmentation des cas positifs et abattus atteint 207 cas. Une diminution importante

en 2017 nous notons 06 cas positifs par la suite une légère augmentation avec 10 cas positifs en 2018. Par contre en 2019 on remarque une diminution par 01 par rapport 2018.

**Classement de la brucellose parmi les zoonoses** : pour Faire un histogramme NB :(L'information ne nous a pas été communiquée par la DSP)

### V.3.1 Evolution d'effectif des cas humains déclarés

**Tableau 8 :** évolution d'effectif de cas humaine déclarés dans la wilaya de Médéa durant la période de 2015 à 2019

| Années | population | Cas infectés | Pourcentage de cas infectés | Incidence |
|---|---|---|---|---|
| **2015** | 916466 | 05 | 4.31% | $5.45*10^{-6}$ |
| **2016** | 925099 | 11 | 9.48% | $1.18*10^{-5}$ |
| **2017** | 938974 | 04 | 3.44% | $4.25*10^{-6}$ |
| **2018** | 953060 | 25 | 21.55% | $2.62*10^{-5}$ |
| **2019** | | 71 | 61.20% | |
| **Total** | // | 116 | 100 | // |

Le nombre des nouveaux cas des patients attient de la brucellose humaine enregistrés dans le service infectieux de Médéa de 2015 jusqu'à 2019, a connu une instabilité. Le nombre de cas observés en 2015, était de 05 patients, puis une augmentation en 2016 de 11 cas. En 2017, le nombre de cas est de 04. En 2018, une forte augmentation de nombre des cas déclarés atteint 25 cas. Une forte augmentation des nouveaux cas déclarés en 2019 atteint aussi 71 cas (tableau 8)

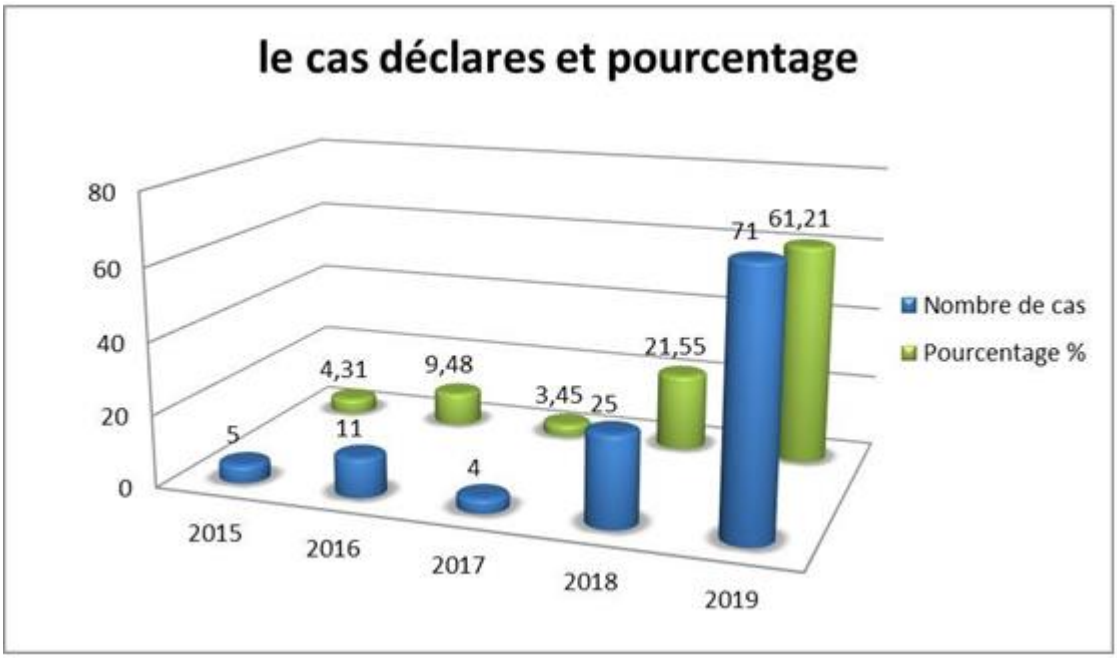



**Figure 19 :** évolution de nombre de cas de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019

La figure 19, montre que le nombre de cas déclarés au niveau de la wilaya de Médéa est très important pendant l'année 2019 et 2018, respectivement avec 71 et 25 cas comparativement aux années 2015, 2016 et 2017.

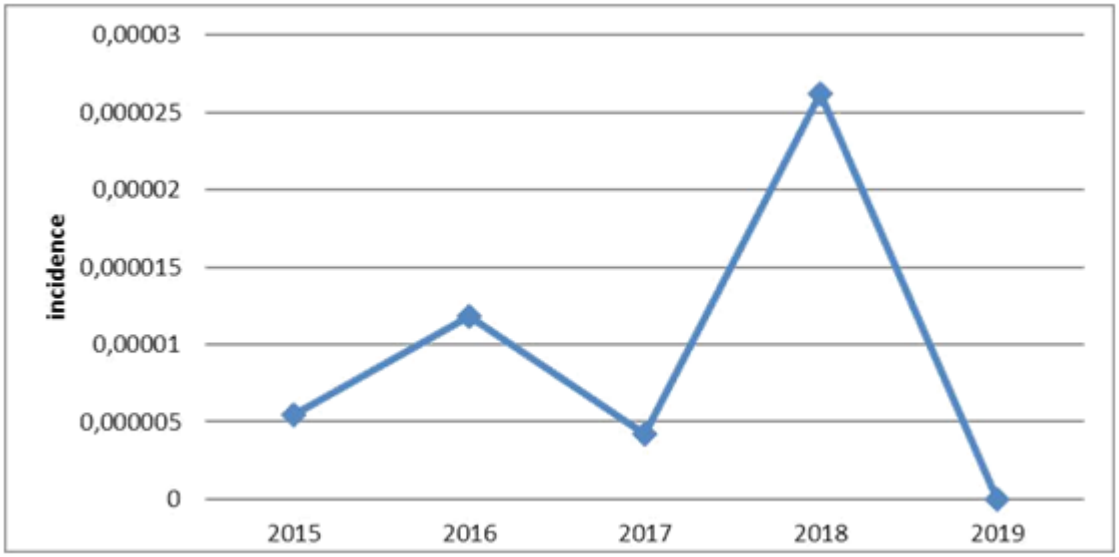



**Figure 20 :** évolution du taux d'incidence pour 116 cas de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019

Si l'on considère la courbe de l'évolution des taux d'incidences annuelles pour 100.0000 habitants (figure 20), on constate que celle-ci est instable entre les années 2015 à 2019, un pic fortement ascendant est observé en 2019, avec un taux de pour 100.0000 habitants (Figure 20)

### V.2.1 Evolution annuelle et mensuelle de la brucellose humaine :

**Tableau 9 :** évolution de l'incidence annuelle et mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya de Médéa

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Homme | Femme | total | Pourcentage % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Janvier** | ** | 01 | ** | ** | 04 | 05 | 00 | 05 | 4.31% |
| **Février** | ** | 01 | ** | 03 | 02 | 05 | 01 | 06 | 5.17% |
| **Mars** | ** | 03 | ** | 04 | 07 | 07 | 07 | 14 | 12.06% |
| **Avril** | ** | 01 | 02 | 03 | 11 | 10 | 07 | 17 | 14.66% |
| **Mai** | ** | 02 | ** | 04 | 18 | 15 | 09 | 24 | 20.68% |
| **Juin** | ** | 02 | ** | 01 | 08 | 06 | 05 | 11 | 9.48% |
| **Juillet** | 01 | ** | ** | 02 | 03 | 04 | 02 | 06 | 5.17% |
| **Aout** | 01 | ** | ** | 06 | 03 | 08 | 02 | 10 | 8.62% |
| **Septembre** | ** | ** | 01 | 01 | 07 | 07 | 02 | 09 | 7.75% |
| **Octobre** | 01 | ** | 01 | ** | 04 | 06 | 00 | 06 | 5.17% |
| **Novembre** | 01 | 01 | ** | ** | 02 | 02 | 02 | 04 | 3.44% |
| **décembre** | 01 | ** | ** | 01 | 02 | 02 | 02 | 04 | 3.44% |
| **Total** | 05 | 11 | 04 | 25 | 71 | 77 | 39 | 116 | 100% |

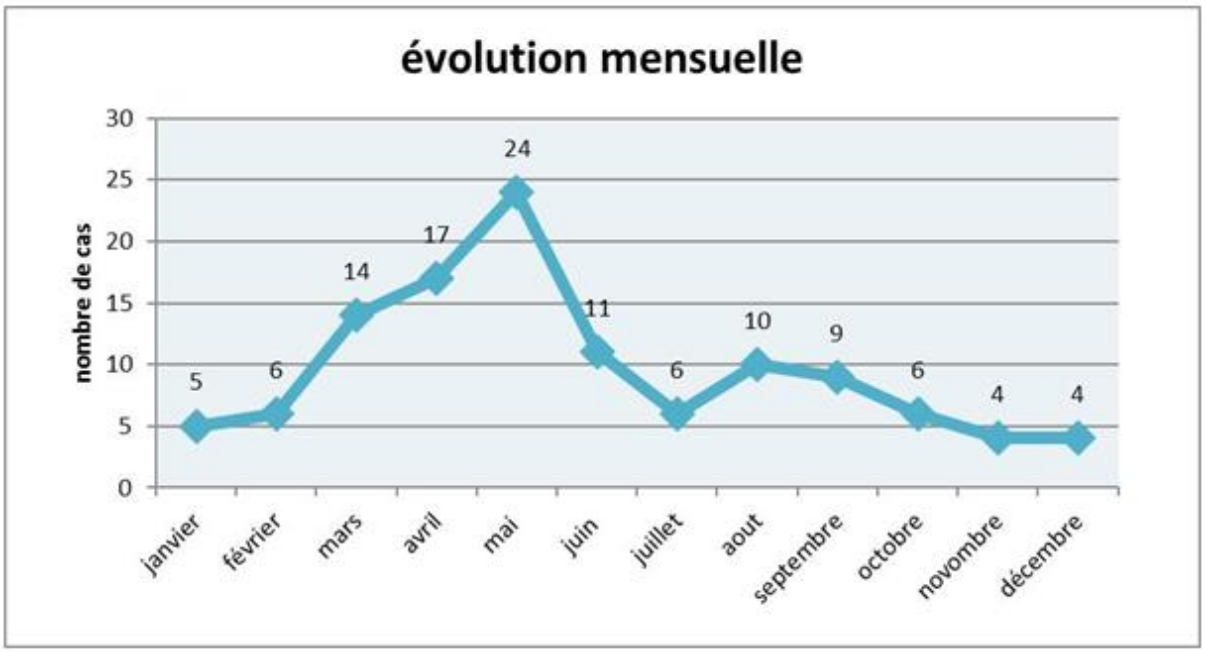



**Figure 21 :** évolution mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya de Médéa de 2015 à 2019

D'après le tableau et la figure on remarque qu'il y a un pic de 24 malades a été enregistré en mai avec un pourcentage de 20,69% (15 hommes et 09 femmes). Le nombre de cas enregistré en décembre était de 04 patients (3,45%), répartis entre 02 hommes et 02 femmes (tableau 9) (figure 21).

### V.2.2 Evolution par saison

**Tableau 10 :** Répartition des cas selon la saison de la brucellose humaine à Médéa de 2015 à 2019

| Saison | Nombre de cas | | Total |
|---|---|---|---|
| | homme | femme | |
| **Hiver** | 12 | 03 | 15 |
| **Printemps** | 32 | 23 | 55 |
| **Eté** | 18 | 09 | 27 |
| **Automne** | 15 | 04 | 19 |

D'après le tableau 10 nous constatons que la répartition selon la saison révèle qu'au cours du printemps que le plus grand nombre de malades est de 55 cas, suivi par l'Eté avec 27 cas, puis l'Automne 19 cas et enfin l'hiver avec 15 cas.

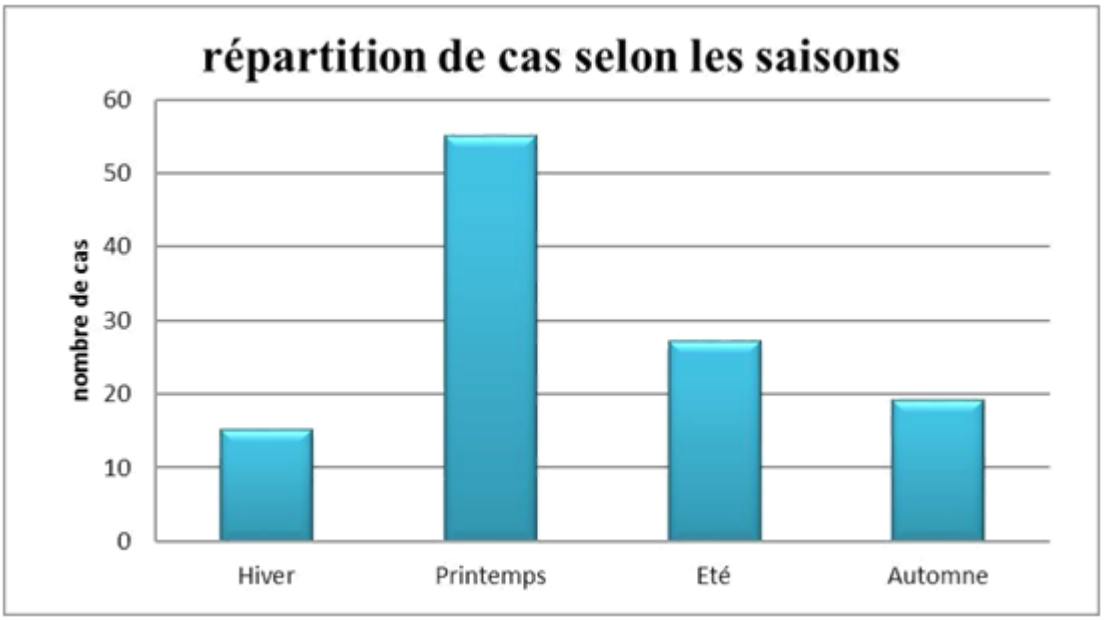



**Figure 22 :** Répartition saisonnière de la brucellose humaine

Figure 22 montre que la plupart de cas sont enregistrés pendant le printemps.

**Répartition selon les Daïra :**

**Tableau 11 :** Répartition de la brucellose humaine par Daïra au niveau de la wilaya de Médéa 2015-2019

| Daïra | Nombre de cas | Pourcentage % | Incidence |
|---|---|---|---|
| **MEDEA** | 21 | 18.10% | |
| **OUAMRI** | 11 | 9.48% | |
| **SI EL MAHDJOUB** | 03 | 2.58% | |
| **BERROUAGHIA** | 14 | 12.06% | |
| **SAGHOUAN** | 13 | 11.20% | |
| **EL OUMARIA** | 03 | 2.58% | |
| **SIDI NAMAAN** | 01 | 0.86% | |
| **KSER EL BOUKHARI** | 06 | 5.17% | |
| **CHAHBOUNIA** | 04 | 3.44% | |
| **AZIZ** | 04 | 3.44% | |
| **AIN BOUCIF** | 08 | 6.89% | |
| **CHELALT AL ADHAOURA** | 09 | 7.75% | |
| **EL AZIZIYA** | 04 | 3.44% | |
| **SOUAGHI** | 01 | 0.86% | |
| **AIN DEFLA** | 10 | 8.62% | |
| **DJELFA** | 04 | 3.44% | |

Tableau 11 montre que la daïra de Médéa a enregistré un taux élève de 21 cas, comparativement aux autres Daïra.

Plus de quart des cas brucellique résidaient à la daïra de Médéa avec 18.10 %. La daïra de Berrouaghia apparaît la deuxième commune la plus peuplé par les patients brucelliques avec un taux de 12.06 % des cas.

D'autres daïra renferment moins de patients brucelliques.

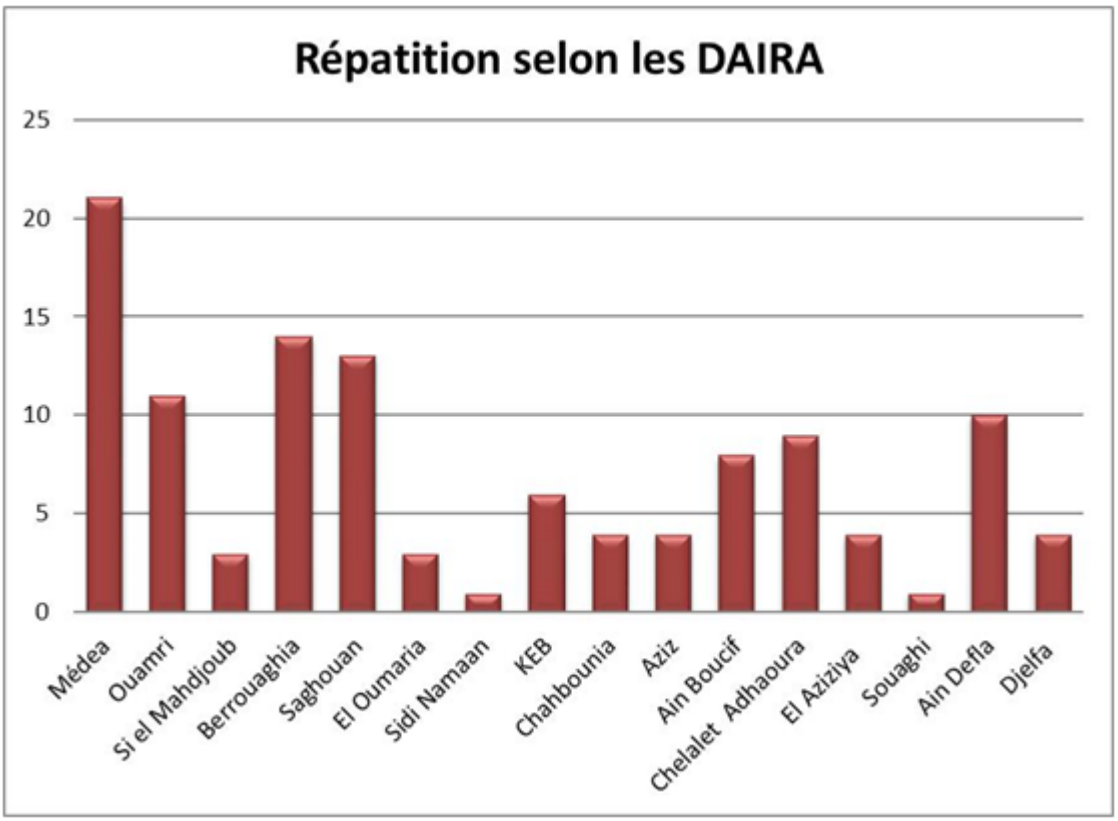



**Figure 23 :** Répartition du nombre de cas déclarés par Daïra de la wilaya de Médéa de 2015-2019

Le tableau et la figure indique que la plupart de cas enregistrés sont au niveau de la daïra de Médéa avec 21 cas, suivi par Berrouaghia et Saghouan respectivement 14 et 13 cas, puis suivi par Ouamri avec 11 cas,

### V.3.3 Répartition selon le sexe :

**Tableau 12 :** Répartition de la brucellose humaine selon le sexe durant 2015-2019

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Total | Pourcentage% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Féminin** | 02 | 04 | 01 | 06 | 26 | 39 | 33.63% |
| **Masculin** | 03 | 07 | 03 | 19 | 45 | 77 | 66.37% |
| **Total** | 05 | 11 | 04 | 25 | 71 | 116 | 100% |

Le pourcentage des nouveaux cas des brucelloses de 2015 jusqu'au 2019 selon le sexe, a montré que la prédominance masculine était la plus répandue que le sexe féminin selon les informations recueillies du service infectieux de Médéa avec un pourcentage de 66,38% et avec une ration H /F= 77/39=1,97.

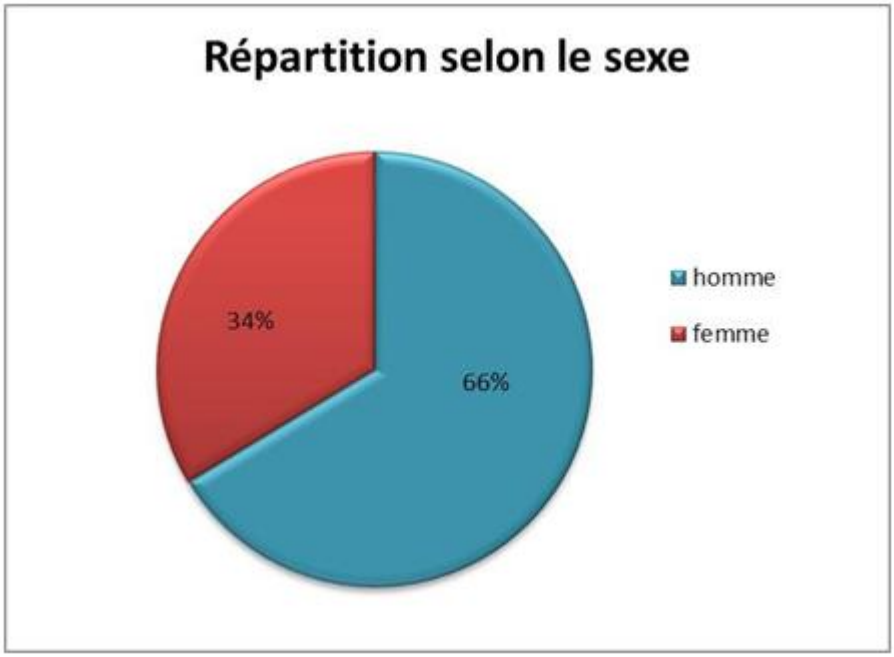



**Figure 24 :** Répartition de la brucellose humaine selon le sexe durant 2015-2019 au niveau de la wilaya de Médéa

Figure 24 montre que les hommes ainsi que les femmes contractent la maladie avec un pourcentage différent.

### V.3.4 Répartition selon la tranche d'âge :

**Tableau 13 :** Répartition de nombres des cas déclarés de la brucellose humaine selon âge de 2015 à 2019

| | Femme | Homme | Total |
|---|---|---|---|
| **[0 :10[** | 01 | 04 | 05 |
| **[10 :20[** | 06 | 05 | 11 |
| **[20 :30[** | 05 | 09 | 14 |
| **[30 :40[** | 09 | 17 | 26 |
| **[40 :50[** | 04 | 21 | 25 |
| **[50 :60[** | 06 | 09 | 15 |
| **[60 :70[** | 03 | 07 | 10 |
| **[70 :80[** | 03 | 05 | 08 |
| **+80** | 02 | 00 | 02 |
| **Total** | 39 | 77 | 116 |

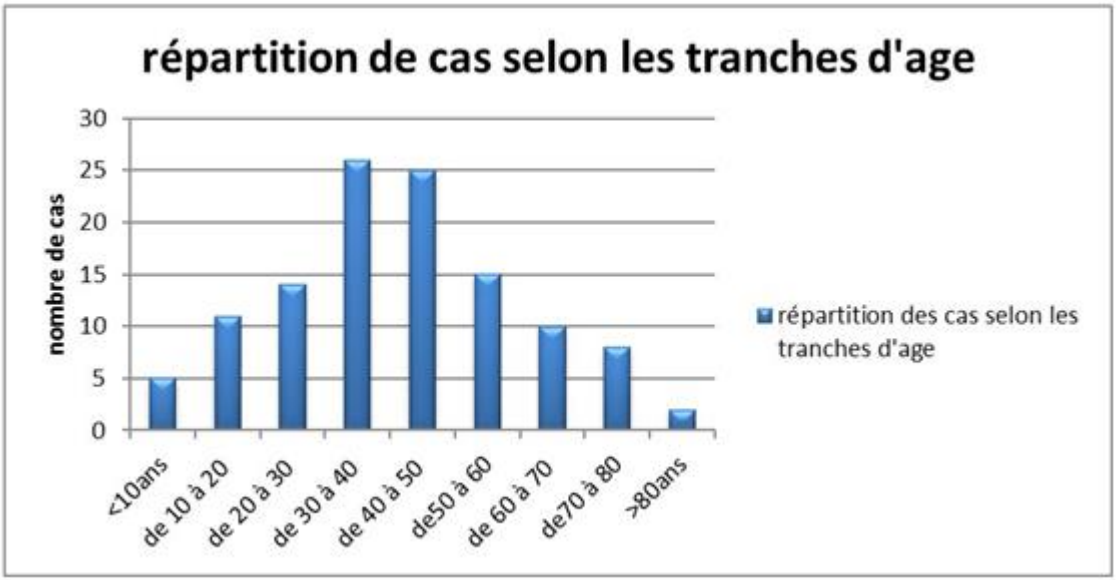



**Figure 25 :** Répartition du nombre de cas de la brucellose humaine à Médéa en fonction la tranche d'âge

La brucellose touche toutes les tranches d'âge avec des chiffres différents. La figure 25 montre que l'âge le plus touché situé entre [30 :40[, suivi respectivement par la tranche d'âge [40 :50[et [50 :60[.

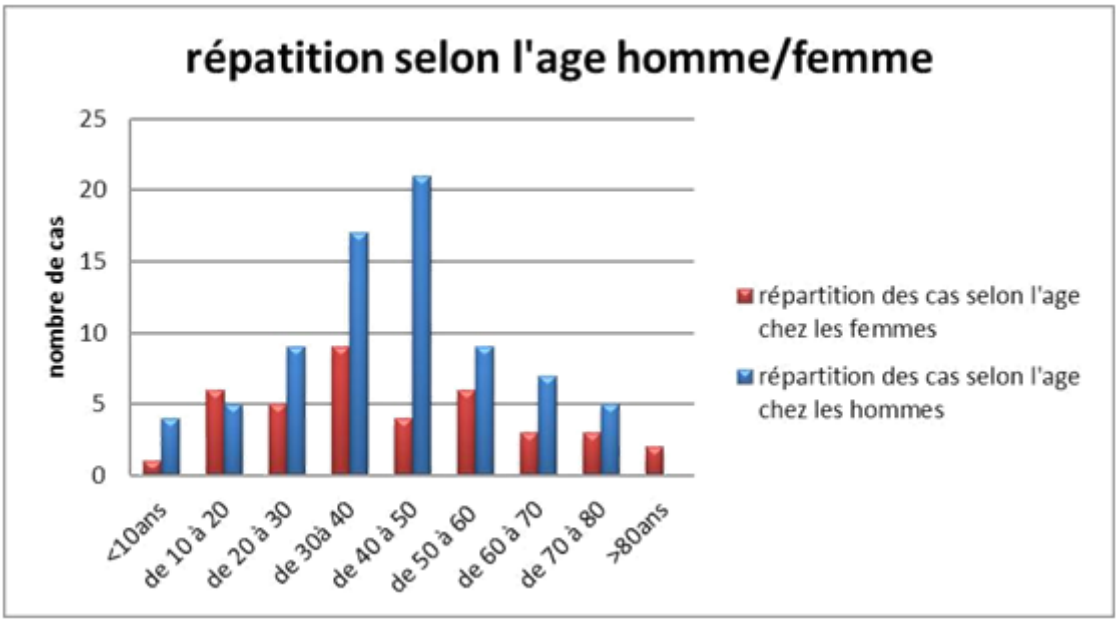



**Figure 26 :** Répartition du nombre de cas de la brucellose en fonction d'âge chez les femmes et les hommes

L'âge le plus touché chez les femmes est de [30 : 40[avec 09 cas, tandis que l'âge le plus touché chez les hommes est de [40 : 50[avec 21 cas.

### V.3.5 Réparation selon la sérologie

**Tableau 14 :** Les résultats de diagnostic de la brucellose humaine pour 116 cas durant la période De 2015-2019

| | Rose Bengale | | Wright | |
|---|---|---|---|---|
| | Positive | Négative | Positive | Négative |
| **2015** | 05 | 00 | 05 | 00 |
| **2016** | 08 | 03 | 09 | 02 |
| **2017** | 04 | 00 | 04 | 00 |
| **2018** | 17 | 05 | 17 | 08 |
| **2019** | 70 | 00 | 45 | 26 |
| **Total** | 104 | 08 | 80 | 36 |
| **Pourcentage%** | 89.65 % | 6.89 % | 68.96 % | 31.03 % |

Les tests les plus couramment utilisés pour diagnostiquer la brucellose sont les tests sérologiques (c.-à-d. Wright et Rose Bengale). Dans cette étude, le test de rose Bengale a retrouvé des résultats positifs chez 89 ,65 % des patients et négatifs chez 6,89 % des patients, de plus, le test Wright a retrouvé des résultats positifs chez 68,96 % des patients avec le titre le plus répandu à 1 : 320. Majorité de nos patients représentaient respectivement les titres 1 : 320 et 1 : 80 pour les tests rose de rose Bengale.

**Répartition selon les symptômes :**

**Tableau 15 :** Répartition des cas selon les signes cliniques

| Symptômes | Nombre de cas | Pourcentage % |
|---|---|---|
| **Fièvre** | 19 | 16.37% |
| **Fièvre + sueurs** | 25 | 21.55% |
| **Fièvre + douleur** | 20 | 17.24% |
| **Fièvre + Asthénie + Sueur** | 35 | 30.17% |
| **Fièvre + Arthralgie + Myalgie** | 14 | 9.48% |
| **Asymptomatique** | 3 | 2.58% |

Le tableau 15 indique que la Fièvre, sueur et asthénie sont les symptômes le plus important parmi les signes cliniques avec un pourcentage de 30,17%. Tandis que le symptôme Fièvre et sueur est de 21,55%, aussi le symptôme Fièvre et douleur lombaire est de 17,24%, par contre le pourcentage de symptôme Fièvre est de 16,38%, et enfin pourcentage de Fièvre, myalgie et

arthralgie est de 12,06% et le taux relatif à l'absence d'expression des signes cliniques est de 2,59%.

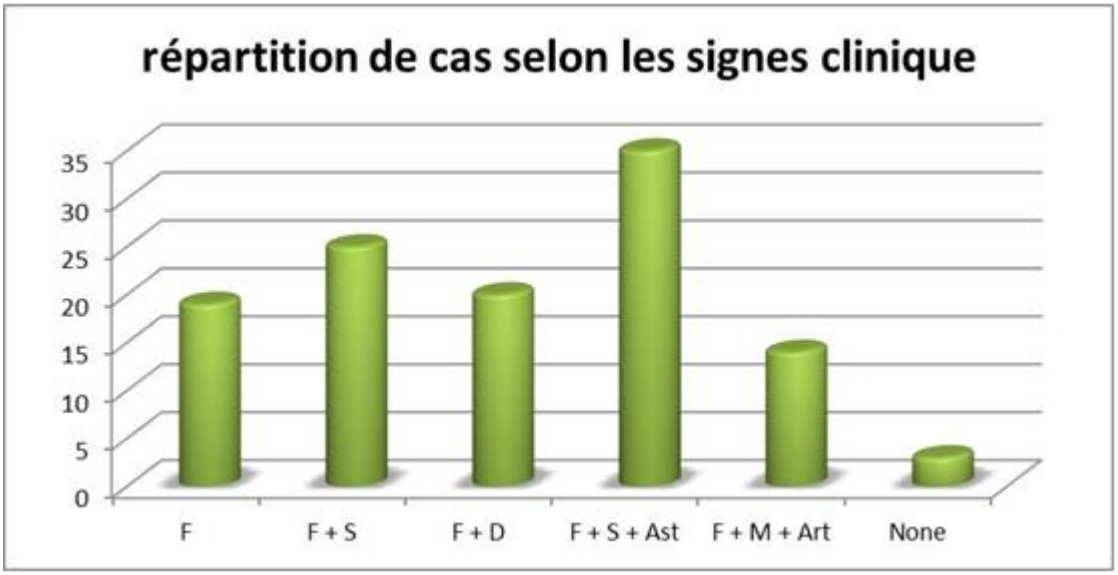



**Figure 27 :** Répartition de cas selon les signes clinique

- F : fièvre
- F + D : fièvre +douleur lombaire
- F+ S : fièvre +sueurs
- F + As + S : fièvre + asthénie + sueur
- F + Ar + M : fièvre + arthralgie + myalgie
- None : absence des symptômes.

### V.3.6 Répartition selon les formes cliniques

**Tableau 16 :** Répartition de la brucellose humaine selon les formes cliniques au niveau de la wilaya de Médéa durant la période de 2015-2019

| Formes cliniques | Forme septicémique | Forme focalisé | Asymptomatique |
|---|---|---|---|
| **Nombre des cas** | 87 | 26 | 03 |
| **Pourcentage** | 75% | 22.41% | 2.58% |

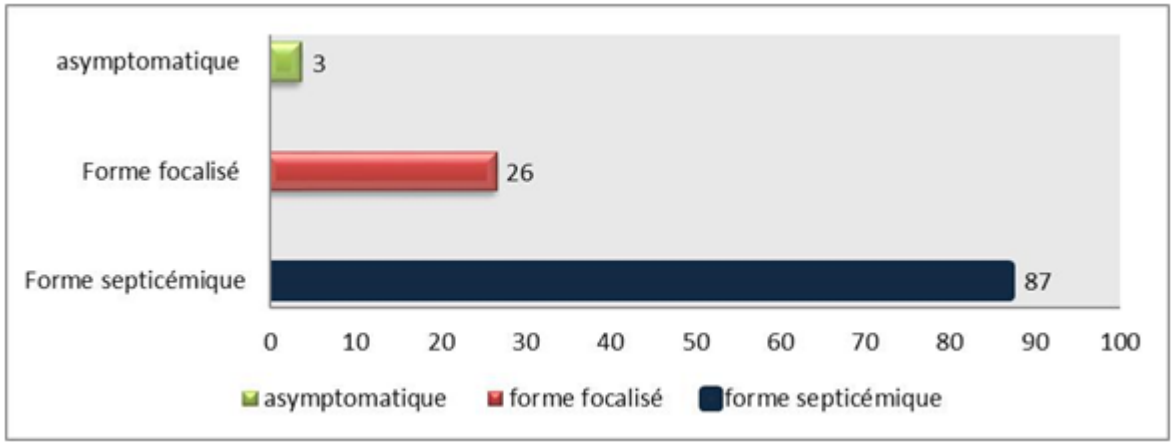



**Figure 28 :** Répartition de la brucellose selon les formes clinique

Plusieurs formes cliniques ont été observées. La forme aigue septicémique était prédominante (n= 87), les formes asymptomatiques (n=3) et focalisées (n=26) ont été retrouvées avec une fréquence égale (2.58%) et (22.41%) respectivement, la forme chronique a été absente.

**Tableau 17 :** Répartition selon la source d'infection humaine par la brucellose de 2015 à 2019

| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | Total | Pourcentage |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Consommation de lait cru | 2 | 1 | 3 | 13 | 25 | 44 | 37,93% |
| Inconnue | 3 | 10 | 1 | 12 | 46 | 72 | 62,07% |

**Répartition de la brucellose humaine selon la source d'infection durant la période 2015-2019 :**

Le pourcentage des consommateurs de lait non pasteurisé a été de 37,93% (44 patients). (Tableau 17 et figure 28)

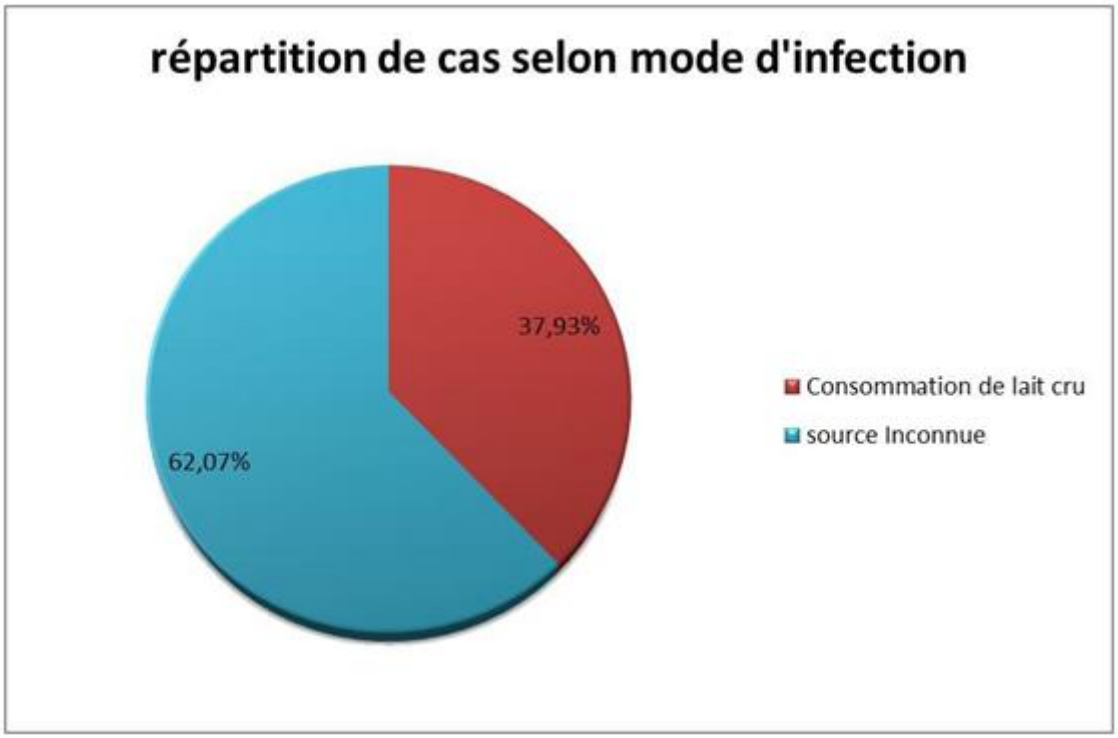



**Figure 29 :** Répartition des patients selon la consommation de lait non pasteurisé

### V.3.9 Répartition des cas déclarés selon les professions

**Tableau 18 :** Répartition de la brucellose humaine selon les professions

| | Eleveur | Sans profession | Etudiant | Femme au foyer | Autre profession | Biologiste | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **total** | 37 | 28 | 15 | 19 | 16 | 01 | 116 |
| **Pourcentage** | 31.89% | 24.13% | 12.93% | 16.38% | 13.79% | 0.86% | 100% |

Selon le tableau 18 on observe que les patients sans professions représentent (47,41%) suivi par les Femmes de foyer (16,38%) puis les étudiants avec un pourcentage de (12,93%) et enfin les éleveurs (8,62%) étaient prédominants expliquant ainsi la pluri modalité de cette distribution.

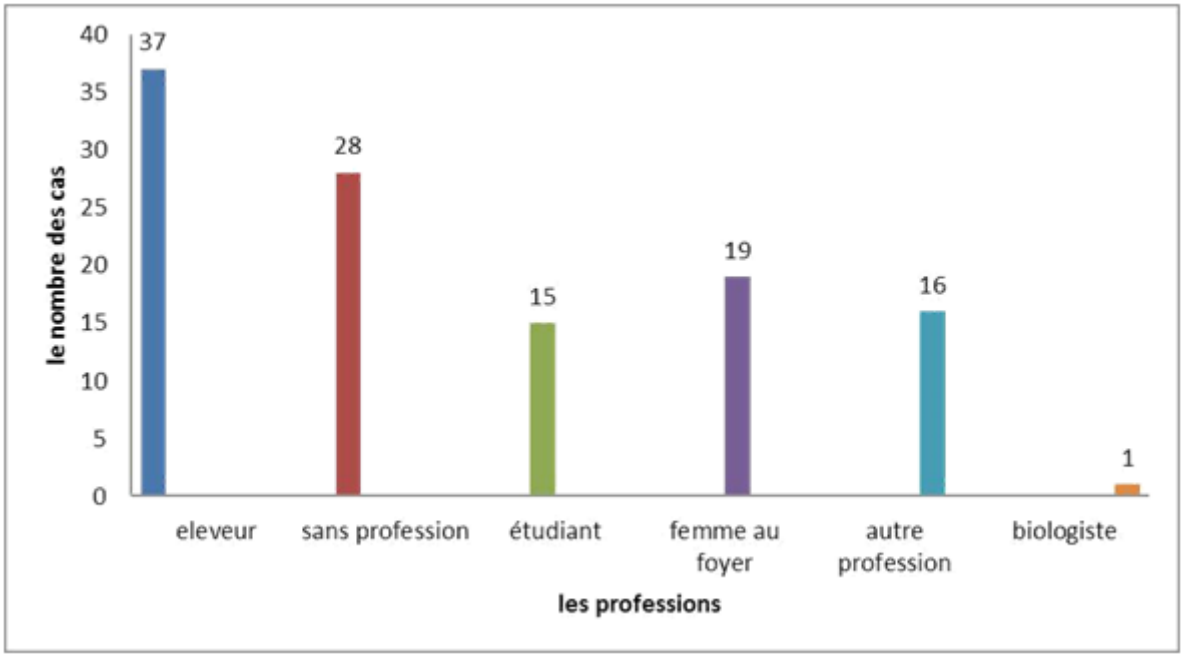



**Figure 30 :** Répartition de la brucellose humaine selon les professions (2015/2019)

# VI Discussion

## VI.1 Caractéristiques épidémiologiques

En premier lieu, nous avons colligé 455 cas de brucellose (275 hommes et 180 femmes), Environ 46 ,81 % des cas étaient âgés de 20 à 44 ans. La plupart des cas trouvés au cours d'été. En deuxième lieu, au niveau de l'hôpital, nous avons regroupé 116 patient brucellique. Il s'agissait d'une brucellose aiguë dans 91 cas (78.44%) et d'une forme focalisée dans 22 cas (18.96 %). Les signes cliniques les plus fréquents étaient : fièvre représente 97.41% (113/116cas), sueurs avec 68.96 % (80/116 cas), l'asthénie représente 30.17% (35/116 cas) et l'arthro-myalgie indique 12.06%(14/116cas). Le diagnostic positif de brucellose était retenu sur une sérologie positive chez la majorité des patients (rose Bengale et/ou Wright). L'origine de la contamination était essentiellement digestive par ingestion de lait ou de produits laitiers non pasteurisés dans 44 cas (37.93 %). La contamination professionnelle agricole a été notée dans 37 éleveurs de bétail. Une de brucellose professionnelle a été notée (personnel du laboratoire). Aussi, les résultats d'une autre enquête épidémiologique réalisée dans la région de Médéa, connue pour son plateau laitier, le profil épidémiologique de la brucellose montre qu'elle touche aussi bien les hommes que les femmes, [101] son caractère printanier a évolué vers un caractère estivo-automnal et le milieu urbain est actuellement le plus touché [102], ce qui se rapproche des résultats de la présente étude.

## VI.2 Evolution dans le temps de la brucellose humaine

Les recensements effectuent au niveau de la DSP de la wilaya de Médéa concernant la fourchette s'étalant de l'an 2015 à 2019, ont révélé 455 cas de la brucellose humaine. Selon certains spécialistes du terrain (médecins) ce chiffre relatif aux cas hospitalisés, est sans doute inferieur à la réalité dans la mesure où plusieurs cas échappent au diagnostic, cela pourrait être expliqué par l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les zones rurales, cependant, l'absence de la déclaration systémique des cas de brucellose par le secteur privé vient de perturber certainement les statistiques de ce moment.

Une incidence en augmentation apparente entre 2015 et 2016 avec un taux annuel pour $10^5$ habitants 5,56 de (51 cas) et 8,75 (81 cas). Cependant, on observe une chute remarquable en 2017 marquant une baisse importante de l'incidence passant d'une valeur de 8.75 à 4.57/$10^5$ habitants. Cette régression soudaine pourrait être la conséquence de la vaccination des petits ruminants et le développement du système de surveillance des maladies transmissibles, par l'abattage sanitaire et l'indemnisation de l'éleveur.

L'incidence a augmenté au cours des années 2018-2019 ; il est très probable que cette hausse dans l'incidence de la brucellose humaine soit un diagnostic plus précis et des déclarations plus importantes. Cependant, il est évident que plusieurs individus brucelliques ne sont pas décelés, cas asymptomatiques, ou encore certains d'autres, sont traités de fièvre d'origine inconnue ; en effet, le réflexe qui consiste à demander un examen sérologique en présence d'un malade présentant une fièvre ou d'autres symptômes pouvant évoquer la brucellose, n'est pas automatique. Et donc la persistance des cas de la brucellose humaine pourrait s'explique selon Mahdjoub et al [12], par les mouvements du cheptel ovin et caprin d'une région à une autre ainsi que les grands attroupements d'animaux dans les marchés hebdomadaire, ce qui augmenterait le risque de la propagation de cette zoonose.

Cependant, l'absence d'éradication totale de la brucellose dans la région pourrait s'expliquer par la mise en œuvre d'un programme de vaccination systématique des petits ruminants (caprins, ovins) au sien de 06 wilaya pilotes dont Médéa. La conséquence de cette compagne aurait été l'absence de dépistage et la recrudescence éventuelle de la maladie.

A travers le territoire national, les cas de la brucellose humaine varient d'une région à l'autre. Une enquête rétrospective au niveau de service des maladies infectieuses de Batna [94] entre janvier 2007 et décembre 2011 a pu recenser 121 cas hospitalises. Par ailleurs, dans la région de Guelma [11], rapporte une étude de 51 cas de brucellose, hospitalisés au service d'infectiologie, durant la période de Janvier 2009 à Septembre 2012.

L'incidence des cas déclarés par l'INSP d'Alger (24.43/$10^5$ cas habitant en 2017) vient de confirmer que la brucellose humaine reste néanmoins un problème omniprésent de la santé publique occasionnant des pertes économiques d'une part, d'autre part la sous déclaration très probable de la brucellose animale auprès des services de la DSA. [94]

## VI.3 Répartition saisonnière et mensuelle

Nos résultats ont montré que la brucellose dans la région de Médéa a été observée au cours de douze mois de l'année. Cependant, la distribution de la brucellose humaine indique que le pourcentage le plus élevé c'est au cours d'été avec 49.23%, très important au cours de la période s'étalant entre Juin et Aout se distingua par le plus grand nombre de cas enregistrés estimé à 59 en Juin, 98 en juillet, 67 en Aout, d'après la DSP. Ceci pourrait être expliqué par la présence de conditions climatiques et environnementales favorables à la multiplication rapide des germes dans les milieux organiques humides comme le lait et donc excrétion maximale des *brucellas spp* dans les produits de la plupart des animaux infectés ce qui va provoquer une augmentation de contamination par manipulation des animaux lors de mise en bas ou l'avortement.

Cette période est également coïncidée avec la période de la lactation ou les animaux produisent plus de lait ce qui va pousser une transmission maximale de la maladie à l'homme et ainsi aux autres espèces animaux.

Il est nécessaire de mettre en place des programmes éducatifs dans le domaine des soins de santé simultanément à l'accouchement de bovins, une bonne éducation pour une approche précise de la cuisson du lait, et la fabrication de produits laitiers hygiéniques au cours de la saison où la transmission des maladies est courante.

## VI.4 Répartition selon le sexe

Il est important de soulever que durant les cinq dernières années 60,43% les cas humains enregistrés étaient principalement de sexe masculin opposés à 39,56% du sexe féminin, la sex-ratio H/F=275/180 était de 1.52 d'après la DSP, et avec la sex-ratio H/F=77/39=1,97 d'après les résultats de l'hôpital. Donc, une prédominance masculine cela pourrait être expliqué par l'activité professionnelle agricole (en contact avec les animaux) d'une part. Du point de vue d'Aloufi et ses collaborateurs [8] le fait que la brucellose soit principalement une maladie professionnelle peut être une raison pour laquelle la prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

D'autre part, la probabilité de la contamination par consommation de lait non pasteurisé ou ses dérivés, soit par la présence des animaux infectés ou leur environnement souillé.
Également les éleveurs, vétérinaires chargés surtouts de la mise en bas ou d'un avortement, les bergers, les employés d'abattoir, les agriculteurs, les personnes vivant dans les exploitations infectées et personnel de certain laboratoire qui pourrait être exposé au risque d'infection par contact direct avec les sources d'infection.

## VI.5 Répartition selon les tranches d'âge

La répartition de cas brucellique en fonction de tranche d'âge montre que sur un total de 455 et 116 cas, les sujet atteint sont des sujets de tranche d'âge compris entre 20 et 44 ans cela pourrait être s'expliqué du fait que cette génération est la plus active (les vétérinaires, les ouvriers de l'abattoir, les éleveurs. etc.…) ceci pourrait être expliquer par le risque d'exposition et de contamination accrus dans l'exercice de ces métiers à savoir le contact direct avec les animaux et les surfaces infectés ou bien consommation de lait cru ou ses dérivés.
Les résultats ont également montré qu'au sein de l'échantillon étudie, la fréquence de la brucellose tendait à diminuer chez l'autre tranche d'âge. Cela pourrait être expliqué par une exposition faible aux sources d'infections.
Il ne faut pas oublier un des aspects de cette pathologie, celui de la contamination des enfants qui n'est pas toujours mis en exergue et qui a toute son importance dans notre pays. Souvent et pour une meilleure croissance, les enfants, surtout en bas âge, sont alimentés par du lait de vache frais (cru), notamment dans les zones rurales, [29].

## VI.6 Répartition selon les communes

Dans notre étude, la fièvre de Malte était plus fréquente chez les villageois que chez les habitants des zones urbaines, Nos résultats montrent que sur un total de 64 communes, plus que la moitié (44 communes) ont fait l'objet de déclaration de la maladie. Ainsi dans la wilaya de Médéa, nous pouvons distinguer au moins 04 communes (Chahbounia KEB Aziz bougazoul) qui pourraient être considérées comme foyers classiques de la brucellose humaine.
En effet, ces quatre communes citées ci-dessus sont toutes situées dans la région Ouest de la wilaya de Médéa, cela pourrait être due au mode de vie et au type d'élevage pratiqué dans ces régions, Sachant que la région de l'Ouest est une région steppique où l'élevage est souvent mixte (Bovins, caprins, ovins), où le risque d'infection, par *Brucella melitensis* la souche la plus dangereuse pour la santé humaine est très important cette dernière a comme hôte préférentielle

les caprins et accidentellement les bovins [66] [72], en raison du contact avec des animaux infectés et de l'utilisation de produits non pasteurisés, donc il se pourrait que ce soit d'un seul foyer et les malades sont exposés à la même source de contamination (ingestion de lait cru contaminé ou ses dérivés) ou par la présence d'un foyer de brucellose à Médéa ou introduction récente des animaux infectés.

Cependant, il est important de signaler que du fait de la rareté des points hospitaliers de localités, palliés par l'existence d'établissements publics hospitaliers (EPH) ; point de convergence de plusieurs localités dépourvues de services sanitaires, fausserait notre estimation réelle de l'étendue de la maladie. Sachant que les cas de brucellose reflèteraient, en réalité, les localités où le diagnostic a eu lieu. L'adresse exacte des cas déclarés pourrait ne pas avoir été prise soigneusement (village, commune).

Une étude menée en Arabie saoudite a indiqué que la brucellose dans les zones rurales était plus répandue que dans les zones urbaines [54]. Une autre étude sur la fièvre de Malte chez les enfants de moins de 15 ans en Jordanie a démontré que la vie dans les villages augmentait les risques d'être infecté par la brucellose [7].

## VI.7 Répartition selon les résultats de la sérologie

Le diagnostic de Brucellose est confirmé par l'isolement de Brucella ou par la sérologie (rose de Bengale et test de Wright).

La sérologie est la méthode préférable pour diagnostiquer la brucellose puisque L'isolement des espèces de *brucella* par culture doit être réalisé dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. [118] [95]

Dans notre étude, les tests les plus couramment utilisés pour diagnostiquer la brucellose sont les tests sérologiques (Wright et Rose Bengale). Ces tests sont d'exécution facile et les résultats peuvent être obtenus dans un court délai, les hémocultures sont totalement absentes.

Sur les 116 prélèvements de sang, 104 étaient positifs au test d'agglutination rose Bengale.

Le test au rose Bengale est connu pour sa sensibilité mais il n'est pas très spécifique ; ainsi, les réactions positives peuvent être dues à des agglutinations avec des anticorps correspondant à d'autres germes telle que *Yersinia*, ce test de routine est parfois utilisé tout seul quoique pouvant donner des faux négatifs, Les résultats faux négatifs sont probablement dus à la présence de faibles quantités d'anticorps qui ne peuvent être détectés par des tests sérologiques traditionnels.

08 sur 116 Patients étaient négatifs au test d'agglutination rose Bengale cela pourrait être expliqué par une nouvelle infection puisque la date de l'infection *Brucellique* qui était difficile

à déterminer, afin de préciser le moment de négativation du Rose Bengale au cours de l'évolution. Ce test bien qu'il est simple et rapide dans le cas d'une *Brucellose* aigue mais il peut donner de faux négatifs dans les cas chroniques et compliqués [15] [130].

Sur 116 prélèvements de sang, 80 des patients étaient positifs au test de Wright avec un titrage élevés (≥ à 1/80 soit 120 UI/ml) jusqu'à 1/320), ce qui est cohérent avec l'idée que dans les zones d'endémie, le titre de Wright est souvent de 1/320 et plus. Cela est dû à de nombreux contacts avec une infection à la brucellose dans ces zones.

Le reste des patients (36 cas) ont un titres en anticorps sont inférieurs à 1/80 donc sont négatifs. Ce qui indique que les quantités d'anticorps détectés par le RBT sont assez faibles, traduisant dans ce cas une infection ancienne ou un début d'infection Dans l'étude sur la brucellose dans le comté d'Irak, la plupart des patients avaient un titre de 1/320 [57]. Notons toutefois que certains chercheurs ont suggéré qu'un titre de 1/80 peut avoir une bonne valeur diagnostique dans les zones urbaines ou dans les zones où cette maladie n'est pas endémique, alors que dans les zones rurales, des titres diagnostiques élevés (jusqu'à 1/320) peuvent être utilisés. [3]

Le but de l'utilisation le Wright est de diminuer les confusions avec les autres maladies fébriles comme le paludisme.

Les réactions obtenues (positives ou négatives) dépendent directement de la concentration du test en antigènes.

## VI.8 Répartition selon Les formes et les signes cliniques

Sur le plan clinique, la brucellose est une maladie à expression clinique très polymorphe, en effet, plusieurs formes cliniques ont été retrouvées chez nos patients, avec une prédominance nette de la forme aigue septicémique, d'après les résultats du service infectieux. Tous les patients présentaient une forme aigue et focalisée était fébriles.

L'asthénie, fièvre et sueurs étaient retrouvé 35 fois. L'association des sueurs nocturnes et la fièvre étaient retrouvées 23 fois. Douleur, fièvre et sueur ensembles étaient présent à 22 reprises. 19 patients avaient une fièvre seulement et 14 patients alléguaient des manifestations cliniques douloureuses sous la forme d'arthralgie et de myalgie.

L'examen clinique matait en évidence 02 adénopathies, une splénomégalie et une hépatomégalie et l'examen d'imagerie par résonance magnétique matait en évidence 03 cas d'hernie discale et un patient qui a le kyste hydatique. Le reste des examens ne relevaient aucune autre anomalie significative. Les complications brucelliennes sont diverses et peuvent toucher plusieurs organes. Elles peuvent être ostéo-articulaires, gastro-intestinales, cardiovasculaires, génito-urinaires, hématologiques et cutanées. Parmi les formes focalisées, La spondylodiscite

était la localisation articulaire la plus fréquente dans notre série avec 22 cas (dorsaux et lombaires). Les autres focalisations cardiaques, sont absentes. La forme asymptomatique ne représentait qu'une minorité.

Probablement ces patients ont été diagnostiqués fortuitement à l'occasion d'un dépistage familial volontaire autour d'un cas confirmé.

## VI.9 Répartition selon les professions et le mode de contamination

Nous avons constaté que la brucellose était plus fréquente chez les éleveurs, que chez les femmes au foyer et les sans professions.

Dans notre série, la contamination digestive prédominait (38.79%), cela serait dû probablement à l'ingestion de fromage et de lait crus non pasteurisés, mais aussi à certaines pratiques artisanales de fabrication. Malgré le programme de vaccination des animaux, la brucellose sévit encore dans certains foyers ruraux. Le mode de contamination des personnes n'exerçant pas une profession à risque pour la brucellose est le plus souvent la consommation de fromage frais et l'absorption de lait de vache cru.

Le mode de contamination des agriculteurs, les éleveurs, de loin le plus fréquent, est le contact avec des animaux infectés (par inoculation transcutanée (accidentelle), conjonctivale de vaccins animaux ou bien respiratoire), par contre le mode de contamination des personnes qui exercent d'autres professions pourrait être dû à un contact permanent avec les animaux d'après leurs témoignages et pour les personnels de laboratoire ont été probablement contaminés lors de culture de brucelles, ce mode de contamination a été également décrit par de nombreux auteurs.

## VII. Conclusion

La brucellose est une zoonose due à une bactérie du genre *Brucella*. C'est une maladie professionnelle à déclaration obligatoire et aussi contagieuse commune à l'homme et à l'animal appartenant aux dangers sanitaires de première catégorie. Etant conscients de risque que représente la brucellose sur le plan Socio-économique et ces répercussions négatives par des pertes économiques insupportables surtout dans les pays en voie de développement. La statue épidémiologique de l'Algérie vis-à-vis de la brucellose est mal connue, bien qu''un plan de lutte soit appliqué en 1995, l'évolution de brucellose humaine n'a pas notée une amélioration réelle et reste variable d'une année à l'autre a cause des multiples défaillances qui existent dans le programme d'application de ce qui sont essentiellement le manque d'hygiène dans l'absence d'éducation sanitaire, le non-respect des mesures de sécurité chez les professionnelles.

Tous ces facteurs favorisent la persistance de la brucellose humaine et empêchent l'éradication de cette maladie.

Dans la présente étude qui a été menée dans la région de Médéa de 2015 à 2019, enregistre un nombre très important de la brucellose humaine. la brucellose humaine occupe ainsi la deuxième place après la leishmaniose cutanée avec une incidence de 455cas, ce qui nous permet de conclure que malgré les programmes de lutte entrepris, cette wilaya a toujours fait partie du foyer de brucellose humaine au centre, et cela par l'introduction incessante et non contrôlées d'animaux de statut sanitaire inconnu dans des troupeaux initialement présumés sains, Ce qui handicape les efforts de l'Etat.

La brucellose humaine touche beaucoup plus les adultes âgés de 20 à 44 ans, ils représentent à eux seuls plus de 46.81% des cas, les autres tranches d'âges sont moins infectées.

Cependant les hommes sont plus touchés par rapport aux femmes avec un pourcentage très élevé qui est presque de 60.43% et un sex- ratio homme/femme de 1.52.

La brucellose se manifeste durant toute l'année (4 saisons) avec un pic d'incidence enregistré au mois de juillet (98cas). Pour la distribution géographique des cas positifs, la région Ouest reste la plus touchée par rapport à la région Est.

Ainsi les informations issues de cette actualisation épidémiologique relative à la brucellose humaine seront sans doute utiles dans l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte mises en place d'une part, et dans la prise de décision d'autre part

## VIII. Recommandation

La fièvre de malte présente un danger pour la santé publique et occasionne des pertes économiques pour l'élevage. Afin de pratiquer un bon programme de lutte contre la brucellose animale et réduire son incidence chez l'homme et diminuer l'impact de cette maladie. On propose un ensemble de mesure sanitaire qui vise à maitriser, contrôler puis éradiquer la maladie :

- Recensement et identification des animaux
- Dépistage systématique des animaux tous les six mois pour tous les cheptels.
- Contrôle des mouvements d'animaux.
- Séparer mes femelles gestantes du troupeau avant la mise en bas et déclarer l'avortement.
- Désinfection rigoureuse des secteurs contaminés en cas d'avortements (détruire et incinérer le placenta, les enveloppes fœtales, les avortons et les pailles souillées).
- Lorsqu'un foyer identifié : l'abattage des animaux reconnus atteints, mise sous séquestre de l'exploitation, tout mouvement d'animaux est interdit, désinfection, vide sanitaire des pâtures contaminées pendant au moins 2 mois.
- La mise en place d'un programme de prophylaxie médicale (vaccination) touchant les wilayas pilotes à haut risque zoonotique
- Contrôle des points de vente de lait et ses dérives.
- Pour éviter la contamination de l'homme, il est important de prendre les précautions avant tout manipulation d'avortons, sécrétions utérines, en mettant des gants, laver les mains et éviter la consommation des produits laitiers non pasteurisé.

## Référence

[1] Acha PN, Szyfres B. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Tome 1, troisième édition. Paris. Offce international des épizooties. 2005. 1063p.

[2] Acha. ; Pedro N (1989) : Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Office international des épizooties, 2ème édition. P 14-36. [3]--AGGAD, Hebib et Mebrouk, Kihal. (2003). Étude épidémiologique de la brucellose animale et humaine en Algérie.

[4] Akapko A.J et Bornarel P. 1987. Epidémiologie des brucelloses animales en Afrique tropicale : enquêtes cliniques, sérologique et bactériologique. Revue Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 1987, 6 : 981-1027p.

[5] Akhvlediani T et al. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia.BMC Infectious Diseases 2010, 10: 346.

[6] Akkad H.; Boukraa L (2006): Prevalence of bovine and human brucellosis in western Algeria. Eastern Mediterranean Health Journal, Vol. 12, Nos 1/2, 2006. P 191-121.

[7] Al-Majali AM,shorman M.brucellose infantile en Jordanie : prévalence et analyse des facteurs de risque. Ont J Infect Dis.2009 Mar ; 13(2) :196-200

[8] Aloufi, A. D., Memish, Z. A., Assiri, A. M., McNabb, S. J., (2016). Trends ofreported human cases of brucellosis, Kingdom of Saudi Arabia, 2004–2012. Journal Of epidemiology and global health, 6 (1): 11-18. https://doi.org/10.1016/j.jegh.2015.09.001

[9] Alton GG, Jones LM, Angus RD, Verger JM (2003) Technique for the brucellosis laboratory. INRA publications, Paris, France. Alton, G.G et Al. La brucellose, Technique de laboratoire 2° édition, Genéve OMS 2002

[10] Alton, G. G. (1990). Brucella melitensis. In K. Nielsen, Duncan, J. R. (Ed.), Animal brucellosis (pp. 383-409). Boston: CRC Presse

[11] Amel Touaref, Badji Moukhtar,Adel Gouri. Etude de la brucellose humaine à Guelma (Algérie) : A propos de 51 cas.See discussions, stats, and author profiles for this publication at:https://www.researchgate.net/publication/284182652.

[12] Anonnyme 1 : Centre hellénique pour le contrôle et la prévention des maladies (HCDCP). Ministère de la santé de la Grèce. Brucellose dans le monde aujourd'hui. [Consulter le 24 2015]. Lien consultable ! I'URL : http://www2.keelpno.gr/blog/?P% = 2033 & lang = fr.

[13] Anonyme 2, (2001): Brucellosis in sheep and goat (Brucella melitensis). Scientific committee on animal health and animal welfare. European commission, health and consumer protection directorate general.

[14] ANSES (2001). Bulletin épidémiologique Santé Animale et Alimentation n°2, 5-6. Paris: ANSES

[15] Araj GF, Brown GM, Haj MM, Madhavan NV. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. Epidemiol Infect. 1988 ; 100 :389–98

[16] AVRAMEAS (S.), URIEL (J. C.). Méthode de marquage d'antigènes ct d'anticorps avec des enzymes. C. r. hebd. Séunc. Acad. Sci., Paris, 1966, 262 : 2543-2545.

[17] Avril J.L, Dabernat H, Denis F, et al ; Brucelia. In : Bactériologie clinique. Paris : Empses, 3lètne édition, 341-349.apud Bodelet V.2002 thése en brucellose et grossesse. Revue de la littérature à propos d'un cas. Université henri poincaré, nancy 1 faculté de médecine

[18] Awwad, Elena, Baraitareanu, Stelian, Gurau, Maria & Faraj, M, Essawi, Tamer & Adwan, Kamel et Manasra, A & Doina, Danois. (2018). Nouvelles tendances dans le diagnostic de laboratoire de la brucellose en palestine: un aperçu court tendințe noi dans le diagnosticul du laborateur al brucelozei à palestine: o scurtăe noi dans le diagnosticul du laborateur al brucelozei à palestine: o scurtă analiză. 28.

[19] Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications andtreatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Med.Mal.Inf. 2002 ; 32: 485-93.

[20] Baldi PC et GH Giambartolomei. 2013. Pathogenèse et pathobiologie de la brucellose zoonotique chez l'homme. Rev. Sci. Technologie. De. Int. Epiz. 32 (1): 117-125.

[21] Baldwin, C. L., & Goenka, R. (2006). Host immune responses to the intracellular bacteria Brucella: does the bacteria instruct the host to facilitate chronic infection? Critical Reviews™ in Immunology, 26(5), 407-442.

[22] Barquero-Calvo, E., et al., Brucella abortus uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. PLoS One, 2007. 2(7) : p. e631.

[23] Bastin R. ; Charmot G. ; Frottier J. ; Vildé J.L (1981) : Brucelloses, 2eme édition. P7882

[24] Ben Khalfallah A, Ousji M, Annabi N, Ajili F, Tlili R. Endocardite brucellienne : particularités cliniques et modalités thérapeutiques. Ann Cardiol Angéiologie 2006 ; 55 :157–60. https://doi.org/10.1016/j.ancard.2005.04.013

[25] Benbernou A.; Ouadahi F.; Kassab A.; Bouzouidja F (2004): Enquête sur la brucellose chez les petits ruminants. Atelier maladies abortives des petits ruminants. 28 juin 2004, Alger.

[26] Benhabyle N (1999) : Epidémiologie des brucelloses en Algérie. Séminaire brucellose, Constantine.

[27] Benkirane A (2006): Ovine and caprine Brucellosis: World distribution and control/eradication strategies in West Asia/north Africa region. P 19-25.

[28] Benkirane A. Surveillance épidémiologique et prophylaxie de la brucellose des ruminants. Rev Sci Tech 2001 ; 20 : 757-67.

[29] Benkortbi MF, Ould-Metidji S, Ould Rouis B. Etude de 8 cas de brucellose aiguë familiale rapportés à la problématique algérienne. Med Mal Infect. 1992. 22 : 937-938.

[30] BERVAS C, GUTIERREZ C, LESTERLES S, -Atelier santé environnement – ENSO-IGS 2006.

[31] Bodelet V.2002 thèse en brucellose et grossesse. Revue de la littérature a propos d'un cas. Université henri poincaré, nancy 1 faculté de médecine.

[32],Boudilmi B.; Chalabi N.F.; Mouaziz A (1990): Brucellose animale et humaine dans L'Ouest Algérien, quelques résultats bactériologiques et sérologiques, séminaire sur la brucellose à Ghardaia, 14 et 15 novembre.

[33] Bouzouaïa N, Chakroun M, Rachdi J, Rachdi T. Aspects épidémio-cliniques et thérapeutiques de la brucellose en Tunisie. Tunisie Médicale 1995 ; 11 : 443-8.

[34] Bréhin C, Ray S, Honorat R, Prère M-F, Bicart-See A, Claudet I.36. Brucellose : revue de littérature à propos d'un cas pédiatrique. Archives de Pédiatrie. 2016. 23 : 719-722.

[35] BRUCELLA n.d. http://www.microbesedu.org/professionnel/brucellavf.html (accessed January 24, 2020).

[36] Bukhari EE (2018). Brucellose pédiatrique. Une mise à jour pour le nouveau millénaire. Journal médical saoudien, 39 (4), 336–341. doi: 10.15537 / smj.2018.4.21896.

[37] Cardosos PG, GC Macedo, V. Azevedo et SC Oliveira. 2006. Brucella spp. LPS non canonique : structure, biosynthèse et interaction avec le système immunitaire de l'hôte. Microb. Cell Fact. 5 : 13. Doi : 10.1186 / 1475-2859-5-13.

[38] Cascales E. et PJ Christie. 2003. Le système polyvalent de sécrétion bactérienne de type IV. Nat. Rev. Microbiol.1 (2): 137–149.

[39] Cekanac et al. Epidemiological Characteristics of Brucellosis in Serbia, 1980- 2008; Croat Med J. 2010; 51: 337-44.

[40] Celli, J., de Chastellier, C., Franchini, DM, Pizarro-Cerda, J., Moreno, E., et Gorvel, JP (2003). Brucella échappe à la destruction des macrophages via des interactions soutenues dépendantes de VirB avec le réticulum endoplasmique. Journal de médecine expérimentale, 198 (4), 545–556. https://doi.org/10.1084/jem.20030088

[41] Chakroun M., Bouzouaia N. 2007, La brucellose : une zoonose toujours d'actualite brucellosis : à topicalzoonosis, Service des Maladies Infectieuses. EPS Fattouma Bourguiba - Monastir Rev TunInfectiol, Avril 07, Vol 1, N°2, 1 – 10.p2.

[42] Charadon S., Ramaz M. 2003, brucella, encycl. Med biol (Elsevier paris) agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)

[43] Christopher S., BL Umapathy et KL Ravikumar. 2010. Brucellose : examen des tendances récentes de la pathogénicité et du diagnostic de laboratoire. J. Lab. Les médecins. 2 (2) : 55–60.

[44] Clotilde M.A.S. 2006, thése en Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangaï (Mongolie), l'Université Paul-Sabatier de Toulouse, p30

[45] Conde-Alvarez, R., et al., The lipopolysaccharide core of Brucella abortus acts as a shield against innate immunity recognition. PLoS pathogens, 2012. 8(5) : p. e1002675.

[46] Corbel MJ (1997). Brucellose : un aperçu. Émergence de maladies infectieuses, 3 (2), 213-221. https://doi.org/10.3201/eid0302.970219

[47] Corbel MJ. Brucellosis: An Overview. Emerging Infectious Diseases; Vol. 3, No. 2. April–June 1997.

[48] Corbel MJ. Brucellosis in human and animals. WHO/FAO/OIE. Édition, World Health Organisation. Geneva: WHOLibrary, WHO press. 2006. 90p.

[49] Davidson P.M.; Sofos J.N.; Branen A.L.; (2005): Antimicrobials in Food, 3ème edition. P 591.

[50] Delure RM, M. Martinez-Lorenzo, P. Lestrate, I. Danese, V. Bielarz, P. Mertens, X. De Bolle, A. Tibor, JP Gorvel et JJ Letesson. 2001. Identification de Brucella spp. Gènes impliqués dans le trafic intracellulaire. CellMicrobiol. 3 (7) : 487– 497.

[51] Deriveaux J. ; Ectors F (1986) : Reproduction chez les animaux domestiques, vol n°2, P962-1002.

[52] Desachy F (2005) : Les zoonoses : transmission des maladies des animaux à l'homme. P 55-58.

[53] DSV Médéa (2011) : Direction des services vétérinaires de la wilaya de Médéa : Données sur la vaccination anti-brucellique des petits ruminants 2006-2010.

[54] Elbeltagy. Profil épidémiologique de la brucellose dans la province de Tabuk,en Arabie saoudite. Est Méditerranéen Health J.2001 juillet-septembre ; 7 (4-5):791-79.

[55] El-Sayed, A. et Awad, W. (2018). Brucellose : évolution et retour attendu. Revue internationale de science et médecine vétérinaires, 6 (Suppl), S31 – S35. Doi : 10.1016 / j.ijvsm.2018.01.008

[56] ENVF (2015) : Ecoles nationales vétérinaires françaises : La brucellose animale. P 6/53.

[57] Farahani Sh, Shahmohamadi S, Navidi I, Sofian S. Une enquête sur l'épidémiologie de la brucellose à Arak City, Iran, (2001-2010) Arak Med Univ J. 2012 ; 14 (7) : 49-54.

[58] Fernandez-Prada, C.M., et al., Deletion of wboA enhances activation of the lectin pathway of complement in Brucella abortus and Brucella melitensis. Infection and immunity, 2001. 69(7) : p. 4407-16.

[59] Flandroi J.S –Brecela, in bacteriologie médicale, Flandrois E d s, press universitaire de lyon, Collecttion Azay 1997, 219,224.

[60] Fouchère J.L. ; Avril J.L (2002) : Bactériologie générale et médicale. P281-283.

[61] Freycon P. 2015, thèse en rôle du bouquetin Capra ibex dans l'épidémiologie de la brucellose a brucella melitensis en haute Savoie, L'université CLAUDE-BERNARD – LYON I (Médecine - Pharmacie)

[62] Ganière J (1990) : La brucellose Animale. Ecoles Nationales Vétérinaires de France. P1-26.

[63] Ganière J-p. La brucellose Animale. Polycopié des unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires des Françaises, Mérial (lyon). (2005) ; 45 pages

[64] Ganiere P et Dufour B. 2009, La brucellose animale, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, MERIAL (Lyon), 2009 : 50p.apud étude séro

[65] Garin-Bastuji B (2003) : La brucellose ovine et caprine, le point vétérinaire n°235, P 2226.

[66] Garin-Bastuji B, Delcueillerie F. Les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000. Situation épidémiologique Programmes de contrôle et d'éradication. Méd. Mal. Infect. 2001. 31 Suppl 2 : S202-216.

[67] Garin-Bastuji B, Millemann Y. La brucellose, in : Maladies des bovins. Institut de l'élevage. 4ème Edition, France Agricole. 2008. 80-83.

[68] Garin-Bastuji, B., et al., Reemergence of Brucella melitensis Infection in Wildlife, France. Emerging infectious diseases, 2014. 20(9): p. 1570-1.

[69] Geylik M.F, Gür A, Nas K et al. Musculoskeletalinvolvement in brucellosis in different agegroups: a study of 195 cases. Swiss Med WKLY 2002; 132: 98-105.

[70] Głowacka, P., Żakowska, D., Naylor, K., Niemcewicz, M., &Bielawska-Drózd, A. (2018). Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. Polish journal of microbiology, 67(2), 151–161. https://doi.org/10.21307/pjm-2018-029

[71] Godfroid J, ACloeckaert et Al _From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis _ VetRes 2005_ 36 (3) 313-26.

[72] Godfroid J. brucellosis in wildlife. Rev sci Tech off Epiz (2002); 21:277-86.

[73] Godfroid J. ; Al-Mariri A. ; Walravens K. ; Letesson J.J (2003) : Principales maladies infectieuses et parasitaires du betail d'Europe et des regions chaudes, Brucellose bovine, Tom 2. 2eme édition. P 857-891.

[74] Gomes, M.T., et al., The role of innate immune signals in immunity to Brucella abortus. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2012. 2: p. 130.

[75] Grilló, M.-J., Blasco, J. M., Gorvel, J. P., Moriyón, I., & Moreno, E. (2012). What have we learned from brucellosis in the mouse model. Veterinary Research, 43(29), 35p.

[76] Grimaud A. Brucellose et avortement chez la femme enceinte. A propos d'un cas au CHU de Grenoble. 119 p.Th: Méd.: Grenoble: 1985.

[78] Gross, A., et al., In vitro Brucella suis infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. Infection and immunity, 2000. 68(1): p. 342-51.

[79] Gür A, Geylik M.F, Dikici B et al. Complications of brucellosis in different age groups: Astudy of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003 ; 44 (1) : 33-44.

[80] Haddad N. 2005, Brucelloses Maître de conférences à l'école nationale vétérinaire d'Alfort. R. 231-60 à R. 231-65-3.

[81] Hebano H.A. 2013, étude séro-épidémiologique de la brucellose animale dans la république de djibouti, la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar, thése. P 26

[82]http://2bp.blogspot.com/ywIVtM975Ic/VC7q03Iu89I/AAAAAAAAAs0/oITXCbqqHFM/s1600/26_MEDEA.jpg

[83] http://Pathogenes 71. Skyrok.Com/brucella

[84] http://www.2m2.fr/jni/le texper/09crssal/cavallo.htm

[85] http://www.blv.admin.ch/themen/02794/02829/02845/?lang=fr

[86] https://agriculture.gouv.fr/maladies-animales-la-brucellose-mode-demploi

[87] https://semiologie.wordpress.com/2007/08/31/etude-semiologique-de-la-fievre/

[88] https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Brucellose.pdf

[89] https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Brucellose.pdf

[90] Huang, L.Y., et al., Th1-like cytokine induction by heat-killed Brucella abortus is dependent on triggering of TLR9. Journal of immunology, 2005. 175(6): p. 3964-70.

[91] Hubálek Z, Scholz HC, Sedláček I, Melzer F, Y.O. Sanogo YO, Nesvadbová J. Brucellosis of the Common Vole (Microtusarvalis). Vector-Borne and ZoonoticDiseases. 2007. 7(4): 679-687.

[92] Hull, N. C., & Schumaker, B. A. (2018). Comparaisons de la brucellose entre la médecine humaine et vétérinaire. Infecter Ecol Epidemiol, 8(1), 1500846. Doi: 10.1080/20008686.2018.1500846

[93] Ian Maudlin, S.W.-M., The Control of Neglected Zoonotic Diseases - A route to poverty alleviation, 2006, WHO: Geneva.

[94] INSP Institut National de la Santé Populaire.

[95] Janbon F. Brucellose. Encycl. Méd. Chir, Maladies Infectieuses, 8-038-A-10 ; 2000 : 11 p.

[96] Janbon F.1999 Brucellose. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie en Pratique de Médecine, 4-1140, 3 p. Apud Bodelet V.2002 thèse en brucellose et grossesse. Revue de la littérature à propos d'un cas. Université Henri Poincaré, Nancy 1 faculté de médecine

[97] Jean-Pierre Flandrois. 1997. Bactérologie médicale, Presses universitaires Lyon.P222.

[98] Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a random ized clinical trial. BMC Infectious Disease 2004 ; 4 : 1-6.

[99] Khettab et al, 2010, La brucellose, mémoire de fin de cycle, université de Tlemcen, 30 p.

[100] Khettab S, Talleb L. M, Boudjemaa W. 2009, la brucellose, université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen, faculté de médecine département de pharmacie.

[101] Khmmes maamer, Oumouna mustafa. Epidemiological situation of human brucellosis in Medea, Algeria. June 2017https://www.researchgate.net/publication/320677730

[102] Tabet-Derraz NF et Bestaoui S. Le nouveau profil épidémiologique de la brucellose humaine. Médecine et Maladies Infectieuses. 2017. 47 (4S), June., S148.

[103] Klouche C (1990) : La brucellose humaine à Ghardaia, séminaires sur les brucelloses, Ghardaia.

[104] Ko J, Splitter GA. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. Clin Microbiol Rev. (2003) 16 : 65–78. doi: 10.1128/CMR.16.1.65-78.2003

[105] Kohler, S., Foulongne, V., Ouahrani-Bettache, S., Bourg, G., Teyssier, J., Ramuz, M., et Liautard, JP (2002). L'analyse du virulomeintramacrophagique de Brucella suis décrypte l'environnement rencontré par l'agent pathogène à l'intérieur de la cellule hôte des macrophages.

Actes de l'Académie nationale des sciences des États-Unis d'Amérique, 99 (24), 15711-15716. https://doi.org/10.1073/pnas.232454299

[106] Krauss H, Weber A, Appel M, Enders B, Graevenitz AV, Isenberg HD, Schiefer HG, Slenczka W, Zahner H. Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. 3rd Edition, ASM Press. American Society for Microbiology, Washington DC., USA. 2003. 456p.

[107] Kuplulu O. ; Sarinehmetogla B (2004): Isolation and identification of Brucella spp. P511-514.

[108] Lapaque N., I. Moriyon, E. Moreno et JP Gorvel. 2005. Le lipopolysaccharide de Brucella agit comme un facteur de virulence. CurrOpinMicrobiol. 8 (1): 60–66.

[109] Lapaque, N., et al., Differential inductions of TNF-alpha and IGTP, IIGP by structurally diverse classic and non-classic lipopolysaccharides. Cellular microbiology, 2006. 8(3): p. 401-13.

[110] Léon F.C. ; Rodriguez Ferri E.F. ; Martinez Valdivia E (2003) : Brucellose ovine etcaprine, in principales maladies infectieux et parasitaires du bétail, Europe et régions chaudes, Tome 2, maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaires. P 891-904.

[111] Lounes N (2007): Séroprévalence de la brucellose animale dans la région centrale et impact sur la santé publique. Mémoire de Magister en sciences vétérinaires. Saad Dahleb Blida.

[112] Lounes N et Bouyoucef (2009): Prévalence des brucelloses bovine et caprine dans la région centre d'Algérie et leur impact sur la santé publique. 1eres journées Maghrébines d'épidémiologie animale.09-10 Mai 2009.

[113] Macedo, G.C., et al., Central role of MyD88-dependent dendritic cell maturation and proinflammatory cytokine production to control Brucella abortus infection. Journal of immunology, 2008. 180(2): p. 1080-7.

[114] Mackaness, G. (1964). The immunological basis of acquired cellular resistance. The Journal of Experimental Medicine, 120(1), 105-120.

[115] Madkour MM. Brucellosis Overview. In : Madkour's Brucellosis, 2nd edition. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2001. ISBN 978-3-642-59533-2. Accessible En ligne: http://books.google.dz

[116] Martinez de Tejada, G., et al., The outer membranes of Brucella spp. are resistant to bactericidal cationic peptides. Infection and immunity, 1995. 63(8): p. 3054-61

[117] Masson E. Brucellose: dc clinique. EM- Consulte n.d. https://www.emconsulte.com/article/53606/brucellose (accessed June 1, 2020).

[118] Maurin M (2004): La brucellose à l'aube du 21eme siècle. Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) P6–16.

[119] Maurin M (2007) : Précis de bactériologie clinique.2eme édition. P 1373-1383.

[120] Maurin, M. et Brion, J.-P. (2009). Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses, 6 (1), 1–12. doi: 10.1016 / s1166-8598 (09) 50085-3

[121] Mick, V., et al., Brucella melitensis in France: persistence in wildlife and probable spillover from Alpine ibex to domestic animals. PLoS One, 2014. 9(4): p. e94168.

[122] Mizak L., R. Gryko, S. Parasion and M. Kwiatek. 2014. Brucellosis – a world wide zoonosis (in Polish). Życ. Wet. 89(1): 35–40.

[123] Moreno, E., D.T. Berman, and L.A. Boettcher, Biological activities of Brucella abortus lipopolysaccharides. Infection and immunity, 1981. 31(1): p. 362-70.

[124] Muñoz, P.-M., de Miguel, M.-J., Grilló, M.-J., Marín, C.-M., Barberán, M., & Blasco, J.-M. 2008. Immunopathological responses and kinetics of Brucella melitensis Rev 1 infection after subcutaneous or conjunctival vaccination in rams. Vaccine, 26(21), 2562-2569.

[125] Nathan, C., Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nature reviews. Immunology, 2006. 6(3): p. 173-82.

[126] O'Callaghan D., C. Cazevieille, A. Allardet-Servent, ML Boschiroli, G. Bourg, V. Foulongne, P. Frutos, Y. Kulakov et M. Ramuz. 1999. Un homologue des systèmes de sécrétion d'Agrobacterium tumefaciens VirB et Bordetella pertussis Ptl type IV est essentiel pour la survie intracellulaire de Brucella suis. Mol. Microbiol. 33 (6): 1210-1220.

[127] OIE (2005) : Manuel terrestre de l'office internationale des épizooties, 2005. P 459-464.

[128] OIE (Offce International des Épizooties). Brucellosis. In : Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres. Version adoptée en mai 2016. Éd., Offce International des Épizooties, Paris, 2018. 2 : 355-398. Accessible En ligne : http://www.oie.int/fr/normes/manuel-terrestres-en-ligne/

[129] Olsen S. C. (2013). Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 32(1), 207–217. https://doi.org/10.20506/rst.32.1.2201

[130] Orduna A, Almarza A, PradoA, Gutierrez MP, Garcia-Pascual A,Duenãs A.Evaluation of animmuno capture–agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis ofhuman brucellosis. J Clin Microbiol.2000; 11:4000–5.

[131] Papas G, Akritids N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. The New England Journal of Medicine. 2005. 352: 2325-2336.

[132] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N et al. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006; 6: 91–9.

[133] Pappas, G., The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. International journal of antimicrobial agents, 2010. 36 Suppl 1: p. S8-11.

[134] Philippon A, cours de bactériologie générale faculté de médecine COCHIN – PORT-ROYAL université paris V.2003.

[135] Piccioli, D., Tavarini, S., Borgogni, E., Steri, V., Nuti, S., Sammicheli, C., Bardelli, M., Montagna, D., Locatelli, F., &Wack, A. (2007). Function al specialization of human circulating CD16 and CD1c myeloiddendritic-cellsubsets. Blood, 109(12), 5371–5379. https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038422

[136] Pilet C.; Bourdon J.L.; Toma B.; Marchal N.; Balbastre C (1981) : Bactériologie médicale et vétérinaire. Systématique bactérienne, 2e édition. P 203-208.

[137] PILLY e: maladies infectieuses et tropicale -19 eme edition 2004, p157 69 poester, F.P., samartino, L.E et santos, R.L. pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. Revue scientifique et technique de l'OIE.2013,32, pp 105-115.

[138] PIROIRD (R.), LOMBARD (M.). Les méthodes immuno-enzymatique et leur application sérologique. Revue Méd. Vét., 1980,131 :25-42.

[139] Pizarro-Cerdá, J., Méresse, S., Parton, R. G., van der Goot, G., Sola-Landa, A., Lopez-Goñi, I., Moreno, E., & Gorvel, J.-P. (1998). Brucella abortus transits through the autophagic pathway and replicates in the endoplasmic reticulum of nonprofessional phagocytes. Infectious Immunology, 66(12), 5711-5724.

[140] Plommet M, Renoux G, Philippon A, Gestin J, Fensterbank R. Transmission congénitale de la brucellose bovine d'une génération à l'autre. Congenital transmission of bovine brucellosis from one generation to another. Bull Acad Vet Fr. 1971. 44 (1): 53-9.

[141] Prescott L.; M Harley.J.P., Klein D.A., (2003) : Microbiologie.2ème édition.

[142] Rolain J.M, Maurin M. Le traitement des brucelloses. Antibiotiques 2000 ; 2 : 101-9.

[143] Roop MR II, Bellaire BH, Valderas MW, Cardelli AJ. Adaptation of the brucellae to their intracellular niche. Molecular Microbiology. 2004. 52 (3) : 621–630. doi:10.1111/j.1365-2958. 2004. 04017.x.

[144] Roth F et al. Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. Bulletin of the World Health Organization 2003, 81

[145] Roux J (1982) : Bactériologie médicale. P 435-451.

[146] Roux J (1989) : Bactériologie Médicale. P 651-662

[147] Russo G, Pasquali P, Nenova R et al. Reemergence of human and animal brucellosis, Bulgaria. Emerg Infect Dis 2009 ; 15 : 314–6.

[148] Saegerman C. 2005, Epidémio surveillance des évènements rares chez les bovins en Belgique. Thèse Presses de la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège 4000 Liège (Belgique).

[149] Sarma, J.V. and P.A. Ward, The complement system. Cell and tissue research, 2011. 343(1): p. 227-35.

[150] Seleem M.N, S.M. Boyle and N. Sriranganathan. 2008. Brucella: A pathogen without classic virulence. Vet. Microbiol. 129 (1-2); 1-14.

[151] Séminaire « Point sur la Brucellose : Epidémiologie, diagnostic et traitement » 29 Octobre 2015 à l'Amphithéâtre de L'Institut Pasteur d'Algérie : Organisé par le Réseau Algérien de la Surveillance de la résistance aux antibiotiques (AARN)

[152] Sergent E.; la fièvre méditerranéenne en Algérie (1909): Note préliminaire bull.soc.path.exot. t.i,. n°1, in recherche expérimentale sur la pathologie Algérienne (Microbiologie, parasitologie). P235-265.

[153] Sidibe Mama. Dite. D, 2011, thèse Séroprévalence de la Brucellose Humaine dans la zone périurbaine de la région de Mopti, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, p26.

[154] Simpson W.M, Fraizer E. Undulant fever. Report of sixty-three cases occuring in and about Dayton, Ohio. J.A. M.A, 21 Dec 1929, vol 93, n° 25, 1958-1965.

[155] Skendros, P., & Boura, P. (2013). Immunity to brucellosis. Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties, 32(1), 137-147.

[156] Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geigo P et al. Doxycyclinerifampicin versus Doxycycline-streptomycin in treatment of humanbrucellosis due to Brucellamelitensis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(9): 2061-7.

[157] Tan, K. K., Tan, Y. C., Chang, L. Y., Lee, K. W., Nore, S. S., Yee, W. Y., Mat Isa, M. N., Jafar, F. L., Hoh, C. C., &AbuBakar, S. (2015). Full genome SNP-based phylo genetic analysis reveals the origin and global spread of Brucella melitensis. BMC genomics, 16(1), 93. https://doi.org/10.1186/s12864-015-1294-x

[158] Toma B. La brucellose animale. Polycopié d'enseignement de Maison Alfort. Mise à jour du31 Juillet 2001.

[159] Université d'État de l'Iowa. Le Centre pour la sécurité alimentaire et la santé publique. 2009. Brucellose ovine et caprine : Brucella melitensis.

//www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_melitensis.pdf. http://www.cfsph.iastate .edu / Fiches d'information / pdfs / brucellose _ melitensis . pdf.

[160] Valette L. 1987.- Prophylaxie médicale de la brucellose animale. Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 1987, 40 (4) : 351-364p.apudHebano H.A, 2013, étude séroépidémiologique de la brucellose animale dans la république de Djibouti, la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar, thèse. P 26.

[161] Walker L.R (1999): Brucella. P196-203.

[162] Wang, M., et al., High levels of nitric oxide production decrease early but increase late survival of Brucella abortus in macrophages. Microbial pathogenesis, 2001. 31(5): p. 221-30.

[163] Whatmore, AM, Davison, N., Cloeckaert, A., Al Dahouk, S., Zygmunt, MS, Brew, SD, Perrett, LL, Koylass, MS, Vergnaud, G., Quance, C., Scholz, HC, Dick, EJ, Jr, Hubbard, G., et Schlabritz-Loutsevitch, NE (2014). Brucella papionissp. nov., isolé de babouins (Papio spp.). Revue internationale de microbiologie systématique et évolutive, 64 (Pt 12), 4120–4128. https://doi.org/10.1099/ijs.0.065482-0

[164] Winn W.J.; Allen S.; Janda W.; Koneman E.; Procop G.; Schreckenberger P.; Woods G (2000): Color atlas and text Book of diagnostic microbiology. 6ème édition. P488.

[165] Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin.Infect.Dis 1995;21:283-9.

[166] Jean-Pierre Flandrois. 1997. Bactériologie médicale, Presses universitaires Lyon. P221.

[167] Zeineb Alaya, Elyès Bouajina. Les spondylodiscites brucelliennes: aspects cliniques et thérapeutiques, Rev Mar Rhum 2018; 43:44-50