**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DE MEDEA**

## Faculté des sciences

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : **Immunologie et maladies infectieuses**

# Thème :

# Étude de la brucellose animale et humaine dans la région centre d'Algérie


Réalisé par :

**LANNABI MAHMOUD** **SAADAOUI OUSSAMA**


**Membres du jury :**

- présidant : **Mr. Mustapha OUMOUNA (Professeur) Université de Médéa.**
- Examinateur : **Mr. BACHENE Mohamed SADEK (M.C.A) Université de Médéa.**
- Encadrant : **Mr. KHAMES MAAMAR (M.C.A) Université de Médéa.**

Année universitaire 2023/2024

# REMERCIEMENTS

Nous remercions sincèrement tous ceux qui nous ont aidés pour réaliser cet humble travail, après **ALHAMDULILLAH.**

Nous remercions profondément **nos parents** et nos professeurs qui nous ont montré la voie, en particulier notre promoteur **DR. KHAMES MAMMAR** . Qui nous a aidés, soutenu et fait confiance, et nous remercions tout particulièrement **PR. MUSTAFA OUMOUNA** qui pour lequel nous sommes honorés qu'il ait été notre professeur. Et un remerciement à Mr**. BACHENE Mohamed**, et un grand remerciement à **Mme ELHASSANI**. Nous n'oublions pas de remercier **Mme SOUALHI** et **Mme BOUIHI** pour leur soutien continu jusqu'à l'achèvement de ce travail.

Nous souhaitons à tous plus de succès dans l'avenir.



# Dédicace

*Au terme de ce travail et de ce diplôme de master, je le dédie à la personne la plus importante de ma vie, c'est-à-dire moi-même, et je suis fier de ce que je suis aujourd'hui.*

*Je le dédie à tous ceux qui m'ont aidé dans ma carrière universitaire, en particulier mes parents, certains membres de ma famille, mes professeurs, certains de mes collègues et amis, en particulier mon cher ami* **Abdelhak.**

*Je tiens également à remercier mon ami et frère* **Oussama**, *avec qui nous avons passé cinq années pleines de souvenirs, et je lui souhaite beaucoup de succès dans l'avenir.*

*«Mahmoud»*

# Dédicace :

*Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui me Sont Chères à ma vie et en particulier :*

*Mes parents Les mots ne sauraient exprimer ma Gratitude*

*Mes chères sœurs et frères pour leurs efforts et leur fatigue, et pour leur soutien à mes côtés, ainsi que leurs enfants Nourhan, Anes, Alaâ et Nihel*

*Je veux remercier mon frère et ami Mahmoud d'être le meilleur ami que je puisse avoir dans ma vie, pour le temps que nous avons passé ensemble et pour les problèmes que nous avons créés ensemble et pour tout.*

*Je suis désolé pour ceux qui n'ont pas un ami comme lui, ils passeront 5 années misérables de leur vie à l'université.*

*À la fin, je veux me remercier d'avoir été avec moi quand je n'ai trouvé personne. Je veux me remercier de croire en moi quand tout le monde disait que je ne ferais rien. Et je veux me remercier de créer cette personnalité, cet homme avec une vanité de niveau montagnes* « Oussama »

## Résume

La brucellose est une maladie infectieuse répandue dans le monde entier, même en Algérie. Dans notre étude, qui s'est effectuée dans la région de Médéa, nous avons réalisé la séroprévalence des animaux (bovins, ovins, caprins) et la séroprévalence humaine. Au cours de la période d'avril à mai (60 jours), nous avons trouvé pour les animaux de **37** cas **14** positifs et **23** négatifs. Les bovins étaient le groupe le plus touché. Chez l'homme, sur **32** cas, nous avons trouvé **14** cas positifs et **18** cas négatifs, les hommes étant le groupe le plus touché. Cela prouve que la maladie est toujours présente chez les animaux et les humains et qu'elle doit être combattue et que les gens doivent être sensibilisés à son danger.



**Mots clés :** Brucellose, prévalence, Rose Bengale, humaine, animale, Médéa.



**الملخص:**

البروسيلوز هو مرض معدي منتشر عالميا حتى في الجزائر. في دراستنا والتي تمت في ولاية المدية أجرينا الانتشار المصلي للحيوانات (فصيلة البقر والاغنام والماعز) والانتشار المصلي البشري. في الفترة من شهر أفريل الى شهر ماي (60 يوم) . حيث وجدنا بالنسبة للحيوانات من **37** حالة **14** حالة إيجابية وحالة **23** سلبية. حيث كانت فصيلة الابقار أكثر فئة مصابة. اما عند الانسان فوجدنا من32 حالة **14**منها إيجابية و**18** سلبية وكانت فئة الرجال أكثر فئة مصابة. مما يثبت ان المرض مزال موجودا عند الحيوان والانسان ويجب مكافحته وتوعية الناس بخطره.



**الكلمات المفتاحية:** البروسيلوز، معدل الانتشار، اختبار روز بنغال، الإنسان، الحيوان، المدية.



## Abstract:

Brucellosis is an infectious disease that is widespread throughout the world, even in Algeria. In our study, carried out in Medea region, we performed seroprevalence on animals (cattle, sheep, and goats) and humans seroprevalence. Over the period April to May (60 days), we found **14** positive and **23** negative cases in **37** animals. Cattle were the most affected group. In humans, out of **32** cases, we found **14** positive and **18** negative cases, with men being the most affected group. This proves that the disease is still present in animals and humans and that it must be fought and people made aware of its danger.



**Key words:** Brucellosis, prevalence, Rose Bengal, human, animal, Medea.

# Table des matières:


Partie bibliographique ..... 14

Introduction : ..... 1

Chapitre 01 : généralités sur la brucellose ..... 1

1-Définition de la brucellose : ..... 3

2-Historique : ..... 3

2.1-Avant la découverte officielle : ..... 3

2.2-Découverte de la brucellose : ..... 3

3-Paye pandémique à l'échelle mondiale : ..... 5

3.1-Situation par continent : ..... 6

3.1.1-L'Afrique : ..... 6

3.1.2-L'Asie : ..... 7

3.1.3-Amérique latine : ..... 8

3.1.4-L'Europe : ..... 8

4- Brucellose en Algérie : ..... 9

4.1-Chez l'homme : ..... 10

4.2-Chez l'animal : ..... 11

5-L'important économique de la brucellose : ..... 12

Chapitre 02 : l'agent pathogène *Brucella* ..... 5

1-Caractéristiques de la bactérie *Brucella* : ..... 14

1.1-Caractéristiques bactériologie : ..... 14

1.1.1.-En microscopie optique : ..... 14

1.1.2-En microscopie électronique : ..... 14

1.2-Caractères Génétiques : ..... 15

1.3-Caractères biochimiques : ..... 16

1.4-Caractères métaboliques : ..... 16

2-Classifications : ..... 17

3- culture de bactérie *Brucella* : ..... 18

3.1-Conditions de culture de bactérie *Brucella* : ..... 18

3.2- Culture de bactérie *Brucella* : ..... 19

4 - Étude de la pathogénicité de *Brucella* : ..... 19

5 - Propriétés biologiques de bactérie *Brucella* : ..... 21

5.1- Résistance et sensibilité dans l'environnement : ..... 21

5.2 - Résistance et sensibilité aux antibiotiques : 21
5.3 - Résistance et sensibilité aux antiseptiques : 21
Chapitre 03 : Brucellose animale 17
1-Animale infectée par la brucellose : 24
2-Manifestation clinique Chez les animaux : 25
3-Diagnostic de la brucellose : 26
3.1-Diagnostic direct : 26
3.1.1-Isolement et la culture : 26
3.1.1.1-Hémocultures : 27
3.1.1.1.1-Méthode manuelle monophasique : 28
3.1.1.1.2-Méthodes bi-phasiques manuelles. "Fiole de CASTAÑEDA" : 28
3.1.1.1.3-Méthode interne de lyse-centrifugation : 29
3.1.1.1.4-Systèmes automatisés d'hémoculture : 29
3.1.2-Méthode moléculaire (NATTS) ou PCR : 29
3.2-Diagnostic indirect : 31
3.2.1-Techniques moins spécifiques : 31
3.2.1.1-Sérodiagnostic de Wright (SAW) : 31
3.2.1.2-Réaction du rose Bengale ou épreuve à l'antigène tamponné (EAT) : 31
3.2.2-Techniques plus spécifiques : 32
3.2.2.1-Méthode immun-o-enzymatique (ELISA) : 32
3.2.2.2-Immunofluorescence indirecte (IFI) : 33
3.2.3-Test allergique -cutané : 33
4-Vaccination : 33
4.1-Vaccins inactifs (anciens vaccins) : 34
4.1.1-Vaccin H38 : 34
4.1.2 -Vaccin 45/20 : 34
4.2 -Vaccins vivants atténués (le plus efficace) : 34
4.2.1-VACCIN S19 : 34
4.2.2-VACCIN RB51 : 35
4.2.3-VACCIN REV 1 : 35
4.2.4-VACCIN B. SUI S S2 : 35
4.3-Vaccins en cours de développement : 35
5- Lutte contre la brucellose animale : 35
CHAPTER 04 : Brucellose humaine 26
1– Brucellose et l'infection : 38

1.1 - Les étapes d'infection par la brucellose : 38
1.2 – Les types de brucellose qui infect l'Homme : 39
1.3 - Source d'infection : 39
1.3.1 - Animaux infectés : 39
1.3.1.1 Sources de contagion : 39
1.3.1.2 Matières virulentes : 40
1.3.2 - Milieu contaminé : 40
2 – Mode de transmission : 41
2.1 - Transmission horizontale : 41
2.2 - Transmission verticale : 42
3 – Immunobiologie de la brucellose : 43
3.1 – Immunité contre la brucellose : 43
3.2 - Immunité protectrice contre les Brucella : 45
4 – Symptômes chez l'humain : 48
4.1 - Brucellose aiguë septicémique de primo-invasion : 48
4.2 - Phase secondaire post-septicémique (ou subaiguë focalisée) : 49
4.3 - Phase tertiaire ou brucellose chronique : 50
5 – Traitement : 51
6 – Prévention : 52
Partie expérimentale 37
Chapitre 01 : Brucellose animale 38
1 - Région d'étude : 55
2 – L'objectif de cette recherche : 56
3-Échantillonnage et collection des donnes : 56
4-Conservation et transportation : 56
5-Analyse de laboratoire : 57
5.1 Extraction du sérum : 57
5.2 Test sérologique (Rose Bengale) : 57
6 - Résultats : 58
6.1 - Sérologie positive : 59
6.2 - Par rapport d'espèce : 59
6.3 – Par rapport d'âge : 60
6.4 - Par rapport d'avortement : 62
7 – Discussion : 62

7.1 -Sérologie positive : 62
7.2 - Par rapport d'espèce : 63
7.3 – Par rapport d'âge: 63
7.4 - Par rapport d'avortement : 63
Chapitre 02 : Brucellose humaine 38
1- Objectif : 66
2- Période d'étude : 66
3- Zone d'étude : 66
4- Matériel et méthode : 66
4.1- Échantillon : 66
4.1.1-Technique de prélèvement : 67
4.2- Matériel utilisé : 67
4.3- Méthode utilisée : 67
5- Analyse en laboratoire de recherche : 67
6-resultat : 68
6.1-Prévalence : 68
6.1.1- Séropositif : 68
6.1.2- Par rapport au sexe : 69
6.1.3- Par rapport d'âge : 70
7-Discussion : 72
7.1 Séropositif : 72
7.2 Par rapport au sexe : 72
7.3 Par rapport d'âge : 73

# Liste des tableaux :

**Tableau 1 :** L'INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE ..... 7
**Tableau 2 :**L'INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE ..... 8
**Tableau 3 :** RÉPARTITION DE LA BRUCELLOSE HUMAINE EN ALGÉRIE SELON LES RÉGIONS 2006-2014 ..... 10
**Tableau 4 :** BRUCELLOSE CHEZ L'HOMME EN ALGÉRIE ..... 11
**Tableau 5 :** Principales caractéristiques phénotypiques des espèces de *Brucella* décrites depuis 1990 ..... 17
**Tableau 6 :** ESPÈCES DE *BRUCELLA* ET LEURS HÔTES DE PRÉFÉRENCE ..... 18
**Tableau 7 :** Caractères épidémiologiques des différentes espèces et différents BIOVARS du genre *Brucella* chez l'animale ..... 24
**Tableau 8 :** Méthodes de diagnostic avec leurs propriétés ..... 27
**Tableau 9 :** ESPÈCES DE *BRUCELLA* ET LEURS PATHOGÉNICITÉ POUR L'HOMME ..... 39
**Tableau 10 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU INDIVIDUEL ET AU NIVEAU DES CHEPTELS ..... 59
**Tableau 11 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'ESPÈCE ..... 59
**Tableau 12 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (BOVINS). ..... 60
**Tableau 13 :** répartition des cas positifs au niveau de L'AGE (Ovins/Caprins). ..... 60
**Tableau 14 :** répartition des cas positifs au niveau d'avortement. ..... 62
**Tableau 15 :** le nombre des cas positifs et négatifs de la brucellose humaine. ..... 68
**Tableau 16 :** nombre de cas positifs et négatifs de la brucellose humaine par rapport de sexe. ..... 69
**Tableau 17 :** nombre de cas positifs et négatifs de la brucellose humaine par rapport de l'Age. ..... 70

# Liste des figures :

**Figure 1 :** Chronologie des événements liés à la brucellose zoonotique ..... 4
**Figure 2 :** TIMBRE DE MALTE EN L'HONNEUR DE BRUCE POUR LA DÉCOUVERTE DE LA BRUCELLOSE ET ZAMMIT POUR LA DÉCOUVERTE DE SA RELATION AVEC LE LAIT DE CHÈVRE ..... 5
**Figure 3 :** INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE. ..... 6
**Figure 4 :** SITUATION DE LA BRUCELLOSE EN EUROPE ..... 9
**Figure 5 :** STRUCTURE DE LA BACTÉRIE BRUCELLA ..... 15
**Figure 6 :** CULTURATION DE BACTÉRIE BRUCELLA ..... 19
**Figure 7 :** L'AVORTEMENT chez les bovines ..... 25
**Figure 8 :** Méthodes de diagnostic Fiole de CASTAÑEDA ..... 28
**Figure 9 :** MÉTHODES DE DIAGNOSTIC AVEC LYSE-CENTRIFUGATION ..... 29
**Figure 10 :** résultat de rose Bengale (a) Résultat positif ; (b) Résultat négatif ..... 31
**Figure 11** : KITS ELISA POUR LA DÉTECTION DES ANTICORPS DE LA BRUCELLOSE ..... 32
**Figure 12** : Invasion de *Brucella* dans l'organisme humaine ..... 38
**Figure 13** : Voies de contamination de l'Homme par la brucellose ..... 42
**Figure 14** : Voies de contamination de l'homme par la brucellose[10] ..... 42
**FIGURE 15 :** SCHÉMA RÉSUMANT LA PATHOGÉNIE DE LA BRUCELLOSE ET LA RÉPONSE IMMUNITAIRE DE L'HÔTE ..... 45
**Figure 16 :** *Brucella* est bipolaire. *Brucella* inhibe et favorise à la fois une réponse immunitaire pro-inflammatoire. ..... 48
**Figure 17 :** HISTOPATHOLOGIE hépatique et vertébrale de la brucellose humaine ..... 50
**Figure 18 :** les 34 signes les plus fréquents de brucellose enregistrés chez 1500 patients dont la maladie était avérée ..... 51
**Figure 19 :** CARTE GÉOGRAPHIQUE DE LA WILAYA DE MÉDÉA ..... 55
**Figure 20 :** MATÉRIELLE D'ÉCHANTILLONNAGE (PHOTO ORIGINALE ,2024) ..... 56
**Figure 21 :** LE PROCESSUS DE CENTRIFUGATION (PHOTO ORIGINALE ,2024) ..... 57
**Figure 22 :** Des eppendorfs ..... 57
**Figure 23 :** MICRO PIPETTE ET LA PLAQUE D'AGGLUTINATION ET ROSE BENGALE. ..... 58
**Figure 24 :** LE PROCESSUS DE DÉTECTION DE BRUCELLOSE À L'AIDE DE ROSE BENGALE ..... 58
**Figure 25 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU INDIVIDUEL ET AU NIVEAU DES CHEPTELS. ..... 59
**Figure 26 :** répartition des cas positifs au niveau de L'espèce ..... 60
**Figure 27 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (BOVINS). ..... 61
**Figure 28 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (OVINS/CAPRINS) ..... 61
**Figure 29 :** RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU D'AVORTEMENT ..... 62
**Figure 30 :** Carte indiquant la localisation de KSAR EL BOUKHARI dans la wilaya de Médéa ..... 66
**Figure 31 :** LES ÉCHANTILLONS DE SÉRUM COLLECTÉS ..... 67
**Figure 32 :** LE RÉSULTAT DE TEST ROSE BENGALE ET LE MATÉRIEL UTILISE POUR LE TESTE ..... 68
**Figure 33 :** graphe de nombre de cas positifs et négatifs de la brucellose humaine. ..... 69
**Figure 34 :** graphe de nombre de cas positifs et négatifs de la brucellose humaine par rapport de sexe. ..... 70
**Figure 35 :** graphe de nombre de cas positifs et négatifs de la brucellose humaine par rapport de l'Age. ..... 71

## Liste des abréviations :

**B.MELITENSIS :** *Brucella* espèces *melitensis*.

**B.ABORTUS :** *Brucella* espèces *ABORTUS*

**B. SUIS :** *Brucella* espèces *SUIS*

**B.MICROTI :** *Brucella* espèces *MICROTI*

**B.CANIS :** *Brucella* espèces *CANIS*

**B.OVIS :** *Brucella* espèces *OVIS*

**B.NEOTOMAE :** *Brucella* espèces *NEOTOMAE*

**B.CETI :** *Brucella* espèces *CETI*

**B.PINNIPEDIALIS :** *Brucella* espèces *PINNIPEDIALIS*

**B.PAPIONIS :** *Brucella* espèces *PAPIONIS*

**B.INOPINATA :** *Brucella* espèces *INOPINATA*

**B.VULPIS :** *Brucella* espèces *VULPIS*

**ADN : Acide** Désoxyribonucléique

**ARNm :** Acide ribonucléique messager

**GAD :** glutamate décarboxylase-dépendant

**AR2-Q :** acido-résistance

**API 20 NE :** LE système standardisé utilisé pour l'identification des bacilles à Gram négatif non entérobactéries et non fastidieux.

**LPS :** LIPOPOLYSACCHARIDE

**OIE :** L'Organisation mondiale de la santé animale

**SNP :** polymorphismes de nucléotides simples LCR

**NATTS :** Tests d'amplification de l'acide nucléique de l'ADN

**L'OMS :** L'Organisation mondiale de la santé

**ELISA :** Technique de dosage enzymatique (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY).

**IgA :** immunoglobulines A

**IgM :** immunoglobulines M

**IgG :** immunoglobulines G

**PCR** : réaction de polymérase en chaine (POLYMERASE CHAIN REACTION)

**SAW :** Sérodiagnostic de Wright

**EAT :** (épreuve à l'antigène Tamponné) Réaction du rose Bengale

**IFI :** Immunofluorescence indirect**.**

**Th1 :** cellules T HELPER de type 1

**Th2 :** cellules T HELPER de type 2

**T4SS** : Le système de sécrétion de type 4 est un complexe protéique de sécrétion que l'on retrouve souvent chez les bactéries.

**MyD88** : Myéloïde différentiation primer réponse 88, est une protéine qui joue un rôle crucial dans la voie de signalisation des récepteurs de type TOLL (TOLL-LIKE RECEPTORS), qui sont importants pour la réponse immunitaire innée.

**TIRAP** : également connu sous le nom de protéine adaptatrice contenant le domaine TIR, est une molécule adaptatrice associée aux récepteurs de type TOLL, ou TLRS. Le système immunitaire inné reconnaît les agents pathogènes microbiens à travers les TLRS, qui identifient les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP).

**TCPB ET BTPA** : sont des protéines qui contiennent un domaine TIR, trouvées dans la bactérie ***BRUCELLA*** **ABORTUS**. Ces protéines sont aussi connues sous les noms de BTPA pour TCPB et BTPB pour BTPA. Elles sont translocées dans les cellules hôtes par *Brucella*, un pathogène bactérien intracellulaire facultatif. Leur rôle est d'interférer avec la signalisation du récepteur de type TOLL (TLR) pour inhiber les réponses immunitaires inné.

# Partie bibliographique

## Introduction :

À l'échelle mondiale, il y a une maladie très répandue qui touche presque tous les pays du monde, plus répondu dans la région méditerranéenne, d'une part, elle touche les animaux, en particulier les animaux d'élevage, et d'autre part, l'homme peut être infecté par plusieurs manières. Avec environ **50 000** cas humains par an cause des problèmes économiques et sociaux en même temps. C'est la brucellose, une zoonose infectieuse causée par la bactérie *Brucella*, qui menace la santé publique et menace l'économie, surtout dans le secteur de la production animale, et avec la grande consommation de produits laitiers, qui est une source majeure d'infection. Il devient impératif de combattre cette maladie, mais d'abord de connaître la situation actuelle pour choisir une stratégie appropriée pour la combattre.

L'Algérie, comme c'est un pays de la région méditerranéenne, est endémique de brucellose Le gouvernement a entrepris un programme de lutte contre la maladie, mais celle-ci existe toujours. Nous avons donc voulu connaître la situation dans le centre de l'Algérie, plus précisément dans la wilaya de Médéa, où nous sommes fixés deux objectifs :

- La séroprévalence de la brucellose animale et humaine dans la wilaya de Médéa.
- Identification des facteurs de risque.

# Chapitre 01 : généralités sur la brucellose

## 1-Définition de la brucellose :

La brucellose, connue historiquement sous le nom de fièvre de Malte ou mélitococcie, est une zoonose contagieuse due à des bactéries de l'espace *Brucella*. Infectent principalement les animaux d'élevage (les bovins, les porcs, les chèvres, les moutons et les chiens) et des mammifères aquatiques (dauphins, phoques et certains poissons de rivière) et même l'homme. Les femelles sont plus susceptibles d'être infectées, ce qui entraîne la stérilité, la rétention du placenta, l'avortement et la mortinatalité, causant d'énormes pertes aux éleveurs, la maladie est répandue dans le monde entier, en particulier dans la région méditerranéenne, au Moyen-Orient, en Amérique centrale et du Sud et en Asie.(Zribi et al., 2009)[1] (*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria*, s. d.).

## 2-Historique :

### 2.1-Avant la découverte officielle :

La brucellose est présente depuis l'Antiquité, puisque des traces de brucellose ont été trouvées dans des squelettes vieux de plus de 2 000 ans. Les recherches paléontologiques ont prouvé sa présence en Afrique et dans plusieurs endroits comme l'Égypte, la Jordanie, la Palestine, et même en Europe[2].

### 2.2-Découverte de la brucellose :

- En **1859, Allen Jeffrey Marston** est Le premier à décrire les symptômes cliniques de la maladie.

- En **1886 David Bruce** il a été le premier à isoler la bactérie responsable de la maladie à partir de rats de militaires décédés À Malte il est donné le nom **« MICROCOCCUS MELITENSIS ».**

- En **1895, Bernhard Bang**, isole des bactéries nommées « **Bacille ABORTUS »** à partir des bovines présentant des avortements.

- En **1897**, ALMROTH **WRIGHT** décrit le test de **« SÉROAGGLUTINATION en tube »** de cette maladie.

- en **1905, THEMISTOCLES ZAMMIT** démontre le rôle de la chèvre comme réservoir de la fièvre de malt.

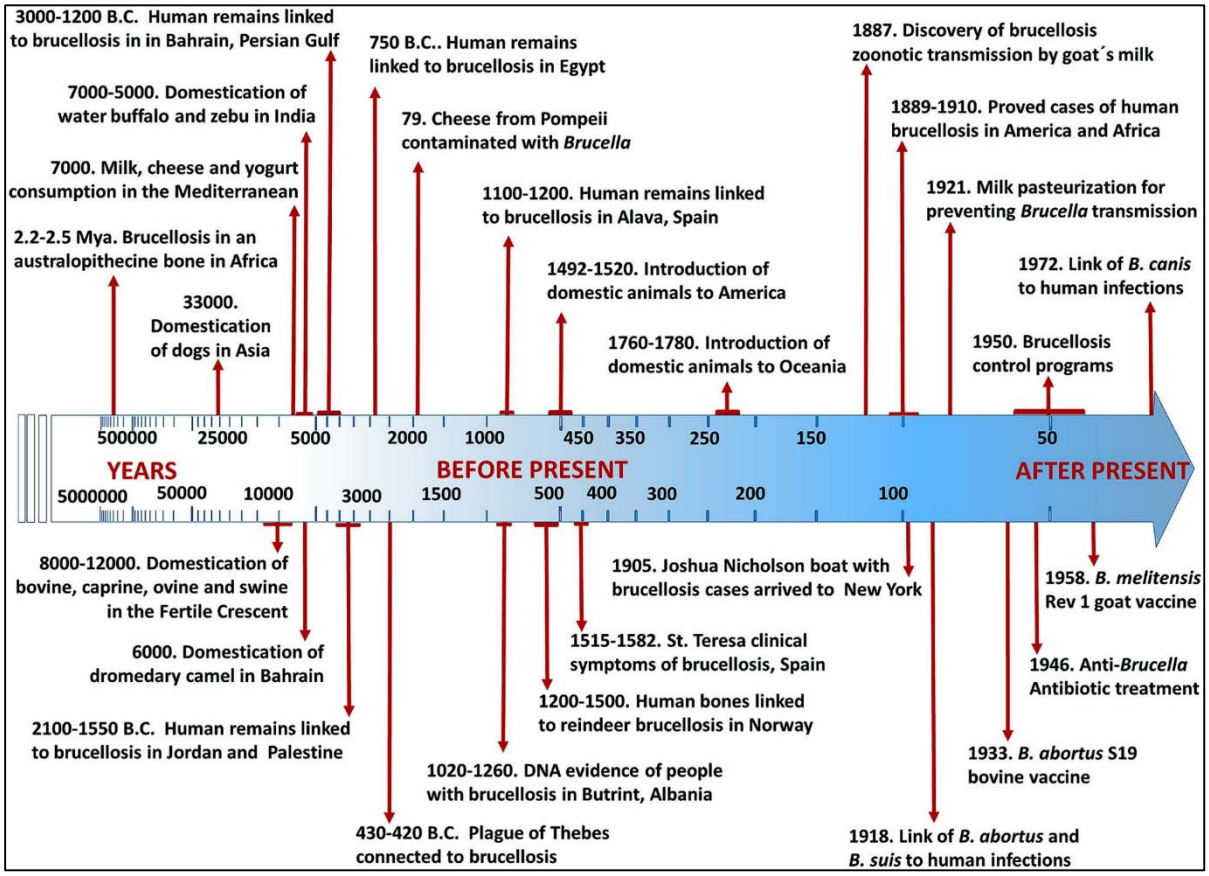



**Figure 1 : Chronologie des événements liés à la brucellose zoonotique** [3]

- En **1917, ALICE EVANS** fait la relation entre **MICROCOCCUS MELITENSIS** et **BACILLUS ABORTUS** et proposa la création du genre *Brucella* en l'honneur des travaux de **David Bruce**. Parce qu'il a des dénominations variables : fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople, fièvre de Malte.

- En **1914**, **TRAUM** isolée ***Brucella*** **suis** chez des porcins.

- En **1953**, ***BRUCELLA*** **OVIS** est isolée chez des moutons.

- En **1957**, ***BRUCELLA*** **NEOTOMAE** est isolée chez des rats du désert de l'Utah (USA) ;

- En **1966, CARMICHAEL** isolée ***BRUCELLA*** **CANIS** chez des chiens ;

- En **1994**, ***BRUCELLA*** **CETACEAE** est isolée chez des dauphins, puis ***BRUCELLA*** **PINNIPEDIAE** est isolée chez des phoques[4].




**FIGURE 2 : TIMBRE DE MALTE EN L'HONNEUR DE BRUCE POUR LA DÉCOUVERTE DE LA BRUCELLOSE ET ZAMMIT POUR LA DÉCOUVERTE DE SA RELATION AVEC LE LAIT DE CHÈVRE [5]**

## 3-Paye pandémique à l'échelle mondiale :

La brucellose est répandue dans tous les pays du monde, à l'exception de l'Europe de l'Est et de l'Australie, et nous observons quelques cas dans des pays qui ont réussi à presque éradiquer la maladie, comme la France, mais elle reste un problème dans d'autres pays d'Asie et d'Afrique.

La situation a été divisée en **3** groupes par un rapport portant sur **19 ans (1996-2014)** de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) concernant **156 pays,** qui a classé les pays en trois groupes en fonction de la situation de la brucellose chez les animaux.

**Les trois catégories suivantes :**

- **Enzootique pour la brucellose :** pays infectés ou indemnes de brucellose depuis moins de trois ans.

- **Non-enzootique pour la brucellose :** bien que la brucellose puisse être présente, mais les pays de cette catégorie sont exempts de la maladie pendant une période de 3 ans.

- **Exempts de brucellose :** pays exempts de brucellose pendant toute la durée de l'étude, soit 19 ans.[6]

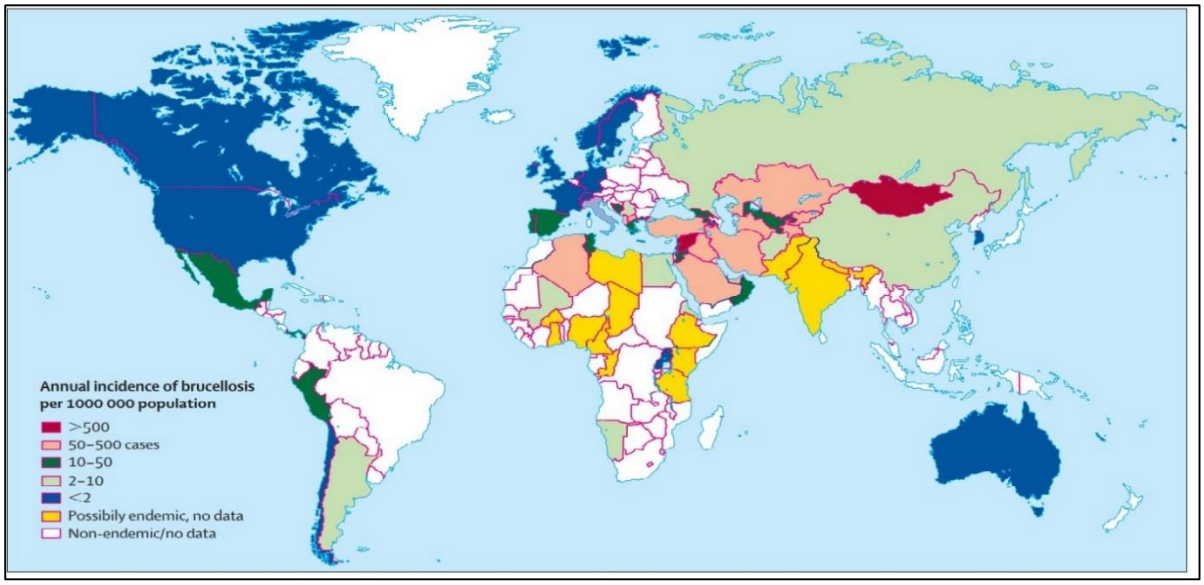



**Figure 3 : INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE.**[7]

## 3.1-Situation par continent :

### 3.1.1-L'Afrique :

En ce qui concerne le continent africain, en raison de l'absence d'une lutte solide contre la brucellose, de la mauvaise situation économique et de l'inadéquation du système de santé, on constate que de nombreux pays sont infectés, en particulier le bassin méditerranéen et les pays sub-sahariens. En ce qui concerne les animaux, on constate que l'espèce bovine est la plus touchée, tandis que les humains sont confondus et diagnostiqués comme étant atteints de paludisme. Les pays les plus touchés sont le Zimbabwe, le Kenya, l'Afrique du Sud, l'Éthiopie, l'Égypte, Le Nigeria, le Cameroun, le Soudan, la Tunisie et l'Algérie.(Khurana et al., 2021; Pappas et al., 2006)

| | |
|---|---|
| **Africa** | |
| Algeria[8] | 84·3 |
| Cameroon[7] | Endemic, no specific data available |
| Egypt[15] | 2·95 |
| Eritrea[16] | 5·48 |
| Ethiopia[7] | Endemic, no specific data available |
| Mali[8] | 2 |
| Namibia[8] | 4·9 |
| Tunisia[7] | 35·4 |
| Uganda[7] | 0·9 |
| **North America** | |
| Canada[7] | 0·09 |
| USA[17] | 0·4 |
| Mexico[18] | 28·7 |
| **Central and South America** | |
| Argentina[8] | 8·4 |
| Chile[7] | 0·6 |
| Colombia[7] | 1·85 |
| Guatemala[16] | 15·7 |
| Panama[7] | 10·1 |
| Peru[7] | 34·9 |

**TABLEAU 1 : L'INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE (PAPPAS ET AL., 2006)**

### 3.1.2-L'Asie :

L'Asie est considérée comme un continent endémique pour la brucellose, en particulier le Moyen-Orient, où la Syrie est en tête de liste en raison de son mode de vie. Dans le cas de pays comme l'Arabie saoudite, la raison en est L'incidence accrue de la brucellose dans ce pays est également attribuée aux importations massives d'animaux d'abattage non contrôlés. Et à des procédures de quarantaine inadéquates. Toutefois, il y a une bonne lutte contre la maladie dans certains pays tels que les Émirats Arabes Unis.

Cependant, les pays d'Asie centrale qui faisaient partie de l'ancienne Union soviétique sont fortement touchés par la brucellose en raison de leur situation économique désastreuse.

En outre, en Chine, la maladie est présente chez les porcs et les humains, et non chez les bovins comme dans d'autres pays asiatiques, malgré l'existence d'une bonne lutte contre la maladie dans ce pays. L'Inde et le Pakistan sont également des foyers de la maladie.(Khurana et al., 2021; Pappas et al., 2006).

| Asia | |
|---|---|
| Afghanistan[7] | 3·8 |
| Armenia[16] | 31·3 |
| Azerbaijan[8] | 52·6 |
| China[19] | 8 |
| India | No data available, possibly endemic |
| Iraq[7] | 278·4 |
| Iran[8] | 238·6 |
| [redacted] | 9·2 |
| Jordan[20] | 23·4 |
| Kazakhstan[21] | 115·8 |
| Korea, South[7] | 1 |
| Kuwait[7] | 33·9 |
| Kyrgyzstan[16] | 362·2 |
| Lebanon[22] | 49·5 |
| Mongolia[23] | 605·9 |
| Oman[7] | 35·6 |
| Pakistan | No data available, possibly endemic |
| Saudi Arabia[24] | 214·4 |
| Syria[7] | 1603·4 |
| Tajikistan[7] | 211·9 |
| Turkey[7] | 262·2 |
| Turkmenistan[7] | 51·5 |
| United Arab Emirates[25] | 41 |
| Uzbekistan[7] | 18 |

**TABLEAU 2 :L'INCIDENCE MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE (PAPPAS ET AL., 2006)**

### 3.1.3-Amérique latine :

La plupart des pays d'Amérique latine souffrent de brucellose, en particulier le Pérou, l'Argentine, le Brésil, la Colombie et l'Équateur, ce qui affecte l'identification des bovins infectés. Pour le Pérou et l'Argentine, cela est dû à une sous-déclaration, même lorsque la maladie est reconnue et que les statistiques sont élevées. Pour le Brésil, l'un des plus importants exportateurs de bovins au monde, on dispose de peu d'informations sur la propagation de la maladie pour la même raison, à savoir le problème de la déclaration, et avec une faible lutte, la brucellose y est présente.(Khurana et al., 2021; Pappas et al., 2006).

### 3.1.4-L'Europe :

La plupart des pays européens ont éliminé la maladie ou bien le nombre d'infections est faible grâce à la bonne lutte contre la brucellose et ont reçu la confirmation de l'Union européenne, comme la Suède, le Danemark, la Finlande, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni (à l'exception de l'Irlande du Nord), l'Autriche, les Pays-Bas, la Belgique,

Le Luxembourg, la Norvège et la Suisse. Il existe quelques cas en raison de la migration de certains individus à partir des pays endémiques. Cela exclut certains pays comme l'Irlande, l'Italie, en particulier le Sud en raison de la pauvreté, l'Espagne, le Portugal et la Grèce, c'est-à-dire les pays méditerranéens qui souffrent encore de la maladie, mais il y a une bonne lutte contre la brucellose.(Pappas et al, 2006)

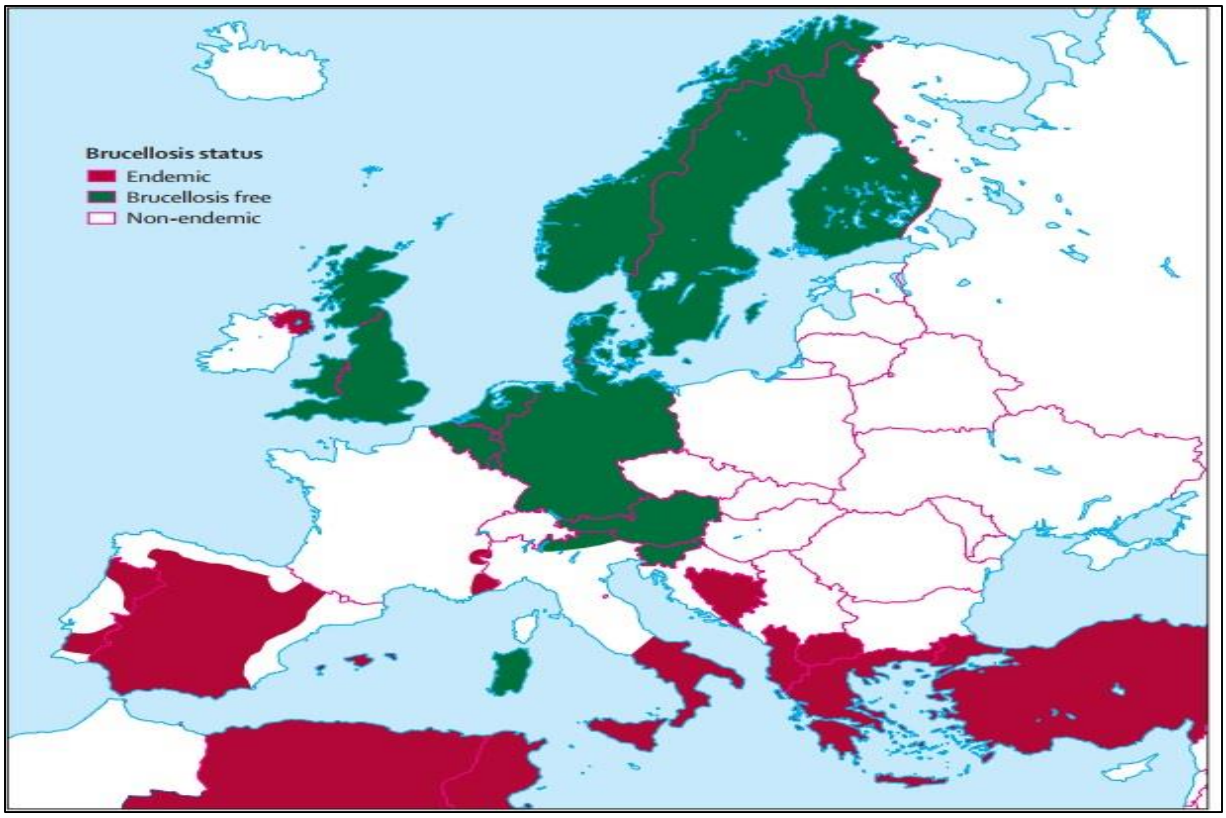



**FIGURE 4 : SITUATION DE LA BRUCELLOSE EN EUROPE (PAPPAS ET AL., 2006)**

## 4- Brucellose en Algérie :

L'Algérie est l'un des pays méditerranéens où la brucellose est endémique. En raison de la similitude des symptômes de la brucellose avec ceux de la grippe, il est difficile de déterminer le nombre exact de cas, mais la maladie est présente.(*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria,* s. d.) En cause de nombreux facteurs tels que les habitudes alimentaires sont sociales, la situation socio-économique, le climat, les pratiques d'élevage et l'hygiène[8].

### 4.1-Chez l'homme :

Chez l'homme, la brucellose est très répandue en Algérie. Les infections sont en hausse avec l'augmentation du nombre d'animaux d'élevage dans le pays. La plupart des infections sont dues à la consommation d'aliments contaminés par la brucellose, tels que le lait et les produits laitiers, au manque d'hygiène lors de la manipulation des entrailles d'animaux, à l'absence de pasteurisation du lait et à la méconnaissance de la gravité de la maladie.

Jusqu'en 1980, il n'y avait pas d'informations décrivant la situation avec précision, mais dans les années 1980, plusieurs foyers épidémiques ont été annoncés à Sétif, Tlemcen et Ghardaïa, avec plus de 600 cas.

Puis dans les années 1990, des foyers épidémiques ont été annoncés à BAYADH, Saïda, Biskra, KHENCHELA, NAÂMA, Béchar, Tébessa, M'SILA, Laghouat, et au début des années 2000 jusqu'en 2006, les foyers épidémiques à BOUIRA, Médéa, M'SILA ont atteint 23,6 cas pour 100 000 habitants.

| Region | Mean Incidence (cases /100 000 inhabitants) |
|---|---|
| North-Central | 7.37 |
| North-Eastern | 9.89 |
| North-Western | 4.67 |
| Steppe | 65.87 |
| Sahara | 18.26 |

**Tableau 3 : RÉPARTITION DE LA BRUCELLOSE HUMAINE EN ALGÉRIE SELON LES RÉGIONS 2006-2014** (THE EPIDEMIOLOGY OF HUMAN AND ANIMAL BRUCELLOSIS IN ALGERIA, S. D.)

Et l'année 2010 a connu le taux le plus élevé avec environ 18 669 cas, soit 28,1 cas pour 100 000 habitants. Après, la situation a connu une baisse et est restée plus ou moins stable avec 15 cas pour 100 000 habitants à l'échelle nationale jusqu'en 2014.

Puis, à partir de 2015, des foyers ont été enregistrés à Djelfa, Bechar, Laghouat, TÉBESSA, NAÂMA et Ghardaïa avec une augmentation du nombre de cas et sont restés à la hausse jusqu'en 2017 pour atteindre 24,1 cas pour 100 000 habitants et l'un des États qui a connu un grand nombre de cas est Ghardaïa avec 49,2 cas pour 100 000 habitants[9].

En particulier dans la région de la steppe, où se concentre la majeure partie des élevages. Quant au type de bactérie prévalant dans les cas humains, il s'agit de ***B. MELITENSIS BIOVAR 3***, Le diagnostic repose sur la détection d'anticorps dans le sang (la sérologie).(*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria*, s. d.)

| Year | Number of new cases | Incidence (cases /100 000 inhabitants) |
|---|---|---|
| 2006 | 15437 | 23.6 |
| 2007 | 15218 | 23.9 |
| 2008 | 5271 | 14.8 |
| 2009 | 6530 | 18.9 |
| 2010 | 18669 | 28,1 |
| 2011 | 4449 | 16.6 |
| 2012 | 5298 | 15.3 |
| 2013 | 5170 | 15.1 |
| 2014 | 5234 | 15.2 |

**TABLEAU 4 : BRUCELLOSE CHEZ L'HOMME EN ALGÉRIE (THE EPIDEMIOLOGY OF HUMAN AND ANIMAL BRUCELLOSIS IN ALGERIA, S. D.)**

## 4.2-Chez l'animal :

En ce qui concerne les animaux d'élevage (vaches, ovins et caprins), selon les statistiques 2019 du ministère de l'Agriculture, l'Algérie compte 1,7 million de bovins, dont des vaches laitières, 29 millions d'ovins et 4 millions de caprins.[10]

Après l'indépendance en 1962, la proportion de brucellose chez les animaux était élevée, environ 23 %, puis elle est tombée à 12 % en 1976 et à 5 % en 1990 et à 0.76% en 2014.(*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria*, s. d.).

En 1995, le gouvernement algérien a lancé un programme national annuel de lutte contre la brucellose chez les bovins, les ovins et les caprins par le Service vétérinaire algérien, basé sur la prévention hygiénique, le dépistage et l'abattage.

Les principaux points du programme sont les suivants :

- Déclaration obligatoire de la brucellose.
- Identification et recensement des animaux d'élevage en Algérie (bovins, ovins et caprins).
- Examen obligatoire des animaux âgés de plus d'un an .

- Abattage des animaux infectés.
- Indemnisation des éleveurs à hauteur de 50 % pour les femelles et aucune indemnisation pour les mâles.(*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria*, s. d.)

Des résultats remarquables ont été obtenus, mais ils ne suffisent pas à éradiquer la maladie, car tous les animaux n'ont pas été recensés en raison de l'étendue du territoire algérien, du faible taux de déclaration et du faible taux d'indemnisation, de sorte que les chiffres restent relativement imprécis.

En 2006, l'État algérien a lancé des campagnes de vaccination des ovins et des caprins avec le vaccin **« REV-1 »**, couvrant initialement 32 des 48 wilayas, et son efficacité a été observée, puisqu'en 2013 le nombre d'infections a diminué dans les wilayas où elles ont été vaccinées ; L'État algérien tente toujours d'éradiquer la maladie.(*The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria*, s. d.)

## 5-L’important économique de la brucellose :

L'importance économique de la brucellose apparaît en raison de l'augmentation significative du commerce mondial des produits animaux et des produits laitiers tels que le fromage. Cependant, cette maladie affecte négativement plusieurs aspects malgré les efforts des pays pour la combattre, mais elle représente toujours un problème mondial. Le problème commence par des pertes dans la production de lait et de produits laitiers, ainsi que des pertes de bétail dues aux avortements et à l'abattage d'animaux infectés par la maladie. L'exportation et le commerce du bétail sont interrompus.

Par exemple, les pertes dans l'espèce bovine atteignent 600 millions de dollars américains dans les pays d'Amérique latine. D'autre part, elle fait augmenter les frais médicaux vétérinaires et les dépenses publiques liées au programme de lutte contre la maladie, et même les frais médicaux liés à l'infection des personnes par la brucellose, tels que les tests biologiques et les médicaments, et enfin la perte de quelques jours de travail et de main-d'œuvre[11].

# Chapitre 02 : l'agent pathogène

## *Brucella*

# 1-Caractéristiques de la bactérie *Brucella* :

## 1.1-Caractéristiques bactériologie :

La brucellose est une zoonose due à des bactéries du genre ***Brucella*,** La *Brucella* est une bactérie de la famille des **coccobacilles**. La majorité de ses souches sont aérobies, mais certaines souches peuvent avoir besoin d'un supplément de CO2[12].

### 1.1.1.-En microscopie optique :

La taille et la forme de la bactérie sont visibles ; elle mesure 0,6 à 1,5µm de long et 0,5 à 0,7µm de diamètre. Elle a une forme de coccobacille. Cette bactérie ne peut être observée qu'à l'aide de la coloration de Gram, ce qui indique qu'elle est un **Gram (-) négatif**.

Cette bactérie est généralement aérobie, mais parfois, elle peut devenir anaérobie partielle, comme ***BRUCELLA*** **ABORTUS** qui nécessite une atmosphère enrichie en CO2 pour se développer en culture.

### 1.1.2-En microscopie électronique :

- Une paroi externe tripartite est constituée d'une membrane externe qui contient un **LIPOPOLYSACCHARIDE (LPS)**, qui ressemble aux endotoxines des entérobactéries, mais n'a pas les mêmes effets néfastes.

La paroi externe tripartite est également utilisée pour déterminer les anticorps circulants apparaissent sous la forme d'une couche intermédiaire épaisse contenant du peptidoglycane, qui serait la fraction immunisante utilisée dans la production de vaccins, et d'une couche interne.

- Une couche cytoplasmique.

- LA BRUCELLINE est une structure protéique présente dans le cytoplasme qui joue un rôle dans les réactions d'hypersensibilité retardée[13].

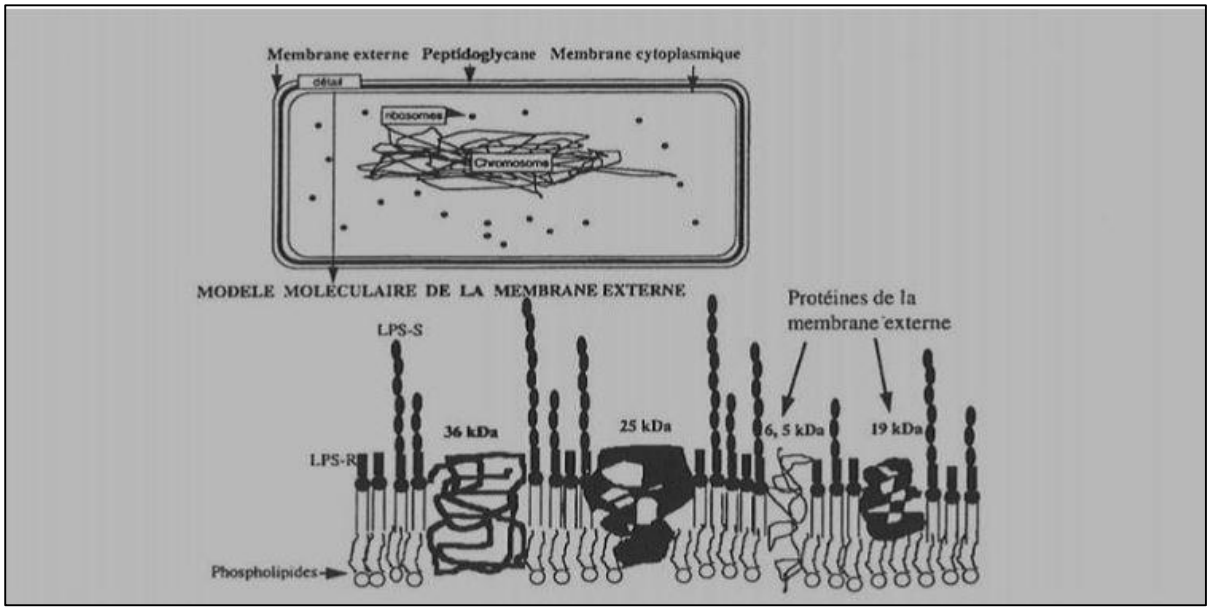



**FIGURE 5 : STRUCTURE DE LA BACTÉRIE *BRUCELLA*[14].**

## 1.2-Caractères Génétiques :

Chaque espèce de *Brucella* a un génome de taille et de structure comparables, avec une taille moyenne de génome d'environ 3,29 Mb et deux chromosomes circulaires. Les tailles approximatives des chromosomes I et II sont respectivement de 2,11 et 1,18 méga-base.

Le chromosome **I** a une concentration de 57,2 % de G η C, tandis que le chromosome II a 57,3 %.

Chez les espèces de *Brucella*, il n'y a pas de gènes de virulence conventionnels pour les plasmides, les capsules, les PILI ou les exotoxines.

L'État, indien du Gujerat a produit ***B. ABORTUS SKN13***, dont le projet de séquence génomique s'est avéré très utile pour faire la lumière sur l'analyse génomique comparative des souches indiennes de *Brucella*. En utilisant du lait de vache, des isolats de *Brucella* d'Ouganda ont été décrits moléculaire-ment. Comparés à d'autres **BIOVARS** de ***B. ABORTUS*** provenant d'Afrique et d'autres parties du monde, les isolats ont révélé un monomorphisme génomique et une grande variation génétique.

L'étude a été centrée sur l'utilisation de polymorphismes de nucléotides simples (SNP) dans des études d'association à l'échelle du génome afin d'identifier les déterminants génétiques chez les espèces de *Brucella*. Grâce à cette approche, les chercheurs ont pu identifier 143

SNP spécifiques à l'espèce ***B. ABORTUS*** qui étaient conservés dans 311 génomes de l'espèce, dont 141 étaient limités aux SNP positivement significatifs.

Dans le cas de ***B. MELITENSIS,*** 379 SNP spécifiques à l'espèce ont montré une corrélation positive, sur les 383 SNP spécifiques à l'espèce qui ont été détectés dans 132 génomes.

Ces SNP spécifiques au génome et propres à l'espèce peuvent avoir un impact sur l'adaptabilité de l'hôte et peuvent également être à l'origine de la spéciation. Publié les séquences génomiques provisoires de deux souches de ***B. ABORTUS*** provenant de porcs (LMN2) et de bovins (LMN1), révélant de nouvelles zones présentant des similitudes frappantes avec les phages.[15]

## 1.3-Caractères biochimiques :

En général, leur oxydase, nitrate réductase, URÉASE et leur catalase sont positives (sauf ***B.OVIS*** qui est recherchée dans un milieu appelé milieu christensens) et n'utilise pas le citrate comme source de carbone[16].

De plus, *Brucella* présente des résultats négatifs pour l'indole, la gélatinase, le VP, le RM et l'hémolyse, n'utilise pas le citrate comme source de carbone [17]

Dans les milieux de culture ordinaires Leur croissance est lente et peu développée.[18]

## 1.4-Caractères métaboliques :

En tant que bactéries intracellulaires facultatives, les bactéries du genre *Brucella* peuvent infecter différents types de cellules eucaryotes de l'hôte et s'y multiplier.

Cette méthode d'internalisation et de survie au sein des cellules nécessite une adaptation minutieuse des voies métaboliques. Les systèmes d'identification rapide API 20 NE (Bio-Mérieux, Marcy-L'étoile, France) permettent de détecter leur aérobie, d'obtenir des réactions positives aux tests d'oxydase et d'uréase, ainsi que de réduire les nitrates.

En général, toutes les autres caractéristiques métaboliques (hydrates de carbone, protéines, acides aminés, acides nucléiques) sont négatives.

Certains traits distinguent les nouvelles espèces, comme l'absence d'enzyme réduisant les nitrates chez ***B.VULPIS*** et les réponses négatives de ***B. PAPIONIS*** au test de l'oxydase.

De plus, le manque de tests biochimiques peut entraîner une identification erronée comme psychrobacter phenylpyruvicus (anciennement moraxella phenylpyruvica).

De la même manière, ***B. MICROTI***, qui se distingue par ses capacités métaboliques extrêmement étendues, a été d'abord identifiée comme **ochrobactrum** en raison de son profil biochimique (API 20 NE).

Des méthodes plus précises (utilisant des plaques de 96 puits ; système micronaut) permettent d'identifier un typage métabolique des différentes espèces de *Brucella*,

En se basant notamment sur les profils :

- « h-hydroxyproline-beta-naphthylamide (h-hydroxyproline-bna +) »
- « acide d-glutamique-gamma-4-nitroanilide (glu(pna)-oh) » ;
- « acide l-pyroglutamique 4-nitroaniline ».

Les espèces atypiques sont situées à proximité *de* ***B.CANIS, B. OVIS***, ainsi que des espèces marines ***B. CETI*** et ***B. PINNIPEDIALIS***, selon ce système.[19]

| Espèces | Oxydase | Production d'$H^2S$ | Dépendance au $CO^2$ | Profil d'agglutination | | Croissance sur colorants | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A | M | Thionine | Fuchsine |
| *B. ceti* | (+) | - | - | + | (-) | (+) | (+) |
| *B. pinnipedialis* | (+) | - | + | (+) | (-) | + | (+) |
| *B. inopinata* | Non décrit | + | - | - | +f | + | + |
| *B.microti* | + | - | - | (-) | (+) | + | + |
| *B. papionis* | - | - | - | + | - | - | - |
| *B. vulpis* | - | - | - | + | - | + | + |

**Tableau 5 : Principales caractéristiques phénotypiques des espèces de *Brucella* décrites depuis 1990[20].**

## 2-Classifications :

Les brucelles appartiennent au groupe des **parvobactéries**, à la classe des alpha-2 protéobactéries, comme les genres bactériens **ochrobactrum**, agrobacterium, bartonella, rickettsia, à l'ordre des rhizobiales, et à la famille des ***BRUCELLA*CEAE** et au genre *Brucella*.

Elles se déclinent en 12 espèces. Certaines espèces sont connues pour être pathogènes pour l'homme et se subdivisent en plusieurs **BIOVARS**, avec une pathogénicité variable[21.22]

| **Espèce de *Brucella*** | **L'hôte préférentiel** | **Pathogénicité** |
|---|---|---|
| ***B.ABORTUS BIOVAR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9*** | Bovin domestique(BOSTAURUS), buffle (BUBALUSBUBALIS), bison (bison SPP), yak (BRUNNIENS), élan (CERVUS CANADENSIS), chameau (CAMELUS SPP) | Modérée |
| ***B.SUIS BIOVAR 1, 2, 3, 4*** | BIOVAR 1et 3 : porc domestique (SUSSCROFA DOMESTICUS) et sauvage (Sus SCROFA) BIOVAR 2 : sanglier (Sus SCROFA), lièvre (L.EUROPAEUS) BIOVAR4 : CARIBOUETRENNE (RANGIFER TARANDUS) BIOVAR 5 : rongeur sauvages | BIOVAR 1, 3,5 : forte BIOVAR 2 : très faible BIOVAR 4 : modérée |
| ***B.MELITENSIS BIOVAR 1, 2, 3*** | Ovin (OVIS SPP), CAPRI (Capra SPP), bovin, chamois (RUPICAPRA RUPICAPRA), bouquetins (Capra ibex) | Forte |
| ***B.CANIS*** | Chien (CANIS LUPUS FAMILIARIS) | Faible |
| ***B.MICROTI*** | Campagnol (MICROTUS ARVALIS) | Inconnue |
| ***B.OVIS*** | Ovin | Nulle |
| ***B.NEOTOMAE*** | Rat du désert (NEOTOMA LEPIDA) | Inconnue |
| ***B.CETI, B.PINNIPEDIALIS*** | Cétacés et pinnipèdes | Faible |
| ***B.PAPIONIS*** | Babouin (Papio SPP) | Inconnue |
| ***B.INOPINATA*** | HUMAIN, GRENOUILLES | Inconnue |
| ***B.VULPIS*** | Renard roux (VULPES .VULPES) | Inconnue |

**TABLEAU 6 : ESPÈCES DE *BRUCELLA* ET LEURS HÔTES DE PRÉFÉRENCE [23]**

## 3- culture de bactérie *Brucella* :

### 3.1-Conditions de culture de bactérie *Brucella* :

Il est nécessaire de procéder à l'isolation des *Brucella* à partir des produits pathologiques dans un laboratoire équipé du niveau (P3) de sécurité biologique.

Il est essentiel d'utiliser des milieux de culture enrichis et une atmosphère contenant entre (10 et 15%) de CO2 pour certains biotypes.

La croissance de ces bactéries requiert la présence de thiamine, de niacinamide et de biotine, tandis que certaines souches nécessitent également l'ajout de sérum dans le milieu de culture. Pour certaines espèces, leur croissance est encouragée par le sérum, le sang ou

L'érythritol. Cependant, l'hémine et le NAD ne sont pas nécessaires pour la culture de *Brucella*. On utilise la croissance avec différentes concentrations de colorants (thionine, fuchsine) pour déterminer les biotypes de *Brucella*.

Les *Brucella* sont favorables à des pH allant de 6,6 à 7,4 (PH optimal 6,8) et à une température idéale de 34 C[24].

## 3.2- Culture de bactérie *Brucella* :

La culture est l'étalon-or pour le diagnostic en laboratoire de la brucellose.

Cependant, en raison des besoins nutritionnels complexes, la culture de ces bactéries spécifiques est extrêmement difficile. [25/26].

Les brucelles sont isolées par hémoculture, mais peuvent également être isolées à partir d'autres échantillons tels que la moelle osseuse,

Le liquide céphalo-rachidien ou le pus de foyer. Sa culture optimale est de 37° C, mais les cultures sont petites, restent lentes et nécessitent plusieurs jours, et ensemencé sur un gélose au sang cuit ou gélose chocolat. [27/28]

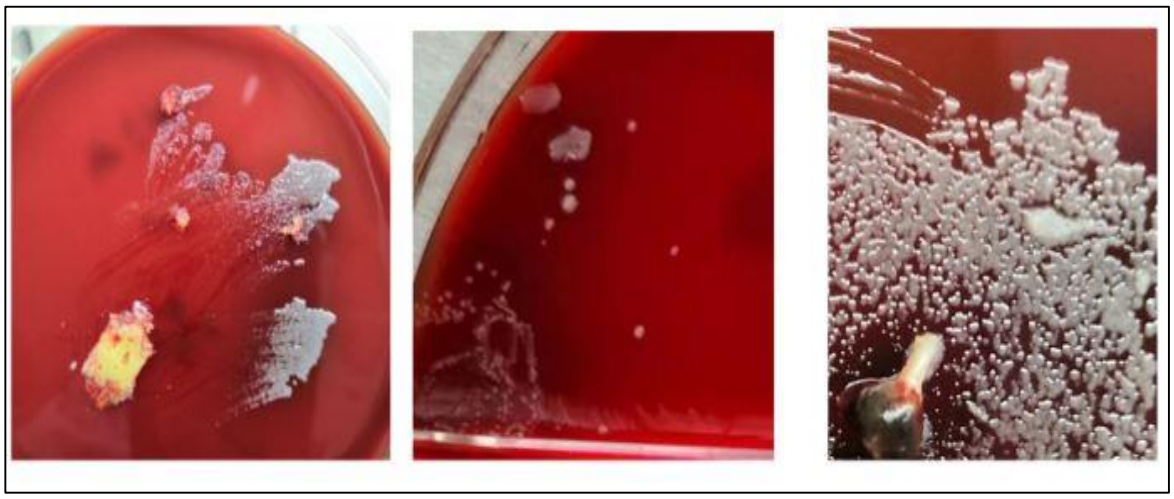


**FIGURE 6 : CULTURATION DE BACTÉRIE *BRUCELLA*[29]**

## 4 - Étude de la pathogénicité de *Brucella* :

*Brucella* SPP. Sont capables d'infecter des cellules phagocytaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles polynucléaires, ainsi que des cellules non-phagocytaires telles que les fibroblastes, les cellules épithéliales telles que les trophoblastiques.

En effet, la capacité de *Brucella* à se reproduire à l'intérieur de la cellule hôte, à s'adapter à des conditions environnementales pauvres en nutriments et en oxygène, à des pH acides et à échapper au système immunitaire de la cellule hôte est corrélée à sa virulence in-vitro. Néanmoins, l'utilisation de modèles animaux reste une étape cruciale vers une meilleure compréhension des facteurs de virulence bactérienne et de leurs rôles dans les interactions hôte/pathogène.

La première espèce de *Brucella* récemment décrite, ***B. MICROTI***, se développe dans les monocytes humains et dans les macrophages murins.

D'une part, le taux de réplication de ***B.MICROTI*** par rapport à celui d'une souche classique telle que ***B.SUIS*** a augmenté dans les modèles d'infection cellulaire.

D'autre part, des mortalités de souris ont été rapportées pour la première fois après l'injection de ***B.MICROTI*** intra-péritonéale.

De plus, une progression plus efficace a été constatée dans un modèle cellulaire de macrophages lors d'infections par une autre souche atypique proche de ***B. INOPINATA,*** également isolée à partir d'anoures. Ces caractéristiques particulières ont conduit à étudier plus en détail ces espèces atypiques de *Brucella* qui ont également une meilleure capacité d'adaptation aux environnements acides que les souches classiques.

La présence d'un système GAD actif chez ***B. MICROTI*** a été découverte. Ce système permet aux bactéries de survivre à un pH de 2,5 et contribue à la réussite de l'infection orale des souris.

De plus, un deuxième système **AR2-Q,** dépendant de la glutaminase, a été découvert.

Il est fonctionnel chez ***B. MICROTI*** et d'autres espèces atypiques de *Brucella*, mais absent chez les espèces classiques ; son activité semble être liée au système **GAD.**

La présence de ces systèmes peut favoriser la persistance de ces espèces dans certaines conditions. La réalisation d'infections expérimentales de *Brucella* chez l'animal présente un risque biologique élevé pour les manipulateurs, nécessitant l'accès à des installations de soins très coûteuses et des protocoles stricts de sécurité biologique.

Un enjeu crucial pour améliorer la compréhension des interactions hôte/pathogène est la recherche de modèles alternatifs in vivo.

Un protocole d'infection expérimentale d'embryons de poulet avec l'espèce ***B.MICROTI.*** Ces données suggèrent que les poulets peuvent fournir un nouvel outil pour mieux comprendre la pathogénicité de *Brucella*, même s'ils ne sont pas des mammifères.
Enfin, il a été rapporté que GALLERIA MELLONELLA et les planaires étaient utilisés comme modèles d'infection de *Brucella*, et qu'ils pourraient constituer d'autres modèles alternatifs d'intérêt.[30]

## 5 - Propriétés biologiques de bactérie *Brucella* :

### 5.1- Résistance et sensibilité dans l'environnement :

Les *Brucella* survivent à la congélation et à la décongélation et peuvent survivre jusqu'à quatre mois dans le lait, les urines, l'eau et les sols humides dans des conditions environnementales normales.[31]
En effet, *Brucella* peut survivre plus de huit mois dans un avorton à l'ombre, deux à trois mois dans un sol humide, trois à quatre mois dans les fèces et plus de six mois dans les fosses à purin. [32]
Cependant, les brucelloses sont sensibles à la chaleur et sont détruites par la pasteurisation. Les matériaux contaminés peuvent être désinfectés à l'aide d'une vapeur à haute pression.[33]

### 5.2 - Résistance et sensibilité aux antibiotiques :

In-vitro. Les macrolides sont modérément actifs, avec **l'AZITHROMYCINE** comme le plus actif. Le chloramphénicol n'a pas d'activité active. En fonction des souches testées, l'activité du **COTRIMOXAZOLE** varie.

Il existe des preuves de l'activité bactéricide des aminosides (**streptomycine**), des **tétracyclines** et de la **rifampicine** contre la bactérie *Brucella*,

Ainsi que de la supériorité de leurs combinaisons thérapeutiques par rapport à la monothérapie. En conséquence, il diffère de **la rifampicine**, **La streptomycine** a une faible activité intracellulaire par rapport à son activité extracellulaire.
La résistance acquise à ces antibiotiques est peu courante en clinique.
Enfin, bien que la **FLUOROQUINOLONE** ait montré leur efficacité in-vitro, elles sont inefficaces vivo.[34]

### 5.3 - Résistance et sensibilité aux antiseptiques :

La *Brucella* est tuée par la majorité des désinfectants actifs contre les bactéries Gram négatifs.

Par conséquent[35], la désinfection des locaux nécessite un traitement chimique, En 2 semaines, le xylène (1 ml/l) et les cyanamides calciques (20 kg/m3) sont efficaces sur le lisier. De plus, un traitement d'une heure avec de l'hypochlorite de sodium (2,5 %), de la soude caustique (2,3 %), de la chaux éteinte (20 %), ou d'une solution de formaldéhyde (2,0 %) est efficace pour détruire les ***Brucella*** sur les surfaces contaminées(*Maurin, 2005.pdf,* s. d.).

# Chapitre 03 : Brucellose animale

## 1-Animale infectée par la brucellose :

La brucellose touche une grande variété d'animaux, à commencer par les animaux d'élevage, en particulier les ruminants **(**bovins, ovins et caprins), les chiens, les chameaux, les porcs, certains rongeurs et les mammifères marins (dauphins, phoques et certain**s** poissons de rivière).

Chaque espèce animale est infectée par un type de bactérie *Brucella*, comme suit :

Bovins **(*B. ABORTUS*)**, ovins **(*B. OVINS*)**, caprins **(*B. MELITENSIS*)**,

Porcins **(*B. suis*),** chiens **(*B. CANIS*),** camélidés **(*B. ABORTUS*)**, rats du désert **(*B. NEOTOMAE*),** souris des champs **(*B. MICROTI*)**, phoques **(*B. PINNIPEDIALIS*),** cétacés **(*B. CETI*),** singes **(*B. PAPIONIS*)**, renards **(*B. VULPIS*)**.[36]

Cependant, certaines espèces peuvent être infectées par d'autres espèces de *Brucella* non mentionnées. Par exemple, les ovins sont également infectés par ***B. MELITENSIS***, ce qui n'est donc pas définitif.

| Espèce | Biovars | Répartition géographique principale | Hôte animal habituel |
|---|---|---|---|
| *B. abortus* | 1 à 6, 9 | Ubiquitaire | bovins, ongulés sauvages |
| *B. melitensis* | 1 à 3 | Bassin méditerranéen, Moyen orient | ovins, caprins, ongulés sauvages |
| *B. suis* | 1 et 3 | Amérique, Asie, Océanie | suidés |
| | 2 | Europe centrale et occidentale | suidés et lièvres |
| | 4 | Amérique du Nord, Russie | rennes |
| | 5 | Russie | rongeurs sauvages |
| *B. canis* | - | Ubiquitaire (notamment Amérique du sud) | chiens |
| *B. ovis* | - | Bassin méditerranéen | ovins |
| *B. neotomae* | - | Utah (Etats-Unis) | rats du désert |
| *B. ceti* | - | Océans Atlantique et Pacifique, mer du Nord, mer Méditerranée | cétacés (dauphins, baleines, marsouins) |
| *B. pinnipedialis* | - | | pinnipèdes (phoques, otaries) |
| *B. inopinata* | 2 souches | Australie, Oregon (États Unis) | - |
| *B. microti* | - | Europe Centrale | canidés sauvages (renards), suidés, rongeurs sauvages |
| *B. papionis* | 2 souches | Texas (États Unis) | babouins (parc zoologique) |
| *B. vulpis* | 2 souches | Autriche | canidés sauvages (renards) |

**Tableau 7 : Caractères épidémiologiques des différentes espèces et différents BIOVARS du genre *Brucella* chez l'animale(PONSART ET AL., 2020)**

## 2-Manifestation clinique Chez les animaux :

Les symptômes de la brucellose diffèrent entre l'homme est l'animal.

Chez les animaux d'élevage, nous soupçonnons que la brucellose est présente en cas d'avortement.

Chez les bovins, l'avortement se produit généralement au cours de la deuxième moitié de la grossesse (accouchement prématuré ou complet de veaux morts ou faibles), et le placenta est très endommagé même lors des naissances ultérieures qui semblent normales. Les veaux nouveau-nés peuvent mourir peu de temps après où être faibles et porteurs de brucellose. L'avortement est également observé chez les ovins et les caprins, les camélidés et les porcs.

Chez les chiens, les avortements se produisent (au cours du dernier trimestre de la grossesse, mortinatalité ou échec de la grossesse)[37].



**FIGURE 7 : L'AVORTEMENT CHEZ LES BOVINES[38]**

Les symptômes sont les suivants :

- Dans les (bovins, ovins, caprins) :

- l'avortement.
- Baisse de la fertilité.
- orchites.
- Parfois perte d'appétit, dépression et fièvre.
- Baisse de la production laitière, provoque des mammites.

- Dans les porcs :

- L'avortement.
- Développe des orchites.
- Métrite.
- Abcès.

- Une boiterie.
- Une paralysie des membres postérieurs.
- Une spondylarthrite.

- Pour les Chiens :

- L'avortement.
- Des lésions oculaires, musculo-squelettiques, dermatologiques.[39]

## 3-Diagnostic de la brucellose :

Lorsqu'on étudie une maladie infectieuse ayant un impact économique important comme la brucellose, le diagnostic est une étape importante.

Le diagnostic de la brucellose est difficile, car la période d'incubation n'est pas constante et parce qu'il existe plusieurs stades de la maladie **(**aiguë, subaiguë, chronique) et parfois asymptomatique[40].

Le diagnostic de brucellose est confirmé par l'isolement de *Brucella* ou la sérologie.(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-b).

**Il existe de nombreuses méthodes de diagnostic :**

### 3.1-Diagnostic direct :

#### 3.1.1-Isolement et la culture :

L'isolement de *Brucella* en culture est le meilleur moyen de diagnostiquer la brucellose.

À cause de sa grande spécificité. Il est réalisé dans un laboratoire de niveau 3 (**p3**), dans des conditions particulières telles que (utilisation de milieux enrichis au sang, température optimale de 34 à 37°C, atmosphère enrichie à 10 % de CO2 pour ***B. ABORTUS***, temps d'observation prolongé des cultures).(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-b) .

Avec l'hémoculture, les cultures peuvent être également réalisées à partir de prélèvements divers tels qu'un LCR, une liquide synoviale, un pus articulaire, une biopsie disco-vertébrale ou osseuse, un prélèvement opératoire.

**Il présente toutefois plusieurs inconvénients :**

Il est moins pratique que le test de dépistage, il présente un risque de contamination, la croissance bactérienne est lente, il dépend du stade de l'infection (la sensibilité de détection est plus élevée chez les patients souffrant d'infections aiguës et plus faible chez les patients souffrant d'infections chroniques).

L'utilisation d'antibiotiques avant le diagnostic affecte le résultat, la quantité d'agents pathogènes dans les échantillons cliniques joue un rôle.

Les méthodes utilisées pour la culture et la souche cultivée, par exemple ***B. MELITENSIS*** sont plus faciles à cultiver à partir d'échantillons cliniques que ***B. ABORTUS.***(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-b).

Pour l'isolement de l'organisme, les échantillons les plus fiables chez les animaux sont la rate et les ganglions lymphatiques au cours de l'autopsie.

Chez les animaux infectés, les meilleures sources d'isolement sont les écoulements utérins et les fœtus avortés. Sur les fœtus avortés, les échantillons de choix sont les contenus de l'estomac, de la rate, du foie, des poumons ainsi que les ganglions lymphatiques[41].

| | Incubation time | Requires blind sub-cultures | Sensitivity (disease stage) |
|---|---|---|---|
| Ruiz-Castañeda | 7–21 days | Yes | 70–80% (acute); <50% (chronic) |
| Lysis centrifugation | 2–4 days | No | >90% (acute); 70% (chronic) |
| Bone marrow culture | 4–7 days | Depends on method and media used | 97% (acute); 90% (subacute); 50% (chronic) |

**TABLEAU 8 : MÉTHODES DE DIAGNOSTIC AVEC LEURS PROPRIÉTÉS (MARÍA PÍA FRANCO, MAXIMILIAN MULDER, ROBERT H GILMAN, HENK L SMITS «HUMAN BRUCELLOSIS»)**

### 3.1.1.1-Hémocultures :

L'hémoculture est souvent efficace dans la phase aiguë et est utilisée en cas de fièvre et de foyers secondaires. Elle permet d'identifier l'espèce bactérienne, **les BIOVAR** et la sensibilité aux antibiotiques, L'identification se fait par des caractéristiques biochimiques.

Dans le cas des milieux conventionnels, la croissance de *Brucella* est lente entre 5 et 10 jours ou plus, mais la période peut être raccourcie à moins de 5 jours en utilisant des systèmes automatisés.

Les résultats de la culture sont positifs dans le cas de la septicémie avec un pourcentage élevé de 80-70 %. Dans le cas des formes focalisées, il diminue à 20-45 %, surtout dans le cas des SPONDYLODISCITES, et diminue significativement en cas de traitement antibiotique à 25 %.(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-b).

**Quelques-unes des méthodes utilisées pour l'hémoculture de *Brucella* :**

**3.1.1.1.1-Méthode manuelle monophasique :**

Des flacons d'hémoculture étaient inoculés avec des échantillons de sang de patients, incubés à 35° C et examinés périodiquement pour détecter l'apparition d'une turbidité visible dans le bouillon de culture, ce qui indique clairement que les bactéries ou les champignons se sont multipliés dans le milieu et ont atteint une concentration élevée. C'est une méthode relativement imprécise.

**3.1.1.1.2-Méthodes bi-phasiques manuelles. "Fiole de CASTAÑEDA" :**

Une fiole bi-phasique ingénieusement simple et peu coûteuse a été conçue par **RUIZ-CASTAÑEDA.**

Un côté du flacon de culture est recouvert de gélose nutritive solide, puis un bouillon de culture approprié, tel que du sérum-dextrose ou un milieu à base de peptone de haute qualité, est versé. Après avoir inoculé le sang du patient et, éventuellement, ses échantillons de moelle osseuse, ses exsudats, ses tissus broyés ou d'autres échantillons cliniquement pertinents, on ajoute 10 % de CO2. Le flacon est ensuite fermé hermétiquement, incliné pour baigner la lamelle de gélose avec le mélange sang-milieu, et incubé à 35° C en position debout. Les flacons sont examinés toutes les 48 heures pour détecter l'apparition de colonies bactériennes sur la surface de la gélose, la turbidité du bouillon, ou les deux. Si aucun signe de croissance n'est observé, les flacons sont à nouveau inclinés et incubés, en répétant la séquence pendant au moins 35 jours.



**FIGURE 8 : MÉTHODES DE DIAGNOSTIC FIOLE DE CASTAÑEDA( MARÍA PÍA FRANCO, MAXIMILIAN MULDER, ROBERT H GILMAN, HENK L SMITS «HUMAN BRUCELLOSIS»)**

### 3.1.1.1.3-Méthode interne de lyse-centrifugation :

Un échantillon de sang, héparine, est soumis à une lyse osmotique et les bactéries sont séparées du lysat sanguin par centrifugation, suivie de l'ensemencement du sédiment sur des plaques d'agar.

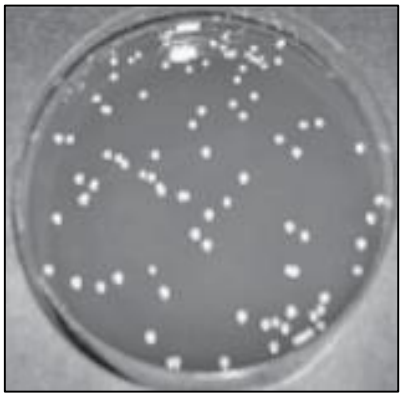


**FIGURE 9 : MÉTHODES DE DIAGNOSTIC AVEC LYSE-CENTRIFUGATION[42]**

### 3.1.1.1.4-Systèmes automatisés d'hémoculture :

En utilisant un automate, qui se caractérise par sa rapidité, l'approche diagnostique actuelle repose sur la détermination de l'activité métabolique des micro-organismes par la détection d'une concentration croissante de CO2 ou d'une réduction de la teneur en oxygène dans les flacons d'hémoculture au-dessus du niveau du liquide.

De plus, les altérations de la composition du gaz peuvent être détectées avant que le milieu ne devienne trouble.

Il s'agit également de nombreux instruments automatisés qui agitent mécaniquement les flacons aérobies en incubation, de manière continue ou intermittente, afin d'exposer les bactéries à l'oxygène et à des nutriments frais et de faciliter le dégagement de CO2[43].

### 3.1.2-Méthode moléculaire (NATTS) ou PCR :

La méthode moléculaire **NATTS** (Tests d'amplification de l'acide nucléique) ou **PCR**

Elle est considérée comme l'une des méthodes les plus efficaces pour détecter la brucellose,

- Il existe plusieurs **méthodes PCR,** par exemple (PCR interne ; PCR nichée ; immun-o-essai enzymatique PCR (PCR-EIA) en format microplaque ; PCR en temps réel ; RT-PCR (quantitative) ; PCR en temps réel multiplexe (M-RT-PCR).[44]
- Il se caractérise par sa rapidité (quelques heures) et sa précision et peut même être appliqué à des échantillons de mauvaise qualité.

- Il peut être utilisé sur plusieurs échantillons tels que le sang, le lait, les suppurations ou les biopsies de tissus dans les formes focales de brucellose.
- Les gènes cibles utilisés pour le diagnostic direct sont principalement

  **Le gène BCSP31** qui code la protéine **31 KDA** de la membrane externe (**gènes omp31, omp2, omp28**). **L'ARNr 16 S**. La région **16 S-23 S** et la séquence d'insertion **IS711**, dont il existe plusieurs copies dans le génome de *Brucella*(Di Bonaventura et al., 2021; Khurana et al., 2021).

La plupart des tests **PCR** utilisés sont spécifiques au genre et ne permettent pas d'identifier l'espèce en cause (Maurin, 2005). Toutefois**, la PCR en temps réel a** été optimisée pour détecter différentes régions du génome de *Brucella*.

**- Les méthodes moléculaires utilisées pour identifier la *Brucella* au niveau de l'espèce et pour le génotypage comprennent :**

1) **Un test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH)** :
   Ciblant une région partielle du gène de l'ARNr 16 S avec une détection rapide et précise de toutes les espèces pathogènes pour l'homme.
2) **Un nouveau test PCR basé sur le gène RECA** :
   Capable de différencier ***BRUCELLA*** **SPP**. De l'espèce apparentée **OCHROBACTRUM SPP**.
3) **le test "AMOS PCR"** :
   Utilisé pour différencier quatre espèces de *Brucella*, à savoir ***B. ABORTUS, B. MELITENSIS, B. OVIS,*** et ***B. SUIS*** et les souches vaccinales.
4) **le test PCR multiplex de l'échelle de Bruce** :
   Qui s'est avéré capable d'identifier et de différencier avec précision les isolats de référence et les isolats vaccinaux avec une reproductibilité élevée.
5) **le séquençage du génome entier par l'identification de SNP :**
   Spécifiques permettant de différencier cinq espèces différentes de *Brucella.*(Di Bonaventura et al., 2021).

**L'inconvénient de PCR** :

Il est cher et difficile à fournir et à utiliser en raison de ses conditions particulières.

En plus, la présence d'inhibiteurs de l'ADN polymérase dans les échantillons cliniques ou la contamination du laboratoire peuvent entraîner des résultats faussement négatifs.(Di Bonaventura et al., 2021; Maurin, 2005).

## 3.2-Diagnostic indirect :

Il s'agit de la méthode de diagnostic la plus courante, basée sur des techniques sérologiques. Pour la détection d'anticorps (anti LPS), dont certains sont utilisés dans la phase aiguë et d'autres dans la phase chronique.[45]

### 3.2.1-Techniques moins spécifiques :

#### 3.2.1.1-Sérodiagnostic de Wright (SAW) :

C'est la première technique sérologique décrite et reconnue par l'OMS comme technique de référence pour le diagnostic.

La technique d'agglutination en tube ou la séroagglutination de Wright (SAW).

Utilisée en tubes ou en plaques, elle est basée sur séroagglutination des anticorps IgM exactement dans les phases aiguës et subaigües 7 à 15 jours après l'infection et donne des résultats positifs avec des titres élevés.

Mais il est négatif en cas de personnes nouvellement infectées ou dans la brucellose chronique ou chez les personnes immunodéprimées.(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-a; Galińska & Zagórski, 2013)

#### 3.2.1.2-Réaction du rose Bengale ou épreuve à l'antigène tamponné (EAT) :

Un simple test d'agglutination (des anticorps IgM et IgG anti LPS), rapide, sensible, qui reste pendant longtemps positife dans lequel des gouttes d'antigène coloré (rose Bengale) et de sérum sont mélangées sur une plaque. Quelques minutes plus tard, toute agglutination résultante signifie une réaction positive. Il s'agit d'un excellent test de dépistage, mais il peut être trop sensible pour le diagnostic chez les animaux vaccinés[46].

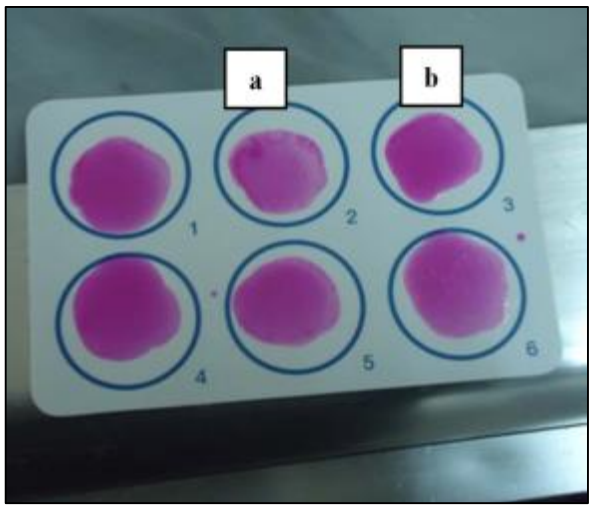



**Figure 10 : résultat de rose Bengale (a) Résultat positif ; (b) Résultat négatif(*SENSITIVITY_AND_SPECIFICITY_OF_VARIOUS_SEROLOGICAL.PDF*, S. D.)**

### 3.2.2-Techniques plus spécifiques :

#### 3.2.2.1-Méthode immun-o-enzymatique (ELISA) :

Le test ELISA est devenu un test standard pour le diagnostic de la brucellose sérologique. Il se caractérise par sa rapidité (4 à 6 heures) et sa spécificité. Il mesure les anticorps IgG, IgA et IgM dirigés contre le lipopolysaccharide (LPS). Il est utilisé à tous les stades (aigu, subaigu ou chronique). La fixation est visualisée par une réaction fluorescente, luminescente ou colorimétrique d'origine chimique ou enzymatique.(*franco2007.pdf*, s. d.; Maurin, 2005).

**Elle se déroule comme suit :**

Le sérum du patient est dilué en série et versé dans les puits, puis les plaques sont incubées. Après une étape de lavage, un anti-IgG, IgM ou IgA humain conjugué à une enzyme (généralement la phosphatase alcaline ou la peroxydase de Raifort) est ajouté.

Le substrat spécifique de l'enzyme est ensuite ajouté et, après une seconde incubation, la densité optique des puits est mesurée à la longueur d'onde appropriée[47].

**-Inconvénients de cette technique :**

**Les polysaccharides O** de *Brucella* sont similaires à ceux de **YERSINIA ENTEROCOLITICA** et d'autres bactéries. Cela entraîne des faux positifs qui faussent le diagnostic de la brucellose chez l'homme et l'animal. Ils sont également trop chers pour être utilisés à grande échelle dans les pays pauvres[48].




**Figure 11 : KITS ELISA POUR LA DÉTECTION DES ANTICORPS DE LA BRUCELLOSE**« VIRCELL, S.L.PARQUE TECNOLÓGICO DE LA SALUD,», S. D.

### 3.2.2.2-Immunofluorescence indirecte (IFI) :

Une technique de diagnostic efficace et rapide, spécifique, qui prend environ 2 à 3 heures. Détecte les IgG, IgM et IgA à l'aide d'anticorps antihumains marqués par fluorescence. Les réactions positives sont détectées à l'aide d'un microscope à fluorescence Il est utilisé dans la phase chronique parce qu'il reste positif pendant longtemps. ( ysegul Ulu Kilic, Gökhan Metan and Emine Alp« Clinical Presentations and Diagnosis of BrucellosisA », s. d..)

### 3.2.3-Test allergique -cutané :

Il s'agit d'une technique utilisée pour confirmer le diagnostic lorsqu'un diagnostic erroné est suspecté ou lorsque la technique de diagnostic sérologique n'est pas claire. Il s'agit d'une réaction sensible et spécifique qui détermine la réponse immunitaire cellulaire spécifique à l'administration sous-cutanée de l'antigène de *Brucella*.
La réaction consiste à injecter 0,05 à 0,1 ml de *Brucella* diagnostiquée par voie intradermique dans l'avant-bras. Les résultats sont lus après 24 et 48 heures.
Une réaction localisée peut prendre la forme d'une rougeur de taille variable, souvent ulcéreuse ou même nécrotique au centre de la modification.
Une réaction généralisée peut se manifester par une fièvre accompagnée d'une aggravation des symptômes généraux et focaux de la brucellose.
Il est important de se rappeler qu'il ne faut pas anticiper les tests sérologiques en effectuant un test cutané d'allergie, car cela donnera des résultats positifs pour les tests sérologiques.(Galińska & Zagórski, 2013; Smirnova et al., 2013).

## 4-Vaccination :

La vaccination est l'un des moyens les plus efficaces de réduire la brucellose et ses effets sur la santé publique et l'activité économique.
En effet, selon les statistiques, dans les élevages mixtes, la vaccination des bovins et des ovins a permis d'éliminer la maladie en **3,5 ans**, alors qu'il a fallu jusqu'à **16 ans** pour l'éliminer en ne vaccinant que les bovins.
Par conséquent, de nouveaux vaccins plus efficaces sont toujours en cours de développement afin de minimiser la maladie.[49] La vaccination systématique contre la brucellose est administrée par injection intramusculaire ou sous-cutanée et basée sur une souche atténuée de la bactérie *Brucella*[50].

## 4.1-Vaccins inactifs (anciens vaccins) :

Il se compose de corps bactériens inactivés de *Brucella* + d'un adjuvant.

**4.1.1-Vaccin H38 :**

Développée par **RENOUX en 1965,** composée d'une souche de ***B.MELITENSIS h38*** **+** un adjuvant de l'huile, utilisée chez les caprins, il donne une bonne protection après 2 injections. Mais pas suffisamment, en plus, provoque une purulence locale après la vaccination[51].

**4.1.2 -Vaccin 45/20 :**

Développée par **MCEWEN** obtenue après 20 passages de la souche 45/0 chez des porcs. Composé d'un mutant de ***B.ABORTUS*** virulent + un adjuvant de l'huile, il est moins efficace que le vaccin H38 et nécessite plus d'un rappel.(Milward, 1998). Mais il est instable et parfois dangereux.(Hou et al., 2019)

## 4.2 -Vaccins vivants atténués (le plus efficace) :

Vaccin vivant atténué comme les souches **(B.ABORTUS 19, RB51 et Rev1, B. suis s2)**, Chez les bovins, le vaccin utilisé est ***B. ABORTUS*** **souche19 (S19)** ou **souche RB51** et dans certains pays, **le vaccin S19** a été abandonné.(Olsen & Tatum, 2010)

chez les ovins et les caprins, le vaccin utilisé est ***B. MELITENSIS*** **souche Rev1.**(Khurana et al., 2021)

**4.2.1-VACCIN S19 :**

Le vaccin de référence dans de nombreux pays est le premier vaccin largement utilisé chez les bovins. Isolée en 1923 à partir du lait d'une vache ; c'est une souche virulente de ***B.ABORTUS*** atténuée spontanément à température ambiante pendant 1 an. Ne contenant pas d'adjuvants mais très efficace, il procure une immunité durable dans les bonnes conditions, selon un rapport du Laboratoire national des maladies animales. 65 % des animaux immunisés avec **le vaccin S19** n'ont pas été réinfectés, et les symptômes cliniques tels que l'avortement se sont réduits chez 35 % des animaux immunisés.(Hou et al., 2019). Ce vaccin peut provoquer un avortement s'il est pris pendant la grossesse. Le principal problème est que, bien qu'il soit très efficace, la présence de **LPS** avec **la chaîne O** provoque de produire des anticorps qui rendent difficile la distinction entre les animaux vaccinés et non vaccinés, ce qui pose des problèmes de diagnostic lors de l'élimination de la brucellose[52].

**4.2.2-VACCIN RB51** :

Développé par **G. SCHURIG**, composé de mutant atténué de la souche virulente de ***B.ABORTUS*.** Ne contient pas d'adjuvants, il est fabriqué de telle manière qu'il est exempt de la **chaîne O,** ce qui ne pose pas de problème de diagnostic.

Il est très stable et efficace. Après1 an de vaccination, il s'est avéré aussi bon, voire meilleur que **le vaccin s19**[53](Hou et al., 2019).

**4.2.3-VACCIN REV 1** :

Il s'agit d'une souche atténuée virulente de ***B.MELITENSIS***, ne contient pas d'adjuvants. Son efficacité s'élève est donne une prévention contre ***B.MELITENSIS*** et ***B.OVIS***, en plus donne une immunité durable. Il ne doit pas être pris pendant la grossesse, car il peut provoquer un avortement. Comme **vaccin S19** il provoque de produire des anticorps qui rendent difficile la distinction entre les animaux vaccinés et non vaccinés à cause de la présence de **la Chain O**, ce qui pose des problèmes de diagnostic.(Schurig et al., 2002).

**4.2.4-VACCIN B. SUI S S2 :**

Le vaccin B. suis S2 a été isolé en 1952 à partir d'un fœtus de porc avorté. **Le vaccin B. suis S2** a été isolé en **1952** à partir d'un embryon de porc avorté et produit à partir d'une souche atténuée de ***B. suis*** Ce vaccin ne contient pas d'adjuvants et est principalement utilisé pour protéger les porcs. Il est utilisé par voie orale.

Il confère une protection acceptable et présente certains avantages tels qu'un faible coût de production et une facilité d'utilisation, mais sa protection est inférieure à celle des **VACCINS S19** et **REV-1.**(Hou et al., 2019)

## 4.3-Vaccins en cours de développement :

De nouveaux vaccins sont actuellement testés en laboratoire à l'aide de protéines de *Brucella* **(BP26, OMP25, L7/L1)** et ont donné de bons résultats. Ils sont également sûrs, mais encore moins efficaces que les vaccins existants**.** Des études ont également montré que **le vaccin ADN** s'est avéré efficace au niveau du laboratoire, mais des essais sont encore en cours pour prouver qu'il est sûr et pour le tester en dehors du laboratoire.

## 5- Lutte contre la brucellose animale :

Certains pays ont réussi à éradiquer la brucellose ou au moins à en atténuer les effets, mais elle reste un problème majeur dans les pays en développement, notamment en raison de son impact sur plusieurs domaines sanitaires, économiques et sociaux. Il est donc

nécessaire de mettre en œuvre un programme de lutte contre la brucellose visant à éliminer la maladie ou au moins à en limiter la propagation en prenant plusieurs mesures.

**Certaines mesures peuvent contribuer à l'éradication de cette pandémie :**

- L'élimination de l'agent pathogène à sa source animale
- Améliorer la qualité des services vétérinaires et des laboratoires de diagnostic appropriés sur la base des normes adoptées par l'Organisation internationale de la santé animale (OIE).
- Développer et appliquer une législation vétérinaire et des politiques de santé animale appropriées, et adopter des programmes de contrôle et d'éradication efficaces.
- Diagnostic périodique des cheptels afin d'identifier les cas d'infection et de signaler rapidement les cas d'infection.
- Mise en œuvre de mesures de santé et d'hygiène pour les vétérinaires et tous les travailleurs médicaux ou les personnes en contact avec les animaux.
- Informer la population au risque de la maladie, en particulier la population rurale, et aux moyens de la prévenir par les médias modernes.
- La vaccination est la meilleure mesure préventive grâce au développement de nouveaux vaccins plus efficaces et à l'abattage des animaux infectés.
- La collaboration régional entre les pays et le partage des informations aux niveaux national et régionale afin de lutter efficacement contre la brucellose et de l'éradiquer.(Gr, s. d.).

# CHAPTER 04 : Brucellose humaine

## 1– Brucellose et l'infection :

### 1.1 - Les étapes d'infection par la brucellose :

Les neutrophiles et les macrophages ingèrent *Brucella*, qu'ils transfèrent ensuite dans les ganglions lymphatiques locaux. Si le système immunitaire de l'hôte ne peut contenir l'infection, la bactérie se développe entre une et trois semaines après l'exposition.

Les bactéries peuvent alors se propager à grande échelle à partir des tissus lymphoïdes locaux, soit via le transfert dans les cellules phagocytaires, soit via le flux sanguin extracellulaire, mais ces mécanismes de dispersion sont inconnus.

Les bactéries peuvent se trouver dans des organes ciblés tels que les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, la moelle osseuse et, plus précisément, les organes reproducteurs des animaux. La multiplication de *Brucella* est fortement stimulée par la présence de **méso-érythritol** dans les testicules et les vésicules séminales des taureaux, chèvres et verrats,

Ainsi que dans les produits de conception des ruminants et des truies gravides. Ce facteur, qui affecte la localisation des bactéries dans les organes reproducteurs n'est pas présent chez l'homme.[54]

En résumé, on ne sait pas encore clairement expliquer l'origine des divers symptômes chez les patients atteints de brucellose. Cependant, il est indéniable que l'augmentation de la réplication de *Brucella* chez l'hôte est principalement due à sa capacité à éviter les mécanismes de "décomposition" cellulaire et à proliférer dans les macrophages, ainsi que dans d'autres pathogènes intracellulaires.

*Brucella* se reproduit dans les macrophages après la destruction par les neutrophiles après phagocytose. De plus, la bactérie échappant aux mécanismes extracellulaires humoraux de défense de l'hôte comme le complément et les anticorps, la survie dans ces derniers permet l'établissement d'infections chroniques.[1]

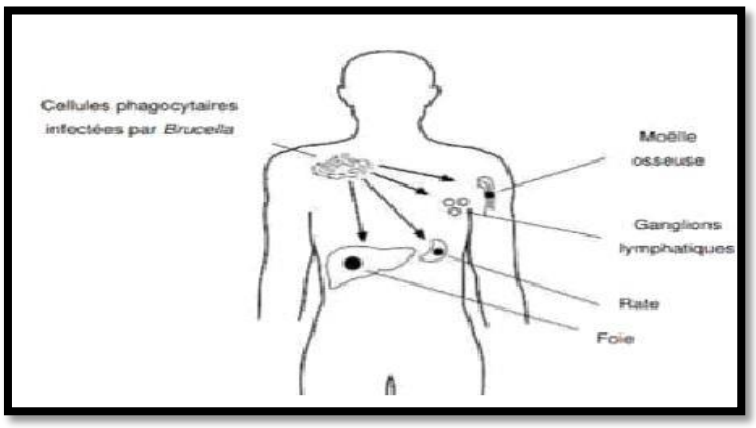



**Figure 12 : Invasion de *Brucella* dans l'organisme humaine**[55]

## 1.2 – Les types de brucellose qui infect l'Homme :

| Espèce de ***Brucella*** | Pathogénicité pour l'homme |
|---|---|
| ***B.ABORTUS BIOVAR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9*** | Modérée |
| ***B.SUIS BIOVAR 1, 2, 3, 4*** | **BIOVAR** 1, 3,5 : forte<br>**BIOVAR** 2 : très faible<br>**BIOVAR** 4 : modérée |
| ***B.MELITENSIS BIOVAR 1, 2, 3*** | Forte |
| ***B.CANIS*** | Faible |
| ***B.MICROTI*** | Inconnue |
| ***B.OVIS*** | Nulle |
| ***B.NEOTOMAE*** | Inconnue |
| ***B.CETI / B.PINNIPEDIALIS*** | Faible |
| ***B.PAPIONIS*** | Inconnue |
| ***B.INOPINATA*** | Inconnue |
| ***B.VULPIS*** | Inconnue |

**TABLEAU 9 : ESPÈCES DE *BRUCELLA* ET LEURS PATHOGÉNICITÉ POUR L'HOMME [56]**

## 1.3 - Source d'infection :

### 1.3.1 - Animaux infectés :

#### 1.3.1.1 Sources de contagion :

*Brucella* peut être transmise de tout bovin infecté, qu'il soit malade ou apparemment sain, car il peut rester infectieux et porteur de germes tout au long de sa vie. Cependant, la contagiosité des individus infectés varie et est fréquemment intermittente. Elle est particulièrement cruciale pendant la période de reproduction, où la vidange de l'utérus de la femme enceinte est la période la plus risquée. Les bovins peuvent être contaminés par d'autres types d'animaux tels que les ovins, les caprins, les ruminants sauvages, les chiens et les ruminants sauvages. En général, toute espèce animale sensible à l'infection peut être la cause de la contamination d'un troupeau de bétail.[57/58]

**1.3.1.2 Matières virulentes :**

- **Contenu de l'utérus gravide :**

Le contenu de l'utérus gravide représente la matière virulente essentielle, qui est expulsée dans le milieu extérieur au moment de l'avortement ou lors d'une mise bas apparemment normale. Néanmoins, l'excrétion violente est temporaire. Dès la préparation de la femelle, l'excrétion commence par la liquéfaction du bouchon muqueux qui obture le col utérin. Elle atteint son apogée lors de l'expulsion des eaux fœtales, de l'avorton, du placenta et des lochies, et généralement disparaît chez les bovins au bout de 2 à 3 semaines.

Les sécrétions vaginales peuvent également contenir des bactéries (durant la période de chute, parfois pendant la chaleur).[3]

- **Le colostrum et le lait :**
  Sont éliminés par le germe dans 20 à 60 % des vaches qui ne présentent pas de symptômes de brucellose, et ce taux augmente jusqu'à 70 à 80 % après un avortement. Cependant, cette excrétion est temporaire (généralement limitée à quelques jours après la naissance) et discrète chez les bœufs (notamment importante après un avortement).[3]
- **Les sécrétions utérines** :
  Contamine l'urine, qui est souvent virulente pendant la période de mise bas.[3]
- **Sperme :**
  Même s'il n'y a pas de symptômes, les Brucelles peuvent être trouvées dans les organes génitaux du mâle et excrétées dans le sperme.[3]
- **Autres :**
  Les *Brucella* sont également présentes dans les produits de suppuration, également appelés hygromas, et parfois même dans les fèces, dans le cas des jeunes nourris avec du lait infecte. Les viscères infectés, tels que l'utérus, la mamelle et les tissus lymphatiques, peuvent être impliqués seulement dans la contamination humaine.[3]

**1.3.2 - Milieu contaminé :**

Lors de l'avortement ou de la mise-bas de femelles infectées, le milieu extérieur peut être largement contaminé. L'agent infectieux a une résistance qui joue un rôle essentiel dans l'épidémiologie de la maladie. La lutte contre la brucellose implique la destruction de l'avorton et d'autres substances virulentes, ainsi que la désinfection des lieux contaminés.[59]

## 2 – Mode de transmission :

### 2.1 - Transmission horizontale :

La transmission des germes de l'animal à l'homme est un exemple de ce mode de transmission. Elle peut se produire directement ou indirectement selon les méthodes suivantes :

- **La voie respiratoire** : dans les endroits d'élevage, la voie respiratoire est cruciale, car les animaux inhalent des aérosols infectieux réels pendant la période de mise bas, ou des microparticules virulentes suspendues dans l'air lors de l'échange de litière ou de transhumance.[60]

- **La mamelle** : la contamination lors de la traite d'un animal sain à partir du lait d'un animal infecté est la cause de nombreuses formes de mammites brucelliques. Cependant, ce mode de contamination n'a pas d'effet sur l'avortement brucellique.[6]
- **La voie cutanée :** les brucelles peuvent pénétrer facilement dans la peau saine et encore plus facilement dans la peau blessée. Les contacts répétés avec la litière, l'urine et les fèces peuvent irriter la peau des membres postérieurs, le périnée et la mamelle. En outre, il est observé chez les hommes, y compris les vétérinaires et les éleveurs, que leurs mains et bras sont souillés lors des mises basses.[61]
- **La voie digestive** : c'est la voie de pénétration la plus cruciale chez les animaux qui sont maintenus à l'extérieur. Par l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés par des substances virulentes, ainsi que par le léchage d'embryons et de produits d'avortement.[8]
- **La Voie conjonctivale :** l'instillation de 1 à 3 gouttes de culture est potentiellement infectieuse et peut entraîner l'avortement chez la vache.[8]
- **LA Voie vénérienne :** il est important de ne pas négliger la contamination sexuelle causée par le taureau convoyeur ou éliminateur de brucelles. Elle peut devenir cruciale en utilisant un sperme pour l'insémination artificielle. [62]

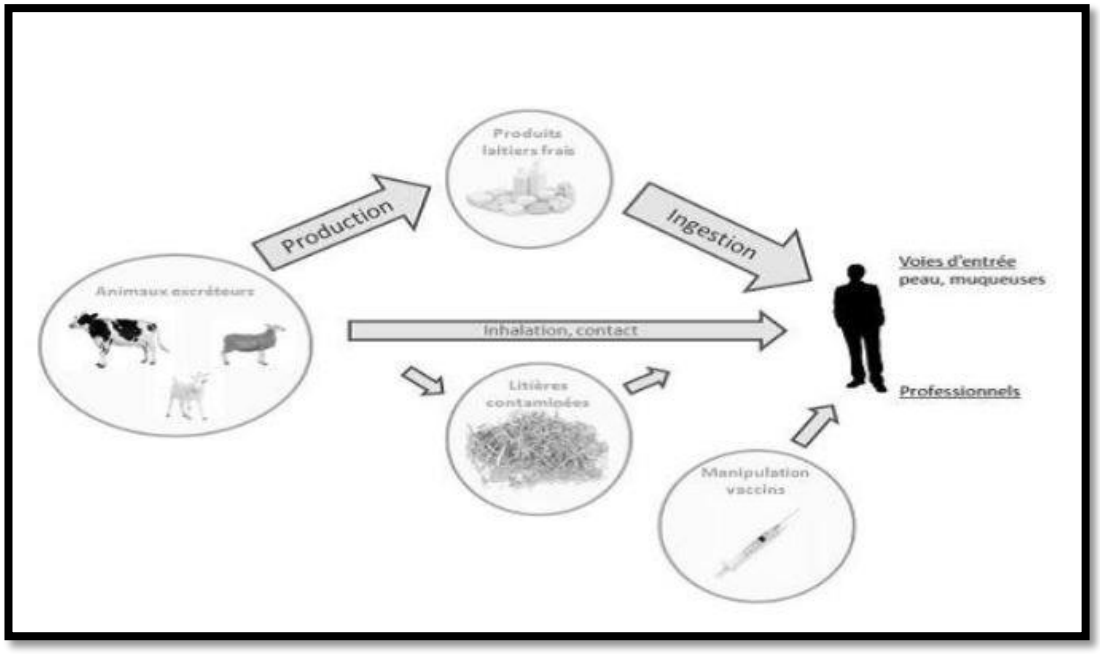



**Figure 13 : Voies de contamination de l'Homme par la brucellose**[63]

## 2.2 - Transmission verticale :

Elle peut se produire pendant la grossesse ou lors du passage du nourrisson dans la cavité pelvienne. En général, les jeunes sont plus résistants et se débarrassent de l'infection. Cependant, l'infection perdure jusqu'à l'âge adulte, chez 5 à 10 % des veaux nés de mères brucelliques, sans provoquer de réaction sérologique visible. Chez les jeunes femelles infectées, les symptômes cliniques (éventuel avortement) et la réaction sérologique ne se manifesteront qu'à la première gestation, voire plus tard. [64]

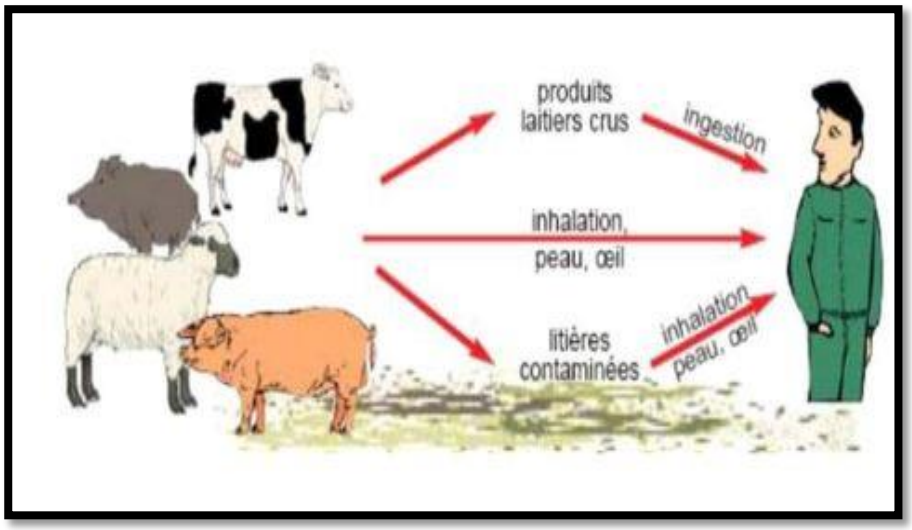



**Figure 14 : Voies de contamination de l'homme par la brucellose**[10]

## 3 – Immunobiologie de la brucellose :

### 3.1 – Immunité contre la brucellose :

La nature furtive de *Brucella* a été attribuée en grande partie à la structure du **lipopolysaccharide** lisse (**LPS**) à la surface de la cellule.

Il a été démontré que la présence de molécules d'acide gras allongées sur la partie A du lipide réduisait la toxicité du LPS de *Brucella* et atténuait la réponse immunitaire en servant d'agoniste **TLR4** médiocre, ce qui est cohérent avec la capacité de l'organisme à envahir avec une activation minimale de la cellule hôte. Cependant, les *Brucella* rugueuses, dépourvues de la partie **O-polysaccharide** du LPS, sont cytotoxiques pour les cellules macrophages. Bien qu'aucune analyse comparative des lipides A des organismes lisses et rugueux n'ait été effectuée, il n'y a aucune raison scientifique de supposer que la longueur des acides gras sera modifiée. En outre, l'éradication complète de l'activité cytotoxique en l'absence de **T4SS** plaide contre un rôle des **LPS** rugueux dans l'activité cytotoxique.

L'explication la plus simple à l'heure actuelle est que le **LPS** de *Brucella* est un faible agoniste de **TLR4**, tandis que **l'O-polysaccharide** joue un rôle déterminant dans le comportement furtif de l'organisme. En tant qu'inducteur de l'activité **PI3K**, on peut s'attendre à ce qu'une faible activation de **TLR4** réduise l'absorption, comme on l'a observé avec les *Brucella* lisses, alors que l'augmentation de l'absorption observée avec les *Brucella* rugueuses est cohérente avec une activité **PI3K** accrue et une réduction de la furtivité. Outre la faible activité agoniste du **LPS** de *Brucella*, l'organisme exprime de nouveaux facteurs immunorégulateurs qui suppriment la réponse immunitaire innée.

Le mécanisme a été élaboré pour certaines de ces protéines, comme la protéine contenant la **TIR** ou protéine **TIR** de *Brucella*, **TCPB/BTPA.** Comme les **TLR**, la **TCPB** contient un domaine **TIR** par lequel elle interagit avec l'adaptateur cytoplasmique **MYD88 LIKE/TIRAP**.

Une étude a conclu que la liaison de la **TCPB** empêche la liaison de **MYD88** à l'adaptateur **MYD88 LIKE/TIRAP**, accélérant ainsi la dégradation de l'adaptateur **MYD88 LIKE/TIRAP** et empêchant la signalisation des **TLR** et la production de cytokines pro-inflammatoires, Une autre étude a montré que **TCPB** interagit avec **MYD88** pour

empêcher les interactions en aval et court-circuiter l'activation régulée par les **TLR**. Bien que les mutants knock-out **DTCPB** ne présentent qu'un changement minime en termes de survie dans le modèle de souris de type sauvage, la réplication dans les macrophages est réduite à des moments tardifs (48 heures) après l'infection.

En outre, les données actuelles suggèrent que l'absence d'expression de la **DTCPB** entraîne un état élevé d'activation immunitaire qui réduit la survie globale de l'organisme. L'une des implications de cette hypothèse est que la **TCPB** peut agir sur des facteurs qui suppriment la réponse immunitaire innée.

Le mécanisme a été élaboré pour certaines de ces protéines, telles que la protéine contenant la **TIR** ou la protéine **TIR** de *Brucella*, **TCPB/BTPA.**

Comme les **TLR**, la **TCPB** contient un domaine **TIR** par lequel elle interagit avec l'adaptateur cytoplasmique **MYD88 LIKE/TIRAP**. Une étude a conclu que la liaison de la **TCPB** empêche la liaison de **MYD88** à l'adaptateur **MYD88 LIKE/TIRAP**, accélérant ainsi la dégradation de l'adaptateur **MYD88 LIKE/TIRAP** et empêchant la signalisation des **TLR** et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Une autre étude a montré que **TCPB** interagit avec **MYD88** pour empêcher les interactions en aval et court-circuiter l'activation régulée par les **TLR**. 29 Bien que les mutants knock-out **DTCPB** ne présentent qu'un changement minime en termes de survie dans le modèle de souris de type sauvage, la réplication dans les macrophages est réduite à des moments tardifs (48 heures) après l'infection.

En outre, les données actuelles suggèrent que l'absence d'expression de la **DTCPB** entraîne un état élevé d'activation immunitaire qui réduit la survie globale de l'organisme.

Une des implications de cette hypothèse est que la **TCPB** peut agir par l'intermédiaire de la protéine kinase B pour soulager l'inhibition de l'activité de la cible de la **RAPAMYCINE** régulée par le complexe de sclérose tubéreuse 1/2, afin de supprimer la réponse pro-inflammatoire régulée par **NF-KBE** et d'induire la production d'IL-10.

Pour ce faire, la **TCPB** doit augmenter la production ou la stabilité du phosphatidylinositol-3, 4,5 triphosphate, ce qui réduirait les niveaux de **phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate** et diminuerait les interactions avec la membrane plasmique pour soutenir la signalisation **TLR**.

Récemment, une seconde protéine **BTPB**, contenant des domaines structurels TIR, a été signalée comme interférant avec la signalisation **TLR** par l'intermédiaire de **MYD88** afin d'empêcher la maturation des **DC**. La redondance des fonctions de **TCPB/BTPA** et **BTPB** peut expliquer l'échec de l'identification de ces gènes immun-o-régulateurs à l'aide de simples cribles à transposons. L'interaction entre **BTPA/BTPB** et **MYD88** peut également expliquer l'augmentation substantielle de la survie de *Brucella* chez les souris **MYD88 / knockout**, contrairement aux souris knockout **TLR4/TLR2** chez lesquelles aucune augmentation substantielle n'a été observée par rapport au type sauvage. 67 L'absence de **MYD88** peut avoir un effet négatif sur la réponse pro-inflammatoire qui résulte d'une réduction du stress du RE et des réponses immunitaires innées induites par les **TLR**.[12]

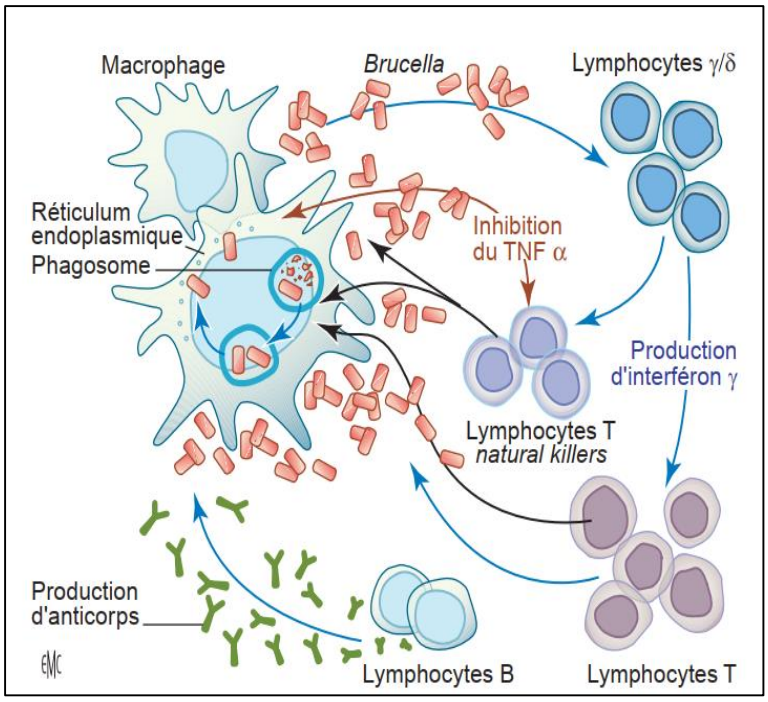



**FIGURE 15 : SCHÉMA RÉSUMANT LA PATHOGÉNIE DE LA BRUCELLOSE ET LA RÉPONSE IMMUNITAIRE DE L'HÔTE**(Ben Hamouda et al., 2007)

## 3.2 - Immunité protectrice contre les Brucella :

Les connaissances sur la protection contre l'infection proviennent d'un certain nombre de modèles animaux disparates, notamment les souris, les cobayes, les ruminants, les primates non humains et les humains. L'importance d'une réponse des cellules **T HELPER** de

Type 1 **(Th1)** contre *Brucella* est étayée par de nombreuses études et résumée ailleurs, en particulier les rôles des cellules **T CD4þ et CD8þ**, bien que ces résultats soient parfois

contradictoires. Les cellules tueuses naturelles jouent un rôle important chez certains hôtes, mais leur rôle s'est avéré minime dans le modèle murin.

Les expériences de transfert passif suggèrent que les anticorps **anti-LPS (O-polysaccharide)** peuvent contribuer à la protection, mais l'efficacité de la réponse immunitaire humorale des cellules **T HELPER** de type 2 **(Th2)** reste incertaine, et l'efficacité des vaccins rugueux contre *Brucella* contredit le rôle des anticorps **anti-LPS** dans l'immunité protectrice.

Les cytokines sont des acteurs clés de la protection contre la brucellose, régulant à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives**. L'IL-12** produite par les cellules **B** et les macrophages entraîne une réponse **Th1** et l'induction de l'interféron-gamma, qui active les macrophages. L'activité de **l'interféron-gamma** est maximisée par le facteur de nécrose tumorale-a produit par les macrophages et les cellules tueuses naturelles.

Des rapports indiquent également que l'induction dépendante de **l'IL-1** du facteur de stimulation des colonies augmente l'infiltration des neutrophiles et des macrophages dans la rate. Ce phénomène peut également expliquer le rôle de **l'IL-6** produite par les cellules **T**. Les **splénocytes** des hôtes infectés expriment des niveaux plus élevés **d'ARNm** pour **l'IL-2**, **l'interféron-gamma** et **l'IL-10** et des niveaux réduits **d'ARNm** pour **l'IL-4**, ce qui est cohérent avec une réponse **Th1**. L'augmentation de **l'IL-10** observée plus tard au cours de l'infection pourrait confirmer la capacité de *Brucella* à éviter la surveillance immunitaire, résultant de la répression d'une réponse **Th1** protectrice. 80 Il est intéressant de noter que les réponses immunitaires cellulaires et humorales contre des souches similaires de *Brucella* varient considérablement chez les hôtes sensibles. Cet aspect déroutant de l'immunobiologie de *Brucella* a posé d'importants défis dans l'identification de corrélats fiables de la protection immunitaire dans des systèmes d'animaux modèles.

La résistance à d'autres composants du système immunitaire inné (par exemple, le complément, les opsonines, les cellules phagocytaires, les lymphocytes innés, les cytokines et d'autres barrières) était dans la plupart des cas soupçonnée d'être inhérente à *Brucella* et de fournir une résistance passive aux mécanismes de destruction intracellulaire.

Toutefois, compte tenu de l'importance du **T4SS** pour le succès à long terme de l'infection, il est de plus en plus clair que les mécanismes de résistance ne suffisent pas à eux seuls à

assurer le succès de l'infection. Les *Brucella*, et d'autres pathogènes intracellulaires, modifient la réponse immunitaire innée dans le but immédiat d'établir une niche réplicative et une persistance à long terme.

Pour limiter l'immunité protectrice à long terme, l'organisme évite d'abord la réponse immunitaire innée en pénétrant furtivement dans les cellules de l'hôte. À partir de là, l'organisme contrôle certains aspects de la sécrétion des protéines, du trafic intracellulaire et de la réplication bactérienne, modifiant finalement le cours des réponses immunitaires innées et adaptatives.

L'échec de la protection à long terme contre l'infection par *Brucella* est le résultat d'une réponse immunitaire adaptative affaiblie, contrôlée en partie par une réponse immunitaire innée atténuée.

En tant qu'envahisseur furtif, *Brucella* pénètre dans la cellule hôte sans activation apparente de la réponse immunitaire innée par l'interaction des ligands **TLR**. Les souris knock-out et les animaux déficients en **TLR2** et **TLR4**, ou l'un et l'autre, présentent peu de changements significatifs dans la capacité à contrôler l'infection. En revanche, les cellules déficientes en **MYD88** supportent une augmentation de deux logs de l'infection bactérienne. Ce résultat peut s'expliquer par une redondance des fonctions de l'hôte.

Cependant, il peut également refléter le fait que l'objectif principal est la prévention de la réponse immunitaire adaptative à long terme plutôt que le sauvetage à des stades précoces de l'infection. L'évitement de la réponse immunitaire innée induite par l'hôte peut permettre à l'organisme de s'implanter, tandis que la stimulation ultérieure favorise la propagation de l'infection. La manipulation de la réponse immunitaire innée a été constatée pour au moins trois facteurs **TCPB/BTPA, BTPB** et **VCEC (figure 15).**

Bien que de nombreux autres effecteurs aient été identifiés, leur contribution à la survie du pathogène reste à démontrer.

Cependant, il semble clair que la *Brucella* de type sauvage dispose d'une batterie complète d'effecteurs et que tout retard dans la réponse immunitaire innée induit par ces protéines pourrait potentiellement être manipulé afin d'améliorer le potentiel de vaccins plus protecteurs et plus sûrs.[65]

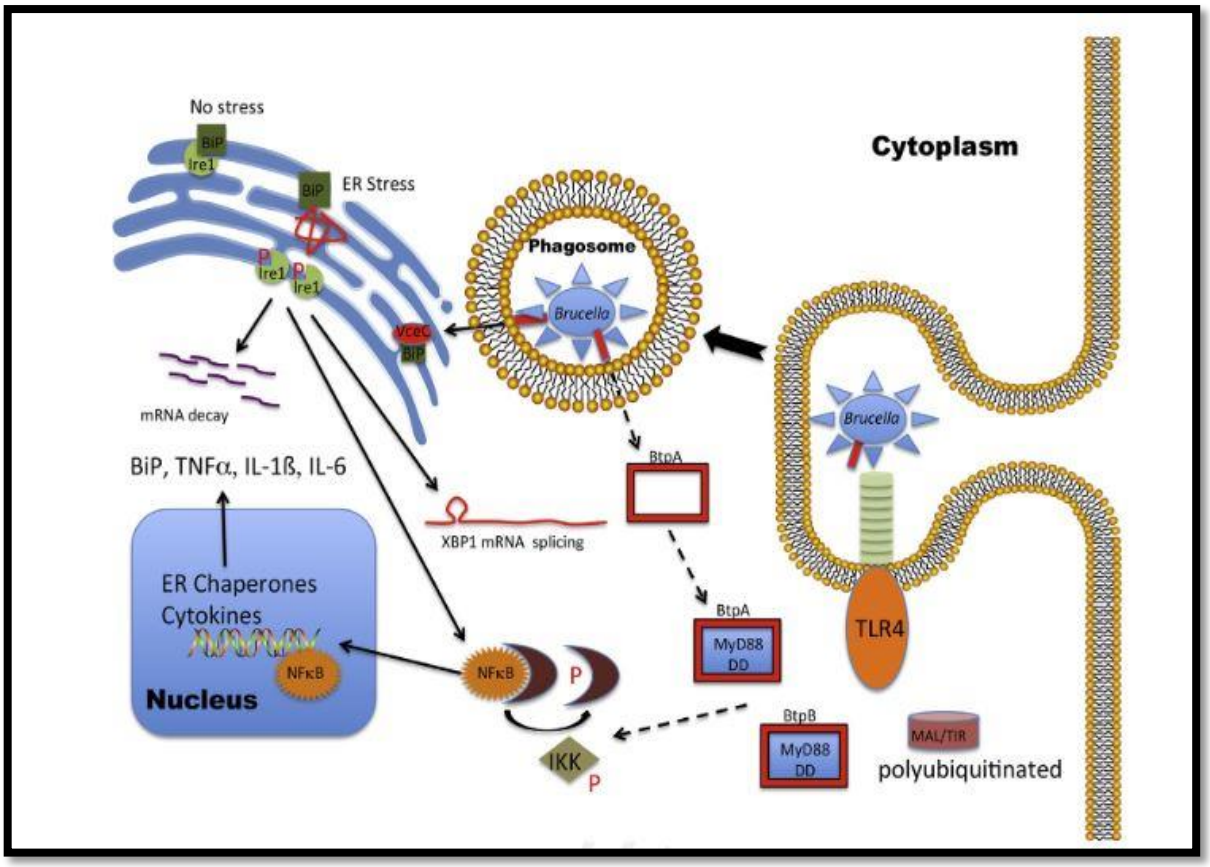



**Figure 16 : *Brucella* est bipolaire. *Brucella* inhibe et favorise à la fois une réponse immunitaire pro-inflammatoire[66].**

## 4 – Symptômes chez l'humain :

Il est possible qu'elles se manifestent de cinq jours à plusieurs mois après avoir été exposées à la bactérie. Les signes de la maladie se manifestent en trois phases différentes.[67]

### 4.1 - Brucellose aiguë septicémique de primo-invasion :

Les bactéries s'introduisent dans le corps. Cette phase survient après une incubation de 21 jours. Parfois, elle peut être extrêmement discrète, et même passer inaperçue (la maladie ne peut être détectée qu'à la deuxième ou à la troisième étape).

Il est possible d'avoir :

- Une hausse graduelle de la fièvre jusqu'à plus de 39° C, puis une baisse, avant de revenir quelques jours plus tard.

  Des sensations de frissons, des douleurs musculaires, des sueurs élevées ; Certaines femmes enceintes peuvent ressentir des douleurs abdominales

Des arthrites (inflammation des articulations telles que le genou...), des orchites (inflammation du testicule), des avortements ou des accouchements prématurés.

- On peut observer la présence de ganglions de grande taille (le médecin pourra également observer un gros foie et une grosse rate lors de l'examen clinique).
- La durée de ces symptômes varie de 10 à 15 jours. [68]

## 4.2 - Phase secondaire post-septicémique (ou subaiguë focalisée) :

Elle persiste pendant plusieurs mois et se localise dans les articulations et les os (vertèbres, hanches...) et se caractérise par des douleurs, des raideurs et parfois une légère fièvre. D'autres atteintes peuvent exister, mais elles sont moins fréquentes : système reproducteur, foie, cœur, méninges.[13]

- **Localisations ostéo-articulaires :**
  Elles représentent 69 à 75 % des brucelloses focalisées et présentes à tous les stades de la maladie ; les localisations ostéo-articulaires au cours de la brucellose sont très variées : (les arthrites aiguës périphériques uniques ou multifocales, les SACROI-LIITES, les ostéites, les SPONDYLODISCITES).
- **Localisations neurologiques :**
  Représentent environ 2 à 10 % des formes focalisées comme (méningo-encéphalite, méningite lymphocytaire hypo-glycorachique, méningo-myéloradiculite. D'abcès cérébraux cérébelleux).
- **Localisations cardiaques** :
  Représentent environ 1 à 2 % des cas, il peut s'agir de l'endocardite maligne ; péricardite ; myocardite.
- **Localisations génito-urinaires :**
  Il peut s'agir d'orchis épididymite unie ou bilatérale est très évocatrice. La pyélonéphrite aigue ; la prostatite Chez l'homme, mes chez la femme, un abcès tubo-ovarien, une salpingite, une endométrite ou une mammite.

**Localisation rare :**

- **Localisations hépatospléniques :** il peut s'agir de l'hépatite granulomatose spécialement dans la phase aiguë. l'hépato-splénite subaiguë hémorragique, l'ictère grave et la cirrhose.
- **Localisations pleuropulmonaires :** il peut s'agir de pneumonies, broncho-pneumonies, abcès du poumon.

- **Localisations digestives :** il peut s'agir d'iléite, colite, péritonite spontanée.
- **Localisations cutanées** : il peut s'agir de dermites ulcéreuses, érythémateuses, d'érythème noueux.(Chakroun & Bouzouaia, s. d.-a).

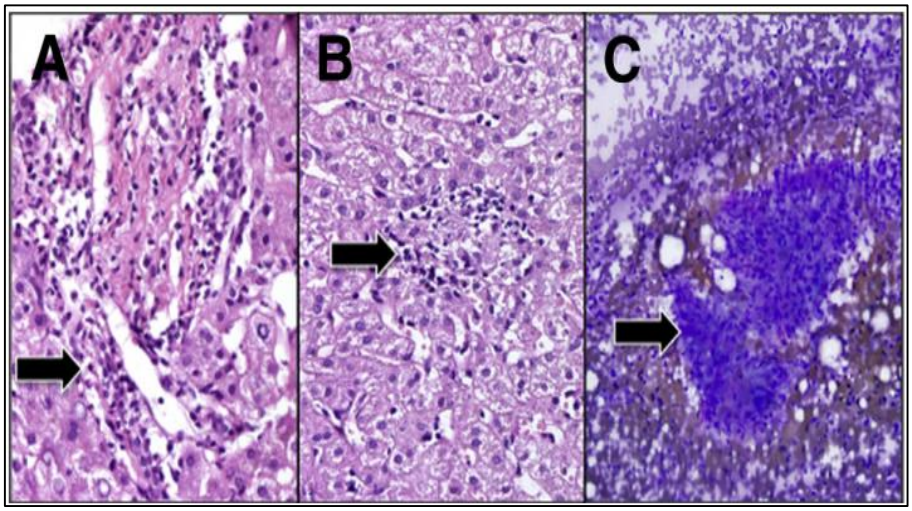



**Figure 17 : HISTOPATHOLOGIE hépatique et vertébrale de la brucellose humaine**[69]

## 4.3 - Phase tertiaire ou brucellose chronique :

On ne l'impose pas et elle se manifeste parfois très longtemps après la contamination. Il se distingue par des symptômes généralisés tels que le bégaiement généralisé, la sueur, les douleurs diffuses, les éruptions cutanées, ainsi que des manifestations locales telles que des dommages osseux, hépatiques et neurologiques. [13]

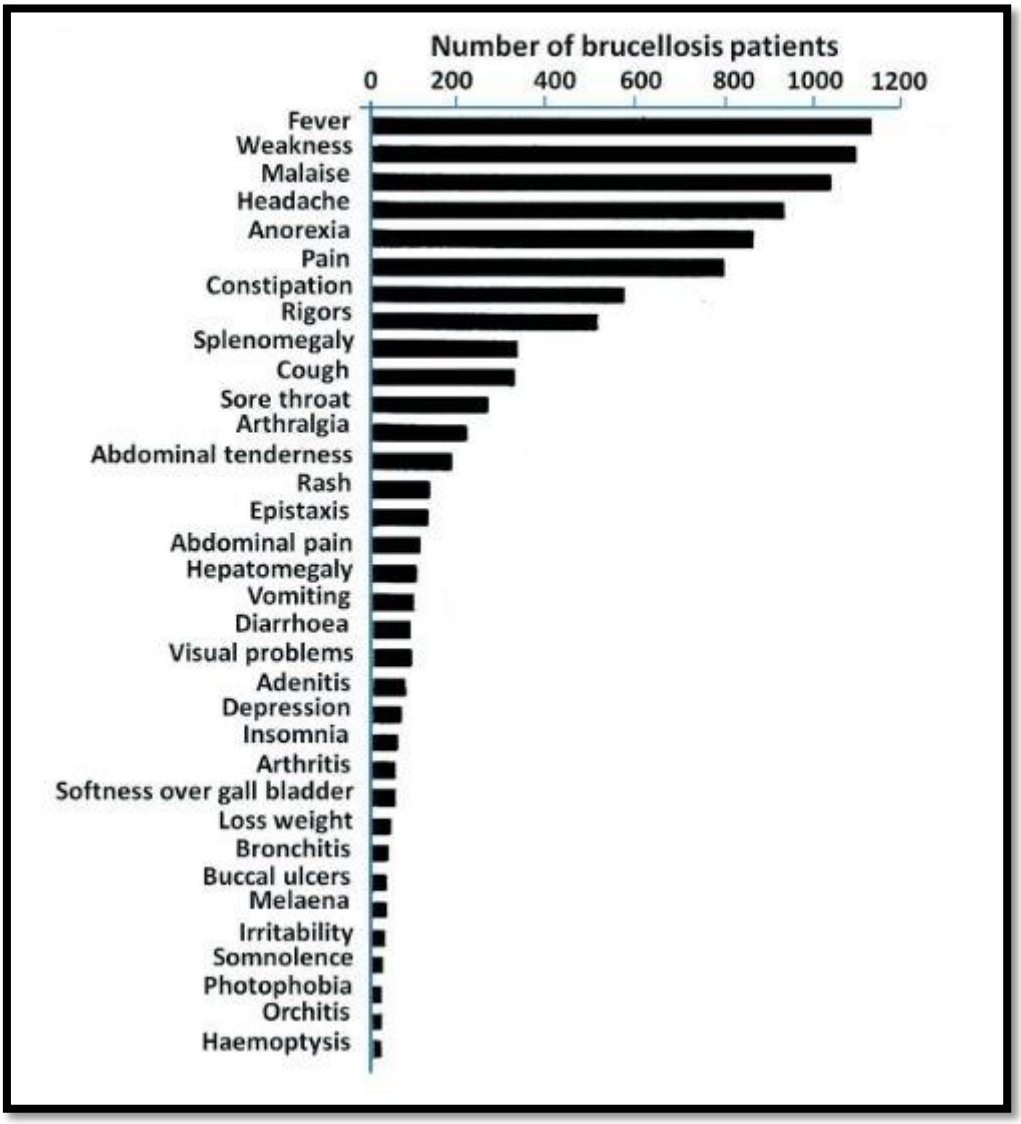



**Figure 18 : les 34 signes les plus fréquents de brucellose enregistrés chez 1500 patients dont la maladie était avérée**[70]

## 5 – Traitement :

Il est impératif de faire une déclaration de la maladie pour le traitement préventif. En outre, il est important de préserver la santé individuelle en consommant du lait et des produits laitiers pasteurisés.

Le port de gants et de masques en milieu rural et la vaccination professionnelle sont obligatoires.

Les antibiotiques à bonne diffusion intracellulaire sont utilisés pour le traitement curatif (**CYCLINES, RIFAMPICINE, AMINOSIDES "STREPTOMYCINE, GENTAMICINE", PHÉNICOLÉS, BACTRIM** et **FLUOROQUINOLONES)**.[71]

Voici quelques recommandations pour l'utilisation des antibiotiques :

Femme enceinte et enfant (hors du premier trimestre) : **RIFAMPICINE + BACTRIM.**

**DOXYCYCLINE** + **RIFAMPICINE** pendant 3 mois + **GENTAMICINE** pour l'endocardite brucellienne. Durant une période de 15 jours.

L'ostéo-articulaire est traité par **DOXYCYCLINE** et **RIFAMPICINE** pendant 3 à 6 mois, par aminoside pendant 15 jours, par chirurgie en cas d'abcès ou d'épidurite et parfois par immobilisation.

L'emplacement neuro-méningé : l'association de trois **ATB**. Au moins trois mois de **COTRIMOXAZOLE** et de **RIFAMPICINE**, puis quinze jours de **GENTAMICINE**. [14]

## 6 – Prévention :

-En ce qui concerne la prévention et la lutte contre la brucellose humaine, la pasteurisation du lait, la vaccination du bétail et l'élimination des animaux infectés sont des moyens de prévention à l'échelle mondiale.

De plus, pour les professionnels exposés à un risque élevé (chasseurs, fermiers, bergers, bouchers, personnes travaillant dans les abattoirs, vétérinaires, personnel de laboratoire).

Il est indispensable de surveiller systématiquement et de porter des protections lors de la manipulation d'embryons avortés, de placentas et de tout produit provenant du tractus génital féminin. En réalité, il est préférable de ne pas entrer en contact avec les animaux suspects de brucellose. Dans la population générale, la prévention de cette maladie repose essentiellement sur l'éducation, notamment la sensibilisation, afin d'éviter de consommer du lait et des produits laitiers non pasteurisés. [72/73]

-Parmi les autres mesures de prévention mises en place par le secteur de la santé vétérinaire, on peut citer la déclaration précoce et obligatoire des cas (par les personnes qui prodiguent des soins de santé ou par les laboratoires) à tous les niveaux de la santé publique et au niveau approprié du secteur de la santé vétérinaire.

La santé publique. Par conséquent, il est essentiel de signaler rapidement les conséquences épidémiques dans les pays où la déclaration individuelle des cas est impossible ou très limitée. Il sera également nécessaire de mener une enquête sur chaque cas, il sera également nécessaire d'enquêter sur chaque cas et chaque conséquence.

La brucellose humaine est considérée comme une maladie de catégorie 1 en Algérie, qui est soumise à une surveillance nationale et requiert une déclaration obligatoire auprès de l'autorité sanitaire nationale, conformément aux règles en vigueur.

En outre, il s'agit d'une maladie professionnelle qui peut être prise en charge. [74/75]

# Partie expérimentale

# Chapitre 01 : Brucellose animale

## 1 - Région d'étude :

L'étude a été menée dans la wilaya de **Médéa**, réputée pour son activité importante en matière d'élevage des bovins, d'ovins et de caprins.

Située dans l'Atlas tellien, la Wilaya de Médéa se distingue par son altitude et son relief ondulé, avec quelques plaines de faible étendue. Elle s'étend au sud jusqu'aux limites de hautes plaines steppiques. La wilaya est divisée en quatre zones géographiques principales.

- Tell montagneux : une région forestière, avec son relief marqué, son climat rude et sa faible densité de population, entoure la wilaya à l'Ouest et au Nord, depuis l'Ouarsenis jusqu'au massif de TABLAT.
- Le Tell Colline est un territoire de peuplement agricole situé au cœur de la wilaya.
- Les plaines de Tell : elles se trouvent à l'intérieur du Tell colline et sont principalement utilisées pour la culture des céréales, mais la polyculture est récemment mise en place.
- Le piémont méridional du Tell est un espace de transition vers les hautes plaines steppiques, avec une pluviométrie instable.

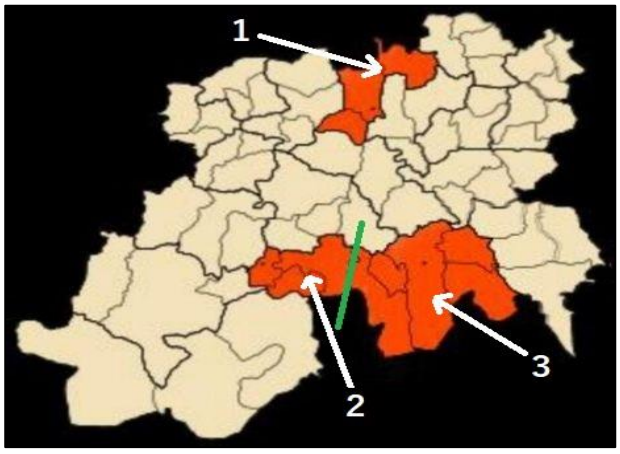



**FIGURE 19 : CARTE GÉOGRAPHIQUE DE LA WILAYA DE MÉDÉA**

Nos prélèvements ont été recueillis auprès de 7 répartis sur 3 régions entre mars 2024 et mai 2024.

1. La région d'EL OMARIA (OULAD IBRAHIM).
2. La région de KSAR EL BOUKHARI.
3. La région d'AIN BOUSSIF.

Avec l'aide de vétérinaires travaillant dans ces zones, un total de 37 prélèvements de sang ont été prélevés sur 3 types d'animaux (bovins, ovins, caprins), car nous soupçonnions que ces animaux étaient malades après avoir montré des symptômes de la brucellose comme :

- Avortement

- Inflammation et gonflements des articulations

- Diminution de la production de lait

## 2 – L'objectif de cette recherche :

1. Séroprévalence du brucellose animal dans la wilaya de Médéa
2. Identification des facteurs de risque

## 3-Échantillonnage et collection des donnes :

Avec l'aide de vétérinaires travaillant dans les zones susmentionnées, nous avons prélevé des échantillons sur les animaux suspectés d'être malades en prélevant du sang dans la veine jugulaire.



**FIGURE 20 : MATÉRIELLE D'ÉCHANTILLONNAGE (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

Après avoir extrait les échantillons, nous avons pris les informations pour chaque animal dont le sang a été extrait.

**Ces informations comprenaient :**

La date - la zone – nombre de cheptels – âge – histoire d'avortement – avortement et la mixité d'élevage.

## 4-Conservation et transportation :

Ces prélèvements ont été conservés à basse température (0 à 4 degrés) afin de maintenir la stabilité des prélèvements, puis ils ont été transférés au laboratoire de recherche situé à l'Université de Médéa.

## 5-Analyse de laboratoire :

### 5.1 Extraction du sérum :

Nous avons extrait le sérum en plaçant le sang dans la centrifugeuse et en le faisant circuler à une vitesse de 3200 cycles pendant 10 minutes.




**FIGURE 21 : LE PROCESSUS DE CENTRIFUGATION (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

Après avoir extrait le sérum, nous le mettons dans des eppendorfs puis numérotons les prélèvements afin d'identifier chacun d'eux.

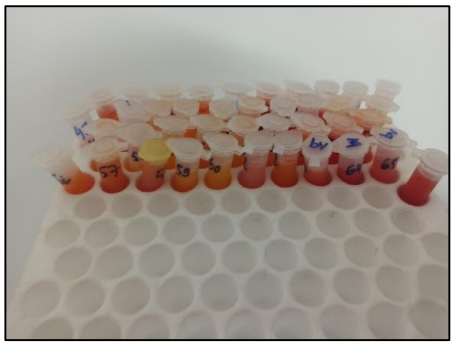


**FIGURE 22 : DES EPPENDORFS (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

### 5.2 Test sérologique (Rose Bengale) :

À l'aide de micropipette, nous avons pris 50 µl (microlitres) du sérum et l'avons mis dans la plaque d'agglutination, puis nous l'avons mélangé avec 50 µl d'un réactif coloré appelé rose Bengale.



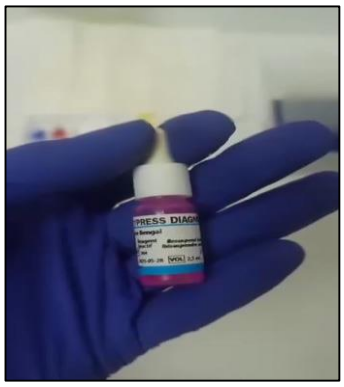
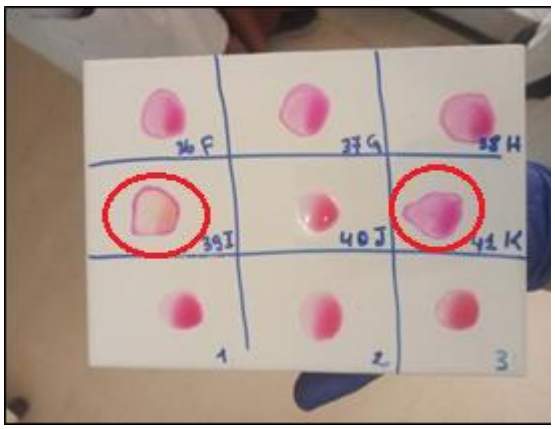


**FIGURE 23 : MICRO PIPETTE ET LA PLAQUE D'AGGLUTINATION ET ROSE BENGALE (PHOTO ORIGINALE ,2024).**

Après avoir mélangé le réactif coloré avec le sérum, nous tournons pendant 4 minutes, puis nous inspectons à l'œil nu à la lumière du jour pour confirmer si l'échantillon est négatif ou positif.



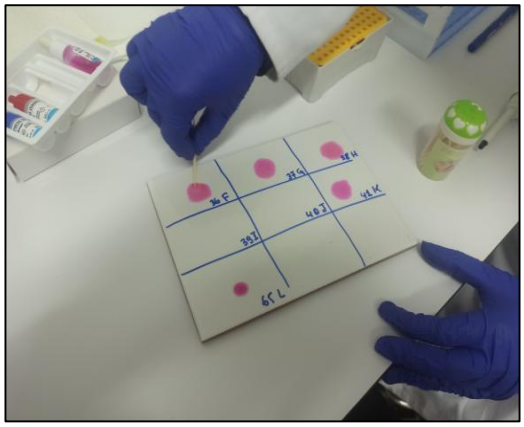



**FIGURE 24 : LE PROCESSUS DE DÉTECTION DE BRUCELLOSE À L'AIDE DE ROSE BENGALE (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

## 6 - Résultats :

Parmi les 37 échantillons de sérum collectés, 14 ont été testés positifs. Un élevage est considéré positif lorsqu'au moins un animal présente une sérologie positive. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel EXCEL.

L'analyse a pris en compte certains éléments :

1. Sérologie positive
2. Par rapport d'espèce

3. Par rapport d'âge
4. Par rapport d'avortement

## 6.1 - Sérologie positive :

| | Positive | Negative |
|---|---|---|
| Individual (37) | 14 | 23 |
| Chaplet (7) | 3 | 4 |

TABLEAU 10 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU INDIVIDUEL ET AU NIVEAU DES CHEPTELS

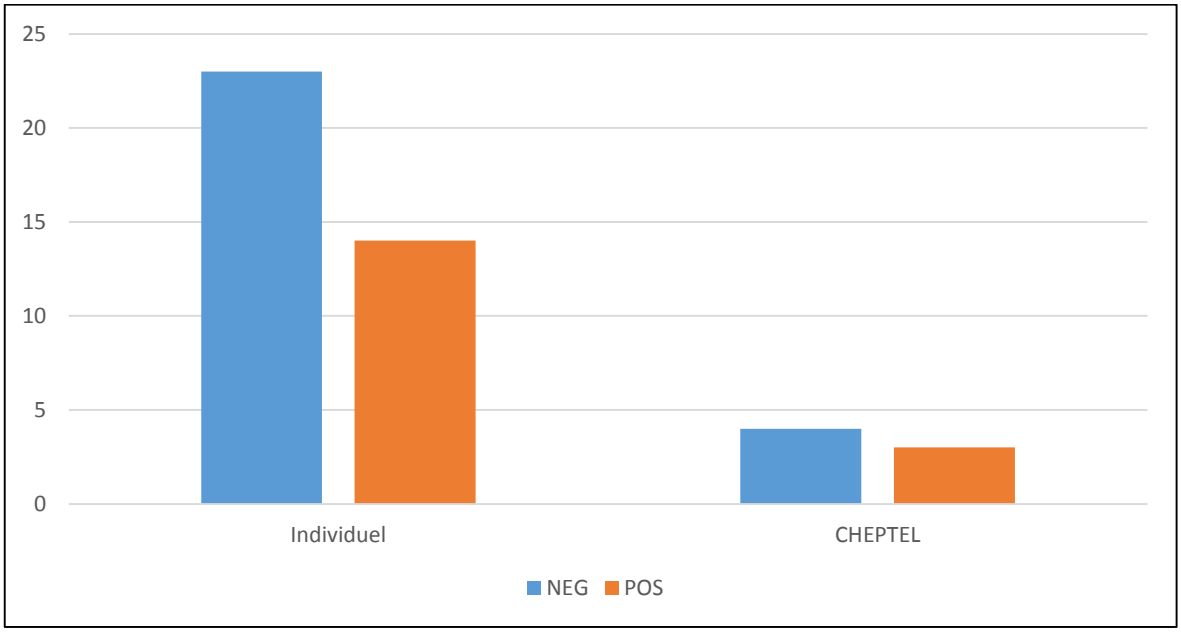



FIGURE 25 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU INDIVIDUEL ET AU NIVEAU DES CHEPTELS

Nous avons effectué 14 prélèvements positifs parmi les 37 sérums prélevés. Ces échantillons étaient séropositifs, car ils ont présenté au moins un animal séropositif. Le taux de séroprévalence à l'échelle individuelle est de 37,84 % (14 sur 37). Quant au taux de séroprévalence au niveau des cheptels, il est de 42,86 % (3 sur 7).

## 6.2 - Par rapport d'espèce :

| | Positif | Négatif |
|---|---|---|
| Bovins | 14 | 13 |
| Ovins | 0 | 3 |
| Caprins | 0 | 7 |

TABLEAU 11 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'ESPÈCE

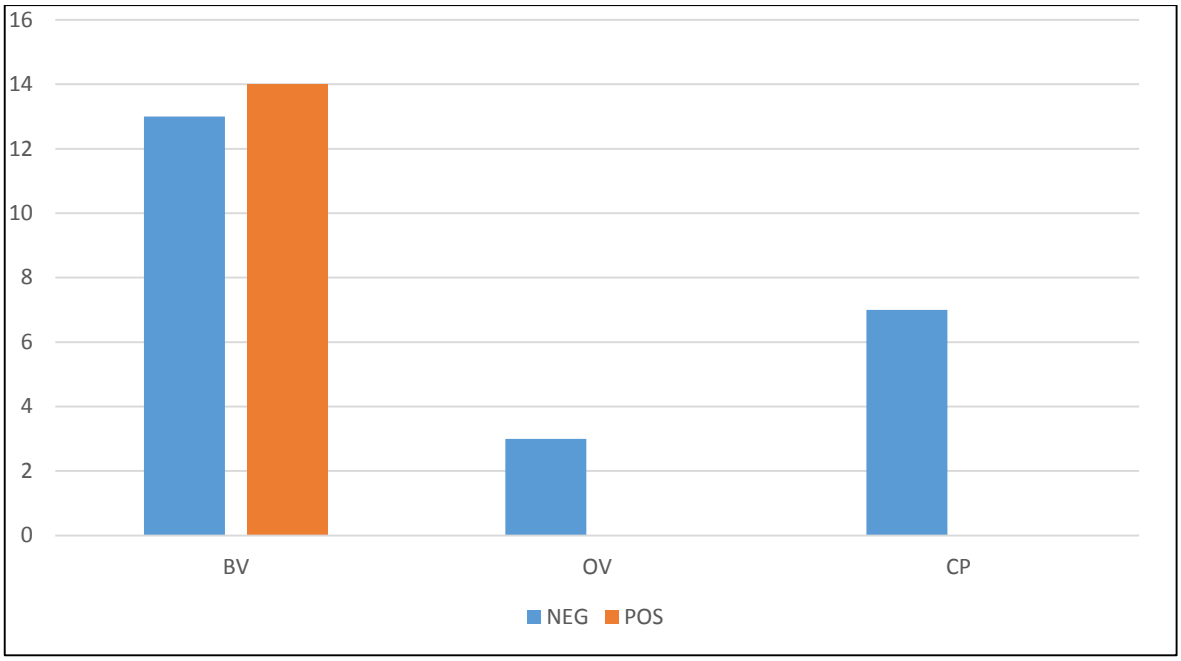



**FIGURE 26 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'ESPÈCE**

Les taux de séroprévalence étaient variables selon l'espèce, avec une différence significative.

Il a été confirmé que les pires cas infectés étaient les bovins, où le taux d'infection aux bovins était de 51,85 % (14 sur 27).

Pour les ovins et les caprins, il n'y a pas eu d'infections l'un à l'autre.

## 6.3 – Par rapport d'âge :

| Bovins | Positif | Négatif |
|---|---|---|
| 0 à 2 ans | 6 | 5 |
| 2 à 4 ans | 0 | 3 |
| 4 à 6 ans | 8 | 5 |

**TABLEAU 12 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (BOVINS).**

| Ovins/Caprins | Positif | Négatif |
|---|---|---|
| < 24 mois | 0 | 6 |
| > 24 mois | 0 | 4 |

**TABLEAU 13 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (OVINS/CAPRINS).**

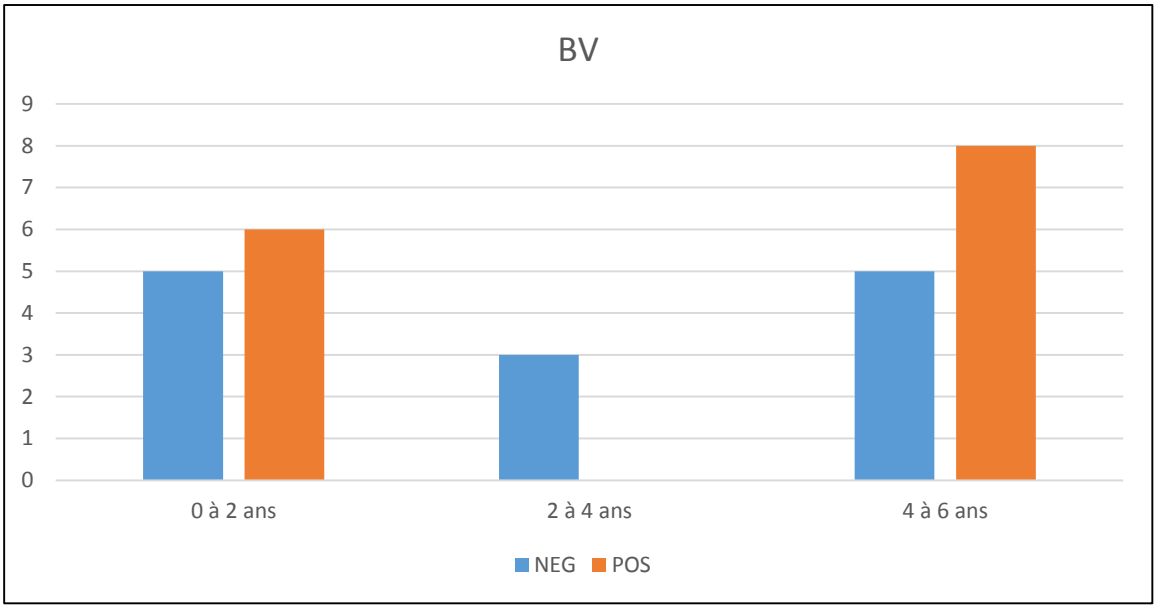



**FIGURE 27 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (BOVINS).**

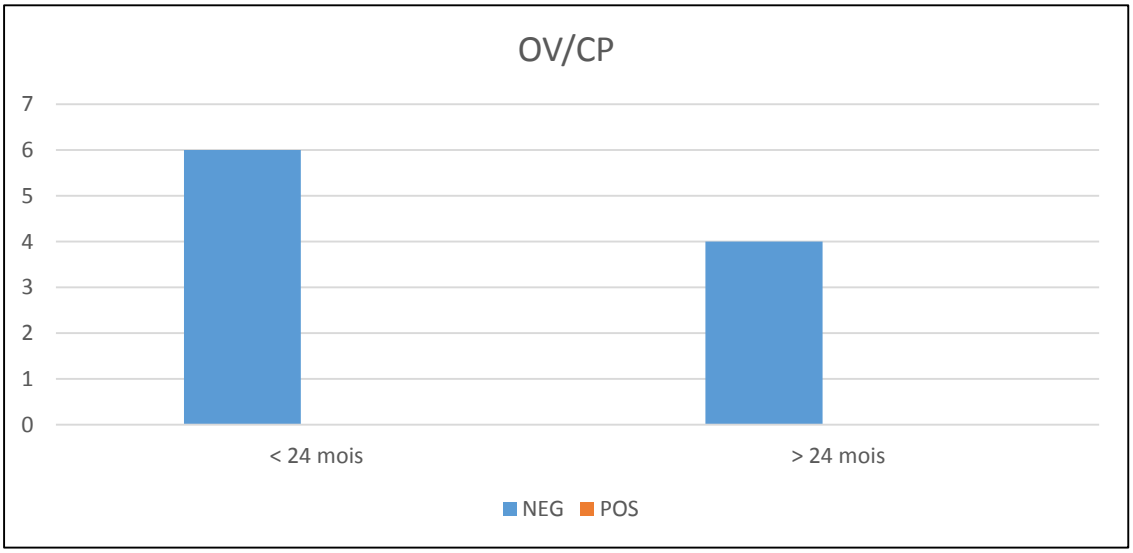



**FIGURE 28 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU DE L'AGE (OVINS/CAPRINS)**

En ce qui concerne les résultats obtenus après avoir comparé les catégories d'âge, voici ce qu'il en était :

• La prévalence de la maladie chez les bovins âgés de 0 à 2 ans était de 54,55 % (6 sur 11).

• Pour les bovins âgés de 2 à 4 ans, la maladie était absente (0 sur 3).

• Quant aux bovins âgés de 4 à 6 ans, la prévalence de la maladie était de 61,54 % (8 sur 13).

• Chez les ovins et les caprins, la maladie était absente dans toutes les tranches d'âge.

## 6.4 - Par rapport d'avortement :

| | Positive | Negative |
|---|---|---|
| Avortement (14 cas) | 11 | 3 |

TABLEAU 14 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU D'AVORTEMENT.

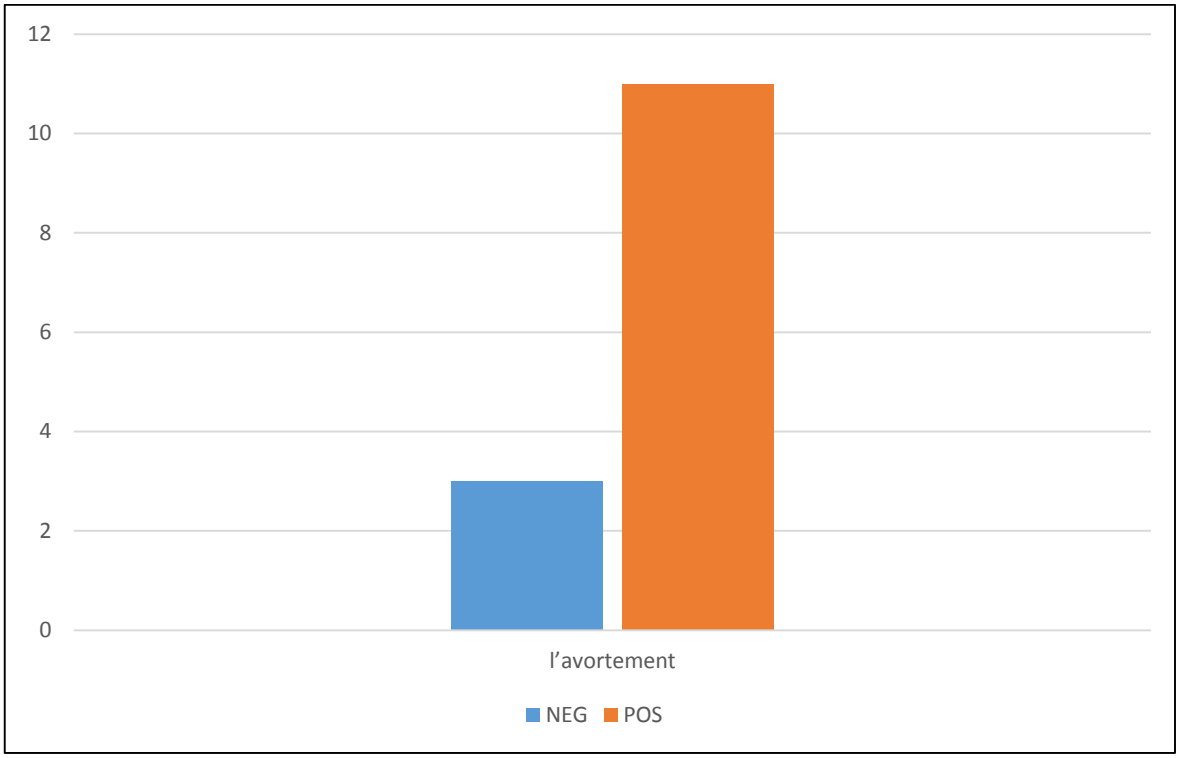



FIGURE 29 : RÉPARTITION DES CAS POSITIFS AU NIVEAU D'AVORTEMENT

Les taux de séroprévalence étaient variables selon l'avortement, avec 78,57 % des animaux ayant des avortements (11 sur 14).

## 7 – Discussion :

### 7.1 -Sérologie positive :

Lors de l'analyse des résultats obtenus, il apparaît que moins de la moitié des échantillons analysés étaient positifs (37,84 %) et même parmi les cheptels étudiés, le nombre de cheptels infectés était inférieur à la moitié du nombre total (42,86 %). En comparaison avec l'étude de **REA TSCHOPP en 2014**, qui indique que la majorité des cas qu'il a trouvés étaient positifs (plus de 50 %) et que même les cheptels qu'il a étudiés étaient majoritairement positifs, nous constatons que la région de recherche joue un rôle important dans le nombre d'infections à *Brucella*.

REA TSCHOPP a confirmé dans son étude que le taux d'infection dans (**AWASH NATIONAL PARK, Éthiopie**) avait atteint les niveaux les plus élevés, ce qui confirme une épidémie en 2014.[76]

## 7.2 - Par rapport d'espèce :

Cette partie de notre recherche a consisté à comparer la prévalence de l'infection par *Brucella* chez les bovins avec celle des petits ruminants.

Nous avons découvert que la prévalence était élevée chez les bovins (51,85 %) et inexistante chez les petits ruminants. Par coïncidence, les résultats que nous avons obtenus étaient contraires à ceux obtenus par **REA TSCHOPP EN 2014** dans sa recherche, où elle a trouvé que la prévalence chez les petits ruminants était plus élevée (22.8 %) que chez les bovins (4.8%). [1]

## 7.3 – Par rapport d'âge:

Lorsque nous comparons les prévalences de la brucellose en fonction de l'âge chez les bovins, nous constatons que le taux de maladie est le plus élevé chez les bovins de plus de 4 ans 61,54 %, suivi par les bovins de moins de 2 ans 54,55 %. Enfin, le taux de maladie est inexistant chez les bovins âgés de 2 à 4 ans.

En comparaison avec l'étude de **HIND YAHYAOUI AZAMI en 2017**, qui a constaté que le taux de maladie chez les bovins de plus de 4 ans était d'environ 3.8 %, tandis qu'il diminuait à 0.4 % chez les bovins de moins de 2 ans et diminuait encore chez les bovins âgés de 2 à 4 ans pour atteindre la plus petite valeur de 0.3 %.

Et cela confirme que l'infection à la brucellose est très élevée chez les vaches de plus de 4 ans que chez les autres classes d'âge. [77]

Quant aux petits ruminants, nous avons trouvé que le taux d'infection était négligeable pour tous les groupes d'âge. Quant au taux trouvé par **A.O.D CAMARA et al en 2020**, CAMARA a montré dans sa recherche que le taux d'infection chez les petits ruminants qui n'avaient pas dépassé un an était faible (2.5%) par rapport aux animaux qui avaient dépassé un an (14.1 %) [78]

## 7.4 - Par rapport d'avortement :

En comparant le taux d'infection par la **Brucellose** au taux d'avortement, il a atteint 78,57 %, ce qui est un taux très élevé.

**M.T. Musa** a trouvé dans sa recherche que le taux d'avortement chez les animaux infectés avait atteint 33.7 %, ce qui est également considéré comme un résultat élevé.

Ce qui indique que l'avortement est l'un des symptômes importants de l'infection de l'animal par la **brucellose**.[79]

# Chapitre 02 : Brucellose humaine

## 1- Objectif :

3. Séroprévalence de la brucellose humaine dans la région de KSAR EL BOUKHARI.
4. Identification des facteurs de risque.

## 2- Période d'étude :

Cette étude a été faite entre Avril et Mai 2024 en environ 60 jours.

## 3- Zone d'étude :

Cette étude a été réalisée dans la wilaya de Médéa, précisément dans la région du KSAR EL BOUKHARI, qui s'étend sur plus de 3 288 km2. À environ 146 kilomètres de la capitale.

Elle se situe entre les montagnes de l'Atlas tellien au nord et de la haute plaine de M'SILA et de DJELFA au sud. Elles sont caractérisées par un climat semi-continental froid (hiver où elles peuvent être abaissées à -5°) et par des eaux d'été (plus de 45°).



**FIGURE 30 : CARTE INDIQUANT LA LOCALISATION DE KSAR EL BOUKHARI DANS LA WILAYA DE MÉDÉA**

## 4- Matériel et méthode :

### 4.1- Échantillon :

Nous avons pris des échantillons de sérum humain dans un tube sec, provenant d'un laboratoire privé de KSAR AL-BOUKHARI, qui ont été analysés par le test Sérodiagnostic de Wright (SAW) et par le test ROSE BENGAL.

Ils ont ensuite été transportés au laboratoire de recherche scientifique de l'université dans une glacière et conservés au congélateur. À analyser plus tard.

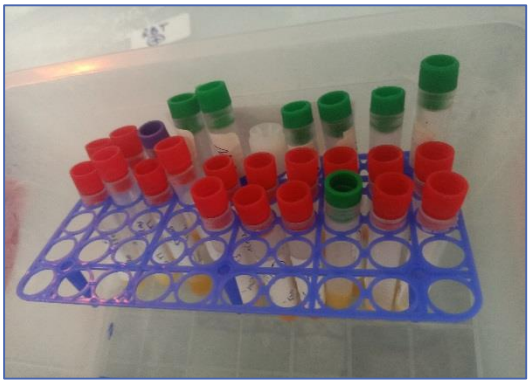


**FIGURE 31 : LES ÉCHANTILLONS DE SÉRUM COLLECTÉS (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

### 4.1.1-Technique de prélèvement :

L'échantillon est prélevé par une infirmière sur le bras du patient, qui met des gants, place un garrot sur le bras du patient, tamponne avec de l'alcool et identifie la veine appropriée, puis prélève le sang à l'aide d'une seringue et le met dans un tube sec de 5 ml, puis écrit les données du patient sur le tube et l'envoie à l'analyse.

## 4.2- Matériel utilisé :

Tubes secs, micropipette, pipette pasteur, eppendorfs, centrifugeuse, congélateur, portoir des tubes, le réactif de rose Bengale, étiquettes, stylo, cahier, glacière, poche de glace, blouses et gants.

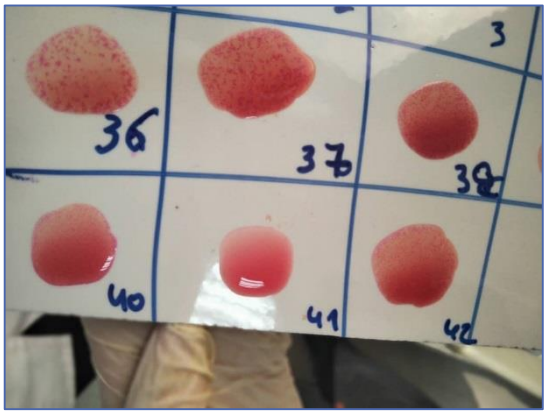
## 4.3- Méthode utilisée :

- SÉRODIAGNOSTIC DE WRIGHT (SAW) :
- test ROSE BENGALE

## 5- Analyse en laboratoire de recherche :

Nous prenons une plaque à fond blanc, ajoutons 50µl d'antigénique coloré au rose Bengale et utilisons une micropipette pour ajouter 50µl de sérum et mélangeons les deux ; Nous agitons rotativement la plaque pondant 4 min.

Après à la lumière du jour, voyons le résultat en recherchant la présence ou l'absence d'agglutination.



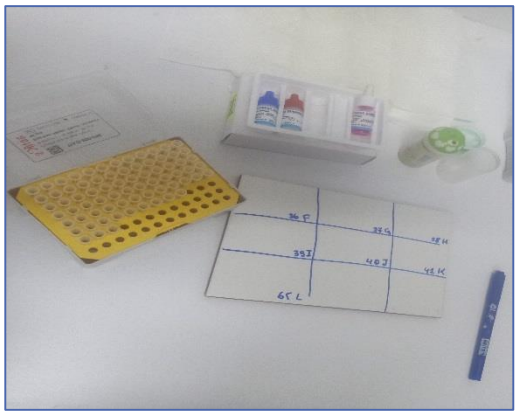



**FIGURE 32 : LE RÉSULTAT DE TEST ROSE BENGALE ET LE MATÉRIEL UTILISE POUR LE TESTE (PHOTO ORIGINALE ,2024)**

## 6-resultat :

Sur 32 échantillons sur une période d'environ deux mois (avril et mai 2024), nous avons 14 cas positifs et 18 cas négatifs. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel EXCEL.

## 6.1-Prévalence :

L'analyse a pris en compte certains éléments :

1. Sérologie positive
2. Par rapport au sexe
3. Par rapport d'âge

### 6.1.1- Séropositif :

Sur 32 échantillons, nous avons 14 cas positifs et 18 cas négatifs.

| Nombre totale | Positive | Pourcentage | Négative | Pourcentage |
|---|---|---|---|---|
| 32 | 14 | 43,75% | 18 | 56,25% |

**TABLEAU 15 : LE NOMBRE DES CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE.**

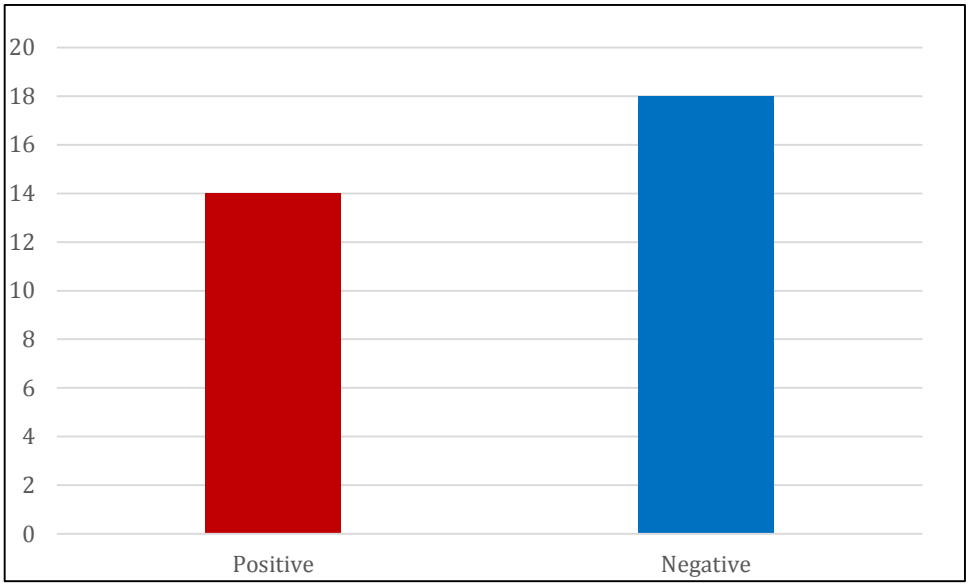



**FIGURE 33 : GRAPHE DE NOMBRE DE CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE.**

- Sur 32 échantillons, nous avons 14 cas positifs et 18 cas négatifs.

Le taux de séroprévalence à l'échelle individuelle est de **43,75% (14 sur 32).**

## 6.1.2- Par rapport au sexe :

Sur 32 échantillons, nous avons 8 hommes positifs et 9 négatifs et nous avons 6 femmes positives et 9 femmes négatives.

| | les hommes | pourcentage | les femmes | pourcentage |
|---|---|---|---|---|
| **nombre Totale** | 17 | **100%** | 15 | **100%** |
| **Positive** | 8 | **47%** | 6 | **40%** |
| **Négatif** | 9 | **53%** | 9 | **60%** |

**TABLEAU 16 : NOMBRE DE CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE PAR RAPPORT DE SEXE.**

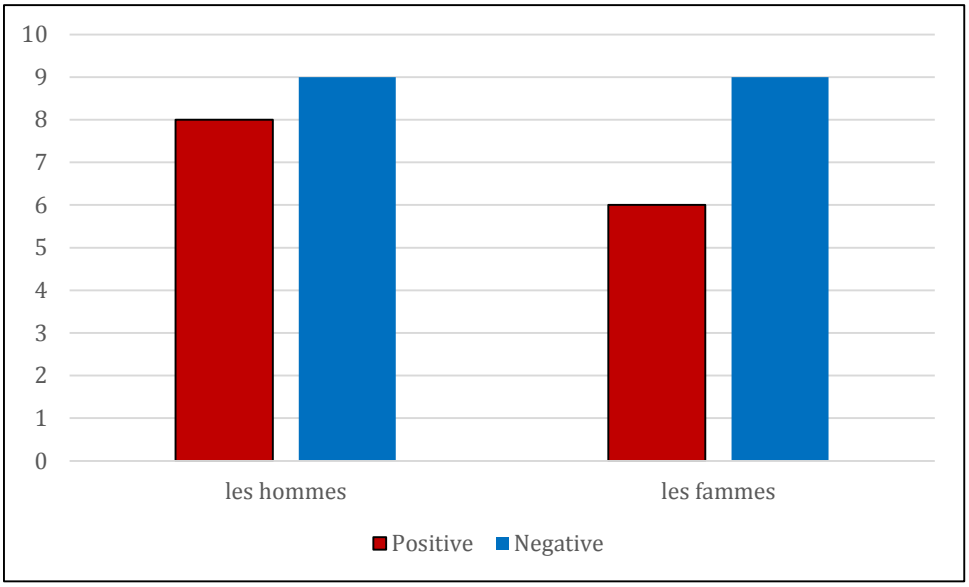



**FIGURE 34 : GRAPHE DE NOMBRE DE CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE PAR RAPPORT DE SEXE.**

- Le taux de séroprévalence varie entre les hommes et les femmes ; les hommes plus que les femmes, pour les hommes **47 % (8 sur 17)** et pour les femmes **40 % (6 sur 15).**

## 6.1.3- Par rapport d'âge :

Sur 32 échantillons, nous avons trouvé :

| âge | positive | négative |
|---|---|---|
| 0 - 10 ans | 1 | 1 |
| 11 - 20 ans | 2 | 2 |
| 21 - 30 ans | 3 | 0 |
| 31 - 40 ans | 1 | 2 |
| 41 - 50 ans | 3 | 3 |
| 51 - 60 ans | 3 | 3 |
| 61 - 70 ans | 0 | 4 |
| 71 - 80 ans | 0 | 3 |
| 81 - 90 ans | 1 | 0 |
| totale | 14 | 18 |
| pourcentage | **43,75%** | **56,25%** |

**TABLEAU 17 : NOMBRE DE CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE PAR RAPPORT DE L'AGE.**

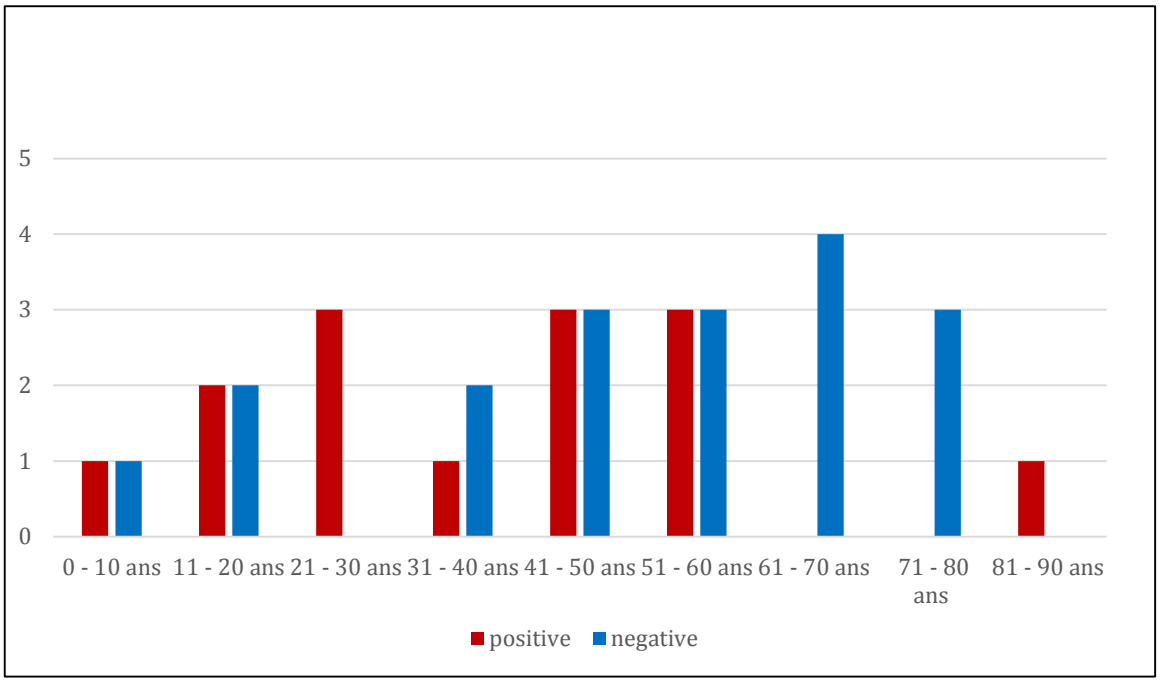



**FIGURE 35 : GRAPHE DE NOMBRE DE CAS POSITIFS ET NÉGATIFS DE LA BRUCELLOSE HUMAINE PAR RAPPORT DE L'AGE.**

- Le taux de séroprévalence varie entre les catégories d'âge comme ce qui suit :

- Le taux de séroprévalence à l'âge de 0 – 10 : **50 %** (1 sur 2).
- Le taux de séroprévalence à l'âge de 11 – 20 : **50 %** (2 sur 4).
- Le taux de séroprévalence à l'âge de 1 – 30 : **100 %** (3 sur 3).
- Le taux de séroprévalence à l'âge de 31– 40 : **33.3 %** (1 sur 3).
- Le taux de séroprévalence à l'âge de 41– 50 : **50 %** (3 sur 6).
- Le taux de séroprévalence à l'âge de 51– 60 : **50 %** (3 sur 6).
- Le taux de séroprévalence à l'âge plus de 61 : **14.29 %** (1 sur 7).

## 7-Discussion :

### 7.1 Séropositif :

D'après notre résultat, les cas positifs étaient inférieurs à la moitié du nombre total avec une prévalence de **43,75 %**.

- En compare avec l'étude d'**IFTIKHAR HUSSAIN en 2008**[80], qui a trouvé **14 %** de cas positifs **(42 sur 300).**

Nous remarquons que **le taux d'infection dans notre étude est supérieur**, Cela peut s'expliquer par le fait que la région méditerranéenne est une zone endémique où le taux d'infection est plus élevé par rapport aux pays asiatiques, De plus, la région que nous avons étudiée est connue pour sa consommation de produits laitiers, principale cause d'infection.

- Une autre comparaison avec l'étude de **GABRIEL TUMWINE en 2015** [81]**;** Sur un total de **235 cas,** il trouve une prévalence de **17 % (40 cas positifs)**, **ce qui est également inférieur à notre résultat.**

La présence d'infections dans cette région est attribuée à la consommation de lait non pasteurisé vendu sur les marchés populaires. La différence entre les résultats des deux études pourrait être due à leur situation économique défavorable, entraînant une moindre quantité de bétail et donc un taux d'infection plus bas que le nôtre. En plus, l'activité économique principale dans la région étudiée par **TUMWINE** est l'agriculture et non le pastoralisme.

### 7.2 Par rapport au sexe :

- D'après notre résultat, il y a une variation entre les hommes et les femmes ; la prévalence chez les hommes est de **47 %** et chez les femmes de **40 %.** Nous remarquons que les hommes sont plus infects que les femmes.

- En comparant avec l'étude de **Ahmed M. Al-Haddad en 2013**[82]**,** qui a trouvé une prévalence de **5.5 %** pour les hommes et **7.2 %** pour les femmes, selon lui, la prévalence est proche, car le risque est le même pour les deux sexes, qui sont en contact direct avec des animaux infectés, mais dans des conditions différentes.

**Ce résultat inverse de notre**. Peut s'expliquer notre résultat par penser que les hommes sont plus susceptibles d'être infectés que les femmes parce que les éleveurs sont des hommes, les travailleurs des abattoirs sont des hommes et la majorité des vétérinaires sont des hommes, ce qui signifie que plus d'hommes que de femmes sont en contact avec des animaux infectés. Mais en ce qui concerne leur résultat, il est possible que les femmes qui

traient les vaches, produisent les produits laitiers. Cela a légèrement augmenté son pourcentage de femmes.

- Une autre comparaison avec l'étude de **TAMAR AKHVLEDIANI en 2010[83],** qui a trouvé dans la période de **(2004 -2008)** une prévalence de **89 %** chez les hommes et **11 %** chez les femmes ; nous constatons que le pourcentage d'hommes infectés est plus élevé que celui des femmes. Et cela s'explique par le fait que la zone géographique dans laquelle l'étude a été menée est caractérisée par de vastes plaines verdoyantes qui favorisent l'activité pastorale, en particulier les ovins, ce qui a entraîné un contact important entre les animaux infectés et les humains, en particulier les hommes, d'après les résultats de l'étude.

**La similitude entre nos résultats et leurs** est probablement due à la similitude des conditions représentées par le grand contact entre les hommes, en particulier les vétérinaires et les éleveurs, et les animaux infectés, en raison de la nature de la population et du mode de vie.

## 7.3 Par rapport d'âge :

Selon nos résultats, on trouve que le taux de séroprévalence varie entre les catégories d'âge. Où, dans la catégorie des **(21 – 30 ans),** le taux de séroprévalence est de **100%,**
Et dans les catégories **(0 – 10 ans** et **11 – 20 ans** et **41– 50 ans** et **51– 60 ans)** Le taux de séroprévalence est de **50%,** après dans la catégorie des **(31– 40ans**). Le taux de séroprévalence est de **30, 33.3 %.**

Et dans la dernière catégorie **(plus de 61ans),** le taux de séroprévalence est de **14.29 %.**

**La catégorie la plus infecte est à l'âge de (21 – 30 ans) avec une prévalence de 100 %.**

- En compare avec l'étude de **MARKOS MINAS, ANASTASIOS MINAS en 2007[84],** dans la période de **(2003-2005),** qui trouve **271** cas positifs sur **821**, avec une prévalence totale de **33 %.**

Trouve que **la catégorie la plus infecte est à l'âge de (30 – 40 ans)** avec une prévalence de **19 %** à partir de cas positifs**,** et **La catégorie le moine infecté est à l'âge de (0 – 10 ans)** avec une prévalence de **2.21 %.** À partir de cas positifs, **et la catégorie de l'âge (50-70 ans) est presque la même 15 %** À partir de cas positifs**. Il existe une similitude** entre les deux catégories les plus touchées **(21 – 30 ans) et (30 – 40 ans)** et une **déférence** entre les deux catégories les moins touchées **(plus de 61 ans) et (0 – 10 ans).**

Nous expliquons **la raison de la similitude des résultats** au fait que les deux études aient été réalisées dans la même région géographique, le bassin méditerranéen, connu pour la présence de la brucellose. Et que la catégorie d'âge la plus touchée était celle des jeunes**.** Justificatifs pour que les jeunes adultes sont les plus touchés : Cette tranche d'âge est souvent active dans des professions agricoles ou liées à l'élevage, augmentant leur risque d'exposition.

Manque de sensibilisation : Il existe un manque de sensibilisation et d'information sur les risques de la brucellose, les modes de transmission et les mesures préventives.

- Une autre comparaison avec l'étude de **SOHEIL EBRAHIMPOUR en 2010[85],**

Qui trouve **377** cas positifs sur **625**, a une prévalence totale de **60.32 %.**

**La catégorie la plus infecte est à l'âge de (plus de 50 ans)** avec une prévalence de **38.46 %** À partir de cas positifs. Et **la catégorie le moine infecté est à l'âge de (0 – 10 ans)** avec une prévalence de **5.04 %** à partir de cas positifs, **et la catégorie de l'âge (11-50 ans) est presque la même : 14.12 %** à partir de cas positifs**.** Il existe une **différence** entre les deux études en ce qui concerne les catégories d'âge les plus touchées **(21 – 30 ans) et (plus de 50 ans)** et une **similitude** entre les catégories d'âge les moins touchées **(0 – 10 ans)**.

Ces résultats s'expliquent par le fait que le groupe affecté provient de la population rurale, qui pratique le pastoralisme et qui est principalement composée de personnes âgées de plus de **50 ans**, les jeunes allant vivre dans les villes en raison des possibilités d'emploi et de la facilité de vie. En outre, le système de lutte contre la brucellose est faible, ce qui explique que le nombre total était supérieur à la moitié **(60 %)** ; la similitude du groupe d'âge le moins affecté est due au fait que la plupart d'entre eux sont des enfants qui consomment souvent des produits laitiers transformés et non-naturels et qui n'ont aucun contact avec les animaux d'élevage.

## Conclusion :

La conclusion générale est que la brucellose est toujours présente dans le monde, et en Algérie en particulier, dans la wilaya de Médéa.

Dans notre étude, la prévalence chez les animaux est de 37,84 % et les bovins sont les espèces les plus infectées.

Chez l'homme, la prévalence est de 43,75 %, les hommes étant le groupe le plus touché par rapport aux femmes.

## Recommandations :

- Consommer des produits laitiers pasteurisés provenant de sources fiables.
- Respecter les règles d'hygiène après avoir traité les animaux, utiliser de l'eau et du savon après chaque contact et utiliser obligatoirement des gants.
- Informer la population sur les risques de la maladie et les mesures préventives.
- Mise en place d'une bonne lutte contre la brucellose basée sur un diagnostic périodique des animaux pour remplacer le programme actuel.
- Vaccination obligatoire des animaux.

## Perspectives :

Nous attendons que d'autres études soient menées dans d'autres régions du pays pour connaître le véritable statut de la brucellose en Algérie.

Et pour mettre au point un meilleur programme de lutte que le programme actuel qui n'a pas réussi à éradiquer la maladie

Nous avons besoin d'autres études sur le respect de la vaccination et son impact sur la propagation de la maladie, ainsi que d'autres études sur la propagation de la maladie dans les laiteries et leur respect du processus de pasteurisation.

**Enfin,** nous voulons que des efforts concertés soient déployés pour lutter contre la propagation de la maladie et des efforts concertés pour éradiquer la brucellose, qui constitue une menace pour la santé publique et l'économie nationale.

# Référence bibliographie :

[1] Tadégnon Brice Nawana et al., « Brucellose à l'interface homme-animal au maroc, 2002-2019: analyse descriptive », *PAMJ - One Health* 6 (2021).
[2] Matthieu Jouan, « Prophylaxie de la brucellose humaine: vers une vaccination ciblée de la faune sauvage? Étude du cas des bouquetins du massif du Bargy », s. d.
[3] Edgardo Moreno, « Retrospective and Prospective Perspectives on Zoonotic Brucellosis », *Frontiers in Microbiology* 5 (13 mai 2014).
[4] Jouan; I. Ben Hamouda, R. Gouider, et A. Mrabet, « Neurobrucellose », *EMC - Neurologie* 4, nº 4 (janvier 2007): 1‑13,; M. Maurin, « La brucellose à l'aube du 21e siècle », *Médecine et Maladies Infectieuses* 35, nº 1 (janvier 2005): 6‑16,.
[5] Raad Shakir, « Brucellosis », *Journal of the Neurological Sciences* 420 (janvier 2021): 117280,.
[6] Sandip Kumar Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review », *Veterinary Quarterly* 41, nº 1 (1 janvier 2021): 61‑88.
[7] Georgios Pappas et al., « The New Global Map of Human Brucellosis », *The Lancet Infectious Diseases* 6, nº 2 (février 2006): 91‑99.
[8] « diagnostic-bacteriologique-et-situation-epidemiologique-de-la-brucellose-en-algerie ».
[9] « diagnostic-bacteriologique-et-situation-epidemiologique-de-la-brucellose-en-algerie ».
[10] Ministre de l'Agriculture et du Développement rural
[11] Mayada Gwida et al., « Brucellosis in Camels », *Research in Veterinary Science* 92, nº 3 (juin 2012): 351‑55. Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review ».
[12] M Chakroun et N Bouzouaia, « LA BRUCELLOSE : UNE ZOONOSE TOUJOURS D'ACTUALITE BRUCELLOSIS : A TOPICAL ZOONOSIS ».
[13] Freycon Pauline, 2015, Rôle du bouquetin Capra ibex dans l'épidémiologie de la brucellosea Brucella melitensis en Haute-Savoie, thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire,université de Lyon, 190 p
[14] Freycon Pauline, 2015, Rôle du bouquetin Capra ibex dans l'épidémiologie de la brucellosea Brucella melitensis en Haute-Savoie, thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire,université de Lyon,
[15] « Bovine brucellosis – a comprehensive review ».
[16](Etude rétrospective de La Brucellose Humaine/Taleb, 2017; Guyon, 1960)
[17] Hamadan, Iran b, Mohammad Mahdi Majzoobi a, a BrucellosisResearch Centre, HamadanUniversity of Medical Sciences, 2017
[18] Hamadan, Iran b, Mohammad Mahdi Majzoobi a, a BrucellosisResearch Centre, HamadanUniversity of Medical Sciences, 2017
[19] «Brucella, un genre bactérien en expansion : nouvelles espèces,nouveaux réservoirs ».
[20] Claire Ponsart et al., « Brucella, un genre bactérien en expansion : nouvelles espèces, nouveaux réservoirs », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 173 (2020),.
[21] LARPENT et al ,1997; JEAN-LOUP AVRIL, 1997
[22] J-L.Avril et al ,1992. livre bactériologie clinique, 2ème édition, Chapitre XX, Page 297, en France.
[23] J-L.Avril et al ,1992. livre bactériologie clinique, 2ème édition, Chapitre XX, Page 297, en France.
[24] Etude rétrospective de la brucellose humaine en Algérie / Freney et al., 2000
[25] « Schaechte et al, 1999. »
[26] « Brucella cultures characteristics, clinical characteristics, and infection biomarkers of human Brucellosis,2023»
[27] « Hamou, 2016.»
[28] « Peeridogaheh et al, 2013. »
[29] « Brucella cultures characteristics, clinical characteristics, and infection biomarkers of human Brucellosis,2023»
[30] «BRUCELLA, UN GENRE BACTÉRIEN EN EXPANSION :NOUVELLES ESPÈCES, NOUVEAUX RÉSERVOIRS. 2020»
[31] « Walker, 2002. »
[32] « Lefèvre et al. 2003. »
[33] « Gourreau et Bendali, 2008.»
[34] « Maurin, 2005. »

[35] «BRUCELLA, UN GENRE BACTÉRIEN EN EXPANSION :NOUVELLES ESPÈCES, NOUVEAUX RÉSERVOIRS. 2020»
[36] Juliana Pinto Da Silva Mol et al., « Laboratorial Diagnosis of Animal Brucellosis », *Revista Brasileira de Ciência Veterinária* 19, nº 3 (2012): 117‑26,; Ponsart et al., « Brucella, un genre bactérien en expansion ».
[37] Mohamed N. Seleem, Stephen M. Boyle, et Nammalwar Sriranganathan, « Brucellosis: A Re-Emerging Zoonosis », *Veterinary Microbiology* 140, nº 3‑4 (janvier 2010): 392‑98,
; Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review »;
Alcina V. Carvalho Neta et al., « Pathogenesis of Bovine Brucellosis », *The Veterinary Journal* 184, nº 2 (mai 2010): 146‑55, .
[38] Nyabinwa Pascal, « Synthèse des connaissances actuelles sur les avortments dans l'espece bovine », 2020,.
[39] Mohamed N. Seleem, Stephen M. Boyle, et Nammalwar Sriranganathan, « Brucellosis: A Re-Emerging Zoonosis », *Veterinary Microbiology* 140, nº 3‑4 (janvier 2010): 392‑98,
; Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review »; Alcina V. Carvalho Neta et al., « Pathogenesis of Bovine Brucellosis », *The Veterinary Journal* 184, nº 2 (mai 2010): 146‑55,
; Steven Olsen et Fred Tatum, « Bovine Brucellosis », *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26, nº 1 (mars 2010): 15‑27,.
[40] Ekaterina A. Smirnova et al., « Current Methods of Human and Animal Brucellosis Diagnostics », *Advances in Infectious Diseases* 03, nº 03 (2013): 177‑84.
[41] Sandip Kumar Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review », *Veterinary Quarterly* 41, nº 1 (1 janvier 2021): 61‑88.
[42] María Pía Franco, Maximilian Mulder, Robert H Gilman, Henk L Smits «Human brucellosis»
[43] Pablo Yagupsky, Pilar Morata, et Juan D. Colmenero, « Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis », *Clinical Microbiology Reviews* 33, nº 1 (18 décembre 2019): e00073-19.

[44] Giovanni Di Bonaventura et al., « Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview », *Pathogens* 10, nº 12 (14 décembre 2021): 1623, .
[45] M. Maurin, « La brucellose à l'aube du 21e siècle », *Médecine et Maladies Infectieuses* 35, nº 1 (janvier 2005): 6‑16,.
[46] Chakroun et Bouzouaia, « LA BRUCELLOSE : UNE ZOONOSE TOUJOURS D'ACTUALITE BRUCELLOSIS : A TOPICAL ZOONOSIS »; Ekaterina A. Smirnova et al., « Current Methods of Human and Animal Brucellosis Diagnostics », *Advances in Infectious Diseases* 03, nº 03 (2013): 177‑84,.
[47] Pablo Yagupsky, Pilar Morata, et Juan D. Colmenero, « Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis », *Clinical Microbiology Reviews* 33, nº 1 (18 décembre 2019): e00073-19,.
[48] Smirnova et al., « Current Methods of Human and Animal Brucellosis Diagnostics »; Bhaskar Shenoy, Anupam Jaiswal, et Anuradha Vinod, « Lab Diagnosis of Brucellosis », *Pediatric Infectious Disease* 8, nº 1 (janvier 2016): 40‑44,
[49] Sandip Kumar Khurana et al., « Bovine Brucellosis – a Comprehensive Review », *Veterinary Quarterly* 41, nº 1 (1 janvier 2021): 61‑88,.
[50] Steven Olsen et Fred Tatum, « Bovine Brucellosis », *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26, nº 1 (mars 2010): 15‑27, .
[51] Huanhuan Hou, Xiaofeng Liu, et Qisheng Peng, « The Advances in Brucellosis Vaccines », *Vaccine* 37, nº 30 (juillet 2019): 3981‑88,; Franck Milward, « Vaccins et vaccination contre la brucellose des ruminants », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 151, nº 1 (1998): .
[52] Gerhardt G Schurig, Nammalwar Sriranganathan, et Michael J Corbel, « Brucellosis Vaccines: Past, Present and Future », *Veterinary Microbiology* 90, nº 1‑4 (décembre 2002): 479‑96,.
[53] Schurig, Sriranganathan, et Corbel; Franck Milward, « Vaccins et vaccination contre la brucellose des ruminants », *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 151, nº 1 (1998): .
[54] « Bodelet V(2002): thèse en brucellose et grossesse. Revue de la littérature à Propos d'un cas. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université Henri Poincaré, Nancy 1 faculté de médecine », s. d.
[55] « Al-Majali. AM, Shorman. M : brucellose infantile en Jordanie (2009):prévalence et analyse des facteurs de risque. Ont J Infect Dis.2009 Mar;13(2):196-200 ».
[56] « J-L.Avril et al ,1992. livre bactériologie clinique, 2 ème édition, Chapitre XXV ,Page 297 ,en France. », s. d.

[57] « Macedo, G.C., et al. (2008): Central role of MyD88-dependent dendritic cell maturation and pro-inflammatory cytokine production to control Brucella abortus infection .journal of immunology.2008.108 (2).p.1080-7. », s. d.
[58] « DSV Médéa (2011): Direction des services vétérinaires de la wilaya de Médéa: Données Sur la vaccination anti brucellique des petits ruminants 2006-2010 », s. d.
[59] « Sibille C. M .A. 2006, Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangaï (Mongolie), thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 149 p», s. d.
[60] « Olsen S. C (2013): Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 32(1), 207–217. ».
[61] « Aloufi, A. D., Memish, Z. A., Assiri, A. M., McNabb, S. J., (2016). Trends of reported human cases of brucellosis, Kingdom of Saudi Arabia, 2004–2012.Journal of epidemiology and global health », s. d.
[62] « ROUX J., 1990 : Brucella. In : Bactériologie Médicale. LEON LE., et MICHEL V., 3eme édition. Médecine-Sciences Flammarion, p 651-670 ».
[63] « 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: ».
[64] « Olsen S. C (2013): Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), 32(1), 207–217.», s. d.
[65] « Pathogenesis and Immunobiology of Brucellosis Review of BrucellaeHost Interactions », s. d.

[66] Paul De Figueiredo et al., « Pathogenesis and Immunobiology of Brucellosis », *The American Journal of Pathology* 185, nº 6 (juin 2015): 1505‑17, .
[67] « CARDENAS, 2017 », s. d.
[68] « CAROLINE, 2012 », s. d.
[69] Paul De Figueiredo et al., « Pathogenesis and Immunobiology of Brucellosis », *The American Journal of Pathology* 185, nº 6 (juin 2015): 1505‑17.
[70] « Dalrymple-Champneys, 1960) », s. d.
[71] « GUENIFI, 2021 », s. d.
[72] « SIDHOUM, 2019 », s. d.
[73] « WHO, 2015 », s. d.
[74] « DGPPS, 2014 », s. d.
[75] « MSP, 1997 », s. d.

[76] « Brucellosis and bovine tuberculosis prevalence in livestock from pastoralist communities adjacent to Awash National Park, Ethiopia »

[77] « The prevalence of brucellosis and bovine tuberculosis in ruminants in Sidi Kacem Province, Morocco. »
[78] « SEROPREVALENCE DE LA BRUCELLOSE DES PETITS RUMINANTS DANS LES ZONES PERIURBAINES DE MAMOU (RÉPUBLIQUE DE GUINEE) »
[79] « Brucellosis in Camels in Intensive Animal Breeding Areas of Sudan. Implications in Abortion and Early-Life Infections »

[80] (Hussain et al., s. d.)
[81] (Tumwine et al., 2015)
[82] (Al-Haddad et al., 2013)
[83] (Akhvlediani et al., 2010)
[84] (Minas et al., 2007)
[85] (Soheil Ebrahimpour, 2012)