

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département Sciences de la Nature et de la Vie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en : Microbiologie Appliquée
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Microbiologie Appliquée
Thème

**Prévalence et facteurs de risque de la brucellose : Essai de
méta-analyse**

Présenté Par :

- 1) M LARBI Youcef
- 2) M METRI medjahed

Devant le jury composé de :

Dr MAHMOUDI Fatima	MCA UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr CHERIF Nadjib	MCB UAT.B.B (Ain Témouchent)	Examineur
Dr BOUAMRA Mohammed	M C A UAT.B.B (Ain Témouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements

Je remercie Dieu le tout puissant qui m'a donné la force, la patience ainsi que le courage afin de parvenir à achever ce travail.

En guise de reconnaissances, je remercie toutes les personnes qui, par leurs conseils, leur collaboration ou leur soutien moral et leur amitié ont contribué à la réalisation de ce mémoire :

Mr BOUAMRA Mohammed, M C A à l'UAT.B.B (Ain Témouchent) qui a accepté d'être mon directeur de mémoire, de m'avoir dirigé avec fermeté et gentillesse tout le long du travail ; avec ses suggestions pertinentes et ses encouragements, qui m'ont été d'une grande utilité, dieu le garde.

Mlle MAHMOUDI Fatima, M C A à l'UAT.B.B (Ain Témouchent) de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse .Hommages respectueux.

Mr CHERIF Nadjib, M C B à l'UAT.B.B (Ain Témouchent) pour l'honneur qui m'a fait en acceptant d'être membre de jury. Sincères remerciements.

On adresse également nos sincères reconnaissances à tous les enseignants du département des Sciences de la Nature et de la Vie qui ont participé à notre formation durant ce cursus.

En fin, nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont soutenues physiquement ou moralement, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Dédie ce mémoire qui résulte une partie de mes études :

A mes chers parents mon père et ma mère pour leur patience, leur

Soutien.

Leurs sacrifices, et leurs encouragements.

A ceux qui font l'impossible pour mon aide au niveau moral avec ces

Précieux conseils inoubliables, ainsi leur encouragement continu : à mon

Frère nadir, Walid et ma soeur selssabil

A mes amies, medjahed, fathi, houssem, amine, rida, moussa, noureddine,

aymen, abdelrahmen, hadri, weil, houari, seddik, ilyes, djalel, maamar, qui je

Souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a toujours unis.

A ma chère amie et mon binôme métri medjahed qui je la souhaite la

Réussite et le bonheur.

Larbi Youcef

Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier le fruit de mon travail à ma source de motivation

À ceux qui n'ont cessé de me soutenir, m'encourager et me guider tout au long

De ma vie à ceux qui ont tout sacrifié pour mon bien-être, à mon chers

Parents que le dieu les préserve et leur accord une longue vie jusqu'à ce qu'ils

Me voient à leurs attentes, aucun dédicace ne pourrait m'exprimer respect,

Mes considération, et pour me v profond 'espère que vous serez toujours fiers

De moi

A mon chers frère Abdelkader et ma jolie soeur hajar

A l'ensemble des étudiants de la promotion master 2 de l'année 2020/2021

A tous mes amis houari Weil, Fattah ,Chaimaa ,zahira, Iness, Imen ,Abir,

Pour les liens fort d'amitié qui nous passé ensemble, ma seconde famille merci

D'exister mon monde sans vous sera sans goût

A mes professeurs pour l'effort qui ils ont déployé durant mon période

D'étude sans oublier mon binôme Larbi Youcef pour son soutien moral sa

Patience et sa compréhension tout au long de cette mémoire

METRI Medjahed

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS

DÉDICACES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1	Généralités sur la brucellose	3
1.1	Définition	3
1.2	Historique	3
1.3	Répartition géographique.....	4
1.4	Importance de la brucellose	5
1.4.1	Impact sur les productions animales	6
1.5	Importance pour la santé publique	6
2	Le genre <i>brucella</i>	7
2.1	Taxonomie et classification	7
2.2	Caractères biochimique	10
2.3	Caractères cultureux	11
2.4	Caractéristiques antigéniques et typage moléculaire	11
2.5	Caractères immunologique	12
2.6	Propriétés biologiques des <i>Brucella</i>	12
2.6.1	Résistance et sensibilité dans l'environnement	12
2.6.2	Résistance et sensibilité aux antiseptiques	13
2.6.3	Résistance et sensibilité aux antibiotiques.....	13
3	Pathogénie.....	13
3.1	Chez l'humain.....	13

3.1.1	La forme aiguë	14
3.1.2	Forme subaiguë	14
3.1.3	Forme chronique	14
3.2	Chez l'animal	14
3.2.1	Période primaire	15
3.2.2	La période secondaire.....	15
4	Étude clinique et épidémiologique de la brucellose	16
4.1	Etude clinique	16
4.1.1	Étude clinique chez l'animal.....	16
4.1.2	Étude clinique chez l'homme	17
4.2	Épidémiologie descriptive	17
4.3	Épidémiologie Analytique	18
4.3.1	Sources de contagion.....	18
4.3.2	Modes de transmission	19
4.3.2.1	Chez les humains.....	19
4.3.2.2	Chez les bovins	19
5	Diagnostic de la brucellose	20
5.1	Diagnostic épidémio-clinique	21
5.2	Diagnostic de laboratoire.....	21
5.2.1	Diagnostic direct de référence : l'isolement bactériologique	21
5.2.2	Diagnostic direct moléculaire de la brucellose	22
5.2.3	Diagnostic indirect : détection de la réponse humorale	23
6	Traitement de la brucellose	24
7	Prophylaxie	25
7.1	Prophylaxie Sanitaire	25
7.2	Prophylaxie médicale	25

PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE

1	Objectifs et méthodologie	28
1.1	Objectifs de l'étude	28
1.2	La méta-analyse	28
1.2.1	Définition.....	28
1.2.2	La préparation de la méta- analyse.....	28
1.2.3	La recherche et la sélection des études existantes.....	29
1.2.4	Les critères d'inclusion et d'exclusion des études	29
1.2.5	Type des documents utilisés	29
1.2.6	Construction de la base de données	30
1.3	Traitements des donnés	30
2	Résultats et discussions	31
2.1	Classification des données selon le type de l'étude	31
2.2	Classification des données selon l'espèce étudiée	32
2.3	Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose 33	
2.4	Séroprévalences des espèces animales selon l'espèce	35
2.5	Séroprévalence de la brucellose animale selon le sexe	37
2.6	Séroprévalences de la brucellose humaine selon le sexe.....	38
2.7	Répartition de la séroprévalence de la brucellose humaine selon la région	40
	<i>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</i>	43
	<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	49

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006 (Pappas et al., 2006)	5
Figure 2: Principales espèces de Brucella et hôtes de prédilection (Corbel et al., 1984)	9
Figure 3: Vue au microscope électronique de Brucelles isolées de babouins (barre=1 µm) (Whathmore et al., 2014)	10
Figure 4: Caractère oxydase et uréase positif	10
Figure 5: Représentation circulaire des chromosomes de Brucella melitensis 16M (adapté de patricsbrc.org) Légende: de l'intérieur vers l'extérieur: G-C%, facteur de virulence, non-CDS, CDS rev, CDS fwd, chromosomes, échelle (Mbp) (DeIVecchio et al., 2002).	11
Figure 6: Représentation de la structure du LPS de type rugueux (Kdo : 2-Keto-3-Deoxyoctanoate) (Kdo : 2-Keto-3-Deoxy-Octanoate).	12
Figure 7: Voies de la contamination de l'homme par la brucellose	20
Figure 8: Types d'études réalisées	32
Figure 9: Classification des données selon l'espèce étudiée	33
Figure 10: Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose	35
Figure 11: Séroprévalences des espèces animales selon les différentes études	37
Figure 12: Répartition de la brucellose animale selon le sexe	38
Figure 13: Répartition de la brucellose humaine selon le sexe	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Présentation de différentes espèces de brucella, leur biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentielle, et leur pathogénicité pour l'homme.	8
Tableau 2: Caractéristiques des différentes techniques de diagnostic sérologique (OIE, 2016)	23
Tableau 3: Types d'études réalisées	31
Tableau 4: Classification des données selon l'espèce étudiée	33
Tableau 5: Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose	35
Tableau 6: Séroprévalences des espèces animales selon les différentes études	37
Tableau 7: Répartition de la brucellose animale selon le sexe	38
Tableau 8: Répartition de la brucellose humaine selon le sexe	39
Tableau 9: Distribution de la séroprévalence de la brucellose humaine selon la région.....	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

B : brucella

BPA: Buffered Plate Agglutination

C : cytosine

CDS : séquence codante d'un gène

EAT : Épreuve à l'Antigène Tamponné

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EPA : acide éicosapentaénoïque,

F.A.O: **Food and Agriculture Organization of the United Nations**

FC : fixation de complément

G : guanine

IgA : Immunoglobulines de type A

IgG : Immunoglobulines de type G

IgM: Immunoglobulines de type M

LPS : le lipopolysaccharide

L'Utah : états -unis

Mbp : méga pair de base

N.lepida : neatoma lepida

ND : non donné

OIE : organisation mondiale de la santé animal

OMS : organisation mondiale de la santé

PCR : polymérase chaine réaction

Ph : potentiel hydrogène

R Lps : rugeux lipopolysaccharide

S 19 : souch 19

S Lps : lisse lipopolysaccharide

SMI : salaire minimale interprofessionnel

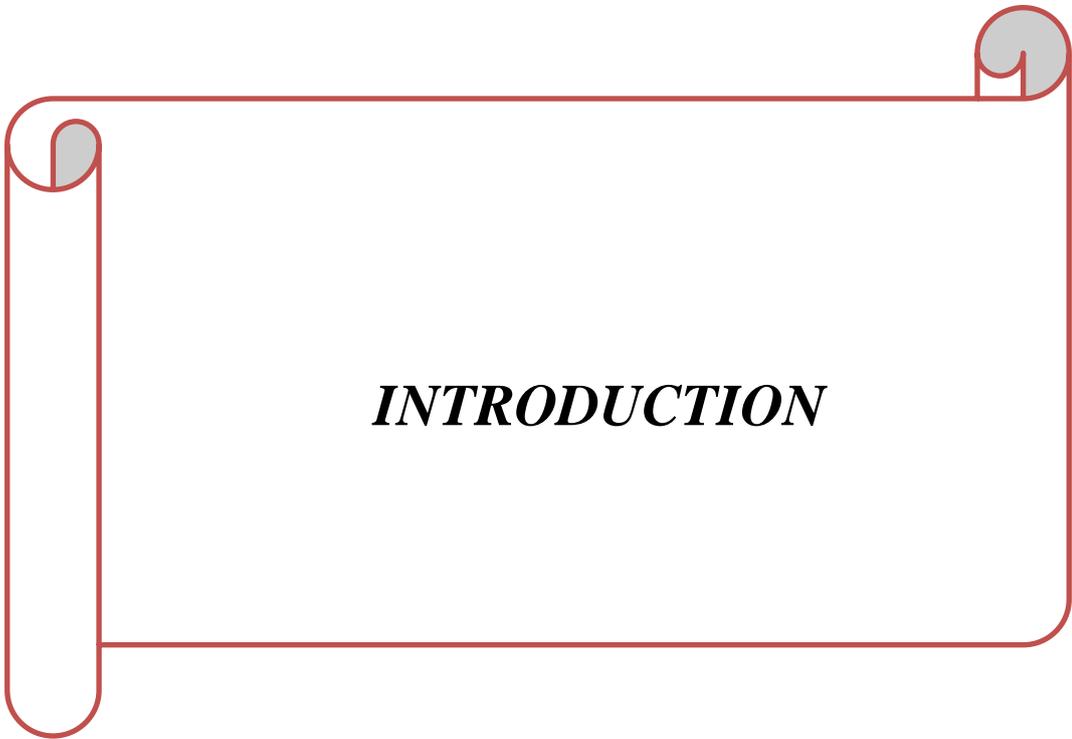
TAATP : Test à l'antigène acide tamponné sur plaque

TRB : Rose de Bengale

USD : dollar américain

SP : Spécificité

SE : sensibilité



INTRODUCTION

INTRODUCTION

La brucellose, également appelée fièvre de Malte, fièvre Sudéroalgique ou fièvre ondulante est une maladie infectieuse hautement contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'Homme, due à des bactéries Gram négatif du genre *Brucella*. *Brucella sp* sont des bactéries intracellulaires facultatives, coccobacilles, non sporulées et non capsulées. Dix espèces de *Brucella* sont actuellement connues dont huit affectent les mammifères terrestres (*Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella ovis*, *Brucella neotomae*, *Brucella canis*, *Brucella microti* et *Brucella inopinata*). C'est une zoonose majeure qui peut avoir un impact important sur la santé publique. Elle représente une menace sérieuse pour la santé humaine (**Hosein et al., 2016; Musallam et al., 2016**)

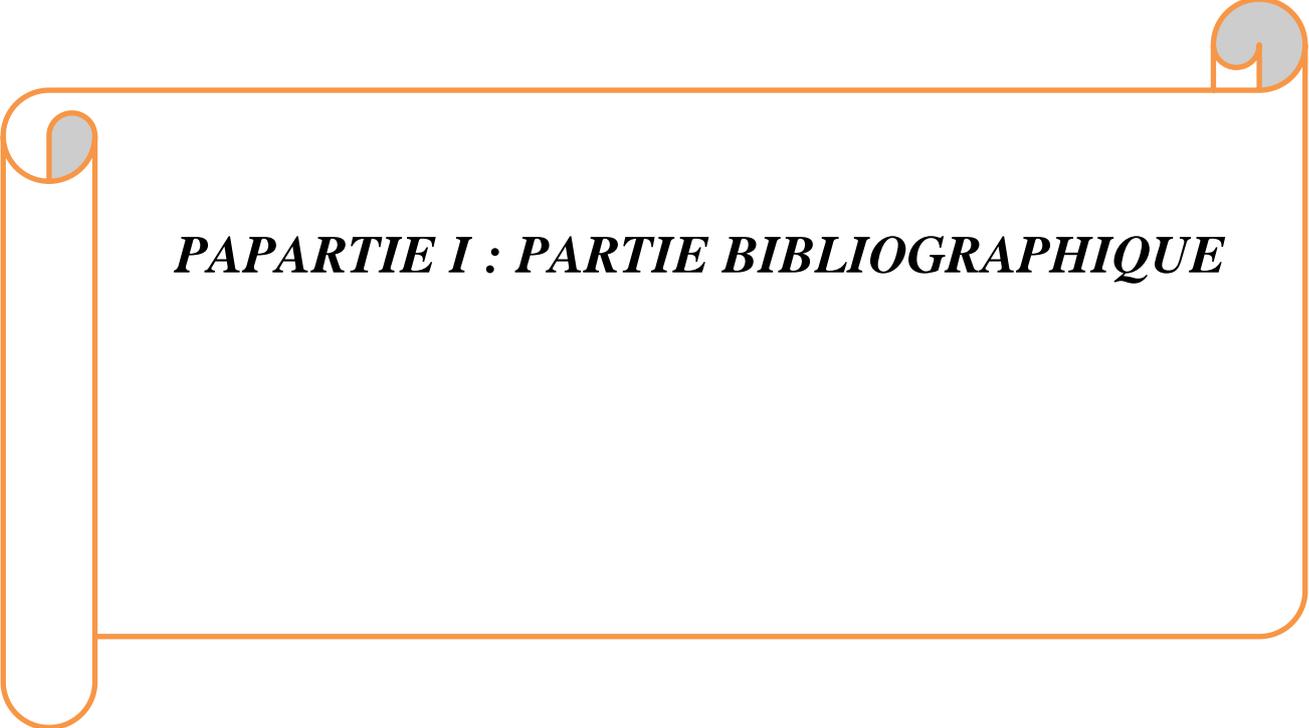
C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique et avec des manifestations peu spécifiques mais qui peut entraîner des complications graves nécessitant souvent une hospitalisation, des traitements longs et contraignants. Des formes chroniques peuvent également survenir chez certains patients. Les réservoirs classiques de la bactérie sont les animaux d'élevage (bovins, caprins, ovins). Les voies de transmission, de l'animal infecté à l'homme, sont principalement la voie digestive et le contact direct. La contamination par voie digestive se fait par l'ingestion de produits contaminés (lait cru et dérivés). Le passage cutanéomuqueux de la bactérie chez l'homme s'opère suite au contact avec l'animal infecté, y compris avec les produits d'avortement, de mise bas, les excréta, les litières souillées, les viscères et les carcasses. La contamination peut également survenir de façon accidentelle dans les laboratoires ou par inhalation de poussières ou aérosols infectés. Il s'agit donc avant tout d'une maladie professionnelle (**Buzgan et al., 2010 ; Rahman et al., 2016**).

La brucellose est l'infection zoonotique la plus fréquente au monde, avec chaque année plus de 500 000 nouveaux cas déclarés. Elle est présente à travers le monde avec une prédominance dans le Bassin méditerranéen, l'ouest de l'Asie, le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud, l'Amérique centrale et l'Afrique subsaharienne. Malgré les diverses mesures de lutte prises dans de nombreux pays, la brucellose humaine et animale ne semble pas régresser dans le monde, mais au contraire elles tendent à prendre de l'importance surtout dans les pays en voie de développement. Les pays qui paraissaient indemnes ou presque, se révèlent infectés lorsqu'on procède à un dépistage systématique de la maladie. D'autres qui ont jugulé la

maladie aux prix d'efforts sanitaires et économiques importants doivent poursuivre ces efforts s'ils veulent empêcher le retour de l'infection. Cette situation est doublement préoccupante, puisque la brucellose est à la fois une maladie humaine sévère qui retentit sur la santé publique et une maladie animale dont les conséquences économiques sont loin d'être négligeables. La brucellose animale occasionne des pertes économiques sévères, résultant à la fois des effets directs sur les animaux (avortements, stérilité, diminution de la production laitière), et des effets indirects sur les industries animales, lesquels sont associés aux coûts des interventions vétérinaires et de la reconstitution des cheptels, ainsi qu'au manque à gagner lié au frein imposé aux mouvements et au commerce des animaux, notamment en raison des sanctions imposées à l'exportation d'animaux et de produits d'origine animale.

En Algérie, malgré les efforts déployés par les autorités algériennes et ce depuis 1970, le problème de la brucellose persiste toujours, celle-ci sévit à l'état enzootique et il n'y a pas de région épargnée. En effet l'institut national de santé publique a notifié plusieurs foyers d'infection, en particulier dans les Wilayas steppiques. Par ailleurs, les données sur l'épidémiologie et la prévalence réelle de la brucellose sont rares et fragmentaires, seuls les bulletins épidémiologiques vétérinaires publient régulièrement le nombre de cas bovins et caprins dépistés par wilaya ; les autres espèces animales en sont complètement occultées.

Par la présente étude, nous avons voulu récolter des données épidémiologiques sur la brucellose humaine et animale et cela en essayant de réaliser une approche globale, il s'agit de la réalisation d'une méta-analyse. Cette dernière est une démarche qui consiste à faire la synthèse des résultats de différentes études au moyen de méthodes statistiques appropriées pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. L'objectif de cette étude est le recueil et la synthèse des données épidémiologiques sur la brucellose animale et humaine à partir de différents documents par le biais d'une méta-analyse.



PAPARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1 Généralités sur la brucellose

1.1 Définition

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, d'évolution aiguë ou chronique, commune à de nombreuses espèces animales et à l'Homme, due à des bactéries du genre *Brucella* qui affectent le système réticulo-endothélial (**Gagnière et al., 2018**). Cependant, la plupart des espèces de *Brucella* peuvent également infecter d'autres espèces animales (**OIE, 2017**). En Algérie, la brucellose est une maladie à déclaration obligatoire chez les espèces bovines, ovines, caprines et camelines (**Jora, 2006**).

La brucellose est une zoonose ré-émergente d'importance et de répartition mondiale transmise à l'homme par contact direct ou indirect avec les animaux infectés et leurs produits (zoonoses majeures à travers le monde). Également appelée la fièvre de Malt, la fièvre méditerranéenne, la fièvre ondulante, fièvre sudro-algique, mélitococcie, la fièvre de Crimée, la fièvre de Gibraltar, la fièvre de Chypre, la fièvre de Crète, la fièvre de Constantinople, la maladie de Bang, etc (**Maurin, 2005**).

Chez les ruminants domestiques, elle se traduit la plupart du temps par des avortements et des problèmes d'infertilités. Toutefois, la maladie humaine est principalement insidieuse et débilitante, parfois grave, rarement mortelle et peut laisser des conséquences sévères chez le malade (**Lopez-Goni et Moriyon, 2005 ; Corbel, 2006 ; Kahn, 2008**). De plus, a précisé que la brucellose humaine est une maladie multi systémique, son expression clinique est polymorphe, ce qui peut mettre en danger la vie humaine. (**Abadane, 2014**).

1.2 Historique

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte (**Sarinas et Chitkara, 2003**). Ainsi, la première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à Allen Jeffery Marston en 1859, et l'agent causal (nommé initialement *Micrococcus melitensis*) de cette maladie est isolé en 1886 par David Bruce, à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malte. En 1897 Almroth Wright décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube. Le rôle de

la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malte est décrit en 1905 par Themistocles Zammit, bactériologiste maltais. La brucellose ou fièvre de Malte.

En 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacillus abortus* par le vétérinaire danois Bernard Bang, La relation entre *Micrococcus melitensis* et *B. abortus* n'est établie qu'en 1917 par Alice Evans, bactériologiste américain, qui propose la création du genre *Brucella* .en l'honneur des travaux de Bruce. Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *Brucella suis* en 1914 isolée par Traum; *Brucella canis* reconnue en 1966 par Carmichael chez la chienne de race Beagle ; *Brucella ovis* isolée de moutons en 1953 et *Brucella neotomae* espèce isolé de rats du désert (*N. lepida*) dans l'Utah (États-Unis) en 1957.

En 1994, un cas d'avortement de dauphin en captivité a été signalé en Californie (États-Unis) .L'avortement était lié à une infection à *Brucella*, qui est différente de l'espèce précédemment décrite (**Ewalt, 1994**). D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également Chez d'autres mammifères marins, tel que des phoques ou des marsouins (**Bricker, 2000**). Cette découverte a relancé l'intérêt médical pour ces bactéries, notamment depuis la description de cas probables d'infections humaines liées à ces nouvelles *Brucella* (**Sohn, 2003**).

La brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle. En effet la description initiale de cette maladie a été faite par Cochez en 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, puis en 1899 par Legrain dans la vallée de la Soummam (**Sfaksi, 1979-1980 ; Benhabyles, 1992**). Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et vaches maltaises au nord ; d'autres expliquent l'introduction de la maladie à l'ouest du pays par les caravanes marocaines. En 1940, Mignot affirma que l'existence de cette maladie dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes (**Lounes, 2008**).

1.3 Répartition géographique

La brucellose est une maladie de répartition et importance mondiales, excepté dans les pays où la brucellose bovine (*B. abortus*) est éradiquée (**Gagnière et al., 2018**). Elle est reconnue par la **FAO**, l'**OMS** et l'**OIE** comme étant la zoonose la plus répandue à travers le

monde (Boschioli et al., 2001). Ceci est défini, comme l'absence de tout cas rapportés, pendant au moins cinq années. Ces pays incluent l'Australie, le Canada, le Chypre, le Danemark, la Finlande, la Hollande, la Nouvelle Zélande, la Norvège, la Suède et le Royaume-Uni. Les pays méditerranéens de l'Europe, le nord et l'Est du continent africain, le proche l'Orient, l'Inde, l'Asie centrale, le Mexique, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud ne sont pas encore indemne de brucellose. L'incidence de la maladie varie considérablement d'un pays à un autre et dans différentes régions dans un même pays allant de 125 à 200 cas pour 100 000 habitants. L'OMS estime l'incidence mondiale de la maladie à 500 000 cas par an (figure1) (Pappas et al., 2006).

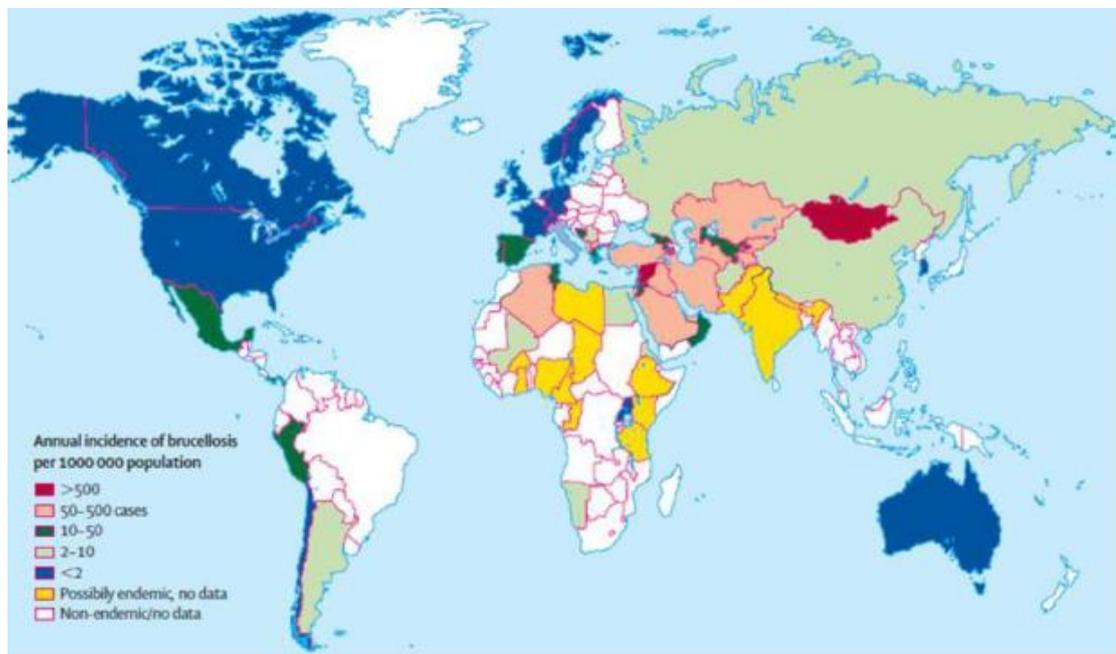


Figure 1: Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006 (Pappas et al., 2006)

1.4 Importance de la brucellose

La brucellose est une maladie hautement contagieuse, dont l'impact économique sur le développement des industries animales est considérable. Par ailleurs, étant considérée comme la zoonose la plus répandue dans le monde, elle représente une menace sérieuse pour la santé humaine.

1.4.1 Impact sur les productions animales

La brucellose animale occasionne des pertes économiques sévères, résultant à la fois des effets directs sur les animaux (avortements, stérilité, diminution de la production laitière), et des effets indirects sur les industries animales, lesquels sont associés aux coûts des interventions vétérinaires et de la reconstitution des cheptels, ainsi qu'au manque à gagner lié au frein imposé aux mouvements et au commerce des animaux, notamment en raison des sanctions imposées à l'exportation d'animaux et de produits d'origine animale. Il est difficile de donner une évaluation précise de ces pertes ; cependant, toutes les études menées dans ce but s'accordent à conclure que la prophylaxie de la brucellose bovine par la vaccination est économiquement avantageuse, et que le bénéfice d'un programme de vaccination sont cumulatifs. La perte économique causée par cette infection varie d'un pays à l'autre, en fonction de la prévalence réelle de la maladie et des espèces animales impliquées. La brucellose entraîne chaque année près de 600 millions de dollars de pertes, simplement en raison de ses conséquences pour le cheptel bovin. (Acha et Szyfres, 2003 ; Corbel, 2006). Au Mexique, environ 200 millions de dollars de pertes par an (Luna-Martínez et Mejía-Terán, 2002) et les pertes économiques causées par la brucellose animale en Amérique centrale s'élevaient à 25 millions de dollars américains chaque année (Moreno, 2002).

1.5 Importance pour la santé publique

Bien qu'il soit reconnu un rôle important à *Brucella* suis dans les infections humaines dans plusieurs régions du monde (Asie du Sud-Est, Europe centrale et occidentale, Amérique du Nord), dans la région circum-méditerranéenne et le Proche et Moyen-Orient, c'est *Brucella melitensis* qui est l'agent responsable de la plupart des cas cliniques sévères de brucellose humaine. La maladie peut entraîner des cas de mortalité ; le plus souvent elle se traduit par un état débilitant aigu ou chronique ayant des conséquences sévères sur le développement économique et social. Le coût de la brucellose humaine a été estimé en Espagne sur 1 000 patients atteints de la maladie. Les résultats suivants ont été rapportés : le coût moyen direct par patient pour une durée d'hospitalisation moyenne de 13 jours est de 2 500 dollars, la moyenne d'absence au travail est de 102 jours ; le tout entraînant un coût global de 8 000 dollars par patient. Une étude au Pérou a estimé que le coût minimum associé au traitement de la brucellose était de 255 USD par patient, tandis qu'une étude récente a montré que le coût

pour les patients gravement malades était de 1 000 USD, voire 4 000 USD (**Gil et Samartino, 2001**).

En Algérie, en ne prenant en compte que les cas aigus septicémiques, nécessitant en moyenne 7 jours d'hospitalisation et 45 jours de soins à domicile, on a trouvé que les dépenses pour chaque patient équivalaient à huit mois du « salaire minimal interprofessionnel ». Ainsi, les pertes entraînées par la brucellose sont très lourdes, en particulier dans les pays de l'Afrique du Nord et du Proche-Orient où les services vétérinaires et les services de santé publique ne sont pas suffisamment bien structurés, de même qu'en raison du contexte social et de certaines habitudes culinaires qui prévalent dans ces pays (**Benkirane, 2001 ; Boukary, 2013**).

2 Le genre *brucella*

2.1 Taxonomie et classification

Le genre *Brucella* est classé taxonomiquement, dans le groupe alpha des *Proteobacteriaceae*. Les études de génétique moléculaire ont démontré clairement que les espèces les plus proches de ce genre, sur le plan phylogénique, sont les bactéries pathogènes et symbiotes des plantes (*Rhizobium spp.* et *Agrobacterium spp.*), ainsi que, les pathogènes animaux intracellulaires (*Bartonella* et *Rickettsia*) et certaines bactéries opportunistes ou du sol (*Ochrobactrum*) (**OIE, 2018**).

Le genre *Brucella* appartient 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 *Brucellaceae* (**Yanagi and Yamasato, 1993**). D'après la séquence de leur ARNr 16S, il s'agit d'un groupe monophylétique, dont le genre le plus proche phylogénétiquement est *Ochrobactrum*, genre comportant des espèces saprophytes dont certaines peuvent être des pathogènes opportunistes chez l'Homme (**Kampfer et al., 2007 ; Scholz et al., 2008**). Actuellement, 12 espèces sont reconnues (figure 2):

- ✓ Six espèces « classiques » : *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*,
- ✓ Les espèces découvertes plus récemment : *B. microti*, *B. ceti*, *B. pinnipedialis*, *B. inopinata*, *B. vulpis*, *B. papionis*. (**Whatmore et al., 2014 ; Scholz et al., 2016**).

Le nom d'espèce est lié à l'espèce animale à partir de laquelle la bactérie a été isolée la première fois. Cela correspond parfois à son hôte préférentiel, c'est à dire l'espèce chez qui elle est majoritairement isolée (Tableau 1).

Tableau 1: Présentation de différentes espèces de brucella, leur biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentielle, et leur pathogénicité pour l'homme.

Espèce	Biovar	Répartition géographique principale	Hôte préférentielle	Pathogénicité pour l'homme
<i>B.abortus</i>	1 à 6 et 9	Mondiale	Bovins, Ongulés sauvages	Modérée
<i>B.Melitensis</i>	1 à 3	Bassin méditerranéen Moyen Orient	Ovins, Caprins, Ongulés Sauvages	Forte
<i>B.suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie	Suidés	Forte
	2	Europe centrale et Occidentale	Suidés et lièvres	Faible
	4	Amérique du nord, Russie	rennes	Modérée
	5	Russie	Rongeurs Sauvages	Forte
<i>B.canis</i>		Mondiale	Chiens	Faible
<i>B.ovis</i>		Bassin Méditerranéen	Ovins	Nulle
<i>B.neotomae</i>		États- Unis	Rats du désert	No connue
<i>B.ceti</i>			Cétacés (Dauphins)	No connue
<i>B.pinnipediae</i>			Pinnipèdes (phoques, otaries)	Non connue
<i>B.microti</i>		Europe	Rongeurs, renards	Non connue

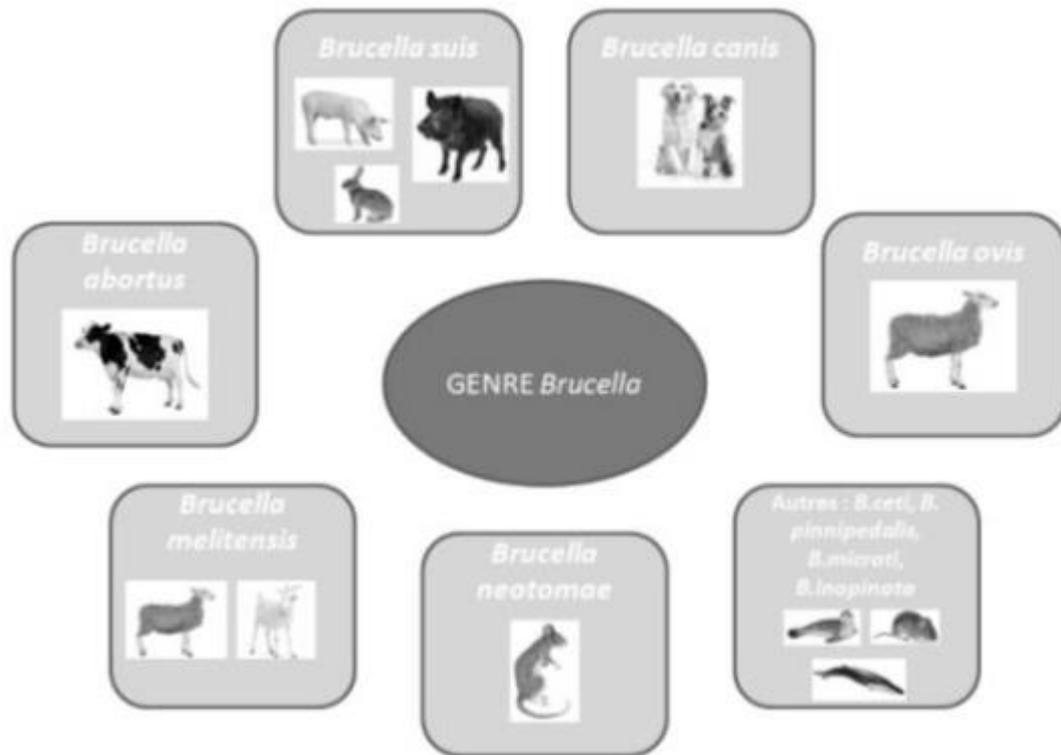


Figure 2: Principales espèces de *Brucella* et hôtes de prédilection (Corbel et al., 1984)

Les bactéries du genre *Brucella* sont des petites *coccis*, *coccobacilles* ou petits bâtonnets aux bords droits où légèrement convexes et aux extrémités arrondis, mesurent 0.5-0.75 μm de largeur sur 0.6-1.5 μm de longueur. Ce sont des bactéries GRAM négatives, non-capsulées, non sporulées et non mobiles. Ce sont des bactéries intracellulaires facultatives et sont capables d'infecter beaucoup d'espèces de mammifères à travers le monde. Ils ne sont pas acido-résistants mais peuvent résister à la décoloration par les acides faibles (**Banai et Corbel, 2010 ; Bargen et al., 2012 ; Markey et al., 2013**). Elles sont mises en évidence dans des produits pathologiques par coloration différentielle, elles se détachent en rouge sur fond bleu à la coloration de Stamp ou Ziehl-Neelsen modifiée (figure3) (**Quin et al., 2003**).

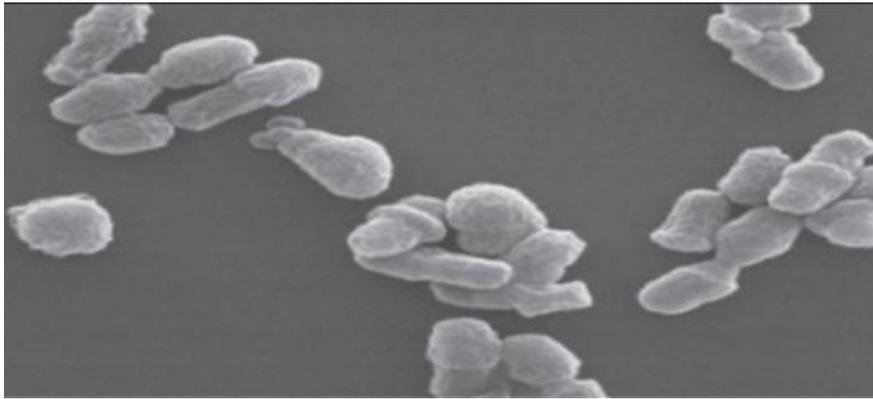


Figure 3: Vue au microscope électronique de Brucelles isolées de babouins (barre=1 μm) (Whathmore et al., 2014)

2.2 Caractères biochimique

Les bactéries sont strictement aérobies et sont positives pour la catalase et l'oxydase (uréase variable), mais certaines souches se développent mieux dans un environnement contenant 5 à 10% de CO_2 (figure 4) (Roux, 1989). Les bactéries du genre *Brucella* sont capables de produire la catalase, le cytochrome oxydase et le nitrite réductase. La plupart des souches isolées en pathologie humaine produisent une action uréase rapide et intense. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile (Scholz et al., 2018).



Figure 4: Caractère oxydase et uréase positif

2.3 Caractères cultureux

La température optimale de croissance est de 34 ° C, mais la température tolérée peut varier entre 20 et 40 ° C sur un milieu adéquat, bien que les *Brucella* soient habituellement cultivées à 37 ° C. Le pH exigé pour la croissance varie entre 6,6 et 7,4 avec un pH optimal de 6,8. L'isolement des *Brucella* à partir de prélèvements contaminés par d'autres bactéries ou par des champignons nécessite l'utilisation de milieux sélectifs correspondant à des milieux de base (tels que les bouillons ou géloses trypticase Soy, tryptosé sécorontimi) des antibiotiques et des antifongiques (Roux, 1989). De plus, cet isolement des *Brucella* nécessite un temps d'incubation d'au moins 3 à 4 jours. Les colonies sont translucides, rondes à bords réguliers. La culture en milieu liquide présente un trouble léger (Hubalek et al., 2007).

2.4 Caractéristiques antigéniques et typage moléculaire

Le premier génome de *brucella* séquencé est celui de la souche *B.melitensis* 16M en 2002 (DelVecchio et al., 2002).

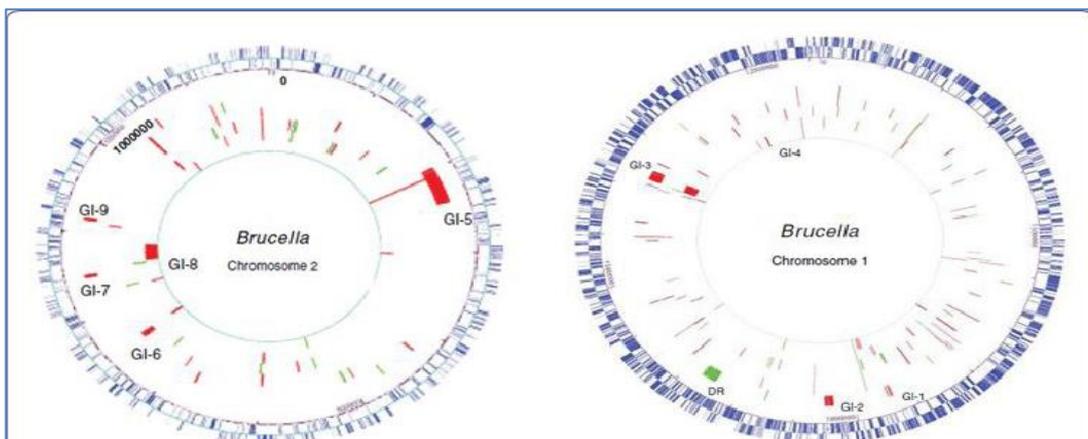


Figure 5: Représentation circulaire des chromosomes de *Brucella melitensis* 16M (adapté de patricsbrc.org) Légende: de l'intérieur vers l'extérieur: G-C%, facteur de virulence, non-CDS, CDS rev, CDS fwd, chromosomes, échelle (Mbp) (DelVecchio et al., 2002).

Le génome des *Brucella* est original car constitué de deux réplicons circulaires, avec un ratio G+C de 58–59 %. Le génome de la souche *B. melitensis* 16M, comprend deux chromosomes circulaires de 1,15 et 2,1 Mb (DelVecchio et al., 2002). L'organisation chromosomique des espèces *B. abortus*, *B. ovis*, *B. neotomae* et *B. suis* biovar 1 présente une

forte similarité avec celle de *B. melitensis* (Paulsen et al., 2002). On remarque que les espèces de *Brucella* possèdent la même organisation génomique à deux chromosomes à l'exception de *B. suis* biovar 3 qui ne possède qu'un seul chromosome de 3,1 Mpb (figure 5).

2.5 Caractères immunologique

Le lipopolysaccharide (LPS), antigène le plus immunogène est caractérisé par une variation de phase avec les phénotypes suivants : lisse ou "lisse" (SLPS) et rugueux ou "rugueux" (R - LPS). Le S-LPS est retrouvé à l'état sauvage chez la plupart des espèces et biovars. *B. canis* et *B. ovis* possèdent naturellement un R-LPS. Les chaînes latérales polysaccharidiques (antigène « O ») du S-LPS sont constituées d'un homopolymère comprenant environ 100 résidus de 4-formamido-4,6-didéoxy-D-mannopyranosyl, support essentiel des réactions croisées entre *Brucella spp* (figure6) (Ko et Splitte, 2003 ; Michaux-Charachon et al., 2002).

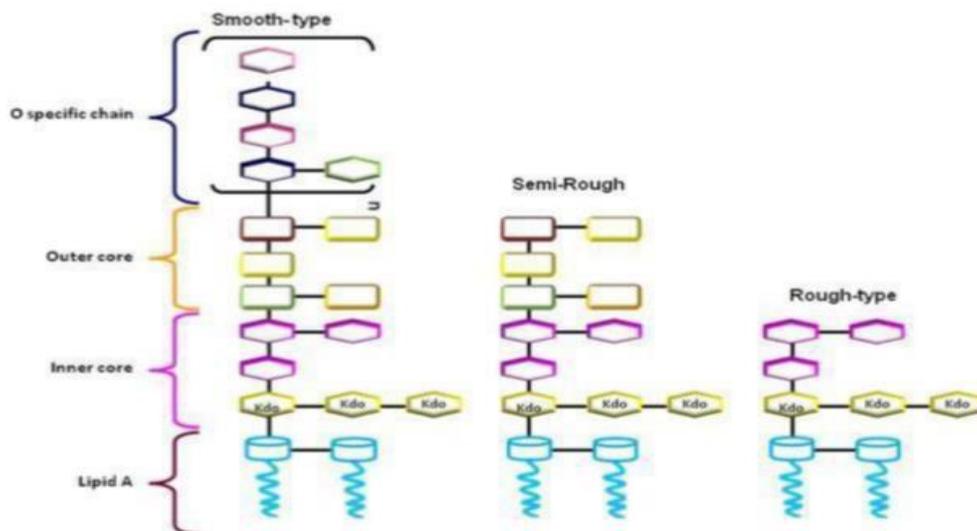


Figure 6: Représentation de la structure du LPS de type rugueux (Kdo : 2-Keto-3-Deoxyoctanoate) (Kdo : 2-Keto-3-Deoxy-Octanoate).

2.6 Propriétés biologiques des *Brucella*

2.6.1 Résistance et sensibilité dans l'environnement

Les *Brucella* survivent à la congélation et à la décongélation, sous les conditions environnementales habituelles, elles survivent jusqu'à quatre mois dans le lait, les urines,

l'eau et les sols humides (**Walker, 2002**). En effet, les *Brucella* peuvent survivre plus de 8 mois dans un avorton à l'ombre, 2 à 3 mois dans un sol humide, 3 à 4 mois dans les fèces et plus de 6 mois dans les fosses à purin (**Lefèvre et al., 2003**). Les *Brucella* sont néanmoins sensibles à la chaleur et sont détruites par la pasteurisation, les matériels contaminés peuvent ainsi, être désinfectés par la vapeur à haute pression (**Gourreau et Bendali, 2008**).

2.6.2 Résistance et sensibilité aux antiseptiques

La plupart des désinfectants actifs contre les bactéries Gram négatifs tuent les *Brucella* (**Walker, 2002**). Ainsi, un traitement chimique est recommandé pour la désinfection des locaux. Le xylène (1ml/l) et la cyanamide calcique (20 kg/m³) sont efficaces sur le lisier en 2 semaines. De plus, un traitement d'une heure à l'hypochlorite de sodium (2.5%) à la soude caustique (2-3%), à la chaux éteinte à 20%, ou, par une solution de formaldéhyde à 2%, sont efficaces pour la destruction des *Brucella* sur les surfaces contaminées (**Gourreau et Bendali, 2008**).

2.6.3 Résistance et sensibilité aux antibiotiques

In vitro, *Brucella* est sensible à certains médicaments β -lactamines: pénicilline A, céphalosporines de troisième génération (céfotaxime et ceftriaxone) et imipénème. L'activité des médicaments macrolides est modérée, dont l'azithromycine est la plus active. Le chloramphénicol est peu actif. Le cotrimoxazole possède une activité variable en fonction des souches testées. L'activité bactéricide des aminosides (streptomycine), des tétracyclines et de la rifampicine contre les *Brucella* ainsi que la supériorité de leurs associations thérapeutiques par rapport à la monothérapie est prouvée. Ainsi, à la différence de la rifampicine, l'activité intracellulaire de la streptomycine est faible par rapport à son activité extracellulaire. En effet, la résistance acquise à ces antibiotiques est rare en clinique. Enfin, bien que son efficacité soit prouvée in vitro, la fluoroquinolone demeure inactive in vivo en monothérapie (**Maurin, 2005**).

3 Pathogénie

3.1 Chez l'humain

Chez l'homme, la brucellose est une maladie sévère et invalidante en l'absence de traitement. Après une incubation d'une à trois semaines, correspondant à la période de

multiplication de la bactérie dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée, la brucellose peut se présenter sous plusieurs formes :

3.1.1 La forme aiguë

Durant cette phase, le malade peut présenter une phase septicémique pure, correspondant à la dissémination de *Brucella* par le sang vers les organes du système réticulo-endothélial (Flandrois, 1997). À L'examen clinique, on peut retrouver une splénomégalie, des adénopathies et une hépatomégalie (Khettab et al., 2009). La fièvre ondulante sudoro-algique se met en place. Le malade présente alors une fièvre inconstante apparaissant par phases durant une quinzaine de jours alternant avec des phases apyrétiques durant quelques jours. Cette étape peut durer deux à trois mois (Haddad et al., 2018).

3.1.2 Forme subaigüe

La brucellose chez l'homme peut aussi se manifester sous une forme subaigüe, avec des symptômes liés aux sites de multiplication de la bactérie. Cette forme peut apparaître 6 mois après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Elle peut se présenter sous plusieurs forme, orchi-épididymite, ostéo-articulaires, neurologiques, hépatiques, génitaux ou cardiaques (Khettab et al., 2009).

3.1.3 Forme chronique

La brucellose chronique est due à la persistance de sites abritant des bactéries, suite à une phase aiguë ou subaigüe, non repérée ou mal traitée. Elle est dominée par des signes fonctionnels tels qu'une asthénie physique, psychique et quelque fois sexuelle. Une réactivation est possible avec des symptômes plus ou moins graves (Haddad et al., 2018).

3.2 Chez l'animal

L'infection peut se faire par les muqueuses de l'oropharynx, de la conjonctive, les voies respiratoires supérieures, la voie orale et la voie vaginale. La voie cutanée est également possible, surtout si la peau est lésée (Franz et al., 2001). Il est possible de distinguer très schématiquement dans l'évolution de l'infection brucellique deux périodes : la période

primaire, qui correspond à l'infection aiguë, et la période secondaire, qui correspond à l'infection chronique.

3.2.1 Période primaire

Cette période suit la contamination, elle peut passer inaperçue (infection inapparente) ou se traduit par des symptômes variés qui caractérisent cliniquement la brucellose aiguë, par exemple l'avortement. Elle évolue en trois étapes :

- ✓ **La 1 ère étape** correspond à la multiplication des *Brucella* dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée où elles se multiplient dans les macrophages (Muñoz et al., 2008).
- ✓ **La 2eme étape** correspond à la dissémination de la *brucella*. Cette étape est marquée, au bout de quelques jours à plusieurs semaines, par la dissémination lymphatique et sanguine de la bactérie vers des localisations secondaires. Chez les bovins, cette phase est asymptomatique avec une bactériémie rarement décelable (Salcedo et al., 2008).
- ✓ **La 3ème étape** se traduit par la localisation et la multiplication des *Brucella* en certains sites électifs : les tissus lymphoïdes (notamment les nœuds lymphatiques de la sphère génitale et mammaire), le placenta chez les vaches gravides (les trophoblastes constituent une cible importante pour les *Brucella*), les testicules et ses annexes (épididyme, etc.) chez le mâle ; la glande mammaire et les bourses séreuses et synoviales (bourses carpiennes) et certaines articulations. Ces localisations peuvent s'accompagner de manifestations cliniques caractérisant la brucellose aiguë : avortement, orchite ou épididymite. Elles permettent aussi pour certains (utérus gravide, appareil génital mâle, mamelle), l'excrétion des *Brucella* et leur dissémination (Sidibe, 2013).

3.2.2 La période secondaire

Au cours de cette phase, surviennent des manifestations cliniques aiguës de la maladie et les hémocultures sont positives. L'apparition d'anticorps sériques et spécifiques (IgG, IgM et IgA), à partir de la deuxième semaine va s'opposer, en partie, au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser (Chakroun et Bouzouaia, 2007). La période secondaire est associée à un état de résistance de l'hôte plus ou

moins prononcé, lié au développement d'une immunité (de type cellulaire). Toutefois, la guérison (élimination des *Brucella*) est rare. Les *Brucella* ont la capacité de résister à l'action des mécanismes immunitaires et se maintiennent plusieurs années dans certains sites privilégiés, notamment les nœuds lymphatiques. Leur réactivation est possible à chaque gestation entraînant alors un avortement et/ou une excrétion de *bacilles* au cours de la mise bas. Lorsque des bactéries persistent au niveau des séreuses et des articulations, un hygroma ou une arthrite chronique peuvent se développer (**Gagnière et Dufour, 2009**).

4 Étude clinique et épidémiologique de la brucellose

4.1 Etude clinique

La brucellose est une maladie d'expression très polymorphe « Maladie aux Cents visages », de longue durée, et évoluant par poussées successives.

4.1.1 Étude clinique chez l'animal

La brucellose est à l'origine de symptômes divers et inconstant. Il existe fréquemment des infections inapparentes. Chez l'animal, la brucellose est essentiellement une maladie de la reproduction. Les symptômes les plus courants concernant l'appareil génital. La symptomatologie est particulièrement fruste et les formes chronique ou asymptomatique sont plus fréquentes chez les bovins. Elle est réalisée par l'atteinte de l'appareil génital, chez les femelles et les mâles. Chez le mâle, la maladie peut provoquer des infections testiculaires qui réduisent par la suite leur fertilité. Certains animaux infectés souffriront d'infections aux articulations, particulièrement aux genoux. Ces derniers peuvent alors avoir les articulations enflées, ils peuvent boiter et ces bêtes risquent d'être moins productives. Symptômes extra-génitaux (rares chez les bovins, et associés à une évolution chronique) : il peut s'agir d'hygroma (fréquent au genou) ou d'arthrites (arthrites d'évolution chronique ponctuées par des poussées aiguës, siégeant surtout au grasset, au jarret, parfois au genou ou à l'articulation coxofémorale) (**Kahn et al., 2010 ; Gagnière et al., 2018**).

Chez les vaches, le symptôme principal est l'avortement. Il peut se produire à n'importe quel stade de la gestation, mais plus généralement vers le 6^{ème} ou 7^{ème} mois. Cependant, l'avortement n'est pas systématique et une gestation à terme avec part normal est possible, notamment chez les femelles infectées en fin de gestation. Alors que la plupart des

animaux infectés avortent une fois au cours de la vie (dans 80% des cas), le placenta des animaux infectés sera fortement infecté même après une parturition normale. Généralement, l'état général des vaches n'est pas affecté lors d'avortement sans complications (**Xavier et al., 2009 ; Megid et al., 2010**). Outre, la brucellose bovine peut provoquer la mortinatalité ou la naissance de veaux affaiblis et une diminution de la production laitière (environ 25%). La maladie a également été associée à rétention placentaire et/ou une métrite, entraînant une infertilité (**Gourreau et Bendali, 2008 ; Kahn et al., 2010**).

4.1.2 Étude clinique chez l'homme

La brucellose humaine peut aussi se manifester sous plusieurs formes (par une symptomologie très protéiforme). Les signes cliniques résultant d'une infection à *Brucella* chez l'homme varient énormément et sont souvent non spécifique (Son tableau clinique est habituellement polymorphe) d'où le sobriquet de « Maladie aux cents visages » (**Khettab et al., 2009**). Les signes cliniques dépendent également de la dose d'infection, de la voie d'entrée, du statut immunitaire de la personne. Selon la longueur et la sévérité des symptômes, la maladie est classée, arbitrairement, comme aiguë (moins de 8 semaines), subaiguë (de 8 à 52 semaines), ou chronique (plus de 1 an) (**Doganay et al., 2003**). Néanmoins, les formes classiques de la brucellose humaine se traduisent souvent par une transpiration nocturne abondante à odeur caractéristique, une fièvre ondulante, des douleurs mobiles type myalgies et arthralgies et des symptômes nerveux. Dans sa forme chronique, le malade est apyrétique, asthénique avec souvent une atteinte ostéo-articulaire. Des complications uro-génitales sont également possibles sous forme d'orchite, d'épididymite ou d'infections ovariennes. Comme chez l'animal, les brucelles peuvent induire des avortements chez la femme enceinte des atteints viscérales ont été décrites dans la littérature (**Acha et al., 2003 ; Dean et al., 2012**). La seule prévention contre ce passage à la chronicité sera la rapidité et la pertinence du traitement mis en place. Les brucelloses sont rarement à l'origine de décès (**Dao et al., 2009 ; Hasna, 2013**).

4.2 Épidémiologie descriptive

En Algérie, des multiples enquêtes sont réalisées sur des bovins au sein des fermes, la quasi-totalité n'étant pas publiée. Au travers d'une enquête auprès du laboratoire vétérinaire de Draa Ben Khedda et du laboratoire central d'Alger, sur 18680 sérums bovins dépistés par

l'EAT puis confirmés par la fixation de complément, (**Lounes, 2007**), enregistre une prévalence individuelle de 0,81% (0,12 à 2,82%) chez les bovins, un taux de 0,91% chez les femelles et une prévalence cheptel de 3% dans la région centre d'Algérie incluant les wilayas de Bejaïa, Blida, Bouira, TiziOuzou, Alger, Médéa, M'Sila, Boumerdès, Tipaza et Ain-Defla. Sur 715 sérums sanguins dépistés à l'EAT, (**Déchicha, 2003**) rapporte une prévalence individuelle de 7,97% et une prévalence cheptel de 30,1% chez l'espèce bovine dans la wilaya de Blida. Autant, il est montré que 81,25% des élevages séropositifs sont des élevages mixtes associant plusieurs espèces animales dans une même étable (**Déchicha, 2003**).

Pour la brucellose humaine en Algérie, en 2000, la wilaya de Sidi Bel Abbés semble la plus touchée, le marché de bétail le plus important de toute la région s'y trouve. Les wilayas qui accusent les taux régionaux les plus élevés sont les wilayas d'élevage : Tébessa (246,67), M'Sila (245, 67), Laghouat (191,41), Khenchela (180,48), Biskra (109,47), Saïda (94,12), Naâma (79,42) et Djelfa (66,33). Pour toutes ces wilayas, les taux d'incidence Ainsi, en 2005, l'incidence de la brucellose a plus que doublé durant l'année : elle varie de 10,99 en 2004 à 24,71 cas pour 100.000 habitants. Le maximum des cas est observé entre le mois de mars et août avec des incidences qui oscillent entre 2,02 et 4,28 cas pour 100.000 habitants. Durant cette période, on totalise 81 % des cas déclarés durant l'année 2005 (**Boudilmi et al., 2014**).

4.3 Épidémiologie Analytique

4.3.1 Sources de contagion

Les espèces animales contaminées constituent des sources d'infection les unes par rapport aux autres et pour l'homme. En effet, les avortons, les membranes fœtales et les sécrétions utérines, éliminées après avortement ou parturition apparemment saine, sont les sources les plus importantes d'infection. Par ailleurs, les *Brucella* peuvent être excrétées par intermittence dans le lait pendant plusieurs années. Elles peuvent être isolées de l'utérus gravide, pendant l'involution utérine post-partum, mais rarement de façon prolongée de l'utérus non gravide (**Kahn et al., 2008 ; Alcina et al., 2010**). Contrairement aux vaches, dont l'infection des glandes mammaires et des nœuds lymphatiques persiste pendant des années, l'infection chez les taureaux, pourtant limitée dans le temps, est associée à la contamination du sperme. En plus, les *Brucella* sont retrouvées dans les produits de suppuration, la moelle osseuse, la rate, le foie, le sang et la viande des carcasses infectées. En effet, le sang en phase

septicémique (brucellose abortive), le liquide d'hygroma sont des produits extrêmement riches en *Brucella*. La virulence des urines et des fèces associée à la capacité de survie dans l'environnement (jusqu'à 2 dans certaines conditions favorables) pérennise la source de contagion brucellique (**Quin et Markey, 2003 ; Abadia et Picu, 2005 ; Alcina et al., 2010**). Toutefois, l'exposition à la lumière solaire directe tue les microorganismes en quelques heures (**Kahn et al., 2008**).

4.3.2 Modes de transmission

4.3.2.1 Chez les humains

La contamination se fait par la peau au niveau de lésions, ou par voie respiratoire ou conjonctivale. La contamination peut être directe par contact avec des animaux brucelliques. Il s'agit souvent d'une zoonose professionnelle pour les éleveurs, les vétérinaires, les employés d'abattoirs par contact avec les animaux infectés, des carcasses d'animaux, les produits des avortements, les placentas et les sécrétions vaginales animales. Pour le personnel de laboratoire, la contamination se fait par contact accidentel avec l'agent pathogène présent dans les prélèvements à analyser. Pour les personnes n'exerçant pas une profession à risque, la contamination se fait essentiellement par consommation de denrées alimentaires d'origine animale non pasteurisés (comme le lait cru et les fromages frais au lait cru). De plus, la transmission à l'homme peut se faire également par voie indirecte, par l'intermédiaire de matériel souillé. Les cas de transmission interhumaine sont exceptionnels. Elles se font alors par voie sexuelle et transplacentaire (**Abadia et Picu, 2005**).

4.3.2.2 Chez les bovins

La transmission de la brucellose peut se faire également par contacts directs entre individus infectés et individus sains lors de la cohabitation (notamment en période de mise-bas), ingestion ou contact avec les avortons, les membranes fœtales, les écoulements utérins contaminés, la nourriture ou de l'eau contaminée (transmission horizontale) (**Radostits et al., 2010 ; Chiebao et al., 2013**). Autant, les *Brucella* peuvent pénétrer, dans l'organisme via les muqueuses, les conjonctives, les plaies ou, encore la peau intacte. De plus, la transmission peut se faire par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments, eaux, matériel divers (matériel de vêlage) contaminés par les matières virulentes (**Kahn et al., 2008 ; Alcina et al., 2010**). La transmission peut se réaliser également in utero (naissance

d'un veau viable mais infecté) ou lors du passage du nouveau-né dans la filière pelvienne (transmission verticale) (figure 7). Les jeunes, plus résistants, se débarrassent généralement de l'infection. L'infection persiste toutefois jusqu'à l'âge adulte chez environ 5 à 10% des veaux nés de mère brucellique, sans susciter de réaction sérologique décelable. Les signes cliniques (avortement éventuel) et la réaction sérologique n'apparaîtront, chez les jeunes femelles infectées, qu'à la faveur de la première gestation, voire plus tard (**Gagnière et al., 2018**).

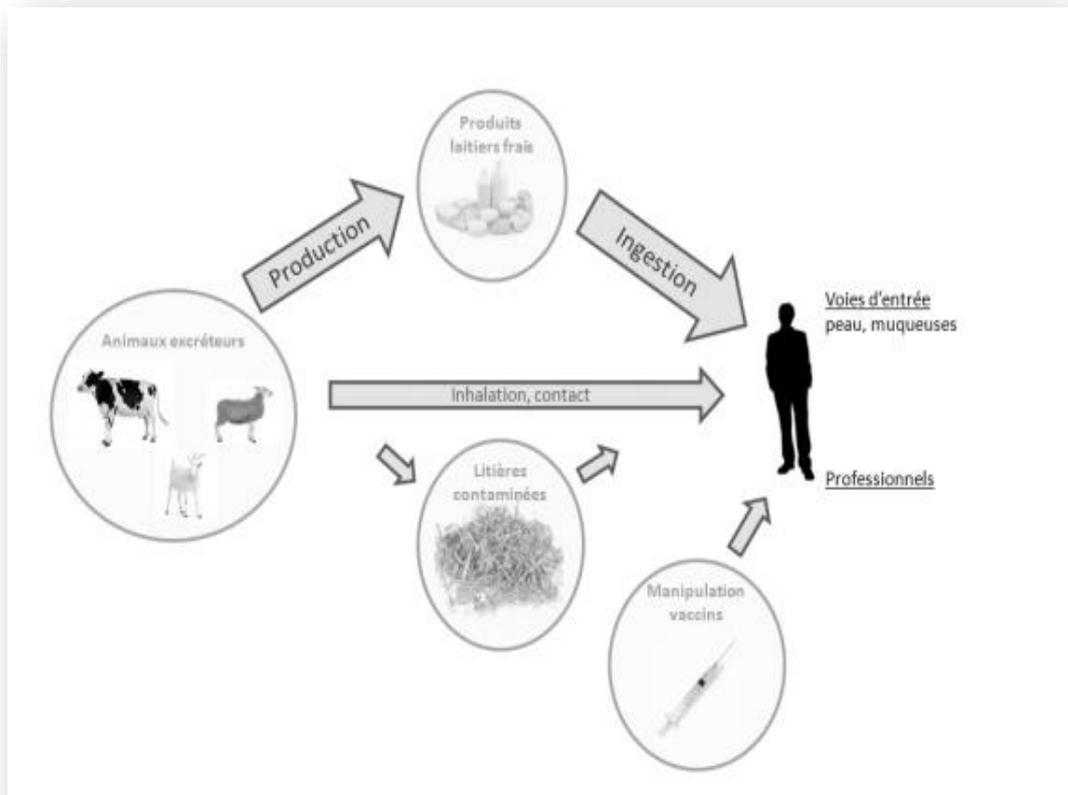


Figure 7: Voies de la contamination de l'homme par la brucellose

5 Diagnostic de la brucellose

Le diagnostic est un ensemble de moyens permettant de confirmer l'origine d'une infection. Ces moyens sont variés et se traduisant soit par un diagnostic direct, soit par un diagnostic indirect. Le diagnostic direct met en évidence la bactérie ou ses constituants. Les méthodes de biologie moléculaire qui appartient à ce diagnostic. Par la suite, le diagnostic indirect de la Brucellose peut faire appel à plusieurs techniques sérologiques et peut être réalisé à partir de sérum et/ou du lait essentiellement (**Drif et Serhane, 2016**).

5.1 Diagnostic épidémioclinique

Chez les bovins, le diagnostic clinique est complexe. Selon Sibille (2006), les symptômes de la brucellose sont tardifs et peu spécifiques et parfois la maladie est subclinique, ce qui rend le diagnostic difficile à réaliser. Dans ce cas, le diagnostic est basé sur les commémoratifs du troupeau. Une suspicion de brucellose bovine peut être émise lors de : avortement isolé ou en série, mort d'un veau en anoxie dans les 48h après la mise bas, des rétentions placentaires, hygromas, et orchite/épididymite chez le mâle. Aucun de ces symptômes n'est pathognomonique et les examens complémentaires sont donc indispensables (Gagnière et al., 2018).

Chez homme, le diagnostic de la brucellose doit être évoqué devant toute fièvre persistante d'étiologie indéterminée (Abadia et Picu, 2005 ; Clotide, 2006).

5.2 Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic peut se faire de manière directe ou indirecte. Le test diagnostique utilisé doit tenir compte de la situation épidémiologique. En effet, dans les zones en phase finale de l'éradication de la maladie, des tests très spécifiques doivent être utilisés.

5.2.1 Diagnostic direct de référence : l'isolement bactériologique

Le diagnostic direct constitue le diagnostic de certitude de la brucellose. Le diagnostic direct ayant pour but la mise en évidence de la bactérie, il correspond au diagnostic bactériologique. Il consiste la culture et l'isolement de la bactérie. Seul ce diagnostic peut apporter la certitude de présence de *brucella*. Les prélèvements chez l'individu à diagnostiquer sont soit sanguin (hémoculture) pour la forme septicémique de la maladie, soit ganglionnaire ou du liquide articulaire ou du liquide céphalorachidien pour la forme localisée (Charlotte et al., 2006). Le diagnostic bactériologique peut ainsi se faire de différente manière, par bactérioscopie simple ou par culture puis identification de la bactérie.

La bactérioscopie consiste à étaler sur lame des prélèvements biologiques et de les colorer (colorations de Stamp, Köster, Machiavello). Il se réalise à partir de prélèvements tels que des écouvillons vaginaux, des échantillons de lait, des calottes placentaire ou des tissu de l'avortant (rate, nœud lymphatique). Cette technique manque de sensibilité et de spécificité

(morphologie de bactérie de même niche écologique similaire, comme *Coxiella Burnetti*, *Chlamydia psittaci*) et n'est plus beaucoup utilisée. Cette technique est rapide et peu coûteuse mais elle manque de sensibilité. En effet, les *Chlamydophila*, les *Rickettsiales* et *Coxiella burnetii* ont les mêmes affinités tinctoriales que les *Brucella* (**Freycon, 2015**).

Le diagnostic de certitude est la mise en culture sur milieux solides sélectifs, l'isolement et l'identification du genre et de l'espèce de *Brucella* (**Drif et Serhane, 2016**). Mais, souvent les prélèvements sont contaminés et d'autres bactéries se développent avant les *Brucella* dont la croissance est lente. Les milieux sélectifs utilisés sont complétés en antibiotiques pour inhiber la croissance des bactéries contaminants et permettre uniquement la croissance des *Brucella* (**Freycon, 2015**).

5.2.2 Diagnostic direct moléculaire de la brucellose

Les méthodes de PCR permettant de détecter l'ADN de bactéries du genre *Brucella*, sont de plus en plus utilisées pour la détection à partir de prélèvements biologiques ou pour l'identification de colonies isolées, en parallèle de la bactériologie. La détection par PCR à l'échelle de l'espèce et du biovar est du ressort du typage. De nombreux tests de PCR (la PCR conventionnelle et la PCR en temps réel), ciblant à détecter les mêmes gènes du genre *Brucella* : ARN 16S (**O'Leary et al., 2006**), bcspi 31 (**Costa et al., 1996**), per (**Bogdanovich et al., 2004**), IS 711 (**Scholz et al., 2007**). Ces analyses sont adaptées pour la détection de *Brucella* dans différents échantillons cliniques. La majorité des études montrent que la PCR conventionnelle est un bon moyen de détection d'ADN de *Brucella* à partir des échantillons cliniques (**Leal-Klevezas et al., 1995**). De plus, l'introduction de la PCR en temps réel a amélioré la sensibilité, la spécificité et la vitesse d'exécution comparativement aux analyses de la PCR conventionnelles. En effet, la plupart des auteurs confirment que la PCR en temps réel est une méthode très sensible pour les échantillons cliniques (**Queipo-Ortuño et al., 2006**). La PCR en temps réel présente l'avantage d'être plus rapide, plus facile à réaliser, de limiter les contaminations bactériennes et de quantifier l'ADN présent dans un échantillon. Elle semble même avoir une meilleure sensibilité que la PCR conventionnelle. La PCR en temps réel visant le gène IS711 est ainsi une référence en terme de spécificité, de sensibilité, d'efficacité, de rapidité, de sécurité et de reproductibilité pour la détection de bactérie du genre *Brucella* (**Bounaadja et al., 2009**).

5.2.3 Diagnostic indirect : détection de la réponse humorale

Le dépistage indirect consiste à rechercher des traces d'infection (concomitante ou ancienne), en mettant en évidence la présence d'anticorps IgM, IgG (IgG1 et IgG2) et IgA dirigés contre *Brucella*, présents dans le sérum ou le lait. De nombreux tests ont été développés, qui varient dans le type d'antigène utilisé (lysate cellulaire total ou partiel), les conditions de réactions et le type d'échantillon utilisé. La plupart des tests utilisent des antigènes de *B. abortus* biovar 1. Le Tableau 2 résume les principales méthodes utilisées pour le diagnostic sérologique.

Tableau 2: Caractéristiques des différentes techniques de diagnostic sérologique (OIE, 2016)

Test	SE	SP	Immun-Globine Détectés	Distinction vaccinés/malades	Coût	Faisabilités
EAT	+++	+++	IgM ,IgG1 IgG2	Non	Faible	Facile, peut se faire sur le terrain
RING TEST	+++	++	IgG	Oui généralement	Faible	Assez facile mais nécessite une étuve
SeroAgglutination De Wright	++	+	IgG2	Non	Faible	Facile
FC	+++	+++ +	IgG1 IgG2	Non	Elevé	Complicé et nécessite matériel de pointe
BPA	+++	+++	IgG	Non	Faible	Plus compliqué que EAT pour résultat équivalent
ELISA Indirecte	+++ +	+++	IgG1 IgG2	Non	Élevé	Difficile
ELISA de Compétition	+++	+++ +	IgG1IgG2	Oui	Élevé	Difficile
EPA	+++	+++		Oui	Moyen	Facile faisable sur le terrain, mais nécessite matériel spécifique

6 Traitement de la brucellose

La brucellose étant une zoonose pour laquelle l'homme constitue un cul-de-sac épidémiologique, la prophylaxie relève principalement du domaine vétérinaire. C'est en luttant contre la brucellose animale qu'on pourra espérer vaincre l'affection chez l'homme.

Bien que la nature complexe de la brucellose la rende plus difficile à traiter, un traitement à long terme avec un antibiotique serait bénéfique. Dans la plupart des cas, des antibiotiques en combinaison se révèlent plus efficaces contre l'infection ; cependant, l'état de la maladie ne perd pas son importance (**Falagas et Bliziotis, 2006 ; Moon, 2014**). Plusieurs antibiotiques conventionnels dont la tétracycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole, aminosides, rifampicine, quinolones, chloramphénicol, la doxycycline et la streptomycine sont couramment utilisés dans les cliniques (**Saltoglu et al., 2002 ; Geyik et al., 2002**). Dans plusieurs cas, l'application des antibiotiques dans un ordre spécifique a donné les meilleurs résultats. De même, un cas a signalé que le traitement avec la doxycycline pendant six mois, suivie de la streptomycine pendant trois semaines s'est avérée très efficace contre la brucellose chez l'homme (**Yousefi-Nooraie et al., 2012**).

Une autre étude a rapporté que l'alcaloïde columbamine dans l'association avec la jatrorrhizine était plus efficace contre la brucellose causée par *B. abortus* par rapport à une combinaison de streptomycine et de rifampicine (**Azimi et al., 2018**). L'Organisation mondiale de la santé recommande que les cas de brucellose aiguë soient traités par doxycycline et rifampicine par voie orale (600 mg pendant six semaines) (**Ersoy et al., 2005**). Cependant, la monothérapie par la rifampicine est une pratique courante pour traiter la brucellose chez la femme enceinte, et une thérapie combinée de sulfaméthoxazole et de triméthoprime est recommandée pour les enfants (**karabay et al., 2004**). Dans les pays sous-développés, le traitement du bétail n'est pas une pratique courante; cependant, les infectés les animaux sont isolés, abattus ou abattus pour empêcher la propagation de l'infection à d'autres troupeaux et à des frais vétérinaires importants. En Chine, un cas d'empyème sous-dural compliqué d'abcès intracérébral dû à *Brucella* l'infection a été traitée efficacement par une antibiothérapie (ceftriaxone, doxycycline, rifapentine) (**Zhang et al., 2017**). Dans le même ordre d'idées, plusieurs rapports suggèrent la thérapie combinée de doxycycline et de rifampicine pour six semaines suffisent pour éradiquer l'infection à *Brucella*, ainsi que les complications associées (**Hartady et al., 2014 ; Solis Garcia et Solera, 2012 ; Kaya et al.,**

2018). Cette association de doxycycline et de rifampicine a également été prouvée expérimentalement (**Yang et al., 2018**).

7 Prophylaxie

La prophylaxie reste donc la seule lutte possible et repose sur des mesures sanitaires et médicales.

7.1 Prophylaxie Sanitaire

Elle repose sur des mesures animales et humaines. La lutte contre la brucellose animale comporte certaines mesures telles que la surveillance sérologique des animaux d'élevage, l'abattage des animaux infectés et la vaccination des jeunes animaux. Les mesures humaines reposent sur la déclaration obligatoire de la maladie, l'hygiène des manipulations (port de gants, lavage des mains), l'éducation sanitaire et la consommation de produits laitiers pasteurisés (**Janbon, 2000 ; Maurin, 2005**).

7.2 Prophylaxie médicale

La brucellose est une maladie infectieuse qui a été contrôlée et éradiquée dans certains pays du monde (**Shi et al., 2018**). En Afrique subsaharienne, les services de santé animale se sont considérablement détériorés au cours des 20 dernières années en raison de divers facteurs tels que la réduction des budgets gouvernementaux, en particulier les fonds nécessaires. Pour lutter contre la brucellose. Par conséquent, divers programmes qui nécessitent l'utilisation de mesures de prévention des maladies, l'échange d'informations et une surveillance coordonnée, ne sont pas correctement mis en œuvre dans de nombreux pays subsahariens (**Wang et al., 2020 ; Deka et al., 2018 ; McDermont et Arimi, 2002**).

Les principaux objectifs du contrôle et de la prévention de la brucellose sont centrés sur les impacts économiques de la maladie et ses conséquences sur la santé publique (**Blasco, 1997**). Les activités de contrôle principalement signalées par les pays comprennent la surveillance, le contrôle des mouvements des animaux domestiques, le traitement de la viande et des produits laitiers et la vaccination des animaux, (**McDermont et Arimi, 2002 ; Shi et al., 2018**).

Au Mozambique, la lutte contre la brucellose a été bien organisée en utilisant le vaccin S19 chez les bovins jusqu'en 1980. Un vaccin de la souche 19 produit par l'Institut vétérinaire Underreport en Afrique du Sud contenant des cellules de *Brucella* viables a été utilisé. Le vaccin a été administré par voie sous-cutanée à des génisses âgées de quatre à huit mois. Cependant, récemment, certains agriculteurs privés ont utilisé la vaccination S19 chez les vaches adultes. Aussi, surveillance et mouvement des contrôles ont également été mis en œuvre à un niveau très bas, entraînant une augmentation drastique des cas de brucellose. Le vaccin *Brucella abortus*, souche RB-51, culture vivante, homologué en 1996, a été largement utilisé aux États-Unis pour éradiquer la brucellose (**Blasco, 1997 ; Lemos, 2018**).

Pour surmonter l'infection intra et inter-espèces généralisée de la brucellose, une vaccination puissante serait la meilleure stratégie (**Aznar et al., 2017**). Actuellement, plusieurs vaccins dont S19, RB51, *B. melitensis* Rev.1, lysat, vaccin à vecteur vivant, sous-unité de vaccin muqueux et vaccins à ADN sont disponibles pour brucellose (**Dorneles et al., 2015 ; Lalsiamthara et Lee, 2017**). Chez les bovins, les souches 19 et RB 51 de *B. abortus* sont les plus couramment pratiquées vaccins (**Frolich et al., 2002 ; Martins et al., 2009**). S19 est utilisé pour vacciner les jeunes veaux femelles (3 à 12 mois). Cependant, ce n'est pas recommandé pour les bovines gestantes, car il entraîne un avortement (**Godfroid et al., 2011**). S19 s'est avéré plus efficace dans développer une immunité à long terme, par rapport au RB51, chez les jeunes veaux (**Dorneles et al., 2015 ; Miranda et al., 2015 ; Singh et al., 2012**). cependant, RB51 n'interfère pas avec le diagnostic sérologique (**Barbosa et al., 2017 ; Sanz et al., 2010**) . S19 et RB51 sont des vaccins vivants atténués dérivés de *B. abortus* (**Moriyon et al., 2004**). Un lysat cocktail de S19 et RB51 a également été testé comme immunothérapie pour traiter les bovins infectés par le bracelet (**Saxena et raj, 2018**). Vaccins ADN ont également été testés et montrent des résultats prometteurs par rapport à S19 et RB51. Plusieurs des rappels étaient nécessaires pour obtenir l'immunité souhaitée. En conclusion, aucun vaccin efficace et relativement sûr n'est disponible qui offre une protection à long terme contre la brucellose (**Yang et al., 2013 ; Gomez et al., 2018 ; Jiang et al., 2018**).



PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE



***OBJECTIFS ET
METHODOLOGIE***

1 Objectifs et méthodologie

1.1 Objectifs de l'étude

L'objectif de ce présent travail est la collecte et synthèse des données sur la brucellose animale et humaine en Algérie à partir de différents documents, il a pour objectifs :

- ✚ Identifier les différentes études réalisées sur la brucellose animale et humaine.
- ✚ Identifier les différentes régions concernées par les études et les méthodes de diagnostic utilisées
- ✚ D'évaluer la prévalence de la brucellose animale et humaine en Algérie ; ainsi que sa distribution géographique pendant la période entre 2016 et 2018 ;
- ✚ D'analyser la variabilité de la séroprévalence de la brucellose animale et humaine avec quelques facteurs de risque ;
- ✚ Et d'étudier l'impact de la brucellose bovine sur la santé publique.

1.2 La méta-analyse

1.2.1 Définition

Une méta-analyse (MA) est une synthèse, quantitative, des résultats de l'ensemble des essais étudiant une question similaire. La méta-analyse est une méthode permettant de réaliser un tel travail en combinant les résultats de plusieurs études pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et ainsi reproductible. Elle permet aussi de quantifier le résultat global pour l'ensemble des études considérées et ainsi obtenir une réponse plus précise et une généralisation plus acceptable. **(Ludwig Serge Aho et Simon, 2020)**

1.2.2 La préparation de la méta- analyse

Cette première phase de la méta- analyse consiste à recenser l'ensemble des études existantes s'intéressant à la même question de recherche afin d'obtenir une base pour les traitements statistiques. Elle nécessite de définir précisément l'objectif de la recherche envisagée, de faire une recherche exhaustive des études existantes puis d'établir des critères d'exclusion et d'inclusion des études dans la méta- analyse

1.2.3 La recherche et la sélection des études existantes

La recherche d'étude doit être la plus exhaustive possible, afin de minimiser tout biais de publication. En effet, le résultat obtenu pour une étude est déterminant pour sa publication et les études avec un résultat significatif ont plus de chance d'être publiées d'une part et dans des revues à impact élevé et à large diffusion internationale d'autre part. Les bases de données utilisés dans cette étude ont été sélectionnés via ISI Web of Science, PubMed, Scopus, google scholar and Science Direct, Springer Link et le système national de documentation en ligne (SNDL). La première sélection s'est basée sur les mots clés comme "brucellose animale", "brucellose humaine", "facteur de risque" ou "prévalence" ovin, "Algérie", "caprin", "bovin" ou "prévalence".

1.2.4 Les critères d'inclusion et d'exclusion des études

Avant de commencer la sélection des études, il convient de définir les critères d'inclusion et d'exclusion permettant de retenir une étude dans la méta-analyse. Le choix des études composant le corpus d'observations s'impose comme une des étapes les plus importantes de la méta-analyse. En effet, présenter un ensemble de critères explicites d'inclusion ou d'exclusion des études est essentiel pour au moins trois raisons. Tout d'abord, ces critères vont permettre au méta-analyste d'identifier plus facilement les études qu'il pourra retenir dans sa méta-analyse (Laroche, 2015)

Les documents inclus dans cette étude doivent être en relation avec l'épidémiologie de la brucellose animale et humaine en Algérie, de source bien identifiée et de date récente (2000 à 2020)

1.2.5 Type des documents utilisés

Notre étude comprend des documents de différents types : Projets de fin d'études (PFE), mémoires de magister ou doctorat. , communications nationales/internationales, publications nationales/internationales et les bilans et rapports d'activités de différentes institutions (DSV, INSP, ect)

1.2.6 Construction de la base de données

Une fois l'ensemble des publications sélectionnées, des critères de sélection sont mis en place. Ensuite, nous avons construit une base de données. La composition de la base de données a conduit à ignorer une grande partie des résultats de la littérature, dans la mesure où ceux-ci ne possédait aucun indicateur de prévalence. Les différentes procédures mises en place ont permis de calculer la prévalence de la brucellose lorsque celle-ci n'était pas explicitement rapportée. Cette procédure a permis d'augmenter le volume de la base de données inclus dans l'analyse.

1.3 Traitements des données

À l'aide de Microsoft Office Excel 2010, nous avons constitué une base de données. Ensuite, Les données sont traitées et analysées, pour être présentées sous forme de tableaux synthétiques et de figures illustratives, accompagnées de texte explicative



RESULTATS ET DISCUSSION

2 Résultats et discussions

2.1 Classification des données selon le type de l'étude

Les résultats rapportés dans le tableau 3 indiquent que la plupart des documents ou travaux réalisés en Algérie sont liés à la recherche rétrospective (67,39 %) et d'autre part (32,60 %) à la recherche expérimentale, ce qui explique les difficultés relatives à leur réalisation. Il faut noter qu'il existe plusieurs facteurs qui rendent impossible la conduite de recherches expérimentales, parmi lesquels nous avons évoqué le danger de la bactérie *Brucella* elle-même ; son traitement nécessite un laboratoire indisponible et est difficilement accessible.

La recherche sérologique nécessite des réactifs coûteux et souvent indisponibles, qui ne sont pas disponibles pour les étudiants lors de la préparation des mémoires de fin d'étude. D'autre part, la recherche rétrospective repose sur le traitement d'évaluations déjà disponibles au service vétérinaire ou au service de santé, et est généralement fournie aux étudiants et aux chercheurs. Contrairement chez les bovins, les éleveurs ne soumettent leur cheptel au dépistage que par obligation d'obtenir l'agrément pour la vente de lait. Ce qui fait que la majorité des bovins dépistés sont des vaches laitières. Les éleveurs ne sont pas conscients des dangers de la brucellose, ceci est dû au manque de sensibilisation ; ou de peur que les animaux positifs soient abattus et donc très faiblement indemnisés (35% de la valeur de l'animal).

Tableau 3: Types d'études étudié

Types d'études	Pourcentage
Rétrospectives	67,39%
Expérimentales	32,60%

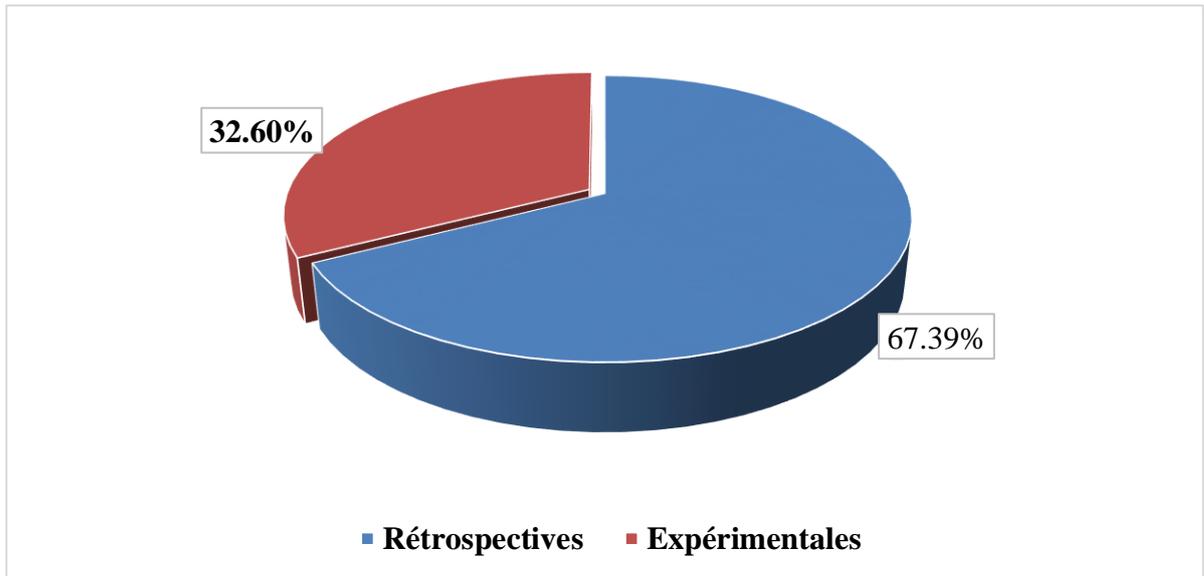


Figure 8: Types d'études étudiées

2.2 Classification des données selon l'espèce étudiée

A la lumière des résultats obtenus et mentionnés dans le tableau 4 ci-dessous, nous observant que la majorité des travaux réalisés en Algérie portent principalement sur les espèces bovines (72,55%), caprine (45,69 %), humaine (28,42%) et ovins (15,18%) (figure9). Cette prédominance peut être expliquée par l'importance de ces espèces dans l'épidémiologie de la brucellose d'une part. En effet, les bovins et caprins sont les deux principales espèces productrices de lait destiné à la consommation humaine, elles sont donc à l'origine de la contamination humaine. D'autre part, la prédominance de ces espèces dans les études est expliquée par le fait que le dépistage sérologique systématique en Algérie ne porte que sur les bovins et les caprins. Donc toutes les études rétrospectives vont systématiquement porter sur ces espèces car c'est les seules données disponibles au niveau des services vétérinaires.

En revanche, un nombre limité des études sont réalisés sur l'espèce ovine en raison de l'absence du dépistage systématique pour cette espèce (les animaux sont dépistés à la demande de l'éleveur), alors que la législation prévoit le dépistage de tous les animaux âgés de plus de 12 mois. Cette situation constitue vraiment paradoxale vu l'importance numérique de notre cheptel ovine et son implication dans la contamination humaine.

Tableau 4: Classification des données selon l'espèce étudiée

Espèce étudiée	Pourcentage
Bovin	72,55%
Ovin	15,18%
Caprin	45,69%
Humain	28,42%

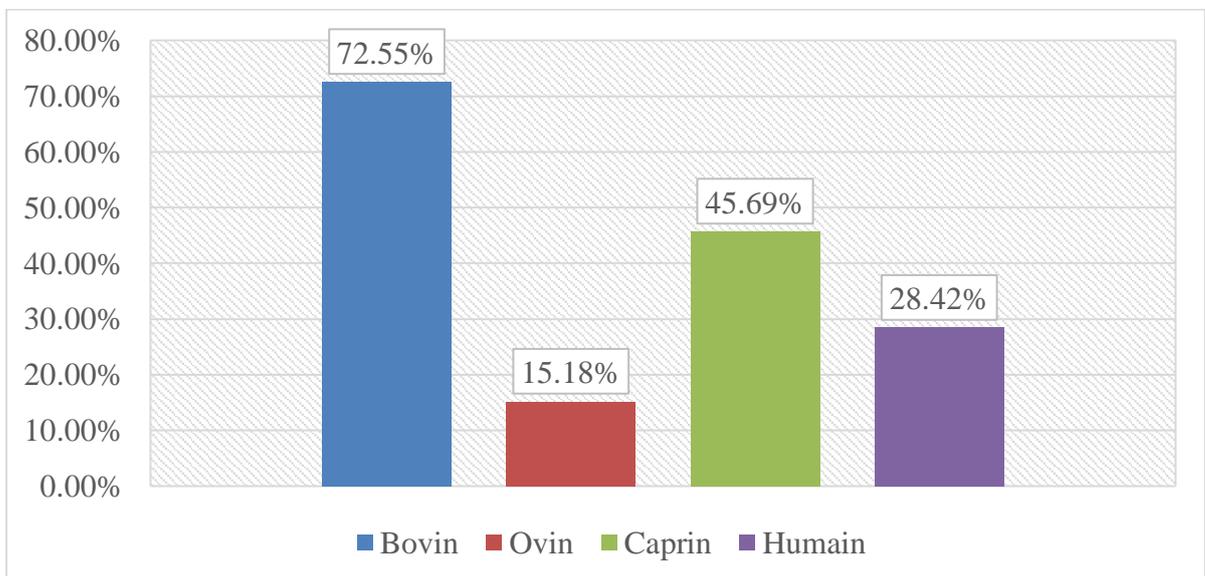


Figure 9: Classification des données selon l'espèce étudiée

2.3 Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose

Les stratégies de dépistage ou de diagnostic sérologique de la brucellose varient en fonction des pays (**Benkirane, 2001**). Plusieurs tests peuvent être utilisés pour établir le statut sanitaire d'un bovin à l'égard de cette maladie. Actuellement, le diagnostic de la brucellose repose sur des outils de sérologie, la PCR et l'isolement de la bactérie (considéré comme méthode de référence). Parmi celles-ci, EAT, celle de FC et l'i-ELISA sont les techniques les plus employées pour le dépistage de la brucellose animale. Ce sont des épreuves officielles au plan international. Elles sont standardisées et considérées comme les plus fiables présentement pour le dépistage de la brucellose, quelle que soit l'espèce de *Brucella* et le

biovar en cause (OIE, 2018). Le tableau 5 et figure 10 révèlent que la majorité des études expérimentales utilisent le test EAT (82,15%) et le test de fixation du complément (62,12%) pour le diagnostic sérologique de la brucellose dans les laboratoires vétérinaires (central et régionaux). En effet, ces deux tests sont ceux utilisés comme tests de routine ; donc les personnes qui ont effectué leurs travaux dans ces laboratoires utilisent automatiquement les mêmes tests. Utilisation importante de test EAT est expliqué par la facilité de ce test qualitatif, qui ne nécessite pas un équipement spécifique, qui donne un résultat rapide et qui est relativement économique, il est utilisé comme un test de dépistage partout dans le monde. Par ailleurs l'utilisation fréquente du test EAT par rapport aux autres tests est expliquée par la facilité de ce test qualitatif, il s'agit d'une réaction d'agglutination sur lame, qui ne nécessite pas un équipement spécifique, qui donne un résultat rapide et qui est relativement économique, il est utilisé comme un test de dépistage partout dans le monde. En revanche, l'utilisation des autres tests est limitée au diagnostic sérologique humain pour la séroagglutination de wright (SAW).

Enfin, la méthode la PCR, reste une technique rarement utilisée en Algérie (2,16%). Elle est utilisée dans les études de recherches de haut niveau comme les thèses de magister et de doctorat. Néanmoins, la PCR seule ne pourrait pas servir de test de dépistage massif, principalement en raison de son coût et de la nécessité d'acheter un thermocycleur (**Akhtar et al. 2010**). Le défaut de sensibilité des méthodes de diagnostic par PCR expliquerait la faible utilisation en région indemne ; d'autre part, le manque de moyens financier et matériel souvent retrouvé dans les régions endémiques est également un frein à l'implantation de la PCR, qui semblerait néanmoins être une bonne alternative à la sérologie.

Asmare et al. (2014) dans une méta-analyse sur la séroprévalence de la brucellose en Ethiopie rapportent des résultats similaires où ils ont été constatés l'utilisation majoritaire des tests EAT et FC. Notons toutefois que la culture n'a pas été utilisée dans les études que nous avons sélectionnées car *Brucella* est classée dans le 3^{ème} groupe des micro-organismes parmi 4 groupes présentant un risque graduel pour la santé animale (**OIE, 2008**), et la manipulation de la souche *Brucella* exige un confinement dans un laboratoire avec un niveau 3 de biosécurité en raison d'un risque de contamination aéroportée (**Efsa, 2010**).

Tableau 5: Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose

Test utilisé	Pourcentage
EAT	82,15%
FC	62,12%
Élisa	1,22%
PCR	2,16%

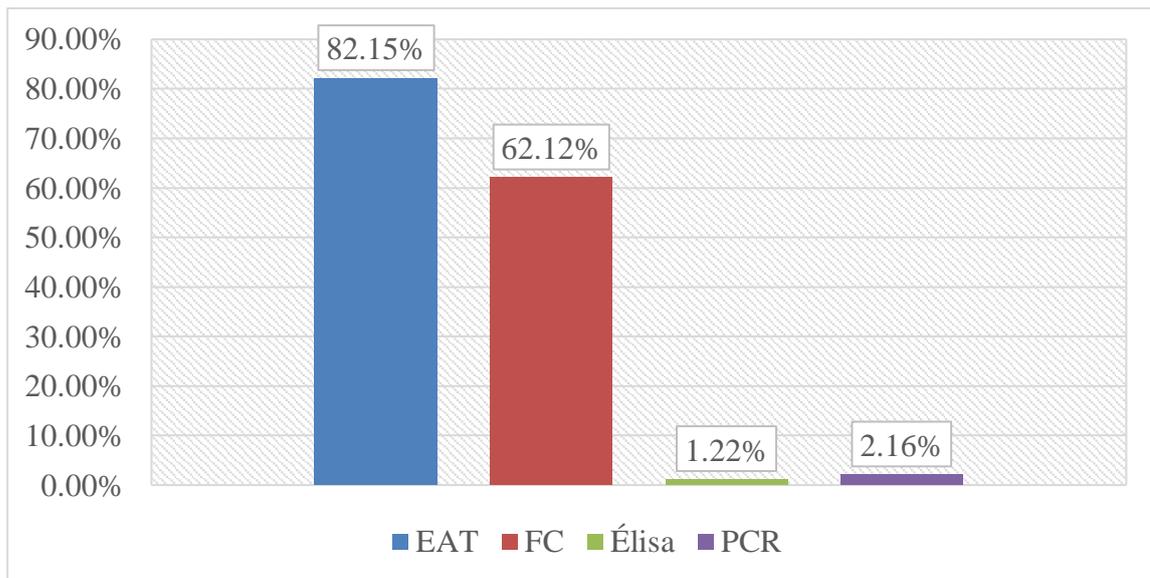


Figure 10: Classification des données selon le test utilisé pour le diagnostic de la brucellose

2.4 Séroprévalences des espèces animales selon l'espèce

La séroprévalence combinée des bovins la brucellose était de 4,89 % (varient de 0,32 à 13,33%) (Tableau 5 et figure 11). Ce résultat est proche avec le précédent rapport de méta-analyse sur les bovins laitiers en Éthiopie où la prévalence combinée était de 3,0 % (**Abebe et al., 2021**). Une méta-analyse récente a révélé une tendance à la hausse de la séroprévalence de la brucellose chez les bovins laitiers en Chine, passant de 1,6 % en 2008-2012 à 2,6 % en 2013-2018 (**Ran et al., 2019**). De même, la conclusion actuelle était similaire aux rapports de Ndukum et al. (2018) qui a signalé une prévalence de 3,4 % chez des bovins sélectionnés dans différentes régions de Cameroun. Cependant, le résultat actuel était plus élevé que le rapport de Ran et al, (2008) et Mirnejad et al (2017) qui ont déclaré une prévalence combinée de 1,9 % de bovins laitiers en Chine et 0,001 % en Iran, respectivement. De plus, le résultat actuel était

plus élevé par rapport à le rapport en Ouganda (Mangi et al., 2015 ; Nguna et al., 2019). Entre-temps, la conclusion actuelle a été inférieure aux rapports au Zimbabwe, au Ghana, au Pakistan, Jordanie, Cameroun, Afrique du Sud, Tanzanie et Inde (Ndukum et al., 2018. Kolo et al., 2020). La différence de séroprévalence de la brucellose bovine dans les différentes études pourrait être due à des différences de localisation géographique et de système d'élevage entre les différentes études.

Pour l'espèce ovine, bien qu'elle soit concernée par le programme de lutte, elle n'est pas dépistée par les services vétérinaires, ce qui ne nous a pas permis de connaître la situation de la maladie de cette espèce, qui reste donc une véritable source de contamination. La séroprévalence combinée des bovins la brucellose était de 3,86 % (varient de 0,4 à 9,68%).

Les prévalences retrouvées chez les bovins sont faibles quant à celles retrouvées chez les caprins, nous estimons qu'elles sont très élevées surtout dans certaines wilayas où l'élevage caprin est plus important. L'analyse statistique montre que l'espèce caprine est plus sensible que la bovine. Ce qu'on pourrait expliquer par la souche de *Brucella* existante dans notre pays. Effectivement, les seuls isolements faits sur les espèces animales, révèlent l'existence de la souche *B. melitensis* biovar 3

Si on comparait aux pays voisins, on retrouve qu'en 1992, le pourcentage d'infectés en Tunisie était de 1,5 de 4 et de 18% pour les bovins, ovins et caprins respectivement (**Refai, 2002**). Ces taux sont plus proches qu'à ceux qu'on a retrouvé dans notre étude. En 2004, la Tunisie n'a déclaré que 2 foyers bovins et 15 foyers chez les petits ruminants. Ce qui est beaucoup plus faible par rapport à nos résultats. Au Maroc, une enquête menée en 1996 dans la région orientale a révélé 12,1 % des troupeaux ovins et 2,4% des troupeaux caprins infectés. Ces taux sont beaucoup plus faibles par rapport aux nôtres, mais il faut noter que ces deux pays maghrébins utilisent la vaccination comme moyen de lutte contre la brucellose (**Benkirane, 2004**)

En Espagne, en 2004, La prévalence de la brucellose bovine était de 1,54% d'élevages positifs avec un taux de 0,59% d'animaux infectés. Une étude récente dans les élevages de petits ruminants a révélé un taux de 0.7% pour les ovins et de 0.1% pour les caprins (**Reviriego et al., 2000**). Ces taux sont plus faibles que ceux retrouvés en Algérie, mais il faut noter que tous ces pays ont un programme de lutte basé sur la prophylaxie médicale. La vaccination diminue considérablement la prévalence de la maladie.

Tableau 6: Séroprévalences des espèces animales selon les différentes études

Espèces animales	Min imum	Maximu m	Moyenn e
Bovin	0,32	13,33	4,89%
Ovin	0,4 %	9,68%	3,86%
Caprin	3,32 %	18,91%	6,22%

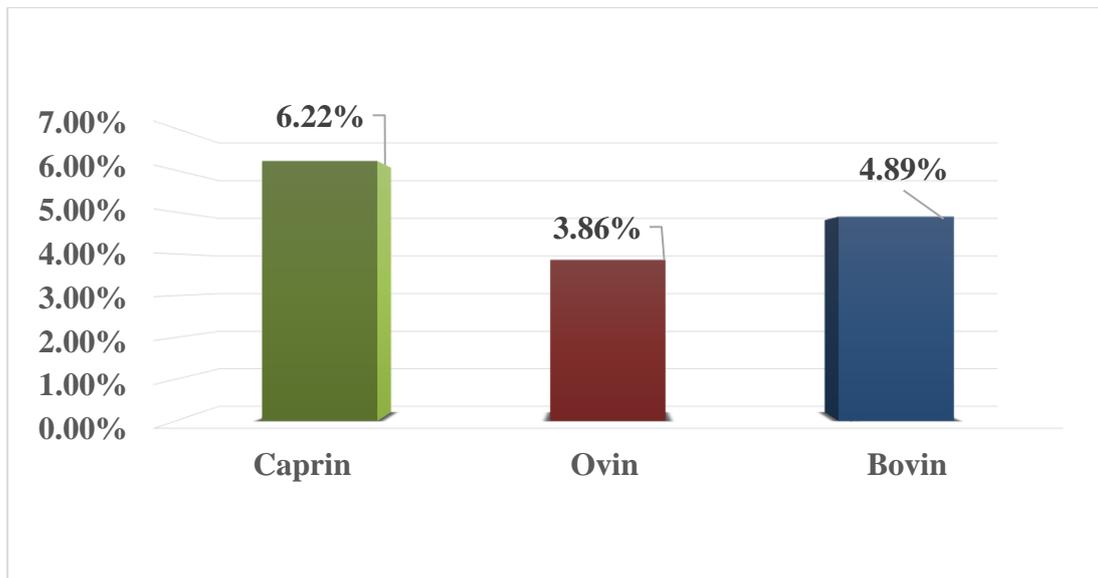


Figure 11: Séroprévalences des espèces animales selon les différentes études

2.5 Séroprévalence de la brucellose animale selon le sexe

A la lumière des résultats mentionnés dans le tableau 7 et figure 12, les femelles seraient plus affectées par la brucellose (95,22%) que les mâles (4,78%) dans les deux espèces bovine et caprine. Cette différence s'expliquerait par la durée de vie économique plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Les résultats sur l'effet du sexe sont aussi contradictoires. Plusieurs auteurs ont des idées partagées à la suite des résultats qu'ils ont obtenus lors de leurs études respectives. Traoré et al. (2004) et Faye et al. (2005) ont pu déterminer que le sexe pouvait être considéré comme un facteur de risque et que les femelles étaient plus exposées que les mâles. Ce qui est contradictoire avec les analyses de Boukary et al. (2013) et Akakpo et al. (2009) qui n'ont pas trouvé de différence significative entre les femelles et les mâles. Et en fin Chimana et al. (2010) ont trouvé une séroprévalence de la brucellose significativement plus élevée chez les mâles que chez les femelles. La littérature

rapporte que les vaches sont les plus sensibles à l'infection brucellique surtout durant la période gestationnelle en rainiveau des élevages nous retrouvons beaucoup plus des femelles, les mâles sont orienté vers engraissement et vendus en boucherie, seuls les mâles reproducteurs sont gardés, il en résulte que le nombre de femelles dépistées et par la même occasion retrouvées séropositives soit beaucoup plus élevé que le nombre de mâles séropositifs. Les taureaux sont également sensibles bien que certains chercheurs soutiennent qu'ils sont plus résistants à l'infection que les femelles. Cependant, cette conclusion doit être plus à la façon dont sont gérés les élevages qu'à la résistance naturelle, puisque les taureaux sont d'habitudes séparés des vaches

Tableau 7: Répartition de la brucellose animale selon le sexe

Sexe	Pourcentage
Male	4,78%
Femelle	95,22%

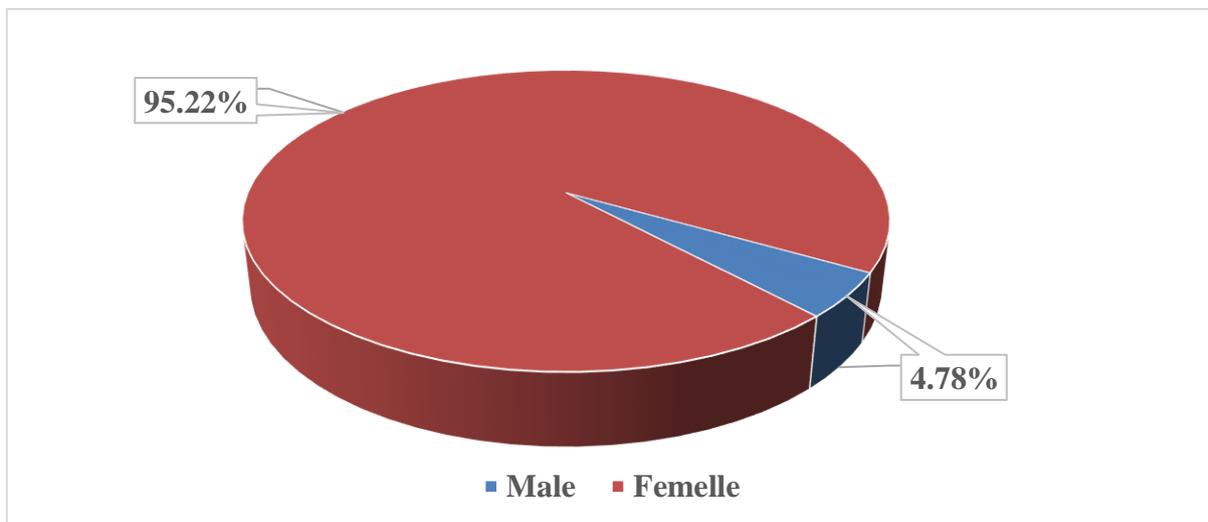


Figure 12: Répartition de la brucellose animale selon le sexe

2.6 Séroprévalences de la brucellose humaine selon le sexe

À travers les résultats de la répartition de la brucellose humaine selon le sexe (tableau 8 et figure 13). On observe une prédominance masculine avec un pourcentage de 55% chez les masculin et 45% chez le sexe féminin. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par

Abdullah et al (2020) en Arabie Saoudite, Sultan et al (2018) au Pakistan, Khamassi Khbou et al (2018) en Tunisie, Facciola et al (2018) en Italie et en fin Ahmed et al (2010) en Libye, où la prévalence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Contrairement, dans la province de Hamadan en Iran, Nematollahi et al (2017) et Khazaei et al (2020) ont retrouvés que le taux de brucellose est plus élevé chez les femmes. la prévalence élevée de la brucellose chez les mâles pourrait être due au fait que les homme sont plus impliqués dans des activités telles que l'abattage et la manipulation du bétail et sont donc plus à risque d'infection que les femmes (**Elfaki et al., 2015**). Cette prédominance masculine est liée aux activités professionnelles agricoles de l'homme faisant qu'il soit plus en contact avec les animaux. Il existe une plus grande Probabilité de contamination soit par la présence d' animaux infectés ou leur environnement souillé (litières, locaux d'élevage, véhicules et transport ...), éleveurs et vétérinaires surtout lors d'une mise bas ou d'un avortement, bergers, laitiers, employés d'abattoir (manipulation de carcasses ou d'abats ...), équarrisseurs, agriculteurs, personnes vivant dans les exploitations infectées, personnel de certains laboratoires (laboratoires vétérinaires). Les femmes travaillent plus dans les administrations étatiques, un petit pourcentage des femmes qui travaillent dans leurs petits élevages familiaux par des interventions aux mis bas, les traites d' où leur probabilité de contamination augment.

Tableau 8: Répartition de la brucellose humaine selon le sexe

Sexe	Pourcentage
Masculin	55%
Féminin	45%

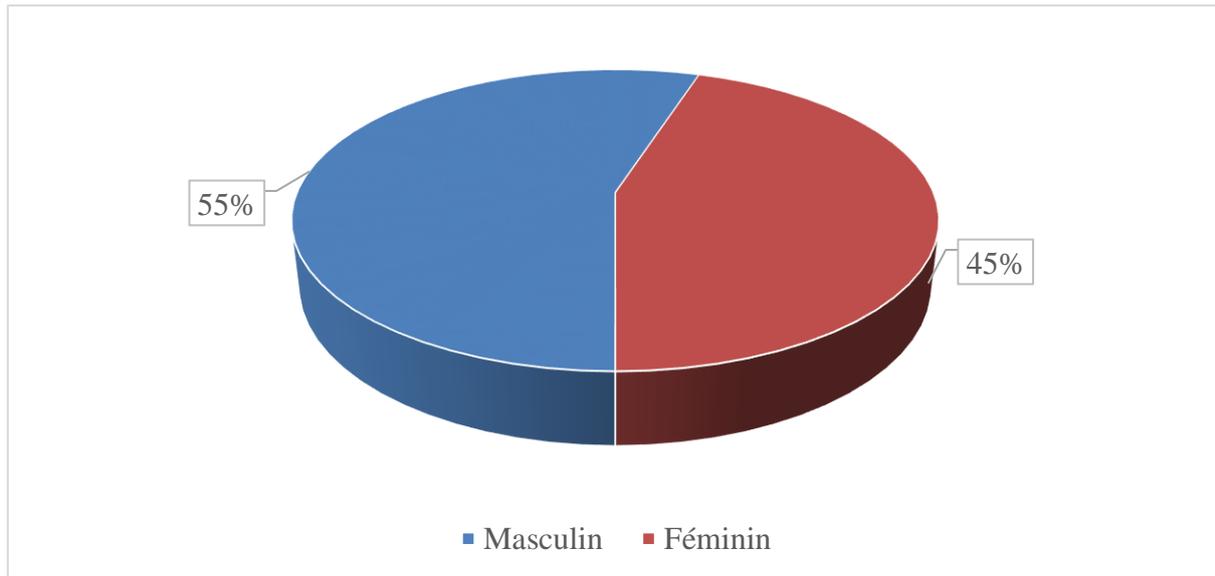


Figure 13: Répartition de la brucellose humaine selon le sexe

2.7 Répartition de la séroprévalence de la brucellose humaine selon la région

Un total des cas déclarés pendant la période du 2000 au 2017 de 96851 cas (tableau 9). À travers les résultats de répartition de la brucellose humaine selon les wilayas, nous avons révélés que le nombre le plus important des cas enregistré est observé dans la wilaya de Djelfa avec 18947 cas suivis par la wilaya de Msila avec 12284 cas, la wilaya Tébessa avec 9437 cas et la wilaya de Laghouat avec 9031, ces quatre wilayas accusent 51,31% des cas de brucellose humaine déclarés dans l'Algérie. Ainsi, les wilayas, Biskra, El baydh, Béchar, Ghardaia, Khenchla et Naama enregistrent un nombre des cas entre 6566 et 3431 cas avec un total de 28557 cas déclarés, ces wilayas accusent 29,48% des cas de brucellose humaine déclarés en Algérie. Par ailleurs, les autres wilayas (38 wilaya) enregistrent 20% cas de brucellose pendant la période du 200 au 2017. La répartition de la brucellose humaine selon les wilayas du 2000 au 2017 fait ressortir des zones fortement endémiques au Nord-Est, Nord-Ouest et Steppe. Ainsi, les willayas les plus touchées en Algérie par la brucellose humaine ; sont les willayas connues par leurs vastes zones rurales ; d'ailleurs ces zones enregistre des prévalences élevé de la brucellose bovine, caprine et ovine dans ces zones, où l'usage du lait cru de vaches, des petits ruminants et ses dérivés est courant. De plus, le système de notification des cas de brucelloses est, semble-t-il, une source de confusion sur l'origine géographique des cas signalés. La brucellose est endémique dans le bassin méditerranéen, en particulier dans les pays d'Afrique du Nord (**Pappas et al., 2006**). En Algérie, le taux d'atteint de la brucellose humaine en Algérie varie d'une année à autre. Elle reste encore

endémique jusqu'au ce jour, posant un problème de santé publique aussi bien chez l'homme que chez les animaux. À l'issue de notre étude, le taux annuel moyen de brucellose humaine est à la hausse, il est passé de 14,8 à 25,5 cas pour 100.000 habitants, avec moyenne annuelle de 19,70 100.000 habitants pendant la période de 2000 au 2017. Nos résultats sont inférieurs à ceux obtenus par Abdullah et al (2020) en Arabie Saoudite, Sultan et al (2018) au Pakistan, Khamassi Khbou et al (2018) en Tunisie. Contrairement, dans la province de Hamadan en Iran (Khazaei et al., 2020) ont retrouvé une prévalence de 86.52 cas / 100000 habitants qui très élevé.

La brucellose reste endémique dans la plupart des régions du monde bien que dans une grande partie de l'Europe du Nord, l'Australie, les États-Unis et le Canada il a été éradiqué ou pratiquement éradiqué du bétail suivant des programmes de contrôle longs et coûteux (**Whatmore, 2009**). Le Méditerranée orientale est l'une des régions endémiques les plus importantes pour la brucellose humaine. Chaque année, plus d'un demi-million de cas incidents de brucellose sont notifiées par les pays de cette région (**Mirnejad et al., 2017**). La brucellose humaine ne se limite pas au Moyen-Orient et est répandu dans les régions occidentales de l'Asie, de l'Inde, du sud de l'Europe et Pays d'Amérique latine (**Whatmore, 2009**). En général, selon l'hygiène la prévalence de l'infection est très variable de <0,01 à 200 pour 100 000 habitants, de sorte que dans les régions indigènes de Amérique 1 personne sur 100 000, en Angleterre 0,3 personne sur 1 million, en Allemand 0,03 personne sur 100 000 et dans les zones rurales de Grèce 0,3 personnes sur 100 000 souffrant de la maladie (**Skalsky et al., 2008**).

En Turquie, le taux de prévalence de la maladie est passé à plus de 25,6 cas pour 100 000 en 2004 (**Yumuk et O'Callaghan., 2012**). Dans les pays européens, la brucellose humaine est devenue rare, de sorte qu'en Allemagne seulement 0.38/1 000000 habitants rapportés dans les années 2006 et 2018 (**Enkelmann et al., 2020**), en Italie 1,40 cas/ 100000 habitants (De Massis et al., 2005) et au Grèce 1,43 cas/ 100000 habitants (**Fouskis et al., 2018**). Ainsi, les résultats de la brucellose humaine en France de la période allant de 2004 à 2013 est de 250 cas humains qui ont été déclarée, le nombre annuel moyen était de 25 cas soit une incidence annuelle moyenne de 0.03 cas /100,000 d'habitants (**Vaillant, 2015**), très inférieurs de taux qui a été enregistré au cours de la présente étude.

Tableau 9: Distribution de la séroprévalence de la brucellose humaine selon la région

Willaya	Nombre de cas	Prévalence	Numéro	Willaya	Nombre de cas	Prévalence
Adrar	15	1,05	25	Constantine	106	8,24
Chlef	16	1,05	26	Medea	888	58,41
Laghouat	7216	531,23	27	Mostaganem	26	1,88
Oum el boughi	1080	79	28	Msila	10453	722,59
Batna	434	35,17	29	Mascara	108	8,29
Bijaia	44	3	30	Ourgla	141	11
Biskra	5498	386,23	31	Oran	121	8,76
Béchar	4131	289,41	32	El baydh	5122	34,88
Blida	43	4,76	33	Illisi	1	0,006
Bouira	484	38,7	34	Bord-Bou-Arréridj	549	41,12
Tamanrasset	1	0,23	35	Boumerdes	15	1,88
Tebessa	7659	555,11	36	Eltaref	36	7,18
Telemcen	2112	141,06	37	Tindouf	4	11,29
Tiaret	1146	81,24	38	Tissemsilt	134	8,94
Tizi ousou	93	7,47	39	El oued	956	66,24
Alger	101	9,18	40	Khenchla	3390	219,24
Djalfa	14399	1114,53	41	Souk Ahras	187	17,65
Jijel	6	1,18	42	Tipaza	11	0,88
Setif	907	71,53	43	Mila	218	13,94
Saida	2129	133,24	44	Ain defla	253	16,41
Skikda	23	2,88	45	Naama	2736	201,82
Sidi Belabbes	1733	126,94	46	Ain Témouchent	820	60,18
Annaba	20	2,12	47	Ghardaia	2349	242,23
Guelma	116	10,06	48	Relizane	21	1,58



CONCLUSIONS ET

PERSPECTIVE

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

La brucellose reste aujourd'hui une maladie de répartition mondiale. Les complications associées sont très débilitantes chez l'Homme, et entraînent de lourdes pertes économiques. La maîtrise de la brucellose humaine repose sur le contrôle de la brucellose chez l'animal, réservoir de *Brucella spp.* L'utilisation d'outils diagnostiques fiables, associée à des programmes de lutte établis par les autorités et adaptés au contexte épidémiologique (endémie, région indemne) ont montré leur efficacité au cours des 50 dernières années.

Cette étude propose une méta-analyse sur la brucellose animale et humaine en Algérie. Cet étude de méta-analyse nous a permis de rassembler quelques données sur la brucellose animale et humaine à partir des documents publiés ou non publié. Ainsi, Les résultats de cette étude montrent que la majorité des études effectuée et sélectionnées sont de type rétrospectif (67,39 %). Par ailleurs, les études expérimentales représentent 32,60 % des études utilisées. Pour le contrôle effectif de cette pathologie en Algérie, deux tests sérologiques sont le plus fréquemment utilisés à savoir l'EAT (82,15%) et la FC (62,12%). La séroprévalences moyenne de la brucellose est bien élevée chez les caprins (6,22%) (Espèces non contrôlées) que les bovins (4,89%) mais les taux que nous avons retrouvés sont biaisés à cause de l'échantillon qui est faible ou inexistant dans certaines wilayas. Néanmoins, nous constatons que toutes les wilayas étudiées sont affectées par cette maladie. Cette prévalence varie significativement en fonction de certains facteurs de risque tels que l'espèce, la région, le sexe. Parallèlement, l'impact de cette maladie sur la santé publique est révélé par le nombre élevé de cas humains déclarés, par l'évolution similaire avec celle observée chez les animaux. Le nombre de cas déclarés en Algérie pendant le période de 2000 au 2017 est de 96851 cas de brucellose avec une moyenne annuelle de 5697 cas par an. Ainsi évolution de la brucellose humaine n'a pas noté une amélioration réelle et reste variable d'une année à l'autre, le pic de déclaration a été enregistré en 2017 avec 10198 cas déclarées. La répartition de la brucellose humaine montre que la wilaya de Djelfa a été la plus touchée par la brucellose avec 18947 cas en 18 ans. De plus, les résultats de cette étude permettent d'identifier clairement la prédominance masculine avec 55% contre 45 % chez les féminins.

L'importance majeure de cette pathologie nécessite des développements supplémentaires afin de mieux connaître les stratégies économiques et techniques dans la

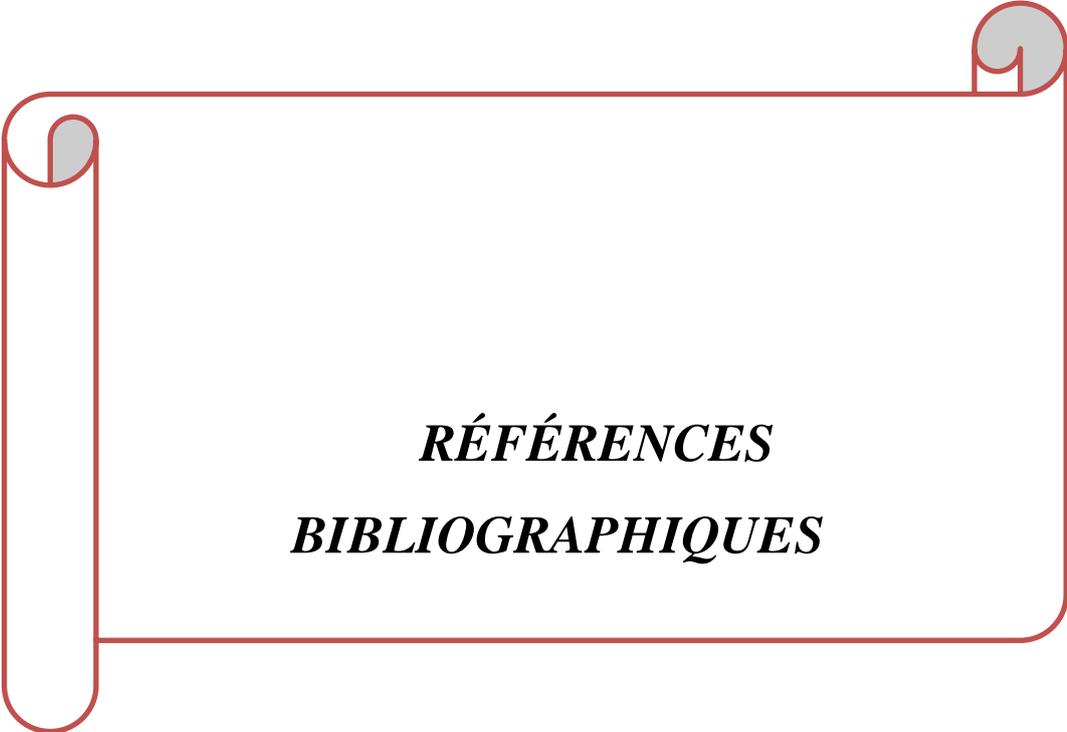
thérapeutique et la prévention de cette maladie, tant à court qu'à moyen termes, et dans divers systèmes de production et contextes macro-économiques. Dans l'ambition de diminuer la prévalence de la brucellose animale afin d'augmenter l'incidence de la brucellose humaine actuelle, il est important que l'on mette en place des mesures de lutte contre la brucellose animale dans nos élevages. Pour le contrôle effectif de cette pathologie, une approche intégrée devrait être mise en place en prenant en compte les relations et les interactions qui existent entre l'homme, les animaux et l'environnement. C'est pour cette raison qu'un nouveau cadre de travail multisectoriel faisant intervenir tous les acteurs de la santé publique humaine et vétérinaire a été initié par certains organismes internationaux avec l'approche "One Health" ("Une Seule Santé").

Comme perspective, il serait important et intéressant d'appliquer les mesures ci-dessous :

- ✓ Isoler et d'identifier les espèces et ou souches de *Brucella* circulant dans les grands bassins laitiers de l'Algérie s'agissant la brucellose bovine.
- ✓ Renforcement de la surveillance humaine reste nécessaire pour suivre les évolutions épidémiologiques et détecter rapidement les émergences.
- ✓ Établir une carte épidémiologique et étiologique de la brucellose animale dans les zones à risque
- ✓ Application des mesures zoosanitaires nécessaires à travers le contrôle des mouvements d'animaux qui entrent dans le pays ou qui en sortent ;
- ✓ Institution d'une surveillance sanitaire de la brucellose bovine chez toutes les espèces réceptives à travers la déclaration obligatoire des cas d'avortements et l'instauration d'une campagne de dépistage et de police sanitaire ;
- ✓ Il est le temps de mettre en place et d'appliquer un programme de lutte plus adéquat à la situation sur le terrain et de sensibiliser tous les parties consternées du danger existant afin de travailler conjointement à contrôler ce fléau.
- ✓ Il faut rechercher un compromis entre les difficultés rencontrées sur le terrain et la rigueur nécessaire pour combattre de manière efficace cette maladie.
- ✓ Il est nécessaire de prêter la même attention et importance à espèces ovine ainsi qu'aux autres espèces domestiques et sauvage

- ✓ Il faut renforcer le programme de lutte basé sur le dépistage/ abattage en palliant à ses défaillances.
- ✓ programme et augmentant les indemnités.
- ✓ Établir des campagnes de vulgarisation et sensibilisation de la population dans les zones où la maladie est endémique en expliquant la gravité de la maladie, ses modes de transmission et ses méthodes de prévention.
- ✓ Contribuer à l'élaboration d'une stratégie de prévention qui cible les facteurs de risque associés à la brucellose humains dans les zones rurales à forte incidence de la maladie

En fin, la réussite de contrôle d'une maladie est à la fois une science et un art. La part scientifique inclut la connaissance de la maladie, et la part artistique repose sur l'habileté à estimer réellement le problème afin d'arriver un jour à éradiquer cette maladie dans notre pays.



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abadia, G., & Picu, C. 2005). Zoonose d'origine professionnelle, EMC-Toxicologie Pathologie 2, 163-177

Abebe Tesfaye, Haileyesus Dejene, Bemrew Admassu, Takele Adugna Kassegn, Destaw Asfaw, Gashaw Getaneh Dagnaw, Abebe Belete Bitew., 2021. Seroprevalence of Bovine Brucellosis in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis.

Acha, P., & Szyfres, B. 2003. Brucellosis. In Pan American Health Organization (Ed.), Zoonosis and communicable diseases common to man and animal. (3rd Ed, p. 382). Washington.

Alcina, V., Carvalho, Neta, Juliana P.S., Mol, Mariana N., Xavier, Tatiane A., Paixão, Andrey, P., Lage, Renato, L., Santos. 2010. Review Pathogenesis of bovine brucellosis, The Veterinary Journal 184, 146-155

Asmare, K., Krontveit, R. I., Ayelet, G., Sibhat, B., Godfroid, J., & Skjerve, E. (2014). Meta-analysis of Brucella seroprevalence in dairy cattle of Ethiopia. Tropical Animal Health and Production, 46(8), 1341–1350

Azimi, G., Hakakian, A., Ghanadian, M., Joumaa, A., Alamian, S. 2018. Bioassay-directed isolation of quaternary benzylisoquinolines from *Berberis integerrima* with bactericidal activity against *Brucella abortus*. Res. Pharm. Sci. 13, 149–158.

Aznar, M.N., Arregui, M., Humblet, F.M., Samartino, E.L., Saegerman, C. 2017. Methodology for the assessment of brucellosis management practices and its vaccination campaign: Example in two Argentine districts. BMC Vet. Res. 13, 281.

Barbosa, A.A., Figueiredo, S.C.A., Palhao, P.M., Viana, M.H.J., Fernandes, C.A.C. 2017. Safety of vaccination against brucellosis with the rough strain in pregnant cattle. Trop. Anim. Health Prod. 49, 1779–1781.

Bargen Kristine von, Jean-Pierre Gorvel, Suzana P. Salcedo Internal., 2012 .affairs: investigating the Brucella intracellular lifestyle. FEMS Microbiology Reviews, Volume 36, Issue 3, May 2012, Pages 533–562,

Benkirane, A., 2001. Surveillance épidémiologique et prophylaxie de la brucellose des ruminants : l'exemple de la région Afrique du Nord et Proche-Orient, Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 20 (3), 757-767.

Benkirane, A., 2004. "La brucellose des petits ruminants au Maghreb et au Moyen Orient: situation actuelle et perspectives", Atelier maladies abortives des petits ruminants, 28 juin 2004-Alger.

Blasco J.M., 1997. A review of the use of *B. melitensis* Rev 1 vaccine in adult sheep and goats. Prev. Vet. Med. 31, 275–283

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Boudilmi B, Chalabi N, Mouaziz A., 2014. Brucellose animale et humaine dans l'ouest algérien. Quelques résultats bactériologiques et sérologiques. Brucellosis meeting of Ghardaia (Algeria), November 14–15.

Boukary, A.R., 2013. Épidémiologie de la brucellose et de la tuberculose animales dans les milieux urbain, périurbain et rural au Niger. Thèse de 3^e cycle. Université de Liège-Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Liège.

Bounaadja L., 2010. Développement d'une PCR en temps réel pour la détection des *Brucella* et relations avec le genre *Ochrobactrum*, thèse présentée pour l'obtention du diplôme de doctorat : biologie des organismes, université du Maine, 200 p.

Bricker BJ., Ewalt DR., MacMillan AP., Foster G., Brew S., 2000. Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. J Clin Microbiol ;38:1258–62.

Chakroun M., Bouzouaia N., 2007. La brucellose : une zoonose toujours d'actualité
brucellosis : à topical zoonosis. rev tun infectiol, 1 (2) : 1 – 10p.

Charlotte Bervas, Cécile Gutierrez, Sébastien Lsterle., 2006. Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement. Atelier santé environnement.

Clotilde Marie Aude Sibille., 2006. Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie).

Corbel, M. 2006. Brucellosis in humans and animals. Geneva Switzerland: World Health Organization.

Corbel, M., & Brinley-Morgan, W., Genus *Brucella*. In W., Hensyl (Ed.) 1984. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Vol. 1, pp. 377-388). Baltimore, USA: Williams & Wilkins .

De Massis, F., et al., 2005. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002, 11(8), pp. 632–636.

Dean AS., Crump L., Greter H., et al. 2012. Fardeau mondial de la brucellose humaine une revue systématique de la fréquence de la maladie. PLOS Negl Trop Dis ; 6 (10): e1865.

Déchicha, A. 2003. Séroprévalence des agents abortifs dans les élevages bovins laitiers de la wilaya de Blida, Mémoire pour l'obtention de diplôme de magister en science vétérinaires, Université Saad Dahleb-Blida, pp

Deka R.P., Magnusson U., Grace D., Lindahl J. 2018. Bovine brucellosis: Prevalence, risk factors, economic cost and control options with reference to India – A review. Infect. Ecol. Epidemiol. 8, 1556548

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

DelVecchio VG., Kapatral V., Redkar RJ., Patra G., Mujer C., Los T., et al. 2002 The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Proc Natl Acad Sci USA* ;99:443–8.

Doganay, M., Aygen, B., Corbel, M. J., Roux, J., Shapiro, D. S., Wong, J. D., ... al., 2003. Human brucellosis: an overview. *International Journal of Infectious Diseases*, 7(3), 173–182.

Dorneles, E.M., Lima, K.G., Teixeira-Carvalho, A., Araujo, S.M., Martins-Filho, A.O., Sriranganathan, N., Al Qublan, H., Heinemann, B.M., Lage, P.A. 2015. Immune response of calves vaccinated with *Brucella abortus* S19 or RB51 and revaccinated with RB51. *PLoS ONE*, 10, e0136696.

Efsa (2010): European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. *Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2010*

Enkelmann J, Klaus S, Mirko F, 2020 Epidemiological Trends of notified human brucellosis in Germany, 2006–2018 *International Journal Of Infectious Diseases* 93 (2020)353–358.

Ersoy, Y., Sonmez, E., Tevfik, R.M., But, D.A. 2005. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Trop. Doct.* 35, 210–212.

Ewalt DR., Payeur JB., Martin MB., Cummins DR., 1994. Miller WG. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Investig* ; 6:448–52.

Falagas, M.E., Bliziotis, I.A., Quinolones 2006. for treatment of human brucellosis: Critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 22–33.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Santé Animale Fiche Maladie: Bovine Brucellosis. 6 septembre 2005.

Fouskis, I., et al., 2018. The epidemiology of Brucellosis in Greece, 2007–2012: a ‘One Health’ approach, *112(3)*, pp. 124–135.

Freycon pauline., 2015. Role du bouquetin capra ibex dans l'épidémiologie de la brucellose a *brucella melitensis* en haute savoie. L'université Claude-Bernard - Lyon I (Médecine - Pharmacie).

Frolich, K., Thiede, S., Kozikowski, T., Jakob, W. 2002. A review of mutual transmission of important infectious diseases between livestock and wildlife in Europe. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 969, 4–13.

Ganiere P et Dufour B. 2009, La brucellose animale, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, MÈRIAL (Lyon), 2009 :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Geyik, M.F., Gur, A., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., Dikici, B., Ayaz, C. 2002.** Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: A study of 195 cases. *Swiss Med. Wkly.* 132, 98–105. [PubMed]
- Gil, A., & Samartino, L. E. 2001.** Zoonosis en los sistemas de producción animal de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina (Livestock Policy Discussion Paper No. 2).
- Godfroid, J., Scholz, C.H., Barbier, T., Nicolas, C., Wattiau, P., Fretin, D., Whatmore, M.A., Cloeckert, A., Blasco, M.J., Moriyon, I., et al. 2011.** Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. *Prev. Vet. Med.* 102, 118–131.
- Gomez, L., Alvarez, F., Betancur, D., Onate, A. 2018.** Brucellosis vaccines based on the open reading frames from genomic island 3 of *Brucella abortus*. *Vaccine* 36, 2928–2936.
- Gourreau et Bendali, F., 2008 .** Manuel pratique de Maladies des Bovins, 4eme édition, France agricole, pp 80-82
- Haddad N. et al. 2018.** Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (Lyon), juin 2018, 211 p.
- Hartady, T., Saad, Z.M., Bejo, K.S., Salisi, S.M. 2014.** Clinical human brucellosis in Malaysia: A case report. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 4, 150–153.
- Hasna Araita Hebano., 2013.** Etude sero-épidémiologique de la brucellose animale dans la république de Djibouti.
- Hubálek Z., Scholz HC., Sedláček I., Melzer F., Sanogo YO., Nesvadbová J. 2007.** Brucellose du campagnol commun (*Microtus arvalis*). Dis zoonotique vecteur. *Hiver.* 7 (4), 679-687.
- J. P., 1995.** Single-step PCR for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. *J. Clin. Microbiol.* 33:3087-3090
- Janbon F. 2000. Brucellose. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-038-A-10 : 11 p.**
- Jiang, H., Dong, H., Peng, X., Feng, Y., Zhu, L., Niu, K., Peng, Y., Fan, H., Ding, J. 2018.** Transcriptome analysis of gene expression profiling of infected macrophages between *Brucella suis* 1330 and live attenuated vaccine strain S2 displays mechanistic implication for regulation of virulence. *Microb. Pathog.* 119, 241–247.
- Kahn, C. M., Line, S., Merck & CO 2010.** The Merck veterinary manual, Whitehouse Station, N.J., Merck & Co.
- Kahn, C.M., B.A., M.A. 2008.** Le Manuel Vet Merck, 3th ed. Edition Merck & Co., INC. p 1110-1159

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kahn, C.M., B.A., M.A., 2008.** Le Manuel Vet Merk, 3th ed. Edition Merck & Co., INC. p 1110-1159.
- Kampfer, P., D. M. Citron, E. J. Goldstein and H. C. Scholz (2007).** "Difficulty in the identification and differentiation of clinically relevant *Ochrobactrum* species." *J Med Microbiol* 56(Pt 11): 1571-1573.
- Karabay, O., Sencan, I., Kayas, D., Sahin, I.2004.** Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: A randomized clinical trial [ISRCTN11871179]. *BMC Infect. Dis.* 4, 18.
- Kaya, S., Elaldi, N., Devenci, O., Eskazan, E.A., Bekcibasi, M., Hosoglu, S.2018.** Cytopenia in adult brucellosis patients. *Indian J. Med. Res.* 147, 73–80
- Ko J, Splitter GA.,2003.** Molecular host-pathogen interaction in brucellosis:current understanding and future approaches to vaccine developmentfor mice and humans. *Clin Microbiol Rev* ;16:65–78.
- Kolo FB, Adesiyun AA, Fasina FO, Potts A, Dogonyaro B, Katsande C , Van Heerden H.** A retrospective study (2007–2015) on brucellosis seropositivity in livestock in South Africa. *Vet Med Sci.* 2020; 00:1–9.
- Lalsiamthara, J., Lee, J.H. 2017.**Development and trial of vaccines against *Brucella*. *J. Vet. Sci.* 18 (Suppl. S1), 281–290.
- Leal-Klevezas, D. S., Martínez-Vázquez, I. O., López-Merino, A., and Martínez-Soriano,**
- Lefèvre, P.C., Blancou, J. & Chermettre, R., 2003 .**Principales maladies infectieuses et parasitaire du bétail, Europe et régions chaudes, Tome 2, Maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaire, Edition Lavoisier, Paris, London, New York, 867-868
- Lemos T.S, Cequinel J.C., et al. 2018.** Outbreak of human brucellosis in Southern Brazil and historical review of data from 2009 to PLoS Neglected Trop. Dis. 12, e0006770 (2018)
- Lopez-Goni, I. Moriyon, I., 2005.** *Brucella : Molecular and cellular biology*, Ed Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR10JA England.
- Lounes N, Bouyoucef A. 2008.** Prévalence et facteurs de risque de la brucellose caprine dans la région centre d'Algérie. *Maghreb Vétérinaire Numéro spécial* 9(1), 37.
- Lounès, N. 2007.** Séroprévalence de la brucellose animale dans la région centre et impact sur la santé publique, mémoire pour l'obtention de diplôme de magister en sciences vétérinaires, Université Saad Dahleb-Blida
- Ludwig Serge Aho G., Simon A.2020.**Service d'épidémiologie et hygiène hospitalier _centre hospitalier universitaire (CHU) _ Dijon_France.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Luna-Martínez, J. E., & Mejía-Terán, C., 2002.** Brucellosis in Mexico: Current status and trends. *Veterinary Microbiology*.
- Mangi MH, Kamboh AA, Rind R, .** Seroprevalence of brucellosis in holstein-friesian and indigenous cattle breeds of Sindh province, Pakistan. *J Anim Health Prod.* 2015;3(4):82–87.
- Martins, H., Garin-Bastuji, B., Lima, F., Flor, L., Pina Fonseca, A., Boinas, F. 2009.** Eradication of bovine brucellosis in the Azores, Portugal—Outcome of a 5-year programme (2002–2007) based on test-and-slaughter and RB51 vaccination. *Prev. Vet. Med.* 90, 80–89.
- Maurin M.2005.** La brucellose à l'aube du 21ème siècle. *Méd Mal Infect* 35 : 6-16.
- McDermont J.J., Arimi S.M.2002.** Brucellosis in sub-Saharan Africa: epidemiology, control and impact. *Vet. Microbiol.* 20, 111–134
- Megid, J., L. A. Mathias and C. A. Robles (2010).** "Clinical Manifestations of Brucellosis in Domestic Animals and Humans." *The Open Veterinary Science Journal* 4: 119-126.
- Michaux - Charachon S., Foulongne V., O'Callaghan D., Ramuz M., 2002.** Brucella à l'aube du troisième millénaire: organisation du génome et pouvoir pathogène. *Pathol Biol ;* 50: 401-12.
- Miranda, K.L., Dorneles, M.E., Pauletti, B.R., Poester, P.F., Lage, P.A.2015.** Brucella abortus S19 and RB51 vaccine immunogenicity test: Evaluation of three mice (BALB/c, Swiss and CD-1) and two challenge strains (544 and 2308). *Vaccine* 33, 507–511.
- Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, Sedighi M.2017.** Epidemiology of brucellosis in Iran: a comprehensive systematic review and meta-analysis study. *Microb Pathog.* ;109:239–247.
- Mirnejad R., F.M. Jazi, S. Mostafaei, M. Sedighi, 2017.** Molecular investigation of virulence factors of Brucella melitensis and Brucella abortus strains isolated from clinical and non-clinical samples, *Microb. Pathog.* 109,8 e 14.
- Moon, M.S.2014.** Tuberculosis of spine: Current views in diagnosis and management. *Asian Spine J.* 8, 97–111.
- Moreno, E. 2002.** Brucellosis in Central America. *Veterinary Microbiology*, 90(1), 31–38.
- Moriyon, I., Grillo, J.M., Monreal, D., Gonzalez, D., Marin, C., Lopez-Goni, I., Mainar-Jaime, C.R., Moreno, E., Blasco, M.J. 2004.** Rough vaccines in animal brucellosis: Structural and genetic basis and present status. *Vet. Res.* 35, 1–38. [CrossRef] [PubMed]
- Ndukum JA, Moctar M, Mouiche M, Houli NB, Ngwa VN, 2018.** Seroprevalence and associated risk factors of brucellosis among indigenous cattle in the Adamawa and north regions of Cameroon seroprevalence and associated risk factors of brucellosis among

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

indi-genous cattle in the Adamawa and north regions of Cameroon. *Vet Med Int.* ;1–10.

Nguna J, Dione M, Apamaku M, . Seropositivity in cattle, goats and humans in Iganga District, Uganda. *Pan Afr Med J.* 2019;8688:1–10.

OIE (Office International des Épizooties). 2018. Brucellosis. In : Manuel des tests dediagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres. Version adoptée en mai 2016. Éd., Office International des Épizooties, Paris, 2 : 355-398. Accessible En ligne :

OIE (Office International des Épizooties),2017. Extraits de Santé animale mondiale. Office International des Épizooties. Accessible En ligne : Animalsituation

Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N., et al.2006 La nouvelle carte mondiale de la brucellose humaine. *Lancet Infect Dis.* ; 6 (2): 91-99.51473-3099 (06) 70382-6 (pii). PubMed PMID: 16439329; eng

Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., Tsianos, E.V., 2006. The new global map of human brucellosis. *Lancet. Infect. Dis.* 6, 91–99.

Paulsen IT, Seshadri R., Nelson KE., Eisen JA., Heidelberg Read Teuson NJ., Umayam I., Brinkac LM., Beanan MJ., Daugherty SC., Deboy RT., Durkin AS., Kolonay JF., Madupu R., Nelson WC., Ayodeji B., Kraul M., Shetty J., Malek J., Van Aken SE., Riedmuller S., Tettelin H., Gill SR., White O., Salzberg SL., Hoover DL., Lindler LE., Halling SM., Boyle SM., Fraser CM., 2002. Le génome de *Brucella suis* révèle des similitudes fondamentales entre les pathogènes animaux et végétaux et les symbiotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis A.* 99 (20), 13148-13153

Perrett LL., Koylass MS., Vergnaud G., Quance C., Scholz HC., Dick EJ Jr., Hubbard G., Schlabritz-Loutsevitch NE. *Brucella papionis* sp. nov., isolated from baboons (*Papio*

Queipo-Ortuño, M. I., Colmenero, J. D., Reguera, J. M., García-Ordoñez, M. A., Pachón, M. E., Gonzalez, M. and Morata, P., 2005. Rapid diagnosis of human brucellosis by SYBR Green I-based real-time PCR assay and melting curve analysis in serum samples. *Clin. Microbiol. Infect.* 11:713-718 .

Quin, P.J., Markey, B.K. 2003. Concise Review of Veterinary Microbiology, Blackwell Science Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX 4 2DQ, UK, pp 52-55

Ran X, Cheng J, Wang M, et al. Brucellosis seroprevalence in dairy cattle in China during 2008–2018: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2018.

Ran, X., Cheng, J., Wang, M., Chen, X., Wang, H., Ge, Y., Ni, H., Zhang, X.-X., Wen, X.,2019. Brucellosis seroprevalence in dairy cattle in China during 2008–2018: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 189, 117–123.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Refai M. 2002. Incidence and control of brucellosis in the Near East region, *Vet.Microbiol.* 90 (2002) 81 e 110.

Refai, M., 2002. "Incidence and control of brucellosis in the Near East region". *Veterinary Microbiology*, Vol 90, Issues 1-4, 20, 81-110.

Roux j. 1989 *Brucella* dans LE MINOR L & VERON M. *Bactériologie Médicale*. Flammarion, Paris, édition 1989, p. 651-670.

Salcedo, S. P., M. I. Marchesini, H. Lelouard, E. Fugier, G. Jolly, S. Balor, A. Muller, N. Lapaque, O. Demaria, L. Alexopoulou, D. J. Comerci, R. A. Ugalde, P. Pierre and J. P. Gorvel (2008). "Brucella control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1." *PLoS Pathog* 4(2): e21 DOI: 10.1371/journal.ppat.0040021.

Salman Khazaei 1 , Manoochehr Solgi 1 , Shahram Goodarzi 2 , Leila Khazaei 3 , Iraj Salehi 4 , Ensiyeh Jenabi ., 2020. Epidemiology of human brucellosis in Nahavand county, Hamadan Province, western Iran: an 8-year (2010–2017) registry-based analysis. *Asian Biomed (Res Rev News)* ; 14(4):151–158.

Saltoglu, N., Tasova, Y., Inal, S.A., Seki, T., Aksu, S.H.2002. Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. *Saudi Med. J.* 23, 921–924.

Sanz, C., Saez, L., Alvarez, J., Cortes, M., Pereira, G., Reyes, A., Rubio, F., Martin, J., Garcia, N., Dominguez, L., et al.2010. Mass vaccination as a complementary tool in the control of a severe outbreak of bovine brucellosis due to *Brucella abortus* in Extremadura, Spain. *Prev. Vet. Med.* 97, 119–125.

Sarinas PSA, Chitkara RK.,2003. Brucellosis. *Sem Resp Infect* ;18:168–82.

Saxena, H.M., Raj, S. 2018. A novel immunotherapy of Brucellosis in cows monitored non-invasively through a specific biomarker. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006393.

Scholz, H. C. and G. Vergnaud (2013). "Molecular characterization of *Brucella* species." *Rev sci tech Off int Epiz* 31(1): 149-162.

Scholz, H. C., M. Pfeffer, A. Witte, H. Neubauer, S. Al Dahouk, U. Wernery and H. Tomaso (2008). "Specific detection and differentiation of *Ochrobactrum anthropi*, *Ochrobactrum intermedium* and *Brucella* spp. by a multi-primer PCR that targets the *recA* gene." *J Med Microbiol* 57(Pt 1): 64-71.

Scholz, H. C., S. Revilla-Fernandez, S. Al Dahouk, J. A. Hammerl, M. S. Zygmunt, A. Cloeckert, M. Koylass, A. M. Whatmore, J. Blom, G. Vergnaud, A. Witte, K. Aistleitner and E. Hofer (2016). "*Brucella vulpis* sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (*Vulpes vulpes*)." *Int J Syst Evol Microbiol* 66(5): 2090-2098 DOI: 10.1099/ijsem.0.000998.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Sfaksi, A., 1979-1980 ."La brucellose ovine et caprine dans la wilaya de Constantine", mémoire de docteur vétérinaire, Constantine .

Shi Y., Gao H., et al. 2018. Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. PLoS One, 13, e020550

Singh, R., Basera, S.S., Tewari, K., Yadav, S., Joshi, S., Singh, B., Mukherjee, F. 2012. Safety and immunogenicity of Brucella abortus strain RB51 vaccine in crossbred cattle calves in India. Indian J. Exp. Biol. 50, 239–242.

Skalsky, D. Yahav, J. Bishara, S. Pitlik, L. Leibovici, M. Paul, 2008. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, BMJ 336 701 e 704.

Sohn AH., Probert WS., Glaser CA., Gupta N., Bollen AW., Wong JD., et al. 2003 Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal Brucella spp. Emerg Infect Dis ;9:485–8.

Solis Garcia del Pozo, J., Solera, J. 2012. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS ONE 7, e32090. **spp.). Int J Syst Evol Microbiol. 2014.** dec 1; 64 (Pt 12): 4128. doi : 10.1099/ijs.0.06548 2-0.

Walker, R. L. 2002. Brucella, In « Veterinary Microbiology », édition Blackwell Science, USA, pp : 105-112

Wang W., Lu X., Li C., Ri M.J., Cui W. 2020. A man with recurrent fever, arthritis, and rashes-brucellosis. A case reports. BMC Inf. Dis. 20, 1–4

Whatmore A.M., 2009. Current understanding of the genetic diversity of Brucella, an expanding genus of zoonotic pathogens, Infect. Genet. Evol. 9 .1168 e 1184.

Whatmore AM, Davison N, Cloeckert A., Al Dahouk S., Zygmunt MS., Brew SD.,

Xavier, M. N., T. A. Paixao, F. P. Poester, A. P. Lage and R. L. Santos (2009). "Pathological, immunohistochemical and bacteriological study of tissues and milk of cows and fetuses experimentally infected with Brucella abortus." J Comp Pathol 140(2-3): 149-157.

Yanagi M, Yamasato K., 1993. Analyse phylogénétique de la famille des Rhizobiaceae et des bactéries apparentées par séquençage du gène de l'ARNr 16S en utilisant une PCR et un séquenceur d'ADN. FEMS Microbiol. Lett. 107, 115--120.

Yang, H.X., Feng, J.J., Zhang, X.Q., Hao, E.R., Yao, X.S., Zhao, R., Piao, R.D., Cui, Y.B., Jiang, H. 2018. A case report of spontaneous abortion caused by Brucella melitensis biovar 3. Infect. Dis. Poverty 7, 31.

Yang, X., Skyberg, A.J., Cao, L., Clapp, B., Thornburg, T., Pascual, W.D. 2013. Progress in Brucella vaccine development. Front. Biol. 8, 60–77.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Yousefi-Nooraie, R., Mortaz-Hejri, S., Mehrani, M., Sadeghipour, P. 2012. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10, Cd007179.

Yumuk, D. O'Callaghan. 2012 , Brucellosis in Turkey d an overview, *Int. J. Infect.Dis.* 16 ,228 e 235.

Zhang, J., Chen, Z., Xie, L., Zhao, C.,Zhao, H., Fu, C.,Chen, G.; Hao, Z., Wang, L., Li, W. 2017.Treatment of a subdural empyema complicated by intracerebral abscess due to *Brucella* infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 50, e5712.