
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Centre Universitaire Belhadj Bouchaib d'Aïn-Témouchent



Institut des sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Pour l'obtention du Diplôme de Master en Biologie

Option : Microbiologie Appliquée

Présenté par :

Mr. BENAMAR Yacine & Mr. SOUIDI Mohammed Abdeldjelil

***Situation épidémiologique de la brucellose humaine au niveau
de la wilaya d'Ain Témouchent : Étude rétrospective***

Encadrant :

Dr. BOUAMRA Mohammed

Maitre de conférences "A" à C.U.B.B.A.T.

Soutenu le 02/07/2020

Devant le jury composé de :

Président : Dr ZIANE Mohammed (M.C.A)

C.U.B.B.A.T.

Examineurs : Dr DERRAG Zaineb (M.C.B)

C.U.B.B.A.T.

Encadrant : Dr BOUAMRA Mohammed (M.C.A)

C.U.B.B.A.T.

Remerciements

Nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir donné courage, force, volonté, patience et de nous avoir aidé de réaliser ce travail après un long parcours et années d'étude.

On tient à exprimer nos vifs et sincères remerciements et notre profonde Gratitude à :

Notre encadreur Dr **BOUAMRA Mohammed** MCA au C.U.B.B.A.T. qui nous a toujours accueilli à tous moments, de nous avoir assisté le long de la réalisation du travail, qu'il trouve ici nos sincère gratitude et nos profonds reconnaissances pour tous les efforts qu'il a déployé dans ce sujet, ainsi que de sa compréhension, de sa patience , gentillesse, et pour ses conseils, ses encouragements et même ses précieuses correction.

Nos vifs remerciements s'adressent également aux membres du Jury :

Monsieur **ZIANE Mohammed**, MCA au C.U.B.B.A.T. qui a accepté de présider le jury de soutenance. Hommages respectueux.

Mme **DERRAG Zineb MCB** au C.U.B.B.A.T pour avoir accepté de juger notre travail.
Sincères remerciements

Nos remerciements s'adressent également aux personnels de la direction de santé publique d'Ain Témouchent pour leur accueil et pour toutes les informations et les données que nous a fournies.

Sans oublier tout le personnel administratif et pédagogique du C.U.B.B.A.T

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mon cher père Miloud qui m'a donné : assistance, bienveillance et soutien durant mon cursus scolaire.

A ma chère mère Houria qui a œuvré pour ma réussite par son amour, son soutien , ses sacrifices et ses conseils précieux .

A mes chères sœurs ; Fatima Zahra et Halima Hanane en témoignage de leur affection fraternelle.

A Amine , Abdelhak , Amira , Abrar et Anes .

A mon ami binôme Benamar Yacine que je lui souhaite bonheur et prospérité .

A tous mes amis et toutes les personnes qui m'ont aidé ou m'encouragé durant mes études.

A tous les professeurs qui ont contribué à ma formation en particulier Monsieur BOUAMRA Mohammed .

SOUIDI MOHAMMED

ABDELDJELIL

Dédicace

Je dédie ce travail

A mon cher père Mohamed qui m'a donné durant toute sa vie ; amour, soutien, volonté de vivre parmi les meilleurs et qui m'a laissé la fierté d'être son fils.

A ma chère mère Rachida qui a bien veillé à notre éducation et qu'elle n'arrête jamais de nous guider et soutenir par tous les moyens.

Ainsi à mon frère Abdelatif

Ma sœur Assia, son mari Ilyes et leurs fils Rachid. Je vous souhaite une vie plein de bonheur de santé et de succès et que l'amour et la fraternité nous unissent a jamais.

A mon binôme SOUIDI Mohammed Abdeldjelil qui je lui souhaite la réussite et le bonheur.

A ma famille, mes amis et a toutes les personnes qui m'ont aidé ou encouragé au long de mes études.

Et en fin a tous mes enseignants depuis le primaire en particulier Monsieur BOUAMRA Mohammed.

Merci

BENAMAR YACINE

TABLES DES MATIÈRES

Remerciements

Dédicaces

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
<i>PAPARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	4
1. Généralités et importance de la brucellose	3
1.1 Définition.....	3
1.2 Historique	3
1.3 Répartition géographique	4
1.4 Importance	5
1.4.1 Importance sanitaire en santé public	5
1.4.2 Importance économique en santé public	6
1.5 Les espèces infectées par la brucellose.....	6
1.5.1 Espèces animales infectés	6
1.5.2 Infection chez l'homme.....	7
2 Étude bactériologique et propriétés biologiques des brucellas	7
2.1 Étude bactériologique des <i>Brucella</i>	7
2.1.1 Taxonomie.....	7
2.1.2 La brucellose humaine	8
2.1.3 L'étude sur l'agent pathogène	9
2.1.3.1 Identification de la <i>Brucella</i>	9
2.1.3.1.1 Caractères morphologiques.....	9
2.1.3.1.2 Caractères cultureux.....	10
2.1.3.1.2.1 Conditions de culture.....	10
2.1.3.1.2.2 Aspects cultureux	10
2.1.3.1.3 Caractères biochimiques	10
2.1.3.1.4 Caractères génétiques.....	11
2.1.3.1.5 Caractères antigéniques des <i>Brucella</i>	11
2.1.3.2 Propriétés biologiques des <i>Brucella</i>	12
2.1.3.2.1 Résistance et sensibilité dans l'environnement.....	12

2.1.3.2.2	Résistance et sensibilité aux antiseptiques.....	14
2.1.3.2.3	Résistance et sensibilité aux antibiotiques.....	14
2.1.4	Pathogénie.....	14
2.1.4.1	Réaction de l'organisme infecté.....	17
2.1.4.1.1	La réponse adaptative à médiation humorale.....	17
2.1.4.1.2	La réponse adaptative à médiation cellulaire.....	17
2.1.5	Étude clinique et épidémiologique de la brucellose.....	18
2.1.5.1	Étude clinique.....	18
2.1.5.2	Étude épidémiologique.....	19
2.1.5.2.1	Épidémiologie descriptive.....	19
2.1.5.2.2	Épidémiologie Analytique.....	20
2.1.5.2.2.1	Sources de contagion.....	20
2.1.5.2.2.2	Les sources de contamination.....	21
2.1.5.2.2.3	Mode de transmission.....	21
2.1.6	Diagnostic et prophylaxie de la brucellose humaine.....	23
2.1.6.1	Diagnostic Epidémio-clinique.....	23
2.1.6.2	Diagnostic expérimental.....	23
2.1.6.2.1	Diagnostic direct.....	23
2.1.6.2.1.1	Diagnostic bactériologique.....	23
2.1.6.2.1.2	Bactérioscopie.....	24
2.1.6.2.1.3	Culture.....	24
2.1.6.2.1.4	Diagnostic Moléculaire.....	25
2.1.6.2.2	Diagnostic indirect.....	25
2.1.6.2.2.1	Épreuve à l'antigène tamponné (EAT) ou card-test ou encore réaction à l'antigène au rose Bengale.....	25
2.1.6.2.2.2	Le sérodiagnostic de Wright (SW) : un test d'agglutination en tube.....	26
2.1.6.2.2.3	Fixation du Complément.....	27
2.1.6.2.2.4	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.....	28
2.1.6.2.2.5	Immunofluorescence indirecte (IFI).....	29
2.1.6.2.3	Diagnostic Allergique.....	29
2.1.7	Traitement.....	30
2.1.8	Prophylaxie.....	31
<i>PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE</i>		33
1	Objectifs et méthodologie.....	37

1.1	Objectifs de l'étude.....	37
1.1.1	Région d'étude	37
1.2	Origine des données.....	38
1.3	Traitements des données	38
2	Résultats et discussions.....	39
2.1	Répartition des cas de Brucellose humaine du 2014 au 2019 dans la wilaya d'Ain Témouchent	39
2.2	Répartition de la brucellose humaine selon le sexe dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.	41
2.3	Répartition de la brucellose humaine selon la tranche d'âge dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.	42
2.4	Répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.	43
2.5	Répartition de la brucellose humaine par mois dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.	45
	<i>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</i>	46
	<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	49

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006	5
Figure 2 : Principales espèces de Brucella et hôtes de prédilection.....	8
Figure 3 : Les espèces réputées pathogènes pour l'Homme	9
Figure 4 : Représentation de la structure du LPS de type rugueux (Kdo : 2-Keto-3-Deoxyoctanoate) (Kdo : 2-Keto-3-Deoxy-Octanoate).....	12
Figure 5 : Propagation des Brucella dans l'organisme.....	16
Figure 6 : Moyens de transmission de la brucellose chez l'humain).....	22
Figure 7 : Culture de bactérie Brucella	24
Figure 8 : Résultat d'épreuve à l'antigène tamponné (EAT).....	26
Figure 9 : Séro-agglutination de Wright	27
Figure 10: Situation géographique de la wilaya d'Ain Témouchent	37
Figure 11 : Nombre des cas déclarés de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouchent de 2014 à 2019	40
Figure 12 : Répartition de la brucellose humaine selon le sexe dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.....	42
Figure 13 : Répartition de la brucellose humaine selon la tranche d'âge dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.....	43
Figure 14 : Répartition par commune de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouche pendant la période de 2014 au 2019	45
Figure 15 : Répartition de la brucellose humaine par mois dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.....	46

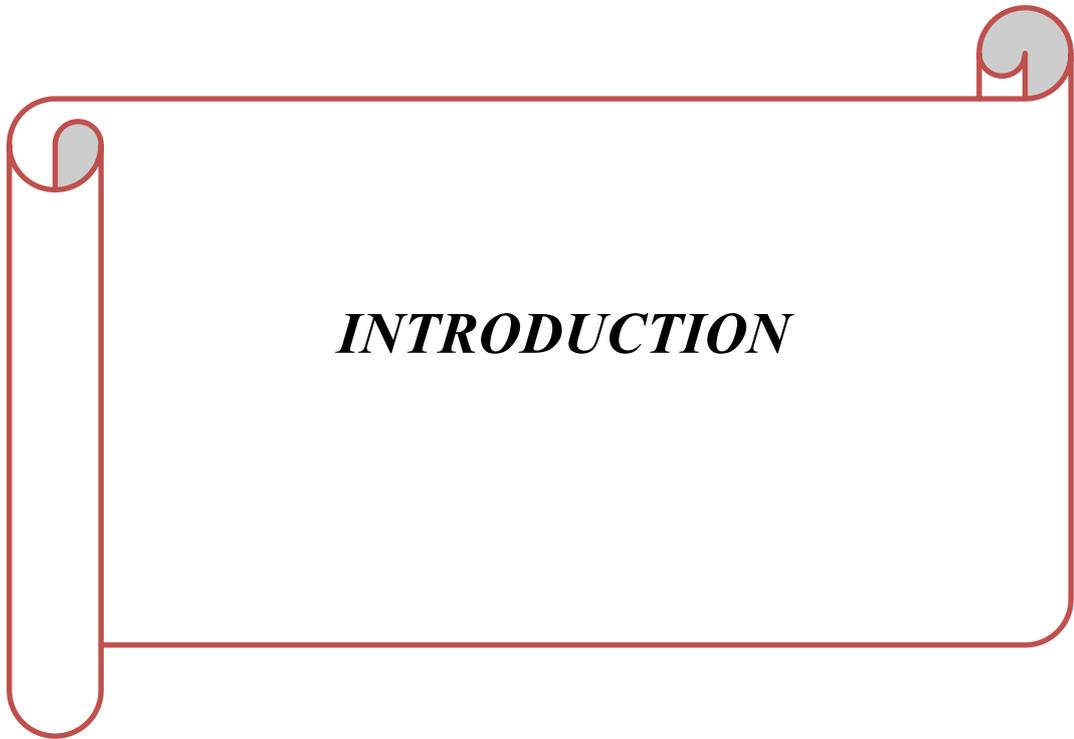
LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification classique du Brucella	7
Tableau 2: Survie des Brucella dans l'Environnement.....	13
Tableau 3: Différentes techniques de diagnostic sérologique	30
Tableau 4: Les températures moyennes mensuelles de la wilaya d'Ain Témouchent. ..Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 5: Les précipitations moyennes mensuelles de la wilaya d'Ain Témouchent. ..Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 6: Évolution du nombre des cas déclarés de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouchent de 2014 à 2019.	39
Tableau 7: Répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.	44

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
BCV : Brucella-containing vacuoles
BPA : Buffered Plate Agglutination
BLM : Bovin Laitier Moderne
CO₂ : Dioxyde de carbone
CD4+ : Cluster de différenciation 4 (lymphocytes T)
CD8+ : Cluster de différenciation 8
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
DSV : Direction de Services Vétérinaires
EAT : Épreuve à l'Antigène Tamponné
ECA : Épreuve Cutanée Allergique
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPH : Établissement Public Hospitalier
FC : Fixation du Complément
F.A.O. : Food and Agriculture Organization of the United Nations
IDR : Intradermique
IFI : Immunofluorescence indirecte
Ig : Immunoglobulin
IgA : Immunoglobulines de type A
IgG : Immunoglobulines de type G
IgM : Immunoglobulines de type M
IFN γ : Interféron γ
IL -1 : Interleukine- 1
IL-12 : Interleukine-12
IL-6 : Interleukine- 6
IL-8 : Interleukine- 8
I.N.S.P : Institut national de sante publique
LPS : Lipopolysaccharide
MADR : Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural
NP : Nœud lymphatique

OIE : Organisation mondial de la Santé animale
OMS : Organisation mondial de la Santé
PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns
PMA : Pays les Moins Avancés
RBT : Rose Bengale Test
RT : Ring Test
RE : Réticulum Endoplasmique
SC : Sous Cutané
SNAT : Schéma National d'Aménagement du Territoire
SW : Sérodiagnostic de Wright
Th1: Des cytokines T helper de type 1
TLR: Toll-like receptor
TLR4 : Récepteur toll-like receptor
TNF- α : nécrose tumorale α
UV : Le rayonnement ultraviolet



INTRODUCTION

INTRODUCTION

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme. Elle est considérée par l'OMS comme l'une des "sept zoonoses endémiques négligées". Elle est due à des bactéries appartenant au genre *Brucella*. Il existe plusieurs espèces, sont incriminées dans l'infection naturelle de plusieurs espèces animales comme les bovins, les petits ruminants et d'autres mammifères, y compris l'homme.

La brucellose est aussi connue sous le nom de fièvre de Malte, fièvre sudéro-algique ou fièvre ondulante est une zoonose majeure, à déclaration obligatoire. La brucellose humaine a une répartition mondiale (500.000 cas/an (OMS) avec une prédominance dans le bassin méditerranéen, l'Asie de l'ouest, le Moyen-Orient, l'Amérique du sud, l'Amérique centrale et l'Afrique noire. 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.

La brucellose est responsable de pertes économiques importantes en élevage. Elle entraîne des pertes dues aux avortements, aux problèmes de reproduction, à la baisse de production laitière et à la réduction des échanges commerciaux. Elle constitue une menace permanente pour la santé publique dont la transmission à l'homme est favorisée par un défaut de sécurité et d'hygiène, la consommation de lait cru et des sous-produits laitiers non pasteurisés issus d'animaux contaminés, ainsi que par le contact étroit avec les animaux malades.

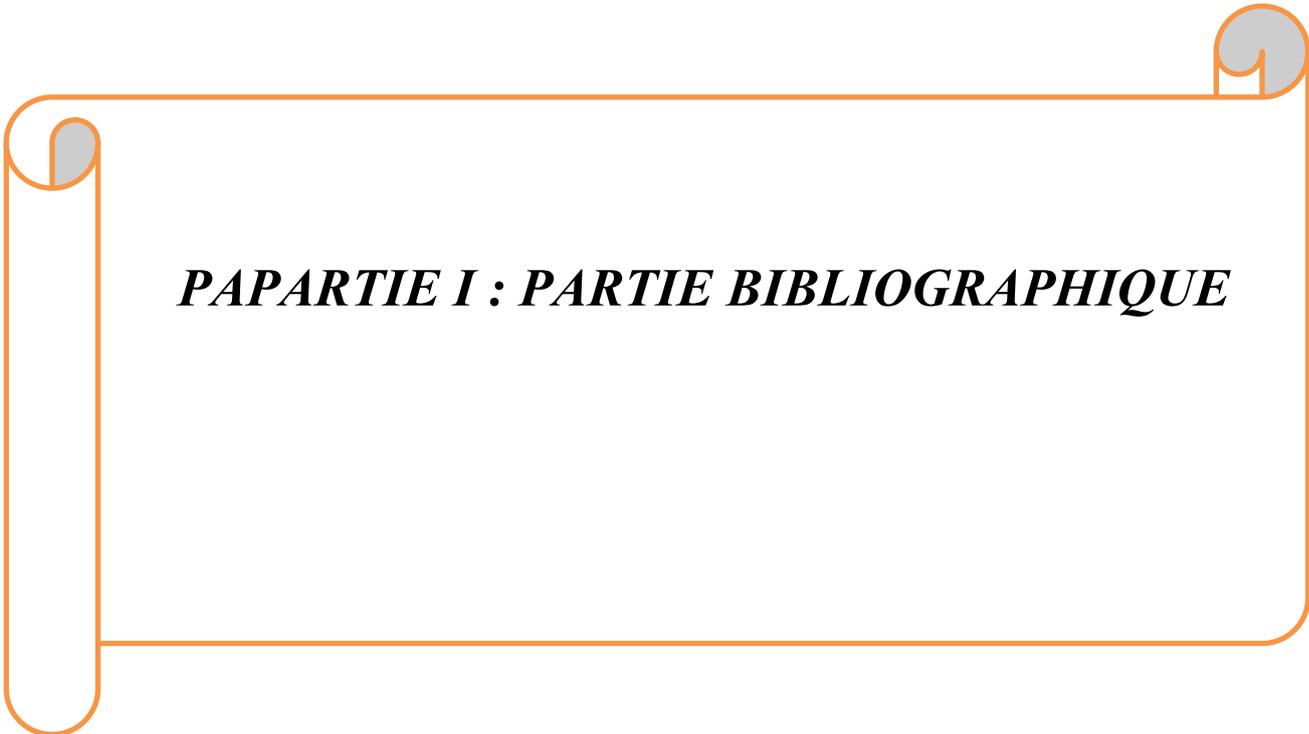
La brucellose humaine est principalement insidieuse et débilitante, parfois grave, rarement mortelle et peut laisser des conséquences sévères chez le malade. Elle est d'expression clinique polymorphe. Le diagnostic de la brucellose humaine est par conséquent difficilement établi sur les critères cliniques seuls, et nécessite une confirmation biologique. Selon les estimations de l'OMS, chaque année, environ 500 000 nouveaux cas humains sont recensés dans le monde (**Russo et al., 2009**). Ce chiffre pourrait ne pas refléter la réalité, en raison du diagnostic qui n'est pas toujours systématiquement établi (**Abadia et Picu, 2005**).

L'Afrique du Nord a toujours été classiquement considérée comme zone endémique pour la brucellose. Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), l'incidence de la brucellose en Algérie occupe le 10ème rang dans le classement des pays les plus touchés par la brucellose dans le monde avec 84,3 cas annuels par million d'habitants

(Pappas et al., 2006). Cette situation inquiétante ainsi que l'importance économique et sanitaire de cette zoonose nous a menés à diligenter une enquête rétrospective sur les cas déclarés de la brucellose humains au niveau de la wilaya d'Ain Témouchent, en se basant sur les statistiques des 6 dernières années (2014-2019).

Pour répondre à cet objectif, ce travail s'articulera sur les deux parties suivantes :

- ✓ La première partie est une revue bibliographique, nous aborderons en préambule quelques rappels sur la brucellose et son importance, complété par un deuxième chapitre traitant l'étude bactériologique et propriétés biologiques des brucellas, et un troisième chapitre traitant l'étude clinique et bactériologiques et on termine par diagnostic traitement et prophylaxie de la brucellose animale et humaine.
- ✓ Dans la deuxième partie, nous présenterons la méthodologie et les objectifs de l'étude, ainsi les résultats et discussion pour chaque paramètre. Enfin nous terminerons par une conclusion.



PAPARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités et importance de la brucellose

1.1 Définition

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme. Elle est due à des bactéries appartenant au genre *Brucella* qui affectent le système réticulo-endothélial (**Gagnière et al., 2018**). La brucellose est une zoonose majeure et de répartition mondiale transmise à l'homme par contact direct ou indirect avec les animaux infectés et leurs produits.

La brucellose est aussi connue sous le nom de la fièvre de Malt, la fièvre méditerranéenne, la fièvre ondulante, mélitococcie, la fièvre de Crimée, fièvre sudro-algique, la fièvre de Gibraltar, la fièvre de Crète, la fièvre de Constantinople, la fièvre de Chypre la maladie de Bang, etc. elle se manifeste par des avortements et des problèmes de reproduction. Néanmoins, la brucellose humaine est une maladie d'expression clinique polymorphe. C'est une maladie multisystémique qui peut mettre en danger la vie humaine, rarement mortelle et peut laisser des conséquences sévères chez le malade (**Lopez-Goni et Moriyon, 2005 ; Maurin, 2005**). La transmission de la brucellose à l'homme se fait soit par voie cutanéomuqueuse pour les individus au contact d'un objet contaminé ou d'un contact de ruminants infectés comme : les éleveurs, les vétérinaires, ainsi que pour le personnel de laboratoire (**Quieroz, 2010**). D'après **Akkou (2010)** en Algérie, la brucellose est une maladie à déclaration obligatoire chez l'homme. Elle est aussi dans certaines circonstances classées maladie professionnelle.

1.2 Historique

Chez l'homme, la brucellose est une maladie ancienne. La première description clinique de la maladie a été publiée par le médecin militaire britannique Allen Jeffery Marston (médecin de la marine anglaise). Durant la guerre de crime, dans les années 1859 sur l'île de Malte sous le nom de fièvre de Malte, fièvre ondulante ou fièvre méditerranéenne. (**Bounaadja, 2010**). En 1887, le microbiologiste «David Bruce» a isolé la bactérie responsable de la maladie à partir de la rate d'un soldat décédé en montrant la relation entre un micro-organisme nommé *Micrococcus melitensis* et la maladie.

En 1897, Wright a démontré la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades, c'est le premier test diagnostique sérologique qui porte son nom : réaction

d'agglutination de Wright (**Sidibe, 2011**). De son côté, Bernard Bang a isolé en 1897 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il ait nommé *Bacillus abortus*. Par ailleurs, en 1905, thermistocles Zammit (bactériologiste maltais) a décrit le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malt (**Maurin, 2005**). L'existence de la fièvre de Malt en Algérie remonte au 19^{ème} siècle, Cochez a fait les premières descriptions de la maladie durant l'année 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger. Puis en 1899 par le grain dans la vallée de la Soummam, au début du 20^{ème} siècle, elle fut reconnue par Brault, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par Gillot (**Sergent, 1908**). Ainsi, elle fût révélée en premier chez l'homme suite à ces observations, Sergent et collaborateurs ont fait des recherches en 1907, sur des élevages caprins à Alger et Oran. Ces études révélèrent l'infection des caprins mais aussi des autres animaux domestiques mais était moins répandue en Algérie qu'à Malte, le taux était élevé dans les élevages comprenant des chèvres maltaises .par prévention les premiers mesures prophylactique prise contre la brucellose ont été décrétées par arrêté émanant du gouverneur général interdisant l'importation de caprins et bovins provenant de Malte (**Sergent., 1908**).

1.3 Répartition géographique

La brucellose est une maladie considérée par l'OMS comme l'une des "sept zoonoses endémiques négligées". La brucellose a une répartition mondiale avec une prédominance dans le bassin méditerranéen, l'Asie de l'Ouest (Inde, Chine), le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud (Pérou), l'Amérique Centrale (Mexique) et l'Afrique Noire et du Sud.

Les situations apparaissent très contrastées entre certains pays développés (Europe occidentale, Amérique du Nord) qui ont considérablement réduit l'endémie animale et donc la fréquence de la maladie humaine, et les pays plus pauvres où persiste une endémie importante pouvant dépasser 200 cas annuels pour 100 000 habitants.

La brucellose humaine a énormément évolué pour des raisons sanitaires, socio-économiques et politiques. Après avoir été endémique, elle a été éradiquée dans plusieurs pays comme l'Australie, le Canada, le Japon, la Nouvelle Zélande et plusieurs pays d'Europe dont la France (figure 1). La plupart des pays d'Amérique Latine ont réussi à contrôler la maladie (**Pappas et al., 2006**).

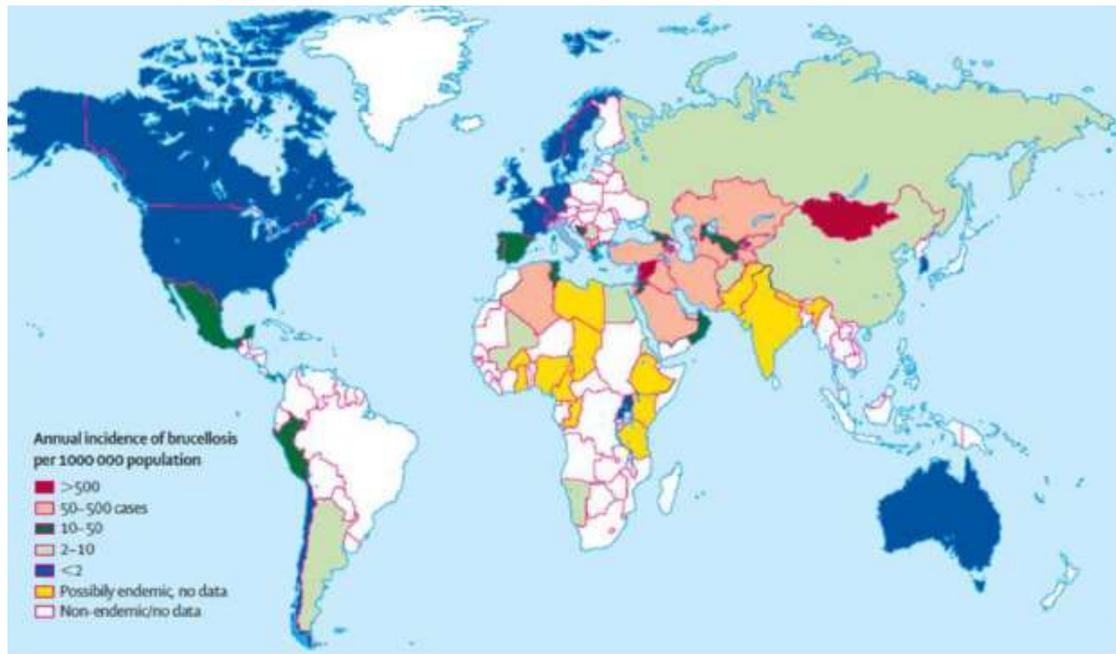


Figure 1 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006 (**Pappas et al., 2006**)

1.4 Importance

À travers le monde la brucellose est une maladie contagieuse reconnue selon FAO, OMS et OIE depuis très longtemps comme étant la maladie zoonotique majeure la plus répandue, elle représente une menace sérieuse pour la santé humaine d'une part , et des conséquences économiques qu'elle engendre d'une autre part. Cette maladie a des importances sanitaire et économique en santé publique (**Directives F.A.O, O.M.S., O.I.E., 1995 ; Moreno et al., 1990**)

1.4.1 Importance sanitaire en santé public

En Algérie la brucellose est inscrite sur la liste des maladies à déclarer obligatoirement. Cette maladie peut se transmettre à l'homme c'est une infection caractérisé par un polymorphisme clinique avec des manifestations peu spécifique mais qui peuvent entraîner des complications grave (**Moundji, 2017**).

Dans la région circumméditerranéenne et le proche et moyen orient, *Brucella melitensis* est l'agent responsable des cas cliniques les plus graves de brucellose humaine, maladie qui peut entraîner des cas des décès. Le plus souvent, elle se traduit par un état débilitant aigue ou chronique ayant des conséquences sévères sur le développement économique et social. (**Drif et serhane , 2016**).

1.4.2 Importance économique en santé public

Cette maladie nécessite des traitements long allant jusqu'à 45 jours de soins à domicile, et souvent une hospitalisation d'une moyen de 7 jours (**Benhabyles cité par Benkirane, 2001**). Le coût de la prise en charge totale d'un patient atteint de la brucellose est approximativement l'équivalent à une moyenne de huit mois de salaire minimum interprofessionnel en Algérie. Par contre le coût est estimé à 8000 dollars par passion en Espagne. (**Colmenero et al., 1996**).

La durée de la maladie humaine et sa longue récupération signifient que la brucellose est économiquement importante en tant que problème médical pour le patient en raison du temps perdu des activités normales. Un diagnostic précoce et un traitement aux antibiotiques réduisent considérablement le temps d'invalidité brucellaire des patients. Cependant, il existe de nombreux domaines où un diagnostic et / ou un traitement efficace n'est pas disponible, les programmes de détection et de prévention des infections chez l'homme et les animaux ne sont pas exécutés correctement. En effet, il est démontré que la lutte contre la brucellose est l'une des interventions les plus rentables dans le secteur de la santé publique (**Corbel, 2006. Zinsstag et al., 2007**).

1.5 Les espèces infectées par la brucellose

1.5.1 Espèces animales infectés

La caractéristique essentielle de cette zoonose est de pouvoir atteindre presque tous les animaux domestiques et sauvages. Il n'y a pratiquement aucune espèce animale connue résistante à l'infection par la brucellose et c'est évidemment la raison de la propagation mondiale de la maladie. (**Roux, 1979**).

Les espèces affectés par *Brucella abortus* sont surtout les bovins, mais aussi d'autres ruminants domestiques (buffles d'Asie, yaks, dromadaires, zébus, moutons et chèvres) et sauvages (buffles d'Afrique, gnous, bison d'Amérique...), et plus rarement les suidés, équidés, carnivores, et rongeurs. Un cheval infecté par *Brucella abortus* présente une infection chronique des bourses séreuses du cou et du garrot. Les ovins, caprins et porcins sont peu sensibles à *Brucella abortus*. L'infection des bovins par *Brucella melitensis* provoque une maladie identique (**Sibille, 2006**).

1.5.2 Infection chez l'homme

La brucellose est une zoonose majeure. L'homme peut être infecté par différentes espèces de *Brucella*. Environ 500 000 nouveaux cas de brucelloses humaines sont déclarés par an dans le monde (Collin et Dufour, 2007). La majorité des cas humains répertoriés sont dus à *B. melitensis*, *B. abortus* ou *B. suis* (Dufour et al., 2013). *Brucella melitensis* est beaucoup plus virulente pour l'homme que *B. abortus*, alors que *B. suis* et *B. canis* sont peu pathogènes mais les infections par *B. canis* semblent sous diagnostiquées. *B. ovis* ne semble pas pathogène pour l'homme. La prévalence chez l'homme suit souvent la prévalence chez l'animal. Les cas humains sont plus fréquents dans les zones où *B. melitensis* est en cause chez les ovins et les caprins. Mais les animaux restent les principaux réservoirs de ces bactéries. La brucellose est souvent négligée dans de nombreux pays alors que cette maladie endémique possède un fort potentiel zoonotique (Plumb et al., 2013).

2 Étude bactériologique et propriétés biologiques des brucellas

2.1 Étude bactériologique des *Brucella*

2.1.1 Taxonomie

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune aux animaux et à l'Homme., elle due à des bactéries du genre *Brucella*, appartiennent, classe des α 2-Proteobacteria, de l'ordre des Rhizobiales et de la famille des Brucellaceae (Tableau 01) (Yanagi et Yamasato, 1993, Thomas, 2011). Ce genre comprend de nombreuses espèces qui diffèrent par leurs hôtes de prédilection (figure 2).

Tableau 1: Classification classique du *Brucella*

Règne	Bacteria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Alpha Proteobacteria
Ordre	Rhizobiales
Famille	Brucellaceae
Genre	Brucella

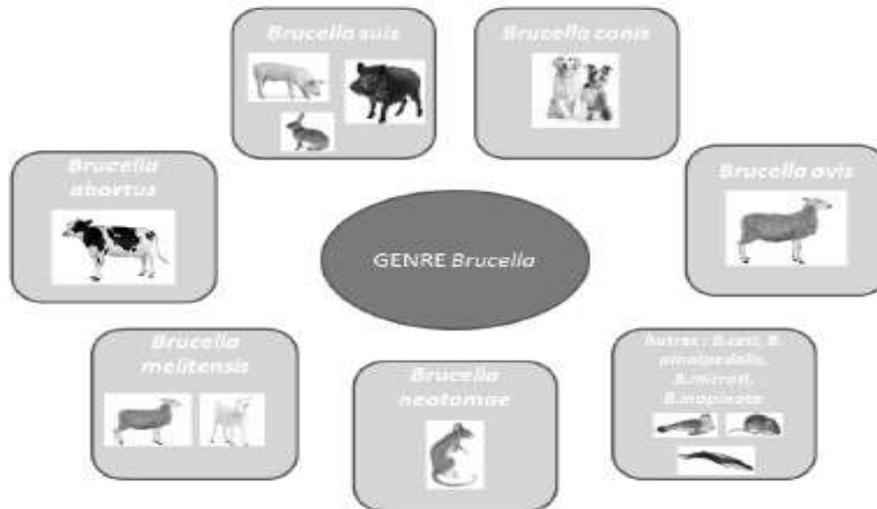


Figure 2: Principales espèces de *Brucella* et hôtes de prédilection

2.1.2 La brucellose humaine

L'incidence de la brucellose chez l'homme reflète celle de la maladie animale, elle est toujours en rapport direct ou indirecte avec celle-ci, elle est responsable de nombreux décès humains, l'homme n'est pas un hôte spécifique de *Brucella*, tout au plus un hôte secondaire ou accidenté. Du reste, il n'y a pas de transmission interhumaine, ou alors elle est exceptionnelle. (Crespo Léon et al., 2003).

Mailles et Vaillant (2007) rapportent que quatre espèces de brucelles sont réputées plus pathogènes pour l'Homme : *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*. *Brucella melitensis* est l'espèce en cause dans une grande majorité des cas humains (Figure 03).

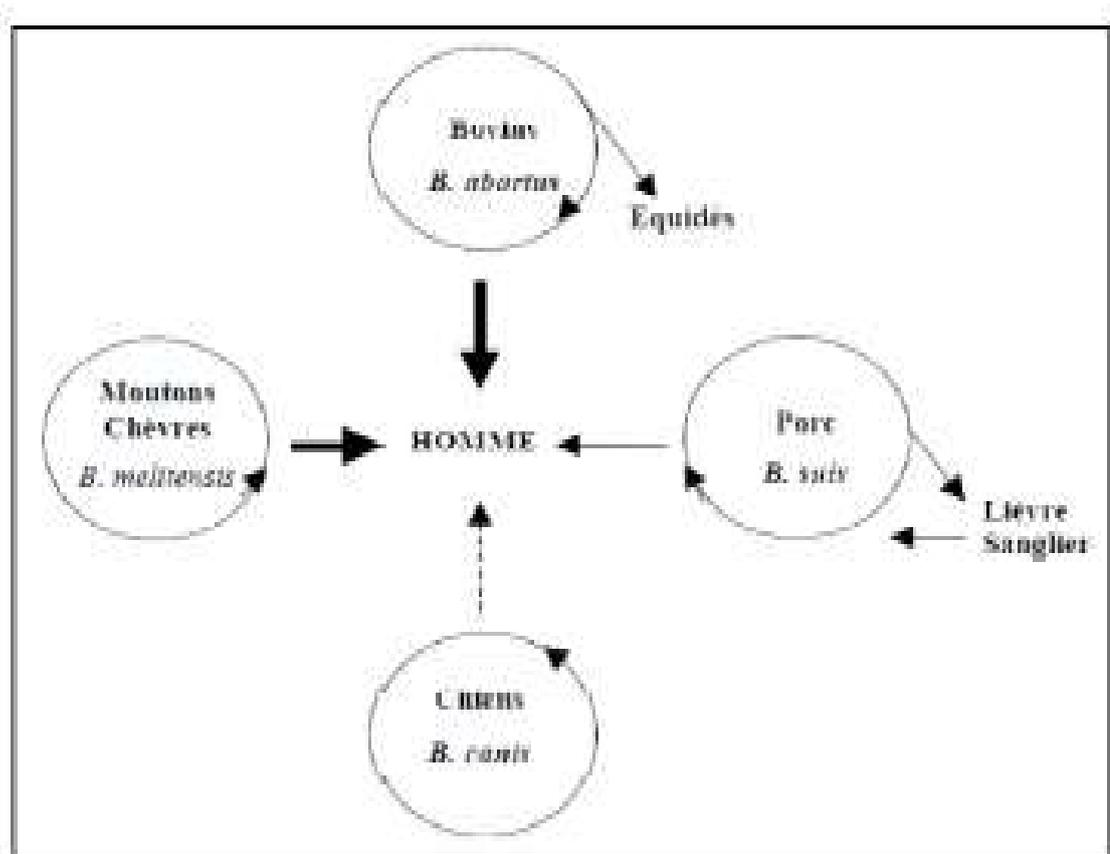


Figure 3 : Les espèces réputées pathogènes pour l'Homme (Freycon, 2015)

2.1.3 L'étude sur l'agent pathogène

2.1.3.1 Identification de la *Brucella*

2.1.3.1.1 Caractères morphologiques

Selon Corbel et Morgan (1982) et Barga et al (2012), les *Brucella* sont des petites cocci, coccobacilles ou petits bâtonnets aux bords droits ou légèrement convexes et aux extrémités arrondis, mesurent 0.5-0.75 μm de largeur sur 0.6-1.5 μm de longueur. Ces bactéries se présentent individuellement, plus rarement en paires, en chaînes courtes ou en petites grappes. Elles sont immobiles, Gram négatifs, ne produisent pas de capsule, de spore et ni de flagelle. Ils ne sont pas acido-résistants mais peuvent résister à la décoloration par les acides faibles. 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 (Quin et al., 2003).

2.1.3.1.2 Caractères cultureux

2.1.3.1.2.1 Conditions de culture

L'isolement des *Brucella* à partir des produits pathologiques doit être réalisé en laboratoire équipé de niveau 3 de sécurité biologique (**Maurin, 2005**). Il nécessite l'emploi de milieux de culture enrichis et une atmosphère contenant 10 à 15% de CO₂ pour certains biotypes ; la thiamine, la niacinamide et la biotine sont nécessaires à la croissance de ces bactéries et certaines souches nécessitent en plus, l'addition de sérum dans le milieu de culture. Leur croissance est favorisée par le sérum, le sang ou par l'érythritol pour certaines espèces, mais l'hémine et le NAD ne sont pas essentiels pour la culture de *Brucella*. La croissance en présence de différentes concentrations de colorants (thionine, fuchsine) est utilisée pour l'identification des biotypes de *Brucella*. Les *Brucella* croissent à des PH compris entre 6,6 et 7,4 (PH optimal 6,8) et à une température optimale de 37°C et sa limite étant de 20 et 40 °C (**Freney et al., 2000**).

2.1.3.1.2.2 Aspects cultureux

En isolement primaire, les bactéries déterminent un trouble homogène en 2 à 4 jours en milieu liquide. En milieu solide, les *Brucella* ne sont pas hémolytiques en gélose au sang. Les colonies de *B. abortus* ; *B. melitensis* et de *B. suis* sont rondes, lisses, de 3 à 4 mm de diamètre en 2 à 3 jours de culture. Elles sont brillantes, bleuâtres et translucides après incubation pendant 3 à 5 jours et deviennent opaques avec l'âge. En revanche, les isolats primaires de *B. ovis* et de *B. canis* montrent toujours des colonies rugueuses, mates, jaunâtres, opaques et friables (**Freney et al., 2000 ; Quin et al., 2002**).

2.1.3.1.3 Caractères biochimiques

Les *Brucella* sont des bactéries aérobies strictes, catalase positives ; la réaction de l'oxydase est généralement positive. La production de H₂S et l'activité uréasique varient selon les espèces. L'utilisation des glucides est lente et l'acidification ne se produit pas sur les milieux de culture habituellement utilisés car ceux-ci sont alcalinisés notamment par la production de l'ammoniaque. Il existe quatre groupes de bactériophages actifs sur les *Brucella* en phase S dont le phage Tbilissi, actif sur *B. abortus* et le phage Berkeley, actif sur *B. melitensis*. Récemment, il est décrit un cinquième groupe actif sur les souches de *Brucella* en phase (R) (**Freney et al., 2000**).

2.1.3.1.4 Caractères génétiques

En dépit des différences phénotypiques considérables parmi les espèces de *Brucella*, tous partagent une homologie d'ADN supérieure à 90%. *Brucella melitensis* et *B. suis* partagent de 90 à 100% d'identité au niveau de nucléotide. Chaque espèce dans le genre a une taille moyenne de génome d'approximativement 3.29 mb et, composée de deux chromosomes circulaires, le chromosome I, représente en moyenne 2.11 mb, le chromosome II est d'une taille avoisinant 1.18 mb. La teneur en bases azotées G + C de tous les génomes de *Brucella* est de 57.2% pour le chromosome I et 57.3% pour le chromosome II (**Del Vecchio et al., 2002 ; Paulsen et al., 2002, Halling et al., 2005**).

2.1.3.1.5 Caractères antigéniques des *Brucella*

Selon **Michaux-Charachon et al (2002)**, plusieurs composants antigéniques ont été caractérisés chez *Brucella*, dont certaines protéines membranaires, périplasmiques ou cytoplasmiques, mais l'immunogénicité du LPS est de loin la plus importante.

Le LPS est caractérisé par une variation de phase, à l'origine des phénotypes lisses (SLPS) et rugueux (R-LPS). Le LPS de toutes les *Brucella* en phase S possède des antigènes A et M inégalement répartis selon les espèces. L'antigène A domine chez *B. abortus*, l'antigène M chez *B. melitensis* et existe en proportion égale chez *B. suis*. Ceci explique pourquoi les *Brucella* en phase S'agglutinent toutes avec un sérum anti-*Brucella* obtenu à partir de *B. melitensis*, *B. abortus* ou *B. suis*. Les *Brucella* en phase R, *B. canis* et *B. ovis* n'ont pas d'antigène A et M mais possèdent l'antigène R. Des sérums anti-R permettent l'agglutination de ces espèces (**Ghafour, 2017**).

Certaines *Brucella* se différencient également par leur lipopolysaccharide (LPS). En effet, chez les *Brucella*, il se présente sous deux formes : Une forme incomplète dépourvue de chaînes O, appelée LPS en phase R. Il est retrouvé chez *Brucella ovis* et *Brucella canis*. Leurs colonies présentent un aspect rugueux (rough). Ces deux espèces possèdent un antigène R, responsable des réactions antigéniques croisées, notamment avec *Bordetella bronchiseptica* et certaines souches de *Pasteurella multocida*. Une forme complète avec des chaînes O, appelée LPS en phase S. Il est retrouvé chez *B. abortus*, *B. melitensis* et *B. suis*. Leurs colonies présentent alors un aspect lisse (smooth) (**Garin, 1993**) Ces bactéries expriment des antigènes A et M responsables également de réactions croisées (**Hamou, 2016**).

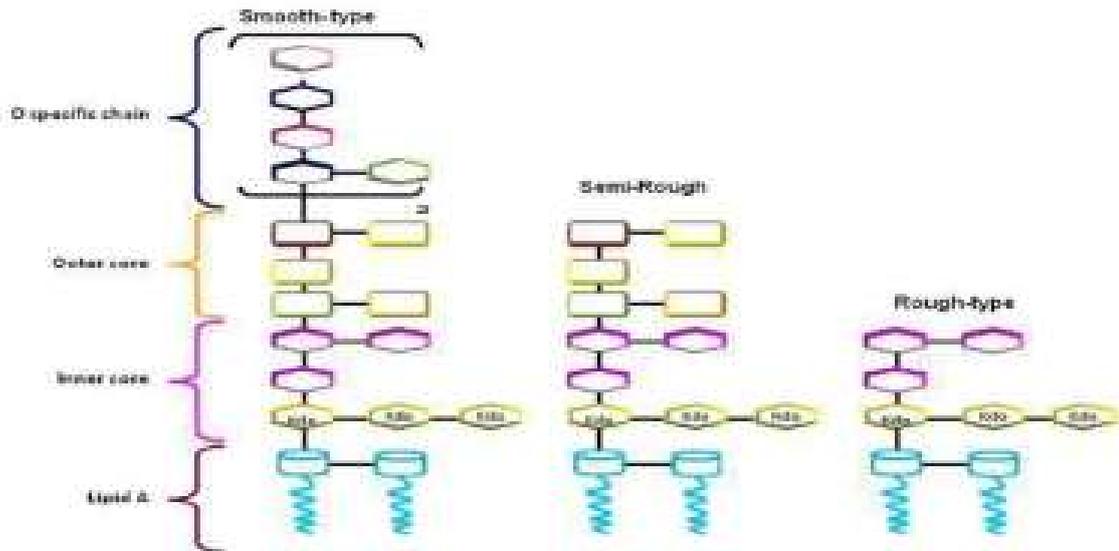


Figure 4: Représentation de la structure du LPS de type rugueux (Kdo : 2-Keto-3-Deoxyoctanoate) (Kdo : 2-Keto-3-Deoxy-Octanoate).

2.1.3.2 Propriétés biologiques des *Brucella*

2.1.3.2.1 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).

Tableau 2: Survie des Brucella dans l'Environnement (Garin-Bastuji, 1993)

Milieu	Température/ conditions	Temps de Survie
Rayonnement solaire direct	<31°C	4h30
Sol	Sec	4 jours
	Humide	2 mois
	Froid	5-6 mois
Eau	-4°C	4 mois
	37°C	<1 jour
Fœtus	A l'ombre	6 mois
Fumier	Été	1 jour
	25°C	1 mois
	Hiver (-3 à 8 °C)	2 mois-1 an
Purin	Été-hiver	3-6 mois
Lisier	10-15°C en tonne	1,5-8 mois
Laines	En entrepôt	4 mois
Foin		Quelques jours à quelques mois
Poussières de rue Barrière		3 à 44 jours
d'enclos ou sol en bois		4 mois
Pâtture	Ensoleillée	15 jours
	Ombagée	35 jours
Lait	72°C	5-15 secondes
	35-37°C	1 jour
	0°C	18 mois
Fromages	Selon le type	6 jours à 6 mois
Urine	37.5°C	16 heures
	8°C	6 jours

2.1.3.2.2 Résistance et sensibilité aux antiseptiques

D'après **Walker(2002)**, la plupart des désinfectants actifs contre les bactéries Gram négatifs tuent les *Brucella*. 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**).

2.1.3.2.3 Résistance et sensibilité aux antibiotiques

In vitro, les *Brucella* sont sensibles à certaines bêta-lactamines : les pénicillines A, les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime et ceftriaxone) et l'imipénème. Les macrolides sont modérément actifs, l'azithromycine étant le plus actif d'entre eux. 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**).

2.1.4 Pathogénie

Le processus infectieux est assez complexe et peut être schématisé, les *brucellas* ayant pénétré dans l'organisme gagnant par voie lymphatique le premier relais ganglionnaire. Elles se multiplient à l'extérieur des cellules et de laissent ailleurs par voie lymphatique ou sanguine. En même temps, elles sont phagocytées par les cellules du ganglion ; dans certaines cellules elles sont dégradées et libèrent leurs antigènes et leur endotoxine, dans d'autres cellules elles se multiplient en provoquant des lésions. La réaction de l'organisme aux antigènes libérés est avant tout une réponse immunitaire thymo dépendante, avec hypersensibilisation retardée. Les lésions tissulaires secondaires qui apparaissent alors sont plus importantes que les lésions primaires (**Roux, 1989**).

Chez l'homme, l'infection ou brucellose peut être divisée en trois formes.

Forme aiguë : tout d'abord, le patient peut présenter une phase septicémique pure, correspondant à la dissémination de *Brucella* par le sang vers les organes du système réticulo-endothélial. Une splénomégalie, des adénopathies et une hépatomégalie peuvent alors être observées. 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. Des sueurs abondantes apparaissent surtout la nuit, sans frissons, avec une odeur forte (**Haddad et al., 2010**). Des symptômes tels que le malaise, l'insomnie, l'anorexie, le mal de tête, l'arthralgie, la constipation, l'impuissance sexuelle, l'innervation et la dépression sont aussi habituel (**Acha et al., 2003**). Des douleurs sont également déclarées touchant surtout le squelette, avec des douleurs musculaires, articulaires et osseuses.. En l'absence d'une thérapie appropriée pendant la phase aiguë, la localisation des *Brucella* dans divers tissus et organes survient dans 20-40% des cas. Celle-ci conduit à la brucellose subaiguë ou chronique difficile à traiter (**Young, 1995 ; Colmenero et al., 1996**). Les organes les plus touchés sont les ganglions, le foie, la rate et les tissus osseux, ou encore les organes génitaux, dans lesquels vont se constituer des foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire histio-monocytaire et lymphocytaire (**Vanderkerckove et Stahl, 1993, Janbon, 2000, Maurin, 2005**).

Forme subaiguë : la brucellose chez l'homme peut aussi se manifester sous une forme subaiguë, avec des symptômes liés aux sites de multiplication de la bactérie. Cette forme peut apparaître après une phase aiguë mal traitée. Elle peut se présenter sous la forme d'une orchio-épididymite, souvent non suppurée, unilatérale, douloureuse avec un œdème des enveloppes scrotales. Son évolution se fait en une dizaine de jours avec une guérison sans séquelles. Les articulations sont souvent atteintes, notamment le genou, la hanche, l'articulation sacro-iliaque et les vertèbres. Parfois, plusieurs articulations sont touchées en même temps. La localisation nerveuse de la bactérie entraîne des formes nerveuses telles que des méningites, des névrites ou des encéphalites (**Maurin, 2005**).

Selon **Seleem et al (2010)**, les autres localisations possibles, des hépatites, des néphrites, des endocardites peuvent se développer. Cette infection tissulaire se traduit par une réaction cellulaire entraînant l'apparition de granulomes limités par une réaction cellulaire lympho-plasmocytaire disposée en couronne, certaines cellules pouvant se transformer en cellules géantes multi nucléées donnant à l'ensemble un aspect tuberculoïde et réalisant le

classique granulome de Bang. Rarement, la fusion de ces granulomes donne naissance à des lésions à centre caséifié appelées «brucellose». Les lésions suppurées et nécrotiques sont exceptionnelles chez l'homme (**Berkane et Belkecir, 2016**).

Forme chronique : la brucellose chronique est due à la persistance de sites abritant des bactéries, suite à une phase aigüe ou subaigüe, non repérée ou mal traitée. Les *Brucellas* sont des bactéries intracellulaires facultatives qui peuvent survivre et se multiplier après la phagocytose. Les mécanismes par lesquels elles échappent à la destruction intracellulaire par la phagocytose ne sont pas complètement élucidés, mais semblent impliquer l'inhibition des fonctions bactéricides, y compris celle de la fusion phago-lysosomaile. Les seuls symptômes sont alors un patient asthénique, sans fièvre, avec des articulations douloureuses. Une réactivation est possible avec des symptômes plus ou moins graves (**Haddad et al., 2010 ; Berkane et Belkecir, 2016**). Il y a très peu de cas mortels sauf dans des formes rares avec des endocardites avec les *Brucella* localisées au niveau du muscle cardiaque. Le plus souvent, des formes mineures de type pseudo-grippes, voire asymptomatiques, sont observées. Les conséquences sanitaires et économiques sont importantes, puisque la brucellose humaine entraîne souvent une hospitalisation et des traitements lourds (**Dufour et al., 2013**).

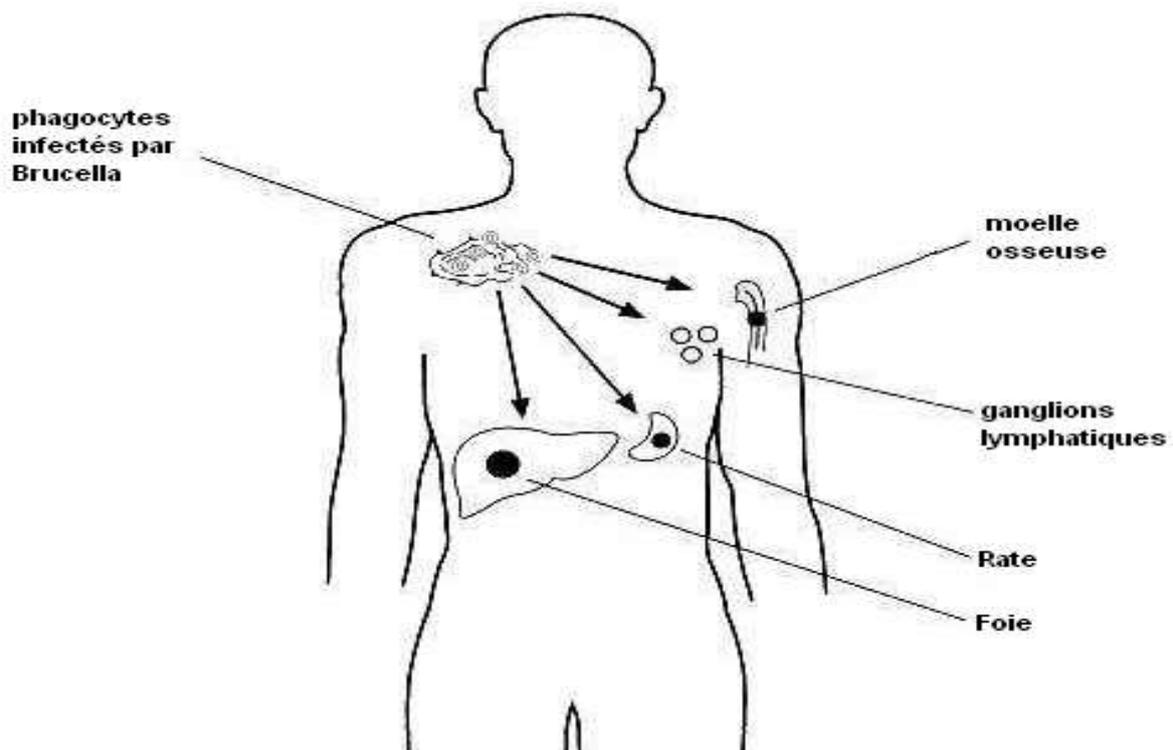


Figure 5: Propagation des *Brucella* dans l'organisme

2.1.4.1 Réaction de l'organisme infecté

La réaction de l'hôte à l'infection se traduit généralement en période post-pubère par :

2.1.4.1.1 La réponse adaptative à médiation humorale

D'après **Lefèvre et al (2003)**, la réponse humorale révélée par différents tests sérologiques est dirigée principalement contre le LPS (thymo-indépendant) particulièrement sur sa chaîne O. Par ailleurs, la production d'anticorps dirigés contre les protéines de la membrane externe, de périplasme dont les protéines de stress de *Brucella* ont été aussi décrites. Néanmoins la réponse anti-protéines est plus tardive et plus hétérogène que la réponse anti-LPS. Le LPS contrairement à la majorité des protéines, est un antigène dit : « T-indépendant ». Ceci signifie que la production d'anticorps dirigés contre LPS ne dépend pas du développement d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire. De plus, les animaux infectés produisent également des anticorps contre l'haptène native (HN) et de polysaccharide B de *Brucella* (FAO et OMS, 1986). Lorsqu'un bovin est infecté par *Brucella abortus*, la réponse humorale se met en place, déclenchant la production précoce d'IgM. Cette synthèse dépend de la voie de contamination, de la quantité de bactéries infectantes et de l'état de santé de l'individu. La réponse en IgM est suivie presque immédiatement par la production d'IgG1 et plus tard d'une petite quantité d'IgG2 et d'IgA (**Skendros et Boura, 2013**). Contrairement, la réponse humorale contre une souche vaccinale est différente à l'infection naturelle. Dans ce cas, la réponse en IgG reste faible et transitoire et ce sont les IgM qui dominent et persistent (FAO et OMS, 1986). Il est prouvé que les anticorps dirigés contre les *Brucella* jouent un rôle à la fois protecteur et nuisible, d'un côté, les IgM et les faibles niveaux d'IgG provoquent la lyse des *Brucella* par la voie de complément. D'un autre côté, les niveaux élevés des IgG semblent bloquer les anticorps qui modulent la capacité du complexe d'attaque membranaire de complément (**Walker, 2002**). La plupart des réactions sérologiques croisées sont attribuées principalement aux IgM. Ainsi, souffrent de spécificité les tests sérologiques mesurant les IgM. Vu que les IgG2 et IgA ne s'accumulent que tardivement et en quantités faibles et inconstantes, le principal isotype recherché par les tests sérologiques est l'IgG1 ; c'est-à-dire, les tests mesurant principalement IgG1 sont les plus utiles (**Nielsen, 2002**).

2.1.4.1.2 La réponse adaptative à médiation cellulaire

Selon **Clotilde (2006)**, au cours de l'infection à *brucella*, le développement d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire est également observé. La réponse cellulaire est-

elle dirigée exclusivement contre les protéines bactériennes. Elle se déroule en quatre étapes : les macrophages infectés produisent des cytokines ; puis les lymphocytes précurseurs se différencient en lymphocytes de type 1 ; ces lymphocytes 1 se divisent en lymphocytes «helpers » CD4+ et cytotoxiques CD8+ ; et enfin l'interféron gamma produit par ces deux lymphocytes induit la destruction de la bactérie.

2.1.5 Étude clinique et épidémiologique de la brucellose

2.1.5.1 Étude clinique

La brucellose est une maladie très polymorphe appelée "maladie des cent visages", qui dure longtemps et se développe par poussées successives.

D'après **(Hasna, 2013)**, la brucellose humaine se caractérise avant tout par une symptomologie très protéiforme. Son incubation dure de deux semaines à cinq mois. Son tableau clinique est habituellement polymorphe d'où le surnom de « Maladie aux cents visages ». Les signes cliniques dépendent également de la dose d'infection, de la voie d'entrée, du statut immunitaire de la personne. La brucellose chez l'homme peut également se manifester sous plusieurs formes. 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 Aygen., 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 atteintes viscérales ont été décrites dans la littérature **(Acha et al., 2003, Dean et al., 2012)**. La seule prévention contre cette transition vers la chronicité sera la rapidité et la pertinence du traitement effectué. La brucellose est rarement la cause du décès **(Dao et al., 2009, Hasna, 2013)**

2.1.5.2 Étude épidémiologique

2.1.5.2.1 Épidémiologie descriptive

a) Dans le monde

La brucellose est une maladie de répartition et importance mondiales. Elle est reconnue par la **FAO**, l'**OMS** et l'**OIE** comme étant la zoonose la plus répandue à travers le monde. 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. En France, le plan de lutte contre la brucellose, institué il y a une trentaine d'années par le ministère de l'Agriculture, a permis de réduire considérablement la prévalence de l'infection. La brucellose est devenue une maladie rare. En 1979, le nombre de cas de brucellose était de 900. En 2003, le nombre de cas était de 93 ce qui représente une incidence de 0,15 cas pour 100 000 habitants. En Tunisie, la brucellose demeure endémique dans certaines régions. Avant 1989, l'endémicité était faible avec une moyenne annuelle de déclaration de 5 cas. L'insuffisance des mesures préventives et l'introduction d'animaux infectés à partir des pays limitrophes étaient à l'origine de l'épidémie de 1991-1992 totalisant plus de 500 cas dans les régions du Sud-ouest. Depuis, l'endémicité de la maladie persiste dans ces régions avec une incidence actuelle de l'ordre de 2 à 3,5 pour 100 000 habitants, le nombre des cas déclarés varie entre 128 en 2003, 354 en 2004 et 284 en 2005, 80% des cas sont déclarés dans les gouvernorats de Gafsa, Kasserine (**Matyas et Fujikura, 1984 ; Corbel, 1997 ; Boschioli et al., 2001**).

Une nouvelle recrudescence de la maladie est survenue au cours de l'année 2006 avec la notification de 460 cas et surtout la survenue d'une épidémie dans la région du grand Tunis (87 cas) (**Hamou., 2016**). La brucellose survient à tous les âges avec une prédominance chez l'adulte jeune de sexe masculin. En Tunisie, les adultes âgés de 20 à 59 ans représentent 65% des cas déclarés avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,45). Certains professionnels sont exposés au risque de brucellose telle que les vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, employés d'abattoirs et bouchers. L'homme se contamine principalement par voie digestive ou cutanéomuqueuse. La contamination digestive par ingestion de lait cru ou de ses dérivés frais (fromage, lait caillé) provenant d'animaux infectés, de plus en plus fréquente, est devenue la principale voie de contamination aussi bien en milieu urbain que rural (**Benabadji, 2010 ; Hamou, 2016**).

b) 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. Sur une période de 30 ans de Janvier 1980 à Décembre 2010 : 1884 cas ont été colligés (**Tabet- Derraz et al., 2012**).

- En 2003 : L'incidence de la brucellose est de 8,79 cas / 100.000 habitants.

- En 2004 : L'incidence de la brucellose est en légère hausse avec 10,99 cas pour 100.000habitants.

- 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**).

A Oran : L'étude qui a été faite en 2000 – 2007 dans le service de maladies infectieuses de Hamam-Bouhdjar, région d'agriculture et d'élevage située à 50 km d'Oran a révélée :

-59 cas (49 %) avaient une activité professionnelle exposante ; la consommation de lait de vache est retrouvée chez tous les patients

-35 cas (29 %) sont hospitalisés au-delà de la troisième semaine d'évolution (**Boualem et al., 2009**).

À Tlemcen : en 2014 enregistré 97cas, 2015 le taux a augmenté à 127 cas, et en 2016 le nombre de cas annuelle déclaré était 139cas (sachant qu'il s'agit pas de vrais chiffres vu la sous déclaration de la maladie) (**Ghafour., 2017**).

- Les wilayas qui observent les taux régionaux les plus élevées 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)(**Boudilmi et al ., 2014**).

2.1.5.2.2 Épidémiologie Analytique

2.1.5.2.2.1 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 les utérins, éliminés après un avortement ou une mise bas en bonne santé, sont les principales sources d'infection. De plus, *Brucella* peut être excrétée par intermittence dans le lait pendant plusieurs années. Elles peuvent être isolés de l'utérus gravide, pendant

l'involution utérine post-partum, mais rarement prolongée dans l'utérus non gravide (**Alcina et al., 2010**).

En revanche aux vaches, dont l'infection des glandes mammaires et des ganglions lymphatiques persiste pendant des années, l'infection chez les taureaux, bien que limitée dans le temps, est associée à la contamination des spermatozoïdes. De plus, *Brucella* se trouve dans les produits suppuratifs, la moelle osseuse, la rate, le foie, le sang et la viande de carcasses infectées. En effet, le sang en phase septique (brucellose avortée) et le liquide hygroma sont des produits extrêmement riches en *Brucella*. La virulence de l'urine et des fèces associée à la capacité de survie dans l'environnement perpétue la source de contagion brucellique (**Abadia et Picu, 2005 ; Alcina et al., 2010**).

2.1.5.2.2.2 Les sources de contamination

La brucellose est transmise par le lait et les produits laitiers contaminés et non traités, ainsi que par contact direct avec des animaux infectés (bétail, moutons, chèvres, porcs, chameaux, buffles, ruminants sauvages et, très récemment, phoques), carcasses d'animaux et produits d'avortement (**Garin et al., 1998**).

Des millions de personnes sont à risque dans le monde, en particulier dans les pays en développement où l'on n'a pas réussi à maîtriser l'infection chez l'animal, où le traitement à la chaleur des produits laitiers (pasteurisation) n'est pas systématique et où certaines habitudes alimentaires telles que la consommation de lait cru et les mauvaises conditions d'hygiène favorisent la transmission à l'homme qui, en pareil cas, peut survenir fréquemment. Si plusieurs pays industrialisés ont réussi à maîtriser cette maladie chez l'animal, elle survient encore sporadiquement chez des sujets ayant contracté l'infection à l'étranger ou ayant ingéré des produits animaux contaminés, ainsi que dans certains groupes professionnellement exposés (par exemple, éleveurs, vétérinaires, personnels de laboratoire et des abattoirs) (**Garin et al., 1998**).

2.1.5.2.2.3 Mode de transmission

Plusieurs types de contamination sont signalés mais il faut noter que 90% de la contamination reste asymptomatique (**Scholz et Vergnaud, 2013**).

a) La contamination directe

C'est par contact avec l'animal atteint que les humains sont infectés. C'est le cas le plus fréquent et celui pour lequel la nature professionnelle de la maladie est la plus marquée. Les sujets concernés (le plus souvent des hommes) sont principalement des vétérinaires, des éleveurs, des agriculteurs, des bergers, des bouchers... etc. L'infestation se fait lors de la traite, lors de la manipulation de litière animale, par contact avec des produits d'avortement (placenta) ou de la viande d'animaux malades. La contamination est possible en laboratoire ou lors de la manipulation du vaccin vivant. La contamination se fait généralement par voie transcutanée, elle est favorisée par des excoriations. Cependant, le germe peut pénétrer dans la conjonctive ou les voies respiratoires (Andre-Fantaine et *al.*, 2001 ; Abadia et Picu, 2005).

b) La contamination indirecte

La contamination indirecte se fait principalement par voie alimentaire. Le germe pénètre buccopharyngé. le lait, le beurre, le fromage de bovin ou de brebis non fermenté ou pasteurisé sont les principaux responsables, ou viande insuffisamment cuite d'animaux infectés, ou en inhalant de la poussière de litière, dans une étable vide, ou de la poussière lors de la manipulation de produits souillés, ou d'aérosols contaminés dans des laboratoires ou des abattoirs, ou par contact accidentel avec une souche vaccinale lors de la vaccination des ovins (ou caprins). La transmission interhumaine est exceptionnelle. Elle se fait alors par voie sexuelle et transplacentaire ou par allaitement maternel (Abadia et Picu, 2005 ; Benabadji, 2010).

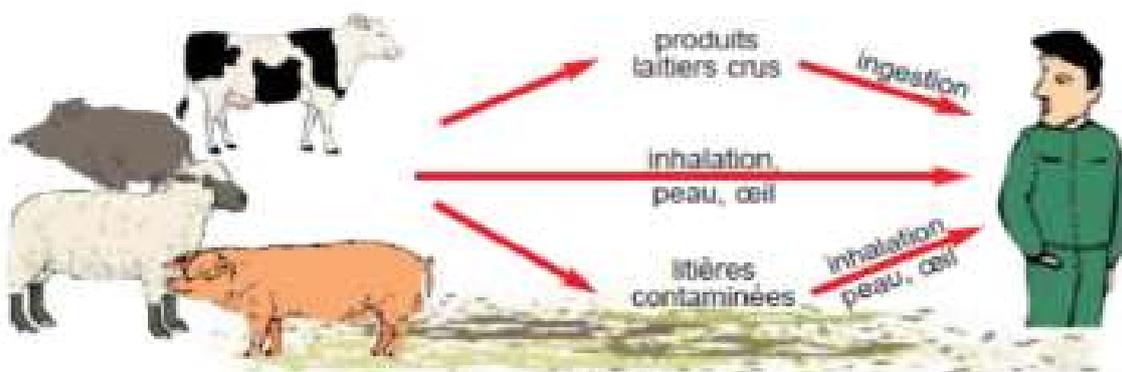


Figure 6: Moyens de transmission de la brucellose chez l'humain (Tabet-Derraz et *al.*, 2012).

2.1.6 Diagnostic et prophylaxie de la brucellose humaine

Le diagnostic de brucellose est généralement une combinaison d'observation clinique et de techniques de laboratoire (**Akakpo et al., 2009**). En effet, selon l'OMS, la confirmation biologique de la brucellose repose sur l'isolement de la bactérie ou de ses acides nucléiques dans les échantillons biologiques ou sur la sérologie positive dans un contexte clinique et épidémiologique évocateur.

2.1.6.1 Diagnostic Epidémio-clinique

Chez l'homme, le diagnostic clinique de brucellose est basé sur les symptômes et les commémorations mais doit toujours être confirmé en laboratoire. En particulier dans les zones non endémiques, il est très important d'éliminer les antécédents associés à la consommation de lait ou des produits laitiers contaminés des zones endémiques. De plus, des symptômes chez l'Homme tels que de la fièvre persistante d'étiologie indéterminée, des boiteries, des douleurs musculaires... doivent également entraîner une suspicion de brucellose (**Abadia et Picu, 2005 ; Clotide, 2006**).

2.1.6.2 Diagnostic expérimental

Vu la longue période asymptomatique, ainsi que la nature sub-clinique de la maladie, le diagnostic de la brucellose est principalement un diagnostic de laboratoire (**Godefroid et al., 2003**). En plus du diagnostic direct visant à détecter les bactéries, les diagnostics indirects de la maladie visent à mettre en évidence l'immunité humorale ou cellulaire induite suite à une infection par *Brucella* (**Sennai et Khelifi, 2019**).

2.1.6.2.1 Diagnostic direct

2.1.6.2.1.1 Diagnostic bactériologique

La culture bactérienne joue un rôle important dans la confirmation de la présence de la maladie et elle est essentielle pour la sensibilité aux antimicrobiens, le bio typage et la caractérisation moléculaire qui fournit des informations épidémiologiques pour connaître les sources d'infection dans les scénarios d'épidémie et la diversité des souches dans les régions endémiques (**Kattar et al., 2008**).

2.1.6.2.1.2 Bactérioscopie

La bactérioscopie consiste à étaler des échantillons biologiques sur une lame et à les colorer (taches de Stamp, Köster, Machiavello) (**Holzapfel, 2018**). Cette technique est rapide et peu coûteuse, mais manque de sensibilité et de spécificité (morphologie des bactéries de la même niche écologique que *Coxiella Burnetti*, *Chlamydia psittaci*) et n'est plus utilisée fréquemment (**Holzapfel, 2018**).

2.1.6.2.1.3 Culture

L'isolement de *Brucella* en culture est la technique standard pour établir un diagnostic certain de brucellose. Tout soupçon doit être signalé au laboratoire réalisant la culture des échantillons, en raison du risque élevé de contamination du personnel technique. Les cultures doivent être effectuées dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (P3). Les bactéries sont principalement isolées du sang par hémoculture. L'hémoculture est presque constamment positive dans la phase aiguë et encore fréquemment dans la phase subaiguë focalisée. La recherche des germes n'est que très exceptionnellement positive dans les brucelloses chroniques. La recherche des brucelles peut se faire à partir d'autres échantillons (ganglion lymphatique, moelle osseuse, liquide céphalorachidien, pus de foyer...). Ces échantillons seront ensemencés sur gélose au sang et gélose au chocolat et incubés à 37 ° C sous 5 à 10% de CO₂. La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques et régulièrement bordées de coccobacilles à Gram négatif sont strictement aérobies, catalase +, oxydase + et contiennent de l'uréase et de la nitratéductase (**Janbon, 2000**).



Figure 7: Culture de bactérie Brucella (Hamou 2016)

2.1.6.2.1.4 Diagnostic Moléculaire

De nombreux tests PCR pour la détection du genre ou de l'espèce de *Brucella* via des amorces qui proviennent de différents ordres de gènes du génome, tels que le gène d'ARNr 16S, le gène de la région intergénique d'entretoise 16S-23S, *omp2* et *bcbp31*, sont établis. Ces analyses conviennent à la détection de *Brucella* dans divers échantillons cliniques. La plupart des études montrent que la PCR conventionnelle est un bon moyen de détecter l'ADN de *Brucella* à partir d'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 par rapport aux analyses PCR conventionnelles. En fait, la plupart des auteurs confirment que la PCR en temps réel est une méthode très sensible pour les échantillons cliniques (Debeaumont *et al.*, 2005 ; Queipo-Ortuño *et al.*, 2005 ; Queipo-Ortuño *et al.*, 2006). O'Leary *et al.*, (2006) révèlent l'avantage d'utiliser la PCR en temps réel sur des échantillons de sang, le lait et les ganglions lymphatiques de vaches naturellement infectées par rapport aux méthodes sérologiques et bactériologiques standard.

2.1.6.2.2 Diagnostic indirect

Les réactions sérologiques utilisées dans le diagnostic de la brucellose sont nombreuses, mais il existe une relation antigénique avec d'autres germes (*Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* O9, *Vibrio cholerae*) qui provoquent de fausses réactions positives. Les IgM apparaissent en premier et sont détectées à partir du 10^{ème} jour après le début clinique de la maladie. Les IgG sont décelables ensuite et les titres des deux classes (IgM et IgG) s'élèvent ensemble pendant la phase aiguë de la maladie. Ensuite, le taux d'IgG devient alors prépondérant, surtout aux derniers stades d'une infection aiguë (Janbon, 2000). La vaccination peut être responsable de la formation d'anticorps de mêmes classes. Le test sérologique idéal devrait établir un diagnostic précoce, identifier les infections chroniques et différencier les anticorps de vaccination et d'infection (Serra et Viñas, 2004).

2.1.6.2.2.1 Épreuve à l'antigène tamponné (EAT) ou card-test ou encore réaction à l'antigène au rose Bengale

C'est un test sérologique commun pour le diagnostic de la brucellose. Il est basé sur la réactivité des anticorps du sérum du patient contre le LPS (lipo-poly-saccharide) de *Brucella*

(Chachra et al., 2009) sa haute sensibilité, sa facilité et sa rapidité d'utilisation, ainsi que son faible coût, l'ont rendu très populaire dans les urgences hospitalières (Ruiz-Mesa et al., 2005)

Ce test permet le diagnostic sérologique de brucellose (*melitensis, suis, abortus*) sur lame, en milieu acide tamponné (pH $3,65 \pm 0,05$). Il révèle des anticorps IgG1 et IgM. Le tampon acide augmente la spécificité car l'activité agglutinante des immunoglobulines G augmente le pH acide. C'est l'une des méthodes les plus faciles à utiliser et les plus utilisées pour la détection des anticorps brucelliques dans les sérums. L'antigène et le sérum à analyser sont mélangés en volumes égaux, et après 4 minutes de contact, la présence d'anticorps conduit à la formation d'agglutinants visibles à l'œil nu sans anticorps spécifiques, le mélange reste homogène (Fensterbank, 1886 ; Ruiz-Mesa et al.,2005).

L'EAT est de valeur comme test de dépistage, en particulier dans les zones rurales à haut risque. Dans la mesure du possible, un sérum donnant un résultat positif doit être confirmé par un autre test plus spécifique. Dans les secteurs endémiques, l'utilisation de l'EAT comme test unique pour le diagnostic de brucellose humaine doit être envisagée. L'EAT joue également un rôle important dans la confirmation rapide de la neuro-brucellose, l'arthrite, l'orchi-épididymite, l'hydrocèle brucellique, s'il s'avère positif dans le liquide cérébro-spinal, le liquide synovial, le liquide testiculaire/sperme et le liquide de l'hydrocèle respectivement (Mantur et Amarnath, 2008).

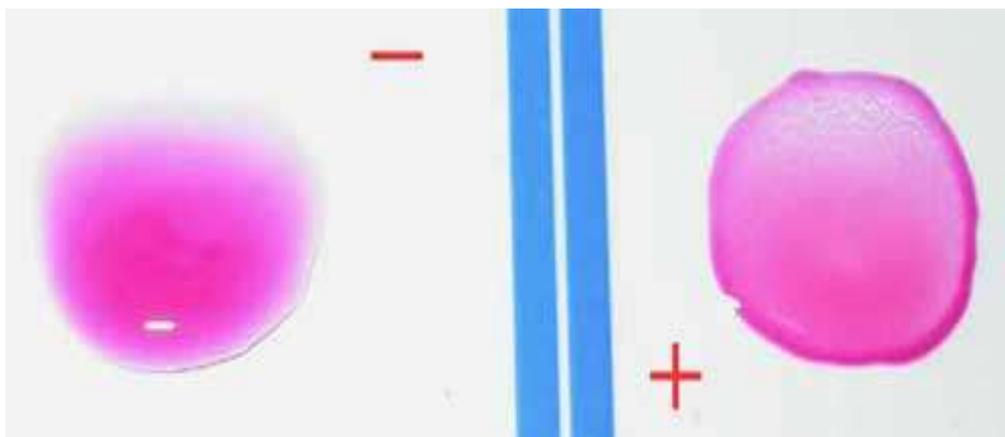


Figure 8: Résultat d'épreuve à l'antigène tamponné (EAT)(Nouar et al.,2005)

2.1.6.2.2.2 Le sérodiagnostic de Wright (SW) : un test d'agglutination en tube

C'est une réaction d'agglutination en tubes qui met en présence des Brucella et le sérum de l'individu à diagnostiquer. L'agglutination se produit si des anticorps anti-Brucella

sont présents dans le sérum. La réaction met en évidence des anticorps appelés immunoglobulines G et M. dans les premiers stades de la maladie elle est positive (pendant 10 à 15 jours), mais devient rapidement négative en cas de guérison (surtout positive en phase aiguë). En l'absence de spécificité, des "faux positifs" sont possibles. Les anticorps impliqués dans les réactions immunitaires avec *Brucella* peuvent être détectés sans que la bactérie soit présente (réaction croisée avec *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* et *Francisella tularensis*).

La possibilité de "faux négatifs", c'est-à-dire la non détection d'anticorps anti-*Brucella* lorsque la bactérie est présente, justifie la recherche systématique d'anticorps bloquants apparaissant chez certains patients, notamment en phase chronique. Ces anticorps sont des immunoglobulines A ou G, qui se trouvent dans le sérum et neutralisent les bactéries sans provoquer d'agglutination. Une goutte de témoin positif est ajoutée au tube de réaction: si l'agglutination ne se produit pas, c'est parce qu'elle est empêchée par les anticorps bloquants A ou G fixés sur la *Brucella* (Charlotte et al., 2006).

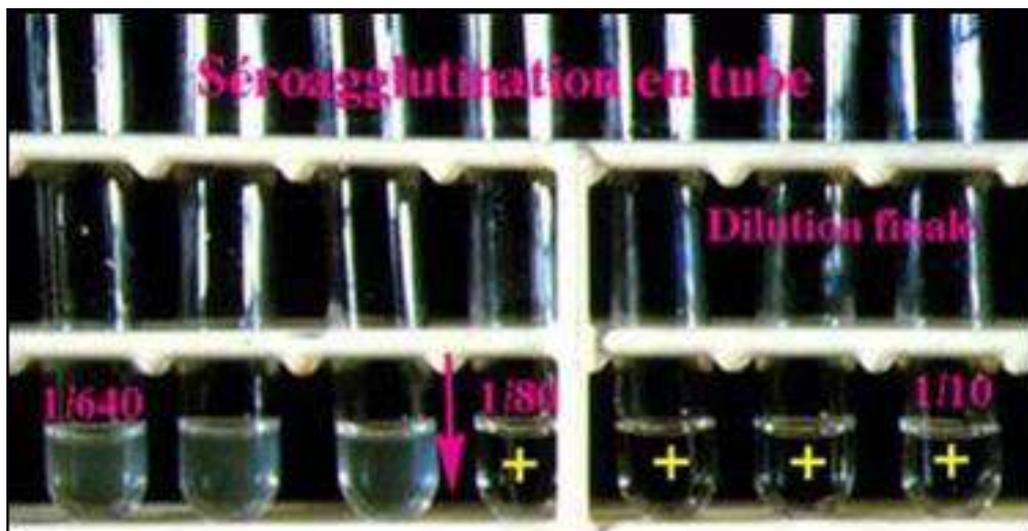


Figure 9: Séro-agglutination de Wright (Nouar et al., 2005)

2.1.6.2.2.3 Fixation du Complément

Cette technique est largement utilisée comme test de confirmation mais elle est compliquée à réaliser, nécessite un équipement de laboratoire sophistiqué et une équipe bien formée. Le complément peut être fixé à chaud (37 ° C pendant 30 minutes) ou à froid (4 ° C pendant 14-18 heures), avec des propriétés légèrement différentes pour s'adapter à la qualité des sérums testés. Dans certains pays, comme la Malaisie et la Nouvelle-Zélande, il est utilisé

comme test de base, et presque partout ailleurs comme test complémentaire. Ce test est considéré comme le plus sensible et le plus précis qui permet une distinction relative entre le vaccin et les anticorps infectieux. Ce test, qui détecte les anticorps des classes IgG1 et IgM, est considéré comme le plus sensible et le plus précis, permet une distinction relative entre anticorps vaccinaux et infectieux. Il est basé sur la formation de complexes antigènes-anticorps et sur la capacité d'un mécanisme du système immunitaire appelé le complément à s'attaquer à ses complexes. Si le sérum testé contient les anticorps recherchés, le complément préalablement ajouté, se fixe à l'immun-complexe ainsi formé. La mise en évidence de cette fixation est faite par l'ajout d'un second complexe, le complexe hématies-anticorps antihématies. Lorsque le complément est fixé, aucune lyse n'est observée. A l'inverse, la lyse des hématies indique la disponibilité du complément et donc l'absence d'anticorps spécifiques (Clotide, 2006).

La FC présente l'inconvénient d'être délicate et longue à exécuter et nécessitant le travail d'un technicien entraîne, ce qui ne permet malheureusement pas souvent son utilisation comme test de base (Levieux et Bezard , 1974).

2.1.6.2.2.4 Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

C'est un test utilisé pour détecter et quantifier des anticorps spécifiques. Très sensible et très spécifique qui reste positive longtemps. Le test ELISA est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. Ce test consiste à capturer des antigènes ou des anticorps présents dans un échantillon en utilisant une immunoglobuline liée à une enzyme qui entraînera un changement de couleur lorsque qu'un substrat chromogène spécifique sera ajouté. Ce changement de couleur est détecté et quantifié en mesurant la densité optique. L'ELISA indirecte, la plus couramment utilisée, fait intervenir un antigène connu appliqué sur une surface, elle-même recouverte dans un second temps du sérum à tester. Les anticorps spécifiques à Brucella se fixent à cet antigène, puis sont mis en évidence via des anticorps secondaires couplés à une enzyme qui se lie aux anticorps primaires. Enfin, un substrat est appliqué qui, converti par l'enzyme, émet un signal chromogénique ou fluorescent. L'ELISA compétitif permet la détermination d'un antigène. Des anticorps connus et spécifiques de l'antigène recherché sont fixés sur une plaque. Un mélange d'antigènes marqués (en quantité connue) et d'antigènes de dosage non marqués (en quantité à déterminer) est déposé sur la plaque. Une compétition se joue alors entre ces deux catégories d'antigènes et plus la quantité

d'antigène à doser est importante, plus le signal des antigènes marqués est faible (**Pellerin, 1980 ; Freycon, 2015**).

2.1.6.2.2.5 Immunofluorescence indirecte (IFI)

C'est une technique très sensible et spécifique utile dans le diagnostic des formes chroniques de la maladie (reste positive au moins 18 mois). Elle met en évidence les IgM et les IgG et permet de déterminer leur titrage respectif. (**Charadon et Ramaz, 2003**). Les anticorps présents dans le sérum à tester se fixent sur l'antigène particulaire et leur fixation est révélée par un anticorps anti immunoglobuline humaine couplé à un marqueur fluorescent. L'immunofluorescence indirecte est positive plus tardivement que l'agglutination de Wright. Elle est très utile en cas de brucellose chronique car elle décèle encore des anticorps spécifiques alors que les autres réactions sérologiques sont négatives (**Charlotte et al., 2006**).

2.1.6.2.3 Diagnostic Allergique

Le dépistage allergique consiste en la mise en évidence de l'immunité cellulaire. C'est une intradermo-réaction à la brucellienne. La réaction est considérée comme positive si l'épaississement du pli cutané observé 72 heures après l'injection est supérieur à deux millimètres. Cette réaction est spécifique mais peu sensible (beaucoup de faux négatifs). Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée après injection dans le derme de brucella. Elle est rarement utilisée en routine, avec une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne. C'est donc un bon test complémentaire pour les approches sérologiques mais il ne différencie pas non plus un infecté d'un vacciné. Il n'est jamais mis en œuvre en pratique (**Boualleg et al., 2019**).

Tableau 3: Différentes techniques de diagnostic sérologique (**Garin-Bastuji, 1993 ; Acha et al., 2005**).

Test	Sensibilité*	Spécificité	Immuno-globuline	Coût	Faisabilité
EAT	+++	+++ +	IgM IgG1 IgG2	Faible	Facile : peut se faire sur le terrain
Séro-agglutination de Wright	++	+	IgG2	Faible	Facile
FC	+++	++++	IgG1 IgG2	Elevé	Complicée
BPA	+++	+++	IgG	Faible	Plus compliqué que EAT pour résultats équivalents
ELISA Indirecte	++++	+++	IgG1 IgG2	Elevé	Difficile
ELISA de Compétition	+++	++++	IgG1 IgG2	Elevé	Difficile

2.1.7 Traitement

Les nombreux traitements conventionnellement recommandés lors de la brucellose ne sont pas tous identiques par leur efficacité et leur action contre les rechutes ou les passages à la chronicité éventuels. L'antibiothérapie avec une seule molécule ne doit pas être retenue car l'expérience clinique a permis de montrer que la prescription d'une monothérapie et/ou d'un traitement de courte durée s'accompagne d'un taux élevé d'échecs thérapeutique et de rechutes à l'arrêt du traitement (**Franko M.P et al., 2007**).

Les recommandations de l'OMS publiées en 1986 suggèrent l'utilisation de doxycycline, 100 mg deux fois par jour pendant 6 semaines en association avec la rifampicine, 600-900 mg / jour / par voie orale pendant 6 semaines, ou la streptomycine, 1 g / jour / IM pendant 2 à 3 semaines pour le traitement de brucellose humaine. Autant, il est démontré que l'efficacité du régime DOX-STR est clairement supérieure à celle du régime DOX-RIF (**Ariza et al., 2007**). De plus, l'administration de doxycycline pendant 6 semaines en association avec de la gentamicine pendant 7 jours est associée à des taux de rechute comparables à ceux rapportés pour les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS (**Solera et al., 1997**). La gentamicine (5 mg / kg / jour, injection quotidienne, 7 à 10 jours) est donc proposée comme alternative à la streptomycine (**Young, 2002**). Par ailleurs, les régimes contenant de la fluoroquinolone peuvent être des alternatives acceptables, cependant, en raison de son efficacité unique démontrée contre les micro-organismes pathogènes respiratoires, l'utilisation courante des fluoroquinolones dans le traitement de la brucellose n'est pas recommandée (**Falagas et Bliziotis, 2006 ; Pappas et al., 2006 ; Ariza et al., 2007**). En raison du risque de coloration dentaire permanente, les tétracyclines sont classiquement contre-indiquées chez l'enfant avant l'âge de 8 ans. En effet, la monothérapie à la doxycycline (100 mg 2 fois/jour pendant 6 semaines) est associée à des taux de rechute semblables au régime DOX-RIF recommandé par l'OMS. Une épreuve établie avec TMP-SMX utilisé pendant 45 jours a démontré un taux de rechute de 46% (**Maurin, 2005 ; Ariza et al., 2007**). Chez la femme enceinte, l'administration de cotrimoxazole seule ou en association avec la rifampicine est préconisée (**Khanet et al., 2001, Young, 2002**).

Enfin, le traitement des formes focalisées de brucellose est basé sur l'administration des mêmes associations d'antibiotiques que pour la brucellose non focalisée, avec une durée de traitement de 2 à 3 mois minimum à plus de 6 mois. Un traitement chirurgical de foyer est parfois nécessaire en association avec un traitement médical (**Young, 2002**).

2.1.8 Prophylaxie

La brucellose est une maladie très grave et très contagieuse ; malgré les mesures mises en œuvre, l'infection persiste et engendre des pertes massives en matière d'élevage et de véritables épidémies chez l'Homme (**Mahassin, 2012 ; Hamou, 2016**). La prophylaxie de la brucellose humaine repose d'une part sur les mesures d'hygiène alimentaire et individuelle pour les personnes exposées et, d'autre part, sur la lutte contre la maladie animale par la surveillance sérologique des animaux d'élevage avec abattage des animaux séropositifs

(Freney et al., 2000). Concernant les professionnels présentant des risques particuliers à *Brucella*, les principales mesures reposent sur la réduction des sources de contamination possibles et ce par l'émission de diverses recommandations :

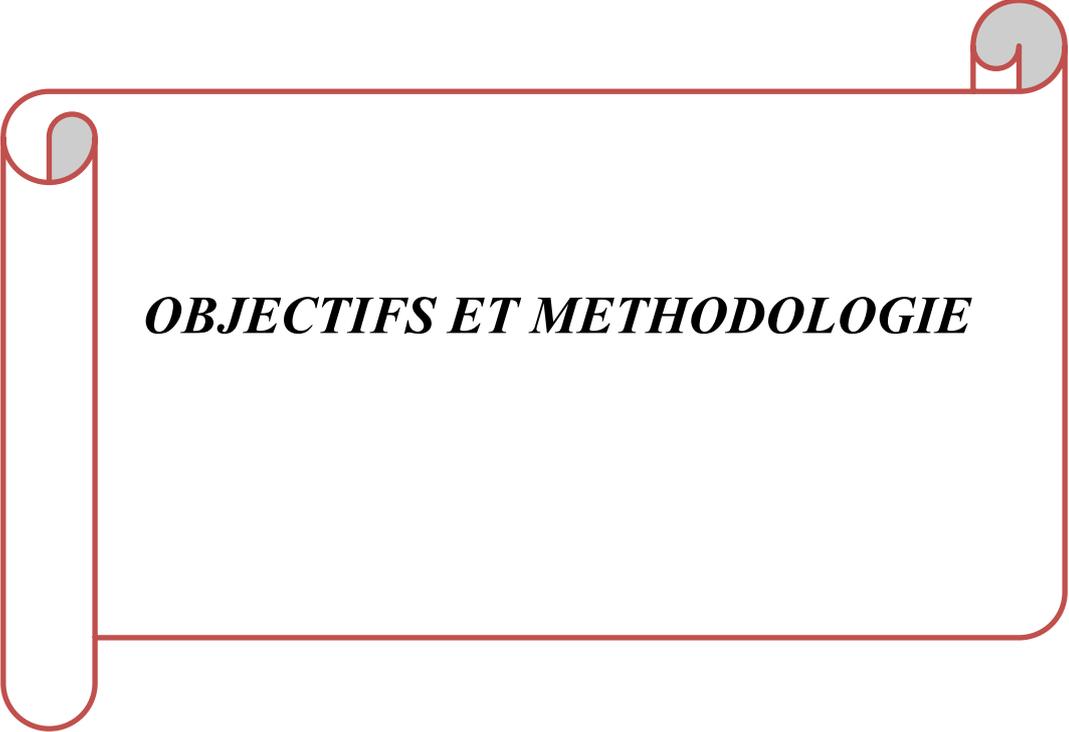
- ✓ éviter l'utilisation de jets d'eau à très haute pression pour enlever les déjections animales.
- ✓ respecter les règles d'hygiène (vêtements de travail, se laver les mains régulièrement, ne pas boire, manger ou fumer sur le lieu de travail...).
- ✓ porter des gants étanches lors des mises bas, des manipulations de cadavres ou de déchets animaux **(Bervas et al., 2006)**.

La maîtrise des contaminations d'origine alimentaire à *Brucella* passe soit par la pasteurisation ou la stérilisation du lait, soit par l'utilisation de lait cru provenant de troupeaux reconnus officiellement indemnes de brucellose **(Anses, 2016 ; Bennoua et Bouhni, 2019)**

Le vaccin anti-brucellien à usage humain n'est plus fabriqué depuis 1992 **(Décoster et al., 2008)**. Aucun vaccin humain contre la brucellose n'est actuellement autorisé. Elle ne serait plus utilisée en raison de ses effets secondaires fréquents et de l'immunité de courte durée qu'elle confère. La mise au point d'un vaccin contre la brucellose est limitée par le faible potentiel de commercialisation **(Bossi, 2014)**.



PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE



OBJECTIFS ET METHODOLOGIE

1 Objectifs et méthodologie

1.1 Objectifs de l'étude

Notre travail consiste à présenter, la situation rétrospective, pour la période 2014-2019, soit durant les 6 dernières années, de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Témouchent. Ceci, dans le but d'analyser cette situation, pour mieux la diagnostiquer, par rapport à l'application du programme de lutte et de prévention contre la brucellose. Pour que le tout, soit enfin reliait à une série, de mesures et de perspectives d'amélioration et de la situation actuelle.

1.1.1 Région d'étude

Notre étude a été effectuée au Nord-ouest Algérien, il s'agit de wilaya d'Ain Témouchent. La wilaya d'Ain Témouchent occupe une position stratégique dans l'ouest de l'Algérie. Issue du découpage administratif de 1984, elle s'étend sur une superficie de 2377 km² et abrite une population de 378,546 habitants. Elle est située en Oranie, et limitée à l'est par la wilaya d'Oran, au sud-est par la wilaya de Sidi-Bel-Abbès, au sud-ouest par celle de Tlemcen, et au nord-ouest par la mer Méditerranée qui la borde sur une distance de 80 km environ. Elle est composée de 8 Daïras et 28 communes (DSA d'Ain Témouchent, 2019). (Figure 9).

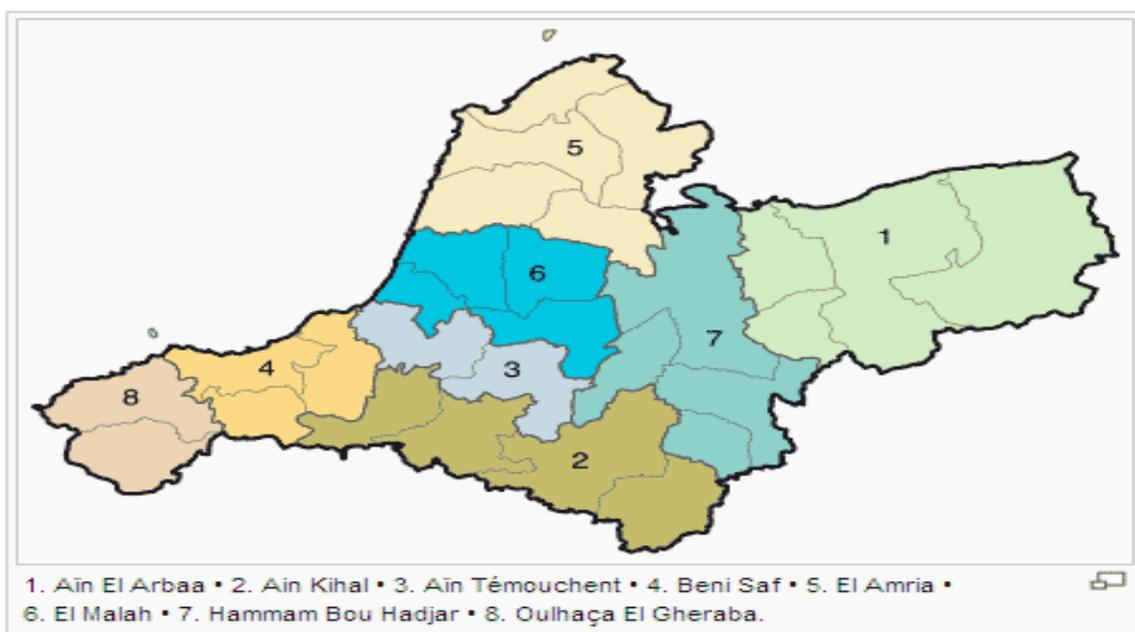


Figure 10: Situation géographique de la wilaya d'Ain Témouchent

1.2 Origine des données

Notre étude porte sur l'analyse des données relatives aux cas déclarés des brucelloses humaines pendant les années 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019.

Pour la récolte des données sur la brucellose humaine des six années (2014,2015,2016,2017,2018 et 2019), nous sommes adressés à la direction de la santé publique d'Ain Témouchent qui a mis à notre disposition le Relevé Épidémiologique Mensuel (REM) relatif aux bilans annuels du nombre des cas de brucellose humaine déclarés, de 2014 à 2019, dans tous les communes de la wilaya d'Ain Témouchent.

1.3 Traitements des donnés

À l'aide de Microsoft Office Excel 2010, nous avons constitué une base de données. Ensuite, Les donnée 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 Répartition des cas de Brucellose humaine du 2014 au 2019 dans la wilaya d'Ain Témouchent

Pour étudier la prévalence de la brucellose humaine dans la région d'Ain Témouchent, nous avons recueillie auprès de la direction de santé et de la population de la wilaya, des données statistiques portant sur la brucellose humaine de la période allant de 2014 à 2019 afin de mener une étude rétrospective de cette maladie redoutable chez l'homme. Les données obtenues à partir de la direction de santé et de la population de la wilaya de d'Ain Témouchent sont récapitulées dans le tableau 4.

A la lumière des résultats obtenus et mentionnés dans le tableau ci-dessous, nous observant une grande variabilité a été enregistrée du nombre des cas déclarés de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouchent pendant la période allant de 2014 à 2019.

Le nombre de cas enregistré est relativement variable dans le temps. 52, 25% des cas ont été enregistré pendant les années 2014 et 2016. Le nombre le plus élevé des cas enregistré est observé dans l'année 2014 (170 cas déclaré), puis diminue en 2015 avec un 70 cas déclarés et augment en 2016 avec un nombre des cas décalée de 143. Ainsi, le nombre de cas déclarés diminue en 2017 avec un 58 cas déclarés. De plus, il augmente en 2018 avec un 97 cas et diminue en 2019 avec un 61 cas déclarés.

Tableau 4: Évolution du nombre des cas déclarés de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouchent de 2014 à 2019.

Année	Nombre des cas déclarés
2014	170
2015	70
2016	143
2017	58
2018	97
2019	61
Total	599

Selon les résultats illustrés dans la figure ci-dessous (**figure 11**), nous observant une diminution des nombres des cas déclarés de la brucellose humaine après année 2016. Ces résultats peuvent être expliqué par la stabilité de l'infection animale et application rigoureuse de l'arrêté de wilaya N° 859 5 du 10/04 /2016 relatif à interdiction de la vente de lait cru non pasteurisé à travers le territoire de la wilaya d'Ain Témouchent. Ainsi, par l'organisation des séances de vulgarisation et de sensibilisation par la radio d'Ain Témouchent (séance organisé par les services vétérinaires de la wilaya d'Ain Témouchent).

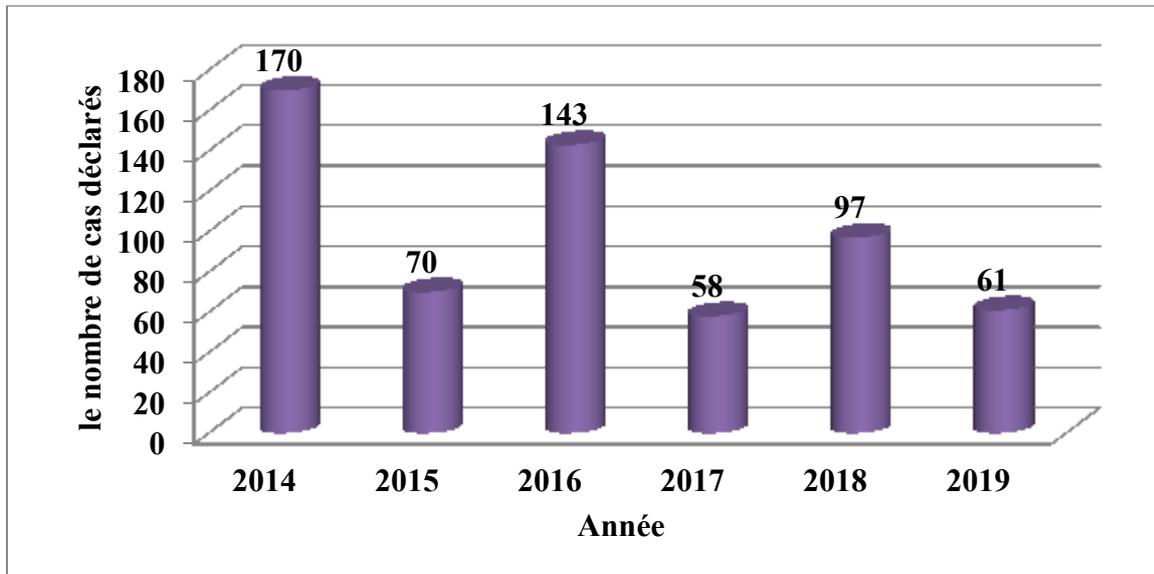


Figure 11: Nombre des cas déclarés de la brucellose humaine dans la wilaya d'Ain Témouchent de 2014 à 2019

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 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. Durant la période d'étude, 599 cas de brucellose humaine ont été enregistrés avec un taux annuel moyen de 99,83 cas soit une incidence annuelle moyenne de 26,37 cas/100.000 habitants. À l'issue de notre étude, Il paraît que l'incidence de la brucellose dans la wilaya d'Ain Témouchent (26,37 cas/100.000 habitants) est élevée par comparaison avec les chiffres qui ont été enregistré à travers le territoire national, car en Algérie la brucellose humaine montre une tendance à la hausse depuis 2006, avec des valeurs allant de 23,6 cas en 2006 pour atteindre 28 cas /100,000 habitants en 2010. Toutefois, heureusement que l'incidence depuis 2011 a commencé à diminuer de manière significative avec des valeurs allant de 16,6 cas

/100.000 habitants en 2011, pour atteindre 15 cas /100.000 habitants en 2014 (**Kardjadj, 2016**).

Ainsi, le taux annuel moyen de brucellose humaine enregistré à travers le territoire de la wilaya d'Ain Témouchent est élevé par rapport à ceux retrouvés dans des résultats obtenus dans d'autres régions d'Algérie. Dans la wilaya de sidi Belabes avec un taux annuel de 61,8 cas (**Tabet- Derraz et al., 2012**), dans l'étude menée à Batna avec un taux annuel de 24,2 cas (**Mahdjoub et al., 2013**) et dans région de Guelma avec un taux annuel moyen de 13,16 cas soit une incidence annuelle moyenne de 2,6 cas/100.000 habitants (**Kouadri , 2016**). En plus, il est élevé par rapport à ceux retrouvés en Tunisie par **Médiha khamassi et al (2018)**, avec une incidence annuelle moyenne de 2,6 cas/100.000 habitants. Ainsi, l'incidence annuelle moyenne de la brucellose humaine en Allemagne de la période allant de 2006 à 2018 est de 0,38 cas/100.000 habitants (**Enkelmann et al., 2019**). 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.

2.2 Répartition de la brucellose humaine selon le sexe dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

À travers les résultats de la répartition de la brucellose humaine selon le sexe dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019 (**Figure 3**), la brucellose touche plus fréquemment les hommes (56 %) par rapport au sexe féminin (44%) avec un sex ratio de 1,29, ces résultats sont proche à ceux retrouvés dans l'étude de **Tabet- Derraz et al (2012)** avec une fréquence de 64,5% chez les hommes et 33,5% chez les femmes et un sex ratio de 1,80. Ainsi, **Ghaffour (2016)** a trouvé que la brucellose touche plus fréquemment les hommes (61,9%) par rapport au sexe féminin (38,1%) avec un sex ratio de 1,62. Dans la région de Guelma, le sexe ratio enregistré est de 2,64 avec deux tiers des cas de brucellose humaine sont détectés chez le sexe masculin, soit 72.60 %, contre une fréquence des cas de sexe féminin de 27.40 % (**Kouadri, 2016**). Cette prédominance masculine est liée aux activités professionnelles de l'élevage (éleveurs, vétérinaires, agriculteurs etc.), ils sont donc, plus exposés au risque de contamination, vu leur contact direct avec le bétail. Par ailleurs, dans l'étude menée à Batna par **Mahdjoub et al (2013)**, une prédominance féminine a été

démontrée, avec un sex ratio de 0.63, ceci pouvant être expliqué par l'exposition fréquente des femmes à la maladie lors de l'élevage (Ghaffour, 2016).

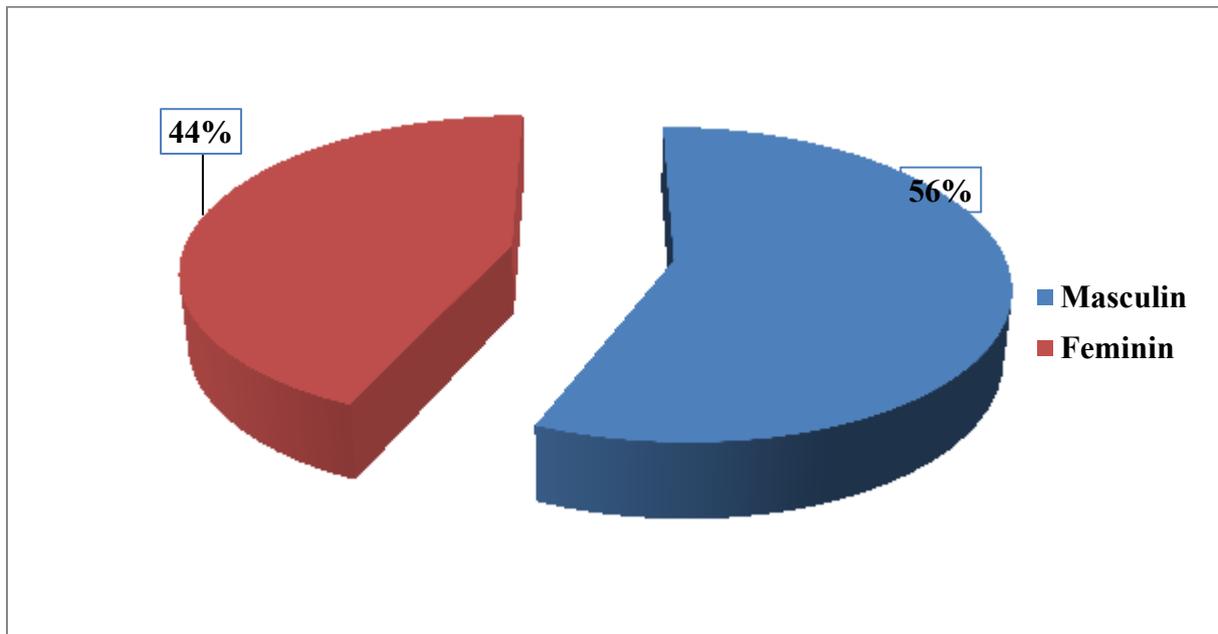


Figure 12: Répartition de la brucellose humaine selon le sexe dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

2.3 Répartition de la brucellose humaine selon la tranche d'âge dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

À travers les résultats de la répartition de la brucellose humaine selon la tranche d'âge dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019 (**figure 14**), toutes les catégories d'âges sont infectées par ce genre de maladie. Mais nous avons révélés que la tranche d'âge la plus touchée est représentée par les patients brucelliques âgées de 50 ans et plus, avec une fréquence relative de 22,70% cas suivis par les tranches d'âge [30-39 ans], [20-29 ans] et [40-49] avec 19,70 % 19,53 % et 17,86% des cas respectivement. Par contre les tranches d'âge [0-9 ans], [10-19] sont les moins touchées par cette zoonose avec un pourcentage des cas successivement de 11,52% et **8,58%**. Par ailleurs, dans l'étude menée dans région de Guelma par **Kouadri 2016**, la tranche d'âge la plus touché par cette zoonose est représentée par les patients âgées de [27-37] soit 25.42 % des cas suivis par les tranches d'âge [38-48] et [05-15] avec 23,72%, et 18,64% des cas respectivement. Par contre les tranches d'âge [16-26], [49-59] et [60-70] sont les moins touchées par cette maladie avec un pourcentage de répartition des cas successivement de 8,47%, 13,55% et 10,16%. Ainsi dans l'étude menée à Sidi Belabbes, par **Tabet- Derraz et al (2012)**, la tranche d'âge la plus touché par cette zoonose est représentée par les patients âgées de [31-40 ans] suivis par les tranches d'âge [41-50 ans].

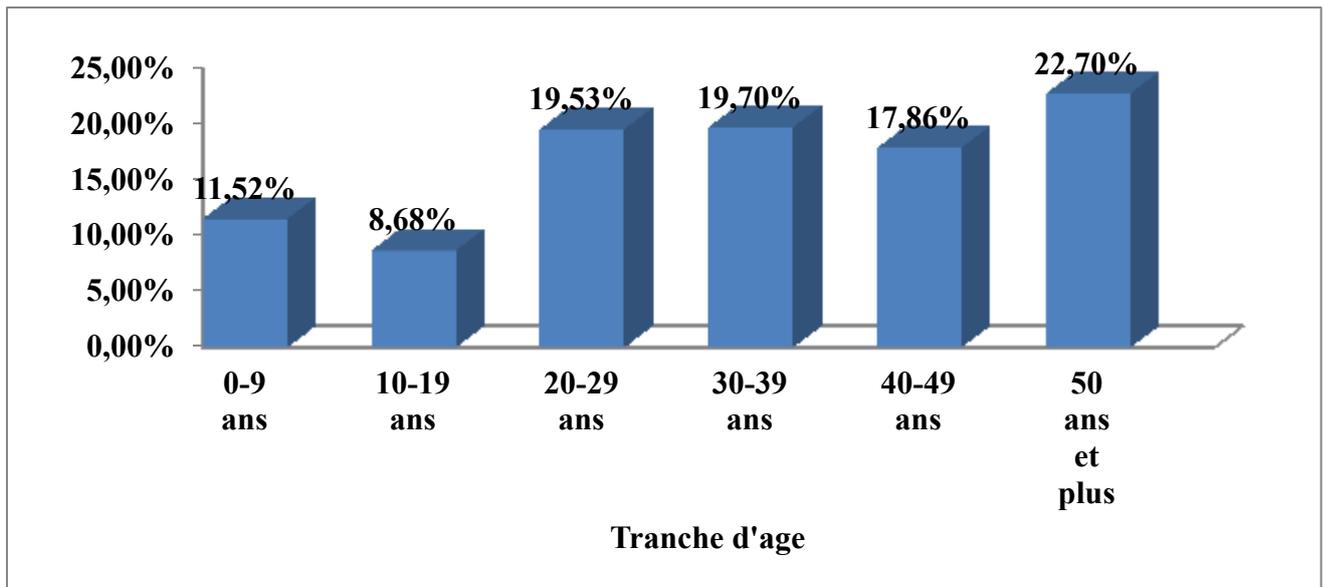


Figure 13 : Répartition de la brucellose humaine selon la tranche d'âge dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

2.4 Répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

Un total des cas déclarés pendant la période du 2014 au 2019 de 599 cas. À travers les résultats de répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya (**tableau 5**), nous avons révélés que le nombre le plus important des cas enregistré est observé dans la commune de Hammam Bouhdjar avec 193 cas suivis par la commune d'Ain El Arbaa avec 74 cas et la commune d'Oued Sebbah avec 53 cas, ces trois communes accusent 53,42% des cas de brucellose humaine déclarés dans la wilaya d'Ain Témouchent. Ainsi, les communes d'Ain Témouchent, El Amria, Chentouf, Sidi Boumadien et Tamazoura enregistrent un nombre des cas entre 24 et 36 cas avec un total de 154 cas déclarés, ces communes accusent 25,70% des cas de brucellose humaine déclarés dans la wilaya. Par ailleurs, les communes de Sidi Safi, Emir Abdelkader et Oulhaca n'enregistrent aucun cas de brucellose pendant la période du 2014 au 2019. La répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019 fait ressortir une zone fortement endémique dans l'est de la wilaya, particulièrement dans deux daïras, Ain El Arbaa et Hammam Bouhdjar(**figure 14**). Ces résultats peuvent être expliqués par augmentation de la prévalence de la brucellose bovine dans cette zone (Ain El Arbaa et Hammam Bouhdjar), où l'usage du lait cru de vaches et ses dérivés est courant. D'ailleurs d'après les résultats de l'enquête épidémiologique effectuée par la direction de santé et de la population de la wilaya d'Ain Témouchent, la brucellose humaine est liée à la large consommation de lait cru et ses dérivés ainsi l'élevage des animaux

surtout celles des petits ruminants. Par ailleurs, les cas déclarés dans autres commune de la wilaya, où l'élevage des bovins est rare, ont été contaminés par la consommation du lait cru non pasteurisé vendus surplace et ramenés des différentes zones d'élevages situées à la périphérie de ces commune. 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. En effet la carte sanitaire subdivise la wilaya en quatre secteurs sanitaires.

Tableau 5: Répartition de la brucellose humaine selon les communes de la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.

Commune	Nombre de cas déclaré	Répartition en %
Ain Témouchent	32	5,34
Sidi Ben Adda	9	1,50
Ain Kihal	10	1,67
Aoubellil	4	0,67
Aghllal	15	2,50
Ain Tolba	5	0,83
El Amria	24	4,01
H/ Elghalla	2	0,33
O/Boudjema	6	1,00
M'said	6	1,00
Bouzedjar	1	0,17
El Malah	13	2,17
Chabat Leham	12	2,00
Terga	7	1,17
O/Kihal	11	1,84
Beni Saf	2	0,33
Sidi Safi	0	0,00
Emir Aek	0	0,00
Oulhaca	0	0,00
Sidi Ouriache	4	0,67
H Bouhdjar	193	32,22
Hassasna	14	2,34
Oued Berkeche	4	0,67
Chentouf	36	6,01
Ain Larabaa	74	12,35
Sidi Boumadien	34	5,68
Tamazoura	28	4,67
Oued Sebbah	53	8,85
Total	599	100,00

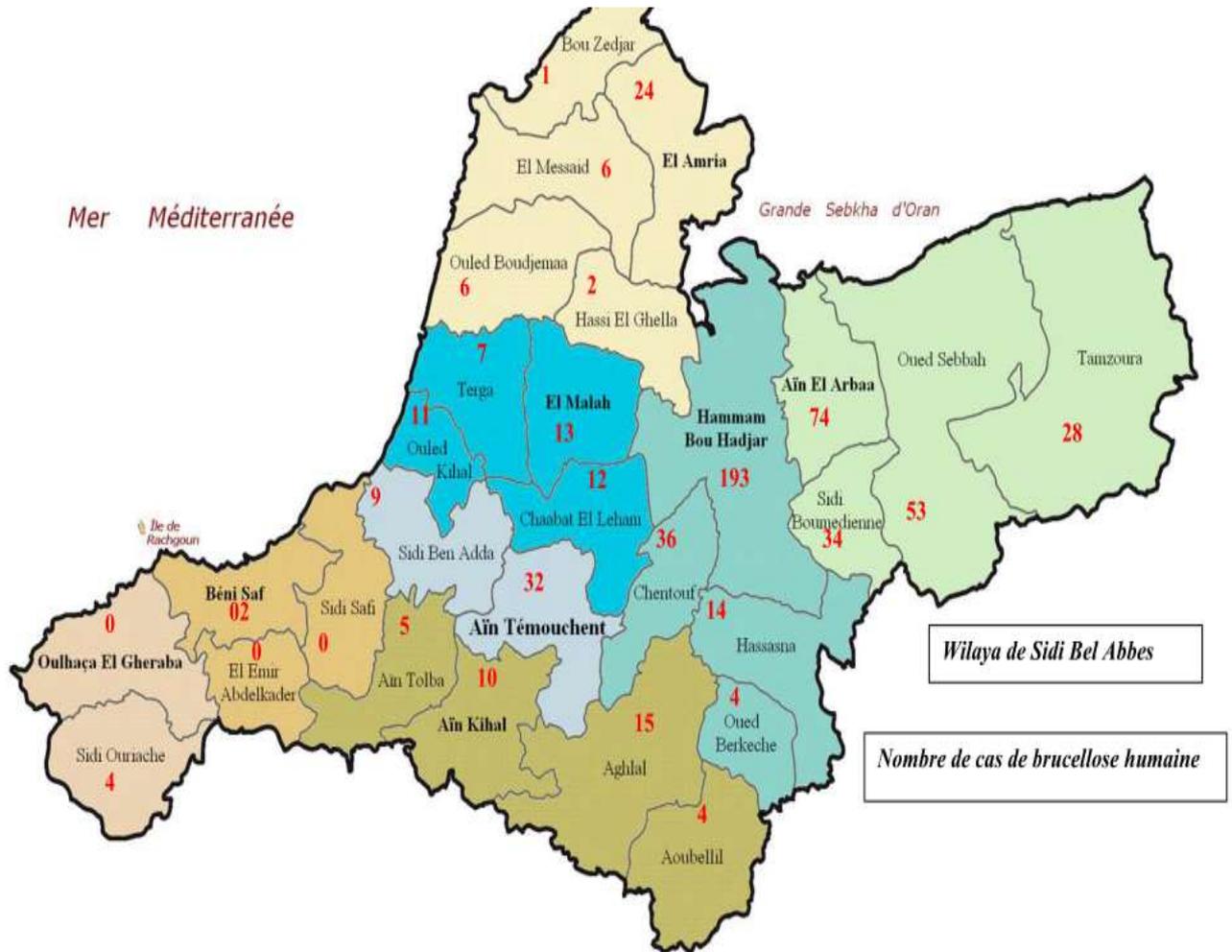


Figure 14: Répartition par commune de la brucellose humaine dans la wilaya d’Ain Témouche pendant la période de 2014 au 2019

2.5 Répartition de la brucellose humaine par mois dans la wilaya d’Ain Témouchent du 2014 au 2019.

La brucellose humaine, d’après la répartition de la brucellose humaine par mois dans la wilaya d’Ain Témouchent du 2014 au 2019, semble connaître un pic saisonnier bien distinct. **La figure15** ci-dessous illustre parfaitement le caractère saisonnier de la maladie, ou l’on observe une période de risque entre mars et juin. Cette période de printemps et début d’été coïncide avec augmentation de vêlage des vaches et par conséquent l’abondance du lait. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l’étude de **Tabet- Derraz et al (2012)**. Ainsi, dans l’étude menée dans la wilaya de M’sila par **Drif et Serhane (2015)**, un pic saisonnier a été démontrée, avec une période de risque entre mai et juin.

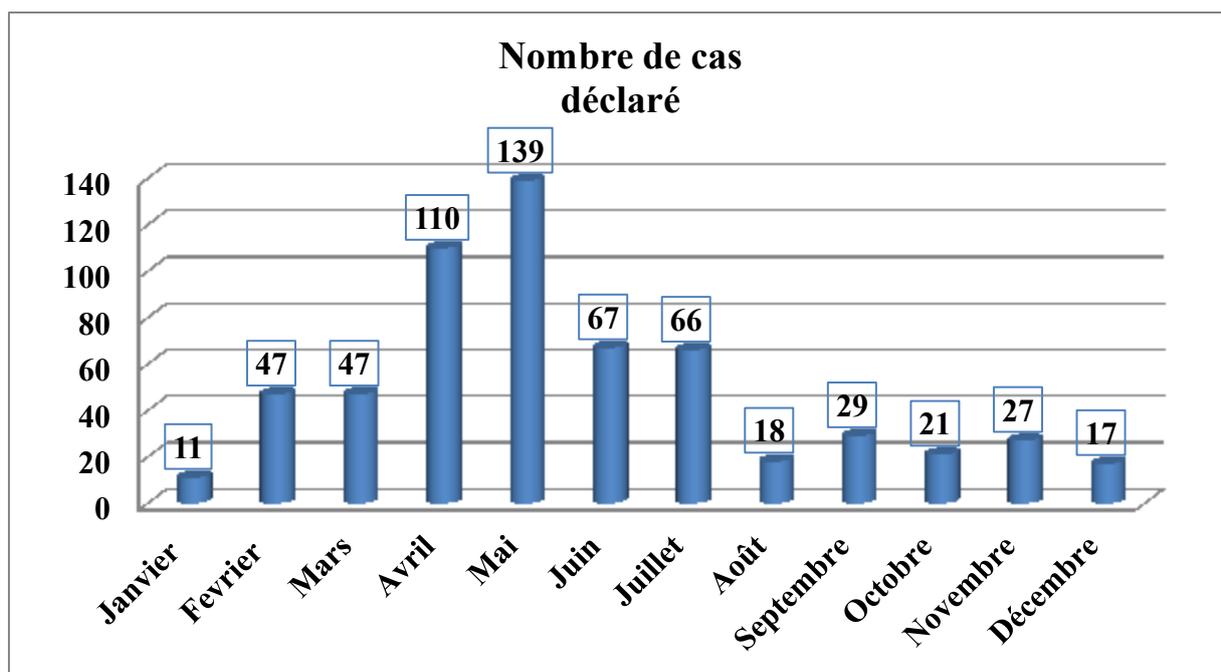


Figure 15: Répartition de la brucellose humaine par mois dans la wilaya d'Ain Témouchent du 2014 au 2019.



*CONCLUSIONS ET
RECOMMANDATIONS*

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La brucellose reste une infection d'actualité par l'importance de sa diffusion mondiale. Son impact sur la santé publique est révélé par le nombre élevé des cas humains déclarés. En Algérie, après plusieurs années de lutte (depuis 2009 : campagnes de vaccination des bovins, ovins et caprins) la prévalence de brucellose humaine reste élevée causant des pertes économiques par l'abattage des animaux et la prise en charge thérapeutique des patients atteints.

Au terme de cette étude et à la lumière des résultats obtenus suite à l'analyse des résultats des cas déclarée sur six années consécutives nous pouvons constater que :

La brucellose humaine continue à sévir dans les régions a vocation agricole telle que la wilaya d'Ain Témouchent. Ceci est conforté par le nombre de cas déclarés à la DSP d'Ain Témouchent, 599 cas de brucellose humaine ont été enregistrés avec un taux annuel moyen de 99,83 cas soit une incidence annuelle moyenne de 26,37 cas/100.000 habitants), confirmant que la brucellose humaine reste encore un problème de santé publique. Le nombre de cas enregistré est relativement variable dans le temps. 52, 25% des cas ont été enregistré pendant les années 2014 et 2016. Le pic de l'incidence annuelle de la brucellose humaine a été constaté en 2014 (170 cas déclaré), tandis que le pic de l'incidence mensuelle de la brucellose humaine a été constaté en mois de mai (139 cas).

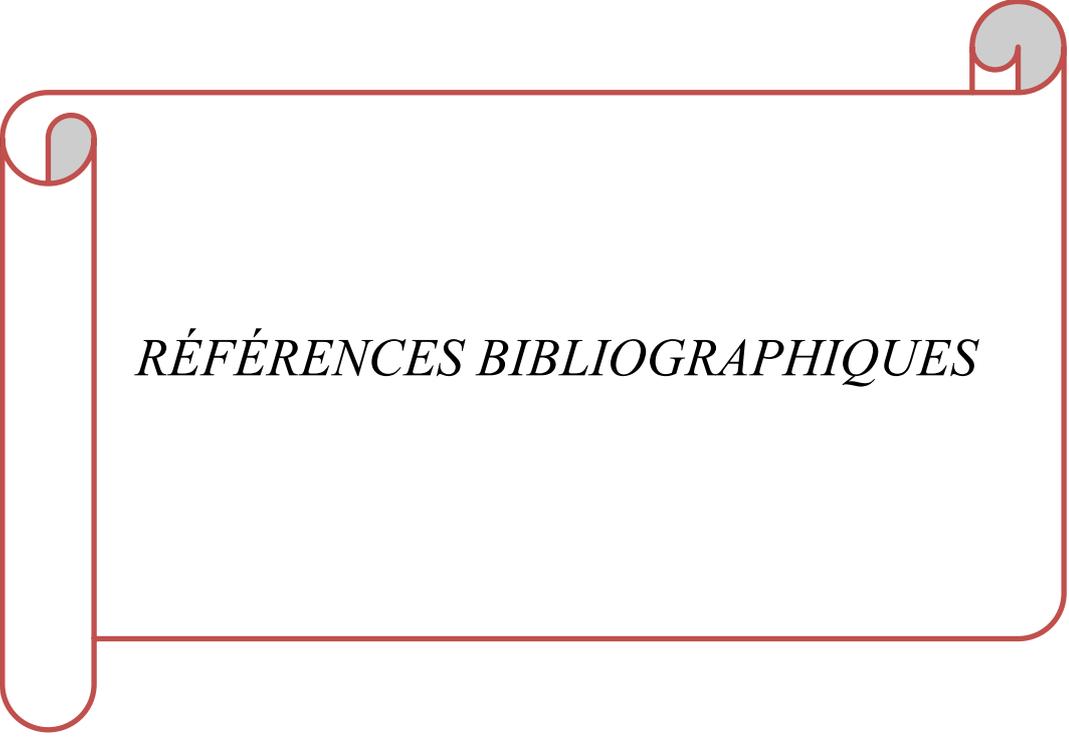
La brucellose humaine, son apparition comme sa progression a été plus inquiétante, dont 25 / 28 communes (89,28 % du territoire communal de wilaya) ont connu la maladie pour au moins une année sur les 6 ans. La répartition géographique de la maladie fait apparaitre sa focalisation préférentielle dans les communes à vocation agricole. D'ailleurs d'après les résultats de l'enquête épidémiologique effectuée par la direction de santé et de la population de la wilaya d'Ain Témouchent, la brucellose humaine est liée à la large consommation de lait cru et ses dérivés ainsi l'élevage des animaux surtout celles des petits ruminants. La commune de Hammam Bouhdjar est dominante, elle a enregistré près de 32,22 % des cas totale déclaré durant les 6 années, avec un pic d'apparition de 105 cas en 2014, correspondant à l'année pic de la brucellose humaine pendant six année. La brucellose touche plus fréquemment les hommes (56%) par rapport au sexe féminin (44%) avec un sex ratio de 1,29. Dans le même sens, bien que toutes les catégories d'âges sont infectées par la brucellose, la population la plus touchée a été celle de 50 ans et plus, avec une fréquence relative de 22,70% cas suivis par les tranches d'âge [30-39 ans], [20-29 ans] et [40-49] avec 19,70 % 19,53 % et 17,86 des cas respectivement.

La persistance des cas de brucellose humaine peut s'expliquer d'une part par les mouvements de ce genre de cheptel d'une région à une autre et d'autre part par l'absence de dépistage de la brucellose ovine et caprine malgré le programme de vaccination entrepris. Il existe donc très certainement de nombreuses défaillances dans le programme de lutte contre la brucellose. Celles-ci doivent être identifiées et analysées afin de permettre une meilleure prévention de la maladie animale et par conséquent humaine.

Pour faire face à ces problèmes, nous proposons les recommandations suivantes :

- L'application de l'arrêté de wilaya N° 859 du 10/04/2016 relatif à l'interdiction de la vente de lait cru non pasteurisé à travers le territoire de la wilaya d'Ain Témouchent.
- Collaboration entre les services de prévention de la direction de la santé publique et les services vétérinaire à fin de déclencher l'enquête épidémiologique qui permet la détection rapide de tout animal suspect.
- Sensibiliser tous les parties concernées du danger existant afin de travailler conjointement à contrôler ce fléau.
- Il faut renforcer le programme de lutte basé sur des mesures d'hygiène, la surveillance épidémiologique, le dépistage et la déclaration des cas positifs avec des programmes de vulgarisation et sensibilisation, l'éviction de la consommation des produits laitiers non pasteurisés et surtout la vaccination du cheptel.
- Organiser des campagnes de vulgarisation et sensibilisation de la population dans les zones ou la maladie est endémique en expliquant la gravité de la maladie, ses modes de transmission et ses méthodes de prévention.
- Élaboration d'une stratégie de prévention qui cible les facteurs de risque associé 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 inclus la connaissance de la maladie, et la part artistique repose sur l'habilité 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.
- Acha, N.P., Szyfres, B., 2003.** Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, third ed., vol. 1. Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC.
- Akakpo, A. J., Têko-Agbo, A., Koné, P., 2009.** L'impact de la brucellose sur l'économie et la santé publique en Afrique. In Conf. OIE, 71-84.
- Akkou, M., 2010.** Séroprévalence de la brucellose chez les vaches de réforme et impact sur la santé des professionnels au sein de l'abattoir d'El-Harrach, mémoire pour l'obtention de diplôme de magistère en sciences vétérinaire, Écoles Nationale Supérieure Vétérinaire El-Harrach, Alger.
- 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.
- Andre-Fantaine G., Artois M., Augustin J.C., Bastian S., Benet J.J., Cerf O., Haddad N., Lacheretz A., Picaveti D.P., Prave M., Toma B., 2001.** "zoonoses infectieuses", document rédigé par l'école nationales vétérinaires françaises, pp.21-22.
- Anses., 2016.** Brucellose. <https://www.anses.fr/fr/content/la-brucellose> (consulté le 10 Mars 2020).
- Ariza, J., Bosilkovski, M., Cascio, A., Colmenero, J.D., Corbel, M.J., 2007.** Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med 4(12): e317.
- Bargen k., Gorvel J.-P., Salcedo S.P., 2012.** Internal affairs: investigating the Brucella intracellular lifestyle. FEMS Microbiol. Rev., 36, 533-562.
- Benhabyles, N., 1992.** La brucellose en Algérie situation épidémiologique, R.E.M. N°3, INSP.
- 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., 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
- Bennoua Youcef et Bouhni Mohamed ElAmine., 2019.** Recueil des données sur la brucellose en Algérie : Essai de méta-analyse. Institut des Sciences Vétérinaires. Université Saad Dahlab-Blida 1.
- Berkane, Belkecir., 2016.** Étude Rétrospective de la brucellose humaine et bovine dans la wilaya de Bouira, Institut des Sciences Vétérinaires Université Saad Dahlab-Blida 1.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bervas C., Gutierrez C., Lesterle S., 2006.** Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement. Atelier Santé Environnement. ENSP. IGS.
- Boschioli, M.L., Foulongne, V. & O'Callaghan, D., 2001.** "Brucellosis : a world wide zoonosis". *Current Opinion in Microbiology*. Vol 4. Issue 1, p58-64.
- Bossi P., Tegnell A., Baka A., Van Loock F., Hendriks J., Werner A., Maidhof H., Gouvras G., 2004.** Bichat guidelines* for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. *Eurosurveillance*. Vol 9 Issue 12.
- Boualem B.H., Belkadi S.A. and Benabdellah A., 2009.** "Brucellose. Elsevier masson. Science Direct.. pp1
- Boualleg Zeyneb, Cheriet Manal, Kouarta Sara., 2019.** Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma. Université 8 Mai 1945 Guelma. Domaine: Science de la Nature et de la Vie.
- 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.
- 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.
- Chachra, D., Saxena, H. M., Kaur, G., Chandra, M., 2009.** Comparative efficacy of Rose Bengal plate test, standard tube agglutination test and Dot ELISA in immunological detection of antibodies to *Brucella abortus* in sera. *African Journal of Bacteriology Research*, 1(3) : 030-033.
- Charlotte bervas, Cécile Gutierrez, Sébastien Lsterle., 2006.** Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement. Atelier santé environnement.
- Collin, E et Dufour, B., 2007.** Les brucelloses, zoonoses. *bulletin des GTV*. avril 2007, pp. 107-109.
- Colmenero, J.D., Reguera, J.M., Martos, F., Sanchez-Mora, D., Delgado, M., Causse M., Martin-Farfan, A., uarez, C., 1996.** Complications associated with *Brucella melitensis* infection : a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 75:195-211.
- Corbel M.J., 2006.** *Brucellosis in humans and animals*. Geneva, Switzerland, WHO, 2006: 89p
- Corbel M.J., Morgan W.J., 1982.** Classification du genre *Brucella* : la situation présente, *Revu. SCI. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1 (1), p 291-300.
- Crespo Léon, F., Rodriguez Ferri, E. F., Martinez Valdivia, E., 2003.** "Brucellose ovine et caprine", In "Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Europe et régions chaudes", Tome 2, maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaires (éd. Lefèvre, P.C., Blancou, J. & Chermettre, R.), Edition Lavoisier, Paris, London, New York, (2003), 891-904.
- D'Souza, M., Bernal, A., Mazur, M., Goltsman, E., Selkov, E., Elzer, P.H., Hagius, S., O'Callaghan, D., Letesson, J.J., Haselkorn, R., Kyrpides, N., Overbeek, R., 2002.** The genome

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 99, 443-448.

Dao S., Traore M., Sangho A., Dantoume K., Oumar a.A., Baiga M., Bougoudogo F., 2009. Séroprévalence de la brucellose humaine à Mopti, Mali. Revue Tunisienne d'Infectiologie- Oct. 2009 ; Vol.2 : 24-26p.

Dean A.S., Crump L., Greter H., Hattendorf J., Schelling E., Zinsstag J., 2012. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl. Trop. Dis., 6, 1929.

Debeaumont C . P. A. Falconnet . M. Maurin., 2005. Real-time PCR for detection of *Brucella* spp. DNA in human serum samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 24: 842–845 .

Décoster A, Jean-Claude L, Deherq E, Duhamel M., 2008. Cours de Bactériologie, édition 2008.apud **Sidibe M.D.D.** 2011, thèse en Séroprévalence de la Brucellose Humaine dans la zone peri-urbaine de la région de mopti, faculte de medecine de pharmacie et d'odontostomatologie, p26.

DelVecchio, V.G., Kapatral, V., Redkar, R.J., Patra, G., Mujer, C., Los, T., Ivanova, N., Anderson, I., Bhattacharyya, A., Lykidis, A., Reznik, G., Jablonski, L., Larsen, N., D'Souza, M., Bernal, A., Mazur, M., Goltsman, E., Selkov, E., Elzer, P.H., Hagius, S., O'Callaghan, D., Letesson, J.J., Haselkorn, R., Kyrpides, N., Overbeek, R., 2002. The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 99, 443-448 .

Desachy, F., 2005. Les zoonoses : transmission des maladies des animaux à l'homme, la brucellose ou fièvre de Malte. pp. 215-219.

Directives F.A.O. , O.M.S., O.I.E. pour l'établissement d'un programme régional de prophylaxie de la brucellose au Moyen –Orient, édictées et approuvées le **17 février 1993 à Amman**, Jordanie et amendées le **22 septembre 1995 à Maison – Alfort, France,(1995).**

Doganay, M., & Aygen B., 2003. Human brucellosis: an overview, Int. J. Infect. Dis. 7,173-182.

Drif amina et serhane fatima., 2016. L'impact de la brucellose bovine sur l'économie et La santé publique -Cas du foyer de Boussaâda. Université Mohamed Boudiaf de M'sila.

Dufour, Barbara, Garin-Bastuji, Bruno et Rautureau, Séverine., 2013. La brucellose : actualités sanitaires et réglementaires. *Le point vétérinaire.* janvier-février 2013, 332, pp. 46-50.

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

Fensterbank, R., 1886. Brucellose des bovins et des petits ruminants : diagnostic, prophylaxie et vaccination Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 5 (3), 587-603.

Franko M.P Mulder M., Gilman R.H., Smith H., 2007. Human brucellosis. Lancet Infect Dis (7) 775-786p.

Freney, J., Renaud, F., Hansen, W., & Bollet, C., 2000. Précis de bactériologie clinique, Editions ESKA, Paris, pp : 1413-1420.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 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).
- Garin-Bastuji, B. 1993.** Brucellose bovine, ovine et caprine : contrôle et prévention. Le point vétérinaire. Vol. 25, 152, pp. 15-22.
- Garin-Bastuji Bruno, José-Maria Blasco, Maggy Grayon, Jean-Michel Verger., 1998.** *Brucella melitensis* infection in sheep: present and future. *Veterinary Research, BioMed Central*, **29 (3-4)**, pp.255- 274.**Garin-Bastuji, B.2003.** La brucellose Ovine et caprine. Le point vétérinaire. 235, pp. 22-26.
- Ghafour Amina., 2017.** Contribution à la construction d'une biothèque d'ADN de patients et résistants à la brucellose et conception des amorces du gène TNF alpha. Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen
- Godefroid J., Al-Marir A .,Walravens K.,Letesson J.J., 2003.** Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail d'Europe et des régions chaudes, Brucellose bovine, Tom 2.2^{ème} édition, pp .857-891.
- Gourreau et Bendali, F., 2008.** Manuel pratique de Maladies des Bovins, 4^{ème} édition, France agricole, pp 80-82.
- Grimaud A ., 1985.** Brucellose et avortement chez la femme enceinte. A propos d'un cas au CHU de Grenoble. 119 p.Th: Méd.: Grenoble.
- Haddad N., 2010.** Les zoonoses infectieuses, *Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises*. Mérial (Lyon), juillet 2010. 189 p.
- Halling, S.M., Peterson-Burch, B.D., Bricker, B.J., Zuerner, R.L., Qing, Z., Li, L.L.,Kapur, V., Alt, D.P., Olsen, S.C., 2005.** Completion of the genome sequence of *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *J. Bacteriol.* 187, 2715-2726.
- Hamou Assya., 2016.** Enquête épidémiologique sur la brucellose au niveau de la wilaya de Tlemcen et création d'une biothèque d'ADN pour étude cas-témoins. Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen
- Hasna Araitia Hebano., 2013.** Etude sero-epidemiologique de la brucellose animale dans la republique de djibouti, devant la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar pour obtenir le grade de docteur vétérinaire.
- Holzappel Marion., 2018.** De l'épidémiologie moléculaire aux analyses fonctionnelles de *Brucella* chez les ruminants, une approche intégrée pour l'identification et l'étude de la diversité phénotypique d'un genre génétiquement homogène. UNIVERSITÉ PARIS-EST.
- Janbon F. 2000** .Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses ; 8-038-A-10, 11 p.
- Kardjadj M. 2016,** The Epidemiology of Human and Animal Brucellosis in Algeria, Ecole Supérieur en Science de l'Aliments (ESSA), Algiers, Algeria. *J Bacteriol Mycol.* 2016, p2, 3.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kattar, M. M., Jaafar, R. F., Araj, G. F., Le Fleche, P., Matar, G. M., Abi Rached, R., Khalife, S., Vergnaud, G., 2008.** Evaluation of a Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis Scheme for Typing Human *Brucella* Isolates in a Region of Brucellosis Endemicity. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(12), 3935–3940.
- Khan, M.Y., Mah, M.W., Memish, Z.A., 2001.** Brucellosis in pregnant women. *Clin. Infect. Dis.* 32: 1172-1177.
- Kouadri khaoula., 2016.** Etude retrospective de la brucellose dans la region de Guelma durant le periode de 2010 à 2015. Université 8 Mai 1945 Guelma Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de L'univers
- Leal-Klevezas, D. S., Martínez-Vázquez, I. O., López-Merino, A. and Martínez- Soriano, J. P., 1995.** Single-step PCR for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. *J. Clin. Microbiol.* 33:3087-3090.
- Lefèvre, P.C., Blancou, J. & Chermette, 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.
- Levieux D, Bezard G., 1974.** Immunoglobulines bovines et brucellose. II. Activite des IgG1, IgG2 et IgM du serum dans les réactions d'agglutination, de Coombs, de fixation du complément et dans le test au Rose Bengale. *Ann. Rech. vét.*, 5, 343-353.
- Lopez-Goni, I. Moriyon, I., 2005.** *Brucella : Molecular and cellular biology*, Ed Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR10JA England.
- Mahassin F., 2012.** *Brucellose in: Médecine tropicale*, 6ème édition, Brigitte Peyrot, France, 622-628p.
- Mahdjoub H., Benyahia A., Kalla N., Ait Hamouda R., Mokrani K., Tebbal S. 2013 :** La Brucellose humaine : cohorte de 121 cas. Etablissement Public Hospitalier, Batna, Algérie, pp. 10.
- Mailles A. et Vaillant V., 2007.** Etude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002 – 2004, rapport d'étude, 39 p.
- Mantur, B.G. & Amarnath, S.K., 2008.** Brucellosis in India-a review, *J. Biosci.* 33 (4), 539-547.
- Marion Holzapfel., 2018.** De l'épidémiologie moléculaire aux analyses fonctionnelles de *Brucella* chez les ruminants, une approche intégrée pour l'identification et l'étude de la diversité phénotypique d'un genre génétiquement homogène. UNIVERSITÉ PARIS-EST.
- Matyas, Z. & Fujikura, T., 1984.** Brucellosis as a word problem". *Develop. Biol. Standard.* Vol.56, (S.Karger, Basel), p3-20.
- Maurin, M., 2005.** La brucellose à l'aube du 21ème siècle. *Médecine et maladies infectieuses.* Vol. 35, pp. 6-16.
- 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.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Moreno E, Stackebrant E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H., 1990** .Brucella abortus 16SrRNA ans lipida reveal a phylogenitic relationship with members of the alpha-2 subdivision of thé class Proteobactecria.J.Bacteriol.172p3569-3576
- Moundji Mouna ., 2017.** enquête rétrospective sur la brucellose animale et humaine au niveau de la wilaya de Bouira Université de Blida 1 Institut des Sciences vétérinaires.
- Nielsen, K., 2002.** Diagnostic of brucellosis by serology, Veterinary Microbiology, 90, 447-459.
- Nouar-K M., Senouci K., Rahal H., 2005.** Diagnostique bactériologique et sérologique da la brucellose humaine, Institut Pasteur Algérie. Alger.
- O'Leary, S., Sheahan, M., & Sweeney, T. 2006.** *Brucella abortus* detection by PCR assay in blood, milk and lymph tissue of serologically positive cows. Res. Vet. Sci. 81:170-176.
- 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.
- Pellerin, J.L., Geral, M.F. Lautie, R., 1980.** Le test immunoenzymatique ELISA dans le diagnostic serologique de la brucellose humaine. *Rev. Med. Vet.(Toulouse)*. 131, pp. 741--766.
- Plumb, G. E., Olsen, S. C. et Buttke, D., 2013.** Brucellosis:‘One Health’ challenges and opportunities. *Revue scientifique et technique de l'OIE*. 2013, Vol. 32, pp. 271-278.
- Queipo-Ortuño, M. I., Colmenero, J. D., Muñoz, N., Baeza, G., Clavijo, E. & Morata, P., 2006.** Rapid diagnosis of Brucella epididymo-orchitis by realtime polymerase chain reaction assay in urine samples. J. Urol. 176:2290-2293.
- 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 serumsamples. Clin. Microbiol. Infect. 11:713-718 .
- Quieroz S., 2010,** Traité de toxicologie professionnelle, 1ére édition, Brésil, 753 p.
- Quin, P.J., Markey, B.K., 2003.** Concise Review of Veterinary Microbiology, Blackwell Science Ltd, 9600 Garsington Road, Oxfod OX 4 2DQ, UK, pp 52-55.
- Quin, P.J., Markey, B.K., Carter et Wise, M.E., Donnelly, W.J., & Leonard, F.C. 2002.** Veterinary Microbiology and Microbial Disease, édition, Blackwell Science Ltd, 9600 Garsington Road, Oxfod OX 4 2DQ, UK, pp 162.
- Roux J., 1979.** Epidèmiologie et prevention de la brucellose. bulltein de l’organisation mondiale de la santè, 57(2) :179-194.
- Ruiz-Mesa, J. D., Sánchez-Gonzalez, J., Reguera, J. M., Martín, L., Lopez-Palmero, S., & Colmenero, J. D., 2005.** Rose Bengal test : diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. Clinical Microbiology and Infection, 11(3), 221–225.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Scholz, H. C. et Vergnaud, G., 2013.** Molecular characterisation of *Brucella* species. *Revue scientifique et technique de l'OIE*. Vol. 32, pp. 149-162.
- Seleem, M.N., Boyle, S.M. et Sriranganathan, N., 2010.** Brucellosis : A re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology*, 140, pp. 392-398.
- Sennai Fatima Zohra, Khelifi Dhya., 2019.** Enquête sur l'épizootie de la Brucellose animale et humaine au niveau de la wilaya de Bouira. UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA.
- Sergent, E., et Bories., 1908.** Étude du la fièvre méditerranéenne dans le village de Klébir (Oran) en 1907. *Annales de l'Institut Pasteur*, In « recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie parasitologie), 1902-1909, (éd Sergent, E.) 235-265.
- Sidibe Mama.Dite. D., 2011.** Séroprévalence de la Brucellose Humaine dans la zone périurbaine de la région de Mopti, faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, p26.
- Skendros, P. et Boura, P., 2013.** Immunity to brucellosis. *Revue scientifique et technique de OIE*, Vol. 32, pp. 137-147.
- Tabet-Derraz N.F., Bestaoui Chu., Hassani A.E.K., 2012.** Service des maladies Infectieuses Sidi Bel Abbés. Algérie : 13eme journée d'infectiologie. VINCI-centre international de congrès : 24p.
- Thakur SD, Kumar R, Thapliyal DC., 2002.** Human brucellosis : review of an underdiagnosed animal transmitted disease. *J.Commun. Dis.* 34(4) :287-301).
- Thomas Ficht, 2011.** *Brucella* taxonomy and evolution. *Future Microbiol.*2010 Jun ; 5(6) :859-866.
- Vaillant, Veronique. 2015.** la brucellose humaine en France de 2004 à 2013 quels risques Professionnels. 2015. p. 8.
- Valette L., 1987.** Prophylaxie médicale de la brucellose animale. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.* 1987, 40 (4) : 351-364p.
- Walker, R. L., 2002.** *Brucella*, In « Veterinary Microbiology », édition Blackwell Science, USA, pp : 105-112.
- Yanagi, M., Yamasato, K., 1993.** Phylogenetic analysis of the family Rhizobiaceae and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol. Lett.* 107, 115-120.
- Young, E.J., 2002.** *Brucella* species (brucellosis). In *Antimicrobial therapy and vaccines*.Eds V.L. Yu, R. Weber and D. Raoult. 2nd edition. Williams & Wilkins, New York, 12a-140.
- Young, E.J., 1995.** An overview of human brucellosis. *Clin. Infect. Dis.* 21, 283-289 (Quiz 290).
- Zinsstag, J., Schelling, E., Roth, F., Bonfoh, B., Savigny, D., Tanner, M., 2007.** Human Benefits of Animal Interventions for Zoonosis Control, *Emerging Infectious Diseases* www.cdc.gov/eid Vol. 13, No. 4