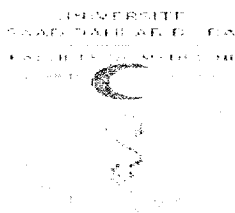


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Brucellose : Epidemiologie, pouvoir pathogène et diagnostic au laboratoire

Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie
Session : Juin 2016.

Présenté par :

- Bouchekouk Djamila.
- Deboub Takia.
- Hanini Fatima Zohra.

Devant le jury :

- Présidente de jury : **Berouaken Samia**, Maitre assistante spécialiste en microbiologie, laboratoire central, CHU Blida.
- Première examinatrice : **Oukid Samira**, Maitre assistante spécialiste en microbiologie, CHU Blida unité Hassiba Ben Bouali.
- Deuxième examinatrice : **Nait Kaci Affaf**, assistante spécialiste en microbiologie, CHU Blida.
- Promotrice : **Benamara Mounia**, Maitre assistante spécialiste en microbiologie, laboratoire central, CHU Blida.

RESUME ET MOTS CLES

Résumé

La brucellose est une zoonose due à des bactéries du genre *Brucella*. La maladie est mondialement répandue et se transmet à l'homme dans certaines circonstances. C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique pouvant entraîner des complications graves nécessitant des traitements longs et contraignants. Des formes chroniques peuvent également survenir chez certains patients. Les réservoirs classiques de la bactérie sont les animaux d'élevage, mais ils se sont toutefois étendus à certains mammifères sauvages et marins. Les voies de transmission, de l'animal infecté à l'homme, sont principalement la voie digestive et le contact direct. La contamination par voie digestive se fait par l'ingestion de produits contaminés (lait cru et dérivés, la viande). La brucellose est endémique en Algérie et la région de Blida n'est pas indemne ce qui suggère le renforcement des moyens préventives et de lutte pour venir à bout de cette maladie aux conséquences graves.

Summary

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. The disease is prevalent worldwide and transmitted to humans under certain circumstances. This is a systemic infection characterized by a significant clinical polymorphism may lead to serious complications requiring long and demanding treatments. Chronic forms may also occur in some patients. Conventional reservoirs of the bacteria are livestock, but they extended to some wild and marine mammals. The transmission channels of the infected animal to man, mainly the digestive track and direct contact. Contamination from the gastrointestinal tract is through the ingestion of contaminated products (raw milk and dairy, meat). Brucellosis is endemic in Algeria and the region of Blida is included, which suggested the strengthening of preventive means and fight to defeat this disease with serious consequences.

Mots clés : Brucellose, *Brucella melitensis*, zoonose, Blida, produits laitiers non pasteurisés.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	XII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIV
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL.....	2
PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
CHAPITRE I : DEFINITIONS ET GENERALITES	
1- Définitions.....	3
a- Zoonose.....	3
b- Brucellose.....	3
2- Historique.....	4
3- Origine de la brucellose en Algérie.....	5
4- Importance sanitaire et économique de la brucellose... ..	6
CHAPITRE II : AGENT PATHOGENE : TAXONOMIE ET CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	
1- Taxonomie.....	7
2- Caractères bactériologiques.....	8
a- Caractères morphologiques.....	8
b- Caractères culturels.....	9
i) Les conditions physico-chimiques.....	9
ii) Les besoins nutritionnels.....	9
iii) La culture.....	9
c- Caractères biochimiques.....	9
i) Caractères généraux du genre.....	9
ii) Caractères différentiels des espèces et biovars.....	10
a. La lysotypie.....	10
b. Les épreuves du métabolisme oxydatif.....	10
d- Caractères antigéniques.....	11
i) Antigènes de surface.....	11
ii) Antigènes internes.....	13
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	13
CHAPITRE III : EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	
1- Réservoir.....	14
2- Modes de transmission.....	15
a- Chez l'animal.....	15
b- Chez l'Homme.....	15
3- Survie à l'extérieur de l'hôte.....	17
a- Survie de <i>Brucella</i> dans l'environnement.....	17
b- Survie de <i>Brucella</i> dans les produits alimentaires.....	17
c- La stabilité de <i>Brucella</i>	18
4- <i>Brucella</i> et bioterrorisme.....	18
CHAPITRE IV : POUVOIR PATHOGENE DE <i>BRUCELLA SPP</i>	
1- Physiopathologie.....	20
2- Les facteurs de virulence.....	21
a- Le système de sécrétion de type IV.....	22

b-	Le LPS.....	22
c-	Les systèmes régulateurs à deux composants TCS.....	23
d-	Le β -1,2-glucane cyclique.....	23
3-	Formes cliniques de la brucellose humaine.....	24
a-	Forme aiguë.....	24
b-	Forme subaiguë.....	25
c-	Forme chronique.....	26
d-	Forme asymptomatique.....	26
e-	Les cas de réactivation.....	27
f-	Cas particulier : la brucellose chez la femme enceinte.....	27
CHAPITRE V : DIAGNOSTIC DE LA BRUCELLOSE HUMAINE		
1-	Diagnostic non spécifique.....	28
2-	Diagnostic différentiel.....	28
3-	Diagnostic microbiologique.....	28
1)	Prélèvements.....	28
2)	Transport et précautions.....	29
3)	Fiche de renseignement.....	29
4)	Précautions lors des manipulations.....	29
5)	Méthode directe.....	30
1-	Mise en culture.....	30
i)	Hémoculture.....	30
ii)	Mise en culture des autres prélèvements.....	31
2-	Milieux et aspect des colonies.....	31
3-	Identification du genre.....	31
4-	Identification des espèces et des biotypes.....	33
i)	Agglutination.....	34
ii)	Lysotypie.....	34
iii)	Étude du métabolisme oxydatif des sucres.....	34
5-	Antibiogramme.....	35
6-	Autres examens.....	37
6)	Méthode indirecte.....	38
1)	Réactions d'agglutination.....	39
A)	La séroagglutination de Wright.....	39
B)	L'épreuve à l'antigène tamponné.....	40
2)	Réaction d'Immunofluorescence Indirecte.....	41
3)	Méthode ELISA.....	42
4)	L'intradermoréaction à la mélitine.....	43
4-	Communauté antigénique.....	44
CHAPITRE VI : TRAITEMENT DE LA BRUCELLOSE		
1-	Les molécules antibiotiques.....	45
2-	Le suivi du malade.....	48
3-	Antigénothérapie.....	48
CHAPITRE VII : PROPHYLAXIE DE LA BRUCELLOSE		
1-	Prophylaxie animale.....	49
2-	Prophylaxie humaine.....	50
a-	Chez la population générale.....	50
b-	Chez les professionnels d'agriculture et vétérinaires.....	51
c-	Chez les professionnels de santé.....	51

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE.....	
CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE STATISTIQUE DE LA BRUCELLOSE ANIMALE	
1- Dans le monde.....	52
2- En Afrique sub-saharienne.....	52
3- Au Maghreb.....	53
4- En Algérie.....	53
5- Dans la wilaya de Blida.....	54
CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE STATISTIQUE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE	
1- Dans le monde.....	56
2- En Afrique sub-saharienne.....	56
3- Au Maghreb.....	57
4- En Algérie.....	57
5- Dans la wilaya de Blida.....	60
CHAPITRE III : QUESTIONNAIRE SUR LA CONNAISSANCE DE LA BRUCELLOSE PAR LA POPULATION GENERALE ET LES COMPORTEMENTS A RISQUE.....	64
CONCLUSION.....	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
PLAN DES ANNEXES	
ANNEXES	
RESUME ET MOTS CLES	

GLOSSAIRE

- **Anthropozoonoses** : correspondent aux pathologies qui se transmettent exclusivement des animaux vertébrés, aux humains.
- **Atteinte méningo-myélo-radulaire** : atteinte des méninges, de la moelle épinière et des racines des nerfs crâniens ou rachidiens.
- **Bursite** : Inflammation aiguë ou chronique d'une bourse séreuse.
- **Camélidés** : sont des mammifères artiodactyles. Les espèces vivantes du genre sont le dromadaire et le chameau de Bactriane, en Afrique et en Asie, et le lama, l'alpaga, le guanaco et la vigogne en Amérique.
- **Envenimation** : Pénétration de venin dans l'organisme à la suite de la morsure ou de la piqûre d'un animal ; ensemble des phénomènes pathologiques qui en résultent.
- **Enzootie** : maladie épidémique, qui n'atteint que les animaux d'une seule localité ou d'une seule exploitation, soit en permanence, soit à certaines époques. (S'oppose à épizootie.)
- **Epizootie** : maladie frappant, dans une région plus ou moins vaste, une espèce animale ou un groupe d'espèces dans son ensemble.
- **Equidés** : forment la famille de mammifères comprenant actuellement trois groupes d'espèces : les chevaux, les ânes, et les zèbres. Toutes font partie du genre Equus.
- **Erythème noueux** : L'érythème noueux est une dermo-hypodermite septale. La lésion élémentaire est une noueure : c'est-à-dire un nodule ferme enchâssé dans la peau, rond, sensible à la palpation, parfois rouge, et chaud.
- **Fimbria** : (fimbriae au pluriel), les fimbriae sont des appendices protéiques (constituées de sous unités de piline organisées en hélice formant les filaments), présents chez de nombreuses bactéries Gram-négatives qui sont plus fins et plus courts que ne le sont les flagelles. Ils ne sont pas capables de rotation et ne présentent pas de corps basal complexe.
- **Hygroma** : Inflammation, aiguë ou chronique, d'une bourse séreuse distendue par un exsudat.
- **Incidence** : est une mesure du risque pour un individu de contracter une pathologie pendant une période d'année.
- **Infiltrat pulmonaire labile** : Présence d'opacités fugaces et bénignes apparaissant à la radiographie des poumons.
- **Irido-cyclite** : c'est une inflammation, aiguë ou chronique, de l'iris.
- **Mouvement athétosique** : C'est un mouvement lent, ondulatoire. Il intéresse préférentiellement les extrémités des membres où il est caractérisé par une combinaison

quelconque des mouvements plus ou moins continus, lents, serpentiformes, de flexion, extension, abduction et adduction.

- **Olécranien** : en anatomie humaine relatif à la partie saillante du cubitus correspondant à la région postérieure du coude.
- **Périplasme** : le périplasme désigne l'espace situé entre les deux barrières perméables sélectives que sont la membrane cytoplasmique (ou membrane interne) et la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif, aussi appelé bactéries didermes. Cette zone de l'enveloppe bactérienne, aussi appelé espace périplasmique, contient une fine paroi constituée de peptidoglycane (ou muréine).
- **Prévalence** : est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné, elle s'exprime en%.
- **Pyodermite** : Toute infection cutanée purulente : furoncle, impétigo, sycosis, etc.
- **Radeau lipidique** : Un radeau lipidique (en anglais, lipid raft) ou raft lipidique est un microdomaine de la membrane plasmique, riche en cholestérol et en sphingolipides mais pauvre en DHA (Acide DocosaHexaénoïque). Il se caractérise par sa faible densité (flottabilité sur un gradient de densité) et son insolubilité dans des détergents doux, d'où l'autre nom technique parfois utilisé : detergent-resistant membrane.
- **Rémittent** : qui entre dans une période de calme momentané.
- **Rotulien** : qui concerne l'os mobile de forme triangulaire joint au fémur et placé en avant de l'articulation du genou.
- **Ruminant** : Un ruminant est un mammifère herbivore polygastrique dont la digestion a totalement ou partiellement lieu au travers d'un processus de remastication de l'alimentation après son ingestion.
- **Sarcoïdose** : Maladie systémique chronique d'étiologie inconnue, caractérisée histologiquement par une réaction inflammatoire granulomateuse formée de cellules épithélioïdes et géantes non nécrosantes.
- **Sexe ratio** : rapport des sexes ou rapport de masculinité, est le rapport du nombre de males et de femelles au sein d'une espèce à reproduction sexuée.
- **Spondylodiscite** : Inflammation conjointe d'une vertèbre et des disques intervertébraux sus ou sous-jacents.
- **Ténosynovite** : Inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale.
- **Tularémie** : Maladie infectieuse due à *Francisella tularensis*, qui atteint essentiellement les animaux, en particulier les rongeurs sauvages. L'homme est infecté par des piqûres de tiques ou de taons, ou par le contact direct avec des animaux infectés. Il s'agit d'une zoonose.

- **Ultrason** : onde mécanique et élastique, qui se propage au travers de supports fluides, solides, gazeux ou liquides.
- **Uvéite** : inflammation de la membrane vasculaire du globe oculaire.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taxonomie du genre <i>Brucella</i>	7
Tableau 2 : Lysotypie des différentes espèces du genre <i>Brucella</i>	10
Tableau 3 : Oxydation des 12 substrats recommandés par les espèces et biotypes du genre <i>Brucella</i>	11
Tableau 4 : Réservoirs des espèces de <i>Brucella</i> et leur pathogénicité pour l'homme.....	15
Tableau 5 : Temps de survie de <i>Brucella</i> dans différents milieux.....	17
Tableau 6 : Caractéristiques différentielles des espèces du genre <i>Brucella</i> et leurs biotypes...35	
Tableau 7 : Valeurs critiques des CMI pour <i>Brucella spp</i>	37
Tableau 8 : Valeurs limites des CMI des souches de référence utilisées pour le contrôle de qualité des CMI de <i>Brucella spp</i>	37
Tableau 9 : Intérêt des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose.....	44
Tableau 10 : Activité des principaux antibiotiques.....	46
Tableau 11 : Principaux antibiotiques prescrits au cours de la brucellose.....	47
Tableau 12 : Propositions thérapeutiques.....	48
Tableau 13 : Les cas déclarés de brucellose humaine dans la wilaya de Blida entre 2006 et 2015.	61
Tableau 14 : Répartition par sexe des cas déclarés dans la Wilaya de Blida.....	62
Tableau 15 : Répartition des cas humains brucelliques de la Wilaya de Blida en fonction de l'âge.....	62
Tableau 16 : Tableau récapitulatif des résultats du questionnaire auprès de la population générale (200 personnes).....	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La coloration de GRAM de <i>Brucella canis</i>	8
Figure 2 : Schéma structural du lipopolysaccharide (LPS) de <i>Brucella spp.</i> (Cardoso et al. 2006).....	12
Figure 3 : Proportions quantitatives des antigènes A et M chez les principales espèces de <i>Brucella</i>	12
Figure 4 : Les différents réservoirs de <i>Brucella spp</i> et ses modes de transmission.....	16
Figure 5 : Pathogénie de <i>Brucella</i>	20
Figure 6 : Représentation schématique des évènements majeurs de la réponse immunitaire de l'hôte.....	21
Figure 7 : Représentation schématique de l'invasion <i>Brucella</i> dans le tube digestif.....	22
Figure 8 : Milieu Castaneda.....	29
Figure 9 : Bouillon citraté.....	29
Figure 10 : Hémo-culture aérobie sur Bact'Alert®.....	30
Figure 11 : Aspect des colonies sur la gélose au sang cuit.....	31
Figure 12 : Aspect des colonies sur la gélose trypticase soja.....	32
Figure 13 : Aspect des colonies sur <i>Brucella</i> agar.....	32
Figure 14 : Image correspondant au bouillon trypticase soja.....	32
Figure 15 : Aspect des colonies sur milieu de Farrell.	33
Figure 16 : Morphologie de <i>Brucella spp</i>	33
Figure 17 : Image correspondant à une PCR.....	38
Figure 18 : Cinétique d'évolution des anticorps.....	38
Figure 19 : Sérums + et Sérum -.....	39
Figure 20 : Exemple d'une SAW.....	40
Figure 21 : Réaction de rose Bengale.....	41
Figure 22 : Représentation schématique d'une IFI.....	42
Figure 23 : Plaque d'ELISA.....	43
Figure 24 : Choix d'une stratégie de lutte contre la brucellose.....	50
Figure 25 : Répartition géographique de la brucellose animale (année 2009).....	52
Figure 26 : Incidence annuelle des cas déclarés des animaux de la Wilaya de Blida.....	54
Figure 27 : Incidence mensuelle des cas déclarés des animaux de la Wilaya de Blida.....	55
Figure 28 : Incidence mondiale de brucellose humaine.....	56
Figure 29 : Répartition des cas de brucellose en fonction du sexe (2004-2015).....	58
Figure 30 : Répartition des cas de brucellose en fonction du mode de contamination (2004-2015).....	59
Figure 31 : Incidence mensuelle de la brucellose humaine en Algérie année 2015.....	59
Figure 32 : Nombre de cas de brucellose humaine en Algérie (2004-2010).....	60
Figure 33 : Incidence annuelle des cas de brucellose humaine dans la Wilaya de Blida.....	61
Figure 34 : Le sexe ratio dans la Wilaya de Blida	62
Figure 35 :Tranches d'âge des cas brucelliques au niveau de la Wilaya de Blida	63
Figure 36 : Carte géographique de la wilaya de Blida	66
Figure 37 : Consommation des produits laitiers non pasteurisés.....	68
Figure 38 : Nature des produits laitiers non pasteurisés consommés.....	68
Figure 39 : Consommation des enfants des produits laitiers non pasteurisés.....	69

Figure 40 : Dangersité de la consommation des produits laitiers non pasteurisés.....69
Figure 41 : Connaissance de brucellose.....70

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

Ag : antigène.

ASS : Afrique sub-saharienne.

BCV : Brucella-containing vacuole.

Bk : le phage Berkerley.

CC : Centimètre Cube.

CMI : concentration minimale inhibitrice.

CRFO : Centre de ressourcement de famille d'Outaouais.

DCE : Dose Courante d'Epreuve.

DSV : Direction des Services Vétérinaires.

EAT : Epreuve à l'Antigène Tamponné.

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbant Assay.

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations, en français c'est l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FC : Fixation du complément.

Fi : le phage Firenze.

GSC : Gélose au sang cuit.

GSF : Gélose au sang frais.

IFI : Immunofluorescence Indirecte.

Ig A : Immunoglobuline A.

Ig G : Immunoglobuline G.

Ig M : Immunoglobuline M.

IPA : Institut Pasteur d'Algérie.

Iz : le phage Izatnagar.

KDO: 2-KETO-3-DEOXY-OCTANOATE.

LPS: Lipopolysaccharide.

LPS R: Lipopolysaccharide Rough.

LPS S: Lipopolysaccharide Smooth.

MDO : maladie à déclaration obligatoire.

OIE : Office International des Epizooties, dont le nom a changé en Organisation mondiale de la santé animale.

OMS : l'Organisation mondiale de la Santé.

ONPG : L'orthonitrophényl- β -galactoside.

PCR : Polymérase Chain Reaction.

PI : fraction Phénol Insoluble.

R: Rough, rugueux.

R/C: Rough/canis specific.

R/O: Rough/ ovis specific.

S: Smooth, lisse.

SAW: Séroagglutination de Wright.

SDA : Sabouraud Dextrose Agar (Gélose de SABOURAUD Dextrose).

T4SS : The type IV secretion system (système de sécrétion de type IV).

Tb : le phage Tbilissi.

TNF: tumor necrosis factor.

TSA : gélose trypticase soja.

UFC : Unité Formant Colonies.

UI : Unités Internationales.

Wb : le phage Weybridge.

INTRODUCTION

La brucellose, également appelée fièvre de Malte, fièvre sudoro-algique, fièvre ondulante, mélitococcie ou fièvre méditerranéenne est une maladie infectieuse, contagieuse qui touche de nombreuses espèces animales mais également l'homme. Elle est due à des coccobacilles du genre *Brucella*.

La brucellose a été décrite pour la première fois en 1859, sur l'île de Malte, par un médecin anglais nommé Marston. Il s'agit d'une anthroozoonose transmise à partir de diverses espèces animales à l'homme qui est un hôte accidentel, soit par voie cutanéomuqueuse (contact avec un animal infecté ou un objet contaminé) soit par voie digestive (ingestion d'aliments contaminés tels produits lactés, fromages...).

Cette maladie demeure endémique dans le Bassin méditerranéen, le Moyen Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique latine et en Algérie où on a connu une élévation importante dans le nombre de cas de brucellose humaine depuis l'année 2004 avec un maximum de plus de 900 cas en 2007 puis une régression progressive jusqu'à 2009.

La wilaya de Blida n'est pas indemne de cette zoonose, cela est lié à la consommation des produits laitiers non pasteurisés qui est très largement répandue chez la population blidéenne. Il y a eu 13 cas déclarés de brucellose humaine en 2011, 7 cas en 2014 et 1 cas en 2015.

OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL

- 1- Exposer l'épidémiologie de la brucellose animale et ses particularités en Algérie et à Blida avec des données récentes.
- 2- Exposer l'épidémiologie de la brucellose humaine et ses particularités en Algérie et à Blida avec des données récentes.
- 3- Discuter un questionnaire sur la connaissance de la brucellose par la population générale et les comportements à risque.

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : DEFINITIONS ET GENERALITES

1- Définitions

a- Zoonose

Le terme « zoonose » a été créé au XIX^e siècle, à partir du grec *zôon*, « animal » et *nosos*, « maladie », par *Rudolf Virchow*. [65]

Selon l'OMS : « *On appelle zoonose toute maladie ou infection qui est transmissible naturellement depuis les animaux vertébrés vers l'espèce humaine et vice-versa* ».

Les *anthropozoonoses* correspondent aux pathologies qui se transmettent exclusivement des animaux vertébrés, aux humains. [82]

Sont exclues du champ des zoonoses les maladies non infectieuses causées par des animaux (envenimations, allergies), les maladies infectieuses transmises artificiellement d'une espèce à l'autre (études de laboratoire). De même, les maladies communes à l'homme et à certains animaux, sans transmission inter-espèces, ne rentrent pas dans le champ des zoonoses.

L'importance sanitaire des zoonoses ne cesse de croître et environ 75 % des maladies humaines émergentes sont zoonotiques. [65]

b- Brucellose

La brucellose, également appelée **fièvre de Malte**, **fièvre sudoro-algique**, **fièvre ondulante**, **mélicoccie** ou **fièvre méditerranéenne**, est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme : on parle d'anthropozoonose. Elle est due à des coccobacilles du genre *Brucella*. [7] [43] [44] [132]

La brucellose se traduit *chez l'animal* comme une maladie d'évolution aiguë ou chronique, affectant principalement les organes de la reproduction et dont la manifestation clinique la plus fréquente est l'avortement. [44] [132]

La maladie touche les bovins, les porcs, les ovins et les caprins, les équidés, les camélidés et les chiens. Elle peut également atteindre d'autres ruminants, et certains mammifères marins.

Généralement, les animaux guérissent et réussiront à donner naissance à une descendance vivante après un premier avortement, mais ils peuvent continuer à excréter la bactérie. [151]

Les espèces les plus pathogènes pour l'homme sont : *Brucella melitensis* (transmise surtout par les caprins et les ovins), *Brucella abortus* (bovins), *Brucella suis* (porcins) et *Brucella canis* (canins). [150]

Chez l'Homme, la brucellose est une maladie à déclaration obligatoire (MDO n°16), elle est aussi, dans certaines circonstances, classée maladie professionnelle. [44] [132]

2- Historique

Selon les pays, les époques et les animaux concernés, la brucellose a successivement été nommée fièvre de Malte, fièvre ondulante, mélitococcie, fièvre méditerranéenne, maladie de Bang, avortement épizootique des bovidés ou plus simplement avortement contagieux. [113]

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte. [139]

En 1859, Allen Jeffery Marston a attribué la première description clinique fiable de la brucellose.

En 1887, David Bruce, médecin militaire à Malte, isole de rates de 4 soldats britanniques décédés d'une fièvre de Malte, l'agent responsable de la maladie. Le germe reçut le nom de *Micrococcus melitensis* en 1893.

En 1897, au Danemark, Bang extrait de l'estomac d'avortons bovins « le bacille de l'avortement épizootique de la vache », qu'il nomma *Bacillus abortus bovis*. La même année, Almroth Wright décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube.

En 1905, le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malte est décrit par Themistocles Zammit, bactériologiste maltais.

La brucellose ou fièvre de Malte est ensuite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople ... etc.

La relation entre *Micrococcus melitensis* et *B. abortus* n'est établie qu'en 1917 par Alice Evans, bactériologiste américaine, qui propose la création du genre *Brucella* (et des espèces *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*) en l'honneur des travaux de Bruce.

Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées :

En 1914, *B. suis* isolée par Traum chez des truies présentant des avortements.

En 1929 : Le bacille isolé par Traum est individualisé sous le nom de *Brucella suis* par Huddelson.

En 1930 : aux Etats Unis, Buck démontre le pouvoir protecteur de la souche non virulente *Brucella abortus* S19 sur des bovins qui sera plus tard utilisée comme vaccin pour prévenir la brucellose bovine.

En 1932 : Wilson et Miles affirment la présence d'antigènes de structure lipopolycaccharidique chez *Brucella*, appelés A et M et inégalement répartis selon les espèces.

En 1938 : La souche *B. abortus* 45/20 est testée pour la première fois comme vaccin par Mc Ewen et Priestley.

En 1953, en Nouvelle Zélande et en Australie, Buddle et Boyes identifient *B. ovis* comme la responsable des épizooties des béliers.

En 1957, *B. neotomae* espèce isolé de rats du désert (*Neotoma lepida*) dans l'Utah (États-Unis) par Stoenner et Lackman.

En 1966, *B. canis* reconnue par Carmichael comme agent d'avortements chez la chienne de race Beagle.

En fait, de nombreux mammifères terrestres constituent un réservoir potentiel pour les bactéries du genre *Brucella*.

Plus récemment, en 1994, un cas d'avortement chez un dauphin en captivité lié à une infection par des *Brucella* différentes des espèces précédemment caractérisées est rapporté en Californie (États-Unis). D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également chez d'autres mammifères marins, tel que des phoques ou des marsouins. Cette découverte a relancé l'intérêt médical pour ces bactéries, notamment depuis la description de cas probables d'infections humaines liées à ces nouvelles *Brucella*.

En 2001, Cloeckaert *et al* [26] proposent de grouper des souches de *Brucella* isolées chez des cétacés et des pinnipèdes en deux nouvelles espèces : *Brucella cetaceae* et *Brucella pinnipediae*.

En 2008 : L'espèce *B. microti* est isolée du campagnol (*Microtus arvalis*) en république tchèque.

En 2009 : l'espèce *B. inopinata* est isolée et caractérisée aux États-Unis. [44][47][72][73][110][123][136]

3- Origine de la brucellose en Algérie

L'existence de la brucellose *en Algérie* remonte au 19ème siècle.

En 1895, Cochez fait les premières descriptions de la maladie, il soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, ensuite en 1899, Legrain dans la vallée de la Soummam. [9][78]

En 1907, des recherches furent instituées sur des élevages caprins par Sergent et collaborateurs à Alger et Oran. Ces études révélèrent l'infection non seulement des caprins mais aussi des autres animaux domestiques. Le taux était élevé dans les élevages comprenant des chèvres maltaises. [75] [76] [77]

Plusieurs travaux de recherche furent entrepris de 1911 à 1956 confirmant la présence de la brucellose à l'Ouest (Oran), au Centre (Alger), à l'Est (Constantine) et même au Sud (Hoggar). [78]

Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et vaches maltaises au nord ; d'autres expliquent l'introduction de la maladie à l'ouest du pays par les caravanes marocaines.

En 1940, Mignot affirma que l'existence de cette maladie dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes. [78]
Il fallait attendre quelques années après l'indépendance, pour retrouver la première étude menée sur la brucellose bovine par Dr Benelmouffok en 1969. [6]

Aujourd'hui, cette pathologie sévit encore dans nos élevages, malgré un programme de lutte basé sur une prophylaxie sanitaire (dépistage/abattage).

4- Importance sanitaire et économique de la brucellose

La brucellose pose dans le monde entier un double problème : sanitaire et économique.

La maladie entraîne des conséquences sérieuses dans les élevages : avortements (responsables des pertes les plus importantes), mortalité, pertes en lait et en viande.

Ces pertes économiques sont très variables selon les pays, car des données très diverses doivent être prises en compte (extension de la maladie, espèces animales atteintes, valeur relative des animaux en fonction des données économiques du pays concerné, possibilités de reconstituer un cheptel sain, besoins alimentaires de la population, etc.)

Il est difficile de connaître exactement l'importance de la brucellose humaine dans le monde. Nombreux sont les pays où la brucellose humaine est mal connue des médecins et non diagnostiquée. Les formes inapparentes de la maladie sont fréquentes, surtout lorsque l'infection est due à *B. abortus* ; il arrive également souvent que la brucellose aigüe soit confondue avec une autre infection et qu'un traitement par un antibiotique, donné en aveugle, estompe les signes de la maladie. Ceci explique qu'on observe de plus en plus des lésions de brucelloses chroniques évoluant chez des sujets pour lesquels on n'avait pas la notion de brucellose aigüe antérieure.

Le coût de la maladie humaine ne peut être négligé, bien qu'il soit très difficile à évaluer puisque le nombre de cas est en général mal connu. La maladie frappe le plus souvent des hommes jeunes, dans la période de leur pleine activité professionnelle. Le traitement antibiotique des formes aiguës est long et coûteux, la convalescence est toujours longue, durant en moyenne trois mois. Les complications, le passage à la chronicité, touchant environ 10% des malades et se manifestant surtout par une asthénie physique et psychique, entraînent des incapacités de travail qui peuvent atteindre plusieurs années.

C'est pourquoi, outre les problèmes humanitaires posés par l'affection, le poids économique de la maladie humaine justifie que soient prises des mesures de prévention sans attendre l'éradication de la maladie animale. [22]

CHAPITRE II : AGENT PATHOGENE : TAXONOMIE ET CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

1- Taxonomie

Sur le plan phénotypique :

L'agent pathogène de la brucellose est une bactérie du genre *Brucella* dont la taxonomie est la suivante :

Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Alpha Proteobacteria</i>
Ordre	<i>Rhizobiales</i>
Famille	<i>Brucellaceae</i>
Genre	<i>Brucella</i>

Tableau 1 : Taxonomie du genre *Brucella*. [114](2010)

Le genre *Brucella* contient actuellement dix espèces elles-mêmes séparées en biovars :

- *Brucella melitensis* (Hughes 1893) Meyer and Shaw 1920
- *Brucella abortus* (Schmidt 1901) Meyer and Shaw 1920
- *Brucella suis* (Huddelson 1929)
- *Brucella ovis* (Buddle 1956)
- *Brucella neotomae* (Stoenner and Lackman 1957)
- *Brucella canis* (Carmichael and Bruner 1968)
- *Brucella cetaceae* (CloECKaert *et al.* 2001 ; Foster *et al.* 2007)
- *Brucella pinnipediae* (CloECKaert *et al.* 2001 ; Foster *et al.* 2007)
- *Brucella microti* (Hubalek *et al.* 2007) Scholz *et al.* 2008
- *Brucella inopinata* (De *et al.* 2008) Scholz *et al.* 2010

[42] [154]

Quatre d'entre elles sont pathogènes chez l'homme : *B. melitensis* qui est l'espèce la plus pathogène, suivie par *B. suis*, *B. abortus* et *B. canis*.

Sur le plan génomique :

Les études fondées sur l'hybridation ADN/ADN ou sur la séquence du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S ont montré que le genre *Brucella* est en fait monospécifique. Les anciennes espèces infectant les mammifères terrestres, ainsi que celles décrites récemment chez des mammifères marins, appartiennent à une espèce unique dont le nom proposé est *B. melitensis*. Les anciennes espèces sont ramenées au rang de sous espèces et les anciennes dénominations seront utilisées dans ce mémoire par soucis de simplification.

2- Caractères bactériologiques

a- Caractères morphologiques

Ce sont des petits coccobacilles, mesurant de 0,6 à 1,5 μm de long relativement rectiligne avec deux extrémités arrondies et de 0,5 à 0,7 μm de diamètre, elles apparaissent généralement isolées mais peuvent se rencontrer par paire ou en petits amas, plus rarement, disposés en courtes chaînes.

Elles sont Gram négatif immobiles mais animés de fort mouvements browniens, non *capsulées*, non sporulées et non flagellées, ne forment pas d'endospores. [39] [48] [137]



Figure 1 : La coloration de GRAM de *Brucella canis*.

b- Caractère culturaux

Les *Brucella* sont des bactéries très exigeantes hautement contagieuses poussent lentement et difficilement sur les milieux de cultures.

i) Les conditions physico-chimiques

- le pH permettant la croissance des *Brucella* varie entre 6,6 et 7,4 ; le pH optimal est de 6,8 ;
- la température de culture peut varier entre 20 et 40 °C, la température optimale se situant à 37°C ;
- les *Brucella* sont aérobies strictes. L'apport d'oxygène aux cultures favorise d'ailleurs leur croissance. Toutefois, certaines espèces nécessitent l'ajout de dioxyde de carbone pour leur culture (5-10%) comme *B. abortus*. [14] [15] [124]

ii) Les besoins nutritionnels

Les besoins nutritionnels sont complexes :

- l'ion ammonium et/ou certains acides aminés constituent une source d'azote pour les *Brucella* ;
- le glucose, le galactose, le fructose ou l'acide lactique représentent des sources de carbone ;
- les ions sodium, soufre, magnésium et fer sont indispensables, de même que les vitamines : thiamine, niacine et biotine.

iii) La culture

L'isolement direct et la culture des *Brucella* sont habituellement réalisés sur milieu solide. Cette méthode est la méthode de choix car elle facilite l'identification et l'isolement des colonies en croissance et limite la formation des mutants non lisses (rugueux) et le développement excessif de contaminants. Cependant, les milieux liquides peuvent être recommandés pour les échantillons volumineux et pour l'enrichissement. La culture des *Brucella* nécessite l'utilisation des milieux riches ; on distingue :

- **les milieux solides :**

- * gélose dextrosée au sérum (SDA) qui est généralement privilégié pour l'observation de la morphologie des colonies (**Annexe I**).
- * milieux commerciaux (gélose trypticase soja (TSA) (**Annexe II**), et la gélose tryptosée) : l'ajout de 2 à 5 % de sérum de bovin ou de cheval est nécessaire pour la croissance de souches telles que *B. abortus* biovar 2)
- * gélose au sang (**Annexe III**).

- **les milieux liquides :** bouillon trypticase soja, bouillon tryptosé (**Annexe IV**).

- **les milieux biphasiques :**

- * milieu de Castañeda : recommandé pour l'isolement des *Brucella* à partir du sang et d'autres fluides biologiques comme le lait, pour lesquels un enrichissement est souhaitable. Ce milieu est utilisé du fait de la tendance des *Brucella* à dissocier en bouillon et la présence de bactéries rugueuses peut nuire au biotypage de la souche isolée. (**Annexe V**).

- **Les milieux sélectifs :**

Ils correspondent aux milieux habituels additionnés d'antibiotiques ou antifongiques (milieu de Farrell, milieu de Kuzdas et Morse). [104] (**Annexe VI et VII**)

- **Aspect des cultures :**

Sur milieux solides, de fines colonies rondes à bords réguliers et translucides apparaissent 2 à 3 fois jours après l'ensemencement. On en distingue deux types : les colonies S (Smooth = lisse) et les colonies R (Rough = rugueuse).

Sur milieux liquides, la culture apparaît en 48 h à 4 jours et donne un trouble homogène. [124]

c- Caractères biochimiques

i) Caractère généraux du genre

Les principaux caractères biochimiques du genre sont les suivants :

- présence d'une catalase ;
- réaction oxydase +, sauf pour *B. neotomae*, *B. ovis*, et parfois *B. abortus* ;

- présence d'une uréase ;
 - présence d'une nitrate-réductase (réduction des nitrates en nitrites) sauf par *B. ovis* qu'il est nitrate réductase négative ;
 - ne produisent pas ni l'indole ni d'acétylméthylcarbinol (réaction négative de Voges-Proskauer) ;
 - pas de liquéfaction de la gélatine ;
 - réaction négative au rouge de méthyle et à l'ONPG ;
 - présence des cytochromes a, a₃, b, c et o ;
 - elles n'utilisent pas le citrate ;
- L'utilisation des sucres est lente et n'est pas décelée sur les milieux usuels car l'acidification masquée par la production d'ammoniaque. [15] [23] [124]

ii) Caractères différentiels des espèces et biovars

Après avoir identifié qu'une culture appartient au genre *Brucella*, il est important d'essayer d'établir son espèce et son biovar.

La différenciation des espèces est basée principalement sur deux propriétés ou épreuves : la lysotypie (lyse par les phages) et/ou l'oxydation métabolique (étude du métabolisme oxydatif).

a. La lysotypie :

Elle est principalement utilisée pour l'identification de l'espèce mais elle est également utile pour confirmer l'identité du genre car spécifique des *Brucella*.

Il existe de nombreux phages actifs sur *Brucella* (Tb, Fi, BK, Wb, R/O, R/C, Iz).

Le phage Tbilissi (Tb) provoque la lyse des cultures de *B. abortus* ; il est sans action sur les cultures de *B. melitensis* et n'agit qu'à très forte concentration sur *B. suis*. D'autres bactériophages ont des actions lytiques et permettent de lysotyper les différentes souches.

Phages	Tb	Wb	Iz	Type de souches
<i>B. melitensis</i>	-	PL	+	Smooth
<i>B. abortus</i>	+	+	+	Smooth
<i>B. suis</i>	-	+	+	Smooth
<i>B. ovis</i>	-	-	-	Rough R/C
<i>B. canis</i>	-	-	-	Rough R/C
<i>B. neotomae</i>	+/-	+	+	Smooth

Tableau 2 : Lysotypie des différentes espèces du genre *Brucella*. [155]

b. Les épreuves du métabolisme oxydatif :

Meyer et Cameron (1961) ont démontré que chaque espèce du genre *Brucella* avait un type caractéristique et net d'utilisation de l'oxygène sur douze substrats choisis, huit acides aminés et quatre glucides.

Les huit acides aminés sont : D, L-alanine, L-asparagine, acide L-glutamique, D, L-ornithine, D, L-citrulline, L-arginine, et L-lysine.

Les quatre substrats glucidiques sont : D-ribose, D-xylose, D-galactose, L-arabinose. [15] [23] [124]

	Acides aminés								Glucides			
	D- alanine	L- alanine	L- asparagine	L- glutamate	DL- ornithine	DL- citrulline	L- arginine	L- lysine	L- arabinose	D- galactose	D- ribose	D- xylose
<i>B. abortus</i> type 1-9	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	±
<i>B. melitensis</i> types 1-3	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B. suis</i> type 1	±	±	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>B. suis</i> type 2	-	-	±	+	+	+	+	-	+	±	+	+
<i>B. suis</i> type 3	+	±	-	±	+	+	+	+	-	-	+	±
<i>B. suis</i> type 4	+	-	-	±	+	+	+	+	-	-	+	-
<i>B. neotomae</i>	+	±	+	+	-	-	-	+	+	+	±	±
<i>B. ovis</i>	+	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B. canis</i>	+	±	-	+	+	+	+	+	±	±	+	-

Tableau 3 : Oxydation des 12 substrats recommandés par les espèces et biotypes du genre *Brucella*. [61]

+ = oxydé par toutes les souches.

- = oxydé par aucune souche.

± = oxydé par certaines souches.

d- Caractères antigéniques [98] [99]

Les connaissances sur la structure antigénique des *Brucella* ont été améliorées grâce à de nombreuses études fondées sur des procédés physiques (ultrasons) ou sur l'analyse par immunoélectrophorèse et immunodiffusion des extraits de cellules.

La membrane externe est principalement constituée de phospholipides, de protéines et de LPS. La majorité des antigènes de *Brucella* sont communs à toutes les souches, à l'exception des lipopolysaccharides (LPS) qui diffèrent entre les souches lisses et rugueuses et des protéines de la membrane externe qui présentent des variantes entre les espèces.

i) Antigènes de surface

On distingue donc deux formes différentes du LPS chez *Brucella* :

Le LPS-R : pour les *Brucella* Rough (R) caractérisées par un aspect rugueux des colonies. Il est retrouvé chez *Brucella ovis* et *Brucella canis*. Ces deux espèces possèdent un antigène R, responsable des réactions antigéniques croisées, notamment avec *Bordetella bronchiseptica* et certaines souches de *Pasteurella multocida*. [126]

Le LPS-S : pour les *Brucella* Smooth (S) caractérisées par un aspect lisse des colonies poussant à la surface de milieux solides. Il est retrouvé chez *B.abortus* et *B.suis*. Ces bactéries expriment des antigènes A et M responsables également de réactions croisées. [25]

Le LPS-S est constitué de trois entités : le lipide A, le noyau (chaîne courte de glucide) et la chaîne O (appelée aussi antigène O : chaîne polysaccharidique longue), alors que le LPS-R ne contient pas la chaîne O.

Le lipide A enchâssé dans la membrane externe, représente la partie proximale du LPS, le noyau sa partie médiane, et la chaîne O sa partie distale « libre » dans le milieu extérieur.

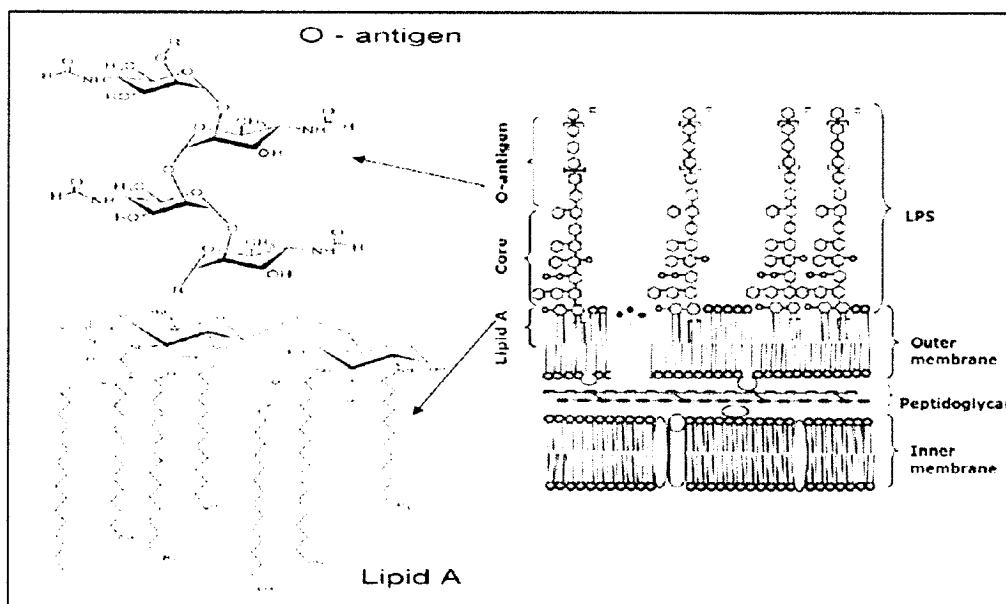


Figure 2 : Schéma structural du lipopolysaccharide (LPS) de *Brucella* spp. (Cardoso et al., 2006). [98]

La partie glucidique du LPS-S est porteuse des épitopes A (pour *B.abortus*) et M (pour *B.melitensis*). Wilson et Miles ont, par leurs travaux, quantifié ces antigènes pour les souches précitées : l'antigène A prédomine dans certains biotypes de *B.abortus*, l'antigène M prédomine chez *B.melitensis*, A et M sont en quantité intermédiaires chez *B. suis*.

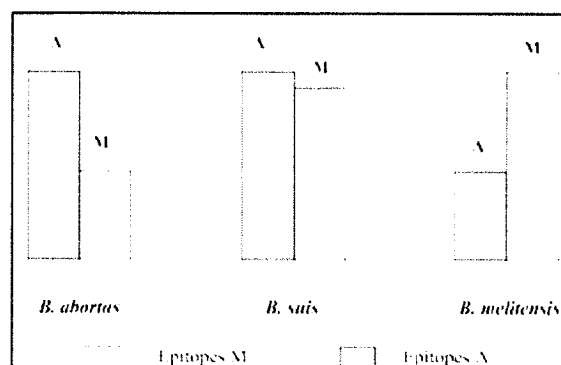


Figure 3 : Proportions quantitatives des antigènes A et M chez les principales espèces de *Brucella*. [99]

Plusieurs rôles biologiques sont associés à la chaîne O comme la protection vis-à-vis de la lyse médiée par le complément, ou encore la survie et la réplication de *Brucella* chez l'hôte.

La différence de composition des complexes LPS sont les supports des principaux antigènes de surface. [99]

ii) Antigènes internes

Les antigènes internes sont issus suite à une analyse d'extraits solubles de *Brucella* à l'aide d'épreuves d'immunoprécipitation permet de dénombrer entre 1 et 9 antigènes protéiques intracellulaires, dont A1, A2, A3, A4, B1, B2 et C.

Ils induisent chez l'animal une réponse à la fois humorale et cellulaire.

L'antigène A2 a été identifié comme étant une glycoprotéine de haut poids moléculaire relativement stable à la chaleur. Il permet la différenciation entre animaux vaccinés et animaux infectés par des techniques d'immunodiffusion et d'immunoélectrophorèse.

e – Sensibilité aux antibiotiques

La bactérie : *Brucella* est sensible aux antibiotiques qui correspondent à deux exigences :

- 1- Avoir une activité in vivo (intra et extra cellulaire).
- 2- Avoir une action synergique avec les autres antibiotiques qui leur sont associés.

Brucella est sensible aux cyclines, qui représentent la base du traitement.

Les molécules les plus utilisées en antibiogramme : la Doxycycline, la Minocycline.

On note la CMI (Concentration minimale inhibitrice) de la doxycycline est 0.01-0.25.

Brucella est naturellement résistante aux antibiotiques suivants :

- La Polymyxine B.
- La Bacitracine.
- La Cycloheximide.
- Acide Nalidixique.
- La Nystatine.
- La Vancomycine.

CHAPITRE III : EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

1- Réservoir

De nombreuses espèces animales sont des réservoirs de *Brucella*, les animaux d'élevage sont les principaux réservoirs mais des bactéries se sont étendues à certains mammifères sauvages et marins.

Les ovins et caprins sont contaminés par *B. melitensis*, c'est l'espèce de *Brucella* la plus courante, la plus pathogène et la plus invasive pour l'homme (responsable de 80% des brucelloses humaines, surtout dans le Bassin méditerranéen et le Moyen-Orient) ; les bovins par *B. abortus* (Ubiquitaire), les suidés par *B. suis* (Amérique du Nord et au centre de l'Europe), les canidés par *B. canis* et les rongeurs par *B. neotomae*.

Des souches de *Brucella* ont également été isolées dans d'autres espèces domestiques (camélidés, buffle d'eau, renne, yack, etc.), dans de nombreuses espèces de ruminants, suidés et carnivores sauvages terrestres (bison, cerf, lièvre, caribou, sanglier...), et chez des mammifères marins en particulier des cétacés (dauphins, marsouins), des pinnipèdes (phoques, otaries, morses) et des loutres (vivant dans les mers et océans entourant l'Europe et l'Amérique du Nord (océans Atlantique et Pacifique, mer du Nord, mer Méditerranée).

Certains poissons de rivières (Barbue) ont pu être infectés par *B. melitensis* biovar 3, suggérant une source alimentaire de contamination des mammifères marins. [48] [123]

Un cycle infectieux entre animaux domestiques et sauvages existe, ces derniers peuvent constituer des réservoirs de germes non négligeables. Cette zoonose peut atteindre à peu près tous les animaux domestiques et sauvages. On ne connaît pratiquement pas d'espèce animale résistante à l'infection par *Brucella* et c'est évidemment la raison de la dispersion mondiale de la maladie.

Les animaux infectés émettent des substances contaminées dans l'environnement (contenu de l'utérus gravide, sécrétions vaginales, urine, lait, sperme, produits de suppuration, fèces). L'excrétion des brucelles par les animaux infectés peut durer très longtemps, notamment chez les caprins et les bovins. [40]

Espèce	Biovars	Réservoir	Pathogénicité pour l'Homme
<i>B. melitensis</i>	1-3	Caprins, ovins, camélidés	Très forte
<i>B. abortus</i>	1-6 ; 9	Bovins, camélidés, yacks, buffles	Forte à très forte
<i>B. suis</i>	1-5	Suidés (1-3), lièvres(2), caribous et rennes(4), rongeurs sauvages (5)	Forte pour les biovars 1 et 3, modérée pour le biovar 4, faible pour le biovar 2 et inconnue pour le biovar 5
<i>B. canis</i>	-	Canidés	Faible
<i>B. ovis</i>	-	Ovins	Non pathogène
<i>B. neotomae</i>	-	Rongeurs	Inconnue
<i>B. pinnipediae</i> et <i>B. cetaceae</i>	-	Baleine, dauphins, phoques, morses	Forte pour certaines espèces, inconnue pour les autres

Tableau 4 : Réservoirs des espèces de *Brucella* et leur pathogénicité pour l'homme. [35]

2- Modes de transmission

a- Chez l'animal

Il existe une **transmission directe** :

- Par transmission foeto-maternelle.
- Par voie génitale.
- Par voie digestive par absorption d'un aliment contaminé (lait, placenta...).

Et une **transmission indirecte** :

- Par contact avec un élément de l'environnement contaminé par les matières virulentes : Aérosol, végétaux, terre. [28]

b- Chez l'Homme

Du fait de ses activités de travail, de loisir ou familiales, l'Homme peut se trouver en contact avec du matériel contaminé de nature très divers expliquant des modes de contamination multiples.

➤ **Contamination directe** : Elle concerne surtout les professionnels qui manipulent et entretiennent les animaux vivants (berger, tondeurs, trayeurs, vétérinaires...), ou morts (équarisseurs, bouchers, personnel de laboratoire...).

Le passage du germe se fait par **voie transcutanée** à la faveur d'une plaie ou d'une excoriation lors de la manipulation d'animal infecté ou de ses produits (laine, viande, lait, placenta...).

Il est aussi possible que les contaminations se fassent par **voie conjonctivale, nasale** ou encore **respiratoire** à partir des poussières en suspension dans l'air.

- **Contamination indirecte** : Elle est constituée par la **voie digestive** le plus souvent après ingestion de lait ou de fromage au lait de vache cru (*Brucella* peut y survivre 3 à 8 semaines), ou de brebis (où elle survit 4 à 6 semaines).

La contamination peut aussi se faire après ingestion de légumes frais souillés par du fumier contaminé. [45]

Très rarement, consommation de viande peu cuite ou de salaisons. Ces faits expliquent la contamination des citadins.

- **Contamination accidentelle** : Là aussi les professionnels sont les plus exposés ; que ce soient les vétérinaires qui se contaminent avec le vaccin vivant, les produits d'avortements ou de mise bas, ou encore le personnel de laboratoire en manipulant les échantillons de sang ou d'avortons. [45]

- **Contamination interhumaine** :

* **Fœto-maternelle** : ce mode de contamination pourrait se faire pendant la vie fœtale par la déglutition de liquide amniotique contaminé, par voie transplacentaire, par le sang du cordon ombilical, ou enfin pendant l'accouchement lors du passage de la filière génitale.

***Allaitement** : La bactérie a pu être isolée dans le lait maternel, apportant ainsi la preuve d'une possible contamination de l'enfant lors de l'allaitement.

***Sexuelle** : ce mode longtemps nié paraît tout à fait possible comme le rapporte différents auteurs. Lindberg [55], dans son observation en 1989, où un couple de suédois chez lequel le mari fut contaminé lors de vacances en Espagne, alors que son épouse le fut plus de 9 mois après, l'auteur ne retient qu'une source de contamination possible, celle de la voie sexuelle.

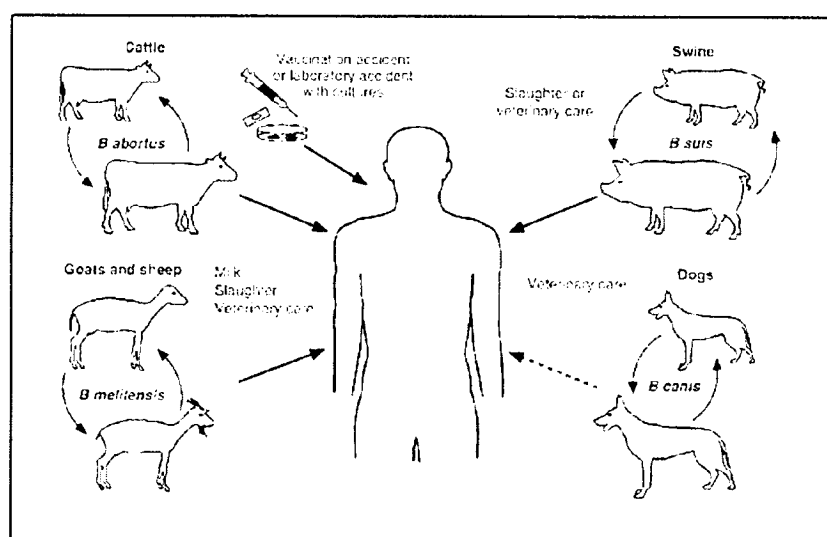


Figure 4 : Les différents réservoirs de *Brucella spp* et ses modes de transmission.

3- Survie à l'extérieur de l'hôte

a- Survie de *Brucella* dans l'environnement

La survie de *Brucella* est influencée par différents éléments tels que la température, le pH ou encore l'humidité. Ainsi la survie dans des conditions sèches semble difficile, elle est en revanche favorisée en conditions humides et à basse température.

-La survie de *Brucella* dans l'eau est de plusieurs mois à des températures variant entre 4 et 8 °C, 2ans et demi à 0°C et plusieurs années dans des tissus ou milieux congelés.

-La survie est également possible plus de 60 jours en sol humide et plus de 144 jours à 20°C et à 40% d'humidité relative.

-La survie peut atteindre 30 jours dans l'urine ; 75 jours dans les avortons, 120 jours dans les déjections et plus de 200 jours dans les exsudats utérins.

-Elle peut survivre dans le lisier et ce durant 7 à 8 mois,

- Dans le sang conservé à +4°C elle peut vivre jusqu'à 180 jours.

Milieu	Température / conditions	Temps de survie
Rayonnement solaire direct	< 31 °C	4h 30
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
Urine	37.5°C	16 heures
	8°C	6 jours
Fumier	Eté 25°C	1 jour 1 mois
Purin	Hiver (-3 à 8°C) Eté - hiver	2 mois - 1 an 3- 6 mois
Laine	En entrepôt	4 mois
Foin		Quelques jours à quelques mois
Poussières de rue Barrière d'enclos ou sol en bois		3 à 44 jours 4 mois
Pâtture	Ensoleillée	15 jours
	Ombragée	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

Tableau 5 : Temps de survie de *Brucella* dans différents milieux.

b- Survie de *Brucella* dans les produits alimentaires

La survie de *Brucella* dans le lait et les produits laitiers dépend de nombreux paramètres tels que le type et l'âge du produit considéré.

L'humidité du milieu, la température, les variations de pH, l'humidité du produit, l'activité biologique des autres bactéries présentes et les conditions de stockage influent aussi sur sa survie.

- Dans le lait cru, la survie de *Brucella* est de 24 h à 25-37 °C, 48 h à 8°C et 2.5 ans à -40°C.
- Dans du lait même fermenté ; elle peut persister plusieurs jours. [59] [106]
- La survie dans les fromages fermentés affinés semble assez courte. On ne connaît pas le temps de fermentation minimal nécessaire à leur destruction totale, mais on estime classiquement que trois mois sont suffisants. [1]
- Dans les fromages à pâte molle, la fermentation strictement lactique et relativement courte augmente le temps de survie de *Brucella*.
- Plusieurs mois dans la viande congelée. [136]

La disparition de la bactérie dans le beurre, le yogourt est liée en partie à l'acidification du produit au cours de sa transformation ou de sa maturation. [41]

c- La stabilité de *Brucella*

Les espèces de *Brucella* sont sensibles à la température, à l'humidité et au pH.

- **Température** : la pasteurisation (63 °C - 30 minutes, 72 °C - 15 secondes) est un traitement thermique efficace pour les *Brucella*.

- **Désinfectants** : les *Brucella* sont sensibles à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium, éthanol à 70 %, solutions d'iode et d'alcool, glutaraldéhyde, formaldéhyde mais sont considérées comme peu sensibles aux ammoniums quaternaires.

- Les *Brucella* sont sensibles aux radiations ionisantes à des doses stérilisantes à condition de veiller à ce que l'exposition soit complète.

4- *Brucella* et bioterrorisme

- **Définition** : Le bioterrorisme consiste en l'utilisation ou la menace d'utilisation de virus, de bactéries, de champignons, de toxines ou de micro-organismes dans le but de provoquer intentionnellement une maladie ou le décès d'êtres humains, d'animaux ou de plantes. Les agents biologiques sont habituellement disséminés par aérosol (inhalés ou avalés). Les *Brucella* sont classées dans le groupe III de risque biologique pour l'Homme ou l'animal et sont inscrits sur la liste des agents potentiels de bioterrorisme (groupe B, agents de seconde priorité).

Quatre d'entre elles sont pathogènes chez l'homme : *B. melitensis*, suivie de *B. suis*, *B. abortus bovis* et *B. canis*. Ces quatre espèces pathogènes sont classées dans le groupe 3 de l'arrêté du 18 juillet 1994 (agents pathogènes pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour le travailleur, pour lesquels il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace).

- **Un aérosol infectant** : L'intérêt des *Brucella* comme arme biologique réside dans le fait qu'une transmission aérosolisée est possible, comme cela a été rapporté, par exemple, au cours de contaminations humaines lors d'avortements d'animaux infectés ou d'aérosolisation dans

les laboratoires. La bactérie est hautement contagieuse par pénétration à travers les muqueuses comme les conjonctives, l'oropharynx, le tractus respiratoire ou une abrasion cutanée. Il a été estimé que 10 à 100 bactéries étaient suffisantes pour constituer un aérosol infectant pour l'homme.

Les *Brucella* sont sensibles à la chaleur et à la plupart des produits désinfectants, mais peuvent survivre dans l'environnement pendant deux ans au maximum dans certaines conditions, constituant ainsi un risque de contamination animale ou humaine.

- **La menace** : En 1954, *B. suis* a été le premier agent infectieux transformé en arme par les États-Unis. Plusieurs autres pays (y compris le Royaume-Uni) ont transformé cet agent en arme ou sont suspectés de l'avoir fait, bien que, à notre connaissance, cet agent n'ait jamais été utilisé comme arme biologique. Néanmoins, les *Brucella*, et particulièrement *B. melitensis* et *B. suis*, sont considérées comme des agents peu susceptibles d'être utilisés comme arme biologique.

- **L'importance du risque** : l'incubation est longue, la plupart des infections sont asymptomatiques et la mortalité est peu élevée. Toutefois, l'agent pourrait être utilisé plutôt comme agent incapacitant, car la maladie qu'il provoque est associée à une morbidité élevée combinée à une maladie prolongée.

CHAPITRE IV : POUVOIR PATHOGENE DE *BRUCELLA SPP*

1- Physiopathologie

Les *Brucella* possèdent un développement intracellulaire facultatif. Elles ont mis en place des mécanismes de défenses leur permettant de contourner la réponse immunitaire de l'hôte.

L'infection peut se faire par les muqueuses. Les bactéries envahissent alors les cellules épithéliales comme les cellules M des plaques de Peyer [107]. Ainsi, les *Brucella* peuvent entrer par les voies digestives ou respiratoires.

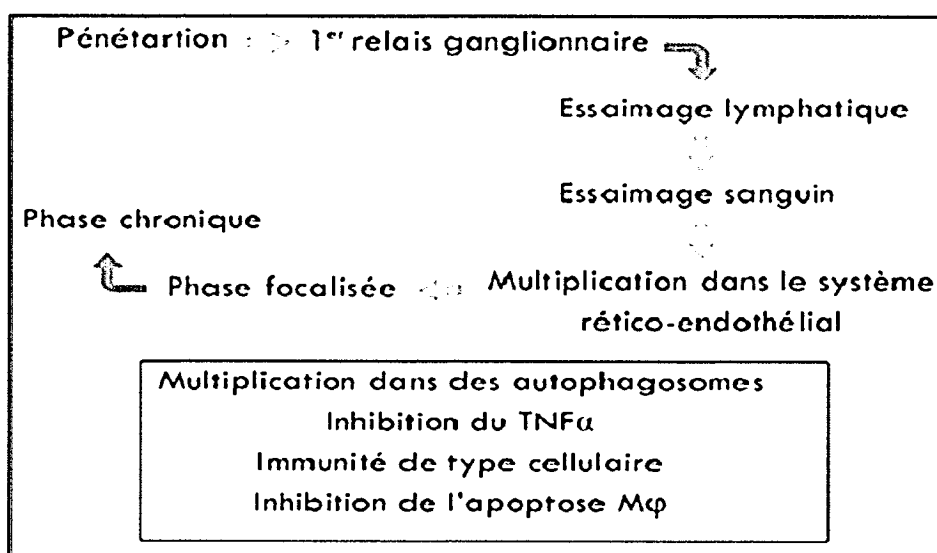


Figure 5 : Pathogénie de *Brucella*.

À partir de sa porte d'entrée, muqueuse ou digestive, *Brucella* gagne le relais ganglionnaire lymphatique le plus proche et s'y multiplie. La durée de cette phase, phase d'incubation cliniquement muette, dure de 5 jours à 3 semaines.

Du relais ganglionnaire initial, *Brucella* gagne la circulation sanguine en déterminant une septicémie dite « lymphatique ». Dès lors, tous les tissus et organes riches en trame réticuloendothéliale (ganglions, rate, foie, moelle osseuse, testicules...) vont être colonisés par la bactérie. L'inoculum bactérien se trouve alors partagé en deux parties, l'une circulante, extracellulaire, qui tend à se réduire lentement, l'autre qui s'amplifie et qui infecte à la fois les cellules phagocytaires et les non phagocytaires.

Les lésions fondamentales caractéristiques de la brucellose sont médiées par les cytokines. Celles-ci sont observées essentiellement dans les tissus osseux, hépatique, splénique.

Ces lésions sont constituées de granulomes limités par des cellules épithélioïdes disposées en couronne, certaines pouvant se transformer en cellules géantes multinucléées. Les lymphocytes et les plasmocytes disposés alentour donnent à l'ensemble un aspect tuberculoïde (granulome de Bang).

Exceptionnellement, ces granulomes, en fusionnant, vont former des lésions macroscopiques dont le centre contient un véritable caséum, la coque périphérique renfermant des lésions granulomateuses.

L'organisme infecté par *Brucella* élabore une réponse humorale avec synthèse d'anticorps, d'abord immunoglobuline (Ig) M, puis IgA et IgG. Ces derniers persistent longtemps. Ces anticorps n'ont probablement que peu d'effet protecteur mais sont utiles comme témoins diagnostiques.

La participation importante des lymphocytes T à la réponse immune a pour corollaire l'apparition d'une sensibilisation, avec phénomène d'hypersensibilité retardée. Celle-ci peut être à l'origine de réactions caractéristiques de la phase tardive de la brucellose (patraquerie, phénomène d'allure allergique ou anaphylactoïde). Cette sensibilisation des lymphocytes-mémoire a été mise à profit dans l'intradermoréaction effectuée avec les antigènes protidiques de *Brucella* (intradermoréaction à la mélitine).

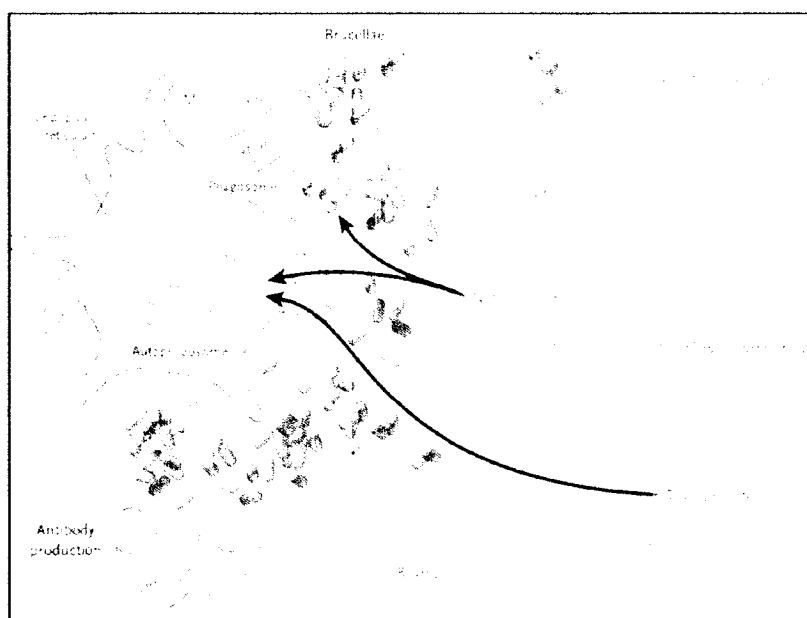


Figure 6 : Représentation schématique des événements majeurs de la réponse immunitaire de l'hôte.

2- Les facteurs de virulences

Les mécanismes de pathogénicité de *Brucella* ne sont pas encore totalement connus. Ces bactéries ne possèdent pas des facteurs de virulence classiques comme la capsule, les fimbriae ou des exotoxines [74], cependant ils expriment un ensemble de facteurs pour assurer leur pleine virulence. [93] [120] [121]

Le potentiel pathogène de *Brucella* est fortement tributaire de sa capacité à entrer et à survivre dans les cellules hôtes. Les brucelles assurent leur réplication par la biogenèse d'une vacuole de réplication issue du réticulum endoplasmique (ER) appelée *Brucella*-containing vacuole (BCV).

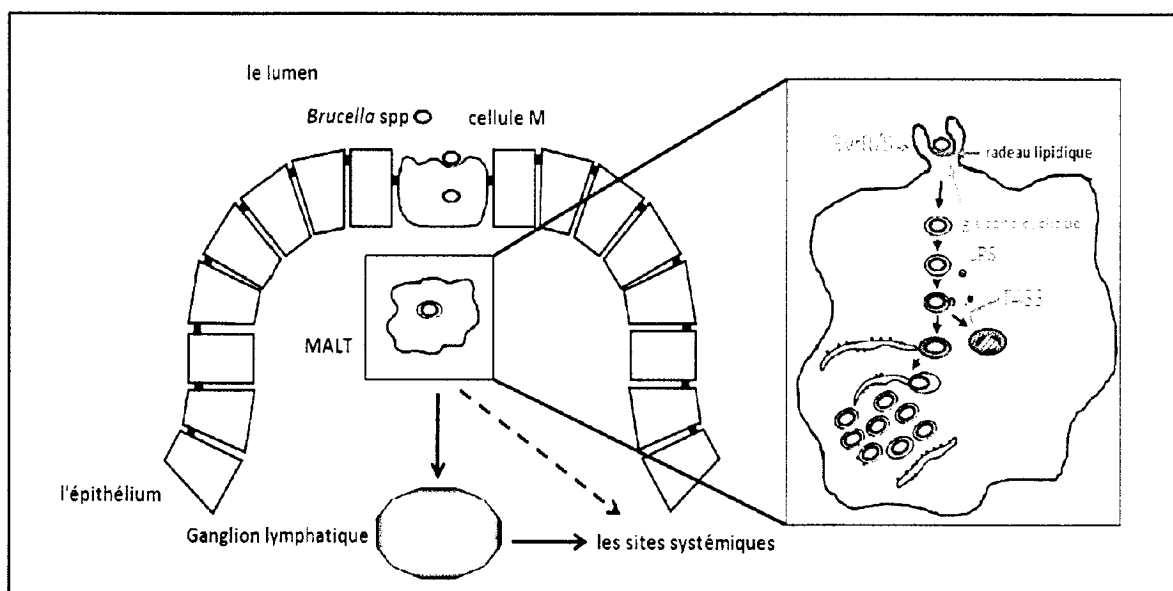


Figure 7 : Représentation schématique de l'invasion *Brucella* dans le tube digestif. L'entrée se fait par les cellules M, puis les bactéries sont reprises par les macrophages du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Ces macrophages transportent les bactéries vers les ganglions lymphatiques et aux sites systémiques. L'image à droite montre le trafic dans le macrophage depuis et en rouge : les facteurs de virulence de *Brucella* qui sont impliqués dans l'établissement de l'infection. [144]

Les principaux mécanismes de virulence de *Brucella* déjà identifiées sont celles requises pour l'invasion de la cellule hôte et la survie intracellulaire ou la réplication ; on distingue :

- Le système de sécrétion de type IV ;
- Le LPS ;
- Les systèmes régulateurs à deux composants TCS (on concentre sur le système BvrR / BVRS) ;
- Le β -1,2-glucane cyclique ;

a- Le système de sécrétion de type IV

Le système sécrétion de type IV (T4SS) est nécessaire pour la croissance intracellulaire de *Brucella* dans des cellules phagocytaires et non phagocytaires.

Il est caractérisé par un dispositif de transport localisé dans la membrane externe de la bactérie qui peut transférer l'ADN bactérien ou les protéines effectrices dans des cellules hôtes cibles. [97] [102] [129]

b- Le LPS

Le LPS est un autre facteur de virulence de *Brucella* qui contribue à la survie des bactéries dans les macrophages. Les souches présentant un lipopolysaccharide lisse (S-LPS) sont plus virulentes et plus résistantes à la destruction intracellulaire par les polynucléaires par rapport au phénotype rugueux (R-LPS), présent sur la membrane de *B. canis* et *B. ovis*.

Les rôles du LPS sont :

- Inhibe la fusion de la bactérie avec le lysosome.
- Garantit une résistance au complément et à des peptides antimicrobiens tels qu'alpha-défensines et la lactoferrines.
- Confère une résistance à l'oxyde nitrique, les radicaux libres, et le lysozyme, qui sont des mécanismes antibactériens importants des macrophages et des neutrophiles.

Par conséquent, les LPS lisses peuvent être considérés comme un facteur de virulence nécessaire pour la résistance contre les deux mécanismes antimicrobiens extra- et intracellulaires du hôte. [86] [105] [118] [120] [134] [145] [147]

c- Les systèmes régulateurs à deux composants TCS

Le système BvrR / BVRS :

Ce système régule l'expression des protéines de la membrane externe (OMPs) impliqués dans l'invasion des cellules hôtes. Les deux composants de ce système sont BvrR, une protéine régulatrice, et BvrS, une protéine de capteur ayant une activité d'histidine kinase.

Ce système de régulation est nécessaire pour maintenir l'intégrité de la membrane bactérienne externe. Il régule l'expression de plus de 100 gènes, y compris ceux qui sont impliqués dans l'enveloppe cellulaire, le métabolisme du carbone et de l'azote, et les facteurs qui ont été montrés pour être impliqués dans la virulence des *Brucella* tels que le Virb T4SS. [112] [121] [141]

d- Le β -1,2-glucane cyclique

Au cours des infections, les *Brucella* produisent les β -1,2-glucanes cycliques pour éviter la fusion de la vacuole contenant les *Brucella* (BCV) avec les lysosomes dans les macrophages. Les β -1,2-glucanes cycliques sont des constituants de le périplasma bactérien, ils sont libérés de l'espace périplasmique par l'intermédiaire des vésicules de la membrane externe, ce qui permet leur interaction avec les composants de la cellule hôte.

Le β -1,2-glucane cyclique vise des radeaux lipidiques présents sur la membrane BCV pour contrôler les interactions de la vacuole avec la voie endocytaire. [54] [57] [87] [95] [144]

3- Formes cliniques de la brucellose humaine

Dans 90% des cas, la brucellose est asymptomatique. Globalement, cette pathologie se caractérise par son important polymorphisme (maladie aux cents visages) avec des manifestations cliniques peu spécifiques, surtout au début de la maladie.

Le taux de létalité est inférieur à 2 % pour les cas non traités et elle est essentiellement liée aux endocardites à *B. melitensis*.

Classiquement, la brucellose évolue en trois phases et la clinique est présentée de façon un peu arbitraire en fonction de ces phases, qui par ailleurs, peuvent être paucisymptomatiques, voire asymptomatiques :

a- Forme aiguë (primo invasion)

Après 14 à 21 jours d'incubation apparaît le classique tableau de fièvre ondulante sudoro algique.

- *La température* : La température du malade augmente par paliers de 0,5 °C jusqu'à 39°C où elle se maintient pendant une quinzaine de jours pour redescendre graduellement. Il s'ensuit une période d'apyrexie de 6 à 10 jours ensuite une nouvelle poussée fébrile. Ce cycle va se répéter 4 à 5 fois faisant entrer la fièvre brucellienne dans le cadre des fièvres prolongées (plus de 3 semaines consécutives).

Il est possible aussi de rencontrer d'autres types de fièvre : pseudo-typhoïdique (fièvre élevée en plateau durant plusieurs semaines, ballonnement abdominal, pouls dissocié, pouvant entraîner la confusion avec la fièvre typhoïde) ou encore rémittente. C'est pourquoi la fièvre de Malte est aussi appelée fièvre aux cent visages. [2] [33] [116] [133]

- *Les sueurs* : nocturnes et profuses avec une odeur de paille mouillée accompagnent la fièvre, pouvant même obliger le patient à se changer au cours de la nuit.
- *Les douleurs* : de types arthro-myalgies apparaissent au cours de cette évolution aiguë, ce sont des courbatures sans cause clinique évidente ; elles sont généralisées, fugaces et mobiles.

Pendant ce temps l'état général reste conservé ; une splénomégalie existe dans 50% des cas, quelque fois il est possible de trouver une hépatomégalie ou des ganglions périphériques. Sur des terrains fragilisés par un diabète ou une cirrhose hépatique, il peut survenir d'emblée une atteinte du foie, de la rate et des reins constituant la brucellose subaiguë polyviscérale. [116]

De même les sujets atteints d'une valvulopathie peuvent être victimes d'une endocardite infectieuse redoutable. [25]

Plus rarement, il peut y avoir des signes très évocateurs de la brucellose à savoir :

- * Sacro-iléite révélée par une sciatalgie.
- * Orchite unilatérale.

- * Des avortements ou accouchements prématurés chez la femme enceinte.

b- Forme subaiguë (focalisée)

Elle peut être révélatrice de l'infection (peut succéder à une brucellose aiguë ou survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après une brucellose aiguë passée inaperçue ou mal traitée). Cette forme est marquée par des localisations septiques secondaires isolées ou multiples (dans 20 à 40% des cas). Les localisations sont :

a) Ostéo-articulaires : Elles représentent 72% des brucelloses localisées [116], et sont le plus souvent de type septique avec localisation du germe au sein de l'articulation. Les atteintes ostéo-articulaires septiques intéressent :

- les corps vertébraux (spondylodiscites chez les sujets âgés), les lombaires sont atteintes dans les 2/3 des cas, l'articulation la plus souvent touchée est L5-S1. [50]
- l'articulation sacro-iliaque peut être atteinte (sacro-iléite chez les jeunes patients). Un des diagnostics différentiels est la spondylarthrite ankylosante. [32]
- les grosses articulations peuvent être atteintes comme le poignet, le coude, le genou ou la hanche (la coxite méditerranéenne), ces articulations sont alors œdématisées et douloureuses provoquant une impotence fonctionnelle.
- les bourses séreuses, les tendons ou les gaines synoviales peuvent aussi être atteintes, il s'agit donc de bursites ou encore de ténosynovites.

Quel que soit la localisation ostéo-articulaire, le recours aux différents examens radiologiques (radiographie standard, tomодensitométrie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie) selon la situation clinique permet de confirmer le diagnostic de l'atteinte ostéo-articulaire.

b) Génito-urinaires :

- *Chez l'Homme* : il s'agit d'orchite ou d'orchi-épididymite (la forme la plus courante), unilatérale dans 20% des cas [71], évoluant sur 3 à 25 jours sans lésion suppurative et sans atrophie séquellaire. La prostatite et la pyélonéphrite étant moins fréquentes.
- *Chez la femme* : on peut observer rarement un abcès tubo-ovarien, une salpingite, une endométrite ou une mammite. [123]

c) Neurologiques : Elles se rencontrent dans 10% des brucelloses localisées [45] ; il peut s'agir :

- de la méningo-encéphalite brucellienne de Roger et Poursines [34] associant : un syndrome méningé, des mouvements athétosiques, un strabisme externe et des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma.
- d'une atteinte méningo-myélo-radulaire correspondant à des manifestations d'irritation ou de compression de la moelle, d'une racine nerveuse et/ou d'un nerf du fait de la présence d'un foyer brucellien au voisinage de ces structures, le plus souvent vertébral. [116]
- d'une atteinte des méninges avec une méningite de type lymphocytaire à la ponction lombaire.

- de mono ou de polynévrites.
- d'abcès cérébraux ou cérébelleux.

d) **Cardiaques** : Sont dominées par l'endocardite maligne caractérisée par des lésions ulcéro-végétantes entraînant un délabrement valvulaire important. Elles surviennent dans 1 à 2% des cas, habituellement sur une valvulopathie préalable et intéressent surtout la valve aortique [20] [123]. Les endocardites brucelliennes représentent la première cause de décès en zone d'endémie [123]. Les autres localisations cardiaques sont exceptionnelles, il peut s'agir de péricardite ou de myocardite.

e) **Les autres localisations** : Sont rares, il peut s'agir de :

- * **Localisations hépatospléniques** : la splénomégalie est retrouvée dans 50% des cas [116], elle est souvent responsable d'un hypersplénisme à l'origine d'une anémie et/ou d'une thrombopénie avec des complications hémorragiques parfois sévères. L'hépatomégalie est rencontrée dans 41% des cas [34], elle pourrait dans certains cas, être la conséquence du développement des granulomes hépatiques. [50]
- * **Localisations pleuropulmonaires** : pneumonies, broncho-pneumonies, abcès du poumon ou de pleurésie.
- * **Localisations digestives** : iléite, colite, péritonite spontanée.
- * **Localisations cutanées** : dermites ulcéreuses ou érythémateuses, érythème noueux.
- * **Localisations ophtalmiques** : Uvéite.

c- **Forme chronique (tertiaire, afocale)**

Elle peut survenir en l'absence de tout épisode antérieur ou suivre, immédiatement ou à distance, une brucellose aiguë ou subaiguë. Elle touche surtout les personnes soumises à des contacts antigéniques fréquents. Son expression clinique est essentiellement fonctionnelle.

C'est la patraquerie brucellienne caractérisée par une asthénie profonde, physique, psychique et sexuelle, des névralgies, des douleurs musculaires et ostéo-articulaires. [115] [123]. La persistance intracellulaire des *Brucella* dans le tissu osseux et les bourses séreuses péri articulaires rend compte de la survenue de foyers ostéo-articulaires peu évolutifs et de bursites olécraniennes ou pré rotuliennes (hygroma). [68]

L'examen clinique est habituellement normal, en dehors d'une fébricule transitoire de quelques jours. Ces symptômes peuvent s'accompagner de la persistance de foyers quiescents ou peu évolutifs (osseux, articulaires, neuro-méningés) et de manifestations d'allergie à type d'érythème noueux, de pyodermite, d'infiltrats pulmonaires labiles, d'irido-cyclite, de rhumatismes inflammatoires ou de manifestations neurologiques.

d- **Forme asymptomatique**

De nombreux patients demeurent asymptomatiques ou peu symptomatiques après infection par *Brucella*. Dans ce cas, le diagnostic ne peut être établi que de façon fortuite, par exemple au cours d'une enquête sérologique systématique après une exposition avérée.

Les infections asymptomatiques résultent principalement de contacts moins fréquents avec *Brucella* et / ou contact avec faible virulence de *Brucella*. [84]

e- Les cas de réactivation

La brucellose peut se réactiver dans l'organisme au cours d'une phase d'immunodépression. Les manifestations sont diverses, associant cliniquement des signes généraux et des signes liés aux localisations des foyers brucelliens à l'origine de la réactivation. [60]

Les rechutes ou les réactivations sont rencontrées dans 4,7 à 29% des patients atteints de brucellose. [17] [36] [96] [127]

Les facteurs de risque de rechute comprennent :

le sexe masculin, la vieillesse, la lymphopénie, réponse immunitaire déficiente comme dans le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la présence d'une maladie agressive ou une infection chronique, des hémocultures positives au cours de l'infection initiale, un choix inadéquat des antibiotiques, en monothérapie plutôt que le traitement d'association, la durée raccourcie de la thérapie, des foyers localisés de l'infection, des antécédents familiaux, vivre en zone endémique et rarement la résistance à la thérapie antimicrobienne. [17][36][127][148]

Les rechutes peuvent se manifester cliniquement sous la forme d'une reprise de l'épisode systémique associant fièvre et signes non spécifiques ou sous la forme d'une focalisation de l'infection à distance (dans le temps) d'un épisode initial systémique.

Au cours de la rechute : hémocultures peuvent être positives, VS et la CRP sont habituellement élevés. [148][85][88][149]

f- Cas particulier : la brucellose chez la femme enceinte

Chez la femme enceinte, la brucellose peut être responsable d'avortements, d'accouchements prématurés et de morts in utero.

CHAPITRE V : DIAGNOSTIC DE LA BRUCELLOSE HUMAINE

1- Diagnostic non spécifique

La brucellose aigue s'accompagne sur le plan hématologique d'une absence habituelle de leucocytes, voire d'une neutropénie, et parfois d'une thrombopénie. Une élévation des transaminases hépatiques modérée peut être notée lors de brucellose aigue.

La leuconeutropénie est moins fréquente lors de la phase chronique. Le syndrome inflammatoire est modeste (VS, CRP...), sauf en cas de foyer suppuré.

L'analyse du liquide synovial au cours des arthrites brucelliennes montre habituellement un taux élevé de leucocytes ($> 10\ 000/\text{mm}^3$), avec prédominance de polynucléaires neutrophiles.

L'analyse du liquide céphalorachidien au cours des méningites brucelliennes révèle la présence de leucocytes (avec une prédominance habituelle de lymphocytes), d'une protéinorrhachie élevée, et parfois d'une hypoglycorrachie. [123]

2- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la brucellose comprend : la tuberculose, la sarcoïdose, la syphilis, la fièvre typhoïde, le paludisme, la tularémie, les maladies rhumatismales, l'infection par le VIH, et la leishmaniose viscérale. [92] [128]

3- Diagnostic au laboratoire microbiologique

Le diagnostic bactériologique des brucelloses chez l'homme revêt une grande importance, parce que les signes cliniques sont très divers, peu significatifs et, en définitive, n'orientent que rarement vers le diagnostic de la maladie.

1) Prélèvements

Les prélèvements chez l'individu à diagnostiquer sont :

- ✓ **Prélèvement sanguin (hémoculture)** pour la forme septicémique de la maladie ; l'hémoculture est réalisée avant toute antibiothérapie au moment des pics fébriles ($T > 38.5^{\circ}\text{C}$) et dans des conditions d'asepsie rigoureuse, elle doit être répétée pour accroître les chances d'isoler le germe.

On ponctionne le sang veineux à raison de :

- 1 à 5ml : enfant, nourrisson.
- 5 à 10ml : adulte.

2 à 3 hémocultures par 24 h sont suffisantes, un espace de temps de 30 à 60mn entre deux prélèvements est nécessaire.

Les milieux :

- **Bouillon citraté**
- **Milieu biphasique type Castaneda** (contenant un milieu gélosé et un bouillon)



Figure 8 : Milieu Castaneda.

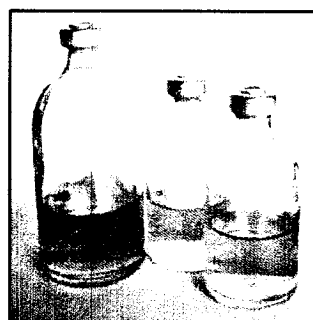


Figure 9 : Bouillon citraté.

- ✓ **Autres prélèvements** : des prélèvements spécifiques sont réalisés en cas de localisations secondaires : myéloculture, ponctions de tissus, liquide céphalo-rachidien, ganglion lymphatique ou liquide articulaire, végétation d'endocardite, et pus de foyers suppurés. [100]

2) Transport et précautions

- Etiquetage.
- Envoyer au laboratoire le plus rapidement possible (<2h).
- Incubation immédiate dans une étuve à 37°C.
- Ne pas conserver les flacons d'hémoculture à + 4°C : la croissance bactérienne est perturbée et n'est plus continue.

3) Fiche de renseignement

- Les prélèvements doivent toujours être accompagnés de renseignements cliniques précisant la suspicion de la maladie, la date de début des signes et le tableau clinique. [100] **Voir exemplaire du questionnaire du malade en Annexe numéro XI.**
- Notion de contact professionnel.
- Habitudes alimentaires (consommation de lait cru ou de fromages frais).

4) Précautions lors des manipulations

Devant une suspicion de brucellose, le laboratoire doit être averti de la demande de mise en culture des produits pathologiques du fait de certaines exigences de la bactérie et surtout du risque élevé de contamination du personnel (la culture de *Brucella* est très contagieuse par voie aérienne, conjonctivale et cutanéomuqueuse).

Les cultures de *Brucella* doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. [81] [115] [123]

- La manipulation de la culture sous **hotte à flux laminaire vertical (type Biological Safety Cabinet class III)**.
- La présence sous la hotte d'un incinérateur d'anse est indispensable.
- Le manipulateur doit être protégé (port de blouse, masque, lunettes, et gants).



Figure 10 : Manipulation de la culture de *Brucella* sous hotte à flux laminaire vertical.

5) Méthode directe

Le diagnostic direct consiste en la culture et l'isolement de la bactérie ainsi que les techniques de biologie moléculaire.

1- Mise en culture

i) Hémoculture

Il est indispensable que le clinicien précis au laboratoire qu'il demande une recherche de *Brucella* pour que les conditions de culture appropriées soient mises en œuvre.

On doit toujours pratiquer l'hémoculture en deux exemplaires, un incubant en atmosphère ordinaire à 37°C, l'autre à 37°C également, en présence de 10 % de CO₂ afin de permettre éventuellement la croissance de *Brucella abortus* CO₂-exigeant.

La croissance des *Brucella* est lente (5 à 10 jours ou plus) sur les milieux classiques, [115] [123] donc les flacons sont conservés 6 semaines, il est toutefois possible d'obtenir des colonies avant la fin de la première semaine.

La détection de la positivité de la culture se fait par plusieurs méthodes :

- La surveillance des aspects macroscopiques témoins d'une culture positive : milieu trouble, apparition des bulles d'air (CO₂), et apparition des colonies sur la gélose.
- Détection de la positivité par microscopie : la coloration de gram est peu sensible.

L'utilisation de **systèmes automatisés** pour les hémocultures permet de raccourcir le délai de croissance à moins de 5 jours. [123]

Les milieux proposés par les automates d'hémoculture (*Bactec*, *Bact'Alert*) sont satisfaisants avec une lecture plus rapide 2 à 3 jours, et une bonne sensibilité.

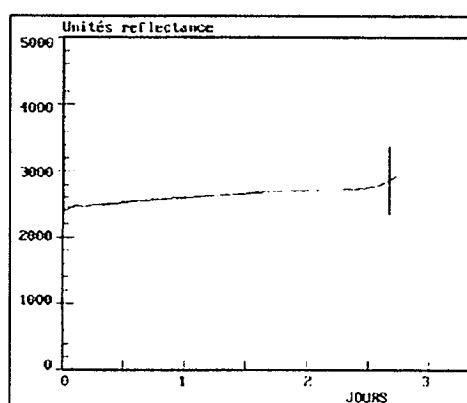


Figure 10 : Hémoculture aérobie sur Bact'Alert®.

La détection de la positivité de la culture se fait par détection du CO₂ dégagé, témoin du métabolisme bactérien à l'intérieur des flacons.

- * En cas de détection positive, lancer une subculture immédiate.
- * Si absence de signes de culture, faire une subculture systématique sur gélose au sang frais, gélose au sang cuit + ISOVITALEX, incuber sous CO₂ à 37°C, garder en incubation 5j.

Si on détecte des colonies sur la gélose (les colonies sont petites (0,5 mm de diamètre), lisses, translucides, à bords réguliers, et elles ont parfois une couleur de miel), on ouvre les flacons sous hotte, avec des gants, on racle les colonies à l'anse et on réalise une suspension pour :

- * Gram et tests d'orientation.
- * Identification et antibiogramme directement sur la suspension calibrée.

La sensibilité du diagnostic de brucellose par hémoculture est estimée à plus de 80 % en phase aigüe de la maladie, mais diminue rapidement en phase subaiguë (<50 %) et en phase chronique ou si une antibiothérapie a été administrée avant le prélèvement (<10 %). [100]

ii) Mise en culture des autres prélèvements

Lorsque ces prélèvements sont liquides, ils doivent être traités comme le sang, c'est-à-dire placés en flacons à double milieu : Castaneda.

Les prélèvements de tissus, et notamment de ganglions lymphatiques, sont broyés et ensemencés directement sur des milieux solides adéquats (*Brucella* agar, gélose Trypticase Soja) incubés à 37°C en atmosphère de 10 % de CO₂. [122]

En général, les colonies de *Brucella* apparaissent plus vite à partir de ces prélèvements.

2- Milieux et aspect des colonies

↳ Les milieux de base :

- Les milieux solides :
 - La gélose au sang :

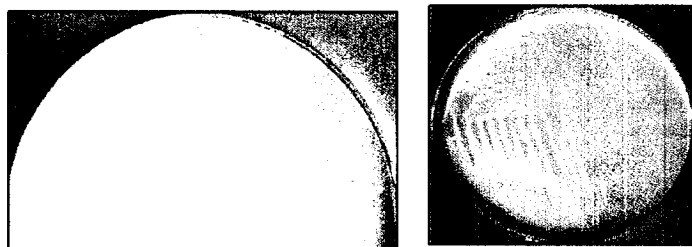


Figure 11 : Aspect des colonies sur la gélose au sang cuit.

- *La gélose trypticase soja :*

Ce milieu riche convient à l'isolement, la culture et l'identification des germes particulièrement exigeants comme *Brucella*.

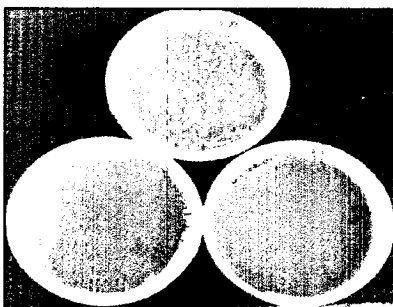


Figure 12 : Aspect des colonies sur la gélose trypticase soja.

- *Brucella agar :*



Figure 13 : Aspect des colonies sur *Brucella* agar.

Sur les milieux solides, les colonies sont fines, rondes, à bords réguliers et translucides.

• **Les milieux liquides :**

- *bouillon trypticase soja :*

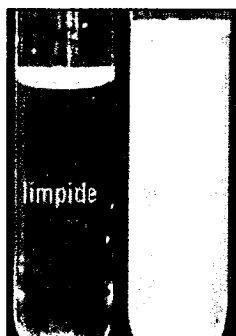


Figure 14 : Image correspondant au bouillon trypticase soja.

Sur milieux liquides, la culture apparait en 48 h à 4 jours et donne un trouble homogène.

‡ Les milieux sélectifs :

- Milieu de Farrell :

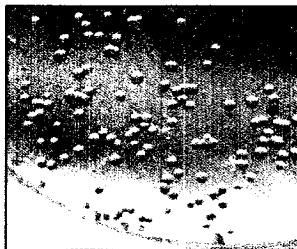


Figure 15 : Aspect des colonies sur milieu de Farrell.

3- Identification du genre

- La lenteur de croissance à l'isolement est **caractéristique** : les colonies sont petites (0,5 mm de diamètre), lisses, translucides, à bords réguliers, et sont constituées de petits coccobacilles à Gram négatif.

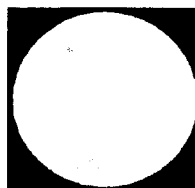
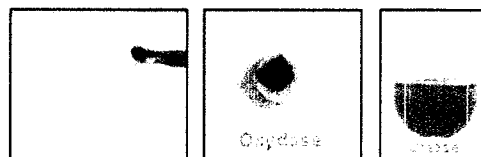


Figure 16 : Morphologie de *Brucella* spp.

- Les caractères suivants sont **positifs** :
 - aérobiose stricte.
 - Catalase.
 - Oxydase.
 - nitrate-réductase.
 - uréase (immédiate pour *B. suis*, négative pour *B. ovis*).
- Les autres caractères métaboliques sont **négatifs**.



Le diagnostic du genre est aisé mais celui en espèces et biovars est beaucoup plus difficile. [122]

4- Identification des espèces et des biotypes

- Exigence en CO₂ : *B. abortus* exige une atmosphère de 10 % de CO₂ pour la croissance. *B. melitensis* et *B. suis* ne sont jamais exigeantes. C'est un bon critère d'orientation.
- Production d'H₂S : *B. melitensis* n'en produit pas alors que les souches de *B. abortus* et *B. suis* en produisent en 24 heures (méthode du papier au sous-acétate de plomb).
- Action bactériostatique des colorants : la fuchsine basique et la thionine à certaines concentrations ont une action bactériostatique. La thionine inhibe *B. abortus* et la fuchsine inhibe *B. suis*. [122]

L'identification des biotypes fait appel à 3 types de techniques.

i) Agglutination

Par des sérums monospécifiques, anti-*Abortus* (A), anti-*Melitensis* (M).

Antigènes de surface des *Brucella* :

* *Bactéries en phase S (Smooth)*

Toutes les espèces suivantes possèdent deux antigènes de surface A et M qui sont agglutinogènes : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* et *B. neotomae*. La quantité de ces antigènes diffère selon les espèces : M est prédominant chez *B. melitensis*, A est prédominant chez les 3 autres espèces.

Un sérum anti-brucella global agglutine les 4 espèces. Par saturation, il est possible d'obtenir des sérums monospécifiques anti A ou anti M.

* *Bactéries en phase R (rough)*

Les spécificités A et M sont remplacés par un antigène R commun à toutes les *Brucella*, y compris *B. ovis* et *B. canis* qui n'ont ni A ni M.

ii) Lysotypie

Par les phages Tbilissi (Tb) et Weybridge (We). [122]

iii) Étude du métabolisme oxydatif des sucres

Chaque espèce du genre *Brucella* a un type caractéristique et net d'utilisation de l'oxygène sur douze substrats qui sont : D- alanine, L- alanine, L- asparagine, L- glutamate, DL- ornithine, DL- citrulline, L- arginine, L- lysine, L- arabinose, D- galactose, D- ribose, et D- xylose.

Les épreuves portant sur le métabolisme oxydatif effectuées par des méthodes manométriques ne sont pas adaptées à l'identification en routine des cultures dans des laboratoires non spécialisés. Elles exigent un matériel coûteux et un personnel spécialement formé, présentent certains dangers, sont longues à exécuter et doivent être interprétées par un spécialiste. Il vaut mieux laisser le soin de les exécuter à des laboratoires de référence habitués à ces méthodes.

Des méthodes plus simples de détermination semi-quantitative de l'activité oxydative par chromatographie en couche mince ont été décrites par l'OMS. Elles présentent moins de risques, sont plus faciles à réaliser que les techniques manométriques et ne requièrent qu'un appareillage simple. Les caractéristiques du métabolisme oxydatif ont une valeur inestimable pour identifier des cultures atypiques, par exemple les rares isolats lisses lysorésistants ou, plus couramment, les variants non lisses des espèces normalement lisses. Les espèces invariablement non lisses, *B. ovis* et *B. canis*, peuvent maintenant être identifiées par des épreuves de lysotypie et par des méthodes classiques.

Chaque fois que c'est possible, l'identification doit être poussée jusqu'au niveau des biovars car ceux-ci présentent souvent une distribution géographique particulière et peuvent fournir des informations épidémiologiques importantes. [27]

On reconnaît 3 biotypes pour *B. melitensis*, 9 biotypes pour *B. abortus* et 4 biotypes pour *B. suis*. [122]

Espèce	Biotype	Besoin en CO2	Production de H2S	Croissance avec		Agglutination avec les sérums			Lyse par le phage Tb	
				Thionine	Fuchisine	A	M	R	DCE	DCE x 10000
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	+	+	-	+	-	-	-
	2	-	-	+	+	+	-	-	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>B. abortus</i>	1	+(-)	+	-	+	+	-	-	+	+
	2	+	+	-	-	+	-	-	+	+
	3	+(-)	+	+	+	+	-	-	+	+
	4	+(-)	+	-	+	-	+	-	+	+
	5	-	-	+	+	-	+	-	+	+
	6	-	+	+	+	+	-	-	+	+
	7	-	+	+	+	+	+	-	+	+
	8	+	-	+	+	-	+	-	+	+
	9	+-	+	+	+	-	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	1	-	+	+	-	+	-	-	-	+
	2	-	-	+	-	+	-	-	-	+
	3	-	-	+	+	+	-	-	-	+
	4	-	-	+	+	+	+	-	-	+
<i>B. neotomae</i>	1	-	+	-	-	+	-	-	-	+
<i>B. ovis</i>	1	+	-	+	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	1	-	-	+	+-	-	-	+	-	-

Tableau 6 : Caractéristiques différentielles des espèces du genre *Brucella* et leurs biotypes.

A = sérum monospécifique anti-*abortus* ; M = sérum monospécifique anti-*melitensis* ;
 R = sérum anti-*Brucella* forme rugueuse.
 Tb = Tbilissi ; DCE = dilution courante d'épreuve.
 +(-) = d'ordinaire positive, mais peut être négative.

5- Antibiogramme [143]

La technique de l'antibiogramme ne se pratique pas dans les laboratoires de routine pour les brucelles en raison des risques de contamination.

Détermination des CMI par technique MH au sang cuit :**a- Milieu :**

Mueller-Hinton + sang cuit

b- Inoculum :

Faire une suspension directe à **0.5 McFarland** dans de l'eau physiologique (ne pas générer d'aérosols lors de la préparation de la suspension).

c- Technique :

- Tremper un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne.
- L'essorer en le pressant fermement (en le tournant) sur la paroi interne du tube, afin de le décharger au maximum.
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées.
- Répéter l'opération deux fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.
- Dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Pétri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

d- Incubation :

35 +/- 2°C pendant 48H (sous CO₂ pour certains biovars de *B. abortus*)

e- Contrôle de qualité :

Il faut en parallèle ensemencer dans les mêmes conditions des souches de référence :

Escherichia coli ATCC 25922

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619

f- Interpretation :

Antibiotiques	Valeurs critiques CMI ($\mu\text{g/ml}$)			Commentaires
	S	I	R	
Streptomycine	≤ 8	-	-	Valeur critique sensible : $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ si incubation sous CO_2 et $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ si incubation en atmosphère ordinaire
Gentamycine	≤ 4	-	-	
Tétracycline	≤ 1	-	-	
Doxycycline	≤ 1	-	-	
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	$\leq 2/38$	-	-	

Tableau 7 : Valeurs critiques des CMI pour *Brucella spp.* [109]

Antibiotiques testés	<i>E. coli</i> ATCC 25922 48 Heures	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 48 Heures
Streptomycine	4-32	16-128
Gentamycine	1-8	-
Tétracycline	0,5-4	0,06-0,5
Doxycycline	1-4	0,03-0,25
Sulfaméthoxazole+ triméthoprim	-	0,5/9,5-2/38

Tableau 8 : Valeurs limites des CMI des souches de référence utilisées pour le contrôle de qualité des CMI de *Brucella spp.* [109]

6- Autres examens

- **Les techniques d'amplification génique :**

Le diagnostic direct de brucellose par amplification génique est réalisé dans certains laboratoires de référence. La technique la plus couramment utilisée est la PCR. [64] [79]

Plus récemment, l'utilisation de la technique de PCR en temps réel dans le diagnostic de la brucellose a été rapportée [66] [70]. La PCR est une technique sensible et spécifique, particulièrement utile dans le cas où l'administration d'une antibiothérapie empirique empêche l'isolement des *Brucella*.

La détection de l'ADN de *Brucella* peut être réalisée à partir du sang ou du sérum, en phase aiguë bactériémique, permettant un diagnostic plus précoce (en 24 heures) que l'hémoculture. [62][63][69][83]

La détection de l'ADN de *Brucella* dans diverses suppurations ou biopsies tissulaires, au cours des formes focalisées de brucellose, semble particulièrement intéressante du fait d'une sensibilité bien supérieure à celle de la culture. [64]

La présence d'inhibiteurs de l'ADN polymérase dans les échantillons cliniques peut conduire à de faux négatifs, alors que les contaminations en laboratoire ou plus rarement des réactions d'amplification croisée peuvent induire des faux positifs.

Les gènes cibles utilisés dans le cadre du diagnostic direct sont principalement le gène *bcsp31* codant pour une protéine de membrane externe de 31 kDa [58] [64] [69] et la séquence d'insertion IS711 [66] [21] dont plusieurs copies sont présentes dans le génome des *Brucella*.

La plupart des tests PCR utilisés sont spécifiques de genre, et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause.

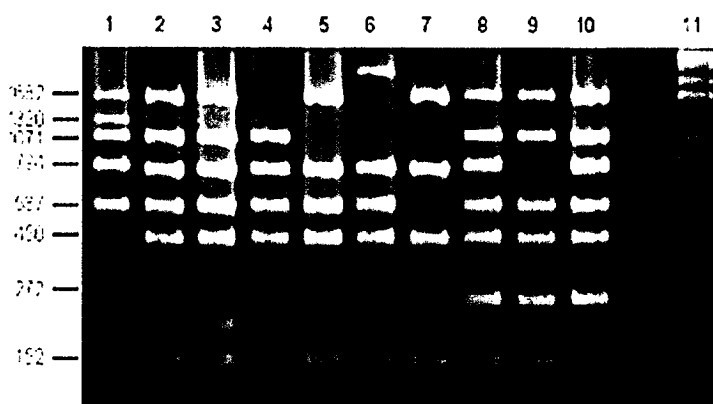


Figure 17 : Image correspondant à une PCR.

6) Méthode indirecte

Le diagnostic peut être indirect par la mise en évidence de l'immunité c'est-à-dire la détection des anticorps spécifiques de la maladie, ainsi que la recherche de l'état d'hypersensibilité du malade.

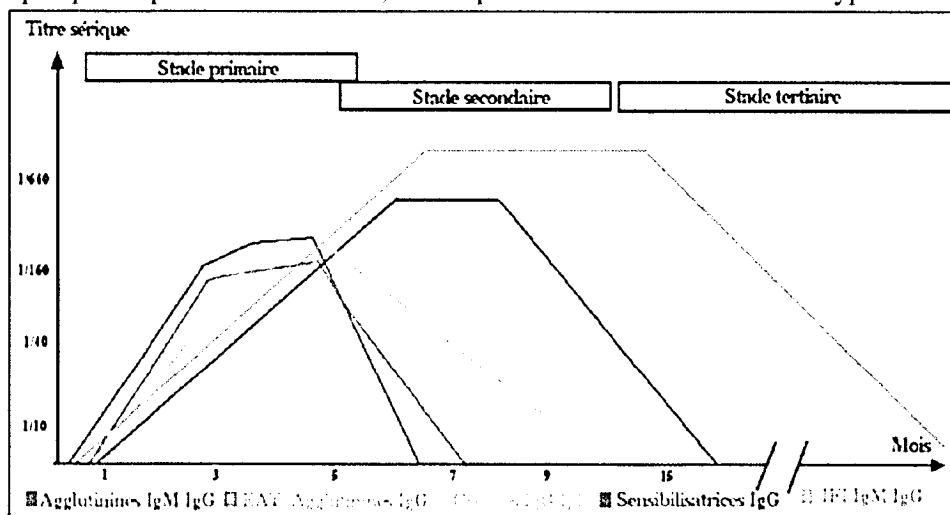


Figure 18 : Cinétique d'évolution des anticorps.

Le diagnostic indirect de la brucellose peut faire appel à plusieurs techniques sérologiques dont la sensibilité et la spécificité varient.

1- Réactions d'agglutination

A) La séroagglutination de Wright (S.A.W)

C'est la technique de référence actuelle préconisée par l'OMS, car elle est standardisée. C'est la technique la plus utilisée en pratique courante. [123]

- **Indications** : diagnostic des brucelloses aiguë et subaiguë.
- **Prélèvement** : prélèvement sanguin sur tube sec, l'analyse est effectuée sur le sérum.
- **Principe** : c'est une réaction d'agglutination en tubes d'une suspension de *Brucella* à partir d'une dilution successive du sérum à étudier. Il y a agglutination si les anticorps anti-*Brucella* sont présents dans le sérum. Cette réaction met en évidence les anticorps appelés IgM et IgG. La réaction se positive précocement, 10 à 15 jours après le début de la maladie (elle est positive surtout en phase aiguë) et se négative en 6 à 12 mois à cause de la disparition des anticorps de type agglutinine, ainsi elle est souvent négative pour la brucellose subaiguë et presque toujours négative pour la brucellose chronique. [15]
- **Technique** : la technique employée consiste à mettre une même quantité d'antigène + des dilutions croissantes du sérum du malade. **Voir la procédure de la technique en Annexe numéro XIV.**
- **Lecture et interprétation** : La lecture se fait après 18 heures à l'étuve à 37°C, sans agiter les tubes, on note *l'importance de la clarification du surnageant* (le culot reste au fond du tube).

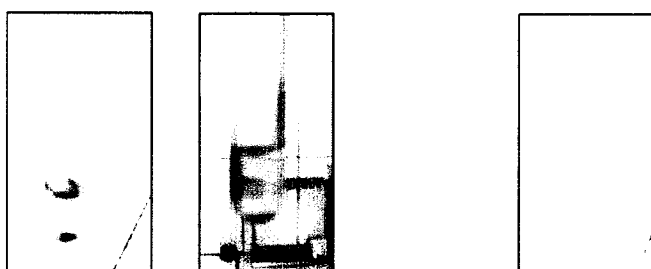


Figure 19 : Sérums +

Sérum -

Le titre d'un sérum correspond à la *plus haute dilution montrant un surnageant clair*. Si tous les tubes sont *troubles* : **réaction négative**.

La réaction est considérée comme :

- Positive lorsque le titre du sérum est supérieur ou égal à 80 UI ;
- Négative lorsque le titre du sérum est inférieur à 30 UI ;
- Douteuse lorsque le titre du sérum est supérieur ou égal à 30 UI et inférieur à 80 UI.

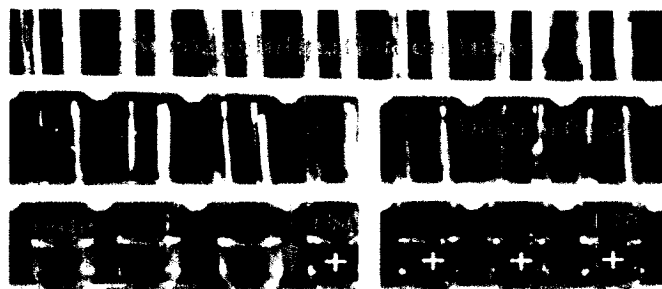


Figure 20 : Exemple d'une SAW.

La SAW est positive à la phase aiguë septicémique et parfois dans les formes subaiguës. Un titre supérieur ou égal à 80 est significatif. À l'acmé de la phase aiguë, il est possible de constater des titres supérieurs à 5120. Cependant, des titres faibles (20 à 40) peuvent correspondre à un début de brucellose ou à une trace sérologique, et justifient un second prélèvement à 15 jours ou 3 semaines de distance, ou l'utilisation d'une autre réaction pour une éventuelle confirmation.

La persistance d'un titre d'anticorps supérieur ou égal à 80 un an après le début clinique doit faire penser à un possible foyer profond. [115] [123]

La SAW est toujours négative au cours de la brucellose chronique.

Voir la suite de l'interprétation en Annexe numéro XIV.

B) L'épreuve à l'antigène tamponné (E.A.T, Cardtest ou Rose Bengale)

C'est une réaction simple, rapide, sensible et spécifique d'agglutination. En effet, sa sensibilité serait de 97 à 100% pour une spécificité légèrement inférieure à 90 % par comparaison avec la S.A.W.

- **Indications** : Elle permet le dépistage de pratiquement tous les cas de brucellose. Elle est très utile dans la phase aiguë. De plus, elle reste positive très longtemps et demeure ainsi souvent utilisable dans la phase chronique. Elle a un intérêt dans le diagnostic des localisations viscérales focalisées.

Cette réaction, de par sa simplicité, sa rapidité, sa sensibilité et sa spécificité, est devenue la technique de base du sérodiagnostic de brucellose, utilisée aussi bien pour le diagnostic et la surveillance de la brucellose-maladie que pour le dépistage et les enquêtes épidémiologiques. [115] [123]

- **Prélèvement** : prélèvement sanguin sur tube sec, l'analyse est effectuée sur le sérum.

- **Principe** : c'est une réaction d'agglutination rapide sur lame qui consiste à mettre en présence le sérum du patient et une suspension de *Brucella* inactivée (par la chaleur et le phénol) et tamponnée en milieu acide, enfin colorée par le rose Bengale.

L'agglutination se produit après 4 minutes d'agitation. C'est une méthode qualitative qu'il est possible d'apprécier à l'œil nu, ainsi la positivité est notée par une ou plusieurs croix (de 1 à 4) [115]. Ce qui en fait une méthode rapide et reproductible, applicable à un dépistage de masse. Elle met en évidence les **IgG** et se positive plus tardivement, elle est toutefois plus sensible et reste plus longtemps positive que l'agglutination de Wright. [146]

• **Technique** : Le réactif est une suspension de bactéries (*Brucella abortus*) soumises à un protocole chaleur + phénol qui les tue sans modifier leur structure (les antigènes de surface restent intacts) ; elles sont colorées par le rose Bengale qui se fixe aux lipides de leur paroi.

On observe donc facilement les agglutinats formés en présence d'un sérum riche en anticorps anti brucelles. Voir la procédure de la technique en Annexe numéro XV.

• **Lecture et interprétation** :

- Agglutination positive : apparition de grumeaux.
- Agglutination négative : absence de grumeaux.



Figure 21 : Réaction de rose Bengale.

La réaction se positive plus tardivement, mais le reste plus longtemps.

En cas de positivité, les sérums doivent être titrés par la SAW.

Le titre est maximal au troisième mois et s'annule 12 mois après la guérison clinique. [115] [123]

2- Réaction d'Immunofluorescence Indirecte (I.F.I.)

• **Indications** : L'immunofluorescence indirecte de la brucellose est indiquée pour l'identification des IgG et IgM. Elle est positive dans les formes chroniques et subaiguës.

• **Prélèvement** : prélèvement sanguin sur tube sec, l'analyse est effectuée sur le sérum.

• **Principe** : L'immunofluorescence indirecte est basée sur l'utilisation successive de 2 anticorps : le premier anticorps de type monoclonal reconnaît spécifiquement l'antigène bactérien. Le second anticorps de type polyclonal est dirigé contre l'anticorps primaire (le premier). C'est le second marquage. Dans ce cas, on a deux anticorps. L'anticorps primaire est dirigé contre l'antigène recherché. Ensuite on utilise un deuxième anticorps, marqué par un fluorochrome, et possédant une haute affinité pour l'anticorps primaire (dirigé contre l'isotype de l'anticorps primaire, il s'agit alors d'une antiglobuline).

L'immunofluorescence indirecte est une méthode spécifique, rapide, sensible, de détection des anticorps dans le sérum humain, mais doit être utilisée par des laboratoires qualifiés. Elle peut être positive alors que l'épreuve d'agglutination est négative.

Elle permet la détection des différentes classes d'anticorps (IgG, IgM et IgA). Les anticorps ainsi mis en évidence apparaissent à peine quelques jours plus tard que les agglutinines, mais persistent plus longtemps, au-delà de 18 mois. Ces anticorps sont le plus souvent présents dans les brucelloses chroniques.

• **Technique** : Différentes étapes de la réalisation d'une technique d'immunofluorescence indirecte :

- Fixation de l'antigène sur la lame (certaines lames sont commercialisées avec l'antigène déjà fixé).
- Dépôt du sérum du patient et incubation.
- Lavage.
- Ajout des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par le fluorochrome.
- Lavage.
- Lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence.

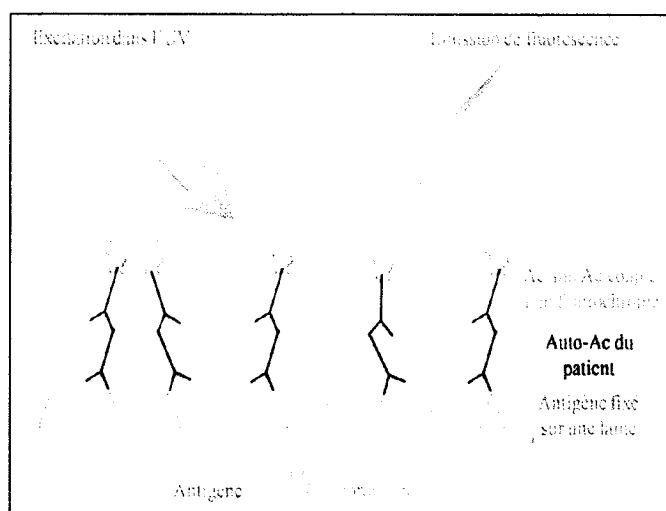


Figure 22 : Représentation schématique d'une IFI.

• **Lecture** : Cette réaction est considérée comme positive quand les titres de dilution sont supérieurs à 1/50 [125]. En premier, ce sont les IgM qui sont détectés (après 15 jours d'évolution). Après une franche élévation, elles décroissent rapidement avec un taux résiduel inférieur à 1/20 au bout de 7 mois. En décalé les IgG apparaissent (fin du premier mois), elles restent à un taux supérieur à 1/60 après le 7^{ème} mois.

Voir l'interprétation en Annexe numéro XVI.

3- Méthode ELISA (Enzyme-Linked-Immunesorbent-Assay)

C'est une méthode immuno-enzymatique automatisée qui possède une bonne reproductibilité, une spécificité et une sensibilité très satisfaisante. [103]

- **Indications** : Elle permet le dépistage de pratiquement tous les cas de brucellose.
- **Prélèvement** : prélèvement sanguin sur tube sec, l'analyse est effectuée sur le sérum.
- **Principe** : C'est une méthode immuno-enzymatique automatisée qui permet la détection des IgM, IgG et IgA. [115]

- **Technique** : Automatisable et donc bien adaptée aux grandes séries, elle consiste à utiliser un antigène (généralement un LPS de *B. abortus* B19 ou de *B. melitensis* 16M) adsorbé sur la surface de puits de plaques de microtitration puis à manipuler en deux temps comme pour l'I.F.I. L'immunoglobuline anti-Ig humaine, souvent d'origine monoclonale, est ici couplée à une peroxydase dont l'activité sera quantifiée par addition d'un substrat spécifique et une lecture au spectrophotomètre. Les dilutions sériques initiales varient selon les auteurs du 1/50e au 1/80e.

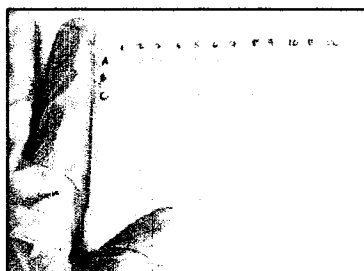


Figure 23 : Plaque d'ELISA.

- **Lecture et interprétation** : la lecture est plus reproductible mais des discordances d'interprétation peuvent exister selon l'antigène utilisé.

4- L'intradermoréaction à la mélitine

L'exploration de l'état allergique présente un grand intérêt pour le diagnostic de la maladie humaine, car elle peut être le seul signe biologique d'une brucellose chronique.

- **Indications** : Son intérêt se situe essentiellement dans le diagnostic de la brucellose chronique car elle permet de témoigner d'un contact brucellien ancien, mais il sera souvent difficile de distinguer une vraie brucellose chronique d'une brucellose guérie. [115] [123]

- **Principe** : L'intradermoréaction à la mélitine met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée aux antigènes brucelliens (mélitine, antigène phénol-soluble). Ce test n'est cependant plus réalisable en raison de l'arrêt de la fabrication de l'antigène spécifique (fraction phénol soluble). [115]

- **Technique** : La mélitine est un filtrat de culture de *B. melitensis*. On en injecte en intradermique 0,1 ml à la face antérieure de l'avant-bras (toujours faire un témoin négatif en injectant sur l'autre avant-bras du bouillon ayant servi à préparer la mélitine). [115] [123]

- **Lecture et interprétation** : La lecture se fait après 24 à 48h. Une réaction positive se traduit par une zone érythémateuse et œdématiée, ronde ou ovale, autour du point d'injection de la mélitine. On peut apprécier l'intensité de la réaction allergique en mesurant le diamètre ou les axes de la zone enflammée.

Ces dimensions varient de 1 à 3 cm dans les réactions de faible intensité, jusqu'à 7 à 8 cm et au-delà pour les réactions très fortement positives.

Apparaissant relativement tardivement, en général plusieurs jours après les agglutinines sanguines, l'intradermoréaction persiste très longtemps après la guérison et probablement dans

la plupart des cas, toute la vie du sujet. Cette recherche est donc d'un intérêt négligeable pendant les premiers jours de la maladie ; elle peut être utile un peu plus tard, pour confirmer un diagnostic sérologique, mais elle est surtout indispensable pour le diagnostic de la brucellose chronique où elle est souvent le seul signe biologique. [138]

Méthode	Brucellose			
	Aiguë	Focalisée	Chronique	Commentaire
Culture				
Hémoculture	+++	+	-	Spécificité ~100% identification de l'espèce et du biovar en cause
Myéloculture	+++	++	-	Intérêt si antibiothérapie préalable
Culture du foyer infectieux	-	++	-	Sensibilité souvent faible
Sérologie				
EAT	+++	+	-	Détecte IgG, précoce réactions croisées +++
SAW	+++	+	-	Référence OMS détecte IgM + IgG réactions croisées +++
IF/ ELISA	++	+++	++	Détecte IgM et IgG plus tardif /SAW réactions croisées +++
Amplification génique				
PCR bcsp31	++ (Sang, sérum)	++ (pus, tissu) ++	-	Sensible, spécifique, identification du genre
PCR IS711	++ (Sang, sérum)	(pus, tissu)	-	Gène multicopies détermination du biovar

Tableau 9 : Intérêt des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose. [123]

4- Communauté antigénique

Les chaînes latérales polysaccharidiques (chaîne O) du LPS-S sont constituées d'un homopolymère comprenant environ cent résidus de 4-formamido-4,6-didéoxy-Dmannopyranosyl, support essentiel des réactions croisées entre *Brucella spp* et *Yersinia enterocolitica* O : 9, ou plus accessoirement *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* O : 1, *Escherichia hermannii*, *E. coli* O : 157, et *Salmonella* O : 30. [38] [130]

CHAPITRE VI : TRAITEMENT DE LA BRUCELLOSE

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

Du fait même des caractéristiques bactériologiques du germe les antibiotiques à utiliser doivent répondre à deux exigences :

- avoir une activité in vivo (intra et extra cellulaire).
- avoir une action synergique avec les autres antibiotiques qui leur sont associés.

Ainsi seulement quelques antibiotiques répondent à ces exigences, par contre ceux qui n'y répondent pas, ne doivent pas être choisis pour le traitement de la brucellose.

1- Les molécules antibiotiques utilisées dans le traitement de la brucellose humaine

Les cyclines :

Représentent la base du traitement ; les molécules les plus utilisées sont la Doxycycline ou la Minocycline. Un de leur grand avantage est leur utilisation par voie orale très utile pour les pays en voie de développement. [13]

La rifampicine :

Possède une bonne diffusion tissulaire (os, liquide céphalorachidien...) et une bonne pénétration intracellulaire.

Elle possède 3 avantages :

- une bonne synergie avec la doxycycline, chacune renforçant leur action mutuelle.
- elle est utilisable par voie orale.
- elle est permise chez l'enfant et la femme enceinte.

Par contre elle a 3 défauts :

- 20 % des *Brucella* lui sont résistantes ou peu sensibles.
- On rappelle que dans les pays en voie de développement il existe un risque de sélection du bacille de la tuberculose lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. [25]

Les aminosides :

Telle que la streptomycine (mais aussi la gentamycine et la tobramycine) ont l'avantage d'avoir une action synergique avec les tétracyclines et peuvent, grâce aux lysosomes, pénétrer dans les cellules.

Les effets secondaires : principaux et graves sont : un risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité à doses élevées ou lors d'un traitement prolongé. La tendance actuelle consiste à faire une seule injection par jour et de réduire la durée du traitement afin de limiter ces risques. [50]

Le cotrimoxazole (triméthoprimé – sulfaméthoxazole) : « Les sulfamides »

Possède une bonne pénétration intracellulaire surtout pour triméthoprimé, mais toujours inférieure à celle des tétracyclines. [116]

Les fluoroquinolones :

La ciprofloxacine ou l'ofloxacine ont un coût élevées. Elles retrouvent de leurs intérêts dans la poly-thérapie nécessaire dans le traitement des endocardites brucelliennes. [116]

Familles	Molécules	CMI (mg /l)	Activité
Cyclines	Oxytétracycline	0.001-0.6	Activité bactéricide intracellulaire. Antibiotiques actifs au PH acide des phagolysosomes.
	Doxycycline	0.01-0.25	
Aminosides	Streptomycine	0.5-8	Rapidement bactéricides. Antibiotiques surtout actifs en secteur extracellulaire. Synergique en association avec les cyclines.
	Gentamicine	0.25-1	
Rifamycines	Rifampicine	0.5-2	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Activité bactéricide en intracellulaire et en PH acide. Synergique en association avec les cyclines.
Sulfamides	Triméthoprimé Sulfaméthoxazole	0.4-12.5	Bonne diffusion intracellulaire uniquement pour le triméthoprimé. Activité variable en fonction des souches testées.
Fluoroquinolones	Ofloxacine	0.3-2.5	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Diminution nette de leur activité et faible pouvoir bactéricide en PH acide.
	Ciprofloxacine	0.5-2.5	

Tableau 10 : Activité des principaux antibiotiques. [115] [123]

Effets indésirables des principaux antibiotiques :

Le tableau résume les modalités de prescription, les effets indésirables et les éléments de surveillance des principaux antibiotiques.

Familles	Molécules	Posologies adulte et voies d'administration	Effets indésirables	Précautions d'emploi
Cyclines	Oxytétracycline	35 mg/kg/j PO	Photosensibilité	Contre-indication : femme enceinte et enfant < 8 ans
	Doxycycline	200 mg/j PO		
Aminosides	Streptomycine	1 g/j IM	Néphro et ototoxicité	Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale
	Gentamicine	5 mg/kg/j IM		
Rifamycines	Rifampicine	15 mg /kg/j PO	Coloration rouge des urines. Manifestations immuno-allergiques (prise discontinuée)	
Sulfamides	Triméthoprim Sulfaméthoxazole	8 mg/kg/j 40mg/kg/j PO	Leucopénie, anémie, allergie	Surveillance NFS Contre-indication : femme enceinte
Fluoroquinolones	Ofloxacin Ciprofloxacine	400 mg/j 1.5g/j	Photosensibilité Tendinopathie	

Tableau 11 : Principaux antibiotiques prescrits au cours de la brucellose.

Stade de la maladie et terrains	Protocoles thérapeutiques	Durée du traitement
Brucellose aiguë	Cycline + aminoside ou cycline + rifampicine	45 jours (14 à 21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine, 21 à 45 jours pour la rifampicine)
Brucellose ostéo-articulaire	Cycline + rifampicine + Aminoside	3 à 6 mois (21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine)
Endocardite brucellienne	Cycline + rifampicine + aminoside	6 à 12 semaines (21 à 30 jours pour la streptomycine, 15 jours pour la gentamicine). Durée plus longue si prothèse valvulaire.
Brucellose neuroméningée	Rifampicine + cotrimoxazole + aminoside ou rifampicine + fluoroquinolone + aminoside	8 à 12 semaines (21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine).

Tableau 12 : Propositions thérapeutiques. [115]

2- Le suivi du malade

Sous antibiothérapie, l'apyrexie est rapidement obtenue et les signes d'accompagnement disparaissent en quelques jours. Le suivi du malade doit être régulier, clinique et biologique, jusqu'à l'arrêt du traitement puis à 3 mois et à 9 mois pour s'assurer de l'absence de rechutes. Les rechutes s'observent le plus souvent au cours des 3 à 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Elles sont difficiles à différencier des réinfections dans les groupes exposés au risque. Le traitement de la rechute repose sur la reprise du traitement initial car la sensibilité du germe ne se modifie pas. Il n'existe pas d'arguments objectifs de la guérison définitive, le recul du temps de quelques années reste encore un critère valable. (Voir tableau en Annexe XVII)

3- Antigénothérapie

Principe : Antigénothérapie réalisée à doses croissantes avec la mélitine (ou un vaccin antibrucellique, vaccin du C.R.F.O. de Montpellier qui est une suspension de *Brucella melitensis* de type 1 inactivée par chauffage, ou vaccin PI = utilisait la fraction phénol insoluble (PI) de *Brucella abortus* B19 (appelé aussi vaccin brucellique PI).

Mode d'action : Antigénothérapie de choc : destiné à stimuler l'immunité cellulaire non spécifique du sujet. On utilise principalement le vaccin microbien anti-*melitensis* tués par chauffage, s'utilise par voie intraveineuse à la posologie faible et croissante. La première injection 0,1 cc ; 0,25 cc et 0,5 cc pour les suivantes avec un intervalle de 4 à 5 jours. Il provoque une réaction fertile élevée qui dure 12 à 24 heures. [108]

CHAPITRE VII : PROPHYLAXIE DE LA BRUCELLOSE

1- Prophylaxie animale

- **Stratégie de lutte en Algérie lancée par le ministère de l'agriculture et du développement rural 1995**

Un programme national pluriannuel de lutte contre la brucellose, a été lancé par le ministère de l'agriculture et du développement rural, à partir de l'année 1995. Un programme d'éradication est un programme organisé en vue d'éliminer l'infection brucellique d'une région. Il doit être conçu de telle sorte qu'aucun nouveau foyer n'apparaisse et que toute vaccination devienne inutile ou soit interdite à l'issue du plan. Elle est focalisée sur l'élimination de l'agent pathogène. Les programmes d'éradication de la brucellose sont illustrés par cette stratégie qui se fait en 3 étapes :

- **Étape 1** : une prophylaxie principalement médicale, c'est-à-dire une vaccination de masse généralisée obligatoire, avec un vaccin de qualité et qui couvre la proportion la plus large d'animaux réceptifs (l'idéale est d'approcher les 100%), suivie de la deuxième étape.

- **Étape 2** : une prophylaxie médico-sanitaire ou mixte, c'est-à-dire une vaccination des jeunes uniquement associée à l'abattage des animaux réagissant aux tests sérologiques. Elle ne doit être entamée qu'après une longue période (10-15 ans) et après avoir jugé que la première étape est bien menée.

- **Étape 3** : une prophylaxie exclusivement sanitaire, c'est-à-dire dépistage et abattage, avec indemnité, des animaux reconnus infectés ou exposés dans les troupeaux infectés ; elle ne sera envisagée que lorsque le taux de prévalence est inférieur à 1%. C'est une phase ultime menant vers l'éradication.

Cette stratégie se traduit par les mesures préventives suivantes :

- Contrôle régulier des cheptels
- Maintien du cheptel à l'abri des contaminations de voisinage.
- Élimination des jeunes femelles nées de mère infectée.
- Contrôle de toutes les espèces réceptives et élimination des infectés.
- Isolement strict des animaux infectés, surtout lors de mise bas, dans un local facile à désinfecter, et mesures de désinfections adaptées (destruction du placenta, traitement des fumiers...).
- Désinfections périodiques des locaux.
- **La vaccination animale :**

La vaccination est recommandée par OIE (l'Office International des Epizooties) pour le contrôle de la brucellose dans les zones où la prévalence de l'enzootie est élevée. Le vaccin S19 est le vaccin de choix car il protège durant toute la durée de vie utile de l'animal, et il est peu onéreux. Pour éviter de gêner le diagnostic, il est recommandé de limiter la vaccination aux

jeunes animaux (veaux de 3 à 8 mois) chez lesquels les anticorps vaccinaux disparaissent rapidement. Le vaccin ayant un puissant effet anti-abortif, il diminue une des principales sources d'infection, à savoir les fœtus. Les femelles de plus de huit mois et les mâles ne doivent pas être vaccinés, et la vaccination de rappel n'est pas recommandée. Le principal objectif d'un tel programme est de réduire le taux d'infection et de faire en sorte que les troupeaux soient résistants à la brucellose, pour que l'éradication de la maladie puisse ensuite être entreprise. On estime que 7 à 10 ans de vaccination systématique sont nécessaires pour atteindre cet objectif.

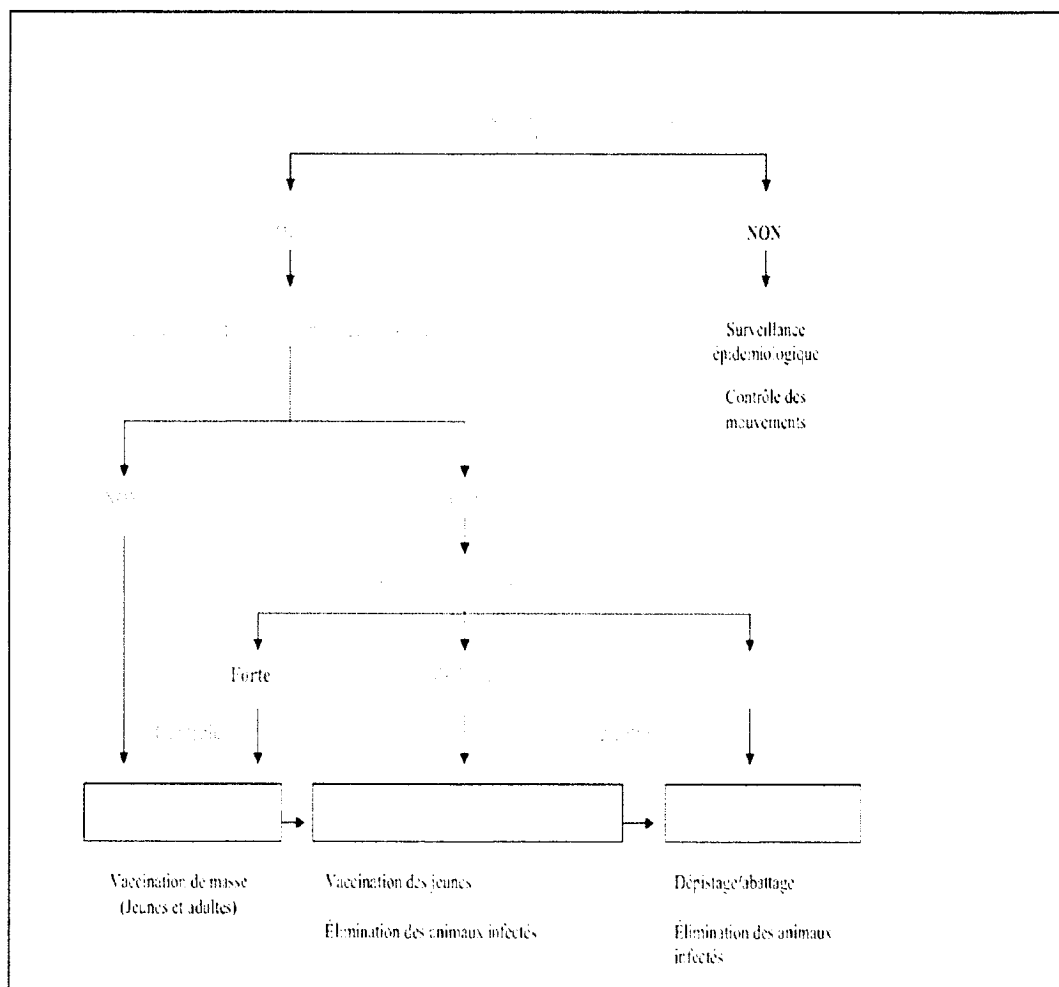


Figure 24 : Choix d'une stratégie de lutte contre la brucellose.

2- Prophylaxie humaine

a- Chez la population générale

La sensibilisation de la population générale concernant les risques à consommer des produits laitiers non pasteurisés est de mise.

L'approche la plus rationnelle pour prévenir la brucellose humaine est le contrôle et l'élimination de l'infection chez les animaux et la pasteurisation du lait.

Il n'existe pas de recommandation spécifique d'hygiène domestique :

- Eviter la consommation de fromage cru artisanal, viande et abats peu cuites.
- Ne pas consommer le lait de vache ou de chèvre cru ou caillé.

b- Chez les professionnels d'agriculture et vétérinaires

- Se laver les mains systématiquement avec de l'eau et du savon : Après un contact avec les animaux, les déchets ou les déjections animales ; avant les repas, les pauses et en fin de journée de travail.
- Si plaie : laver, savonner, puis rincer. Désinfecter et recouvrir d'un pansement imperméable.
- Si projection dans les yeux, rincer immédiatement à l'eau potable ;
- Changer de vêtements en fin de journée.

- **Vaccin humain**

Le vaccin de la brucellose humaine est obtenu à partir de la fraction phénolo-insoluble (PI) de *B. abortus* souche B19. C'est un vaccin qui n'a pas besoin de supplément de CO₂ pour sa croissance, et n'est pas inhibé par le bleu de thionine, la safranine, la pénicilline et l'érythrol. Il est administré en primo-vaccination, par voie sous cutanée, à la dose de 1 mg d'extrait sec sous un volume de 0,5ml, en deux injections séparées de 15 jours ; et peut faire l'objet de rappel après 18 mois à 2 ans. Le pouvoir réactogène résiduel du vaccin autorise son utilisation, en dilutions progressivement croissantes, en cure de désensibilisation dans les formes chroniques de brucellose. [38] [131]

c- Chez les professionnels de santé (laborantin)

- Manipulations au laboratoire de tout prélèvement à risque (hémoculture, biopsie ganglionnaire....) sous hotte avec masque, gants, et lunette. •
- Tester sérologiquement les personnes à risque, surtout lors de vaccination.

PARTRIE II : PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE STATISTIQUE DE LA BRUCELLOSE ANIMALE

1- Dans le monde

La répartition géographique de la maladie animale dans le monde est strictement corrélée à celle des régions d'élevage de caprins, d'ovins et de bovins. Elle concerne tous les continents, avec une densité des cas surtout marquée en Afrique, en Asie, notamment au Proche-Orient, et dans les pays d'Europe centrale, en particulier la zone des Balkans.

La situation mondiale de la brucellose animale peut schématiquement être représentée par deux Modalités :

- Les pays développés ; qui voient la maladie devenir de plus en plus rare grâce à une sévère politique de dépistage au sein des troupeaux et d'éradication par la vaccination ou l'abattage.
- Les pays en voie de développement ; qui ne disposent pas des moyens pour mettre en place une politique de lutte massive contre la maladie et dans lesquels la brucellose reste endémique.

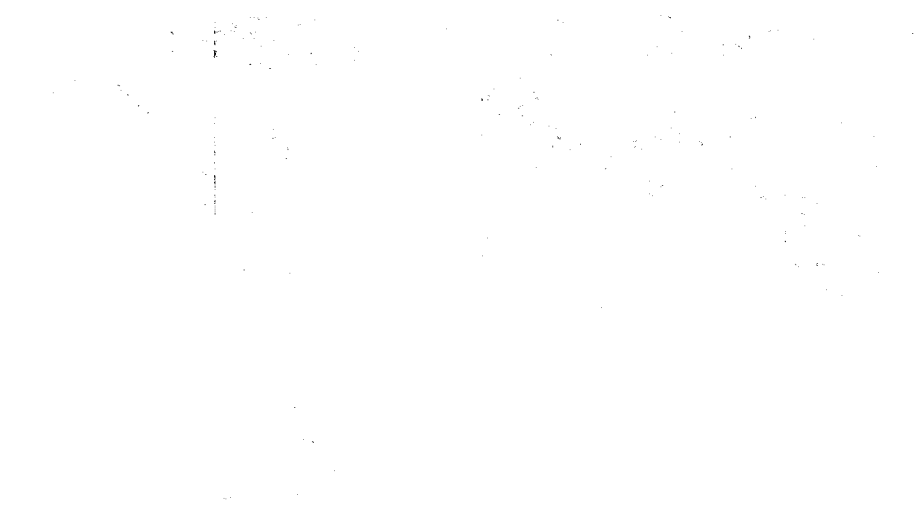


Figure 25 : Répartition géographique de la brucellose animale (année 2009) [37]

2- En Afrique sub-saharienne

Les données bibliographiques sur l'infection due à la brucellose en Afrique sub-saharienne montrent que les recherches sur cette maladie ont surtout concerné l'espèce bovine et dans une moindre mesure les petits ruminants. Les données sur la prévalence animale sont reprises dans le tableau dans (l'annexe numéro IX).

Selon les travaux de Mangen et collaborateurs (2002), basés sur les résultats obtenus au moyen du test au rose Bengale, la séroprévalence globale de la brucellose bovine en Afrique subsaharienne est estimée à 16,2% avec toutefois des variations très importantes allant de 10,2% à 25,7%. Globalement, les différentes investigations menées sur la maladie ont montré que la prévalence de la brucellose animale tant au niveau individuel qu'au niveau des troupeaux varie selon les systèmes d'élevages, les zones géographiques considérées et les méthodes de diagnostic utilisées. [19]

3- Au Maghreb

- **Au Maroc**

Au Maroc, une enquête menée en 1996 dans la région orientale a révélé que 12,1 % des troupeaux ovins et 2,4% des troupeaux caprins étaient infectés.

En 2004, deux foyers bovins (72 cas) ont été déclarés dans la province d'Agadir ; et un foyer de petits ruminants (11 cas) dans la province de Khénifra.

- **En Tunisie**

Avant 1970 le taux des animaux infectés était de 8 à 9% mais suite à la vaccination des petits ruminants par le vaccin B19 ce taux a été revu à la baisse.

Depuis 1989 la maladie animale a connu une recrudescence surtout dans certaines régions du centre et du sud-ouest. [56]

- **En Libye**

Bien que peu d'informations sont disponibles ; la Libye est considérée comme endémique pour la brucellose.

Selon une étude prospective menée dans le nord-ouest de la Libye, la séroprévalence de la brucellose était de 31% chez les caprins et 42% chez bovins.

4- En Algérie

- Les premières études faites en Algérie sur la brucellose animale remontent à 1907. Ils indiquent la présence de la brucellose chez les caprins. [140]

- Dans la première étude, en 1969-1970, menée par Dr. Benelmouffok sur la brucellose bovine, on rapporte les premiers résultats qui ont montré que le degré d'infection au sein du secteur d'état était relativement élevé dans notre pays, 23 %. [6]

- Dans une deuxième étude en 1976, Benelmouffok rapporta le bilan du dépistage sérologique jusqu'à cette date, montrant une régression de ce taux d'infection à 17% en 1970 puis sa stabilisation aux environs de 12%.

- En 1984, suite à l'explosion d'une épidémie à Ghardaïa, une enquête a été faite sur les caprins de la région, révélant un taux d'infection de 8,2%; ce qui était à l'origine d'une épidémie chez la population. [24][90]

- En 1995, un programme national pluriannuel de lutte a été lancé par le ministère de l'agriculture et du développement rural, contre cette pathologie. [31]

- En 2000, la wilaya de Sidi Bel Abbès semble être la plus touchée. [8]

- L'évolution du taux d'infection de la brucellose bovine depuis le début du programme montre une certaine amélioration du taux d'infection. Le taux est passé de 1,70% en 1995 à 0,67% en 2004.

- En 2005 On constate un taux moyen de positivité n'excède pas 0,78%. [29]

- En 2012 : L'Incidence de la brucellose bovine était égale à 1.04% de 1.38% en 2013.

Concernant la brucellose caprine :

- En 2013, le nombre de foyers chez l'espèce caprine reste assez stable avec 43 foyers déclarés contre 39 foyers enregistrés en 2012. [49]

5- Dans la wilaya de Blida

Dans cette partie nous avons traités les registres et les bilans annuels de la brucellose animale de ces 12 dernières années (2004-2015), fournis par la direction des services vétérinaires (DSV) et par le service d'épidémiologie et médecine préventive de la Wilaya de Blida.

▪ Incidence annuelle :

L'incidence de la brucellose animale entre 2004 et 2015 varie entre 0.63% (min) et 3.8% (max), l'incidence la plus élevée a été enregistrée en 2010 avec 3.8%.

Incidence annuelle des cas déclarés des animaux



Figure 26 : Incidence annuelle des cas déclarés des animaux de la Wilaya de Blida.

▪ Incidence mensuelle :

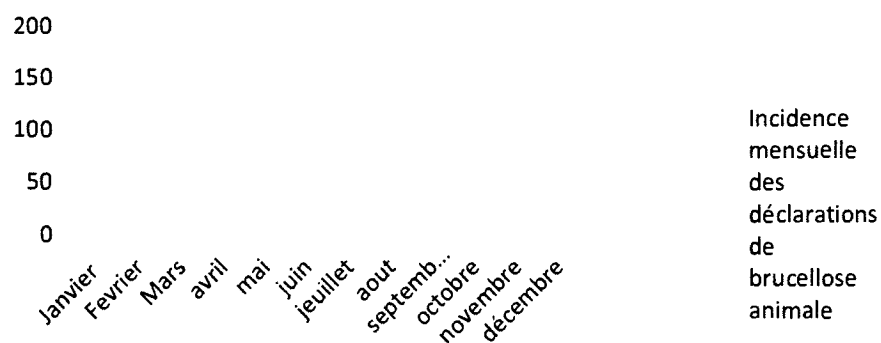


Figure 27 : Incidence mensuelle des cas déclarés des animaux de la Wilaya de Blida.

On observe sur les 12 ans que l'incidence mensuelle est élevée au mois de mars (164 cas), on note aussi que l'incidence mensuelle dans les autres mois est très proche.

CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE STATISTIQUE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE

1- Dans le monde

La brucellose humaine est étroitement liée à l'infection animale. L'OMS estime l'incidence mondiale de la maladie à 500 000 cas par an. Le taux d'incidence annuelle déclarée de la brucellose humaine dans les zones endémiques à travers le monde varie de $< 0,01$ à > 200 cas pour 100.000 habitants.

En l'an 2005, le taux d'incidence annuelle par 100.000 habitants était de : 160,30 en Syrie, 60.60 en Mongolie, 26.20 en Turquie et 21.40 en Arabie Saoudite.

La brucellose a été éliminée dans la majorité des pays développés, mais elle est encore endémique en Afrique orientale et du sud, au Moyen-Orient, en Asie Centrale et l'Asie de Sud (Inde ; Chine), l'Amérique centrale (Mexique) et du Sud (Pérou) et dans les pays méditerranéens de l'Europe. [30] [130]

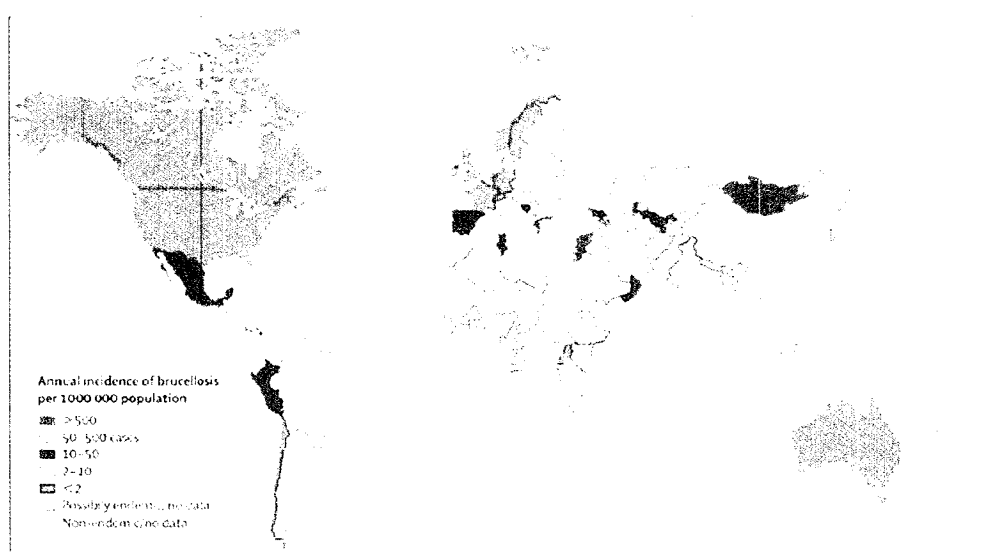


Figure 28 : Incidence mondiale de brucellose humaine (2006) [153]

2- En Afrique subsaharienne

Bien que la brucellose humaine ait été relativement peu étudiée en Afrique subsaharienne (ASS), considère que plus qu'ailleurs, cette maladie représente une cause importante de morbidité, d'incapacité de travail et de réduction d'activité.

De manière générale, la brucellose humaine est sous-diagnostiquée en ASS, sans doute en raison de son tableau clinique qui peut être confondu à celui d'autres maladies fébriles notamment la fièvre typhique, la fièvre paratyphique et le paludisme.

Tout comme chez les animaux, la maladie a été diagnostiquée chez l'homme dans presque tous les endroits où des enquêtes ont été effectuées. Les travaux de Gidel et collaborateurs (1974), en Côte d'Ivoire, au Niger et au Burkina Faso ont trouvé dans les zones pastorales des taux de séroprévalences variant de 1% à 17% chez les humains. Selon les mêmes auteurs, la maladie affecte surtout les bergers et leurs familles et les réactions allergologiques positives sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme et chez l'adulte que chez l'enfant.

Dans la région de Tanga en Tanzanie, Swai et Schoonman (2009) ont trouvé une prévalence globale de 5,52% chez différentes catégories de travailleurs. [19]

3- Au Maghreb

- **Au Maroc**

Selon l'analyse des données de surveillance de routine sur la période 2000-2013, la maladie évolue sous forme endémo-épidémique. Au total, seulement 90 cas de brucellose humaine ont été déclarés sur cette période, les provinces de l'est et du sud sont les plus à risque de la maladie (Laayoune, Jerada, Oujda, Figuig). [152]

- **En Tunisie**

La brucellose demeure endémique dans certaines régions. Avant 1989, l'endémicité était faible avec une moyenne annuelle de déclaration de 5 cas. [5] [4] [3] [94]

L'insuffisance des mesures préventives était 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 100000 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, Tozeur et Kébili.

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). [56]

- **En Libye**

Selon une étude prospective menée dans le nord-ouest de la Libye sur 546 volontaires humains, on trouve une séropositivité élevée de 40%, avec 95 (43%) des 221 échantillons positifs pour les IgM, indiquant une infection récente.

4- En Algérie

- En 1984, on parle pour la première fois de brucellose humaine ; suite à une flambée épidémique à Ghardaïa, environs 600 cas cliniques déclarés dont 248 confirmés par le laboratoire de l'IPA (Institut Pasteur d'Algérie). [10][11][24][52]

- En 1986, la wilaya de Tlemcen enregistre les premiers cas dans l'ouest du pays. Depuis le nombre de cas ne cesse d'augmenter d'année en année. [24]

- En 1989, apparition d'une importante épidémie dans la wilaya de Sétif, à l'est du pays. À Ghardaïa, on a enregistré 203 cas durant cette année.

- En 1994, un foyer épidémique s'est déclaré dans la wilaya d'El Oued. [53]

Les enquêtes sérologiques effectuées par différentes équipes retrouvent :

-- À l'ouest, BOUDILMI et al ont retrouvé 422 cas de brucellose confirmés positifs sur 928 sérums reçus au niveau du laboratoire de Tlemcen entre 1986 et 1990. [18]

-- À l'est, une première enquête qui avait porté sur 18 domaines agricoles de la wilaya de Sétif, avait trouvé 6,8% de travailleurs agricoles séropositifs. Alors qu'une deuxième étude entre 1987-1989 révélait un taux de 4,25%. [46]

TOURAB et al ont étudié l'épidémiologie de la brucellose professionnelle dans la wilaya de Annaba, et ont révèlè un taux d'infection de 6,5%. [80]

-- Au sud, KORICHI et RAHAL retrouvent un taux de 22,34% à El Oued durant l'année 1994-1995. [53]

✓ **Caractéristiques de la brucellose humaine en Algérie :**

1- Sexe :

-La répartition par le sexe montre une prédominance masculine quand l'exposition est professionnelle. [12][10][18][46]

Effectif = 100.000 habitants



Figure 29 : Répartition des cas de brucellose professionnelle en fonction du sexe (2004-2015). [DSP=Direction de santé publique]

Quand la contamination est d'origine alimentaire, les deux sexes sont également atteints. [12][52]

2- Age :

En Algérie, les incidences spécifiques par tranches d'âge sont toutes supérieures à 14 cas pour 100.000 habitants à l'exception des 0 - 4 ans sont moins touchés par rapport à la tranche d'âge 30 - 39 ans qui sont les plus touchés. [10][12] [46]

3- Mode de contamination :

Le mode de contamination est dans **60%** des cas alimentaire par ingestion de lait cru et des produits laitiers, dans **10%** des cas d'origine professionnelle exclusive et dans **30%** des cas mixte.

Effectif = 100.000 habitants

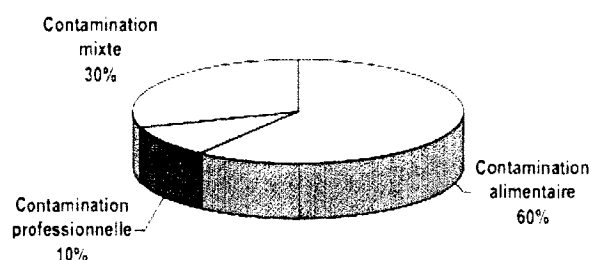


Figure 30 : Répartition des cas de brucellose en fonction du mode de contamination (2004-2015). [DSP=Direction de santé publique]

4- Répartition au cours de l'année :

La brucellose sévit toute l'année, mais on note cependant une incidence élevée en printemps et en été, période de mise bas et de pleine lactation. [10] [12]

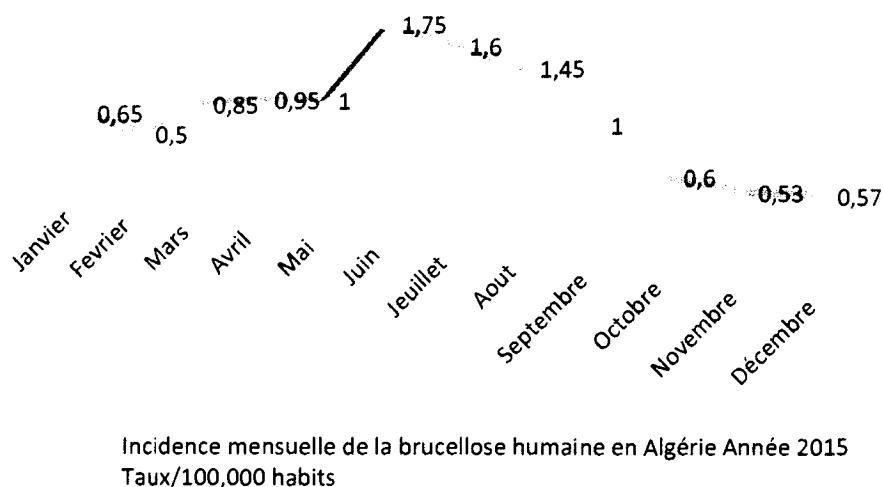
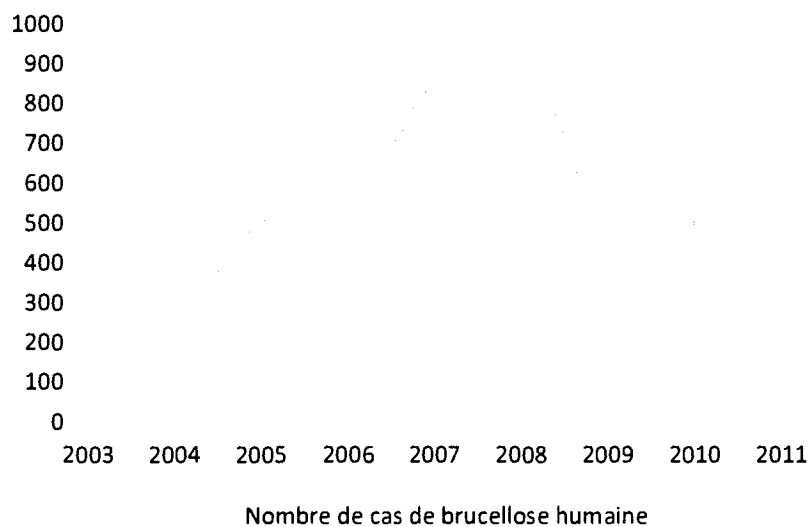


Figure 31 : Incidence mensuelle de la brucellose humaine en Algérie année 2015. [DSP=Direction de santé publique]

✓ **Nombre de cas de la brucellose humaine en Algérie (2004-2010) :**

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

- En 2008, on observe une augmentation brusque d'incidence de la brucellose humaine, qui suit par une diminution rapide dans les années 2009-2010.



**Figure 32 : Nombre de cas de brucellose humaine en Algérie (2004-2010).
[DSP=Direction de santé publique]**

5- Dans la wilaya de Blida

- ✓ Déclaration des cas de brucellose humaine :

<i>Année</i>	<i>Nombre de cas positif</i>	<i>La commune</i>
2006	03 cas	01 → Beni Tamou 01 → Blida 01 → Ben khellil
2007	02 cas	01 → Blida 01 → Ben khellil
2008	01 cas	01 → Boufarik
2009	02 cas	02 → Boufarik
2010	0 cas	-
2011	13 cas	04 → Oueld yaich 04 → Ain romana 02 → Blida 02 → Chiffa 01 → Bouarfa
2012	04 cas	01 → Bouarfa 01 → Boufarik 01 → Ain romana 01 → Meftah
2013	01 cas	01 → Bougara
2014	07 cas	02 → Mouzaia 01 → Blida 01 → Bouinan 01 → El Affroun 01 → Chiffa 01 → Bougara
2015	01 cas	01 → Bougara
Total	34 cas	-

Tableau 13 : Les cas déclarés de brucellose humaine dans la wilaya de Blida entre 2006 et 2015. [DSP=Direction de santé publique]

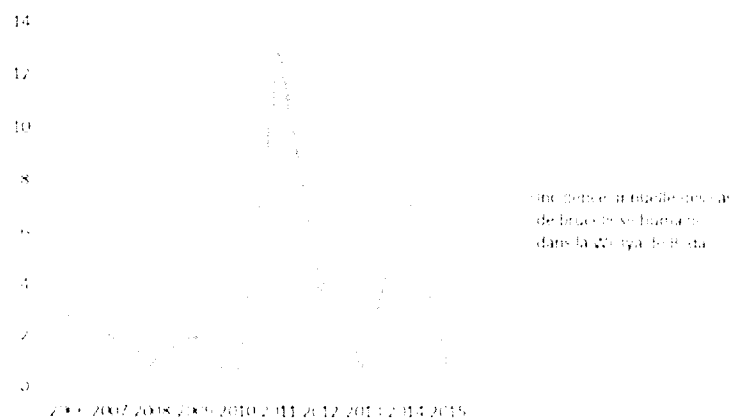


Figure 33 : Incidence annuelle des cas de brucellose humaine dans la Wilaya de Blida.

✓ **Caractéristiques de la brucellose humaine à Blida :**

1- Sexe :

	Wilaya de Blida		
	Total	homme	femme
2006-2015	34	22	12

Tableau 14 : Répartition par sexe des cas déclarés dans la Wilaya de Blida.

homme
femme

Figure 34 : Le sexe ratio dans la Wilaya de Blida. (Effectif=34)

Le sexe ratio dans la Wilaya de Blida : $65 / 35 = 1.85$ (approximativement = 2)

2- Répartition des cas humains brucelliques en fonction de l'âge :

Wilaya Age (ans)	Blida	
	Effectif	%
0-9	0	0
10-19	7	20.60
20-29	5	14.70
30-39	9	26.47
40-49	4	11.76
>50	9	26.47
Total	34	100

Tableau 15 : Répartition des cas humains brucelliques de la Wilaya de Blida en fonction de l'âge. [DSP=Direction de santé publique]

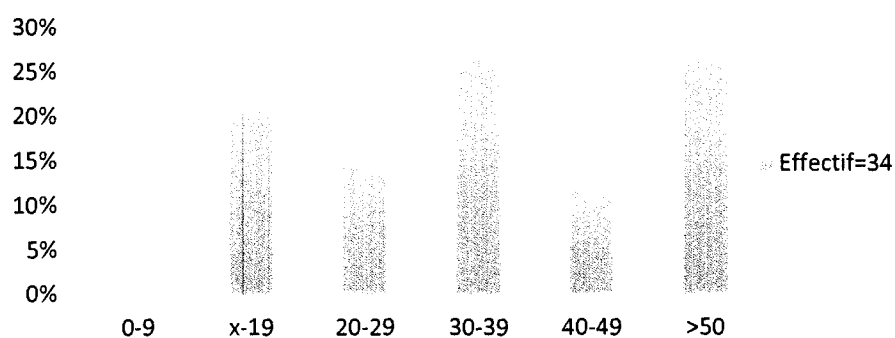


Figure 35 : Tranches d'âge des cas brucelliques au niveau de la Wilaya de Blida.

D'après le tableau 8 et la figure 17, on constate que les tranches d'âge les plus touchées sont [30-39] ans, [>50] ans c'est-à-dire les adultes, [10-19] ans : les adolescents et les adultes jeunes et on observe l'absence de cas dans la tranche d'âge [0-9] ans.

CHAPITRE III : QUESTIONNAIRE SUR LA CONNAISSANCE DE LA BRUCELLOSE PAR LA POPULATION GENERALE ET LES COMPORTEMENTS A RISQUE

Vu l'importance sanitaire de la brucellose et notre connaissance des habitudes alimentaires dans la région de Blida, nous nous sommes proposés d'établir un questionnaire sur la connaissance de la brucellose par la population générale et les comportements à risque, que nous avons adressé à 200 personnes de la population générale.

Voici un exemplaire vierge de ce questionnaire :

Le résultat de l'analyse et l'exploitation des réponses est représenté dans le tableau ci-après :

Age	<i>18-30 ans</i>		<i>31-50 ans</i>		<i>Plus de 50 ans</i>		
	135		46		19		
Niveau d'instruction	<i>Illettré</i>	<i>Primaire</i>	<i>Moyen</i>	<i>Lycée n</i>	<i>Universitaire</i>		
	14	9	15	24	138		
Sexe	<i>Homme</i>			<i>Femme</i>			
	70			130			
Notion de contact avec le bétail	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	45			155			
Espèce	<i>Bovins</i>		<i>Ovins</i>		<i>Caprins</i>		
	36		33		14		
Consommation du lait	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	175			25			
Nature du lait	<i>Cru</i>	<i>Fermenté</i>	<i>Bouilli</i>	<i>Autre</i>			
	48	56	150	13			
Consommation des produits laitiers non pasteurisés	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	133			67			
Provenance	<i>Vaches</i>			<i>Autre</i>			
	132			19			
Nature des produits laitiers non pasteurisés consommés	<i>Lait cru</i>	<i>Lait chauffé</i>	<i>Beurre</i>	<i>Lben</i>	<i>Djben</i>	<i>Raib</i>	<i>Autre</i>
	45	50	91	121	62	110	24
Consommation des enfants des produits laitiers non pasteurisés	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	51			149			
Age	<i>0-2 ans</i>	<i>2-4 ans</i>	<i>4-6 ans</i>	<i>Plus de 6 ans</i>			
	7	23	10	11			
Dangerosité de consommation des produits laitiers non pasteurisés	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	135			65			
Connaissance de brucellose	<i>Oui</i>			<i>Non</i>			
	130			70			
Réponse vis-à-vis la connaissance de brucellose	<i>Favorable</i>			<i>Défavorable</i>			
	58			72			

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des résultats du questionnaire auprès de la population générale (200 personnes). N = 200

D'après les réponses obtenues on constate que 133 personnes sur les 200 questionnées disent consommer des produits laitiers non pasteurisés comme le démontre le diagramme suivant :

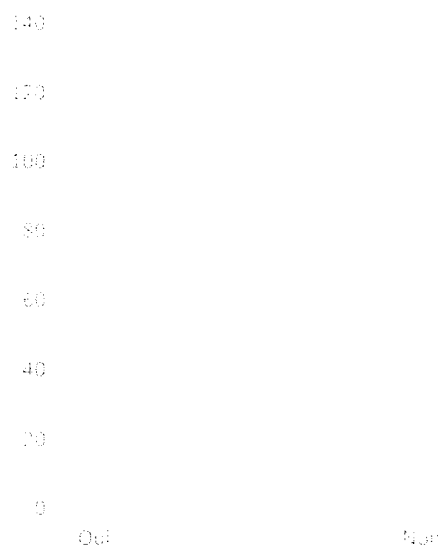


Figure 37 : Consommation des produits laitiers non pasteurisés. (N =200)

Lben est le produit non pasteurisé le plus consommé et nous savons que la bactérie survit dans cet aliment car il n'est pas soumis à l'ébullition comme pourrai l'être le lait.

Lait pasteurisé : Lait chauffé sous le point d'ébullition pour détruire la plupart des bactéries pathogènes dont la T : 100.5°C.

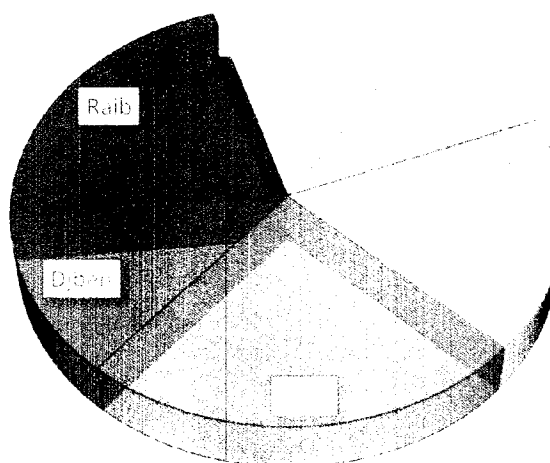


Figure 38 : Nature des produits laitiers non pasteurisés consommés. (N =133)

Sur l'ensemble de personnes questionnées pratiquement le quart donne du lait ou des produits laitiers non pasteurisés même à un très jeune âge (moins de 2 ans).

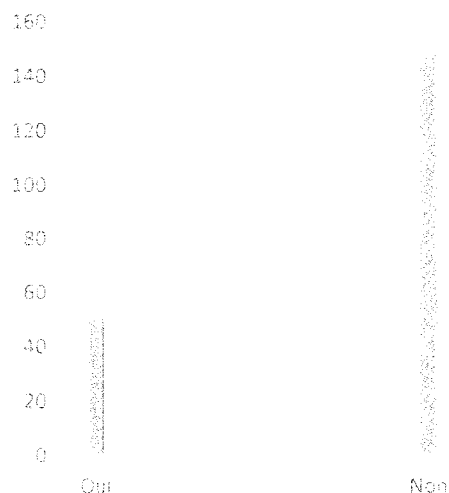


Figure 39 : Consommation des enfants des produits laitiers non pasteurisés. (N =200)

Selon nos constatations la consommation des produits laitiers non pasteurisés est très largement répandue chez la population blidéenne et ceci malgré le fait que 67% des sujets disent être au courant de la dangerosité que cela implique et que 65% disent connaître la pathologie que nous étudions qu'est la brucellose.



Figure 40 : Dangerosité de la consommation des produits laitiers non pasteurisés. (N =200)

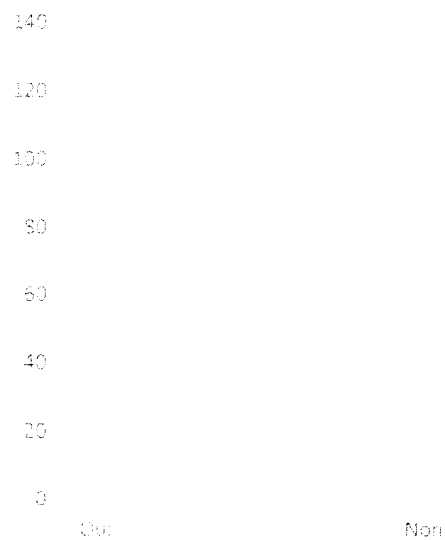


Figure 41 : Connaissance de brucellose. (N =200)

Il est ainsi indéniable que des efforts pour la vulgarisation de cette maladie et la sensibilisation de la population générale concernant les risques à consommer des produits laitiers non pasteurisés est de mise.

CONCLUSION

La brucellose est une anthroozoonose, maladie essentiellement animale touchant accidentellement l'homme.

Dans notre pays, il est nécessaire d'appliquer un programme de lutte plus adéquat à la situation présente et instaurer des campagnes de sensibilisation de la population dans les zones où la maladie est endémique surtout dans notre wilaya, en expliquant la gravité de la maladie, ses modes de transmission et ses moyens de prévention.

Devant son extrême polymorphisme clinique, il faut savoir l'évoquer afin de demander les examens complémentaires qui permettront d'affirmer le diagnostic.

Malgré le traitement antibiotique, cette affection demeure de pronostic réservé et nécessite un traitement prolongé.

Le meilleur moyen de lutte est préventif basé sur la vaccination du cheptel et des personnes exposées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les articles :

1. A. Brisabois, V. Lafarge, A. Brouillaud, M.-L. de Buyser, C. Collette, B. Garin-Bastuji & M.-F. Thorel. Les germes pathogènes dans le lait et les produits laitiers : situation en France et en Europe.
2. ACHA P. NET SZYFRES B. Zoonoses et maladies transmissibles commune à l'homme et aux animaux (OIE) 1989, p.304-20.
3. Ahmed MO, Elmeshri SE, Abuzweda AR, Blauo M, Abouzeed YM, Ibrahim A, Salem H, Alzwam F, Abid S, Elfahem A, Elrais A.- Seroprevalence of brucellosis in animals and human populations in the western mountains region in Libya, December 2006–January 2008. 60
4. Anonyme. Brucellose. Bulletin Epidémiologique du Ministère de la Santé Publique 1992 ; N° spécial : 2-17.
5. Anonyme. Brucellose. Bulletin Epidémiologique du Ministère de la Santé Publique 2005 ; 2 : 6.
6. Benelmouffok, A., "Aperçu sur la situation actuelle de la brucellose bovine en Algérie", Arch. Inst. Pasteur. Algérie, T 48, (1970), 207-209.
7. Benet JJ. Cours maladies contagieuses (2000) (II) : p.110-15.
8. Benhabule N (1999) : Epidémiologie des brucelloses en Algérie.
9. Benhabyles, N (1992), « La brucellose : données fondamentales », R.E.M, Vol III, N°2, INSP.
10. Benhabyles, N., "Épidémiologie des brucelloses en Algérie", Séminaire brucelloses, Constantine 23-24 juin 1999.
11. Benhabyles, N., "La brucellose en Algérie : situation épidémiologique", R.E.M., N°3, INSP, (1992).
12. Benhabyles, N., Hannoun, D., Atek, M., "Situation épidémiologique nationale de la brucellose humaine", Séminaire sur les Brucelloses, Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
13. BERTRAND A. Traitement antibiotique de la brucellose. La presse médicale, 25 Juin 1994, 23 (24), 1128-1131.
14. BERVAS C. ; GUTIERREZ C. ; LESTERLE S, " La brucellose à l'aube du 21e siècle".
15. Bervas C., Gutierrez C., Lesterle S. -Atelier Santé Environnement- ENSP- IGS 2006. P 12-18.

16. BETHENOD M, NIVELON J.L, ROUCHON A, et al. Fièvre de malte à forme méningée pure chez un nourrisson. *Pédiatrie (Lyon)*, 1966, 21, 606-608.
17. Bosilkovski M (2012) Clinical manifestations, diagnosis and treatment of brucellosis.
18. Boudilmi, B., Chalabi, N. & Mouaziz, A., "Brucellose animale et humaine dans l'ouest algérien. Quelques résultats bactériologiques et sérologiques", Séminaire sur les Brucelloses, Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
19. BOUKARY A.R., SAEGERMAN C., ADEHOSSI E., MATTHYS F., VIASG.F., YENIKOYE A., THYS E.- La brucellose en Afrique subsaharienne -Ann. Méd. Vét., 2014, 158,39-56.
20. Bouzouaïa N, Chakroun M, Rachdi J, Rachdi T. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques de la brucellose en Tunisie. *Tunisie Médicale* 1995 ; 11 : 443-8.
21. Bricker BJ, Halling SM. Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* by PCR. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32: 2660-6.
22. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 57 (2) : 181 -185 (1979).
23. C Arnaud-Bosq, J Brousseau-Jalaguier, M Véron, J Roux -Definition of biovars in *Brucella melitensis* based on manometric data : epidemiological applications and relationship to serovars.
24. Cherif, A., Benelmouffok, A. & Doudou, A., "Consommation de fromage de chèvre et brucellose humaine à Ghardaïa (Algérie)", *Arch. Inst. Pasteur. Algérie*. T 55, (1986), 9-14.
25. CHEVALIER Ph, BONNEFOY E, KIRKORIAN G, et a Pancardite brucellienne d'évolution fatale. *La presse médicale*, 13 Avril 1996, 25 (13) ,628-630.
26. Cloeckert, A.; Verger, J.M; Grayon, M.; Paquet, J.Y.; Garin-Bastuji, B.; Foster, G.; Godfroid, J., "Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus". *Microbes and Infection*, 3, (2001), 729- 738.
27. Comité mixte FAO/ OMS d'experts de la brucellose. Organisation mondiale de la santé, Genève 1986. Série de Rapports techniques, sixième rapport, p 10-11.
28. Dictionnaire médical, 20/09/2006.
29. Direction des services vétérinaires (D.S.V.), "Programmes de lutte contre les zoonoses initiés par le ministère de l'agriculture et du développement rural", (2005).
30. Donev D., Karadzovski Z., Kasapinov B., Lazarevik V - Epidemiological And Public Health Aspects Of Brucellosis In The Republic Of Macedonia.

31. DSV2011 : Direction des Services Vétérinaires : Données sur la vaccination anti-brucellique des petits ruminants.
32. DUBOST J.J, CONSTANTIN A, SOUBRIER M, et al. Les arthrites réactionnelles à *Brucella* existent-elles ? A propos de 4 observations. La presse médicale, 22 Février 1997,26 (5) ,207-210.
33. Elvinger F., Natzke RP. (1992) Elements of mastitis control. Large dairy herd management, Gainesville, Champain. USA: American Dairy Science Association, Florida 16-19 February 1992, p.440-47.
34. ESCALON P. La brucellose infantile. Etude de 27 observations. Revue de la littérature. 103 p. Th : Méd. : Grenoble : 1883 ; 86.
35. Etude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004, INVS 2007.
36. Evans AS, Brachman PS (2009) Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control. (4thedn), Springer Science + Business Media, LLC, 233, New York, NY 10013, USA.
37. F. Calveta, M. Heaulmea, R. Michelb, J.-P Demoncheauxc, S. Bouéd, C. Girardete. Brucellose et contexte opérationnel.
38. Fabrice Godfroid,1,* Bernard Taminiau, Isabelle Danese, Philippe Denoel, Anne Tibor, Vincent Weynants, Axel Cloeckaert, Jacques Godfroid, and Jean-Jacques Letesson. Identification of the Perosamine Synthetase Gene of *Brucella melitensis* 16M and Involvement of Lipopolysaccharide O Side Chain in *Brucella* Survival in Mice and in Macrophages.
39. FAO/WHO. Expert committee on brucellosis. Sixth report, technical report series n0740. Geneva: World Health Organization, 1986.
40. Fiche de description de danger transmissible par les aliments : *Brucella* spp.
41. FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS Fiche de description de danger biologique transmis-sible par les aliments : «*Brucella* spp».
42. Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. Ann Agric Environ Med. 2013; 20(2):233-8
43. Gamin – Bastuji B., F. Delcueirllerie, .Les brucelloses humaines et animales en France en l'an 2000. Situation épidémiologique, programme de contrôle et d'éradication. Med. Mas. Infect. 2001, 31 suppl. 2p. 202-216.
44. Ganiere J.P. La brucellose animale. Document des Ecoles Nationales Vétérinaires de France, chaires de maladies contagieuses, 2000, 89 pp.
45. GRIMAUD A. Brucellose et avortement chez la femme enceinte. A propos d'un cas au CHU de Grenoble. 119 p. Th : Méd. : Grenoble : 1985.

46. Hamdi-Cherif, M., Ait-Hamouda, R., Touabti, A., Sedjal, R., Khalfi, A., Mechakra, S., "La brucellose dans la wilaya de Sétif années 1987-1989 données épidémiologique et stratégie", Séminaire sur les Brucelloses, Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
47. Hubálek Z, Scholz HC, Sedláček I, Melzer F, Sanogo YO, Nesvadbová J. (2007) Brucellosis of the common vole (*Microtus arvalis*). Vector Borne Zoonotic Dis. Winter.7 (4), 679-687.
48. INRS. Brucellose Fiche, technique. Version Juillet 2014.
49. INVM (Institut National de la Médecine Vétérinaire), situation sanitaire annuelle de la brucellose bovine et caprine en Algérie.
50. JANBON F. La brucellose. Le concours médical, 27 Mai 1995, vol 117 (21), 1644-1647.
51. JANBON M, CADERAS DE KERLEAU J. Brucellose humaine et avortement. Presse médicale, 1939, 24, 453-455.
52. Klouche, C., "brucellose humaine à Ghardaïa", Séminaire sur les Brucelloses, Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
53. Korichi, M.N. & Rahal, K., "Épidémie de la brucellose dans la wilaya d'El Oued (Algérie)", Arch. Inst. Pasteur. Algérie, T 60, (1995), 99-107.
54. Kristine von Bargaen, Jean-Pierre Gorvel & Suzana P. Salcedo-Internal affairs: investigating the *Brucella* intracellular lifestyle.
55. LINDBERG J, LARSSON P. Transmission of *Brucella Melitensis*. The Lancet, 6 april 1991, vol 337,848-849.
56. M. Chakroun, N. Bouzouaia -La Brucellose: Une Zoonose Toujours D'actualite.
57. Mariana N. Xavier¹, Tatiane A. Paixão¹, Andréas B. den Hartigh, Renée M. Tsolis and Renato L. Santos*-Pathogenesis of *Brucella* spp.
58. Matar GM, Khneisser IA, Abdelnoor AM. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31-kilodalton *Brucella* antigen DNA. J Clin Microbiol 1996; 34:477-8.
59. Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. J.Travel Med 2004; 11:49-55.
60. Meneses A, Epaularda O, Maurinb M, Gressinc R, Pavesea P, Briona J-P, Garin-Bastujid, B, Stahla J.-P- *Brucella* bacteremia reactivation 70 years after the primary infection.
61. Meyer, M. E., 1969, Amer. J. Vet. Res., 30, 1751.

62. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Colmenero JD. Strategy for optimizing DNA amplification in a peripheral blood PCR assay used for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2443–6.
63. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Garcia-Ordóñez MA, Cardenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:144–8.
64. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzales JJ, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3743–6.
65. N.Haddad et al. , Les zoonoses infectieuses, polycopié des unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Lyon, Mérial, juin 2015, 214 p.
66. Newby DT, Hadfield TL, Roberto FF. Real-time PCR detection of *Brucella abortus*: a comparative study of SYBR green I, 5'-exonuclease and hybridization probe assays. *Applied Environ Microbiol* 2003; 69: 4753–9.
67. PILLOT J., PELTIER A.P. – Techniques en immunologie, Collection Les examens de laboratoire, Flammarion – Médecine – Sciences, Paris, 1973, 148pp.
68. Portier H, Lucht F, Bugnon P, Duez J.M. Hygroma brucellien. A propos de deux observations. *Méd Mal Infect* 1985 ; 15 : 73-5.
69. Queipo-Ortuno MI, Morata P, Ocon P, Manchado P, Colmenero JD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2927–30.
70. Redkar R, Rosa S, Bricker B, DelVecchio V. Real-time detection of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *Mol Cell Probes* 2001; 15: 43–52.
71. SANQUER M.A. Contribution à l'étude de la brucellose chez la femme enceinte. Revue de la littérature. 139 p. Th : Méd:, Grenoble, 1983.
72. Scholz HC, Hofer E, Vergnaud G, Le Fleche P, Whatmore AM, Al Dahouk S, Pfeffer M, Krüger M, Cloeckert A, Tomaso H. (2009a) Isolation of *Brucella microti* from mandibular lymph nodes of red foxes, *Vulpes vulpes*, in lower Austria. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 9(2), 153-156.
73. Schurig GG, Sriranganathan N, Corbel MJ. (2002) Brucellosis vaccines: past, present and future. *Vet. Microbiol.* 90 (1-4), 479-496.
74. Seleem, M.N., Boyle, S.M. ET Sriranganathan, N. Brucellosis: A re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology.* 2010, 140, pp. 392-398.
75. Sergent, E. & Bories., (1908), "Étude sur la fièvre méditerranéenne dans le village de Kléber (Oran) en 1907". *Annales de l'Institut Pasteur*, In "Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie-parasitologie), 1902- 1909", (éd Sergent, E.), pp.235-265.
76. Sergent, E., (1908), "Étude sur la fièvre méditerranéenne : recherches expérimentales en 1907". *Annales de l'Institut Pasteur*, In "Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie parasitologie), 1902-1909", (éd Sergent, E.) 235-265.

77. Sergent, E., Gillot, V. & Lemaire, G., (1908), "Études sur la fièvre méditerranéenne chez les chèvres algéroises en 1907". Annales de l'Institut Pasteur In "Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie-parasitologie), 1902-1909", (éd Sergent, E.), 235-265.
78. Sfaksi, A, « La brucellose ovine et caprine dans la wilaya de Constantine », mémoire de docteur vétérinaire, Constantine (1979 -1980).
79. Sifuentes-Rincon AM, Revol A, Barrera-Saldana HA. Detection and differentiation of the six *Brucella* species by polymerase chain reaction. Mol Med 1997; 3:734–9.
80. Tourab, D. ; Nezzal, A.M. ; Gueroui, S. & Bachtarzi, T., "Épidémiologie de la brucellose professionnelle dans la région de Annaba", Situation épidémiologique nationale de la brucellose humaine. Séminaire sur les Brucelloses, Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
81. Vanderkerckhove C, Stahl J.P. Brucellose. Données épidémiologiques et thérapeutiques. Rev Prat 1993 ; 7 : 47-52.
82. Vulgaris Medical.
83. Zerva L, Bourantans K, Mitka S, Kansouzidou A, Legakis NJ. Serum is the preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by PCR. J Clin Microbiol 2001; 39:1661–4.
84. Zhen Q1, Lu Y, Yuan X, Qiu Y, Xu J, Li W, Ke Y, Yu Y, Huang L, Wang Y, Chen Z. Asymptomatic brucellosis infection in humans : implications for diagnosis and prevention. :

Les ouvrages :

85. Alavi SM, Alavi SMR, Alavi L (2009) rechute brucellose humaine et les facteurs de risque connexes. Pak J Med Sci 25: 46-50.
86. Allen CA, Adams LG, Ficht TA. Transposon-derived *Brucella abortus* rough mutants are attenuated and exhibit reduced intracellular survival. Infect Immun 1998 ; 66: 1008-16.
87. Arellano-Reynoso B, Lapaque N, Salcedo S, et al. Cyclic beta-1, 2- glucan is a *Brucella* virulence factor required for intracellular survival. Nat Immun 2005 ; 6: 618-63.
88. Ariza J, Corredoira J, R Pallares, Viladrich PF, Rufi G, et al. (1995) Caractéristiques et facteurs de risque de rechute de la brucellose chez l'homme. Clin Infect Dis 20: 1241-1249.
89. BAVOUX F, ELEFANT E, REY E, et al. Grossesse et médicaments. Médecine thérapeutique Janvier 2001, vol 7 (1), 69-81.
90. Benaissa, A. & Benaouf, H., "Prophylaxie de la brucellose bovine dans les unités d'élevage du secteur socialiste de la wilaya de Annaba de 1976 à 1982, plan de lutte, résultats et recommandations". Develop. biol. Standard, Vol. 56, (S. Karger, Basel), (1984), 727-735.
91. BERTRAND A. Traitement antibiotique de la brucellose. La presse médicale, 25 Juin 1994, 23 (24) ,1128-1131.
92. Bocanegra TS, Gottuzzo E, O Castaneda, Alarcon GS, Espinoza LR (1986) manifestations rhumatismales de la brucellose. Ann Rheum Dis 45: 526-528.
93. Boschiroli ML, Ouahrani-Bettache S, Foulongne V, et al. The *Brucella suis* virB operon is induced intracellularly in macrophages. Proc Natl Acad Sci USA 2002 ; 99: 1544-9.
94. Bouzouaïa N, Chakroun M, Rachdi J, Rachdi T. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques de la brucellose en Tunisie. Tunisie Médicale 1995 ; 11 : 443-8.
95. Briones G, Iñón de Iannino N, Roset M, et al. *Brucella abortus* cyclic beta-1, 2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. Infect Immun 2001 ; 69: 4528-35.
96. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, et al. (2010) Clinical manifestations and complications in 1028 cases of Brucellosis : a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Infect Dis 14: 469-478.
97. Comerci DJ, Martinez-Lorenzo MJ, Sieira R, et al. Essential role of the VirB machinery in the maturation of the *Brucella abortus* containing vacuole. Cell Microbiol 2001 ; 3: 159-68.
98. COMITE MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS DE LA BRUCELLOSE. Sixième rapport, OMS Eds., Genève, 1986, 740, 145 pp.
99. CORBEL M.J- Recent advances in the study of *Brucella* antigens and their serological cross-reactions. Vet. Bull., 1985, 55, 927-942.

100. Courcol R, Herrmann J, Laudat P, Pangon B, Peigue-Lafeuille H. Rémic, 4^e édition 2010 ; 199- 202, 370p.

101. DEBAT-ZOQUEREH D, BADIAGA S, LE TREUT Y.P, et al. Granulome nécrosant hépatique d'origine brucellienne. A propos d'un cas. Rev. Méd. Interne, 1995, 16, 63-66.

102. Den Hartigh AB, Rolán HG, De Jong MF, et al. VirB3 to VirB6 and VirB8 to VirB11, but not VirB7, are essential for mediating persistence of *Brucella* in the reticuloendothelial system. J Bacteriol 2008 ; 90: 4427-36.

103. Desmettre, Ph. ; Joubert, L. ; Valette, L. & Roux, J., "Vaccin de la brucellose humaine obtenu à partir de fraction phénolo-insoluble de *Brucella abortus* souche B19 : production, contrôle, standardisation", Devlop. biol. Standard, Vol. 56, (S. Karger, Basel), (1984), 579-586.

104. FARRELL I.D. (1974). The development of new selective medium for the Isolation of *Brucella abortus* from Contaminated Sources. Res. Vet. Sci., 16, 280–286.

105. Fernandez-Prada CM, Zelazowska EB, Nikolich M, et al. Interactions between *Brucella melitensis* and human phagocytes : bacterial surface O-Polysaccharide inhibits phagocytosis, bacterial killing, and subsequent host cell apoptosis. Infect Immun 2003 ; 71: 2110-9.

106. Garin-Bastuji B, *Brucella* spp., In: Encyclopaedia of Dairy Sciences, H. Roginski, J.W. Fuquay, P.F. Fox Eds, Academic Press, London, UK, 2002: 178-186.

107. GARIN-BASTUJI B., DUFOUR B. – Acquis de la recherche sur les réactions sérologiques non spécifiques en brucellos. Colloque national du 11 janvier 1995 organisé par la DGAL, le CNEVA et la FNGDSB, CNEVA Eds, 89 pp.

108. GEFFRAY L. nfections transmises par les animaux de compagnie. Rev Méd Intrene, 1999, 20 : 888-901.

109. Geylik M.F, Gür A, Nas K et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss Med WKLY 2002; 132: 98-105.

110. Godfroid, J., Al-Mariri, A., Walravens, K. & Letesson, J.J., "Brucellose bovine", 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), 867-868.

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

112. Guzmán-Verri C, Manterola L, Sola-Landa A, et al. The twocomponent system BvrR BvrS essential for *Brucella abortus* virulence regulates the expression of the outer membrane proteins with counterparts in members of the Rizhobiaceae. Proc Natl Acad Sci USA 2002 ; 99: 12375-80.

113. Hungerford T.G – Brucellosis of cattle, in: Diseases of livestock, 6th Ed, Angus and Robertson Eds, Sydney, Australia, 1967, 191-195.
114. Ignacio López-Goñi, David O'Callaghan .*Brucella* : Molecular Microbiology and Genomics chap : *Brucella* : relationship to other Alphaproteobacteria,current taxonomy and the emergence of new species. Page 4-5-6-7-8-9.
115. Janbon F. Brucellose. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-038-A-10 ; 2000 : 11 p.
116. JANBON F. Brucellose. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-1140, 1999, 3 p.
117. JANBON F. La brucellose. Le concours médical, 27 Mai 1995, vol 117 (21), 1644-1647.
118. Jimenez de Bagues MP, Terraza A, Gross A, et al. Different responses of macrophages to smooth and rough *Brucella* spp.: relationship to virulence. Infect Immun 2004 ; 72: 2429-33.
119. Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. BMC Infectious Disease 2004 ; 4 : 1-6.
120. Lapaque N, Moriyo I, Moreno E, et al. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. Curr Opin Microbiol 2005 ; 8: 60-6.
121. López-Goñi I, Guzmán-Verri C, Manterola L, et al. Regulation of *Brucella* virulence by the two-component system BvrR/BvrS. Vet Microbiol 2002 ; 90: 329-39.
122. LOUP AVRIL J, DABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H. Bactériologie clinique, 2^{ème} édition 1992 ; 296- 304, 511p.
123. M. Maurin, « la brucellose à l'aube du 21^e siècle »/ Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) p 6-16.
124. M. J. Corbel : Microbiological Aspects chapter Madkour's Brucellosis pp 51-64.
125. MARMONIER A, BERTHET B. Application de la technique EUSA (Enzyme- Linked-ImmunsorbentAssay) au diagnostic sérologique des brucelloses humaines. Pathologie Biologie, Fev.1981, vol 29 (2), 77-87.
126. Munoz, P.M., et al. Efficacy of several serological tests and antigens for diagnosis of bovine brucellosis in the presence of False-Positive serological results due to *Yersinia enterocolitica* O: 9. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. janvier 2005, pp. 141-151.
127. Naz H, Aykin N, F Cevik, Bal C (2009) Brucellose en Anatolie centrale : évaluation de complications et de récive. Trop Doct 39: 107-109.
128. Norton WL (1984) Brucellose et syndromes rhumatismales en Arabie Saoudite. Ann Rheum Dis 43: 810-815.

129. O'Callaghan D, Cazeville C, Allardet-Servent A, et al. A homologue of the *Agrobacterium tumefaciens* VirB and *Bordetella pertussis* Ptl type IV secretion systems is essential for intracellular survival of *Brucella suis*. *Mol Microbiol* 1999 ; 33: 1210-20.
130. Pappas GI, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV *Lancet Infect Dis*. The new global map of human brucellosis. 2006 Feb; 6(2):91-9.
131. Perry MB, Bundle DR. Lipopolysaccharide antigens and carbohydrates of *Brucella*. In: Adams LG, editor. *Advances in Brucellosis research*. Austin: Texas A&M University; 1990. pp. 76-88.
132. Pilly E – Brucelloses, in : *Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en médecine et des praticiens*, 10^{ème} édition, Eds. C et R, La Madeleine, 1988, 179-184.
133. PILLY E.: *Maladies infectieuses et tropicales – 19eme édition* 2004, p.157-69.
134. Riley LK, Robertson DC. Ingestion and intracellular survival of *Brucella abortus* in human and bovine polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1984 ; 46: 224-30.
135. Rolain J.M, Maurin M. Le traitement des brucelloses. *Antibiotiques* 2000 ; 2 : 101-9.
136. Roux J – *Brucella*, in : *Bactériologie médicale*, 2^{ème} édition, Le Minor L et Véron M ; Eds, Médecine- Sciences, Flammarion Paris 1989, 651 -668.
137. Roux J. (1989) *Brucella* in LE MINOR L & VERON M. *Bactériologie Médicale*. Flammarion, Paris, édition 1989, p. 651-670.
138. Roux, J, *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1974 - 4 - 5 - 259-266.
139. Sarinas PSA, Chitkara RK. Brucellosis. *Sem Resp Infect* 2003; 18: 168 -82.
140. Sergent E, la fièvre méditerranéenne en Algérie(1990) : note préliminaire *bull. soc.Path,exot t.i n° 1* in recherche expérimentale sur la pathologie algérienne (microbiologie, parasitologie). P235.265.
141. Sola-Landa A, Pizarro-Cerdá J, Griló MJ, et al. A two-component regulatory system playing a critical role in plant pathogens and endosymbionts is present in *Brucella abortus* and controls cell invasion and virulence. *Mol Microbiol* 1998 ; 29: 125-38.
142. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geigo P et al. Doxycyclinerifampicin versus Doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(9): 2061-7.
143. Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire), 6^{ème} édition 2011 ; 87-88, 177p.
144. Starr T, Ng TW, Wehrly TD, et al. *Brucella* intracellular replication requires trafficking through the late endosomal/lysosomal compartment. *Traffic* 2008 ; 9: 678-94.

145. Tejada MG, Pizarro-Cerdá J, Moreno E, et al. The outer membranes of *Brucella* spp are resistant to bactericidal cationic peptides. *Infect Immun* 1995 ; 63: 3054-61.

146. TOMA B, ANDRE G, PILET C. diagnostic sérologique de l'infection brucellique de l'homme par l'épreuve à l'antigène tamponné (card test). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1972,2, 25-32.

147. Tumurkhuu G, Koide N, Takahashi K, et al. Characterization of biological activities of *Brucella melitensis* lipopolysaccharide. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 421-7.

148. Young EJ (1995) An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 21: 283-240.

Sites internet :

149. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/brucelloses_2002_2004/brucelloses_2002_2004.pdf.

150. <http://www.invs.santé.fr/surveillance/mdo/fiches/fiche-brucellose.pdf>.

151. <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/code-terrestre/accès-en-ligne/>.

152. http://www.onssa.gov.ma/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=176&Itemid=117.

153. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds23f-fra.php>.

154. <http://www.the-icsp.org/subcoms/brucella.htm>.

155. www.anne.decoster.free.fr/bgn/brucella.htm

PLAN DES ANNEXES

Annexe I : La composition de la gélose dextrosée au sérum (SDA).

Annexe II : La composition de La gélose trypticase soja TSA.

Annexe III : La composition de la gélose au sang cuit.

Annexe IV : La composition du bouillon tryptone soja.

Annexe V : La méthode de Castaneda.

Annexe VI : La composition du supplément sélectif pour *Brucella* (milieu de Farrell).

Annexe VII : La composition du milieu de Kuzdas et Morse.

Annexe VIII : Durée de survie des brucelles étudiées dans quelques produits laitiers.

Annexe IX : La prévalence de la brucellose animale et humaine en Afrique Subsaharienne en fonction des zones géographiques – synthèse des études réalisées entre 1955 et 2010.

Annexe X : Déclaration des cas de brucellose animale à Blida.

Annexe XI : Questionnaire pour le malade.

Annexe XII : Laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 : P3.

Annexe XIII : La composition de l'ISOVITALEX.

Annexe XIV : Séroagglutination de Wright.

Annexe XV : l'Epreuve à l'antigène tamponné.

Annexe XVI : Réaction d'Immunofluorescence indirecte.

Annexe XVII : Les schémas thérapeutiques.

Annexe I : La composition de la gélose dextrosée au sérum (SDA)

Ingrédients	En g / L
Dextrose (glucose)	40 g
Peptone	10 g
Gélose	15 g
Eau distillée	1000 ml

Le pH final de 5,6 +/- 0,2 à 25°C.

Annexe II : La composition de La gélose trypticase soja TSA

Ingrédients	En g / L
Peptone de caséine	17,0 g/l
Peptone de farine de soja	3,0 g/l
D(+)- glucose	2,5 g/l
Chlorure de sodium	5,0 g/l
Phosphate dipotassique	2,5 g/l
Eau	1000 ml
PH	7,3 ± 0,2.

Annexe III : La composition de la gélose au sang cuit

COMPOSITION	(grammes/litre)
Peptone	10,0
Extrait de viande de bœuf	5,0
Glucose	10,0
Chlorure de sodium	5,0
Agar	15,0
pH	7,5 ± 0,2

Annexe IV : La composition du bouillon tryptone soja

Ingrédients	En g / L
Peptone de caséine	17,00
Peptone de soja	3,00
Chlorure de sodium	5,00
Phosphate dipotassique	2,50
Glucose monohydraté	2,50
pH final à 25°	7,3

Ingrédients en grammes par litre d'eau distillée ou déminéralisée.

Annexe V : La méthode de Castaneda

Mettre dans un même flacon des quantités appropriées de milieu solide et de milieu liquide, ce dernier contenant 1 à 2 % de citrate de sodium. Ajouter 5 à 10 ml de l'échantillon de sang. Porter à l'étuve à 37°C, en général dans un bocal hermétiquement clos après introduction de 10% de CO₂. Renverser de temps en temps le flacon pour que le bouillon baigne de la surface exposée

de gélose, et vérifier périodiquement si des colonies visibles de *Brucella* se forment en surface. S'il n'y en a pas, faire à nouveau passer le bouillon sur gélose et remettre à l'étuve.

Annexe VI : La composition du supplément sélectif pour *Brucella* (milieu de Farrell)

COMPOSITION	(par flacon)
Polymyxine B	2 500 UI
Bacitracine	12 500 UI
Cycloheximide	50,0 mg
Acide nalidixique	2,5 mg
Nystatine	50 000 UI
Vancomycine	10,0 mg

Annexe VII : La composition du milieu de Kuzdas et Morse

COMPOSITION	(par flacon)
Bacitracine	25,000 UI
Polymyxine B	6,000 UI
Cycloheximide	100 mg

La quantité par litre de milieu de base

Annexe VIII : Durée de survie des brucelles étudiées dans quelques produits laitiers.

Produit laitier	Espèce brucellienne	Température en °C	Durée de survie
Lait	<i>B. abortus</i>	71	5-15 secondes
	<i>B. abortus</i>	38	< 9 heures
	<i>B. abortus</i>	25-37	24 heures
	<i>B. abortus</i>	0	18 mois
Crème	<i>B. abortus</i>	4	6 semaines
	<i>B. melitensis</i>	4	4 semaines
Crème glacée	<i>B. abortus</i>	0	30 jours
Beurre	<i>B. abortus</i>	8	142 jours
Fromages			
• Feta	<i>B. melitensis</i>	-	4-16 jours
• Pecorino	<i>B. melitensis</i>	-	< 90 jours
• Roquefort	<i>B. abortus et melitensis</i>	-	20-60 jours
• Camembert	<i>B. abortus</i>	-	<21 jours
• Cheddar	<i>B. abortus</i>	-	6 mois
• Fromage blanc	<i>B. melitensis</i>	-	1-8 semaines
• Petit lait	<i>B. abortus</i>	5	> 6 jours

Annexe IX : La prévalence de la brucellose animale et humaine en Afrique Subsaharienne en fonction des zones géographiques – synthèse des études réalisées entre 1955 et 2010.

Pays	Système d'élevage	Espèce	Taille de l'échantillon	Type de test	Prévalence	Auteurs
<i>Afrique de l'Ouest</i>						
Bénin	Mixte	Bovins	920	RB, FC	10,40%	Akakpo <i>et al.</i> , 1984
	Mixte	Bovins		RB	4,30%	Akakpo, 1987
	Mixte	Bovins		FC	8,30%	
Burkina Faso	Mixte	Bovins	1 270	RB	7,40%	Akakpo, 1987
	Mixte	Bovins		FC	9,7%	
	Urbain	Bovins	67		55,2%	
	Pastoral	Bovins	440		11,3 à 14,3%	
	Périurbain	Bovins	1 107		8,0%	Coulibaly et Yaméogo, 2000
	Pastoral	Bovins	270	RI	21,0%	Gidel <i>et al.</i> , 1974
		Bovins	183	FC, SAW	10,9%	
		Caprins	121	RI	16,8%	
		Humains	1 357	FC, SAW	0,4%	
	Pastoral	Bovins	499	RI	6,0%	Gidel <i>et al.</i> , 1974
Caprins		251	RI	4,8%		
Humains		985	FC, SAW	10,1%		
Urbain	Bovins	290	RB	13,2%	Traoré <i>et al.</i> , 2004	
Côte d'Ivoire	Mixte	Bovins	1 214	RB	28,3%	Camus, 1980
	Pastoral (région de Bouaké)	Bovins	700	RF	51,0%	Gidel <i>et al.</i> , 1974
		Bovins	144	FC, SAW	2,6%	
		Ovins	14	RI	4,0%	
		Humains	1 122	FC, SAW	1,0%	
	Pastoral (région de Korogho)	Bovins	335	RI	38,8%	
		Bovins	347	FC, SAW	15,6%	
		Caprins	15	RI	1,0%	
	Humains	1 629	FC, SAW	0,4%		
	Pastoral	Bovine	660	FC, SAW, RB, Elisa	8,8%	Sanogo <i>et al.</i> , 2008
	Mixte	Bovins	13 343	SAW, RB	10,1%	Pilo-Moron <i>et al.</i> , 1979
	Périurbain	Bovins	381	RB, Elisa, SAW, FC	3,6 à 4,3%	Thys <i>et al.</i> , 2005
	Ghana	Zone forestière	Bovins	183	RB	6,6%
Mixte		Bovins	183	RB	6,6%	
Mixte		Bovins	323	RB	9,3%	Furkson et Bouda, 1992
Pastoral		Bovins	323	RB	9,3%	
Guinée	Mixte	Bovins	2 748	RB, FC	6,5%	Diallo, 1994
	Mixte	Bovins	1 861	RB	6,9%	Silla <i>et al.</i> , 1982
Mali	Mixte	Bovins	867	RB, FC	19,7%	Maiga <i>et al.</i> , 1995
	Pastoral	Bovins	1 000	Elisa	22,0%	Ioukara <i>et al.</i> , 1994

Pays	Système d'élevage	Espèce	Taille de l'échantion	Type de test	Prévalence	Auteurs	
Niger	Périurbain	Bovins	380	RI	20,8%	Adamou, 2008	
		Ovins	75	RI	6,67%		
		Caprins	80	RI	6,25%		
	Mixte	Bovins	826	RB	18,3%	Akakpo, 1987	
				FC	27,6%		
	Pastoral + PU (Région de Niamey)	Bovins	669	RB, FC, Culture	35,3%	Bloch et Diallo, 1991	
	Pastoral + PU (Région de Zinder)	Bovins	157	RB, FC	12,1%		
	Pastorale	Bovins	2 794	RB	1,4%		
	Mixte	Bovins	245	RI	21,2%	Gidel <i>et al.</i> , 1974	
				FC, SAW	1,0%		
				Caprins	104		RI
Ovins				81	RT		22,2%
Humains				1 193			1,4%
Nigeria	Pastoral	Ovins	250	RB	4,8%	Falade <i>et al.</i> , 1981	
		Caprins	189	RB	9,0%		
	Périurbain	Ovins	28	SAW, RI	11,3%	Ocholi <i>et al.</i> , 2005	
	Pastoral	Bovins	200	RB	15,0%	Adeyiyun et Oni, 1990	
				SAW	1,5%		
	Mixte (Ranch)	Bovins	1 989	RB, SAW	2,2 à 4,8%	Agunloye <i>et al.</i> , 1988	
	Mixte	Bovins	400	RB	6,3%	Ishola <i>et al.</i> , 1997	
				SAW	5,0%		
	Pastoral	Bovins	762	Elisa	6,6%	Ocholi <i>et al.</i> , 1996	
				Saw	3,0%		
RB				2,1%			
Sénégal	Mixte	Bovins	1 379	RB, SAW	10,3%	Akakpo et Bomarel, 1987	
	Abattoir de Dakar	Bovins	1 134	SAW, FC	8,7 à 17,2%	Chantal et Thomas, 1976	
	Pastoral	Bovins	388	RB	14,4%	Doutre <i>et al.</i> , 1977	
				SAW	13,3%		
				FC	13,3%		
	Mixte	Bovins	NS	Culture		Verper <i>et al.</i> , 1979	
	Pastoral	Bovins	388	RB, Culture	14,40%	Doutre <i>et al.</i> , 1977	
Pastoral	Bovins	SAW		14,90%			
Togo	Mixte	Bovins	1 056	RB	13,5%	Akakpo, 1987	
	Mixte	Bovins		FC	16,0%		
	Mixte	Bovins	1 112	NS	35,5 à 51,9%	Domingo, 2000	
Afrique centrale							
Cameroun	Mixte	Bovins	962	RB	6,70%	Akakpo, 1987	
	Mixte	Bovins		FC	10,50%		
	Mixte	Bovins	298	Elisa	8,40%	Bayemi <i>et al.</i> , 2009	
	Abattoir de Dschang	Bovins	840	RB, Elisa, SAW, FC	9,60%	Shey-Njila <i>et al.</i> , 2005	

Pays	Système d'élevage	Espèce	Taille de l'échantillon	Type de test	Prévalence	Auteurs
Rép. du Congo	Pastoral	Bovins	30	NS	16,70%	Ngoy et Kiafouka, 1989
Rép. Centrafricaine	Pastoral	Bovins	2 032	RB	3,30%	Nakoune <i>et al.</i> , 2004
Tchad	NS	Bovins	287	RI	18,00%	Sacquet, 1955
			500	SAW	12,00%	
	Périurbain	Bovins	634	FC	2,60%	Delafosse <i>et al.</i> , 2002
	Mixte	Bovins	1 933	SAW	7,4 à 23,8%	Perreau, 1956
978			RI			
Afrique de l'est						
Burundi	Mixte	Bovins	957	RB, SAW	0 à 13,0%	Merker et Schlichting, 1984
				RB	25,40%	
	Pastoral	Bovins	528	SAW	18,30%	
				RI	14,40%	
Erythrée	Pastoral	Bovins	1 609	RB	4,20%	Bekele <i>et al.</i> , 1989
	Pastoral	Bovins	2 427	RB, FC	5,60%	Omer <i>et al.</i> , 2000
Ethiopie	Pastoral	Camélin	1 442	RB	5,60%	Ieshome <i>et al.</i> , 2003
				FC	4,20%	
	Mixte	Bovins	1 595	RB	3,10%	Ibrahim <i>et al.</i> , 2010
				FC		
	Pastoral	Ovins	563	RB	3,20%	Ashenafi <i>et al.</i> , 2007
	Pastoral	Caprins	1 005	RB	5,80%	
Pastoral	Bovins	685	FC	0,43%	Domenech et Lefevre, 1974	
Kenya	Pastoral	Bovins	10 361	RB	9,90%	Kagumba et Nandokha, 1978
				RB, SAW	3,60%	
				RB, FC	8,70%	
	Urbain + pastoral	Bovins	456	RI, Elisa	0 à 10%	Arimi <i>et al.</i> , 2005
	Pastoral	Bovins	1 146	Elisa	10,2%	Kadohira <i>et al.</i> , 1996
	Urbain	Bovins	393	Elisa	0,7 à 1,1%	Kang'Ethe <i>et al.</i> , 2007
	Mixte (<i>Ranch</i>)	Bovins	835	FC	12,1%	Ndarathi et Waghela, 1991
				SAW	9,7%	
RB				16,9%		
Ouganda	Pastoral	Bovins	497	Elisa	34,0%	Magona <i>et al.</i> , 2009
	Fermes laitières	Bovins	226	Elisa	3,3%	
	Pastoral	Bovins	10 529	RB	15,8%	Faye <i>et al.</i> , 2005
	Pastoral + mixte	Bovins	1 739	RB, SAW	9,6%	Newton <i>et al.</i> , 1974
				RB, FC	15,6%	
Fermes laitières	Bovins	756	RB, FC	3,0%	Oloffs <i>et al.</i> , 1998	
Rwanda	Mixte	Bovins	654	RB	27,8%	Akakpo, 1987
				FC	27,7%	
	Mixte	Bovins	1 385	RB	25,7%	Kabagambe <i>et al.</i> , 1988
				SAW	5,2%	
Somalie	Pastoral	Bovins	660	SAW	15,54%	Andreani <i>et al.</i> , 1982
	Pastoral	Bovins	3 086	SAW	9,0%	Hussein <i>et al.</i> , 1978

Pays	Système d'élevage	Espèce	Taille de l'échantillon	Type de test	Prévalence	Auteurs
Soudan	Pastoral	Bovins	113	RB	13,3%	Agab, 1997
	Pastoral	Bovins	5 982	FC, SAW	9,2%	Hellmann <i>et al.</i> , 1984
	Pastoral	Bovins	762	RB, SAW	20,2%	McDermott <i>et al.</i> , 1987
	Pastoral	Camélins	3 413	Elisa, RB, RI	7,3% à 8,1%	Musa et Shigidi, 2001
R.D Congo	Mixte (<i>ranchis</i>)	Bovins	674	FC	9,3% à 42%	Bula <i>et al.</i> , 1987
Tanzanie	Mixte	Bovins	13 087	SAW	10,8%	Jiwa <i>et al.</i> , 1996
	Mixte	Bovins	23 017	RB, SAW	5,9%	Kagumba et Nandokha, 1978
	Mixte (<i>ranchis</i>)	Bovins	17 758	SAW	10,6%	Mxanga <i>et al.</i> , 1986
	Mixte	Bovins	2 289	SAW	14,0%	Weinhäupl <i>et al.</i> , 2000
Afrique australe						
Zimbabwe	Mixte	Bovins	NS	RB, Elisa	5,6%	Matope <i>et al.</i> , 2010
Malawi	Mixte	Bovins	2 017	RB, SAW	0,3%	Bedford <i>et al.</i> , 1993
Zambie	Mixte	Bovins	291	RB	17,2%	Ahmadu <i>et al.</i> , 1999
				SAW	16,2%	
	Pastoral	Bovins	886	RB, Elisa	23,9%	Muma <i>et al.</i> , 2007a
	Mixte	Bovins	1 245	RB, Elisa	14,1 à 28,1%	Muma <i>et al.</i> , 2006
	Mixte	Ovins, caprins	280	RB, Elisa	0%	
	Pastoral	Bovins	48	RB, Elisa	18,7%	Chimana <i>et al.</i> , 2010
	Mixte (<i>Périurbain</i>)	Bovins	849	RB, Elisa	7,9%	Chimana <i>et al.</i> , 2010

Annexe X : Déclaration des cas de brucellose animale à Blida.

<i>Année</i>	<i>Nombre de bovins dépistés (têtes)</i>	<i>Nombre de cas positifs (têtes)</i>	<i>Incidence annuelle (%)</i>	<i>Nombre de bovins abattus (têtes)</i>	<i>Nombre de bovins en instance d'abattage (têtes)</i>
2004	5350	67	1.2%	45	07
2005	7698	116	1.5%	113	03
2006	10800	105	0.97%	92	13
2007	10091	64	0.63%	34	30
2008	11837	166	1.4%	145	21
2009	815	13	1.59%	08	-
2010	1631	62	3.80%	-	-
2011	1591	49	3.07%	45	-
2012	1618	41	2.53%	-	-
2013	977	20	2.04%		-
2014	288	03	1.04%	03	-
2015	92	02	2.17%	02	-

Annexe XI : Questionnaire pour le malade

Nom :

Prénom :

Sexe :

Profession :

1) Depuis combien de temps vous ne vous sentez pas en bonne santé ?

Inférieur à une semaine

1 semaine

4 semaines

1-2 mois

plus de 2 mois

2) Citer les symptômes par ordre d'importance dont vous souffrez.

1-Fièvre

5-Frissons

2-Maux de tête

6-Dépression

3-Faiblesse

7-Perte de poids

4-Sueurs abondantes

8-Douleurs Généralisées

3) Avez- vous déjà eu un traitement médical ou traditionnel avant de venir voir le médecin ?

OUI

NON

Si oui, de vous-même

un médecin

un tradi-thérapeute

4) Avez-vous des contacts avec des animaux ?

OUI

NON

Si oui : par jour

par semaine

par mois

Précisez la ou les espèces.....

5) Vous arrivez-vous de manipuler les animaux abattus les jours de fêtes ou occasionnellement ?

OUI

NON

6) Est-ce qu'il vous arrive de boire du lait non bouilli ?

OUI

NON

7) Avez-vous eu des fausses couches, des avortements ou des mort-nés ?

OUI

NON

Annexe XII : Laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 : P3

Le laboratoire de confinement – sécurité biologique niveau 3, est conçu et prévu pour les travaux faisant intervenir des micro-organismes du groupe de risque 3 et des volumes importants ou de fortes concentrations de micro-organismes du groupe de risque 2 dont la manipulation risque davantage de provoquer la diffusion d'aérosols.

Le degré de confinement qu'implique le niveau de sécurité 3 exige le renforcement des programmes de travail et de sécurité par rapport à ceux des laboratoires de base – sécurité biologique niveaux 1 et 2.

Les recommandations suivantes s'ajoutent à celles de la classe 1 et 2 :

1. Le laboratoire sera séparé du reste du bâtiment par une zone d'accès contrôlé (accès restreint aux personnes autorisées) avec un double sas. Un système interdira l'ouverture simultanée des 2 portes en même temps, sauf en cas d'incendie.
2. Les surfaces des murs, des planchers et des plafonds seront lisses et faciles à nettoyer.
3. Les personnes travaillant dans la zone de niveau 3 doivent être visibles à travers des fenêtres placées dans les séparations entre les zones.
4. Une dépression stable (6 mm de colonne d'eau) sera réalisée dans les laboratoires où les pathogènes sont manipulés et dans les locaux mitoyens.
5. L'air sortant du laboratoire passera sur un filtre à haute efficacité arrêtant 99,999 % des particules inertes ou vivantes ayant un diamètre supérieur à 0,3 µm, y compris pour les sorties de vide.
6. Il n'y aura pas de raccordement au gaz de ville, ni système de vide centralisé.
7. La manipulation d'échantillons pathogènes doit s'effectuer dans des hottes de sécurité de classe II s'il y a production d'aérosol entraînant un risque d'infection aérogène.
8. Tout matériel contaminé doit être décontaminé avant de sortir du P3 par voie chimique ou par autoclave. Le P3 devra d'ailleurs être équipé d'un autoclave à double entrée.
9. Un programme de lutte contre les insectes et les rongeurs sera effectué par le personnel lui-même ou après décontamination du local si l'opération est réalisée par des personnes ne manipulant pas des germes pathogènes ou qui ne sont pas surveillées médicalement.
10. On ne portera que des vêtements destinés au P3 : Blouses à manches longues boutonnées à l'arrière protégeant les vêtements de ville, gants collés sur la blouse, surbottes, éventuellement masque et lunettes. Ces vêtements de protection ne quitteront le P3 que s'ils sont stérilisés.
11. Les membres du laboratoire connaîtront les risques liés au travail en P3 et la conduite à tenir en cas d'accident.
12. Les documents, cahiers de laboratoire, bloc-notes seront désinfectés avant leur sortie. Au mieux, ils resteront dans le laboratoire, les informations étant transmises à l'extérieur via un fax ou un ordinateur en réseau.
13. Un téléphone ainsi qu'un bouton d'alarme seront présents dans le laboratoire.
14. Les matériaux biologiques qui sortiront du P3 à l'état viable seront placés dans un récipient incassable et scellé qui sera lui-même placé dans un 2^{ème} récipient incassable et scellé.

Annexe XIII : La composition de l'ISOVITALEX

La formule est donnée pour 10 ml :

Diphosphopyridine nucléotide (coenzyme I).....	2.5mg
Coccarboxylase	1.0mg
Acide p-aminobenzoïque	0.13mg
Chlorhydrate de thiamine	0.03mg
Vitamine B12	0.1mg
L-glutamine	100.0mg
L-cystine-2HCl	11.0mg
L-cystine-HCl-2H ₂ O	259.0mg
Adénine	10.0mg
Chlorhydrate de Guanine	0.3mg
Nitrate ferrique-9H ₂ O	0.2mg
Glucose	1.0mg

Annexe XIV : Séroagglutination de Wright

Technique :

On utilise comme antigène une suspension standardisée de *B. abortus* souche A99 tuée par la chaleur et le phénol.

Dilution du sérum :

- À partir de 1/10
- 2 CC d'eau physiologique dans le 1er tube
- 1 CC d'eau physiologique dans les autres tubes
- On prend 200µl d'eau physiologique du 1er tube
- On ajoute 200µl de sérum du malade dans le 1er tube : dilution 1/10
- On prend 1 CC du 1er tube et on l'ajoute au 2eme tube : dilution 1/20
- On prend à chaque fois 1CC d'1 tube et on l'ajoute au tube suivant
- On jette le dernier 1CC
- On ajoute à chaque tube une goutte du réactif
- Agiter les tubes
- Incuber à 37°C pendant 24h
- On peut aller de 1/10 jusqu'à 1/5120 : 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280, 1/2560, 1/5120

Figure : Le réactif de SAW.

Remarque : l'ensemble des tubes sont troubles.

Interprétation :

On mesure la quantité totale d'anticorps agglutinants, les résultats étant exprimés en UI (unités internationales).

Exemple : si la dilution : 1/80 avec un éclaircissement de 50% du surnageant :
 $80 \times 1.5 = 120\text{UI}$

<i>Pourcentage d'éclaircissement %</i>	<i>Indice</i>
25	1.25
50	1.5
75	1.75
100	2

Tableau : Pourcentages d'éclaircissement et indices correspondants.

L'interprétation du SAW doit tenir compte du risque de faux positifs et de faux négatifs.

- **Faux négatifs :** Les faux négatifs sont observés en présence d'*anticorps bloquants* ou par excès d'anticorps responsables d'un *phénomène de zone* aux plus fortes concentrations sériques.
Devant un sérodiagnostic négatif, la recherche d'anticorps bloquants doit être réalisée en systématique.

Les anticorps bloquants ou incomplets (monovalents, de nature **IgA** le plus souvent ou **IgG**) bloquent les sites antigéniques des bactéries utilisées pour le test, responsables d'une absence d'agglutination. Leur mise en évidence repose sur l'adjonction d'un sérum positif dans les tubes négatifs ou sur la méthode du test indirect de Coombs. L'absence d'agglutination, après incubation, traduit la présence d'anticorps bloquants dans le sérum testé. Afin d'éviter les faux négatifs liés à un phénomène de zone, une séroagglutination avec toutes les dilutions de sérums sera réalisée d'emblée de raison 2 du 1/10^e au 1/640^e. [115] [123]



Figure : Exemple d'un phénomène de zone avec un titre positif au 1/160^e.

- **Faux positifs** : Les faux positifs sont dus à des parentés antigéniques entre *Brucella* et d'autres germes tels que *Yersinia enterocolitica* sérotype O9, *Vibrio cholerae* (sujets vaccinés contre le choléra depuis moins de deux ans) [125], *Francisella tularensis*, et *Escherichia coli* 0157. [16]
Cela explique la nécessité de pratiquer une sérologie *Yersinia* devant tout sérodiagnostic de Wright positif.

Annexe XV : l'Epreuve à l'antigène tamponné

Technique :

- Mettre une goutte du sérum du malade + une goutte d'Ag coloré au rose Bengale.
- Mélanger les deux gouttes puis agitation 4 minutes.



Figure : Réactif au Rose Bengale et les sérums témoins + et -.



Figure : Technique de Rose Bengale.

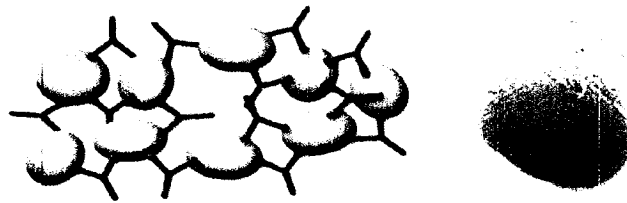


Figure : Représentation schématique d'une agglutination positive.

Annexe XVI : Réaction d'Immunofluorescence indirecte

• Interprétation :

a) Pendant la primo-invasion :

L'immunofluorescence indirecte :

- IgM sont positifs témoignant d'une infection en cours.
- IgG commencent à être positifs dès 30 jours.
- IgA sont plutôt les témoins de la persistance d'un foyer évolutif, il est possible qu'ils apparaissent au début de l'infection témoignant d'une focalisation dès la phase aiguë. [117]

b) A la phase d'état :

L'immunofluorescence indirecte démontre :

- IgM décroissent.
- IgG en grande quantité.
- IgA persistent si les foyers persistent.

c) A la phase chronique :

L'immunofluorescence indirecte démontre :

- s'il s'agit d'une brucellose afocale les IgM et les IgA sont négatifs alors que les IgG persistent encore longtemps.
- s'il s'agit d'une brucellose avec des foyers osseux ou viscéraux les IgG et les IgA restent élevés et peuvent même ré-augmenter. [116]

Annexe XVII : Les schémas thérapeutiques

L'antibiothérapie de la brucellose repose obligatoirement sur une association d'antibiotiques pendant une durée prolongée afin d'éviter les rechutes. [68][109][111][115][119][135][142]

❖ la brucellose aiguë (symptomatique ou non)

Deux schémas sont communément admis. [91] [116] [117]

↓ Association **tétracycline et aminoside** :

Doxycycline à 200 mg/ jour en une prise pendant 6 à 8 semaines (**45jours**) + **Streptomycine** à 15 mg /kg/jour (soit environ 1g/jour) une fois en intramusculaire pendant **2 à 3 semaines**.

(Remarque : pour gentamycine ou tobramycine 3 mg/kg/jour et pour netilmicine 5 mg/kg/jour en intramusculaire pendant 5 à 7 jours).

↓ Association **tétracycline et rifampicine** : prônée par l'O.M.S depuis 1964 malgré des rechutes. L'avantage de ce schéma est une meilleure observance du fait de la prise orale, la seule utilisable à grande échelle dans les pays en voie de développements. [117]

Doxycycline à 200 mg/ jour + **Rifampicine** à 900 mg/ jour en une prise orale le matin pendant **6 à 8 semaines**.

↓ **Un traitement accessoire** : peut être utilisé lorsqu'il existe des contre-indications aux tétracyclines (insuffisance rénale ou hépatique) ou aux aminosides (insuffisance rénale ou pathologie de l'oreille interne) :

Cotrimoxazole : 1 comprimé de Bactrim Forte matin et soir + **Rifampicine** 900 mg le matin en une prise pendant **6 à 8 semaines**.

(Remarque : **Bactrim Forte** = 320 mg de triméthoprimine +1600 mg de sulfaméthazone).

↓ Le protocole préconisé par l'OMS repose sur l'association **doxycycline** ou **oxytétracycline**, pendant **6 semaines** + **streptomycine**, pendant les deux premières.

↓ **En Algérie**, le ministère de la santé et de la population conseille l'association **doxycycline** (200mg/j) pendant **6 semaines** associé à la **gentamycine** (80mg) 2fois/jour en IM pendant **2 semaines**.

↓ Le principal intérêt du traitement de la brucellose aiguë est d'éviter le passage à la chronicité. L'efficacité du traitement sera jugée sur l'amélioration clinique avec disparition de la température dans les 48 heures qui suivent le début du traitement, ainsi que des symptômes de la maladie vers la fin de la première semaine de traitement. [116]

Le tableau compare les fréquences des rechutes en fonction des protocoles thérapeutiques utilisés :

Protocoles thérapeutiques	Taux de rechute
Doxycycline (45 jours) + streptomycine (45 jours)	4.5-6.5%
Doxycycline 45 jours) + rifampicine (45 jours)	8.4-16%
Oxytétracycline (45 jours) + rifampicine (30 jours)	9%
Cotrimoxazole (90 jours) + streptomycine (21 jours)	9.7%
Tétracycline (90 jours) + Cotrimoxazole (21 jours)	10.4%
Ofloxacine (30 ou 45 jours) + rifampicine (30 ou 45 jours)	5.7-6.5%
Cycline en monothérapie	20%
Rifampicine en monothérapie (21 ou 60 jours)	25% - 10%
Ciprofloxacine en monothérapie (21 ou 45 jours)	25% - 21%

❖ la brucellose focalisée

L'endocardite brucellienne :

Rappelons qu'elle demeure la principale cause des décès constatés au cours des brucelloses. Son traitement doit faire appel à une association de 2 ou 3 voire 4 antibiotiques. Un remplacement valvulaire en urgence est souvent nécessaire compte tenu des perturbations hémodynamiques consécutives à l'atteinte des différentes tuniques du cœur (insuffisance aortique aiguë, nécrose myocardique après obstruction des ostiums coronaires ...) [25] Le principal schéma est : **Doxycycline + Rifampicine + Cotrimoxazole** en intraveineux pendant **9 à 12 semaines** ; il n'est pas rare d'y associer un aminoside (comme la Streptomycine) en intramusculaire pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement. Rare : Ciprofloxacine+ Rifampicine + Doxycycline.

Brucellose ostéoarticulaire :

Son traitement fait appel à l'association : **Doxycycline + Rifampicine** aux mêmes doses que dans la brucellose aiguë mais cette fois pour une durée plus longue à savoir **3 à 6 mois**. Il est possible d'y associer pendant les 2 à 3 premières semaines une injection journalière de Streptomycine en intramusculaire. Pour des foyers vertébraux ou les épidualgies, une chirurgie de décompression peut être nécessaire. Enfin pendant la durée du traitement une immobilisation ostéoarticulaire est conseillée. [13]

Brucellose neuroméningée :

Deux antibiotiques de choix sont associés du fait de leur grande diffusion dans le liquide céphalo-rachidien, ce sont : **Rifampicine + Cotrimoxazole** en intraveineux aux doses usuelles mais pendant **3 à 6 mois**. [13]

Les autres localisations :

Les localisations viscérales se constituant dès la phase aiguë de la maladie, notamment hépatospléniques, guérissent avec le même protocole thérapeutique que la brucellose aiguë. Les abcès de grande taille symptomatiques ou nécrosant peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical encadré par un traitement associant deux antibiotiques, **Doxycycline + Rifampicine** ou **Doxycycline + Streptomycine** pendant **6 semaines**. [13] [101]

❖ La brucellose chronique ou afocale

L'antibiothérapie est inutile car la bactérie est devenue inaccessible. Un traitement symptomatique de l'asthénie, des douleurs et éventuellement une désensibilisation est réalisé par antigénothérapie et une exérèse des foyers infectieux. Cette phase correspond à l'expression de l'hypersensibilité retardée.

❖ Deux cas particuliers

Pour l'enfant de moins de 8 ans :

Les tétracyclines sont contre-indiquées car elles sont responsables de troubles de la croissance osseuse et d'une coloration jaune-brune des dents, on utilise alors le schéma associant :

Cotrimoxazole entre 30 et 60mg/kg/jour + **Rifampicine** 15 mg/kg/jour par voie orale et pendant **45 jours**. [51]

Pour la femme enceinte :

Compte tenu de la contre-indication des tétracyclines et des aminosides [51] deux possibilités sont offertes :

- **En France**, on associe : **Cotrimoxazole** (1 cp de Bactrim Forte matin et soir), **Rifampicine** (900 mg le matin) et de **l'acide folique** (Lederfoline 1 cp/ jour) afin de compenser l'inhibition de la synthèse des folates par le Bactrim (l'apport d'acide folique doit être arrêté une semaine avant l'accouchement.).

Rappelons aussi que la Rifampicine est un inducteur enzymatique, elle diminue donc la synthèse de la vitamine K. Cette baisse de vitamine K peut-être responsable d'hémorragie chez la mère dans les 24 heures qui suivent l'accouchement, c'est pourquoi lors du dernier trimestre il est recommandé d'administrer 20 mg/ jour de vitamine K1 par voie orale chez la mère. De même il faut administrer systématiquement 1 à 2 mg de vitamine K1 au nouveau-né dans le cadre de la prophylaxie des hémorragies du nouveau-né. [89]

Femme enceinte	Rifampicine+cotrimoxazole	45 jours. Arrêt du cotrimoxazole 8 à 15 jours avant terme.
Enfant < 8 ans	Cotrimoxazole + Rifampicine ou Cotrimoxazole + aminoside.	45 jours (21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine).

RESUME ET MOTS CLES

Résumé

La brucellose est une zoonose due à des bactéries du genre *Brucella*. La maladie est mondialement répandue et se transmet à l'homme dans certaines circonstances. C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique pouvant entraîner des complications graves nécessitant des traitements longs et contraignants. Des formes chroniques peuvent également survenir chez certains patients. Les réservoirs classiques de la bactérie sont les animaux d'élevage, mais ils se sont toutefois étendus à certains mammifères sauvages et marins. Les voies de transmission, de l'animal infecté à l'homme, sont principalement la voie digestive et le contact direct. La contamination par voie digestive se fait par l'ingestion de produits contaminés (lait cru et dérivés, la viande). La brucellose est endémique en Algérie et la région de Blida n'est pas indemne ce qui suggère le renforcement des moyens préventifs et de lutte pour venir à bout de cette maladie aux conséquences graves.

Summary

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. The disease is prevalent worldwide and transmitted to humans under certain circumstances. This is a systemic infection characterized by a significant clinical polymorphism may lead to serious complications requiring long and demanding treatments. Chronic forms may also occur in some patients. Conventional reservoirs of the bacteria are livestock, but they extended to some wild and marine mammals. The transmission channels of the infected animal to man, mainly the digestive track and direct contact. Contamination from the gastrointestinal tract is through the ingestion of contaminated products (raw milk and dairy, meat). Brucellosis is endemic in Algeria and the region of Blida is included, which suggested the strengthening of preventive means and fight to defeat this disease with serious consequences.

Mots clés : Brucellose, *Brucella melitensis*, zoonose, Blida, produits laitiers non pasteurisés.

Bouhekouk Djamila.

Adresse mail :

yeswho99@gmail.com

Deboub takia.

Adresse mail :

Adfly746@gmail.com

Hanini fatima zohra.

Adresse mail :

fatima7991.fh@gmail.com

RESUME ET MOTS CLES

Résumé

La brucellose est une zoonose due à des bactéries du genre *Brucella*. La maladie est mondialement répandue et se transmet à l'homme dans certaines circonstances. C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique pouvant entraîner des complications graves nécessitant des traitements longs et contraignants. Des formes chroniques peuvent également survenir chez certains patients. Les réservoirs classiques de la bactérie sont les animaux d'élevage, mais ils se sont toutefois étendus à certains mammifères sauvages et marins. Les voies de transmission, de l'animal infecté à l'homme, sont principalement la voie digestive et le contact direct. La contamination par voie digestive se fait par l'ingestion de produits contaminés (lait cru et dérivés, la viande). La brucellose est endémique en Algérie et la région de Blida n'est pas indemne ce qui suggère le renforcement des moyens préventives et de lutte pour venir à bout de cette maladie aux conséquences graves.

Summary

Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. The disease is prevalent worldwide and transmitted to humans under certain circumstances. This is a systemic infection characterized by a significant clinical polymorphism may lead to serious complications requiring long and demanding treatments. Chronic forms may also occur in some patients. Conventional reservoirs of the bacteria are livestock, but they extended to some wild and marine mammals. The transmission channels of the infected animal to man, mainly the digestive track and direct contact. Contamination from the gastrointestinal tract is through the ingestion of contaminated products (raw milk and dairy, meat). Brucellosis is endemic in Algeria and the region of Blida is included which suggested the strengthening of preventive means and fight to defeat this disease with serious consequences.

Mots clés : Brucellose, *Brucella melitensis*, zoonose, Blida, produits laitiers non pasteurisés.