



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Etude rétrospective de la brucellose humaine de la wilaya d'Ain
defla**

Présenté par

KOUIDER RAHMANI WAHID

ZAZA FAYSSAL

Soutenu le 28/06/2018

Devant le jury :

Président : MSELA AMINE

MAA

ISVBLIDA

Examineur : SADI MADJID

MAA

ISVBLIDA

Promoteur : MANSEUR HEMZA

MAB

ISVBLIDA

CO-promoteur : KAABOUB ELAID

MAB

ISVBLIDA

Année : 2017_2018

Résumé

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

Notre étude est une enquête rétrospective sur une durée de 15 ans (2003_2017) dans laquelle nous avons exploité les archives récupérés au niveau de la Direction De la Santé Publique (DSP) de la wilaya d'Ain Defla, les résultats sont les suivants :

191 cas humains ont été enregistrés dans la wilaya d'Ain Defla.

L'incidence de la brucellose humaine 2003-2017 est de 21.95 cas /100000 habitants.

Le pic de l'incidence annuelle de la brucellose humaine a été constaté en 2009 avec 93 cas, tandis que le pic de l'incidence mensuelle de la brucellose humaine a été constaté en mois de mai avec 98 cas de 2003-2017.

Le sex-ratio homme / femme est de 1.087.

La classe d'âge la plus fréquemment atteinte est [20-30] ans avec une moyenne de 28 ans.

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

Mots clés : brucellose, zoonose, prévalence, incidence, humaine, Ain Defla.

Abstract

Brucellosis is a highly contagious disease, whose economic impact on the development of animal industries is considerable. Moreover, being considered the world's most widely responded zoonosis, it represents a serious threat to human health, the existence of brucellosis in Algeria dates back to the beginning of the 19th century.

Our study is a retrospective survey over a period of 15 years (2003_2017) in which we exploited the archives recovered at the level of the Public Health Directorate (DSP) of the wilaya of Ain Defla, the results are as follows:

191 human cases are recorded in the wilaya of Ain Defla.

The incidence of human brucellosis 2003-2017 is 21.95 cases / 100000 inhabitants.

The peak of the annual incidence of human brucellosis was found in 2009 with 93 cases, while the peak of the monthly incidence of human brucellosis was found in May with 98 cases from 2003-2017.

The male / female sex-ratio is 1.087.

The most common age group is [20-30] years old with an average age of 28 years.

From these data it is concluded that brucellosis has a strong propagation in the region studied.

Key words: brucellosis, zoonosis, prevalence, incidence, human, Ain Defla

ملخص

البر وسيلا هو مرض شديد العدوى يعد من الأمراض الأكثر انتشارا في العالم و يمثل تهديد خطير على صحة الانسان ، حيث له تأثير معتبر على تطوير الصناعات الحيوانية ، وجود الحمى المالطية في الجزائر يعود الى بداية القرن 19 .

دراستنا هو دراسة استيعادية على مدى 15 عاما (2003_2017) عمدنا الى استغلال الارشيف الموجود على مستوى مديرية الصحة العمومية لولاية عين الدفلى فكانت النتائج كالتالي:

191 حالة بشرية سجلت في ولاية عين الدفلى .

نسبة حدوث داء البروسيلات البشري 2003-2017 هو 21.95 حالة / 100000 نسمة

تم العثور على ذروة المعدل السنوي للإصابة فى الإنسان في عام 2009 مع 93 حاله في حين تم العثور على ذروة الإصابة الشهري من الحمى المالطية البشري مايو مع 98 حالة 2003-2017

الحصة الجنسية للذكور / الإناث هي 1.087

الفئة العمرية الأكثر شيوعاً هي [20-30] عاماً بمتوسط عمر يبلغ 28 عاماً

من هذه البيانات ، يتبين أن داء البروسيلات له انتشار قوي في المنطقة المدروسة

المفتاح : داء البروسيلات ، الأمراض المنقولة بالحيوان ، الانتشار ، الإصابة ، الإنسان . عين الدفلى

REMERCIEMENTS

En terminant notre mémoire de fin d'étude, il nous est agréable d'adresser nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à élaborer cet ouvrage.

Nous remercions en particulier notre promoteur Mr HAMZA pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa contribution générale à l'élaboration de ce travail.

Nous remercions vivement Mr KAABOUB ELaid pour ses conseils judicieux qui nous ont aidés à mener à bout ce travail.

Nous remercions vivement Mr MSELA AMINE et Mr SADI MADJID d'accepter d'être notre jury.

Merci aussi aux personnes qui travaillent au niveau de la Direction des Santé Publique surtout Dr Mjahde et qui travaillent au niveau du service de prévention de DSA., ainsi aux personnes de la direction des services vétérinaire au niveau de la Direction Des Services Agricoles (DSA).

Ainsi que tous nos professeurs qui nous ont enseigné durant nos études à l'institut des sciences vétérinaire de Blida.

A la fin nous tenons à remercier tous nos collègues d'étude ; particulièrement notre promotion.

DEDICACE

Dédie ce mémoire qui résulte une partie des mes études :

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

Leurs sacrifices, et leurs encouragements.

A ceux qui font l'impossible pour mon aide au niveau moral avec ces précieux conseils inoubliables, ainsi leur encouragement continu : à mon frère TAHER, LAKDER et AHMED.

A mes amies, WAHID , YAZID, MORAD, SALAH ,ANISE, ANAS,ABDLHAK,AZZOUZ ,MADJID,IBRAHIM, ISLAM ,KAMAL,SAMAD ,TAREK,MOHAMAD ,AZIZ ,AHMAD ,IMAD ,ZAKI, et MOUSTAFA qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a toujours unis.

A ma chère amie et mon binôme WAHID qui je la souhaite la réussite et le bonheur.

Et enfin à tous mes professeurs de l'institut des sciences vétérinaire Blida.

RESUME	
REMERCIEMENTS	
DEDICACE	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DE TABLEAU	
LISTE DE FIGURE	
INTRODUCTION :.....	1
I. Partie bibliographique	
Chapitre 1	
1. Définition.....	2
2. Historique.....	2
3. Autres dénomination	4
4. Répartition géographique.....	4
1) Dans le monde.....	4
2) Origine de la maladie en l'Algérie....	5
5. L'Importance... ..	5
1) Sur les productions animales.....	5
2) Sur la Santé publique.....	6
Chapitre 2	
I. Epidémiologie... ..	7
1. Fréquence.....	7
2. Espèces sensibles....	7
3. Mode de transmission	7
1) Les sources de contamination.....	7
2) La contamination directe... ..	8
3) contaminations indirectes.	8
4) Réservoir animal.....	9
II. : Etude de l'agent causale	11
1) Taxonomie.....	11
2) Morphologie	12
3) Ecologie.....	12
4) Survie.....	13
Chapitre 3	
III. Etude clinique de la maladie.....	15
1. Chez l'animal	15
2. Chez l'Homme.....	15
3. . Incubation.....	15
4. Les formes symptomatiques	15
1) Forme aigue septicémique... ..	15
a) Forme typique.....	16
b) Forme atypique.....	16
2) Forme localisée	17
a) Les localisations ostéo-articulaires	17
b) La neuro-brucellose	17
c) Les localisations hépatiques et spléniques	17
3) Forme chronique.....	17

IV. Diagnostic de la maladie brucellose animal et humain...	19
1. Diagnostic epidemioclinique...	19
2. Diagnostic direct.....	19
1) Culture.....	19
2) Frottis tachés.....	21
3) Diagnostic moléculaire	21
4) Diagnostic différentiel	22
5) Bio typage	22
3. Diagnostic indirect.....	22
1) Sérodiagnostic de Wright (SW).....	23
2) Réaction à l'antigène tamponnée ou test au Rose Bengale.....	24
3) ELISA	25
4) Le test de fixation du complément	26
V. Traitement.....	26
VI. Prophylaxie	27
1) Prophylaxie sanitaire.....	27
2) Prophylaxie médicale : la vaccination.....	28
 VII. Partie Expérimentale :	
1. objectifs ...	29
2. Régions d études .	29
3. Matériels et méthodes.....	30
4. brucellose humaine	31
a) 1. nombre des cas déclaré	31
a) 2. Evolution et l'incidence.....	32
b) Sexe ratio au niveau d Ain- Defla	35
c) Répartition des cas brucellique en fonction d'âge.....	36
d) Répartition de la brucellose humaine par commune.....	37
e) Répartition saisonnière de la brucellose	39
5. Discussion	39
1) Evolution dans le Temps	40
2) Répartition saisonnière	40
3) Répartition selon le sexe	41
4) Répartition selon l'âge	41
5) répartition spatiale.....	42
6. Conclusion	43
7. Recommandation.....	44
 VIII. Référence bibliographique.....	45

Tableau 1 : Classification classique du <i>Brucella melitensis</i>	11
Tableau 2 : Hôtes préférentiels selon l'espèce.....	13
Tableau 3 : La lecture des agglutinations est effectuée en comparant l'opacité du surnageant des six tubes.....	24
Tableau04 : incidence annuelle et mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Defla	31
Tableau 05 : répartition de la brucellose selon le sexe (2003-2017)	35
Tableau 06 : Répartition des cas de la brucellose selon l'âge	36
Tableau 07 : Répartition de la brucellose humaine par commune au niveau de la wilaya d'Ain Defla.....	37
Tableau 08 : Répartition selon la saison de la brucellose (2003_2017)	39

Figure 1 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006	4
Figure 2 : Brucellose: Prévalence chez les ruminants domestiques.....	5
Figure 3 : Transmission de la brucellose chez l'humaine.....	9
Figure 4 : Principales espèces de <i>Brucella</i> et hôtes de prédilection.....	12
Figure 5 : Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine.....	18
Figure 6 : Culture de bactérie <i>Brucella Melitensis</i>	21
Figure 7 : Test au rose Bengale, résultat négatif à gauche, positif à droite....	25
Figure 8 : Test de fixation du complément, positif à gauche négatif à droite.	26
Figure 9 : Cadre administratif de la wilaya d'Ain Defla.....	29
Figure 10 : Evolution et l'incidence (nb de cas) de la brucellose humaine de la wilaya d' Ain Defla (2003_2017).....	32
Figure11 : Incidence annuelle de la brucellose humaine au niveau d'Ain Defla.	33
Figure12 : l'incidence mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya D'Ain Defla. (Cumul de 15 années).....	34
Figure13 : sexe-Ratio de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Defla.....	35
Figure 14 :classe d'âge des cas de brucellose humaine à Ain Defla.....	36
Figure 15 : nombre des cas déclarés par commune au niveau de la wilaya d'Ain Defla.....	38
Figure 16 :cadre de commune de la wilaya d'Ain Defla.....	38
Figure17 : Répartition saisonnière de la brucellose humaine.....	39

Introduction

La brucellose est une zoonose majeure d'importance mondiale, elle est causée par une bactérie du genre *Brucella*. Bien qu'entièrement éradiquée ou en voie de l'être dans plusieurs pays industrialisés, elle reste en revanche omniprésente dans les pays en voie de développement constituant ainsi une source de préoccupation croissante (**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ.,2006**) Son importance est à la fois reliée aux baisses de rendement observées aux seins des élevages infectés due aux avortements ainsi qu'aux saisies systématiques de carcasses d'animaux considérés comme impropres à la consommation, car susceptibles de constituer une source d'infection pour l'homme(**Mangen M.-J et Otte J., ROME.2002**)Pour l'homme elle reste une pathologie à tableau clinique protéiforme non spécifique dont le cout du traitement fort onéreux reste un facteur limitant surtout dans les pays du tiers monde(**Roth et Zinsstag 2003**) .

En Algérie, comme dans les pays méditerranéens, la prévalence de la brucellose est toujours élevée, malgré l'instauration du programme de lutte en 1995 (dépistage/abattage) et son renforcement par la vaccination obligatoire des petits ruminants en 2006.

De part sa vocation agro- pastorale, la wilaya d'Ain Defla constitue une zone d'étude fort intéressante où l'élevage bovin est assez appréciable (71000 têtes). Cependant le développement du secteur de l'élevage bovin est souvent entravé par le développement sporadique de cas de brucellose bovine dont les conséquences directes seraient des pertes économiques considérables (abattage sanitaire, avortements, pertes en lait) ainsi que des répercussions systématiques sur la santé des individus en contact étroit avec les animaux Infectés (les éleveurs, les vétérinaires, le personnel des abattoirs...).

Afin de cerner la situation sanitaire aux seins de notre région d'étude, nous nous sommes fixés comme principaux objectifs, de procéder d'abord à une relocalisation dans le temps et l'espace de cette maladie, en se basant sur les statistiques des 15 dernières années

1) Définition :

La brucellose est une maladie infectieuse, à déclaration obligatoire, commune à certains animaux et à l'homme : on parle d'anthropozoonose, due à des coccobacilles des trois germes du genre *Brucella* qui vit naturellement chez les animaux: *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis*.

II) Historique :

La maladie connue aujourd'hui sous le nom de *brucellose* attira pour la première fois l'attention de médecins militaires britanniques, sous le nom de *fièvre méditerranéenne* à Malte, durant la guerre de Crimée, dans les années 1850.

En 1887, le microbiologiste David Bruce établit la relation causale entre un micro-organisme et la maladie, en isolant la bactérie responsable, de la rate d'un soldat décédé. Le germe reçut le nom de *Micrococcus melitensis*.

En 1897, la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades fut démontrée par Wright.

En 1905, Themistocles Zammit, en voulant étudier la maladie sur le modèle animal chèvre à Malte, découvrit qu'elles étaient toutes positives au test de Wright et que la brucellose était donc une anthropozoonose (**Dmb ., 2006**) .

L'existence de la brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle. En effet, les Premières descriptions de la maladie ont été faites par Cochez en 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, puis en 1899 par Legrain dans la vallée de la Soummam - Au début du 20ème siècle, elle fut reconnue par Brault, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par Gillot. Ainsi, elle fût révélée en premier chez l'homme. Suite à ces observations, des recherches furent instituées en 1907 sur des élevages caprins par Sergent et collaborateurs à Alger et Oran (Benabadji . 2010) . 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.

A l'issue de ces travaux, le gouverneur général de l'Algérie pris un arrêté interdisant l'importation de caprins et bovins provenant de Malte (le berceau de la brucellose) Ceci fût les premières mesures prophylactiques prises contre la brucellose, en Algérie. 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)
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 (**Benabadji . 2006**).

2) Autres dénomination :

La brucellose, également appelée fièvre de Malte, fièvre sudoro-algique, fièvre ondulante, mélitococcie ou fièvre méditerranéenne.

3) Répartition géographique :

Dans le monde

La brucellose a une répartition mondiale avec une prédominance dans le bassin méditerranéen, l'Asie de l'Ouest (Inde, Chine), le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud (Pérou), l'Amérique Centrale (Mexique) et l'Afrique Noire et du Sud.

Les situations apparaissent très contrastées entre certains pays développés (Europe occidentale, Amérique du Nord) qui ont considérablement réduit l'endémie animale et donc la fréquence de la maladie humaine, et les pays plus pauvres où persiste une endémie importante pouvant dépasser 200 cas annuels pour 100 000 habitants. Le Bassin méditerranéen, dans sa totalité, est toujours une zone très active. L'Asie de l'Ouest, quelques régions en Afrique et l'Amérique latine (**Garin. 1993**).

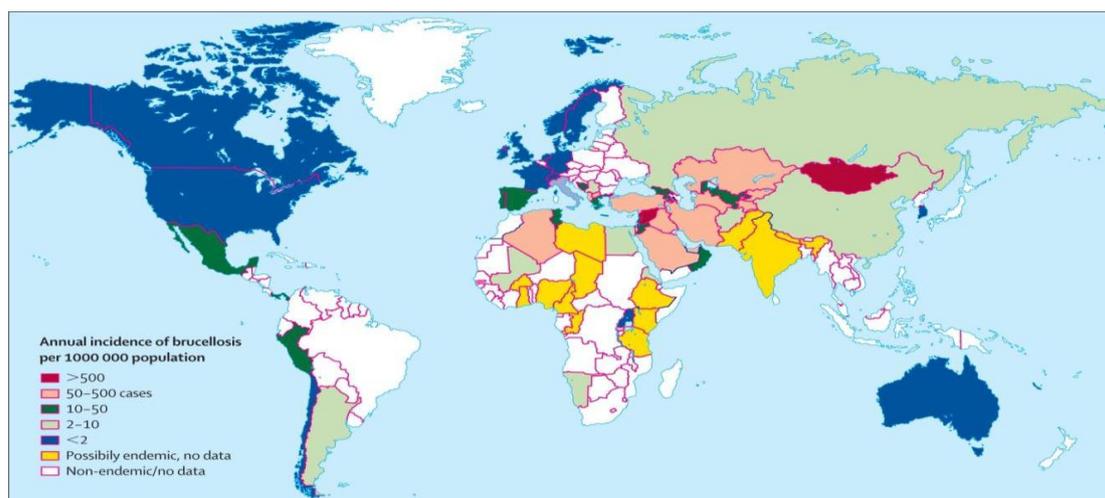


Figure 1 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006 (Pappas, et al. 2006)

Les pays en développement restent les pays les plus touchés où l'on n'a pas réussi à maîtriser l'infection chez l'animal, où le traitement à la chaleur des produits laitiers (pasteurisation) n'est pas systématique et où certaines habitudes alimentaires telles que la consommation de lait cru et les mauvaises conditions d'hygiène favorisent la transmission à l'homme qui, en pareil cas, peut survenir fréquemment (**Garin et al . 1998**).

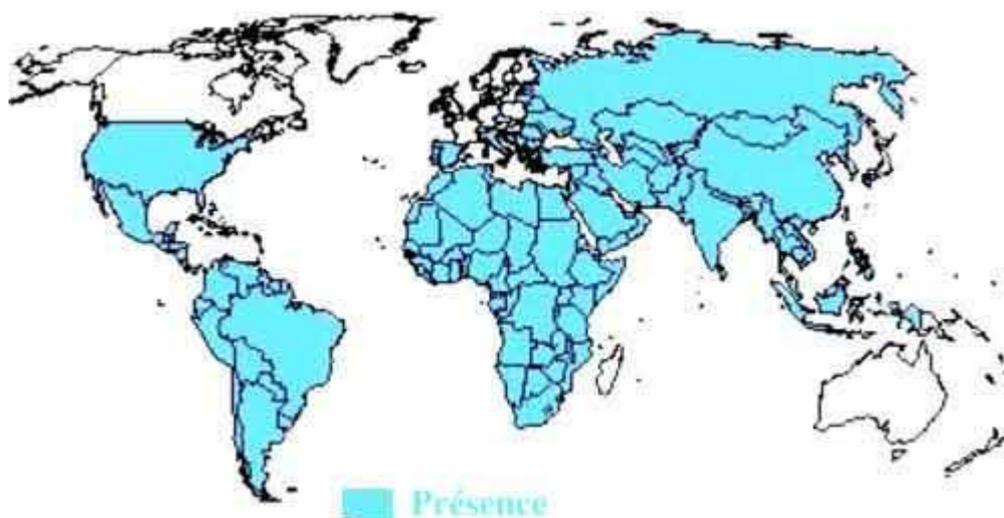


Figure 2: Brucellose: Prévalence chez les ruminants domestiques (.microbes-edu.org)

- **Origine de la maladie en l'Algérie :**
- Maladie bactérienne .La bactérie est un coccobacille – Immobile Aérobie stricte – Gram négatif. Six espèces :
- Caprin – Ovin
- Bovin
- Ovin
- Porcin – Lièvre
- Chien
- Néotomes (Petits rongeurs) (.dsp-Laghouat.)

4) Importance :

1. Sur les productions animales :

La Brucellose Préjudice économique grave État et Eleveur

- ❖ Perte des femelles laitières brucelliques.
- ❖ Pertes des nouveaux nés par avortement.
- ❖ Diminution du cheptel par abattage. (.dsp-laghouat.dz).

2. Sur la Santé publique :

La brucellose est une zoonose qui se transmet très facilement à l'homme chez qui elle est souvent appelée fièvre ondulante ou fièvre de Malte, où elle a été identifiée pour la première fois dans les années 1850. Chez l'homme, la maladie se manifeste par une fièvre intermittente ou irrégulière, des céphalées, une faiblesse, une sudation abondante, des frissons, une perte de poids et des douleurs généralisées. On peut aussi observer une atteinte d'organes notamment le foie ou la rate.

En cas de chronicité Localisation viscérale :

- ❖ Localisation génitale : Orchite Stérilité
- ❖ Localisation ostéo-articulaire : Arthrite – Myalgies
- ❖ Localisation nerveuse (Méningée) : Méningite
- ❖ Localisation hépatique : Ictère – Ascite (**OIE**)

I) Epidémiologie de la maladie :

L'épidémiologie humaine est directement liée à l'épidémiologie animale (Reyes *et al* 2012).

1. La Fréquence :

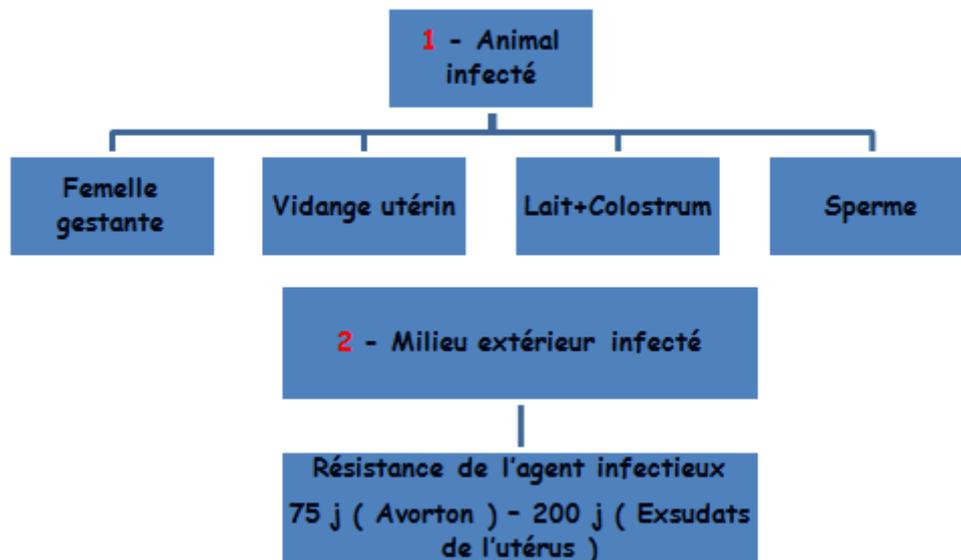
La brucellose a augmenté de fréquence ces dernières années. Le nombre de cas déclarés chaque année, voisin de 1000, est très inférieur au nombre réel de malades (Reyes *et al* .2012)

2. Espèces sensibles :

- Ruminants (réservoirs) buffles, yaks, chameaux, dromadaires
- Porcins
- Canidés (réservoirs selon espèces) : renards
- Volailles, oiseaux sauvages
- Rats du désert
- Lièvres
- Dauphins
- Primates non humains:
- Babouin Papio : *B. melitensis*
- Homme (Dmb. 2006)

3. Mode de transmission

1. Les sources de contamination (dsp-laghouat)



➤ Mode de transmission :

Dans le cadre du bioterrorisme, la contamination pourrait se faire par inhalation d'un aérosol contenant le germe et, moins probablement par voie conjonctivale.

La bactérie peut survivre jusqu'à deux ans dans le milieu extérieur si les conditions de l'environnement sont favorables (température basse, à l'abri de la lumière) (**Garin et al. 1998**).

Plusieurs types de contaminations sont rapportés mais soulignons que 90% des contaminations restent asymptomatiques: (**Scholz et Vergnaud , 2013**).

2. La contamination directe :

C'est par contact avec l'animal atteint que l'homme se contamine. C'est le cas le plus fréquent et celui pour lequel le caractère professionnel de la maladie est le plus marqué. Les sujets atteints (de sexe masculin le plus souvent) sont essentiellement les vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, bouchersetc. L'infestation se fait lors de la traite, lors de la manipulation de la litière des animaux, par contact avec les produits d'avortements (placenta) ou la viande d'animaux malades. La contamination est possible en laboratoire ou lors de la manipulation du vaccin vivant. La contamination se fait habituellement par voie transcutanée, elle est favorisée par les excoriations. La pénétration du germe par voie conjonctivale ou respiratoire est cependant possible (**Garin et al.,1998**).

3. La contamination indirecte

Elle se fait par voie alimentaire le plus souvent. La pénétration du germe est bucco-pharyngée. Le lait, le beurre, les fromages d'origine bovine ou ovine n'ayant subi ni fermentation, ni pasteurisation, en sont les principaux responsables. Ce rôle n'est cependant pas exclusif puisque des légumes consommés crus, les viandes insuffisamment cuites sont aussi des sources de contamination possible.

Dans ce mode de contamination, favorisé par la mode du « retour à la nature » et des « produits naturels », la maladie perd son caractère professionnel (**Scholz et Vergnaud, 2013, Janbon ., 2000**). C'est dans ces formes que le diagnostic risque le plus d'être retardé. Il est parfois aidé par la survenue de plusieurs cas dans la même famille (la reconnaissance d'un cas de brucellose impose de pratiquer une enquête épidémiologique dans l'entourage). (**Janbon. 2000**).

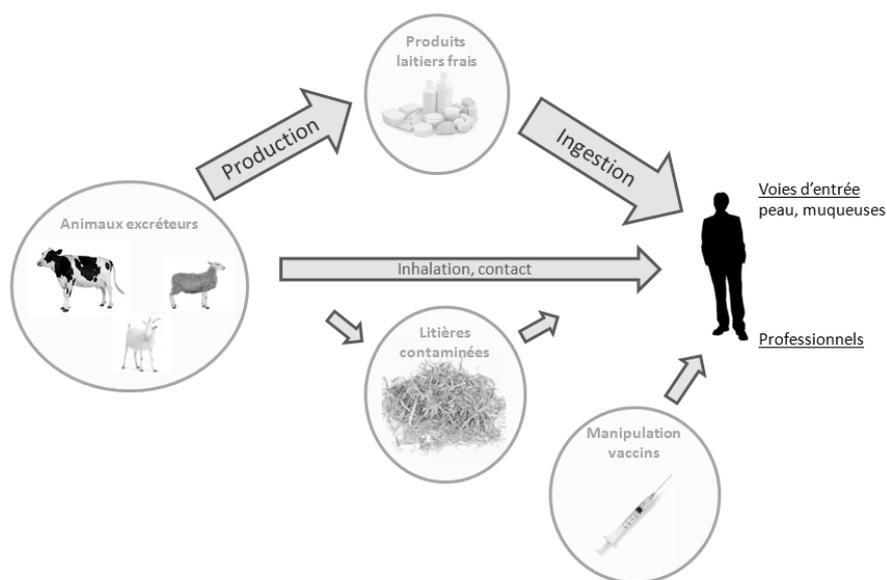


Figure 3: Transmission de la brucellose chez l'humaine.

4. Réservoir animal :

Les principaux réservoirs animaux des *Brucella* sont les bovins (*B. abortus*), les ovins et caprins (*B. melitensis*) et les porcins (*B. suis*) domestiques. Longtemps les ovins et les caprins ont été considérés comme le réservoir principal, si non exclusif (ce qui expliquait que la maladie soit observée dans les pays méditerranéens). Cette notion est fautive : le rôle des bovins en Europe est au moins aussi important que celui des ovins et caprins). De nombreuses autres espèces sont susceptibles d'être atteintes et peuvent donc occasionnellement contaminer l'homme : animaux domestiques (chiens, chats), équidés, lièvres, volailles etc., ainsi que certains insectes.

La bactérie responsable de la maladie chez les suidés est *Brucella suis*. On la trouve surtout en Amérique du Nord et au centre de l'Europe. La bactérie responsable de la maladie chez les canidés est *Brucella canis*.

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 brucellose et c'est évidemment la raison de la dispersion mondiale de la maladie. L'introduction d'animaux nouveaux dans une exploitation continue à entretenir l'infection.

Au total, le réservoir est beaucoup plus vaste qu'il n'est classique de le dire (**Garin., 1993**).

II) Etude de l'agent causale :

1) **Taxonomie :**

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'Homme, due à des bactéries du genre *Brucella*. Ce genre comprend dix espèces qui diffèrent par leurs hôtes de prédilection et leur pathogénie (figure 4) et peuvent être séparées en deux groupes.

Brucella melitensis

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

Tableau 1 : Classification classique du *Brucella melitensis* (Meyer et Shaw.1920)

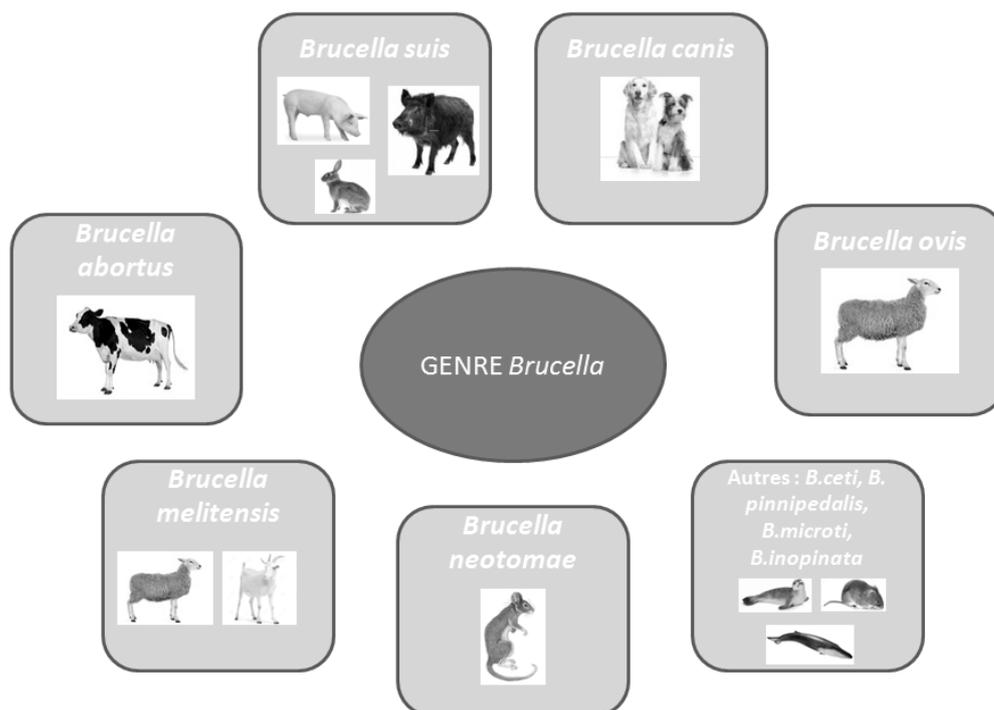


Figure 4 : Principales espèces de *Brucella* et hôtes de prédilection

2) Morphologie :

B. melitensis est un coccobacille : . 0.5 à 0.7 μm de diamètre et 0.6 à 1.5 μm de longueur (Reyes et al ., 2012). un « bâtonnet » relativement court de l'ordre du micromètre. Appartenant au groupe des germes Gram positif, *Brucella* est acido-résistante, ce qui offre la possibilité de l'identifier au microscope après coloration de Stamp

3) Ecologie :

Bactéries du genre *Brucella* spp. Sont des coccobacilles, à Gram négatif, aérobies, non sporulés, non mobiles non encapsulé (Bargen et al. 2012). Bien que capable de se multiplier dans des milieux sans vie, les organismes de *Brucella* sont mieux décrits comme des parasites intracellulaires extracellulaires facultatifs (Moreno et Moriyon, 2002). Les brucella sont des membres des α -protéobactéries (**Moreno et al., 1990**) et intéressantes (pathogènes) ont des relations étroites avec les organismes du sol (par exemple *Ochrobactrum* spp.), avec des symbiotes végétaux (par ex. *Rhizobium* spp.) Et avec des phytopathogènes (par exemple *Agrobacterium* spp.) (**Moreno et al., 1990**).

L'espèce *Ochrobactrum intermedium* est considérée comme étant phylogénétiquement et taxonomiquement le plus proche de *Brucella* (Scholz et al. 2008). Toutes ces bactéries habitent les cellules eucaryotes, et des études génomiques comparatives indiquent qu'ils ont évolué à partir d'un ancêtre commun (Boussau et al. 2004). Les organes et tissus cibles de *Brucella* spp. sont le placenta, les glandes mammaires et l'épididyme chez les animaux hôte réservoir (Adams, 2002, Xavier et al., 2009, Neta et al., 2010).

espèce	hôtes préférentiels
melitensis	chèvres, moutons
Abortus	Bovins
Suis	Porcs, lièvres
Canis	Chiens

Tableau 2 : Hôtes préférentiels selon l'espèce.

4) Survie

Les *Brucella* sont sensibles aux agents physico-chimiques tels que les rayons UV, les désinfectants, les antiseptiques et l'acidification mais résistent aux ammoniums quaternaires. La décontamination par la chaleur reste la plus efficace. Les *Brucella* sont détruites en une heure à 60°C et par la pasteurisation. Dans des conditions favorables de pH (supérieur à 4), de basses températures et dans la matière organique, les *Brucella* peuvent survivre plusieurs mois (Garin .,1993) (Tableau 2). Par contre, dans la viande la survie des *Brucella* est courte, ainsi la contamination humaine à partir de carcasses est très rare (Garin ., 2003). Ces bactéries survivent plus longtemps dans le fromage de vache que dans le fromage de chèvre et survivent peu dans le lait caillé, le beurre et les fromages fermentés affinés plus de trois mois (Chirani ., 2011).

Les pâtures restent contaminées plusieurs mois. Elles peuvent être mises en cultures pour éviter que les bovins y pâturent, ou un épandage de cyanamide calcique peut être réalisé pour les assainir.

Etude clinique de la maladie :**Symptômes :**

La symptomatologie de la brucellose ressemble à celle de beaucoup d'autres maladies fébriles, mais avec des manifestations marquées au niveau ostéo-musculaire, avec des douleurs généralisées associées à de la fatigue, à un état de prostration et de dépression profonde : classique fièvre ondulante sudoro-algique (**philippon ., 2003**). Chez certains malades, le tableau clinique est dominé par des symptômes génito-urinaires. Cette maladie à une durée variable, de quelques semaines à plusieurs mois et son diagnostic clinique doit être confirmée par des tests de laboratoire.

Les formes les plus fréquentes (surtout avec *B. abortus*) sont des formes mineures ressemblant à une grippe.

1. Chez l'animal :

La maladie est souvent inapparente mais donne lieu à des atteintes de l'appareil génital avec avortement chez les femelles et lésions testiculaires chez les mâles. Il existe des formes latentes dans lesquelles les animaux excrètent la bactérie dans le lait. (**dspace.univ-tlemcen**)

2. Chez l'Homme :

La brucellose est une maladie d'expression très polymorphe (« maladie aux cents visages ») de longue durée et évoluant par poussées successives.

3. Incubation :

Elle correspond à la multiplication du germe dans le premier ganglion lymphatique rencontré. Cette période peut varier de 1 à 4 semaines

4. Les formes symptomatiques :

Les formes symptomatiques de la maladie évoluent en 3 phases successives.

1) Forme aigue septicémique (Fièvre de Malte) :

Après une incubation de 8-21 jours, fièvre ondulante surtout nocturne, avec sueurs et douleurs, pendant environ 15 jours, *Brucella melitensis* aussi bien que *brucella abortus* provoque une infection généralisée avec état septicémique; des localisations viscérales ou ostéo-articulaires subséquentes sont possibles

La maladie passe généralement par une phase aiguë durant laquelle les germes sont décelables dans le sang surtout pour *B. melitensis* ; elle a toutefois une forte tendance à passer à la chronicité, les bactéries se logeant dans le système réticulo-endothélial (S.R.E.) (foie, rate, moelle osseuse, ganglions) où leur position intracellulaire dans les GB relativement à l'abri des défenses naturelles ou artificielles. (philippon , 2003).

On distingue

a) **Forme typique :**

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

❖ **Signes fonctionnels** : Les sueurs sont fréquentes, habituellement profuses prédominance nocturne. Elles ont une odeur de paille mouillée caractéristique. Des douleurs musculaires, articulaires ou névralgiques mobiles et fugaces les accompagnent (philippon. 2003).

❖ **Signes généraux** : Classiquement, la fièvre est ondulante mais souvent découverte à son acmé : ascension par paliers de 0,5°C jusqu'à 39°C où elle se maintient pendant 10 à 15j, puis défervescence graduelle. Chaque clocher thermique est séparé du suivant par une période d'apyrexie d'environ une semaine.

En réalité, la fièvre prend plutôt un aspect rémittent, ou en plateau, ou pseudo palustre. (philippon ., 2003).

❖ **Signes physiques** : L'examen cherche à prouver l'existence de foyers viscéraux : En premier lieu, l'atteinte du système réticulo-endothélial: rate, foie, ganglions superficiels Puis, atteinte pulmonaire par la présence de râles bronchiques des bases, articulaire en particulier d'une sacro-iliaque, enfin orchite unilatérale. (philippon ., 2003).

b) **Forme atypique**

La majorité des brucelloses s'expriment sur un mode mineur: formes écourtées ou limitées, formes pseudo-grippales.

Parfois cependant, le tableau réalisé est proche de celui de la typhoïde faisant parler de forme pseudo-typhoïdique.

2) Forme localisée :

Affectant n'importe quel organe (testicules, coeur, poumons, articulations...).Elles succèdent à la phase septicémique initiale lorsque celle-ci n'a pas été diagnostiquée ou qu'elle a été insuffisamment traitée De plus, le traitement le mieux conduit ne supprime pas totalement le risque de brucellose subaigue. Dans de rares cas, elles peuvent être inaugurales. **(Pilly. 2003).**

Nous ne citerons que les localisations les plus fréquentes et montrant bien le polymorphisme de l'affection:

a. Les localisations ostéo-articulaires :

La spondylodiscite ne diffère pas d'une spondylodiscite infectieuse banale et atteint avec prédilection la colonne lombaire. Les complications peuvent être un abcès migrant en avant du rachis du type abcès froid, une compression médullaire ou radiculaire. Un tableau de sacro-illite infectieuse peut s'accompagner d'une irradiation **SI(séquences d'insertions)** .Enfin, ce peut être une coxite appelée pseudo-coxalgie méditerranéenne **(Philippon ., 2003).**

b. La neuraux-brucellose :

Ce peut être une méningo-myélo-radiculite, une méningo-encéphalite ou une simplement une méningite à liquide clair.

c. Les localisations hépatiques et spléniques :

Cliniquement, c'est la persistance des lésions au décours de la phase septicémique. L'hépatite est une hépatite granulomateuse

3) Forme chronique :

Sans fièvre, caractérisée par une grande fatigue, avec douleurs ostéo-articulaires.

L'évolution capricieuse de la maladie explique que cette phase peut succéder immédiatement ou de façon lointaine à une septicémie brucellienne, une brucellose

focalisée ou encore être inaugurale. Elle touche avec prédilection les sujets soumis à des contacts antigéniques fréquents.

La clinique associe des manifestations essentiellement fonctionnelles: c'est la 'patraquerie brucellienne' avec asthénie physique, psychique et sexuelle, troubles du caractère, douleurs musculaires, névralgiques ou ostéo-articulaires, sueurs au moindre effort. L'examen est normal en dehors d'une fébricule **(Pilly. 2003)**.

Il faut tout de même rechercher des foyers quiescents ou très peu évolutifs ou des manifestations récidivantes d'allergie: Erythème noueux, hypodermite, infiltrats pulmonaires labiles, iritis ou irido-cyclite, rhumatismes inflammatoires. **(Pilly. 2003)**.

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

Donc d'une façon générale, les symptômes de la maladie sont :

- ❖ Fièvre et frissons et sueurs profuses (fièvre ondulante sudoro-algique)
- ❖ Maux de tête
- ❖ douleurs généralisées avec des manifestations au niveau ostéo-musculaire
- ❖ Perte de poids due à la perte d'appétit
- ❖ Fatigue
- ❖ Mal de tête
- ❖ Arthralgie, myalgie
- ❖ Dépression
- ❖ Foie agrandi
- ❖ symptômes génito-urinaires **(Pilly. 2003)**.

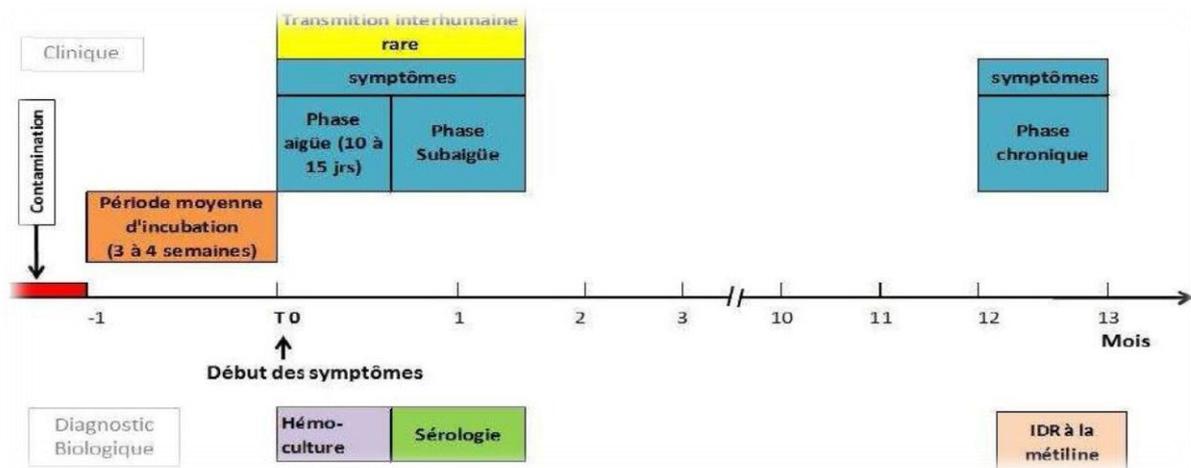


Figure 5 : Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine (Pilly, 2003).

I. Diagnostic de la brucellose :

1. Diagnostic epidemioclinique :

Le diagnostic est simple à la phase septicémique devant un sujet suspect de contagé et présentant une fièvre sudoro-algique. Les phases subaiguës et chroniques occasionnent des difficultés diagnostic mais on doit se souvenir d'une possible brucellose devant une profession à risque.(**medinfos**)

2. Diagnostic direct :

1) Culture

La culture bactérienne joue un rôle important dans la confirmation de la présence de la maladie et elle est essentielle pour la sensibilité aux antimicrobiens, le bio typage et la caractérisation moléculaire qui fournit des informations épidémiologiques pour connaître les sources d'infection dans les scénarios d'épidémie et la diversité des souches dans les régions endémiques (Kattar et al., 2008; Álvarez et al., 2011). Cependant, deux études ont rapporté typage moléculaire des organismes de Brucella sans culture à partir de matériaux cliniques humains et animaux origine (Zhang et al., 2013, Gopaul et al., 2014). La probabilité d'obtenir une culture positive du matériel (autre que les échantillons prélevés lors d'un avortement) provenant d'un animal vivant infecté est trop faible (15- 70%) pour un diagnostic fiable. L'isolement de la bactérie Brucella nécessite beaucoup de temps et de ressources; il nécessite un niveau 3 installations de bio confinement et un personnel technique hautement qualifié pour

manipuler des échantillons et des bactéries vivantes pour l'identification et le bio typage éventuels **(Yu et Nielsen, 2010)**.

Manipuler tous les Brucella vivants implique le risque d'infection en laboratoire et des règles de biosécurité très strictes doivent être respectées. Afin d'éviter ces inconvénients, les méthodes fondées sur la PCR deviennent très utiles et des progrès considérables fait récemment pour améliorer leur sensibilité, spécificité et facilité technique et pour réduire les coûts.

Alors, la culture n'est pas une technique appropriée pour le dépistage systématique de la brucellose chez les animaux et les humains **(Seleem et al., 2010, McGiven, 2013)**.

Les échantillons cliniques importants comprennent les fœtus avortés (estomac, rate et poumon), les membranes fœtales, les sécrétions, colostrum, lait, sperme et liquide hygroma. Brucella peut également être isolée en post-mortem, dans les ganglions supra-mammaires, iliaques et rétro pharyngiens internes, la rate, le tissu de la mamelle, les testicules et l'utérus gravide. Des précautions doivent être prises pour minimiser la contamination fécale et environnementale du matériau plus grande chance d'isoler avec succès Brucella. Pour l'isolement de Brucella spp., Le plus souvent milieu utilisé est le milieu de Farrell (FM), qui contient des antibiotiques capables d'inhiber la croissance des autres bactéries présentes dans les échantillons cliniques. **(Seleem et al., 2010, McGiven, 2013)**.

Les cultures doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 :

- La bactérie est le plus souvent isolée à partir du sang par hémoculture. Il est indispensable que le clinicien précise l'orientation clinique, afin que les flacons insérés dans des systèmes automatisés puissent être incubés plus longtemps.
- L'hémoculture est à peu près constamment positive dans la phase aiguë, et encore fréquemment dans la phase subaiguë focalisée. La recherche des germes n'est que très exceptionnellement positive dans les brucelloses chroniques.
- La recherche des brucelles peut se pratiquer à partir d'autres prélèvements (ganglion, moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, pus de foyer...). Ces prélèvements serontensemencés sur gélose au sang et gélose chocolat et incubés à 37 °C sous 5 à 10 % de CO₂. La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers, de coccobacilles à Gram négatif sont aérobies strictes, catalase +, oxydase + et possèdent une uréase et une nitrate réductase **(Janbon ., 2000)**.

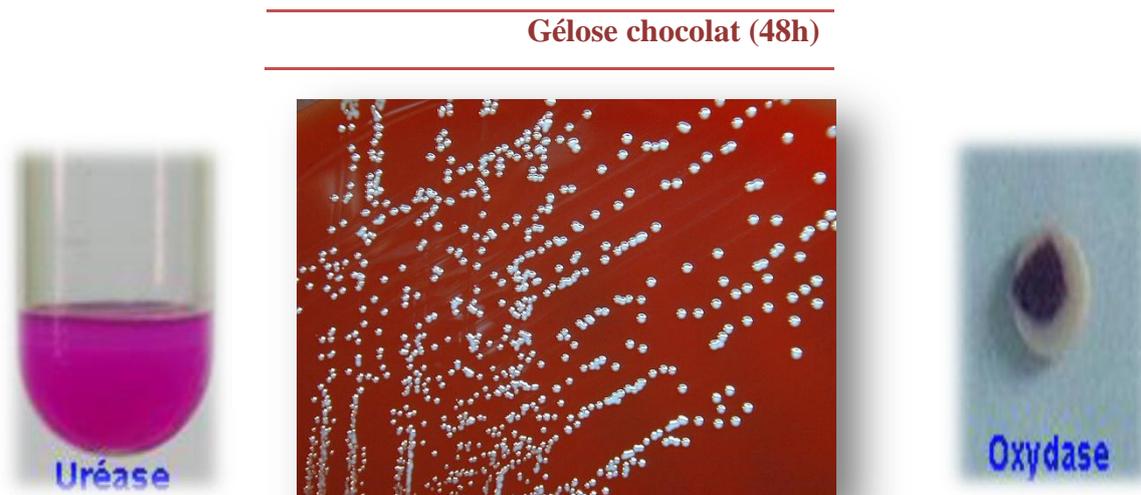


Figure 6 : Culture de bactérie *Brucella Melitensis*

2) Frottis tachés :

Les frottis de cotylédons placentaires, de sécrétions vaginales ou de contenus stomacaux fœtaux peuvent être colorés en utilisant méthode Ziehl-Neelsen modifiée (Stamp). La présence de grands agrégats intracellulaires, Les organismes rouges coccobacillus sont des preuves présumées de la brucellose. Il est encore souvent utilisé, même si cette technique n'est pas spécifique comme d'autres agents abortifs tels que *Chlamydomphila abortus* ou *Coxiella burnetii* sont également colorés en rouge (**Alton et al., 1988, FAO, 2006**).

3) Diagnostic moléculaire :

La Réaction de Polymérasation en Chaîne (PCR) est une technique sensible et spécifique réalisée à partir du sang ou du sérum à la phase aiguë bactériémique et à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations au cours des formes focalisées de brucellose.

Plusieurs méthodes basées sur la PCR ont été développées. Les méthodes les mieux validées sont basées sur la détection de séquences spécifiques de *Brucella* spp., telles que les gènes 16S-23S, l'insertion IS711 séquence ou le gène BCSP31 codant pour une protéine de 31 kDa (**Ouhrani-Bettache et al., 1996; et Alkhalifa, 2008**). Ces techniques ont

été développées à l'origine sur des isolats bactériens et sont maintenant également utilisées pour détecter *Brucella* spp. ADN dans des échantillons cliniques.

Les dosages basés sur la PCR sont rapides, hautement sensibles et spécifiques, certains dosages détectant jusqu'à 10 cellules en moins de deux heures (**Bounaadja et al. 2009**).

4) Diagnostic différentiel :

La maladie présente un tel polymorphisme selon la phase qu'il serait fastidieux d'exposer toutes les pathologies appartenant au diagnostic différentiel. EVOLUTION de la phase aiguë

1) En l'absence de traitement :

Les ondes fébriles deviennent de moins en moins intenses et de plus en plus espacées. Une asthénie durable, avec sueurs et instabilité thermique surtout à l'effort marquent cette phase post-septicémique.

2) En cas de traitement bien conduit :

L'antibiothérapie fait rapidement céder la symptomatologie après toutefois une réascension thermique. Une rechute fait rechercher un foyer profond.

Il n'existe aucun critère permettant d'affirmer la guérison: seul le recul clinique constitue un critère valable (philippeportet.free).

5) Biotypage :

Bio typage de *Brucella* spp. est réalisée en utilisant différents tests, comme des tests d'agglutination avec des anticorps contre le LPS rugueux (antigène R) ou lisse (contre les antigènes A ou M); lyse par les phages, dépendance à Le CO₂ pour la croissance; production de H₂S; croissance en présence de fuchsine basale ou de thionine; et le cristal des tests au violet ou à l'acriflavine .

Ces techniques doivent être réalisées selon des procédures standardisées par un personnel expérimenté et généralement effectué uniquement dans les laboratoires de référence (**Alton et al. 1988**).

3. Diagnostic indirect :

Il y a deux types de colonies de *Brucella* connues comme 'lisses' et 'rugueuses' basées sur le lipopolysaccharide (LPS) dans leur paroi cellulaire externe (Baldwin et Goenka, 2006). Le «lisse» phénotype a LPS complet composé de lipide A, un oligosaccharide de base et une chaîne latérale O polysaccharide (S LPS / OPS) alors que le LPS des souches «rugueuses» n'a pas de chaîne O-side (R-LPS). *B. ovis* et *B. canis* sont des espèces naturellement «rugueuses» et toutes les autres sont des espèces «lisses» (**Cardoso et al., 2006**).

Les cellules entières S-LPS ou *B. abortus* et R-LPS sont généralement utilisées antigène pour le diagnostic de la brucellose causée par des espèces lisses et rugueuses respectivement (Nielsen et Duncan, 1990, OIE, 2008).

Par exemple, le RBT utilise *B. abortus* biotype 1 (Weybridge 99) des cellules entières en tant qu'antigène, qui seront capables de détecter des anticorps dirigés contre *B. melitensis* partager des épitopes communs dans OPS. (**Cardoso et al., 2006**).

1) Sérodiagnostic de Wright (SW) :

C'est une séro-agglutination des anticorps de type IgG et IgM qui se positive 7 à 15 jours après le début des symptômes et devient rapidement négatif en cas de guérison. La persistance d'un titre élevé un an après le début doit faire suspecter un foyer profond. La SW est la réaction de référence de l'OMS (**Philippon ., 2003**).

L'antigène utilisé a été celui de BD-M&ieux. Standardisé par rapport à l'étalon international de sérum anti-*B. abortus* (agglutination ++ avec le sérum international dilué au 1/650). La réaction a été effectuée sur six tubes, "fin de prévenir un phénomène de zone éventuel (dilutions du 1/10 au 1/320). La lecture a été effectuée après 24 heures d'étuve à 37° en se basant, "on pas sur l'importance de l'agglutination, mais SUI la densité optique du liquide surnageant (1,5). La plus forte dilution de sérum où l'on observe au moins 50 p. 100 d'agglutination (c'est-à-dire 50 p, 100 de clarification) est considérée comme le point 50 p. 100 ou titre du sérum étudié. En raison de l'importance particulière de ce point 50 p. 100 on prépare un tube témoin simulant 50 p. 100 de clarification en mélangeant, dans un tube à agglutination (tube à hémolyse), 0,25 ml d'antigène et 0,75 ml d'eau salée. (**Philippon ., 2003**).

La lecture des agglutinations est effectuée en comparant l'opacité du surnageant des six tubes de la réaction (que l'on prend soin de ne pas secouer) à l'opacité du surnageant du tube témoin qui correspond, en opacité, à ++. L'échelle de notation adoptée a été la suivante (1, IOC. cit.):

Tableau 3 : La lecture des agglutinations est effectuée en comparant l'opacité du surnageant des six tubes (Sér. Rap. TecIm. OMS. No 464).

++++	Agglutination complète et clarification complète.
+++	Agglutination à peu près complète et 75 p. 100 de clarification du surnageant.
++	Agglutination marquée et clarification égale à SO p, 100.
+	Légère agglutination et 25 p. 100 de clarification.
-	Absence de toute agglutination et de toute clarification.

Suivant les recommandations de l'OMS, la teneur en agglutinines a été exprimée en Unités Internationales et n'ont été considérés comme positifs que les sérums titrant au moins 100 U.I. par ml pour les sérums humains et bovins, et plus de SO U.I. par ml pour les sérums de petits ruminants.

En fait, étant donné les "ormes de l'antigène que nous avons utilisé et les dilutions pratiquées, nous n'avons retenu comme positifs que les sérums titrant au moins 123 U.I. chez les humains et bovins et 62 U.I. chez les petits ruminants. (Sér. Rap. TecIm. OMS. No 464).

2) Réaction à l'antigène tamponnée ou test au Rose Bengale (Card Test) :

Tests d'antigène de Brucella tamponnée. Le Rose Bengale (RB) et Les tests d'agglutination sur plaques tamponnées (BA) sont les tests d'antigènes de Brucella tamponnés. Ces tests sont une agglutination rapide essais de 4 minutes sur une plaque de verre avec l'aide d'un antigène tamponné à l'acide (pH 3,65 ± 0,05).

Ces tests ont été introduit dans de nombreux pays le test de dépistage standard, car il est très simple et pense être plus sensible que le SAT (35). L'OIE considère ces tests comme des "tests prescrits pour le commerce" (O.M.S., 1971. (Sér. Rap. TecIm. OMS. no 464).e la réaction Comité Mixte F.A.O./O.M.S. d'experts de La brucellose, 1971. Cinquième rapport. Genève,).

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. En Belgique, le test de Rose Bengale est utilisé pour les IgM-IgG-IgA en combinaison avec le SAT et SAT EDTA (IgM-IgG) et l'ELISA (IgG).

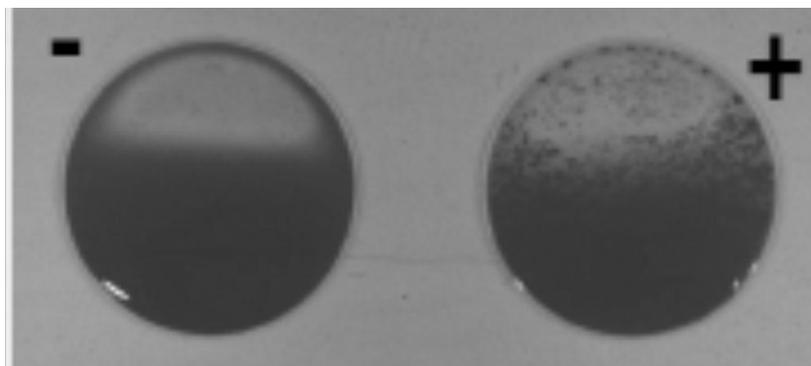


Figure 7 : Test au rose Bengale, résultat négatif à gauche, positif à droite (agglutination)

(Source : Véronique Guérin-Faublée, Vetagro Sud)

3) ELISA :

ELISA. Les tests ELISA sont divisés en deux catégories: ELISA (iELISAs) et l'ELISA compétitif (cELISAs). Plus Les iELISA utilisent un LPS lisse purifié comme antigène mais une bonne affaire de variation existe dans le conjugué Ig anti-bovin utilisé (37). La plupart des iELISA détectent principalement des sous-classes d'IgG ou d'IgG. Leur la qualité principale est leur haute sensibilité mais ils sont aussi plus vulnérable aux réactions non spécifiques, notamment celles dues à Infection YO9.

Ces réactions croisées vu dans iELISA motivé le développement de cELISAs. La chaîne O du LPS lisse de Brucella contient des épitopes spécifiques qui ne sont pas partagé avec le LPS de YO9. Par conséquent, en utilisant un anticorps monoclonal des anticorps dirigés contre des épitopes spécifiques du Brucella LPS, le développement de cELISA plus spécifiques a été possible. Ces tests sont plus spécifiques, mais moins sensibles, que iELISA (38,42). L'OIE considère que ces tests "prescrits tests pour le commerce. (Sér. Rap. Teclm. OMS. No 464).

La technique ELISA permet la mise en évidence d'une réaction sérologique, principalement des IgG. C'est une méthode très sensible et très spécifique qui reste positive longtemps. Le test ELISA est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. En Belgique, devant un tableau clinique caractéristique, l'Institut de la biomédecine et l'immunologie moléculaire (CNR) réalise un test Elisa à deux semaines d'intervalle pour observer une possible séroconversion ou l'augmentation du titre d'Anticorps (**Alton et al, 2003**).

4) Le test de fixation du complément :

Le test de fixation du complément (CFT) permet la détection d'anticorps anti-*Brucella* capables d'activer le complément. Les immunoglobulines (Ig) pouvant activer le complément bovin sont les IgG et l'IgM. Selon certains documents, ce test n'est pas très sensible mais montre une excellente spécificité (34,36). Car le test est difficile à standardiser, c'est progressivement étant remplacé par des tests ELISA (4). Ce test est un "test prescrit" pour le commerce "par l'OIE (**Sér. Rap. Techn. OMS. no 464**)

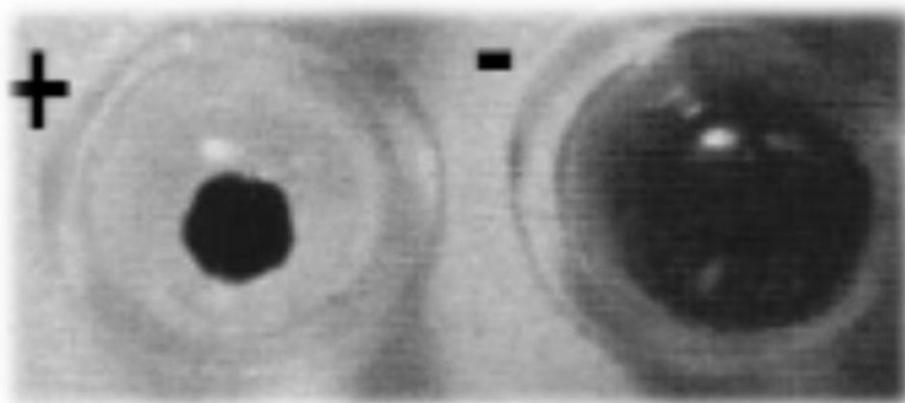


Figure 8 : Test de fixation du complément, positif à gauche négatif à droite (hémolyse)

(Source : Véronique Guérin-Faublée, Vetagro Sup).

III. Traitement :

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter la brucellose. Il est important de mettre en place un traitement rapide pour éviter une infection chronique. Comme *Brucella* est une bactérie intracellulaire, il faut utiliser des antibiotiques à la fois actifs sur la bactérie et pénétrant dans les cellules. **Les tétracyclines et la rifampicine** sont utilisées souvent associées à **la streptomycine au chloramphénicol** et aux **sulfamidés**. Par exemple, **l'OMS recommande rifampicine 600 mg/j et doxycycline 200 mg/j**. Les doses sont adaptées si le

malade est une femme enceinte ou un jeune enfant, mais il n'y a pas de contre-indication **(benabadji ., 2010)**.

Le traitement dure environ 6 semaines pour la brucellose en phase septique. En phase focalisée, le traitement dure de deux à quatre mois car la majorité des bactéries sont alors intracellulaires et donc plus difficiles d'accès aux molécules (Chirani *et al.* , 2011) Enfin, pour la brucellose chronique, 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 antigéno-thérapie et une exérèse des foyers infectieux **(Smit. 2015)**.

La mise en place précoce du traitement antibiotique permet de faire disparaître rapidement la fièvre ondulante de la phase aiguë et aussi de diminuer la fréquence des atteintes viscérales et ostéo-articulaires. Il existe cependant 3 à 4 % de rechutes après traitement **(Benabadji ., 2010, Chirani *et al.* , 2011)**.

IV. Prophylaxie :

1) Prophylaxie sanitaire :

La prophylaxie sanitaire a pour but d'éviter l'apparition et la propagation d'une maladie en n'ayant recours qu'à des moyens hygiéniques : désinfection, quarantaine, périmètre de sécurité, dépistage des individus malades, porteurs ou sains. Les mesures s'adaptent ainsi en fonction de la situation épidémiologique et du but recherché. **(ANSES, 2013)** .

L'assainissement des troupeaux infectés est ainsi assuré par deux mesures complémentaires : l'isolement et l'élimination précoce de tous les individus reconnus infectés associés à une destruction des bactéries éventuellement présentes dans l'environnement (destruction des matières virulentes, désinfection des locaux d'élevage, non utilisation des pâturages pendant au moins deux mois). Si l'infection est ancienne ou que l'élevage est soumis à des contaminations exogènes, la solution retenue peut être l'élimination en bloc du troupeau.

Concernant la protection des troupeaux indemnes, elle passe par le contrôle des introductions d'animaux (issus d'élevages indemnes), le contrôle de la transhumance (par l'interdiction aux troupeaux infectés) et le contrôle sérologique et/ou allergique régulier des cheptels. (**dumas.ccsd.cnrs**).

2) Prophylaxie médicale (la vaccination) :

La vaccination constitue souvent la première étape dans le contrôle d'une maladie infectieuse. Celle-ci s'avère être la mesure la plus efficace et la plus facile à mettre en oeuvre pour réduire l'incidence de la brucellose des petits ruminants à *B. melitensis* dans de nombreux pays. Dans la plupart des pays en développement et même dans certains pays européens, la vaccination est toujours en vigueur dans le but de contrôler la maladie (vivant préparé à partir de la souche REV 1 de *B. melitensis*).

Elle se justifie donc dans les régions fortement touchées, en complément de la prophylaxie sanitaire. Elle était d'ailleurs appliquée en France jusqu'en 2007 mais le pays étant officiellement indemne, elle est aujourd'hui proscrite.

Partie Expérimentale

I. objectifs

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

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

II. Régions d études :

La wilaya d'Ain Defla se présente comme étant une zone de relais entre l'Est et l'Ouest, le Nord et le Sud. Se situe à 145Km au Sud-ouest de la capitale et s'étend sur une superficie de 4544 Km².

Limitée par 05 wilayas : au Nord la wilaya de TIPAZA, au Nord-est la wilaya de BLIDA, à l'Est la wilaya de MEDEA, à l'Ouest la wilaya de CHLEF et au Sud la wilaya de TISSEMSSILT.

La population totale de la wilaya est estimée à 870 000habitants, soit une densité de 176 Habitants par Km².L'agriculture et l'élevage des animaux sont les principales activités de ses habitants, l'élevage des animaux généralement les vaches laitières, et aussi l'élevage des ovins et des caprins est très pratique. (wikipedia.org).



Figure 9 : Cadre administratif de la wilaya d'Ain Defla(wikipedia.org)

Partie Expérimentale

III. Matériels et méthodes :

1) Brucellose humaine :

- Les archives du service hospitalier et les registres du service des maladies infectieuses Miliana (Fares Yahia)
- Le service de prévention de la polyclinique de Korkah de la commune de Miliana
- Direction des Santé Publique (DSP) .
- Direction Des Services Agricoles(DSA) .

Les données récoltées nous ont fournis les informations suivantes :

Pour la brucellose humaine : le sexe, l'âge et la commune du patient, la date d'entrée et de sortie de l'hôpital.

Puis ces données sont classées dans des fichiers Excel, et traitées sous forme des tableaux sortie de l'hôpital.

Partie Expérimentale

IV. Brucellose humaine :

1) a. Nombre des cas déclaré :

Tableau04 : incidence annuelle et mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Defla :

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
JAN			1		1		1			1						4
Fèv			1	1						1		1				4
MAR						7		1		2				2	2	14
AVR				1	1		1			3	2		1			9
Mai			1				63	3				7			24	98
JUIN							20	1		3	1				1	26
JUILL	1	1	1				2	2			1		1	1		10
			1			1	2	2	2	2	1				1	12
SEPT			3		1			1	1		1					7
OCT							2			1						3
NOV			1				1						2			4
Déc																
TOTAL	1	1	9	2	3	8	93	10	3	12	7	7	5	3	28	191
PV ANNUEL	0.11	0.11	1.03	0.22	0.34	0.91	10.57	1.14	0.34	1.37	0.80	0.80	0.57	0.34	3.21	21.95

Prévalence = séropositifs (total) *100000 HABITANT/population total de la wilaya d'Ain Defla.

Le tableau n° 04 montre que le nombre des cas humaine positifs déclarés est important. il est se 191 cas pendant ces 15 dernières années et une moyenne de 21 ,95/ 100 000 HABITANT.

Nous observons L'évolution irrégulière de 2003 à 2017 retrouvant un pic en 2009 (92 CAS /100000 HABITANT) avec une prévalence de 10 .57 et de chute avoisinantes de (2003, 2004, 2006, 2013, 2014, 2015,2016).

Partie Expérimentale

a) b. Evolution et l'incidence (nombre de cas) de la brucellose humaine de la wilaya d'Ain Defla [2003_2017].

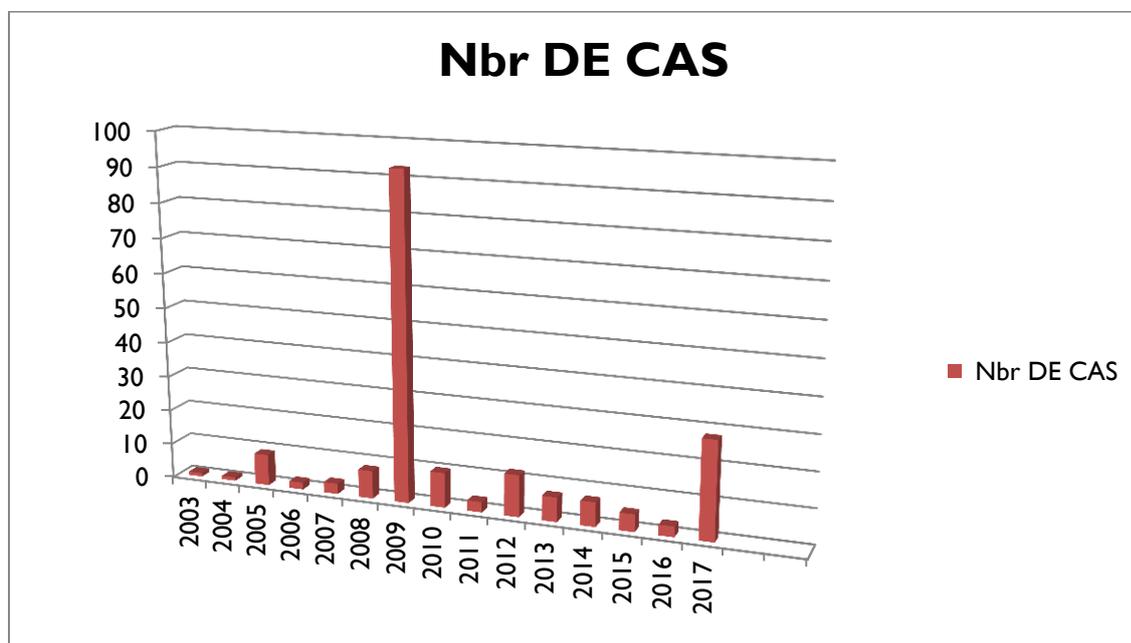


Figure 10 : Evolution et l'incidence (Nombre de cas) de la brucellose humaine de la wilaya d 'Ain Defla (2003_2017)

La figure n°10 montre que le nombre de cas déclaré au niveau de la wilaya de Ain Defla est très important surtout pendant l'année 2009 (93cas) et 2017 (28cas), et moins important des les années [2003_2004_2006].

Partie Expérimentale

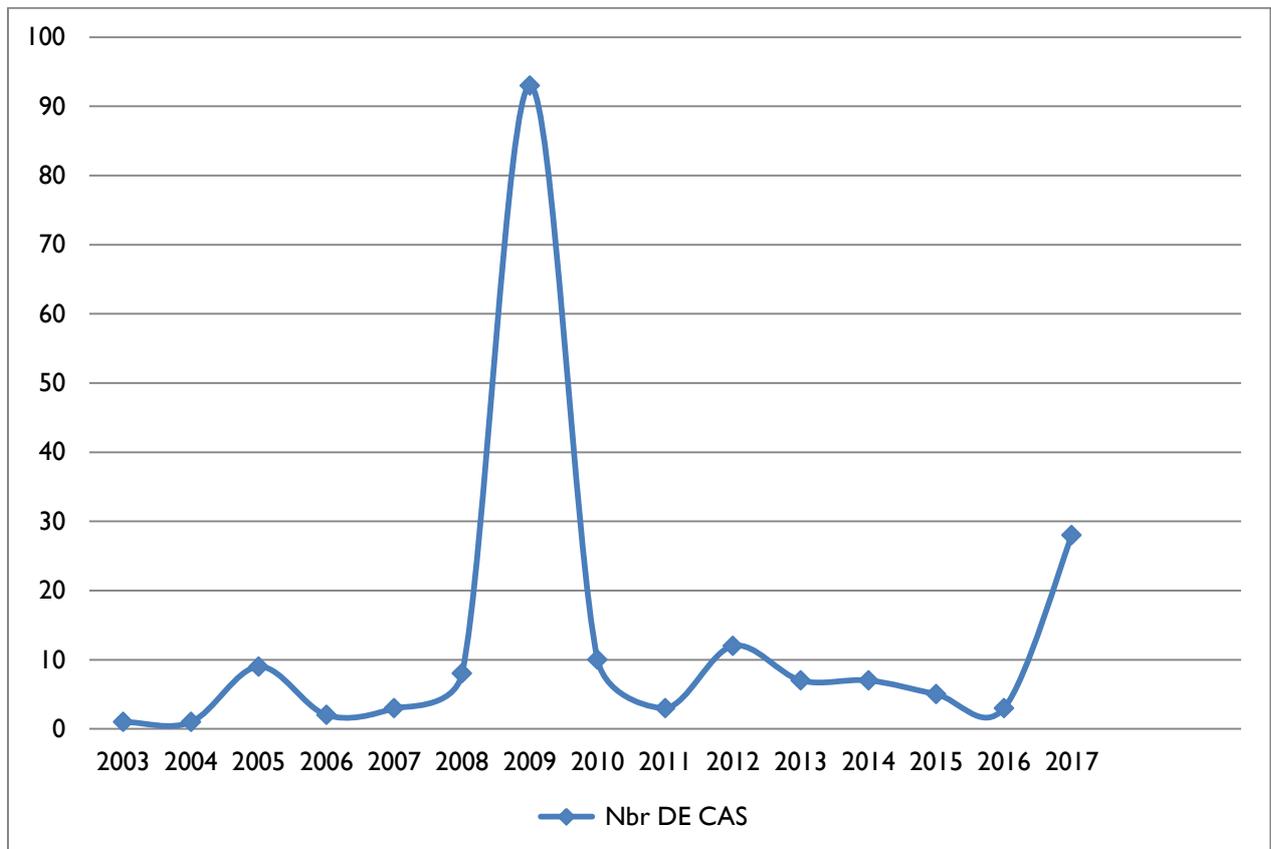


Figure11: Incidence annuelle de la brucellose humaine au niveau d’Ain Deflà.

La figure n°11 montre que L’incidence annuelle de la brucellose humaine est très importante pendant 2009 avec (93 cas).

Partie Expérimentale

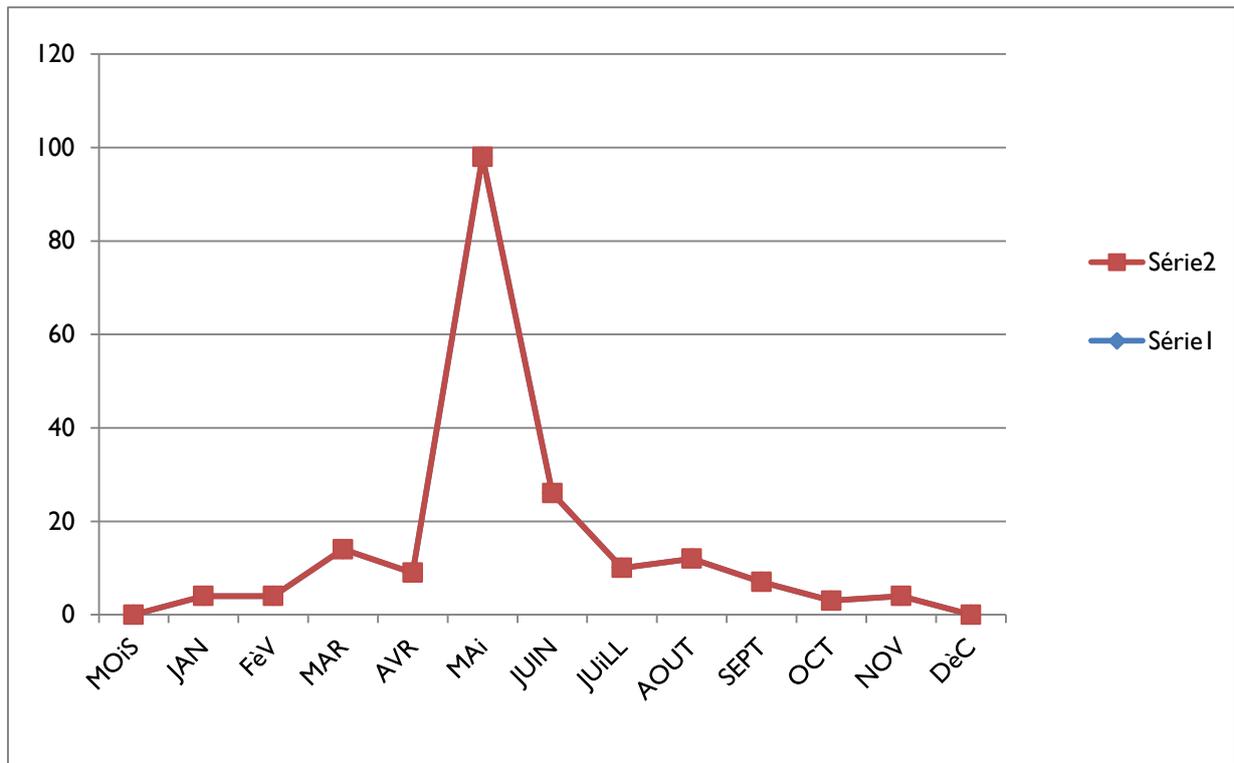


Figure12: l'incidence mensuelle de la brucellose humaine au niveau de la wilaya D'Ain Defla. (Cumul de 15 années) .

La figure n°12 montre que L'incidence mensuelle de la brucellose humaine est très importante au mois de (Mai 98 cas).

Partie Expérimentale

b) Sex-ratio au niveau d Ain-Defla :

Tableau 05 : répartition de la brucellose humaine selon le sexe (2003-2017) :

	HOMME	FEMME	SEX-RATION
NB de cas	99	91	$(99/91)= 1.087$
%	52	48	

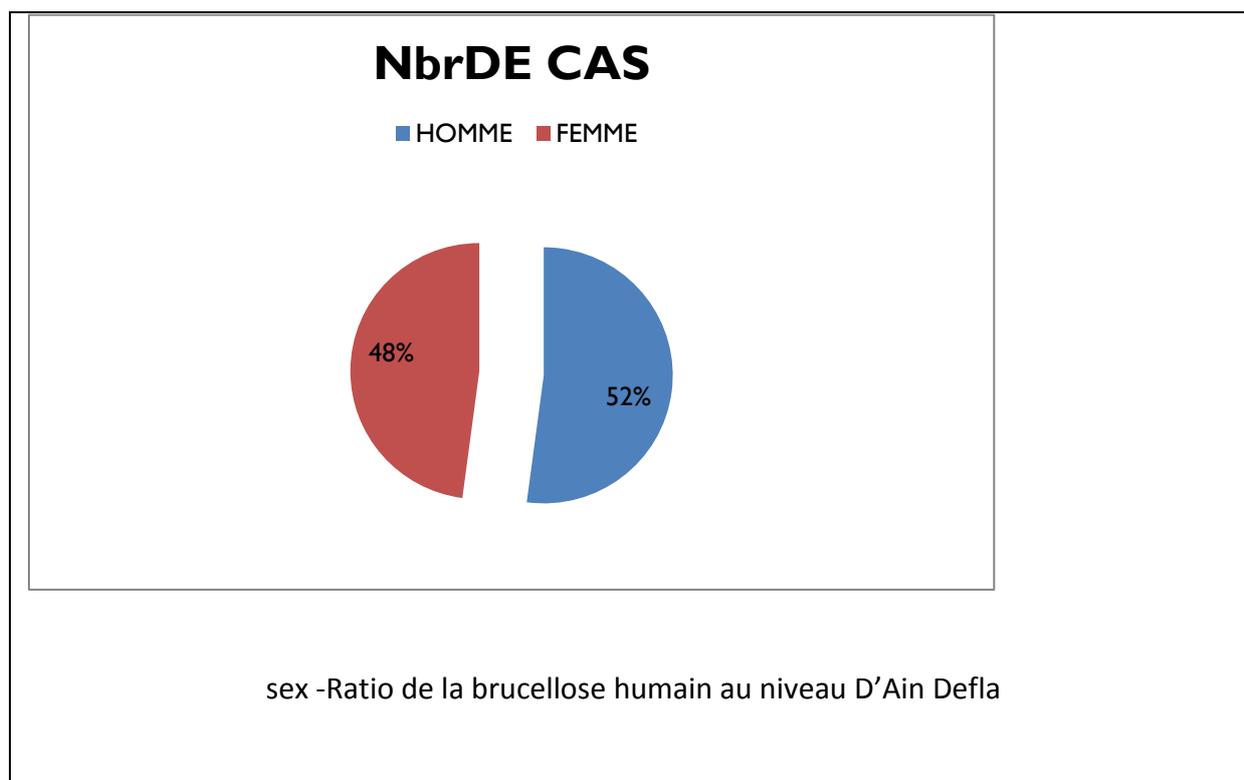


Figure 13: sex--ratio de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Defla.

Le Figure n°13 montre que le nombre des hommes atteints est l'égerment plus élevé par rapport au nombre des femmes (99et 91respectivement) ratio H/F = $99/91=1.087$.

Partie Expérimentale

C) Répartition des cas brucelliques en fonction d'âge :

Tableau 06 : Répartition des cas de la brucellose selon l'âge :

AGE	Nb de cas
[0 _10]	21
[10_20]	29
[20_30]	35
[30_40]	32
[40_50]	23
[50_60]	12
[60_70]	14
[70_80]	6

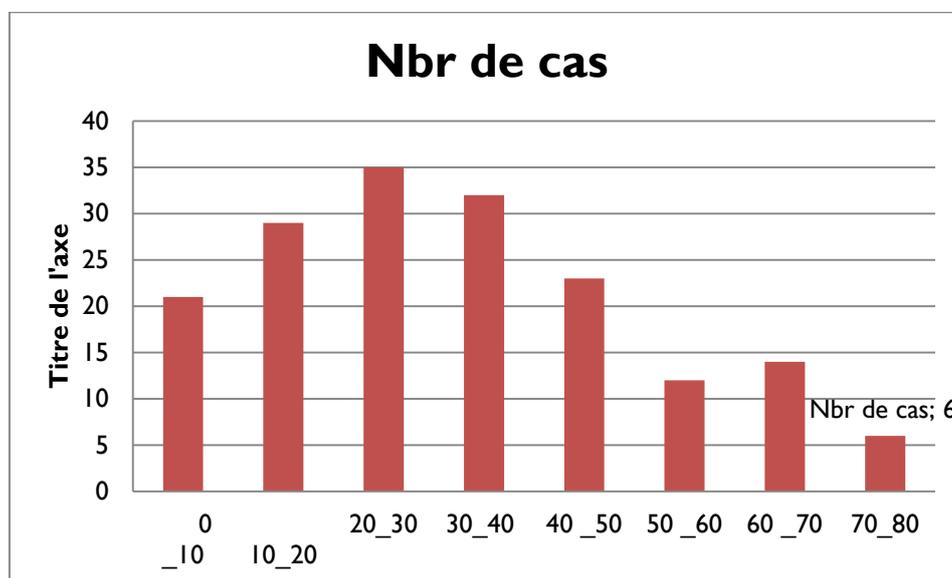


Figure 14: classe d'âge des cas de brucellose humaine à Ain Defla.

La figure n°14 montre que la classe d'âge la plus touchée est Classe [20-30] ans suivis respectivement par la classe [30_40] et [10-20] ans.

Partie Expérimentale

d) Répartition de la brucellose humaine par commune au niveau de la wilaya d'Ain DEFLA :

Tableau 07: Répartition de la brucellose humaine par commune au niveau de la wilaya d'Ain Defla.

COMMUNE	Nb DE CAS
AIN DEFLA	3
Ain SOLTAN	2
Birr OULED KHALIFA	2
SIDI LAKHDAR	4
TAREK BEN ZIAD	10
EL HASSANIA	2
KHEmis Miliana	7
Miliana	91
OUED EL DJEMAA	8
DJELLIDA	2
DJENDEL	3

Le tableau 07 montre que la plupart des cas sont déclarés dans la commune de Miliana (91cas) tandis que les autres communes ont enregistré des taux inférieurs.

Partie Expérimentale

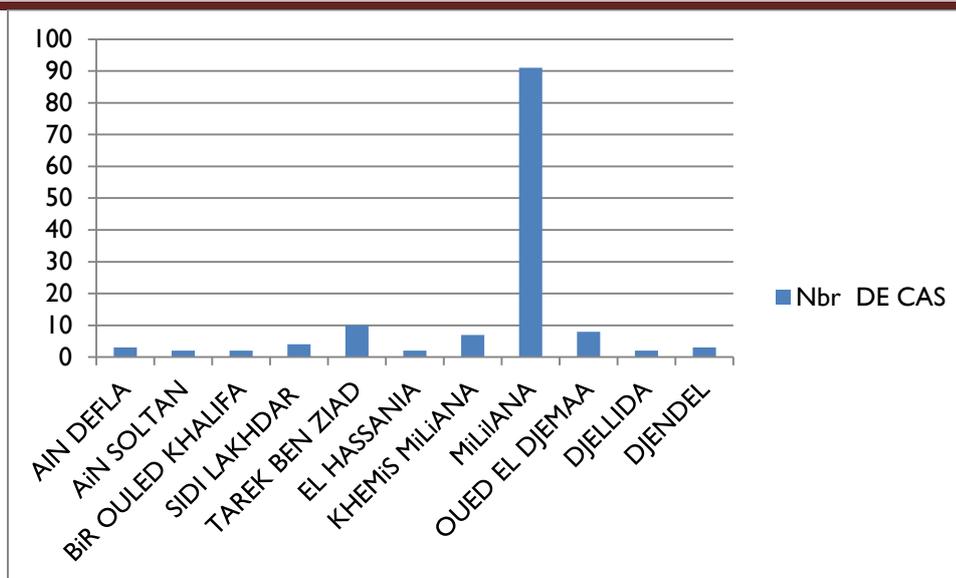


Figure 15: nombre des cas déclarés par commune au niveau de la wilaya d'Ain Defla.

La figure n°15 montre que la commune de MILIANA la plus touchée avec 91 cas.

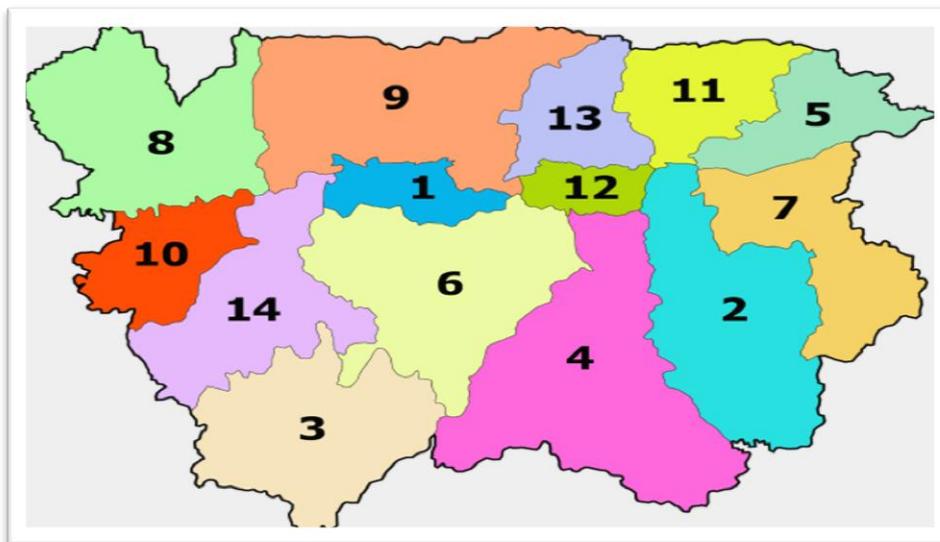


Figure 16 : cadre de commune de la wilaya d'Ain Defla.

- 1Ain Defla/ 2 Ain lechiekh/ 3 bathia/ 4bordj emirkhaled/
5 boumedfaa 6djelida /7 djendel / 8 Elabadia / 9ELAmra/ 10EIAttaf/ 11 HammamRigha / 12 khemisMiliana / 13 Miliana /14Rouina.

e) Répartition saisonnière de la brucellose humaine :

Partie Expérimentale

Tableau 08: Répartition selon la saison de la brucellose humaine (2003_2017) :

saison	Nb de cas	
Automne	14	
Hiver	8	
Printemps	121	
Eté	48	

D'après le tableau 08 : Nous constatons que la répartition selon la saison à révéler que c'est au cours du printemps que le plus grand nombre de malade est enregistré (121cas), suivi de l'été (48cas) puis automne (14cas) et enfin l'hiver avec (8cas).

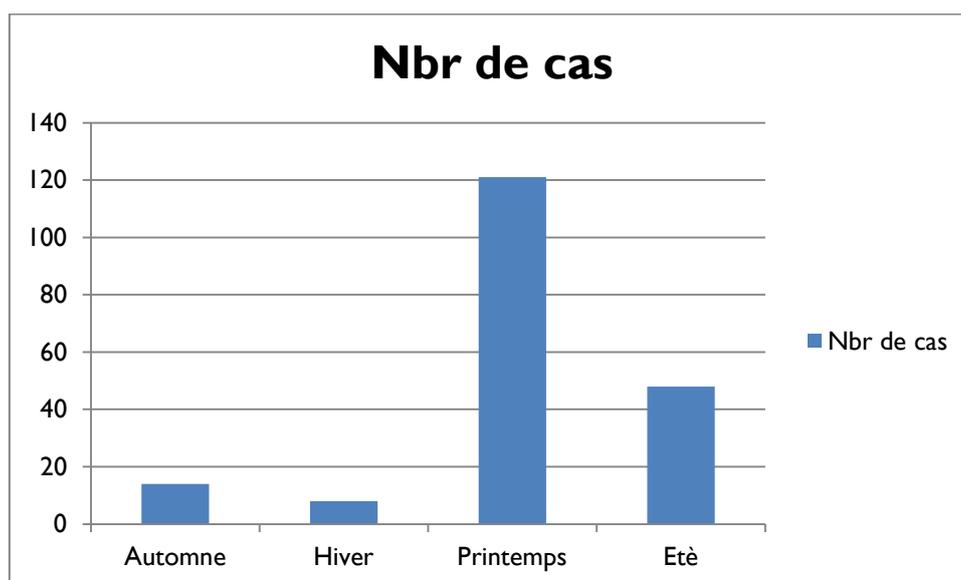


Figure17 : Répartition saisonnière de la brucellose humaine.

La figure n°17 montre que la plupart des cas sont enregistrés le pendant printemps avec (121cas).

Partie Expérimentale

V. Discussion

1) Evolution dans le Temps :

Le nombre de cas déclarés dans la wilaya d'Ain deflâ au cours des années (2003-2017) et très important 191 cas surtout en 2009 avec 93 cas et avec une prévalence de 10.57 parait être expliqué par l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les zones rurales, la consommation de lait cru et le contact avec les animaux infectés surtout que la région est une région pastorale. Cependant, l'absence de déclaration systématique des cas de brucellose par le secteur privé vient perturber inmanquablement les statistiques du moment.

A travers le territoire national, les cas de brucellose déclarés varient d'une région à l'autre. Une enquête rétrospective menée au niveau des services des maladies infectieuses de Batna -Belabass (**Institut National de la Santé Populaire. (2009)**), entre janvier 2007 et décembre 2011 a pu recenser 121 cas hospitalisés. Par ailleurs, dans la région de Sidi-Belabass, les travaux de TABET *et al.* 2012 (**Service des maladies Infectieuses Sidi-Belabass .2012**) englobant trois décennies (janvier 1980 à décembre 2010), ont révélé une incidence annuelle de 62,8 cas /an. L'incidence des cas déclarés par l'INSP d'Alger (19,4 cas /105 habitant en 2009), vient confirmer que la brucellose humaine reste néanmoins un problème omniprésent de la santé publique occasionnant des pertes économiques contrastant avec une sous déclaration très probable de la brucellose animale (**Institut National de la Santé Populaire. 2009**).

2) Répartition saisonnière :

La distribution saisonnière de la brucellose humaine indique que le nombre le plus important est enregistré au cours de printemps. Le printemps constitue la saison des parturitions (**fédération de Wallonie .Bruxelles ,2014**). Et c'est au cours de cette période qu'il y a l'excrétion maximale de *brucella spp* dans les produits de part des animaux infectés et dans le lait, entraînant une augmentation de contamination par manipulation des animaux lors des mises bas ou d'avortements, cette période est suivie de lactation ou des animaux produisant plus de lait sachant que la bactérie se transmet par ingestion du lait cru, ce qui

Partie Expérimentale

constitue le meilleur moment de la transmission de la maladie à l'homme et ainsi aux autres espèces animales. (**Institut National de la Santé Populaire. (2009)**).

L'évolution est aussi variable que celle observée chez les espèces animales, mais sans liaison apparente, ce qui est à notre avis serait dû à la non déclaration de tous les cas de brucellose humaine, sachant que ces chiffres pourraient être multipliés par 3 à 5 comme l'indiquent certains auteurs qui estiment que pour un cas déclaré, il existe réellement entre 3 à 5 cas traités selon le niveau d'infection et ceci sans tenir compte des formes frustes non diagnostiquées certainement très nombreuses. (**BENHBYLES, 1999**)

3) Répartition selon le sexe :

- (1) La répartition des cas brucellique humaine en fonction du sexe montre une légère différence entre les deux sexes, l'atteinte prédominante des males peut être expliquée par l'activité professionnelle agricole de l'homme faisant qu'il soit plus en contact avec les animaux. D'où il existe une plus grande Probabilité de contamination soit par la présence d'animaux infectés ou leur environnement souillé (litières, locaux d'élevage, véhicules et transport ...), éleveurs et vétérinaires surtout lors d'une mise bas ou d'un avortement, bergers, laitiers, employés d'abattoir (manipulation de carcasses ou d'abats ...), équarrisseurs, agriculteurs, personnes vivant dans les exploitations infectées, personnel de certains laboratoires (laboratoires vétérinaires) . Plusieurs études ont prouvé que l'homme est plus souvent touché par la brucellose. nous notons, en Tunisie un sex-ratio homme/femme de 1,45(**Chakroun .M., N. Bouzouaia.2007**) un ratio proche à été enregistré au Mali 1.17 (**Revue Tunisienne d'Infectiologie Oct. (2009)**); ceci pourrait s'expliquer par le fait que la plus part des professionnels de filière agricole sont de sexe masculin, à savoir les vétérinaires, éleveurs, bergers, employés d'abattoirs et bouchers. Ces derniers seraient exposés au risque d'infection par contact direct avec les sources de contamination.

Les femmes travaillent plus dans les administrations étatiques, un petit pourcentage des femmes qui travaillent dans leurs petits élevages familiaux par des interventions aux mises bas, les traites d'où leur probable contamination. (**Service des maladies Infectieuses Sidi-Belabass.2012**).

Partie Expérimentale

4) Répartition selon l'âge :

La répartition des cas brucellique en fonction d' âge , montre que toutes les tranches d' âge sont atteintes ,cependant la classe la plus dominantes est [20à 30] ans avec 35 cas, cela pourrait s' expliquer du fait que cette génération est plus active (vétérinaires ,les ouvriers d' abattoir , les équarisseurs , les éleveurs ...) consomment plus de lait et sous – produits laitiers ce qu' 'ils exposés au risque de contamination (lait et produits laitiers contaminés) ,possibilité élevée de contact directe des animaux malades(les bergers surtout).

5) répartition spatiale :

La répartition de la brucellose humaine montre que la commune de Miliana est la plus touchée par cette maladie avec (91 cas), la plupart des cas sont enregistrés à Ain –Barda au mois de Mai 2009, on parle d'épidémies. Il se pourrait que se soit un seul foyer et les malades ont été exposés à la même source de contamination (ingestion du lait cru contaminé ou de ces dérivés) ou par la présence d'un foyer de brucellose à Ain barda ou par une introduction récente des animaux brucellique à l'origine.

Le statut épidémiologique de l'Algérie vis-à-vis de la brucellose est mal connu, bien qu'un plan de lutte soit appliqué depuis 1995, l'évolution des brucelloses humaine n'a pas notée d'amélioration réelle et reste variable d'une année à l'autre à cause de multiples défaillances qui existent dans l'application de ce programme qui sont essentiellement le manque d'hygiène dans, l'absence d'éducation sanitaire, le non-respect des mesures de sécurité chez les professionnels.

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

Notre étude montre que au cours de cette dernière d'année, la wilaya D 'AIN DEFLA enregistrés un nombre très important de la brucellose humaine avec une incidence de 191 cas/405 habitant. En effet, l'évolution du taux d'incidence de la brucellose, dans cette région, montre une diminution durant les dernières années, ceci serait due aux mesures draconiennes déployées par les autorités locales afin d'éradiquer cette zoonose. La distribution spatiale a montré que la commune la plus touchée est Miliana. Ainsi les informations issues de cette actualisation épidémiologique relative à la brucellose humaine seront sans doute utiles dans l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte mises en place d'une part, et dans la prise de décisions d'autre part.

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

- recensement et identification des animaux.
- dépistage systématique des animaux tous les six mois pour tous les cheptels.
- contrôle des mouvements d'animaux
- séparer les femelles gestantes du troupeau avant la mise bas et déclarer l'avortement.
- désinfection rigoureuse des secteurs contaminés en cas d'avortement (Détruire et incinérer le placenta, les enveloppes fœtales, les avortons, et les pailles souillées).
- lorsqu'un foyer est identifié : l'abattage des animaux reconnus atteints, mise sous séquestre de l'exploitation, tout mouvement d'animaux est interdit, désinfection, vide sanitaire des pâtures contaminées pendant au moins 2 mois
- vaccination avec les vaccins vivants déjà cités soit utilisée pour réduire la prévalence de la maladie.
- contrôle des points de vente de lait et de ses dérivés.
- pour éviter la contamination de l'homme, il est indispensable de prendre les précautions avant toute manipulation d'avortons, sécrétions utérines, en mettant des gants, laver les mains et éviter de consommer des produits laitiers.

- (1) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ World Health Organization guidance. 2nd edition of World Health Organisation's 1970 publication Health aspects of biological and chemical weapons. Organisation Mondiale de la Santé : Genève, b, (2004). 340 p
- (2) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, Brucellosis in humans and animals. Organisation mondiale de la Santé : Genève, (2006), 86p.
- (3) Mangen M.-J., Otte J., Pfeiffer D., Chilonda P. Bovine brucellosis in Africa: estimation of sero-prevalence and impact on meat and milk off-take potential. Food and Agriculture Organization : Rome, (2002),
- (4) Roth F., Zinsstag J., Orkhon, D., Chimed-Ochir G., Hutton G., Cosivi O., Carrin G., Otte J. Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. *Bull. World Health Organ.*, (2003), 81, 867-76.
- (5) Alton GG, Jones LM, Angus RD, Verger JM (2003) Techniques for the brucellosis laboratory. INRA Publications, Paris, France. Alton, G.G et Al. La brucellose, technique de laboratoire 2^e édition, Genève OMS 2002.
- (6) Amin AS, Hamdy ME, Ibrahim AK. (2001) Detection of *Brucella melitensis* in semen using the polymerase chain reaction assay. *Vet. Microbiol.* 22, 37-44. Audic S, Lescot M, Claverie JM, Scholz HC. (2009) *Brucella microti*: the genome
- (7) Benet JJ. Cours maladies contagieuses (2000) (II) : p.110-15. Boudilmi B, Chalabi N, Mouaziz A (2014) Brucellose animale et humaine dans l'ouest algérien. Quelques résultats bactériologiques et sérologiques. Brucellosis meeting of Ghardaïa (Alegria), Novembre 14–15, 2014.
- (8) Ce genre a été établi en 1920 par Meyer et Shaw Chain PS *et al.*, « *Whole-genome analyses of speciation events in pathogenic Brucellae* », *Infect Immun*, vol. 73, 2005, p. 835361 (PMID 16299333, DOI 10.1128/IAI.73.12. 8353-8361.2005.
- (9) CHIRANI Fouzia, HADJILA Amina, GHERIN Nassima, DRAOU Mira et HADJ-KADOUR Amina ; mémoire la brucellose humaine ; faculté de la médecine ; Université ABOU BAKR BELKAID ,2011 .
- (10) Chaif Okacha Président de l'APW de Tlemcen.
- (11) Dictionnaire médicale, Brucellose, Caractères culturels et Ecologie. 2006.
- (12) DIRECTION DES SERVICES AGRICOLES DE LA WILAYA de Tlemcen 2015-2016.

- (13) Docteur benabadji ; mémoire "la brucellose" 2009-2010 _ FACULTE DE MEDCINE
Département de pharmacie, Université ABOU BAKR BELKAID.
- (14) GALL D. et NIELSEN K., 2004. Comparaison des méthodes sérologiques de diagnostic de la brucellose bovine en termes de performances et de coûts: Numéro pluri thématique de la revue scientifique et technique. *Off.Int.Epiz*, 2004, 23(3) : 989-1002.
- (15) Garin-Bastuji, B. Brucellose bovine, ovine et caprine : contrôle et prévention. *Le point vétérinaire*. mai 1993, Vol. 25, 152, pp. 15-22.
- (16) Garin-Bastuji, B. La brucellose Ovine et caprine. *Le point vétérinaire*. mai 2003, 235, pp. 22-26.
- (17) Garin-Bastuji, B., et al. *Brucella melitensis* infection in sheep: present and future. *Veterynary Research*. 1998, 29, pp. 255-274.
- (18) Garin-Bastuji, B., et al. The diagnosis of brucellosis in sheep and goats, old and new tools. *Small ruminant research*. 2006, Vol. 62, pp. 63-70.
- (19) Golding B, Scott DE, Scharf O, Huang LY, Zaitseva M, Lapham C, et al. Immunity and Goodner B et al., « *Genome sequence of the plant pathogen and biotechnology agent Agrobacterium tumefaciens C58* », *Science*, vol. 294, 2001, p. 2323– 8 (PMID 11743194, DOI 10.1126/science.1066803.
- (20) World Health Organisation. Brucellosis (human). Disponible sur: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/Brucellosissurveillance.pdf>
- (21) Berkvens, D., Speybroek, N., Praet, N., Adel, A., Lesaffre, E., 2006. Estimating disease prevalence in a Bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology* 17, 145–153.
- (22) Bhuiyan, A.K.F.H., 2006. Livestock genetic resources in Bangladesh: Preservation and Management.
- (23) In: International Conference on Livestock Services, Chinese Academy of Agricultural Science (CAAS), Beijing, China, 16–20 April.
- (24) Blasco, J.M., Garin-Bastuji, B., Marín, C., Gerbier, G., Fanlo, J., Jiménez De Bagués, M., Cau, C., 1994. Efficacy of different Rose Bengal and Complement Fixation antigens for the diagnosis of *Brucella melitensis* in sheep and goats. *Vet. Rec.* 134, 415–420.

- (25) Branscum, A.J., Gardner, I.A., Wagner, B.A., McInturff, P.S., Salman, M.D., 2005. Effect of diagnostic testing error on intraclass correlation coefficient estimation. *Prev. Vet. Med.* 69, 63–75.
- (26) Burriel, A.R., Christodoulopoulos, G., Bisias, G., Fthenakis, G.C., 2004. Comparison of fluorescence polarization assay, indirect ELISA and competitive ELISA methods for diagnosis of *Brucella melitensis* infection in small ruminants. *Small Ruminant Res.* 54, 243–247.
- (27) Christopher, S., Umapathy, B.L., Ravikumar, K.L., 2010. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J. Lab. Physicians* 2 (2), 55.
- (28) Dendukuri, N., Joseph, L., 2001. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. *Biometrics* 7, 158–167.
- (29) Di'az, R., Casanova, A., Ariza, J., Moriyo'n, I., 2011. The Rose Bengal Test in human Brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5 (4), e950,
- (30) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000950>.
- (31) M Rasouli, S Kiany, A Moravej, M Kalani Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor-B Gene Polymorphisms as Genetic Susceptibility Factors for Brucellosis in Iranian Patients *IRCMJ* 2010; 12(3):266-271 ©Iranian Red Crescent Medical Journal.
- (32) Mailles A, Vaillant V. Etude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002 2004; INVS 2007 disponible sur : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4036
- (33) Mailles A. et Vaillant V. les brucelloses humaines déclarées en France en 2001 et 2002 : Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire.
- (34) MANGEN M.J., OTTE J., PFEIFFER D., CHILONDA P. Bovine brucellosis in Sub-saharan Africa: Estimation of ser-prevalence and impact on meat and milk offtake potential. FAO : Rome, 2002, 58 p.
- (35) Martirosyan, A., Moreno, E. et Gorvel, J.-P. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunological reviews.* 2011, Vol. 240, pp. 211-234.
- (36) Mayfield JE, Bricker BJ, Godfrey H, Crosby RM, Knight DJ, Halling SM, Balinsky D, Tabatabai LB. (1988) The cloning, expression, and nucleotide sequence of a gene coding for an immunogenic *Brucella abortus* protein. *Gene.* 63(1), 1-9.

- (37)Olsen, S.C. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. *Revue scientifique et technique de l'OIE*. 2013, 32, pp. 207-217.
- (38)Philippon A, cours de bactériologie générale faculte de medcine COCHIN –PORT – ROYAL unversite Paris V .2003.
- (39)PILLY E.: Maladies infectieuses et tropicales – 19eme édition 2004, p.157 69 Poester, F.P., Samartino, L.E. et Santos, R.L. Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Revue scientifique et technique de l'OIE*. 2013, 32, pp. 105-115.
- (40)protection against *Brucella abortus*. *Microbes Infect*. 2001; 3:43-8. Protocole de recherche de la brucellose dans le district sanitaire de Mopti, 2007
- (41)Rajashekara G, Covert J, Petersen E, Eskra L, Splitter G. (2008) Genomic island 2 of *Brucella melitensis* is a major virulence determinant: functional analyses of genomic islands. *J*.
- (42)*Bacteriol*. 190(18), 6243-6252. *Bacteriol*.... doi: 10.1128/JB.00520-08 *J Bacteriol*.. . September 2008 vol. 190 no. **18 6243-6252**. AbstractFree; ».
- (43)Reyes, R. E., et al. The complex World of Polysaccharides, Chapter 3: Mechanisms of OAntigen Structural Variation of Bacterial Lipopolysaccharide(LPS). Desiree Nedra Karunaratne, 2012. pp. 71-98.
- (44)Roop II, R. M., et al. Survival of the fittest : how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. *Medical microbiology and immunology*. 2009, Vol. 198, pp. 221-238.
- (45)ROTH F., ZINSSTAG J., ORKHON D., CHIMED-OCHIR G., HUTTON G., COSIVI O., CARRING., OTTE J. Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: case study. *Bull World Health Organ*. 2003, 81: 867-76.
- (46)*cites web*
<http://www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR/principe/anim/presentation.htm>
- (47)INSP – Institut National de la Santé Populaire. (2009).
- (48)Tabet. Derraz. S.Bestaoui .CHU Hassani AEK, Service des maladies Infectieuses Sidi Bel Abbés. Epidémiologie et clinique de la brucellose humaine sur trois décennies en zone endémique. Algérie 13émé journée national d’infectiologie (2012).
- (49)Dao. S., M. Traore, A. Sangho, K. Dantoume, A.A. Oumar, M. Maiga ,F. Bougoudogo. séroprévalence de la brucellose humaine à mopti, mali. *Revue Tunisienne d’Infectiologie* Oct. (2009); Vol.2 : 24-26

(50)_Chakroun .M., N. Bouzouaia, la brucellose : une zoonose toujours d'actualité
brucellosis : a topical zoonosis. Rev Tun Infectiol, Avril (2007), Vol 1, N°2, 1 – 10.

(51)<http://www.enslyon.fr/RELIE/PCR/principe/anim/presentation.htm>

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Polymorphisme de longueur de re
strictin](https://fr.wikipedia.org/wiki/Polymorphisme_de_longueur_des_fragments_de_restrictin)

<http://www.who.int/zoonoses/diseases/Brucellosisurveillance.pdf>

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Wilaya d'Ain-Defla](https://fr.wikipedia.org/wiki/Wilaya_d'Ain-Defla)