



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 bibliographique de la brucellose animale et humaine en
Algérie**

Présenté par :

Yahiatene Imene

Danoun khadidja

Devant le jury :

Président :	Menoueri N	professeur	ISV Blida 1
Examineur :	Merdja S.E	M.C.B	ISV Blida 1
Promoteur :	Tazerart F	M.A.A	ISV Blida 1

Année : 2020/2021

REMERCIEMENT

Avant tout louange à ALLAH de nous avoir données le courage, la force la volonté et la patience durant notre cursus universitaire.

Nous tenons tout d'abord à remercier notre encadreur et promoteur Monsieur TAZRART.F qui nous a encadrées tout au long de ce travail.

Merci pour vos conseils afin de réaliser ce travail, nous voulons lui témoigner ici toute notre gratitude et notre profond attachement.

Nous remercions également les membres de jury qui ont fait l'honneur d'accepter l'examen de notre travail.

Dédicace

A ceux qui ont fait de moi ce que je suis. A mes chères parents mon père, ma mère pour leur soutien, leur patience, leur sacrifices et leur encouragement.

A mes sœurs et mon frère.

A tous mes amis et mon binôme DANOUN KHADIDJA.

Sans oublier tous les enseignants qui nous ont suivis durant nos études et l'ensemble des enseignants du département des sciences vétérinaires.

PAR IMENE

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mon père qui me donne le courage à cause par sa présence dans mon esprit rebi yarhmou.

A ma mère pour son soutien, sa patience et ses sacrifices et ses encouragements.

A mon binôme Imene Yahiatene.

Et a tous mes professeurs de l'institut des sciences vétérinaires Blida.

PAR KHADIDJA

Résumé :

La Brucellose est une zoonose majeure, qui est due à une bactérie du genre *Brucella*, un petit coccobacille à gram négatif, comprend six espèces, qui peuvent infecter de nombreuses espèces d'animaux ainsi que l'homme.

Cette maladie provoque chez les animaux des lésions qui se manifestent par des avortements chez les femelles et des orchites-épididymites chez le male. Chez l'homme elle se manifeste par une fièvre ondulante, des arthrites et des douleurs musculaires.

En Algérie, la brucellose est sévit depuis le 19eme siècle. En 1984, une épidémie explosa à Ghardaïa, provoquant 600 cas humains. Une enquête menée sur les caprins de la région, révéla un taux de 8.2% à l'origine de cette épidémie, ces dernières années cette maladie a connu une évolution importante. Entre 2010 et 2018, la prévalence de brucellose humaine à Djelfa a évolué de 4,3% à 20,25% respectivement, avec une augmentation de nombre de cas de brucellose animale de 0,67% à 4,18%. La consommation de lait cru ou ses dérivés est un facteur qui contribue à l'augmentation de l'incidence de la brucellose chez l'homme et aussi chez les animaux chez lesquels les pertes économiques sont très importantes.

Mots clés : *Brucella*, avortement, Algérie, épidémie, lait cru.

Summary:

Brucellosis is a major zoonosis, which is caused by a bacterium of the genus *Brucella*, a small gram-negative coccobacillus, includes six species, which can infect many species of animals as well as humans.

This disease causes lesions in animals that manifest as abortions in females and orchitis-epididymitis in males. In humans, it manifests itself by undulating fever, arthritis and muscle pain.

In Algeria, brucellosis has been rampant since the 19th century. In 1984, an epidemic exploded in Ghardaïa, causing 600 human cases. A survey conducted on goats in the region, revealed a rate of 8.2% at the origin of this epidemic, in recent years this disease has experienced a significant evolution, between 2010 and 2018, the prevalence of human brucellosis in Djelfa has increased from 4.3% to 20.25% respectively, with an increase in the number of cases of animal brucellosis of 0,67% to 4.18%, the consumption of raw milk or its derivatives is a factor that contributes to the increase in the incidence of brucellosis in humans and also in animals in which economic losses are very significant.

Key words: *Brucella*, abortion, Algeria, epidemic, raw milk.

ملخص :

الحمى المالطية هو مرض ينتقل بشكل رئيسي من الحيوان الى الانسان ، والذي تسببه بكتيريا بروسيليا ، وتشمل ستة أنواع ، والتي يمكن أن تصيب العديد من أنواع الحيوانات وكذلك البشر.

هذا المرض يسبب اعراض لدى الحيوانات و التي تتمثل في الإجهاض لد الإناث والتهاب الأورشية-epididymitis لدى الذكور. عند البشر تتمثل هذه الاعراض في الحمى المتموجة والتهاب المفاصل وآلام العضلات.

في الجزائر، تفشى داء البروسيليا منذ القرن التاسع عشر. في عام 1984، انفجر وباء في غرداية، مما تسبب في ظهور 600 حالة بشرية، وفي دراسة استقصائية أجريت على الماعز في هذه المنطقة كشفت عن معدل 8.2% من هذا الوباء. في السنوات الأخيرة شهد هذا المرض تطورا كبيرا. بين عامي 2010 و 2018، تطور انتشار داء البروسيليا البشري في الجلفة من 4.3% إلى 20.25% على التوالي، مع زيادة في عدد حالات داء بروسيليا الحيواني من 0.67% إلى 4.18%. ان استهلاك الحليب أو مشتقاته يعد العامل الذي يساهم في زيادة عدوى البروسيليا عند البشر و كذلك عند الحيوانات تؤدي الى خسائر اقتصادية كبيرة جدا.

الكلمات المفتاحية: البروسيليا، الإجهاض، الجزائر، الوباء، الحليب الطازج.

Sommaire

Introduction	1
CHAPITRE 1 : Généralité.....	2
1-1-Définition et synonymie	2
1-2-Répartition géographique	2
1-2-1-En Algérie	2
1-2-2-Mondiale	3
1-2-2-1-Amérique du Nord :	4
1-2-2-1-1- Aux États-Unis	4
1-2-2-2-Amérique Centrale	4
1-2-2-3-Amérique latin	5
1-2-2-4-En Europe.....	5
1-3-Historique :	6
1-3-1-Généralités	6
1-3-2-En Algérie	8
CHAPITRE 2 : Etude microbiologique de <i>Brucella</i>	9
2-1-Taxonomie	9
2-2-Définition de <i>Brucella</i>	10
2-3-Structure de paroi	10
2-4-Culture de la bactérie	10
2-4-1-conditions de culture	10
2-4-1-1-Milieus de culture	10

2-4-1-2-Température et PH	10
2-4-2-caractères des cultures	11
2-4-2-1-Les caractères biochimiques en commun.....	11
2-4-2-2-Les caractères particuliers aux différentes espèces	11
2-4-2-2-1-Sensibilité aux colorants bactériostatiques	11
2-4-2-2-2-Exigence en Co2	11
2-4-2-2-3-Production d'H2s	11
2-4-2-3- Métabolisme oxydatif des sucres et protéines	12
2-4-2-4-La lysotypie	13
2-5-caractères antigéniques	14
CHAPITRE 3 : sources et voies de transmission et contamination de la brucellose.....	16
3-1-Source de transmission et contamination	16
3-1-1-Chez l'animal	16
3-1-1-1-La brucellose bovine	16
3-1-1-2- La brucellose chez les petits ruminants	16
3-1-1-3-La brucellose canine	16
3-1-1-4-La brucellose porcine	17
3-1-1-5- La brucellose équine	17
3-1-2- Chez l'homme	17
3-2-Voie de transmission et contamination	17
3-2-1-Chez l'animal	17
3-2-2-Chez l'homme	17
3-2-2-1-La voie indirecte	18
3-2-2-2-La voie directe	18

CHAPITRE 4 : symptômes et lésions.....	19
4-1-Symptômes	19
4-1-1-Chez l'homme.....	19
4-1-2-Chez le bovin	20
4-1-2-1-Avortement	21
4-1-2-2-Hygroma	21
4-1-2-3-Rétention placentaire	21
4-1-2-4-Arthrites	21
4-2-Lésions	22
4-2-1-Lésion macroscopique	22
4-2-1-1-Orchite	22
4-2-1-2-Mammites	23
4-2-2-Lésion microscopique	23
4-2-2-1-Endométrite	23
Conclusion	25
Références bibliographiques	26

Liste des tableaux

Tableau 1: Les caractéristiques microbiologiques de chaque espèce Brucella	12
Tableau 2: Oxydation des acides aminés et glucides par brucella.....	13
Tableau 3: Action des bactériophages sur les souches de brucella	14
Tableau 4: La réaction des antigènes de surface avec les antisérums mono spécifiques selon l'espèce.....	14

Liste des figures

Figure 1: la répartition géographique de la brucellose en Algérie	3
Figure 2: David Bruce	6
Figure 3: Vue microscopique de Brucella spp	10
Figure 4: avortement brucellique.....	21
Figure 5: arthrite avec épanchement purulent lors de l'autopsie	22
Figure 6: lésion d'orchite avec une hypertrophie et contenu purulent du testicule atteint.....	23
Figure 7: mammites aigue.....	23
Figure 8 : Coupe histologique présentant une endométrite chronique.....	24

Liste des abréviations

% : pourcentage

A.A : acide aminé

B : *Brucella*

C° : degré Celsius

CO₂ : dioxyde de Carbone

DCE : Dilution Courante d'Epreuve

DSA : Direction des Services Agricole

DSP : Direction de la Santé et de la Population

GLU : Glucide

H₂S : sulfure d'hydrogène

LPS : Lipopolysaccharide

OMS : organisation mondiale de la santé

Introduction :

La brucellose est l'une des maladies infectieuses dont les agents pathogènes sont naturellement transmis par différentes voies des animaux à l'homme et vice versa (Santos *et al.*, 2013). C'est une zoonose majeure classée la deuxième après la rage (Cutler *et al.*, 2003) qui due à une bactérie du genre *Brucella* (Ducrotoy *et al.*, 2017) et c'est une maladie à déclaration obligatoire (Mailles *et al.*, 2014).

Vu son aspect zoonotique et devant une multitude de voies de transmission de l'agent pathogène de l'animal à l'homme (Palanduz *et al.*, 2000). Chez l'homme la brucellose touche les deux sexes mais avec une dominance masculine, elle se définit par une fièvre, douleur musculaire et orchite-épididymite (Zheng *et al.*, 2018). Chez les bovins, l'impact est d'ordre économique car *Brucella* est responsable des avortements au cours du dernier trimestre de gestation et de la chute de la production laitière (Samartino et Enright, 1993). La consommation du lait cru ou ses dérivés constitue le principal facteur de risque de sa transmission (Adetunji *et al.*, 2020). En conséquence, la brucellose reste une sérieuse menace pour la santé publique.

En Algérie, la brucellose sévit depuis le début du 19^{ème} siècle (Sfaksi, 1980), alors que plusieurs milliers de cas humains sont déclarés annuellement selon l'Institut National de Santé Publique.

Cette situation inquiétante ainsi que l'importance économique et sanitaire de cette maladie nous ont incités à réaliser une étude bibliographique de la brucellose en Algérie, connaître l'agent causal, ainsi que la distribution de la maladie dans le monde et en Algérie et déterminer les facteurs de risque liés à sa transmission.

CHAPITRE 1 :

Généralités

1-1-Définition et synonymie :

La brucellose est une maladie provoquée par des bactéries de genre *Brucella*. L'appellation «Brucellose» veut dire aussi : la fièvre de malte, la maladie de bang, la fièvre méditerranéenne, la fièvre de chypre et la fièvre de Crimée, etc., qui ont été à l'origine employées pour décrire les infections humaines de *Brucella* liées à un secteur indiqué, ou à la maladie chez les animaux (Lopez-Goni et Moriyon, 2005 ; Maurin, 2005).

La transmission à l'homme est une zoonose majeure et une maladie à déclaration obligatoire, la manifestation clinique la plus habituelle est l'avortement (avortement épizootique).

La Brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, à évolution aiguë ou chronique, les conséquences économiques pour le secteur d'élevage bovin peuvent être désastreuses (Abderrahmane, 2017).

Brucella qui affecte le système réticulo-endothélial.

La fièvre de Malte est une maladie zoonotique qui est transmissible à l'homme par contact direct ou indirect avec des animaux infectés et leur produits (Moriyon et Lopez-Goni, 2005 ; Corbel, 2006 ; Kahn, 2008).

B.abortus affecte naturellement les bovins, mais peut aussi affecter d'autres ruminants domestiques (buffles, zébus, bisons, ovins, caprins, rennes..) ou semi-domestiques, les pinnipèdes, cétacés, quelques rongeurs sauvages, tout autre animaux des vertébrés à sang chaud (Lopez-Goni et Moriyon, 2005).

La Brucellose consécutive à l'infection des bovins par *B.melitensis* ou *B.suis*.

1-2-Répartition géographique

1-2-1-En Algérie :

Quelques années après l'indépendance l'apparition de la première étude sur la brucellose en Algérie menée par Benelmouffok en 1967 (Benelmouffok, 1970), pour reconstituer le cheptel bovin, le ministère de l'agriculture importa des bovins de races pures.

Ces animaux étaient indemnes de brucellose à leur arrivée dans notre pays. Mais, ils se contaminaient après un séjour d'un an au maximum.

Devant la fréquence des avortements au sein de ces élevages, des sondages furent entrepris.

Ils rapportèrent un taux d'infection de 23% au sein du secteur d'état, ce taux est peu élevé par rapport au pays magrébins, 1,97% pour la Tunisie et 14% pour le Maroc en 1966-1967.

L'infection était étendue principalement au nord du pays, certaines wilayas étaient plus infectées que d'autres, ceci s'explique par l'existence de fortes unités de production dans ces régions.

A l'est du pays, en particulier dans la wilaya de Annaba a permis de diminuer le taux d'infection brucellique qui est passé le 14,1% en 1976 à 1,9% en 1982 (Benaouf et *al.*, 1976- 1990).

A l'ouest, le taux de la brucellose bovine à Tlemcen, en 1969-1970 chez les bovins des domaines autogérés est de 61,1% puis diminue jusqu' à 1,1% en 1979, pourtant un taux d'infection en 1983 est de 10,8% (Hamza-Cherif, 1984).

En 1984, une épidémie explosa à Ghardaïa, provoquant 600 cas humains. Une enquête menée sur les caprins de la région, révéla un taux de 8.2% à l' origine de cette épidémie (Cherif et *al.*, 1986).

Ceci qui a incité le ministère de l'agriculture à initier un programme national de lutte contre cette maladie.

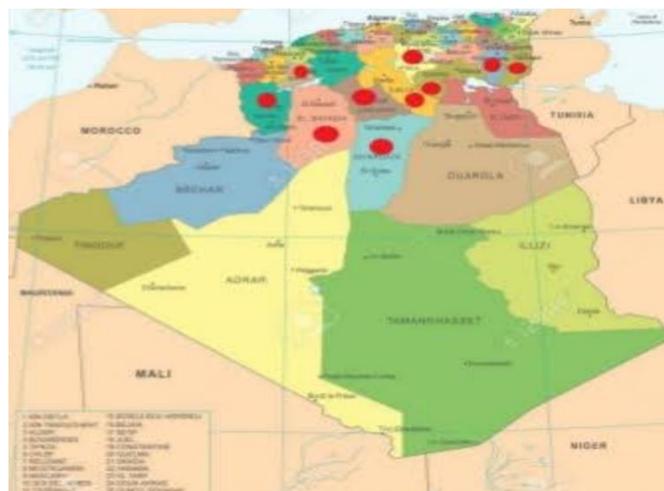


Figure 1: la répartition géographique de la brucellose en Algérie (Djeboua, 2019)

1-2-2-Mondiale :

Selon l'OMS, la Brucellose est une maladie de répartition mondiale qui infecterait, chaque année, 500 000 nouvelles personnes. (Chakroun et Bouzouaia, 2007) son incidence varie d'un pays à l'autre .Et selon les régions du monde, elle toucherait chaque année, entre 0,025 et 200 personnes sur 100 000 (Mailles et Vaillant, 2002-2007).

A l'instar de la France, de nombreux pays ont réussi à combattre efficacement la brucellose grâce à des mesures de gestion drastiques.

Elle a éradiqué *B. abortus* et *B. melitensis* en 2003, bien qu'une épidémie localisée chez les bovins et les humains se soit produite en 2012 à la suite de la faune (Garin-Bastuji et al., 2003).

Aux États-Unis, l'incidence de la brucellose humaine n'est plus que de 0,036 cas pour 100 000 habitants.

Les pays ayant moins de ressources financières n'ont généralement pas les moyens de mettre en place de larges programmes de lutte contre la fièvre de Malte ; la brucellose demeure endémique dans les Balkans, au Moyen-Orient, en Asie de l'ouest, dans les régions d'Afriques ou encore en Amérique latine. Dans certains pays enzootiques, l'incidence rapportée demeure faible en raison de l'insuffisance des systèmes de surveillance (Koutinhouin et al ; 2003).

1-2-2-1- Amérique du Nord :

1-2-2-1-1- Aux États-Unis :

Les cas de la brucellose humaines ont été réduits de plus de 6000 en 1945 (Troy et al., 2005) à 116 en 2004. Le taux d'incidence actuel est de 0,02-0,09 pour 100 000 bien qu'on estime que seulement 3,5 à 10% des infections aux États-Unis sont détectées et signalées (Dean et al., 2012).

La Californie et le Texas représentent 50 à 60% des cas présentant des facteurs de risques d'infection.

1-2-2-2-Amérique centrale :

Bien que les études épidémiologiques récentes fassent défauts, *B. melitensis* a traditionnellement été la principale cause de l'infection humaine au Mexique (Lucero et al., 2008).

Une augmentation relative des cas de *B. abortus* dans la population hispanique de San Diego, Californie, pourrait toutefois suggérer une augmentation de la circulation de cette espèce de *Brucella* au Mexique (Troy et al., 2005).

Les données de surveillance recueillies passivement indiquent que 2000 personnes ont été testées positives pour la brucellose au Mexique en 2008 (Oseguera Montiel et al., 2013).

B. melitensis n'est répandue qu'au Guatemala ; cependant, les bovins les porcs la brucellose est répandue dans toute la région (Pascual et Sivera, 2006).

Les programmes de contrôle sporadique dans les pays d'Amérique centrale ont échoué réduire la prévalence de la brucellose.

1-2-2-3-Amérique latine :

La brucellose reste une zoonose en Amérique de Sud, bien que certains pays, comme l'Uruguay et le Chili a presque atteint le statut de pays exempt de maladie.

La brucellose est endémique en Argentine, avec 2,1% de bovins individuels et 12,4% des troupeaux de bovins infectés. Si la prévalence chez les porcs est mal connue, *B.suis* est plus communément isolée sur des patients humains en Argentine que *B.abortus*. Les bovins peuvent également être une source d'infection par *B.suis* (Racloz et al ; 2013).

Au Brésil *B.abortus* est plus répandue que *B. suis*, avec la présence de *B.ovis* et *B.canis*.

1-2-2-4-En Europe :

Parmi les cas officiellement signalés en 2011, 80% provenaient de Grèce, Italie, le Portugal et l'Espagne ou la brucellose reste endémique.

L'autorité européenne de sécurité des aliments (2013) a signalé l'incidence annuelle des maladies en Grèce en 2011 à 0,81 cas pour 100 000 personnes.

Données infranationales collectées en Grèce centrale de 2003 à 2005 indiquent une incidence de la maladie de 32,5 pour 100 000 (Minas et al., 2007).

Les pays exempts de la brucellose (*B.abortus*, *B.melitensis*) sont les pays scandinaves et l'Allemagne.

L'Espagne le Portugal et l'Italie continuent à progresser vers l'éradication de la brucellose chez les bovins et les petits ruminants (Mancini et al., 2010), dans outre *B.abortus* et *B.melitensis*, *B.suis* bio var 2 infecte le bétail dans l'Union Européenne.

1-3-Historique :

1-3-1-Généralités :



Figure 2: David Bruce (1855-1931) (Wikipédia)

La Brucellose est une maladie ancienne, qui a été caractérisée comme entité nosologique, au **XIXe** siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte durant la guerre de Crimée, dans les années 1850 (Debeaumont et *al.*, 2005)

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 (Gauthier et *al.*, 2007).

Le germe nommé *Micrococcus melitensis*, et en 1897, la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades fut démontré par Wright.

En 1905, Themistocles Zammit, en voulant étudier la maladie sur le modèle animal de la chèvre à Malte, découvrit qu'elles étaient toutes positives au test de Wright et la brucellose était une anthroponose (Ozaras et *al.*, 2003).

La première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à Allen Jeffery Marston en 1859, et l'agent causal (*Micrococcus melitensis*) de cette maladie est isolé en 1886 par David Bruce, à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malte (Maurin, 2005).

En 1897 Almroth Wright décrit le test diagnostique par séro-agglutination en tube.

Bernard Bang, vétérinaire danois, isole en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacillus abortus* (Camus, 1980).

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* espèces (*B.abortus*, *B.melitensis*) en l'honneur des travaux de Bruce.

Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *B.suis* en 1914 isolée par Traum chez des truies présentant des avortements (Marcé et Grain-Bastuji, 2012) , *B.canis* en 1966 par Carmichael comme agent d'avortement chez les chiennes de race Beagle (Maurin,2005) , *B.ovis* isolée de moutons en 1953, *B.neotomae* espèce isolé de rats du désert (N. lepida) dans les état- unis en 1957. Aussi nombreux mammifères terrestres constituent un réservoir pour les bactéries de genre *Brucella*.

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 (Ewalt et al., 1994).

D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également chez d'autres marins tel que, les phoques ou des marsouins (Bricker et al., 2000).

Cette découverte a relancé l'intérêt médical pour ces bactéries, depuis la description de cas probables d'infections humaines liées à ces nouvelles *Brucella* (Sohn et al., 2002).

1-3-2-En Algérie :

l'existence de la *Brucella* en Algérie remonte en 19^{ème} siècle , les premières descriptions de la maladie ont été faites par cochez en 1895, l'existence de cette maladie à Alger, depuis 1889 par Legrain dans la vallée de la Soummam au début du 20^{ème} siècle, elle fut reconnue par Brault d'après les signes cliniques, puis démontrée bactériologiquement la première fois par Gillot ainsi, fut révélée en premier chez l'homme(Lounes et al .,2014).

Suite à ces observations des recherches furent en 1907 sur des élevages caprins par Sergent et collaborateurs à Alger et Oran.

A l'issue de ces travaux, le gouverneur général de l'Algérie pris un arrêté interdisant l'importation des caprins et bovins provenant de Malte ,ceci fut la première mesure prophylactique 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) et à l'Est (Constantine) et aussi au Sud (Hoggar).

Dès la découverte de la Brucellose en Algérie, pleins de travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles et de chèvres et vaches maltaises au nord ; et certains expliquent que l'introduction de cette maladie zoonotique à l'ouest du pays par les caravanes marocaines (Abderrahmani, 2017).

En 1940, Mignot affirma que l'existence de la Brucellose dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes (Drif, 2015)

**CHAPITRE 2 : Etude
microbiologique de
*Brucella***

2-1-Taxonomie :

Phylum : Proteobacteria

Classe : Alphaproteobacteria

Ordre : Rhizobiales

Famille : Brucellaceae

Genre : *Brucella*

Classiquement le genre *Brucella* comprend six espèces et chaque espèce à son biotype permettent une individualisation des souches au sein d'une même espèce (Radojicic, 2005), qui peuvent infecter de nombreuses espèces d'animaux ainsi que l'homme, dont les espèces *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis* sont particulièrement impliqués en médecine vétérinaire et humaine, et pour *B.neotomae*, *B.ovis* et *B.canis* ne jouent qu'un rôle mineur chez l'homme (Rajashekara et al., 2004).

Deux espèces d'origine marine ont été incluses dans le genre *Brucella* comprennent l'espèce *B.ceti*, *B.pinnipedialis* (Audic et al., 2011), en 2007, une autre espèce *B.microti* a été isolée du commun campagnol, (Foster et al., 2007). La dernière espèce c'est *B.inopinata* qui a été isolée à partir d'un implant mammaire humain infecté (Scholz et al., 2010).

La différenciation des espèces selon les méthodes classiques du genre *Brucella* repose sur les observations suivantes (Banai et Corbel, 2010) :

- Exigence en CO₂, lors d'isolement primaire.
- Production de H₂S.
- Sensibilité à la thionine et la fuchsine basique.
- Agglutination par des sérums mono spécifiques.
- Oxydation des glucides et des acides aminés.
- La lysotypie en évaluant la sensibilité à différents bactériophages (Tb, Wb, Bk).

2-2-Définition de *Brucella* :

C'est un petit coccobacille ou bâtonnet court de 0,5-0,7µm de large sur 0,6-1,5µm de long, à gram négatif à tropisme intracellulaire, immobile ne produit pas de flagelle, non capsulé, ni sporulé. Arrangé individuellement, rarement par paires ou petits groupes (Banai et corbel, 2015).

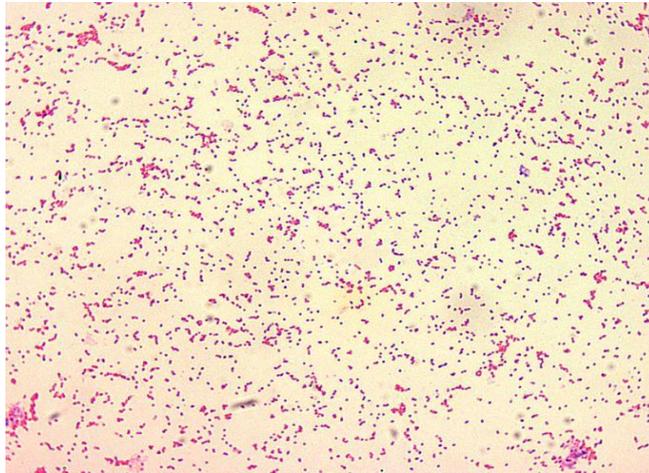


Figure 3:Vue microscopique de *Brucella spp* (Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory)

C'est une bactérie intracellulaire facultative (Taminiau *et al.*, 2002), aérobic stricte mais certaines espèces sont souvent améliorées par le CO₂ comme *B.abortus* (Noviello *et al.*, 2004). Elle est très résistante dans le milieu extérieur et très sensible à la chaleur et aux ultra-violets.

2-3-Structure de paroi :

La paroi de la bactérie gram- est plus complexe, donc la bactérie *Brucella* à une structure hétérogène qui est composée de deux membranes : externe et interne séparées par un espace péri plasmique, dont la membrane externe est constituée de lipopolysaccharides qui sont essentiels pour la physiologie bactérienne (Lapaque *et al.*, 2005).

2-4-Culture de la bactérie :

2-4-1-conditions de culture :

2-4-1-1-Milieux de culture :

La croissance des bactéries *Brucella* est faible et lente dans les milieux ordinaires, leurs multiplication est favorisées par des facteurs de croissances sur milieux enrichi de gélose au sang ou gélose au chocolat (Percin, 2013).

2-4-1-2-Température et PH :

La température optimale pour leur croissance a lieu entre 30 et 37°C, et un PH entre 6,6 et 7,4 (Corbel et Bnai, 2015).

2-4-2-caractères cultureux :

2-4-2-1-Les caractères biochimiques en commun :

Toutes les espèces *Brucella* possèdent une catalase et oxydase sauf pour *B.neotomae* et *B.suis*, l'urée est hydrolysée sauf par *B.ovis* et les nitrates sont réduits sauf par *B.ovis* (Eloit, 1983).

2-4-2-2-Les caractères particuliers aux différentes espèces :

Ce sont des tests qui permettent la différenciation des espèces du genre *Brucella* selon les besoins en CO₂, la production de H₂S et l'action bactériostatique de la thionine et la fuchsine basique (Benai et Corbel, 2010).

2-4-2-2-1-Sensibilité aux colorants bactériostatiques :

Cette épreuve bactériostatique permet de distinguer les brucellas par leur sensibilité à certains colorants : thionine et fuchsine, dont *B. abortus* est inhibé par la thionine et non pas par la fuchsine, et *B. suis*, *B. neotomae* soutiennent la thionine, mais pas la fuchsine, pour *B. melitensis*, *B. ovis* et *B. canis* aucun de ces colorants les inhibe.

2-4-2-2-2-Exigence en Co2 :

Toutes les espèces du genre *Brucella* se développent au contact de l'air, seul *B. abortus* à besoin d'une atmosphère enrichie de 5 à 10% de Co2 pour leur isolement (Ferron, 1982).

2-4-2-2-3-Production d' H₂S :

La quantité de production d'H₂s chez le genre *Brucella* se diffère d'une espèce à autre, sauf pour *B. ovis* et *B. canis* qui ne produisent pas l'H₂S (Benai et Corbel, 2010).

Tableau 1: Les caractéristiques microbiologiques de chaque espèce *Brucella* (Benai et Corbel, 2010).

Caractère Espèce	biotype	CO ₂	urée	H ₂ S	Croissance par la fuchsine	Croissan ce par la thionine
<i>B.melitensis</i>	3	-		Traces	+	+
<i>B.abortus</i>	9	+ (5%)	+	Quantité modérée	+	-
<i>B.suis</i>	4	-		Grandes quantités ou pas	-	+
<i>B.neotomae</i>		-	+	+	-	+
<i>B.ovis</i>		-	-	-	+	+
<i>B.canis</i>		-	+	-	-	+

2-4-2-3- Métabolisme oxydatif des sucres et protéines :

Chaque espèce du genre *Brucella* avait un type d'utilisation d'oxygène caractéristique (Mayer et Cameron, 1961).

Le tableau ci-dessous résume le métabolisme d'oxydation des glucides et acides aminés par différentes espèces de *Brucella*.

Tableau 2: Oxydation des acides aminés et glucides par *Brucella*.

Espèce	<i>B.meltensis</i>	<i>B.abortus</i>	<i>B.suis</i>	<i>B.neotomae</i>	<i>B.ovis</i>	<i>B.canis</i>
A.A et Glu						
L-alanine	+	+	-	-	+	-
L-asparagine	+	+	-	+	+	-
Acide L-glutamique	+	+	+	+	+	-
D-glucose	+	+	+	+	-	+
L-i-erythriol	+	+	+	+	-	-
L-arabinose	-	+	+	+	-	-
D-galactose	-	+	+	+	-	-
D-ribose	-	+	+	+	-	+
D-xylose	-		+	+	-	-
L-arginine	-	-	+	-	-	+
DL-citrulline	-	-	+	-	-	+
DL-ornithine	-	-	+	-	-	+
L-lysine	-	-	+	-	-	+

2-4-2-4-La lysotypie :

La lysotypie est réalisée par de nombreux bactériophages, le test est réalisé sur des milieux solides en utilisant deux concentrations différentes de phage : le test de dilution actuel(DCE) et une suspension plus concentrée (10000×DCE).

Tableau 3: Action des bactériophages sur les souches de *Brucella* (Nicolle et *al.*, 1972).

tests \ souches	DCE	10 000×DCE
<i>B. melitensis</i>	-	-
<i>B. abortus</i>	+	+
<i>B. suis</i>	-	+

2-5-caractères antigéniques :

Selon le type de lipopolysaccharide, on distingue deux types de souches : rugueuses « R » pour les espèces *B.canis* et *B.ovis* (Hoover et Friedlander, 1997), et lisses « S » pour les espèces *B.melitensis*, *B.abortus*, *suis*, dont ces dernières sont plus virulentes que les souches rugueuses (Spicer, 2003).

Au sein du lipopolysaccharide des colonies lisses de *Brucella* existent deux chaînes O appelées A et M qui sont les antigènes de surface de *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis* et *B.neotomae* qui réagissent selon le biotype avec les antisérums mono spécifique (Douglas et Palmer, 1988).

Les tests sérologiques sont basés sur le fait que les anticorps contenus dans le sérum, produit en réponse à l'exposition à des antigènes bactériens, agglutinent visiblement les bactéries portant les antigènes homologues.

Tableau 4: La réaction des antigènes de surface avec les antisérums mono spécifiques selon l'espèce (Douglas et Palmer, 1988).

Antisérums \ Espèce	A	M	R
<i>B.melitensis</i>	-	+	-
<i>B.abortus</i>	+	+	-
<i>B.suis</i>		+	-
<i>B.neotomae</i>	+		-
<i>B.ovis</i>	-	-	+
<i>B.canis</i>	-	-	+

Les colonies rugueuses se forment fréquemment après la dissociation avec une perte des chaînes O des colonies lisses, cette phase de dissociation à une importance dans la vaccination, elle intervient dans le choix des souches vaccinales (Mancilla et *al.*, 2013).

**CHAPITRE 3 : sources
et voies de
transmission et de
contamination de la
brucellose**

3-1-Source de transmission et contamination :

3-1-1-Chez l'animal :

3-1-1-1-La brucellose bovine :

Elle est causée par *B.abortus* et affecte principalement les bovins mais aussi d'autres animaux domestiques et sauvages (Sibille, 2006). Chez les bovins les causes les plus fréquentes de contamination d'un cheptel sont l'introduction d'un bovin infecté et la conservation de jeunes femelles nées de mères infectées.

Tous les bovins infectés, malades ou porteurs sains sont considérés comme sources de contagion et la vidange de l'utérus est la phase la plus infectieuse et la plus dangereuse surtout durant la période de la reproduction. Chez la femelle, les matières virulentes les plus importantes sont le contenu de l'utérus gravide expulsé pendant l'avortement ou la mise bas, les sécrétions vaginales et l'urine peuvent être virulentes (Sibille, 2006).

Chez le male, en cas d'orchite et épididymite, *Brucella* peut être excrétée dans le sperme (Akinci et al., 2006).

3-1-1-2- La brucellose chez les petits ruminants :

Les espèces les plus souvent infectées sont les moutons et les chèvres, mais *B.melitensis* peut aussi infecter les bovins et d'autres animaux (Moreno et Moriyon, 2002), dont la réceptivité varie avec l'âge et la race (Sibille, 2006).

Les sources de contagion sont les moutons et chèvres infectés ou malades, en particulier pendant l'agnelage (El Idrissi et al., 2001), parfois le bélier et le bouc peuvent jouer un rôle dans la propagation et la persistance de l'infection car ils sont souvent porteurs (Fensterbank, 1987).

Toute femelles contaminées éliminent, par voie mammaire le germe dans le lait (Houdinière, 1945).

3-1-1-3-La brucellose canine :

Chez le chien, la brucellose est causée par *B.canis* (Carmichael, 1990), les chiens infectés ou malades éliminent le germe à la faveur des avortements ou à l'occasion des chaleurs dans les sécrétions génitales pour les femelles et le sperme pour les mâles, qui peuvent l'excréter pendant

de longues périodes après la fin de la bactériémie même si les tests sérologiques sont négatifs (Keid et *al.*, 2007).

3-1-1-4-La brucellose porcine :

La maladie chez les porcs est causée par *B.suis*, et le sanglier semble être le principal responsable de la brucellose porcine, mais il peut affecter les autres espèces comme les bovins et chevaux (Garin-Bastuji et Hars, 2001).

3-1-1-5- La brucellose équine :

Chez les équidés, Les sources d'infection est représentée par les bovins, les petits ruminants et les porcins (Garin-Bastuji et Hars, 2001).

3-1-2- Chez l'homme :

L'épidémiologie de la brucellose humaine est étroitement liée à l'infection animale et l'infection peut résulter d'un contact direct avec des animaux infectés ou la consommation de lait ou de viande issus des animaux infectés (Plumb et *al.*, 2013).

La brucellose humaine est une maladie professionnelle et l'homme n'est qu'un hôte accidentel.

3-2-Voie de transmission et contamination :

3-2-1-Chez l'animal :

Il existe de nombreux modes de transmission entre les animaux soit vertical qui a lieu in utéro ou lors de passage par la filière pelvienne ou horizontal qui peut être directe par contact lors de cohabitation, par ingestion ou encore par voie vénérienne et peut également avoir lieu de manière indirecte par intermédiaire de locaux ou léchage de placenta ou avortons (Sibille, 2006).

3-2-2-Chez l'homme :

La contamination chez l'homme peut se faire de façon indirecte par voie alimentaire, par contact direct sur une plaie ou une abrasion cutanéomuqueuse, ou par inhalation (Hoover et Friedlander, 1997).

3-2-2-1-La voie indirecte :

L'ingestion de lait cru ou de ses dérivés sont les principaux produits alimentaires vecteurs de *Brucella* (Fugier et al., 2007), les carcasses et viandes de boucheries peuvent contenir de *Brucella* (Roux, 1979).

La *Brucella* est très résistante, elle peut persister plusieurs jours dans le lait même fermenté, plusieurs semaines dans les fromages, et plusieurs mois dans la viande congelée (Memish et Balkhy, 2004).

3-2-2-2-La voie directe :

La porte d'entrée des *Brucella* est essentiellement cutanéomuqueuse, qui représente la voie essentielle de la contamination des éleveurs et vétérinaires.

La contamination par la voie cutanée est favorisée par le travail à mains nues, car la peau est facilement franchie, encore plus souvent les plaies qui vont favoriser la pénétration du germe. La conjonctive peut être contaminée par les mains souillées (Janbon et Bertrand, 2000).

La contamination par voie respiratoire se rencontrent le plus souvent au contact direct avec des animaux, de la laine des moutons ou du fumier, mais peuvent survenir accidentellement dans des laboratoires de biologie médicale (Yagupsky et Baron, 2005), aussi lors de la manipulation des vaccins par inoculation transcutanée ou conjonctivale de la souche vaccinale (Young, 1995).

CHAPITRE 4 :

symptômes et lésions

4-1-Symptômes :

4-1-1-Chez l'homme :

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

Forme aiguë : le patient peut présenter une septicémie pure, une splénomégalie, des adénopathies et une hépatomégalie peut être observée. le malade présente une fièvre inconstante apparait sur toute la nuit sans frissons avec une odeur forte (Haddad et *al.*,2010), malaise , l'insomnie , l'anorexie , le mal de tête , l'arthralgie , la constipation , l'impuissance sexuelle, l'innervèrent, et la dépression (Chevrel et *al.*,2001).

Des douleurs touchent le squelette, avec des douleurs musculaires, articulaires et osseuses, l'absence de la thérapie pendant la phase aiguë, la localisation des *Brucella* dans les tissus et les organes survient dans 20-40% des cas. Cela conduit à la brucellose subaiguë ou chronique difficile à traiter (Young, 1995 ; Colmenero et *al.*, 1996). Des courbatures, des sueurs nocturnes.

Forme subaiguë : cette phase arrive quelques mois après la septicémie en l'absence de traitement, dans laquelle apparaissent la majorité des symptômes aiguë, il y a constitution des foyers infectieux isolés ou multiples ces foyers peuvent être ostéo-articulaires (Pilly, 2018), ils se manifestent par des douleurs et des raideurs avec altération possible de l'état général.

Les localisations vertébrale sont prédominantes pouvant réaliser un pseudo- mal de pott mélitococcique (brucellose ressemblant à une tuberculose vertébrales)(Abadie,1948) , les autres atteintes ostéo-articulaires sont sacro-iliaque , coxo-fémorales et acromio-claviculaires ou ostéites localisées (tibia, sternum) parfois , des atteintes neurologiques moins fréquentes (les méningites).(Korri et *al.*,2008).

Forme chronique : peut être à la fois séropositive et séronégative, elle se révèle après une contamination.

Une asthénie physique, intellectuelle, sexuelle pouvant évoluer vers un état dépressif et des poly algies .Un décalage thermique et des sueurs observées en cas d'activité, des localisations septiques secondaires peuvent s'associer aux manifestations subjectives mais leur expression est discrète et l'évolution très lente.

L'observation des foyers viscéraux (brucellomes) doit être recherchée, des phénomènes immuno- allergiques tels qu'un érythème noueux, une uvéite ou une irido-cyclite.

Autres formes :

Il existe des formes discrètes, voire muette, ou des formes à fièvre continue stimulant une fièvre typhoïde.

Les formes graves d'emblées touchent plusieurs organes (atteintes poly viscérales), notamment chez des sujets déjà porteurs d'une pathologie sévère (cardiaque, hépatique ou rénale).

La mortalité est alors élevée : les endocardites à *Brucella* représentent 80% des décès par brucellose (Pilly, 2018).

Aussi chez les femmes enceintes, l'atteinte des sacro-iliaques est fréquente, mais l'avortement est rare contrairement à l'animal et le risque de transmission à l'enfant est rarissime au cours de la grossesse ou l'accouchement (Duval, 2014)

4-1-2-Chez le bovin :

La brucellose est une maladie très polymorphe appelée « maladie des cent visages » qui se développe rapidement.

L'incubation peut durer de quelques jours à plusieurs mois elle est inversement proportionnelle au stade de gestation au moment de l'exposition. Un test de séro-agglutination positif provoque généralement des avortements (Meyer et Meagher, 1995).

De plus, le jeune atteint de brucellose congénitale ne présente pas des anticorps voire jamais.

les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les avortements chez les femelles surtout au dernier tiers de gestation, généralement, l'état général des vaches est conservé en cas des avortements sans complications, observation aussi des ulcères cutanés chroniques (Notter et *al.*, 2016).

La brucellose peut provoquer la naissance des veaux mort-nés ou affaiblis, des rétentions placentaires et une chute de production laitière.

Les infections chroniques peuvent aboutir à des arthrites et des hygromas chez certains bovins des deux sexes (Musa et *al.*, 1990).

4-1-2-1-Avortement :

Les avortement dans les deux derniers mois de gestation touchent 50 à 90 % chez les bovins , ne survient habituellement qu' une fois, *Brucella* envahit l'utérus et se trouve excrétée dans les fluides foeto-maternels, ces avortements peuvent etre suivis de métrite ou de rétention placentaire .



Figure 4: avortement brucellique (Djerboua, 2019)

4-1-2-2-Hygroma :

L'hygroma de genou doit etre considéré comme synonyme de la brucellose dans son extériorisation sous-cutanée, c'est un signe caractéristique et pathognomonique de la brucellose bovine (Boukary et *al.*,2013).

4-1-2-3-Rétention placentaire :

Le risque des rétentions placentaires augmente avec la mort des foetus.

4-1-2-4-Arthrites :

Les douleurs ostéo-articulaires et les arthrites apparaissent lors de la seconde phase, à évolution chronique ponctuées par des poussées aiguës siégeant surtout au grasset, jarret , et parfois au genou ou l'articulation coxo-fémorale.



Figure 5:arthrite avec épanchement purulent lors de l'autopsie (Freycon et *al.*, 2017)

Chez les taureaux, les testicules et les glandes annexes peuvent être infectés, les *Brucella* retrouvées dans le sperme peuvent provoquer des abcès testiculaires (Gourreau et Bendali, 2008).

4-2-Lésions :

4-2-1-Lésions macroscopique :

La bactérie *B. melitensis* provoque des lésions tissulaires majeure, des mammites et des abcès (Hars et *al.*, 2013) ainsi que des lésions importante d'orchite et des arthrites (Freycon et *al.*, 2017).

La nature des lésions observées et l'isolement de la bactérie prouvent l'existence d'animaux excréteurs sans aucun signe clinique et laissent entrevoir plusieurs voies d'excrétions (Ariza et *al.*, 1989).

4-2-1-1-Orchite :

Peut varier d'une simple inflammation du testicule à une destruction suppurative et nécrotique de l'organe et parfois causé par des agents pathogènes *Brucella* (Ohishi et *al.*, 2003).



Figure 6: lésion d'orchite avec une hypertrophie et contenu purulent du testicule atteint
(Freycon et *al.*, 2017)

4-2-1-2-Mammites :

Des infections intra mammaires peuvent être directement visibles par une modification de la mamelle ou du lait et parfois même par une atteinte générale. (Michel, 1979)



Figure 7: mammites aigue (Agro lib)

4-2-2-Lésion microscopique :

4-2-2-1-Endométrite :

Endométrite évolue d'une forme aigue à une forme chronique, histologiquement il y'a une inflammation interstitielle conduisant à une endométrite ulcéralive (Morgan et *al.*, 1979).

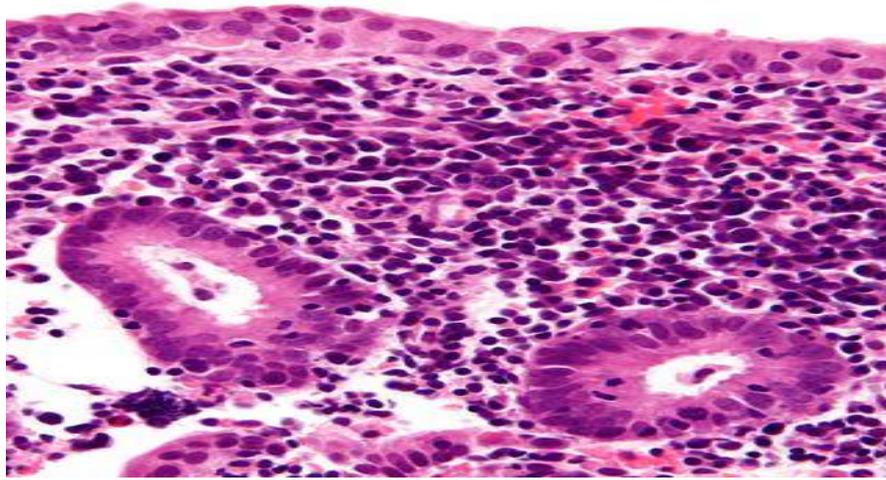


Figure 8: Coupe histologique présentant une endométrite chronique (Wikipédia).

Conclusion :

La brucellose fait partie des maladies infectieuses zoonotiques majeures qui peuvent se transmettre à l'homme dans certaines circonstances.

C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique avec des manifestations moins spécifiques mais peut provoquer des complications graves, les réservoirs classiques de la bactérie *Brucella* sont les animaux d'élevage (bovins, ovins, caprins, porcins) et certains mammifères sauvages et marins.

La symptomatologie est dominée par des problèmes articulaires et synoviaux et presque la moitié des femelles malades avortent ce qui provoque de lourdes pertes économiques, l'hygroma de genou, lésion caractéristique de la brucellose bovine, des orchites chez le taureau.

En Algérie, après plusieurs années de lutte la prévalence de brucellose humaine reste élevée, La prévention de la brucellose chez l'homme est aisée et implique, comme pour une majorité d'agents zoonotiques, des pratiques alimentaires raisonnées, avec une consommation de produits laitiers pasteurisés et de viandes cuites, et pour lutter contre transmission il faut l'hygiène de la traite, de la collecte et du personnel doit aussi être contrôlée grâce à des normes microbiologiques qui doivent être respectées.

Références bibliographiques

- Abadie, M., (1948) ; contribution à l'étude du mal de pott melitococcique (doctoral dissertation, Toulouse).
- Abderrahmani, F. (2017). Contribution à l'étude de la brucellose bovine au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Adetunji, S. A., Ramirez, G., Ficht, A. R., Perez, L., Foster, M. J., & Arenas-Gamboa, A. M. (2020). Building the evidence base for the prevention of raw milk-acquired brucellosis: a systematic review. *Frontiers in public health*, 8, 76.
- Agro lib. Mammite chez les vaches: traitement à domicile vache. <https://agrolib.rs>. (13 Septembre 2021)
- Akıncı, E., Bodur, H., Çevik, M. A., Erbay, A., Eren, S. S., Zıraman, İ., Enrgül, G. (2006). A complication of brucellosis: epididymoorchitis. *International journal of infectious diseases*, 10(2), 171-177.
- Ariza, J., Servitjie, O., Pallares, R., Fernandez, P., Rufi, G., Peyri, J., Gudiol, F., (1989) ; *Archives of dermatology* 125(3), 380-383, 1989.
- Audic, S., Lescot, M., Claverie, J. M., Cloeckeaert, A., & Zygmunt, M. S. (2011). The genome sequence of *Brucella pinnipedialis* B2/94 sheds light on the evolutionary history of the genus *Brucella*. *BMC evolutionary biology*, 11(1), 1-10.
- B Lopes, L., Nicolino, R., & PA Haddad, J. (2010). Brucellosis-risk factors and prevalence: a review. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1).
- Baldwin, C. L, & Goenka, R., (2005); Host Cellular Immune Responses Against *Brucella* spp. Evaluated Using the Mouse Model, In *Brucella: Molecular and cellular biology*, Ed Lopez-Goni, I. & Mriyon, I., Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR18 0JA England Chapter 16 p336.
- Banai, M., & Corbel, M. (2010). Taxonomy of *Brucella*. *The Open Veterinary Science Journal*, 4(1).
- Benamar, Y., Souidi, A. M.2020. Situation épidémiologique de la brucellose humaine au niveau de la wilaya d'Ain Témouchent: Étude rétrospective.
- Benaouf, H., Sfaksi, A., Sayah, N., Azzouz,R., Grabssia, M., (1976-1990) ; Situation et évolution de la brucellose dans l'est algérien de 1976 à 1990, enquête épidémiologique et programme de lutte, Séminaire sur les Brucelloses , Ghardaïa 14 et 15 novembre 1990.
- Benelmouffok, A., (1970), Aperçu sur la situation actuelle de la brucellose bovine en Algérie, T 53, 120-126.

- Boukary, A., Saegerman, C., Abatih, E., Fretin, D., Amambédji Bada, R., De Dekan, R., Harouna, H., Yenikoye, A., Thys, E., (2013); PLoS one 8 (12), e83175, 2013.
- Bricker, B., Ewalt, D., MacMillian, P., Foster, G., Brew, S., (2000); Journal of Clinical Microbiology 38 (3), 1258-1262, 2000.
- Calmenero, JD., Reguera, JM., Martos, F., Sanchez-De-Mora, D., Delgado, M., Causse, M., Martin-Farfan, A., (1996); Médecine 75 (4), 195-211, 1996.
- Camus, E., (1980) ; Revue d' élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux 33 (3) , 263-269, 1980.
- Carmichael, L. E. (1990). Brucella canis. Animal brucellosis, 1, 336-350.
- Chakroun, M., Bouzouaia , N., (2007) ; Rev Tun Infectiol 1 (2), 1-10,2007 -ta3lim.com.
- Cherif, A., Benelmouffok , A. & Doudou, A., (1986), Consommation de fromage de chèvre et Brucellose humaine à Ghardaïa (Algérie), Arch. Inst. Pasteur. Algérie . T 55, 9-14.
- Chevrel, J., Riojas, A., Lafgues, J., Sarlangue, J., Barbier, R., 2001 ; Archives de pédiatrie 8 (8), 834-837, 2001.
- Corbel, M. J., & Banai, M. (2015). Brucella. Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria, 1-30.
- Corbel, M.J.(2006) : Brucellosis in humans and animals, WHO/CDS/EPR/.7 p 7-20.
- Cutler S., Whatmore A. Progress in understanding brucellosis. Vet. Rec., 2003, 153(21).
- Cvetnic, Z., Mitak, M., Ocepek, M., Lojkic, M., Terzic, S., Jemersic, L., ... & Garin-Bastuji, B. (2003). Wild boars (*Sus scrofa*) as reservoirs of *Brucella suis* biovar 2 in Croatia. Acta Veterinaria Hungarica, 51(4), 465-473.
- Dahmani, A., Lounes, N., Bouyoucef, A., 2018. Étude Sur La Brucellose Humaine Dans La Daïra D'aziz (Algérie).
- De Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*–Host Interactions. The American journal of pathology, 185(6), 1505-1517.
- Dean, A.S., Crump, L. Greter, H., Hattendorf, J., Schelling, E., Zinsstag, J., (2012); PLoS Negl Trop Dis 6 (12), e 1929, 2012.
- Debeaumont, C., Falconnet, P., Maurin, M., (2005) ; European Journal of Clinical Microbiology an infectious Diseases 20 (12), 842-845, 2005.
- Djerboua. Bacterial zoonoses and brucellosis. <https://www.slideshare.net/>. (12 Septembre 2021)

- Douglas, J. T., & Palmer, D. A. (1988). Use of monoclonal antibodies to identify the distribution of A and M epitopes on smooth Brucella species. *Journal of clinical microbiology*, 26(7), 1353-1356.
- Drif, A. (2015). L'impact de la brucellose bovine sur l'économie et La santé publique-Cas du foyer de Boussaàda (Doctoral dissertation, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila).
- Ducrotoy M., Bertu W., Matope G., Cadmus S., Conde-Álvarez R., Gusi A., et al. *Acta*
- Duval, C., (2014); *Connaissances actualisées des maladies rares zoonotiques chez la femme enceinte.*
- El Idrissi, A. H., Benkirane, A., El Maadoudi, M., Bouslikhane, M., Berrada, J., & Zerouali, A. (2001). Comparison of the efficacy of Brucella abortus strain RB51 and Brucella melitensis Rev. 1 live vaccines against experimental infection with Brucella melitensis in pregnant ewes. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Épizooties*, 20(3), 741-744.
- Enright, F. M. (1990). The pathogenesis and pathobiology of Brucella infection in domestic animals. *Animal brucellosis*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla, 301-320.
- Ewalt, D., Payeur, J., Martin , M ., Cummins, D., Miller, G.,(1994) ; *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 6 (4) , 448-452, 1994.
- Fensterbank, R. (1987). Some aspects of experimental bovine brucellosis. In *Annales de recherches vétérinaires* (Vol. 18, No. 4, pp. 421-428).
- Ferron, A. Brucella. *Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine*. 11eme édition, 1982, 391-397.
- Foster, G., Osterman, B. S., Godfroid, J., Jacques, I., & Cloeckert, A. (2007). Brucella ceti sp. nov. and Brucella pinnipedialis sp. nov. for Brucella strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 57(11), 2688-2693.
- Freycon, P., Game, Y., Hars, J., Gilot, E., (2017); *Bulletin de l' Académie Vétérinaire de France*, 2017.
- Fugier, E., Pappas, G., & Gorvel, J. P. (2007). Virulence factors in brucellosis: implications for aetiopathogenesis and treatment. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 9(35), 1.
- Garin-Bastuji, B., & Hars, J. (2001). Situation épidémiologique de la brucellose a Brucella suis biovar 2 en France. *Bull. Epidémiol. L'AFSSA*, 2, 3-4.

- Gauthier, M., Lanfant, K., Grise, G., Latrous, J., Fernando Da Silva, L., (2007) ; La Lettre du rhumatologue, 29-31,2007.
- Gouri, A. T. A. B. A., & Yakhlef, A. (2014). Etude de la brucellose humaine à Guelma (Algérie): A propos de 51 cas. Revue Tunisienne d'Infectiologie. Janvier, 8(1), 57-64.
- Gourreau, JM., Bendali, F., (2008); Institut de l'élevage, Editions France Agricole, 749, 2008.
- Hamza-Cherif, B., (1984) La Brucellose bovine au niveau de la wilaya de Tlemcen, Maghreb vétérinaire, vol. 1, n° 4, 45-47.
- Hars, J., Rautureau, S., Jay, M., Game, Y., Guthier, D., Maucci, E., Pasquier, J-M., Vniscotte, A., Mick, V., Grin-Bastuji, B., (2013) ; Bull. Epidemiol. Santé Anim. Alim 60, 2-6, 2013.
- Hoover, D. L., Friedlander, A. M. (1997). Brucellosis (From Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, P 513-521, 1997, Frederick R. Sidell, MD, Ernest T. Takafuji, MD, eds, et al.,--See NCJ-190599).
- Houdinière, A. (1945). Le rôle du lait dans la transmission des brucelloses. Le Lait, 25(247-248), 232-241.
- [https://fr.wikipedia.org/wiki/David_Bruce_\(biologiste\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/David_Bruce_(biologiste)). (12 Septembre 2021)
- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Endom%C3%A9trite>. (12 Septembre 2021)
- Janbon, M., & Bertrand, L. (1950). Treatment of 50 Cases of Brucella mélitensis Infection with Aureomycin. Follow-up of 32 Cases for at Least Six Months. Bulletin et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris, (25/26), 1352-60.
- Keid, L. B., Soares, R. M., Vasconcellos, S. A., Chiebao, D. P., Salgado, V. R., Megid, J., & Richtzenhain, L. J. (2007). A polymerase chain reaction for detection of Brucella canis in vaginal swabs of naturally infected bitches. Theriogenology, 68(9), 1260-1270.
- Köhler, S., Teyssier, J., Cloeckart, A., Rouot, B., & Liautard, J. P. (1996). Participation of the molecular chaperone DnaK in intracellular growth of Brucella suis within U937-derived phagocytes. Molecular microbiology, 20(4), 701-712.
- Korri, H., Awada, A., Ali, Y., Choucair, J., (2008) ; Revue neurologique 164 (12), 1052-1055, 208.
- Koutinhounin, B., Youssao, A., Houehou, A., Agbadje, P., (2003); Revue de médecine vétérinaire 154 (4), 271-276,2003.
- Lapaque, N., Moriyon, I., Moreno, E., & Gorvel, J. P. (2005). Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. Current opinion in microbiology, 8(1), 60-66.

- Larry Stauffer, Oregon State Public Health Laboratory. brucella-gramme-negatif-la-morphologie. <https://pixnio.com/fr/science-fr/microscopie>. (12 Septembre 2021)
- López-Goñi, I. & Moriyon, I. (2005) ; *Brucella : Molecular and cellular biology*, Ed Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR18 0JA England.
- López-Goñi, I., Guzmán-Verri, C., Manterola, L., Sola-Landa, A., Moriyón, I., & Moreno, E. (2002). Regulation of *Brucella* virulence by the two-component system BvrR/BvrS. *Veterinary microbiology*, 90(1-4), 329-339.
- Lounes, N., & Bouyoucef, A. (2009). Dépistage de la brucellose bovine dans la région centre durant dix ans de lutte. *Recueil des Ateliers d'épidémiologie animale*, 1, 60-64.
- Lounes, N., Cherfa, A-M., Le Carrou, G., Bouyoucef, A., Jay, M., (2014) ; *PLoS One* 9 (12), e115319, 2014.
- Lucero, N. E., Maldonado, P. L., Kaufman, S., Escobar, G. I., Boeri, E., & Jacob, N. R. (2010). *Brucella canis* causing infection in an HIV-infected patient. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 10(5), 527-529.
- Mailles, A., Garin-Bastuji, B., Maurin, M., Lavigne, J. P., & Vaillant, V. (2014). L-13: La brucellose humaine en France de 2004 à 2013. *Médecine et maladies infectieuses*, 44(6), 63.
- Mailles, A., Vaillant, V., (2002-2007) ; J-P Stahl ; *Médecine et maladies infectieuses* 37 (2), 95-102,2007.
- Mancilla, M. (2016). Smooth to rough dissociation in *Brucella*: the missing link to virulence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 98.
- Mancilla, M., Grilló, M. J., de Miguel, M. J., López-Goñi, I., San-Román, B., Zabalza-Baranguá, A., & Moriyón, I. (2013). Deletion of the GI-2 integrase and the wbkA flanking transposase improves the stability of *Brucella melitensis* Rev 1 vaccine. *Veterinary research*, 44(1), 1-12.
- Mancini, F., Bella, A., Graziani, C., Marianelli, C., Mughini, L., Pasquali, P., Pompa, M., Rizzo, C., (2010) ; *Epidemiology & Infection* 142 (6) , 1188-1195, 2014.
- Marcé, C., & Garin-Bastuji, B. (2012). Brucellose porcine en France en 2011: sept foyers dont deux en race locale. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim*, 54, 41-43.
- Martirosyan, A., & Gorvel, J. P. (2013). *Brucella* evasion of adaptive immunity. *Future microbiology*, 8(2), 147-154.

- Martirosyan, A., Moreno, E., & Gorvel, J. P. (2011). An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen. *Immunological reviews*, 240(1), 211-234.
- Maurin, M. (2005). La brucellose à l'aube du 21e siècle. *Brucellosis at the dawn of the 21st century. Médecine et maladies infectieuses*, 35, 6-16.
- Memish, Z. A., & Balkhy, H. H. (2004). Brucellosis and international travel. *Journal of travel medicine*, 11(1), 49-55.
- Mert, A., Ozaras, R., Tabak, F., Bilir, M., Yilmaz, M., Kurt, C., Ongoren, S., (2003); *Diagnostic Microbiology and infectious disease* 46 (4), 241-243, 2003.
- Meyer, E-M., Meagher, M., (1995); *Journal of Wildlife Diseases* 31 (4), 579-598, 1995
- Michel, R., (1979) ; *Agri*, Sept, 1979.
- Minas , M., Minas, A., Gourgulianis, K., Stournara, A., (2007) ; *Japanese Journal of infectious diseases* 60 (6) , 362, 2007.
- Moreno, E., Cloeckert, A., & Moriyón, I. (2002). Brucella evolution and taxonomy. *Veterinary microbiology*, 90(1-4), 209-227.
- Morgan, WJ. Brinley et Mackinnon, DJ "Brucellosis" In *Fertility and infertility in domestic animals*. 1979 (Laing, J. A. 1979). Third edition. Bailliere Tindall, a division of Cassell Lt.
- Musa, M., Jahans, K., Fadalla, , M., (1990) ; *Journal of comparative pathology* 103 (1), 95-99, 1990.
- Nicolle, P., Mollaret, H., Barlault, J .1972. Fréquences variées de la lysogénie et des lysotypes suivant les origines zoologiques et géographiques des souches De *Yersinia enterocolitica*. *Bull. Acad. Méd* .156, 712-721.
- Notter, J., Labhardt, N., Hartz, C., Wallnofer, A., Vollgrat, M., Ritz, N.,(2016); *Swiss Medical Forum* 16 (48-50), 1067-1074, 2016.
- Noviello, S., Gallo, R., Kelly, M., Limberger, R. J., DeAngelis, K., Cain, L., & Dumas, N. (2004). Laboratory-acquired brucellosis. *Emerging infectious diseases*, 10(10), 1848.
- Ohishi, K., Zenitani, R., Bando, T., Goto, Y., Uchida, K., Maruyama, T., Yamamoto, S., Miyazaki, N., Fujise, Y., (2003) ; *Comparative Immunology, Microbiology and infectious diseases* 26 (2), 125-136, 2003.
- Oseguera Montiel, D., Frankena, K., Udo, H., Keilbach Baer, N., Van Der, A., (2013); *Tropical animal health and production* 45 (6), 1323-1389, 2013.

- Palanduz, A., Palanduz, S., Guler, K., & Guler, N. (2000). Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *International journal of infectious diseases*, 4(1), 55.
- Pascual, E., Sivera, F., (2006); *Revue du rhumatisme* 73 (4), 362-368,2006.
- Percin, D. (2013). Microbiology of brucella. Recent patents on anti-infective drug discovery, 8(1), 13-17.
- Pilly, E., (2018) ; *Maladies infectieuses et Tropicales*, Paris, Alinéa plus, 2018, 720 p. (ISBN978-2-916641-66-9), chap. 67 (Brucellose, par A. Setto), p.3242-344.
- Pizarro-Cerdá, J., Sousa, S., & Cossart, P. (2004). Exploitation of host cell cytoskeleton and signalling during *Listeria monocytogenes* entry into mammalian cells. *Comptes rendus biologies*, 327(2), 115-123.
- Plumb, G. E., Olsen, S. C., & Buttke, D. (2013). Brucellosis: 'One Health' challenges and opportunities. *Rev Sci Tech*, 32(1), 271-8.
- Poester, F. P., Samartino, L. E., & Santos, R. L. (2013). Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Rev Sci Tech*, 32(1), 105-15.
- Racloz, V., Schelling, E., Chitnis, N., Roth, F., Zinsstag, J., (2013); *OIE Revue Scientifique et Technique* 32 (1), 61-70, 2013.
- Radojčić, S. (2005). Brucellosis: Epizootiologic and diagnostic challenge. *Veterinarski glasnik*, 59(1-2), 79-87.
- Rajashekara, G., Glasner, J. D., Glover, D. A., & Splitter, G. A. (2004). Comparative whole-genome hybridization reveals genomic islands in *Brucella* species. *Journal of bacteriology*, 186(15), 5040-5051.
- Roux, J. (1979). Epidémiologie et prévention de la brucellose. *Bulletin of the World Health Organization*, 57(2), 179.
- Samartino, L. E., & Enright, F. M. (1993). Pathogenesis of abortion of bovine brucellosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 16(2), 95-101.
- Santos R., Monteiro S. Epidemiology, control, and prevention of emerging zoonotic.
- Scholz, H. C., Nöckler, K., Göllner, C., Bahn, P., Vergnaud, G., Tomaso, H., & De, B. K. (2010). *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 60(4), 801-808.

- Sfaksi, A., 1980 "La brucellose ovine et caprine dans la wilaya de Constantine", mémoire de docteur vétérinaire, Constantine (1979-1980).
- Sibille, C. (2006). Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie) (Doctoral dissertation).
- Sohn, A., Probert, S., Glaser, C., Gupta, N., Bollen, A., Wong, G., (2003); *Emerging infectious diseases* 9 (4), 485, 2003.
- Taminiau, B., Daykin, M., Swift, S., Boschirola, M. L., Tibor, A., Lestrade, P., Letesson, J. J. (2002). Identification of a quorum-sensing signal molecule in the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Infection and immunity*, 70(6), 3004-3011.
- Thomas, E. L., & Corbel, M. J. (1982). Differentiation of *Brucella suis* biotype 4 from other biotypes by Firenze phage. *British Veterinary Journal*, 138(1), 11-17.
- *Trop.*, 2017, 165, 179-193. doi:10.1016/j.actatropica.2015.10.023.
- Troy, S.B., Rickman, L.S, Davis, C.E., (2005) ; *médecine* 84 (3), 174-187, 2005.
- Unver, A., Erdogan, H.M., Atabay, H.I., Sahini, M., and Celebi, O. (2006): Isolation, identification, and molecular characterization of *Brucella melitensis* from aborted sheep fetuses in Kars, Turkey. *Revue Méd. Vét.* 157(1):42-46.
- Viruses. In: N. Cook Ed., *Viruses in Food and Water*. Sawston, Royaume-Uni: Woodhead Publishing, 2013, pp. 442-457.
- Wolkenstein, P., Grob, J., Bastuji-Garin, B., Ruzsyczynski, S., (2003); *Archives of dermatology* 139 (12), 1614-1619, 2003-jamanetwork.com.
- Yagupsky, P., & Baron, E. J. (2005). Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerging infectious diseases*, 11(8), 1180.
- Yanar, T., & Belaidi, C. (2020). Etude rétrospective de la brucellose humaine et animale dans la wilaya de Bejaïa (Doctoral dissertation, École Nationale Supérieure Vétérinaire)
- Young, J., 1995 ; *Clinical infectious diseases* 21 (2), 283-289, 1995.
- Zheng, R., Xie, S., Lu, X., Sun, L., Zhou, Y., Zhang, Y., & Wang, K. (2018). A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *BioMed research international*, 2018.