



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 en Algérie

Présenté par

BOUFERKAS Yasmina

FELLATI Abdellah

Devant le jury:

Président(e) :	SADI.M	MAA	ISVB
Examineur :	BEIABDI.I	MAA	ISVB
Promoteur :	BESBACI.M	MAA	ISVB

Année: 2018-2019

DEDICACE

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie mon travail Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail à mes très chers respectueux et magnifique parents qui m'ont soutenus toute au long de ma vie.

Ainsi a mes sœurs, Khadidja et Ikram, je vous souhaite une vie plein de bonheur de santé et de succès.

Je dedie ce travail a la mémoire d'une femme tres chere a mon cœur ; mme O.Naima,Aicha que dieu lui accorde sa sainte miséricorde et l'accueille dans son eternel paradis.

A toutes mes amis en particulier

B.dihia, M.imane, B.dalia, W.anfal. À qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a unis.

A mon binôme ABDELLAH qui je lui souhaite la réussite et le bonheur.

A toutes les personnes qui m'ont aidé ou encouragé au long de mes études

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

Bouferkas yasmina

DEDICACE

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédié mon travail a Ma mère, qui a oeuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Ainsi a ma sœur, en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie plein de bonheur de santé et de succès et que dieu, le tout puissant, te protège et te garde.

A toutes mes amis en particulier

G.Walid, S.walid, G.iyad, S.nabil, M.Sidahmed, A.Noureddine a qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a unis.

Ma chère binôme « Bouferkas Yasmina » ET à toute SA famille et qui je lui souhaite la réussite et le bonheur.

A toutes les personnes qui m'ont aidé ou encouragé au long de mes études.

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

Fellati abdellah

Remerciements

Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire.

A Monsieur BESBACI Mohamed

D'avoir accepté d'être notre promoteur, et pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa contribution générale à l'élaboration de ce travail.

A Monsieur SADI.M

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire, pour ces conseils et ses corrections.

A Monsieur I.BELABDI

D'avoir bien voulu participer au jury de ce mémoire et d'accepter d'examiner ce travail.

DEDICACE	2
DEDICACE	3
REMERCIEMENTS	4
LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
RESUME	4
ABSTRACT	5
ملخص	6
INTRODUCTION :	7
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	8
CHAPITRE I: GENERALITES ET IMPORTANCE DE LA BRUCELLOSE	9
I.1. DEFINITION ET SYNONYMIE	10
I.2. HISTORIQUE	10
I.3. ESPECES AFFECTEES	11
I.4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE	12
I.5. IMPORTANCE DE LA BRUCELLOSE	12
I.5.1. Importance sanitaire en santé publique	12
I.5.2. Importance économique	13
I.5.2.1. Importance économique en production animale	13
I.5.2.2. Importance économique en santé publique	14
CHAPITRE II:	15
ÉTUDE BACTERIOLOGIQUE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES BRUCELLA	15
II.1. ÉTUDE BACTERIOLOGIQUES DES BRUCELLA	16

II.1.1. Taxonomie	16
II.1.2. Isolement et identification	16
II.1.2.1. Caractères morphologiques	16
II.1.2.2. Caractères culturaux	16
II.1.2.3. Caractères biochimiques	17
II.1.2.4. Caractères génétiques	18
II.2. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES BRUCELLA.....	18
II.2.1. Résistance et sensibilité dans l'environnement	18
II.2.2. Résistance et sensibilité aux antiseptiques.....	18
II.2.3. Résistance et sensibilité aux antibiotiques	19
II.3. FACTEURS DE VIRULENCE ET POUVOIR PATHOGENE	19
II.3.1. Facteurs de virulence.....	19
II.3.1.1. Paroi bactérienne	19
II.3.1.2. Produits divers.....	19
II.3.2. Pathogénie	20
II.3.2.1. Voies de pénétration	20
II.3.2.2. Physio-pathogénie chez les bovins	20
II.3.2.3. Physio-pathogénie chez l'homme.....	21
II.3.2.4. Trafic intracellulaires des Brucella	22
II.4. CARACTERES ANTIGENIQUES ET REPONSE IMMUNITAIRE.....	23
II.4.1. Caractères antigéniques des Brucella	23
II.4.2. Réponse immunitaire	24
II.4.2.1. Réponse humorale.....	24
II.4.2.2. Réponse cellulaire	25
CHAPITRE III :.....	28
ÉTUDE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE	28
III.1. ÉTUDE CLINIQUE	29
III.1.1. Étude clinique chez les bovins	29
III.1.2. Étude clinique chez l'homme.....	29
III.1.2.1. Formes cliniques.....	29
III.1.2.2. Investigations épidémio-cliniques chez les humains	31
III.2. ÉTUDE EPIDEMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE	31
III.2.1. Caractère descriptif chez les bovins	32
III.2.1.1. Espèces de Brucella incriminées dans l'infection des bovins	32
III.2.1.2. Taux d'atteinte chez les bovins	32

III.2.2. Caractère descriptif chez les humains.....	34
III.2.2.1. Espèces de Brucella impliquées dans l'infection des humains	34
III. 2. 2. Taux d'atteinte chez les professionnels.....	34
III.2.2.3. Facteurs de variations.....	35
III.2.3. Répartitions dans le temps et dans l'espace de la brucellose en Algérie.....	36
III.2.3.1. Incidence et fréquence de la brucellose bovine	36
III.2.3.2. Incidence et fréquence de la brucellose humaine.....	37
III.3. ÉPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE.....	38
III.3.1. Sources de contagion	38
III.3.2. Mode de transmission	39
III.3.3. Facteurs de risque	40
CHAPITRE IV :.....	41
DIAGNOSTIC ET PROPHYLAXIE DE LA BRUCELLOSE ANIMALE ET HUMAINE	41
IV. 1. DIAGNOSTIC EPIDEMIO-CLINIQUE.....	42
IV.2. DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL.....	42
IV.2.1. Diagnostic expérimental direct.....	42
IV.2.1.1. Diagnostic bactériologique	42
IV.2.1.2. Diagnostic moléculaire	43
IV.2.2. Diagnostic expérimental indirect.....	43
IV.2.2.1. Mesure de la réponse cellulaire	43
IV.2.2.2. Mesure de la réponse humorale	44
IV.3. TRAITEMENT	47
IV.4. PROPHYLAXIE.....	48
IV.4.1. Prophylaxie médicale.....	48
IV.4.2. Prophylaxie sanitaire.....	49
IV.4.2.1. Protection des cheptels sains.....	49
IV.4.2.2. Assainissement des cheptels infectés.....	49
IV.5. STRATEGIES DE CONTROLE DE LA BRUCELLOSE.....	50
PARTIE EXPERIMENTALE	51
1 INTRODUCTION :.....	52
2 OBJECTIFS :.....	52

3 MATERIELS ET METHODES :	52
3.1 récolte d'informations :	52
3.2 Région d'étude :	52
4 : RESULTAT :	53
4.1 : Brucellose humaine :	53
4.1.1 Évolution des cas de la brucellose humaine dans le temps :	53
4.1.2. Répartition des cas par wilaya :	54
4.1.3 Distribution des cas de la brucellose humaine avec plus de 4000 cas :	56
5. DISCUSSION	64
1) Evolution dans le temps :	64
2 Répartition selon les Willaya :	64
3 les willayas les plus touchés :	64
CONCLUSION :	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68

Liste des figures

Figure 1 : Progression de l'infection à <i>Brucella abortus</i> chez les bovins adultes (Quin et Markey, 2003)	21
Figure 2: Modèle schématique de trafic intra-macrophage des <i>Brucella abortus</i> (Moreno et Gorvel, 2005).....	22
Figure 3: Mécanismes cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire contre les <i>Brucella</i> (Dornand et al., 2002).....	26
Figure 4 : Évolution annuelle de la brucellose bovine en Algérie de 2005-2010 (DSV, 2010) .	37
Figure 5: Évolution annuelle de la brucellose humaine en Algérie (INSP, 2007).....	37
Figure 6: évolution des cas de la brucellose humaine en Algérie de l'année 2000 a 2015	54
Figure 7: Répartition des cas de la brucellose humaine selon les wilayas de l'Algérie de l'année 2000 a 2015.....	56
Figure 8: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Djelfa de l'année 2000 a 2015.....	57
Figure 9 : Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de M'Sila de l'année 2000 a 2015.....	58
Figure 10: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Tébessa de l'année 2000 a 2015.....	59
Figure 11: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Laghouat de l'année 2000 a 2015	60
Figure 12: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Biskra de l'année 2000 a 2015.....	61
Figure 13: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de el Bayadh de l'année 2000 a 2015	62
Figure 14: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Béchar de l'année 2000 a 2015.....	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Effecteurs de la réponse humorale contre la brucellose (Lefèvre et al., 2003)	25
Tableau 2 : Sensibilité, spécificité et index de performance des tests sérologiques contre la brucellose bovine (Nielson, 2002).....	47
Tableau 3: évolution des cas de la brucellose humaine en Algérie de l'année 2000 a 2015 ...	53
Tableau 4 : Répartition des cas de la brucellose humaine selon les wilayas de l'Algérie de l'année 2000 a 2015:	55
Tableau 5: Distribution des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Djelfa de l'année 2000 a 2015.....	57
Tableau 6: Distribution des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de M'Sila de l'année 2000 a 2015.....	58
Tableau 7: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Tébessa de l'année 2000 a 2015	59
Tableau 8: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Laghouat de l'année 2000 a 2015	59
Tableau 9: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Biskra de l'année 2000 a 2015.....	60
Tableau 10: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de El Bayadh de l'année 2000 a 2015	Error! Bookmark not defined.
Tableau 11: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Béchar de l'année 2000 a 2015	62

Liste des abréviations

2ME : Deux mercapto-éthanol

ADN : Acide désoxy-ribo-nucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomal

CELISA: Competitive enzyme linked immuno-sorbend assay

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DOX-RIF : Doxycycline-rifampicine

DOX-STR : Doxycycline-streptomycine

DSV : Direction des services vétérinaires

EAT : Épreuve à l'antigène tamponné

ECA : Épreuve cutanée allergique

EIA-INF γ : Enzyme immuno-assay interferon gamma

ELISA : Enzyme linked immunosorbend assay

FC : Fixation de complément

FPA: Fluorescence polarization assay

G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor

HSR: Hypersensibilité retardée

IELISA: Indirect enzyme linked immuno-sorbend assay

INRA : Institut national de recherche agronomique

LPS (S, R): Le lipopolysaccharide (Smooth, Rough)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCFIA: Particle concentration fluorescence immunoassay

PCR : Polymerase chain reaction

RBPA: Rose bengale plat agglutination

RBT : Rose bengale test

Riv : Rivanol ; ENSV : école nationale supérieure vétérinaire

SAT : Séroagglutination test

SAW : Séroagglutination de Wright

TMP-SMX : Triméthoprim-sulfaméthoxazole

Résumé

La brucellose est une zoonose 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^e siècle. Notre étude est une enquête rétrospective de 16ans de 2000_2015; dans laquelle nous avons exploité les données récupérées au niveau de l'Institut Nationale de Santé Publique (INSP) de l'Algérie, les résultats sont les suivants: 78151 cas humains ont été enregistrés en Algérie durant 16ans (2000-2015). Le pic des cas annuels de la brucellose humaine a été constaté en 2010 avec 10014 cas. Tandis que la Wilaya la plus touchée a été la Wilaya de Djelfa avec 14399. À partir de ces données nous avons conclut que la brucellose a une forte propagation en Algérie.

Mot clés : brucellose, zoonose, propagation, Algérie, humaine, Djelfa

Abstract

Brucellosis is a highly contagious disease whose economic impact on the development of animal industries is considerable. Moreover, since it is considered the most responded zoonosis in the world, 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 16 years (2000-2015) in which we exploited the data recovered at the level of the National Institute of the Public Health (INSP) of Algeria, the results are as follows: 78151 human cases have been recorded in Algeria for 16 years (2000-2015). The annual peak of cases of human brucellosis was found in 2010 with 10014 cases. While the most affected state was the state of Djelfa with 14399. From these data it is concluded that brucellosis has a strong spread in Algeria.

Key words : brucellosis, zoonosis, spread Algérie, humain, Djelfa

ملخص

الحمى المالطية هو مرض شديد العدوى يعد من الأمراض الأكثر انتشارا في العالم ويمثل تهديد خطير على صحة الإنسان , حيث له تأثير معتبر على تطوير الصناعات الحيوانية وجود الحمى المالطية في الجزائر يعود إلى بداية القرن 19.

دراستنا هي تحقيق استرجاعي لمدة 16 سنة 2000_2015 الذي استغلينا فيها البيانات المسترجعة على مستوى المعهد الوطني للصحة العامة (INSP) الجزائر, النتائج كما يلي:

78151 حالة سجلت في الجزائر خلال 16 سنة (2000_2015).

الذروة السنوية لحالات الحمى المتموجة البشرية لوحظت في عام 2010 مع 10014 حالة. في حين الولاية الولاية الأكثر تضررا هي ولاية الجلفة مع 14399 حالة من هذه البيانات : يتبين إن الحمى المتموجة لها انتشار قوي في الجزائر.

المفتاح: ا لحمى المالطية, الأمراض المنقولة بالحيوان, الانتشار الجزائر, الإنسان, الجلفة

Introduction :

La brucellose est une zoonose majeure, largement répandue dans le monde avec une prédominance dans le pourtour du bassin méditerranéen et surtout dans les pays en voie de développement, où les moyens de lutte sont massifs et difficiles à mettre en place, donc la brucellose reste toujours endémique.

A partir de ce berceau méditerranéen, la brucellose s'est propagée dans tous les pays du monde. Inévitablement l'Algérie n'a pas échappé à ce fléau. Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux relient son existence à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et de vaches maltaises ; 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.

En effet, dans notre pays, la brucellose touche essentiellement les ruminants domestiques elle provoque des pertes économiques importantes, à titre d'exemple 3524 cas humains déclarés uniquement pour l'année 2004 où elle est classée en deuxième position dans les zoonoses à déclaration obligatoire.

Partie bibliographique

Chapitre I: Généralités et importance de la brucellose

I.1. Définition et synonymie

La brucellose est le terme employé pour décrire un groupe de maladies étroitement liées, provoquées par des bactéries du genre *Brucella*. L'appellation « brucellose » a remplacé diverses dénominations telles : la fièvre de Malt, la fièvre méditerranéenne, la fièvre ondulante, la fièvre de Crimée, la fièvre de Gibraltar, la fièvre de Chypre, la fièvre de Crète, la fièvre de Constantinople, la maladie de Bang, etc., qui ont été à l'origine employées pour décrire les infections humaines de *Brucella* liées à un secteur indiqué, à certains des symptômes, ou à la maladie chez les animaux (Lopez-Goni et Moriyon, 2005 ; Maurin, 2005). La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, d'évolution aiguë ou chronique, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme, due à des bactéries du genre *Brucella* qui affectent le système réticulo-endothélial. Chez les ruminants domestiques, elle se traduit la plupart du temps par des avortements et des infertilités. Toutefois, la maladie humaine est principalement insidieuse et débilitante, parfois grave, rarement mortelle et peut laisser des conséquences sévères chez le malade. La fièvre de Malt est une zoonose ré-émergente d'importance et de répartition mondiale transmise à l'homme par contact direct ou indirect avec les animaux infectés et leurs produits (Kahn, 2008; Corbel, 2006; Lopez-Goni et Moriyon, 2005).

I.2. Historique

La brucellose est une maladie ancienne, qui remonte probablement à la 5ème peste d'Égypte autour de 1600 avant JC. L'examen récent des os égyptiens antiques, datant d'environ 750 avant JC, discerne des sacroilèites ainsi que d'autres lésions ostéoarticulaires, complications communes de la brucellose (Pappas et Papadimitriou, 2007). La première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à Allen Jeffery Marston en 1859, et l'agent causal (nommé initialement *Micrococcus melitensis*) de cette maladie est isolé en 1886 par David Bruce, à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malt. De son côté, Bernard Bang a isolé en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il ait nommé *Bacillus abortus*. Almroth Wright en 1897 décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube. Par ailleurs, le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malt est décrit en 1905 par Themistocles Zammit, bactériologiste maltais (Maurin, 2005). Parallèlement, au début de XXème siècle

l'existence de la fièvre méditerranéenne en Algérie fut reconnue par Brault, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par Gillot (Sergent, 1908a). En effet, les recherches instituées d'avril à novembre 1907 par M. Edmond Sergent en collaboration avec les docteurs V. Guillot et G. Lemaire, médecins des hôpitaux d'Alger, et Bories, d'Arzew (Oran), ont décelé que l'infection naturelle des chèvres était moins répandue en Algérie qu'à Malt et il semblait que le pourcentage des infectées diminuait avec la proportion des chèvres maltaises dans le troupeau (Sergent et al., 1908). Par ailleurs, l'étude de l'épidémie de la fièvre méditerranéenne assez grave qui éprouva, en 1906-1907 le village de Klébir a permis de considérer le réservoir de ce germe comme constitué non seulement de chèvres, mais par d'autres animaux domestiques et les hommes infectés (Sergent, 1908b). A partir du travail d'Evans 1917, il est progressivement apparu clairement que les bactéries étroitement liées ont causé toutes ces maladies. Ainsi, Meyer et Shaw en 1920 ont créé le genre *Brucella* comportant à l'origine deux espèces *B. abortus* et *B. melitensis* (Lopez-Goni et Moriyon, 2005). Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *B. suis* en 1914 isolée par Traum chez des truies présentant des avortements ; *B. canis* reconnue en 1966 par Carmichael comme agent d'avortements chez la chienne de race Beagle ; *B. ovis* isolée de moutons en 1953 ; et *B. neotomae* espèce isolée de rats du désert (*N. lepida*) dans l'Utah (États-Unis) en 1957. D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également chez d'autres mammifères marins, tel que des phoques ou des marsouins (Maurin, 2005).

I.3. Espèces affectées

La gamme des hôtes primaires de *Brucella* (c.-à-d. ceux dans lesquels la maladie perpétue) est étendue et entoure plusieurs animaux domestiques ou semi-domestiques, cétacés, pinnipèdes, quelques rongeurs sauvages et jusqu'à un degré mineur, toute autre espèce des vertébrés à sang chaud (Lopez-Goni et Moriyon, 2005). Ainsi, la brucellose est fréquente chez les bovins et les petits ruminants, le porc, le chien et chez les humains en contact avec les animaux malades. Cependant, le dromadaire (*Camelus dromedarius*) et le chameau (*C. bactrianus*) peuvent être atteints de brucellose, après contact avec des grands ou petits ruminants infectés. Par ailleurs, la brucellose a été observée chez le buffle domestique (*Bubalus bubalis*), le bison américain ou européen (*Bison bison*, *Bison bonasus*), le yack (*Bos*

grunniens), le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) ou encore le buffle africain (*Syncerus caffer*) et diverses espèces d'antilopes africaines (OIE, 2005 ; Olsen, 2004).

I.4. Répartition géographique

La maladie est de répartition mondiale, excepté dans les pays où la brucellose bovine (*B. abortus*) est éradiquée. Ceci est défini, comme l'absence de tout cas rapportés, pendant au moins cinq années. Ces pays incluent l'Australie, le Canada, le Chypre, le Danemark, la Finlande, la Hollande, la Nouvelle Zélande, la Norvège, la Suède et le Royaume-Uni. Les pays méditerranéens de l'Europe, le nord et l'Est du continent africain, le proche l'Orient, l'Inde, l'Asie centrale, le Mexique, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud ne sont pas encore indemne de brucellose. Bien que, *B. melitensis* ne soit jamais détectée dans quelques pays, il n'y a aucun rapport fiable qui confirme son éradication dans n'importe quel pays du monde (Robinson, 2003).

I.5. Importance de la brucellose

1.5.1. Importance sanitaire en santé publique

Bien que dans la plupart des pays la brucellose soit une maladie nationalement notifiée et rapportée au service d'hygiène local, elle est sous rapportée et les chiffres officiels constituent seulement une fraction de l'incidence réelle de la maladie. Ainsi, l'incidence réelle de la brucellose humaine est inconnue et le fardeau estimé de la maladie varie considérablement, de $< 0.03 >$ à 160 par population 100.000 (Pappas et al., 2006b ; Taleski et al., 2002). L'épidémiologie de la brucellose humaine a sensiblement changé au cours de ces dernières années pour des raisons sanitaires, socioéconomiques et, politiques, ainsi que le voyage international accru. La maladie peut entraîner des cas de mortalité (~2%) ; le plus souvent, elle se traduit par un état débilitant aigu ou chronique ayant des conséquences sévères sur le développement économique et social (Pappas et al., 2006b). Par ailleurs, la facilité d'aérosolisation, la nature fortement infectieuse des *Brucella* (*B. melitensis* ; *B. suis* et *B. abortus*) une fois rencontrées par voie respiratoire (10 à 100 bactéries provoquent la maladie) et la variabilité des manifestations cliniques de la brucellose maladie chez l'homme ont permis de les classer dans la catégorie B des agents de bioterrorisme (Chain et al., 2005 ; Rotz et al., 2002).

1.5.2. Importance économique

Bien que les pertes économiques soient difficiles à évaluer, maints auteurs ont tout de même estimé les pertes directes, relatives aux troubles de la reproduction, à la diminution de la production laitière et de viande, des mortalités ainsi que, le coût de mise en place des programmes de lutte chez les animaux d'un côté, et des pertes en traitement et de productivité chez les humains d'un autre côté.

1.5.2.1. Importance économique en production animale

La brucellose animale occasionne des pertes économiques sévères. Elles résultent à la fois des effets directs sur les animaux (avortements, stérilité, diminution de la production laitière) et des effets indirects sur les industries animales, lesquels sont associés aux coûts des interventions vétérinaires et de la reconstitution des cheptels, ainsi qu'au manque à gagner lié au frein imposé aux mouvements et au commerce des animaux, notamment, en raison des sanctions imposées à l'exportation d'animaux et des produits d'origine animale (Quin et Markey, 2003 ; Benkirane, 2001). Au travers d'une étude méta-analytique, Bernués et al. (1997), montrent que l'incidence des avortements varie de 10% à 50% chez les vaches infectées, 20% parmi les vaches ayant avortées deviennent stériles. Cependant, des infertilités provisoires de 2 mois et une diminution de la production laitière d'ordre de 10% à 25% sont habituelles pour chaque vache brucellique. Étant donné, la différence entre le prix des animaux réformés positifs et ceux de remplacement, il est estimé 15% de pertes liées à la reconstitution de cheptel. Par ailleurs, la mortalité périnatale oscille entre 5% et 20% et le risque de mortalité d'une vache ayant avortée est de 1%. Enfin, 5% de perte en viande chez les bovins ne fait qu'accentuer les pertes en production. Ainsi, à titre d'exemple, les pertes annuelles dues à la brucellose bovine en Amérique latine avoisinent les 600 millions dollars américains. En effet, bien que des programmes de lutte de brucellose puissent être très coûteux, il est estimé qu'ils sauvent 7 dollars pour chaque 1dollar dépensé dans la lutte. De 1934 à 1997, le programme national d'éradication de brucellose des États-Unis a coûté 3.5 milliards dollars américains. En 1952 cependant, les coûts de la réduction de la production laitière et des avortements remontaient à 400 millions dollars américains aux États-Unis. (Acha et al. 2003).

I.5.2.2. Importance économique en santé publique

I.5.2.2.1. Importance liée aux traitements

En Algérie, en ne prenant en compte que les cas aigus septicémiques, nécessitant en moyenne 7 jours d'hospitalisation et 45 jours de soins à domicile, on a trouvé que les dépenses pour chaque patient équivalaient à huit mois du « salaire minimal interprofessionnel » (Benhabyles cité par Benkirane, 2001). Le coût de la brucellose humaine a été estimé en Espagne sur 1 000 patients atteints de la maladie. Les résultats suivants ont été rapportés : le coût moyen direct par patient pour une durée d'hospitalisation moyenne de 13 jours est de 2 500 dollars, la moyenne d'absence au travail est de 102 jours ; le tout entraîne un coût global de 8 000 dollars par patient (ColmeneroCastillo et al., 1989).

I.5.2.2.2. Importance liée à la productivité

La durée de la maladie humaine et, sa longue convalescence signifient que la brucellose est économiquement importante comme un problème médical pour le patient en raison de temps perdu des activités normales. Le diagnostic et le traitement précoces avec des antibiotiques réduisent considérablement le temps d'incapacité brucellique des patients. Néanmoins, il y a beaucoup de régions où le diagnostic et/ou le traitement efficace n'est pas disponible, des programmes pour la détection et la prévention de l'infection chez l'homme et chez les animaux ne sont pas effectués à bon escient. En effet, il est montré que le contrôle de la brucellose est l'une des interventions les plus rentables dans le secteur de santé publique (Zinsstag et al., 2007 ; Corbel, 2006). En Mongolie par exemple, au travers d'un scénario permettant de réduire de 52% la transmission de brucellose entre les animaux et d'éviter l'apparition environ 51.856 cas humains de brucellose suivi d'un gain d'approximativement 49.027 années de vie ajustées par incapacité des malades. Une campagne de vaccination de bétail (B19 pour les bovins et le Rev-1 pour les petits ruminants) étalée sur 10 ans, a permis un gain net de 18,3 millions dollars américains avec un rapport bénéfice/coût pour la société de 3,2 dont, un rapport de rentabilité de 18 dollars pour chaque cas humain évité ; le rapport de rentabilité devient 19,1 dollars par incapacité ajustée aux années de vie évitées. De la sorte, on retrouve que le secteur de santé publique devrait alors, contribuer de 11% d'apport dans le programme de lutte contre la brucellose (Zinsstag et al., 2007).

Chapitre II:

Étude bactériologique et propriétés biologiques des Brucella

II.1. Étude bactériologiques des Brucella

II.1.1. Taxonomie

Les Brucella appartiennent à la subdivision alpha-2 du Proteobacteria, avec Ochrobactrum, rhizobium, Rhodobacter, agrobactérie, Bartonella, et Rickettsia (Yanagi et Yamasato, 1993). Neuf espèces de Brucella sont actuellement identifiées, sept d'entre elles affectent les animaux terrestres les : B. abortus ; B. melitensis ; B. suis ; B. ovis ; B. canis ; B. neotomae et B. microti suffisent (Scholz et al., 2008 ; Verger et al., 1987). Les espèces B. ceti, B. pinnipedialis sont isolées des mammifères marins (Foster et al., 2007). Récemment l'espèce B. inopinata est proposée (Scholz et al., 2009). Les trois premières espèces s'appellent les Brucella classiques et dans lesquelles, sept biovars sont identifiés pour l'espèce B. abortus ; trois pour B. melitensis et cinq pour B. suis. Les espèces restantes ne sont pas différenciées en biovars. Les souches de Brucella sont classées en fonction de leurs hôtes préférentiellement infectés (Verger et al., 1987).

II.1.2. Isolement et identification

II.1.2.1. Caractères morphologiques

Les espèces de Brucella sont des coccobacilles Gram négatifs, non-sporulés et non-capsulés. Elles mesurent 0,5 à 0,7 μ m de largeur sur 0,6 à 15 μ m de longueur ne montrant pas de coloration bipolaire. Elles sont mises en évidence dans des produits pathologiques par coloration différentielle, elles se détachent en rouge sur fond bleu à la coloration de Stamp ou Ziehl-Neelsen modifiée (OIE, 2005 ; Quin et al., 2003). Bien qu'elles portent tous les gènes, excepté le système chimiotactique, nécessaire pour assembler un flagelle fonctionnel, les espèces de Brucella sont décrites comme non-motiles (Fretin et al., 2005).

II.1.2.2. Caractères cultureux

II.1.2.2.1. Conditions de culture

L'isolement des Brucella à partir des produits pathologiques doit être réalisé en laboratoire équipé de niveau 3 de sécurité biologique (Maurin, 2005). Il nécessite l'emploi de milieux de culture enrichis et une atmosphère contenant 10 à 15% de CO₂ pour certains biotypes ; la thiamine, la niacinamide et la biotine sont nécessaires à la croissance de ces bactéries et certaines souches nécessitent en plus, l'addition de sérum dans le milieu de culture. Leur croissance est favorisée par le sérum, le sang ou par l'érythritol pour certaines espèces, mais l'hémine et le NAD ne sont pas essentiels pour la culture de Brucella. La croissance en présence de différentes concentrations de colorants (thionine, fuchsine) est utilisée pour l'identification des biotypes de Brucella. Les Brucella croient à des PH compris entr 6,6 et 7,4 (PH optimal 6,8) et à une température optimale de 34°C (Freney et al., 2000).

II.1.2.2.2. Aspects cultureux

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

II.1.2.2.3. Caractères biochimiques

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

II.1.2.4. Caractères génétiques

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

II.2. Propriétés biologiques des *Brucella*

II.2.1. Résistance et sensibilité dans l'environnement

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

II.2.2. Résistance et sensibilité aux antiseptiques

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

II.2.3. Résistance et sensibilité aux antibiotiques

In vitro, les Brucella sont sensibles à certaines bêta-lactamines : les pénicillines A, les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime et ceftriaxone) et l'imipénème. Les macrolides sont modérément actifs, l'azithromycine étant le plus actif d'entre eux. Le chloramphénicol est peu actif. Le cotrimoxazole possède une activité variable en fonction des souches testées. L'activité bactéricide des aminosides (streptomycine), des tétracyclines et de la rifampicine contre les Brucella ainsi que la supériorité de leurs associations thérapeutiques par rapport à la monothérapie est prouvée. Ainsi, à la différence de la rifampicine, l'activité intracellulaire de la streptomycine est faible par rapport à son activité extracellulaire. En effet, la résistance acquise à ces antibiotiques est rare en clinique. Enfin, bien que son efficacité soit prouvée in vitro, la fluoroquinolone demeure inactive in vivo en monothérapie (Maurin, 2005).

II.3. Facteurs de virulence et pouvoir pathogène

II.3.1. Facteurs de virulence

II.3.1.1. Paroi bactérienne

La paroi des cellules bactériennes de genre Brucella est de type Gram négatif. Le LPS de la membrane externe est un important déterminant de virulence. Celle-ci est due en plus de la toxicité de lipide A (endotoxine) aux chaînes latérales O (O-PS) qui empêchent l'attachement du complexe d'attaque membranaire du système de complément. Les porines de la membrane externe sont suggérées pour stimuler la réaction d'hypersensibilité de type IV chez les sujets infectés (Walker, 2002).

II.3.1.2. Produits divers

Aucun gène classique de virulence codant pour la capsule, le plasmide, les pilis ou les exotoxines n'a été décelé (Seleem et al., 2008). Cependant, des gènes susceptibles de virulence codant pour des hémolysines, des adhésines, des invasines, l'uréase, des régulateurs de fer et d'un système de sécrétion de type IV sont identifiés des génomes de B. suis ou B. melitensis. Le niveau de virulence des espèces et des souches de Brucella est

déterminé par l'infection expérimentale de divers hôtes (Olsen et al., 2004). En effet, l'uréase est identifiée pour avoir un rôle de protection des Brucella lors de leurs passage à travers l'estomac (Sangari et al., 2007). Par ailleurs, l'adénine et la guanine mono-phosphate inhibent la fusion de phagosome-lysosome et l'activation du système d'halogénure myélo-péroxidase nécessaire pour l'élimination des Brucella. De plus, l'opéron de VirB codant pour un système de sécrétion de type IV semble être impliqué dans la survie intra-phagocytaire des Brucella. D'autres produits protéiques solubles empêchent la production de TNF α sont aussi produits (Walker, 2002).

II.3.2. Pathogénie

II.3.2.1. Voies de pénétration

Les humains se contaminent le plus souvent par voie transcutanée ou orale, respiratoire ou digestive (Gourreau et Bendali, 2008). En plus, des voies précédemment citées, les voies vénérienne et trans-placentaire sont impliquées dans la contamination brucellique des bovins (Lefèvre et al., 2003 ; Quin et Markey, 2003).

II.3.2.2. Physio-pathogénie chez les bovins

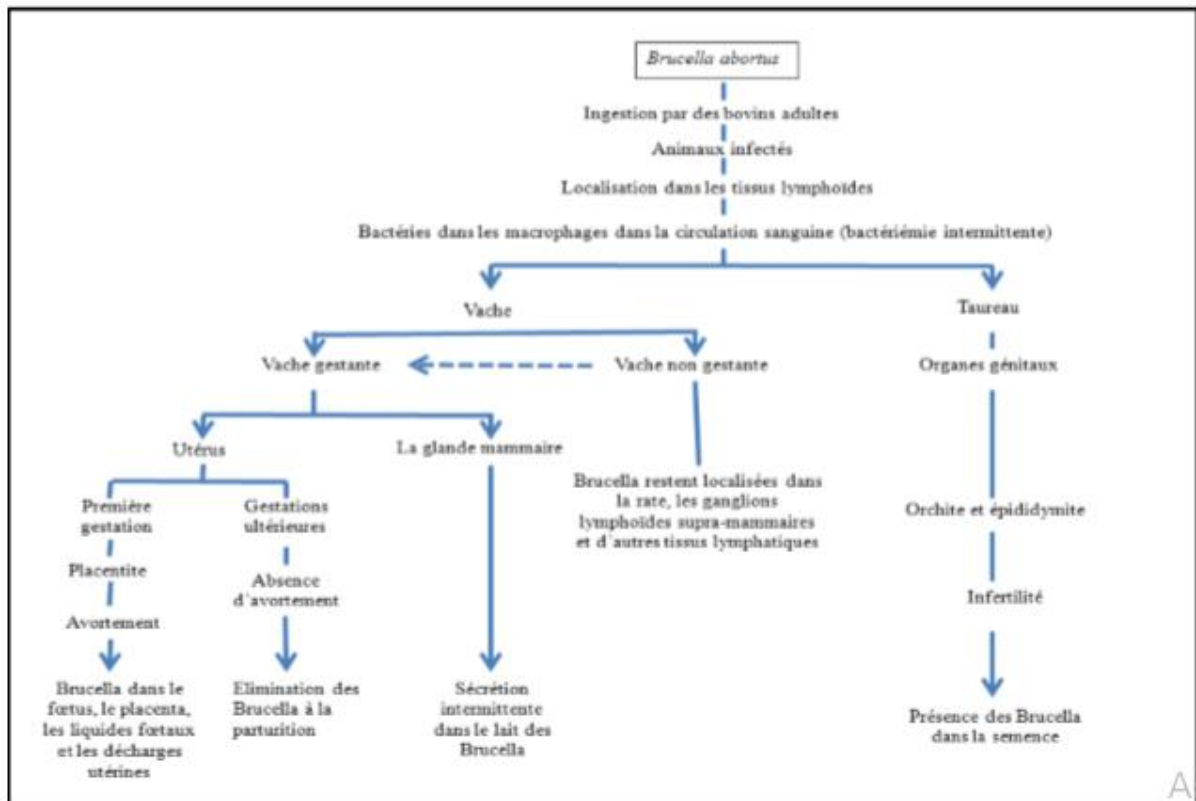


Figure 1 : Progression de l'infection à *Brucella abortus* chez les bovins adultes (Quin et Markey, 2003)

Le tropisme des *Brucella* pour le placenta des ongulées, les liquides fœtaux et, les testicules du taureau, des béliers et des verrats est attribué à l'érythritol. Cet alcool poly-hydrique est connu pour stimuler la croissance des *Brucella*. Cependant, il est absent chez le placenta des femmes. De plus, la croissance de la souche vaccinale, B19 de *Brucella abortus* n'est pas stimulée par la présence d'érythritol (Carter et Wise, 2003).

II.3.2.3. Physio-pathogénie chez l'homme

Les organismes étrangers sont phagocytés rapidement par les leucocytes poly-morpho-nucléaires et les macrophages dans lesquels certaines *Brucella* sont capables de survivre et de se multiplier dans les macrophages (voir figure 1). C'est par voie lymphatique que les *Brucella* sont conduites de point d'entrée vers les nœuds lymphatiques régionaux. Après leurs multiplications dans les nœuds lymphatiques, elles passent vers le conduit thoracique, ensuite via la circulation sanguine aux organes parenchymateux et d'autres tissus où elles rentrent enfermées dans des macrophages ou des cellules parenchymateuses. Suite à la

multiplication intracellulaire au sein des organes, une réponse inflammatoire chronique se produit. Celle-ci est caractérisée par l'infiltration mononucléaire à l'origine d'apparition de cellules géantes et des granulomes inflammatoires. Ceux-ci se développent dans les tissus lymphatiques, le foie, la rate, la moelle ainsi que d'autres tissus. L'hypersensibilité des tissus aux composants des Brucella, y compris l'endotoxine, peut jouer un rôle dans la pathogénie. Ainsi, on pourra expliquer en partie, les abcédassions occasionnelles des granulomes observées chez les patients atteints de Brucellose (Carter et Wise, 2003).

II.3.2.4. Trafic intracellulaires des Brucella

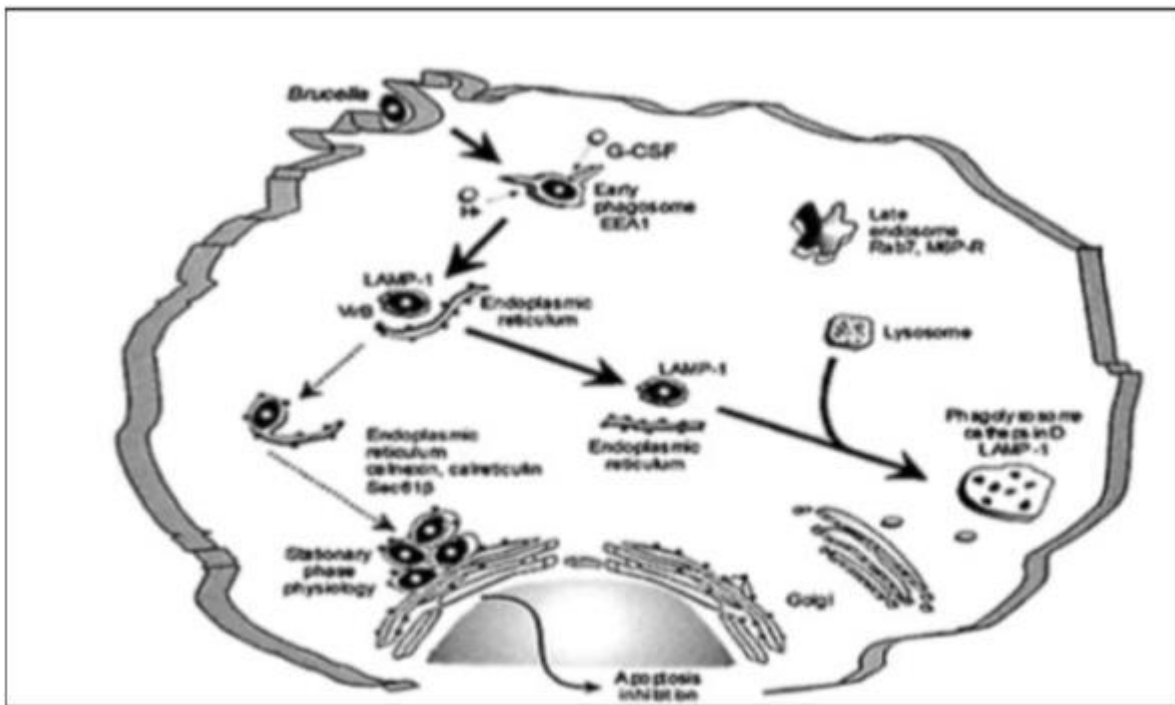


Figure 2: Modèle schématique de trafic intra-macrophage des Brucella abortus (Moreno et Gorvel, 2005)

Après phagocytose, les Brucella se localisent dans les endosomes. La synthèse des protéines de stress induisent l'acidification de l'environnement intra-endosomal (PH<4). Limitant ainsi, l'action des antibiotiques (Mantur et al., 2007). Le G-CSF est impliqué en favorisant la fusion entre la vacuole et la Brucella qu'elle contient. Initialement, les Brucella acquièrent LAMP-1 et se trouvent entourées par le réticulum endoplasmique. Dans ces phagocytes, la plupart des bactéries ingérées ne résistent pas longtemps aux interactions avec le réticulum endoplasmique et finissent par la fusion avec les lysosomes puis leur destruction dans des phagolysosomes. Cependant, quelques Brucella, peuvent résister aux interactions avec le réticulum endoplasmique via le système de sécrétion VirB IV. Elles fusionnent et répliquent au contact de l'appareil de Golgi. Par contre, elles ne transitent pas à travers les endosomes retardés ou de compartiment de l'appareil de Golgi durant le trafic intracellulaire. Enfin, l'inhibition de l'apoptose est incitée dans les macrophages infectés et non infectés (Moreno et Gorvel, 2005).

II.4. Caractères antigéniques et réponse immunitaire

II.4.1. Caractères antigéniques des Brucella

Ressemblant à différentes bactéries Gram négatif, les Brucella présentent deux types de colonies, lisses et rugueuses. En effet, le passage de la forme lisse à la forme rugueuse est associé à un déficit de virulence. Le LPS constitue l'antigène majeur des Brucella en phase lisse et la majorité des anticorps produits chez l'hôte infecté sont spécifiques d'épitopes portés par cette molécule. La distribution quantitative des épitopes A et M portés sur les molécules de LPS-S est variable selon les biovars des Brucella lisses. En effet, *B. abortus* comporte plus de déterminants A que de M, *B. melitensis* possède plus de M que de A et *B. suis* renferme des proportions intermédiaires mais plus de A que de M (Carter et Wise, 2003 ; Garin-Bastuji, 2003 ; Freney et al., 2000). La structure de LPS des souches en phase R est à peu près la même que celle des souches S, excepté que la chaîne O est absente, ou réduite à quelques résidus. De ce fait, la spécificité est conditionnée par le noyau polysaccharidique (Lefèvre et al., 2003). Par ailleurs, la membrane externe, la couche de peptidoglycane (3nm à

5nm) plus développée que celle d'E. coli, l'espace périplasmique qui varie de 3nm à 30nm et les membranes cytoplasmiques expriment d'autres molécules antigéniques ayant un rôle dans les infections persistantes (Walker, 2002).

II.4.2. Réponse immunitaire

Le S-LPS est le déterminant majeur de virulence, responsable d'une immunité humorale incomplète et de courte durée. La voie classique de complément peut être activée par les IgM et les IgG dirigés contre le LPS des Brucella. Ces anticorps, augmentent la phagocytose et l'élimination des brucelles une fois opsonisées. Notons que le S-LPS n'active pas la voie alterne de complément. En effet, l'élimination des Brucella dépend de l'activation des macrophages et par conséquent de développement d'une réponse immunitaire de type cellulaire Th1 (Mantur et al., 2007 ; Carter et Wise, 2003).

II.4.2.1. Réponse humorale

La réponse humorale révélée par différents tests sérologiques (voir tableaux 1, 2) est dirigée principalement contre le LPS (thymo-indépendant) particulièrement sur sa chaîne O. Par ailleurs, la production d'anticorps dirigés contre les protéines de la membrane externe, de périplasme dont les protéines de stress de Brucella a été aussi décrite. Néanmoins la réponse anti-protéines est plus tardive et plus hétérogène que la réponse anti-LPS (Lefèvre et al., 2003). De plus, les animaux infectés produisent également des anticorps contre l'haptène natif (HN) et de polysaccharide B de Brucella (FAO et OMS, 1986). L'immunité humorale contre les Brucella consiste en une réponse précoce en IgM, dont le timing dépend de la voie d'exposition, de la dose infectante et de l'état de santé de l'hôte. La réponse en IgM est suivie presque immédiatement par la production d'IgG1 et plus tard d'une petite quantité d'IgG2 et d'IgA (Nielsen, 2002). Contrairement à l'infection naturelle, la réponse humorale contre une souche vaccinale montre la persistance des IgM au lieu des IgG. (FAO et OMS, 1986). Il est prouvé que les anticorps dirigés contre les Brucella jouent un rôle à la fois protecteur et nuisible, d'un côté, les IgM et les faibles niveaux d'IgG provoquent la lyse des Brucella par la voie de complément. D'un autre côté, les niveaux élevés des IgG semblent

bloquer les anticorps qui modulent la capacité du complexe d'attaque membranaire de complément (Walker, 2002). La plupart des réactions sérologiques croisées sont attribuées principalement aux IgM. Ainsi, souffrent de spécificité les tests sérologiques mesurant les IgM. Vu que les IgG2 et IgA ne s'accumulent que tardivement et en quantités faibles et inconstantes, le principal isotype recherché par les tests sérologiques est l'IgG1 ; c'est-à-dire, les tests mesurant principalement IgG1 sont les plus utiles (Nielsen, 2002).

Tableau 1 : Effecteurs de la réponse humorale contre la brucellose (Lefèvre et al., 2003)

Tests	Immunoglobulines détectées			
	IgG1	IgG2	IgM	IgA
SAW	--	+	+	--
EAT	+	--	+	--
FC	+	--	+/--	--
ELISA	+	+	+/--	+/--
Lait	+/--	+/--	++	++

Notons que, chez les bovins, la réponse sérologique apparaît généralement 2 à 3 semaines après l'infection mais plusieurs mois parfois peuvent s'écouler avant qu'elle ne soit décelable (Gourreau et Bendali, 2008). Chez l'homme par contre, les IgM apparaissent généralement à la fin de la première semaine de la maladie (Mantur et al., 2007).

II.4.2.2. Réponse cellulaire

La réponse à médiation cellulaire de type Th1 joue un rôle essentiel dans la lutte contre les agents pathogènes intracellulaires tels *Brucella abortus*. En réponse à une infection brucellique, à la différence de l'immunité humorale dirigée contre le LPS et les protéines l'immunité cellulaire est dirigée exclusivement contre les protéines. Ainsi, chez le modèle murin, l'étape primaire dans le processus de destruction des *Brucella* intracellulaires est l'activation via l'INF- γ des phagocytes en leur augmentant le taux de production de TNF- α et des radicaux libres d'oxygène et d'oxyde nitrique (Lefèvre et al., 2003). La production d'INF- γ

est régie in vivo par IL-12 et son fonctionnement efficace pour l'activation des macrophages dépend de la cytokine TNF- α . Il est suggéré que l'IFN- γ soit sécrétée par les cellules T CD4+ et CD8+ en réponse aux infections dues aux souches atténuées de *B. abortus* (B.19) mais seulement par les cellules T CD4+ en réponse aux infections liées aux espèces virulentes. A la différence des souches atténuées de *Brucella abortus*, la non participation des cellules T CD8+ dans la défense vis-à-vis des infections provoquées par les souches virulentes de *B. abortus* peut être attribuée à la présentation antigénique sur le CMH de classe I (Baldwin et Goenka, 2005). Les *Brucella* peuvent activer des cellules NK en activant les cellules présentatrices d'antigène à sécréter l'IL12. De plus, les cellules NK peuvent, à elles seules, éliminer les cellules cibles infectées (Walker, 2002) (voir figure 3). Il est possible de mettre en évidence l'immunité cellulaire par la réaction d'hypersensibilité retardée suite à l'injection dans le derme d'antigènes de *Brucella* ou par le test de transformation lymphoblastique ainsi que par le dosage de l'IFN- γ . La spécificité élevée de l'HSR est démontrée à maintes reprises et s'il ne permet pas de dépister tous les animaux infectés, aucune réaction positive n'est observée chez les animaux sains (Lefèvre et al., 2003 ; Freney et al., 2000).

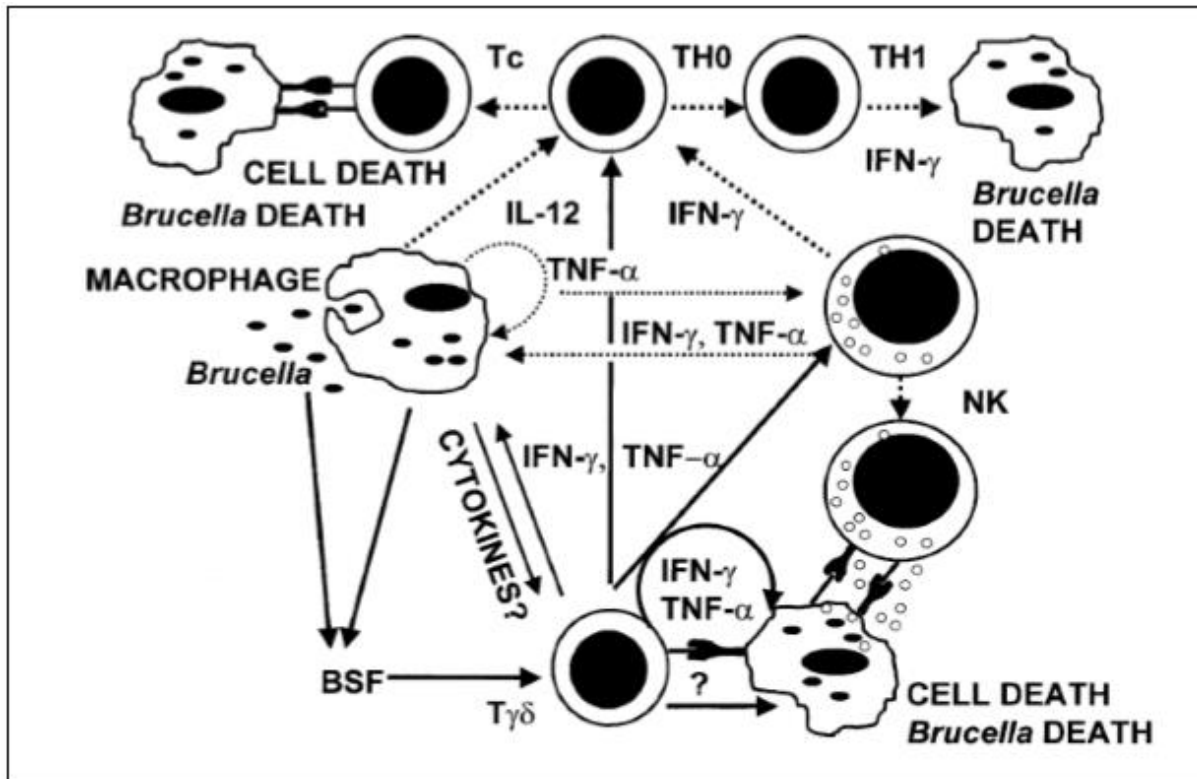


Figure 3: Mécanismes cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire contre les *Brucella* (Dornand et al., 2002)

Chapitre III :
Étude clinique et épidémiologique

III.1. Étude clinique

III.1.1. Étude clinique chez les bovins

L'incubation peut durer de quelques jours à plusieurs mois. Chez les vaches, elle est inversement proportionnelle au stade de gestation au moment de l'exposition. Un test de séroagglutination positif précède habituellement un avortement ou une parturition normale, mais peut être retardé chez 15 % des vaches. De plus, le jeune atteint de brucellose congénitale ne présente des anticorps que très tardivement voire jamais. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont l'avortement chez la femelle surtout au dernier tiers de gestation. L'avortement n'est cependant pas systématique et une gestation à terme avec part normal est possible, notamment chez les femelles infectées en fin de gestation. Généralement, l'état général des vaches n'est pas affecté lors d'avortement sans complications. Outre, la brucellose peut provoquer la naissance de veaux mort-nés ou affaiblis, des rétentions placentaires et une diminution de la production laitière. Les infections chroniques peuvent aboutir à des arthrites et des hygromas chez certains bovins des deux sexes. 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 ; Kahn, 2008).

III.1.2. Étude clinique chez l'homme

III.1.2.1. Formes cliniques

La période d'incubation de la brucellose est de 1 à 3 semaines voire plusieurs mois avant la manifestation des signes de l'infection (Mantur et al., 2007). Ainsi, la fièvre évoque le signe clinique le plus constant (90-95 %), peut être associée à d'autres symptômes : asthénie, sueurs profuses (40-90 %), frissons, arthralgies localisées ou diffuses (20-40%), malaise (80-95%), perte de poids et douleurs diffuses (40-70%). Les signes neuropsychiatriques à type de

céphalées, de dépression ou d'irritabilité sont fréquents (Abadia et Picu, 2005). Selon la longueur et la sévérité des symptômes, la maladie est classée, arbitrairement, comme aiguë (moins de 8 semaines), subaiguë (de 8 à 52 semaines), ou chronique (plus de 1 an) (Doganay et al., 2003).

III.1.2.1.1. Forme aiguë

La plupart des symptômes communs de la brucellose aiguë incluent la fièvre ondulante dans laquelle la température peut osciller entre 37°C le matin et 40°C l'après-midi ; sueurs nocturnes avec odeur de paille, le froid et la faiblesse. Des symptômes tels que le malaise, l'insomnie, l'anorexie, le mal de tête, l'arthralgie, la constipation, l'impuissance sexuelle, l'innervement et la dépression sont aussi habituel (Acha et al., 2003). En l'absence d'une thérapie appropriée pendant la phase aiguë, la localisation des Brucella dans divers tissus et organes survient dans 20-40% des cas. Celle-ci conduit à la brucellose subaiguë ou chronique difficile à traiter (Young, 1995 ; Colmenero et al., 1996).

III.1.2.1.2. Forme subaiguë

Fait suite à l'infection vaccinale ou aux rechutes lors de traitement incomplet ; l'image clinique est plus protéiforme et peut être une cause importante de fièvre d'origine inconnue. Les symptômes sont généralement plus doux et, l'infection localisée peut être notée (Doganay et al., 2003 ; Wallach et al., 2008).

III.1.2.1.3. Forme chronique

La brucellose chronique est semblable au syndrome chronique de fatigue. En effet, l'encéphalite, la méningite, la spondylite, l'arthrite, l'endocardite, l'orchite et, la prostatite peuvent aussi être associées (Doganay et al., 2003 ; Acha et al., 2003). De plus, des avortements spontanés, la plupart du temps dans les premiers et deuxièmes trimestres de la

grossesse, sont rapportés chez les femmes enceintes atteintes de Brucellose (Khan et al., 2001). Bien que rare, l'endocardite brucellique (~2%) généralement associée à l'infection par *B. melitensis* est la complication la plus grave. Elle représente au moins 80% des décès dues à la brucellose (Reguera et al., 2003). Notons que chez les professionnels des abattoirs, une variété de complications pulmonaires est rapportée, y compris l'adénopathie respiratoire, la pneumonie interstitielle, la bronchopneumonie, des nodules de poumon, les effusions pleurales et l'empyème. Par contre, les *Brucella* sont rarement isolées dans les expectoras (Corbel, 2006).

III.1.2.1.4. Forme subclinique ou asymptomatique

Retrouvée chez les personnes à risque tels que les fermiers, les ouvriers des abattoirs et les vétérinaires. Elle est diagnostiquée par sérologie positive et les patients ne dévoilent aucun signe physique (Doganay et al., 2003).

III.1.2.2. Investigations épidémiocliniques chez les humains

En Turquie, via une étude épidémioclinique, sur 480 patients brucelliques, Doganay et al. (2003) rapportent que 67.1% présentent la forme aiguë, 25.2% la forme subaiguë, 5% la forme chronique et 2.7% asymptomatiques. Sur 430 patients brucelliques présentés au service des maladies infectieuses de centre hospitalier de Sidi Bel abbés d'Algérie, entre 2005 et 2008, la forme pauci symptomatique est notée chez 18% cas, la forme sudoroalgique chez 72% et les formes localisées osseuses et neurologiques à des taux de 6,02% et 2,5% respectivement (TabetDerraz, 2009). De plus, en Turquie, le dépistage sérologique de 110 membres de famille de 28 patients brucelliques révèle un taux de 10.9% de positifs asymptomatiques et de 7.3% patients symptomatiques (Tabak et al., 2008).

III.2. Étude épidémiologique descriptive

III.2.1. Caractère descriptif chez les bovins

III.2.1.1. Espèces de Brucella incriminées dans l'infection des bovins

Bien que la brucellose bovine soit provoquée principalement par *B. abortus*, l'infection à *B. melitensis* chez les bovins a émergé comme un problème majeur dans les pays de sud de l'Europe, en Israël, Kuwait et en Arabie Saoudite. De même, *B. suis biovar 1* est confirmé chez les bovins dans certains pays de l'Amérique de sud, en particulier au Brésil et en Colombie (Corbel, 1997).

III.2.1.3. Facteurs de variations

III.2.1.2. Taux d'atteinte chez les bovins

En Tanzanie, au sein des abattoirs, Schoonman (2007) décèle une prévalence de 12% pour la brucellose, 58% pour la leptospirose, 12% pour la toxoplasmose et 6% pour la tuberculose chez les bovins de réforme. En Algérie, aucune étude de séroprévalence de brucellose chez les bovins de réforme, au sein des abattoirs, n'est effectuée. Cependant, de multiples enquêtes sont réalisées sur des bovins au sein des fermes, la quasi-totalité n'étant pas publiée.

Au travers d'une enquête auprès du laboratoire vétérinaire de Draa Ben Khedda et du laboratoire central d'Alger, sur 18680 sérums bovins dépistés par l'EAT puis confirmés par la fixation de complément, Lounes (2007), enregistre une prévalence individuelle de 0,81% (0,12 à 2,82%) chez les bovins, un taux de 0,91% chez les femelles et une prévalence cheptel de 3% dans la région centre d'Algérie incluant les wilayas de Bejaïa, Blida, Bouira, Tizi-Ouzou, Alger, Médéa, M'Sila, Boumerdès, Tipaza et Ain-Defla. Sur 715 sérums sanguins dépistés à l'EAT, Déchicha (2003) rapporte une prévalence individuelle de 7,97% et une prévalence cheptel de 30,1% chez l'espèce bovine dans la wilaya de Blida. Autant, il est montré que 81,25% des élevages séropositifs sont des élevages mixtes associant plusieurs espèces animales dans une même étable (Déchicha, 2003).

III.2.1.3.1. Race

Il est estimé qu'approximativement 18% des bovins croisés (hybrides) sont génétiquement résistants aux infections à *B. abortus*. En raison, de la possibilité d'être influencée par d'autres gènes, la résistance à *B. abortus*, semble être quantitative, plutôt que qualitative. Elle est manifestée, phénotypiquement, par la capacité des macrophages résistants à limiter la multiplication de *B. abortus*. Le gène *S1c11a1* (*NRAMP1*), homologue du gène murin le *Bcg* est principalement, impliqué dans la résistance des bovins (Olsen et al., 2004).

III.2.1.3.2. Age

Bien que les jeunes animaux tendent à être plus résistants et guérissent fréquemment de l'infection, des infections latentes se produisent. Moins de 3% d'animaux infectés à la naissance restent infectés à l'âge adulte tandis que la plupart des animaux infectés à l'âge adulte restent porteurs toute leur vie. Indépendamment de sexe, les animaux sexuellement mature sont beaucoup plus susceptibles à l'infection (Walker, 2002). Ainsi, la littérature montre une contradiction dans les résultats reliant l'âge à la prévalence de la brucellose, d'une part on note que le risque d'infection augmente avec l'âge selon les études effectuées au Ghana (Kubuafor et al., 2000), en Jordanie (Al-Majali et al., 2009) et en Tanzanie (Swai et al., 2010) d'une autre part, le risque d'infection diminue avec l'âge selon les études réalisées au Tchad (Delafosse et al., 2002) et en Égypte (Samaha et al., 2009).

III.2.1.3.3. Sexe

Il est suggéré que les mâles sont plus résistants à la brucellose que les femelles. En conditions contrôlées cependant, aucune étude n'a montré cette différence de sensibilité liée au sexe. Chez la vache, la sensibilité élevée liée au stade de gestation, dont les mécanismes de l'hôte sont inconnus, peut être liée à la susceptibilité différentielle des

trophoblastes placentaires au milieu et au dernier tiers de gestation. Ainsi, la probabilité d'isolement de *B. abortus* à la parturition augmente de 0,22 chez les génisses infectées au 60ème jour de gestation à 0,9 chez les génisses infectées au cinquième mois de gestation (Olsen et al., 2004, Lefèvre et al., 2003).

III.2.2. Caractère descriptif chez les humains

III.2.2.1. Espèces de *Brucella* impliquées dans l'infection des humains

Cinq sur les neuf espèces connues de *Brucella* peuvent infecter les humains, l'espèce pathogène la plus envahissante pour l'homme est *B. melitensis*, suivie dans l'ordre décroissant de *B. suis* ; *B. abortus* et *B. canis* (Acha et al., 2003). Outre, la nature zoonotique des *Brucella* marines (*B. ceti*) a été documentée (McDonald et al., 2006 ; Sohn et al., 2003). Les vaccins Rev-1 et B.19 utilisés en prophylaxie chez animaux sont avérés pathogènes chez l'homme (Acha et al., 2003 ; Wallach et al., 2008). Par ailleurs, il est rapporté que *B. abortus* et *B. suis* affectent habituellement les groupes professionnels, alors que les infections dues à *B. melitensis* se produisent plus fréquemment chez la population générale (Acha et al., 2003 ; De Massis et al., 2005).

III. 2. 2. 2. Taux d'atteinte chez les professionnels

En Algérie, le débat sur la brucellose humaine est associé à l'épidémie de Ghardaïa en 1984, découvrant 600 cas cliniques déclarés et une prévalence de 40,7% dans la willaya (Cherif et al., 1986). Désormais, de 1988 à 1991, il est estimé que 60% des cas de brucellose humaine en Algérie, sont liés à la consommation de lait cru et des produits laitiers, 10% des cas d'origine professionnelle exclusive et 30% des cas d'origine mixte (Benhabyles, 1992) et ce, en l'absence d'une surveillance sérologique systématique chez les personnes à risque. Ayant

passé en revue les données relatives à la brucellose chez les ouvriers des abattoirs ; aucune étude de ce genre n'a été réalisée en Algérie. Cependant, l'exposition professionnelle à la brucellose est constatée chez 49% des patients brucelliques présentés au service des maladies infectieuses du CHU d'Oran, pendant la période allant de 2000 à 2007 (Boualem et al., 2009). Par ailleurs, Tourab et al. (1990) rapportent un taux d'infection de 6,5% chez les professionnels dans la willaya d'Annaba.

Dans la région de Kazeroon au sud de l'Iran, Beheshti et al. (2010) décèlent 7,8% de positivité à la brucellose chez 141 professionnels à risque incluant 4 vétérinaires, 15 aides vétérinaires, 42 étudiants vétérinaires, 52 bouchers, 12 sacrificateurs, 8 ouvriers d'abattoir et 3 chefs d'abattoirs.

En Inde, le dépistage par ELISA contre la brucellose de 618 professionnels à risque, révèle une prévalence globale de 15,59% réparties selon la profession comme suit : 41.23% chez les vétérinaires inspecteurs, 30.92% chez les aides vétérinaires, 12.37% chez les vétérinaires praticiens, 6.18% chez les vétérinaires surveillants, 6.18% chez les ouvriers de professions diverses, 2.06% chez les bergers et 1.03% chez les bouchers (Agasthya et al., 2007).

A Djibouti, le dépistage de 108 ouvriers d'abattoir vis-à-vis des maladies zoonotiques, a montré des prévalences de : 6.5% pour la brucellose, 0.9% pour la chlamydie et 42.6% pour la toxoplasmose (Chantal et al., 1996).

Dans la municipalité de Tanga, Tanzanie, chez 199 volontaires exerçant une profession à risque, incluant 41 ouvriers des abattoirs, 67 fermiers de bétail, 38 agriculteurs, 11 vétérinaires et 42 personnes dont l'activité est inconnue, Swai et Schoonman (2009) retrouvent un taux global de positivité à l'EAT de 5,52%, dont 19,5% chez les ouvriers des abattoirs en particulier chez les sacrificateurs et les personnes impliquées dans le nettoyage.

III.2.2.3. Facteurs de variations

III.2.2.3.1. Age

Dans les pays endémiques, la brucellose constitue un danger pour toutes les tranches d'âge notamment les enfants, du fait d'une proportion élevée des formes aiguës chez ces derniers. En effet, dans les zones où les mesures d'hygiène empêchent la brucellose d'origine alimentaire, la maladie est, habituellement, d'origine professionnelle ; dont, la majorité des cas appartiennent à la classe d'âge de 20 à 45 ans (Corbel, 2006). En Algérie, toutes les tranches d'âge sont touchées mais on retrouve deux classes d'âge modales : 20-29 ans et 40-49 ans (INSP, 2007).

III.2.2.3.2. Sexe

Le contact avec des animaux infectés et/ou avec leurs viscères rend la maladie fréquente dans certaines professions exposées, dans ce mode de contamination, la brucellose est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Dans la population générale, c'est l'ingestion de produits laitiers infectés non pasteurisés qui est principalement incriminé dans la maladie humaine et qui constitue le mode de transmission principal pour *B. melitensis*. Dans ce dernier mode de contamination, la brucellose est aussi fréquente chez la femme que chez l'homme (Pascual et Severa, 2006).

III.2.3. Répartitions dans le temps et dans l'espace de la brucellose en Algérie

III.2.3.1. Incidence et fréquence de la brucellose bovine

Les données recueillies au sein de la direction des services vétérinaires nous ont permis de tracer le graphe 4.

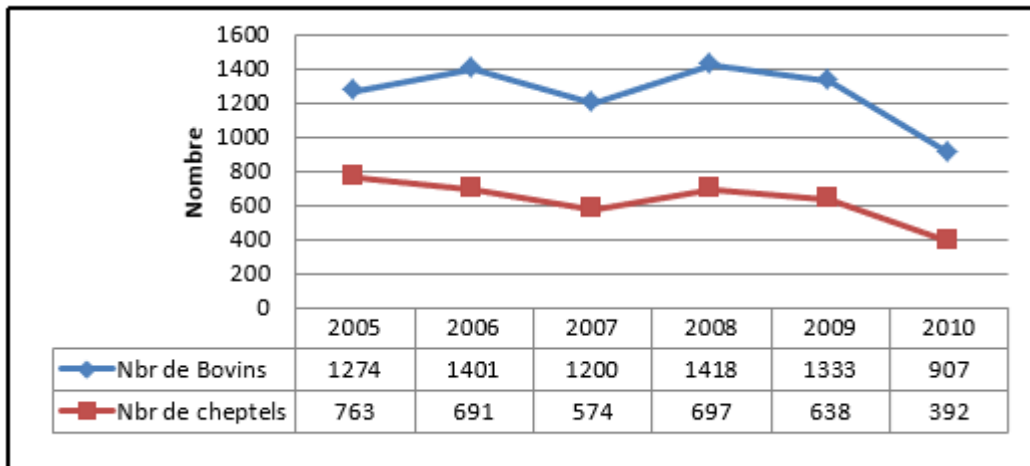


Figure 4 : Évolution annuelle de la brucellose bovine en Algérie de 2005-2010 (DSV, 2010)

Notons que les résultats de l'année 2010 ne concernent que le premier semestre. La figure 4 montre que l'évolution de la brucellose chez les cheptels soumis au dépistage systématique reste inchangée pour les cinq dernières années. Outre, la willaya de Bouira présente le maximum de foyers avec 106 cheptels infectés, suivie par la willaya de Ghardaïa ayant 81 foyers puis la willaya de Constantine avec 74 foyers infectés (DSV, 2010).

III.2.3.2. Incidence et fréquence de la brucellose humaine

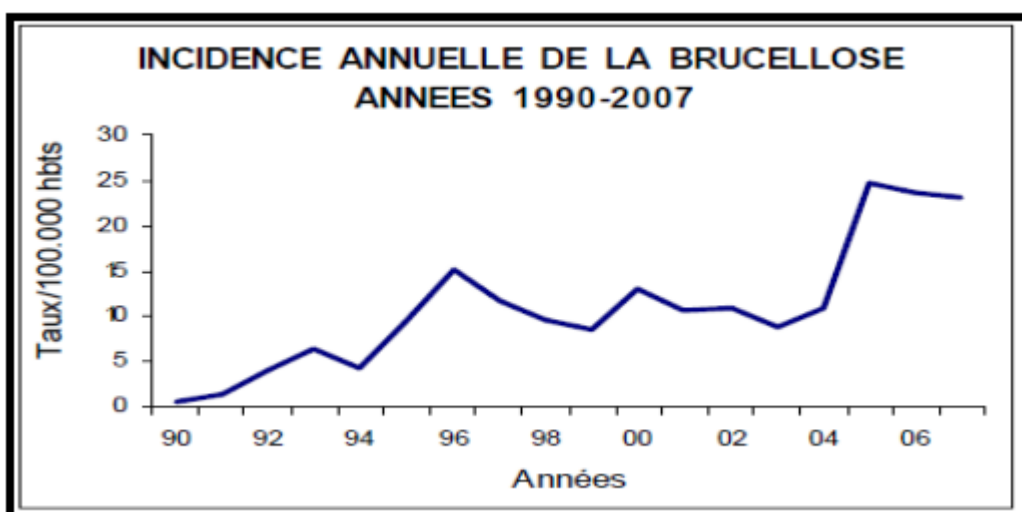


Figure 5: Évolution annuelle de la brucellose humaine en Algérie (INSP, 2007)

En 2007, l'incidence de la brucellose humaine est stationnaire avec 23,14 cas pour 100,000 habitants (23,69 en 2006), la répartition saisonnière observée est presque identique à celle de l'année 2006 ; la période endémique se situe au printemps avec un pic en mai (4,59 cas pour 100,000 habitants), puis l'incidence chute à partir de juillet. La willaya de Laghouat est la plus touchée, son incidence est en augmentation : elle est passée de 252,95 à 315,79 cas pour 100,000 habitants. La willaya a connue une période endémique intense entre mars et août avec deux pics, un en mai (57,92) et l'autre en juin (52,07). L'incidence est également à la hausse dans les willayas : Djelfa, Saïda, M'Sila, El Bayadh, Biskra, Naâma, Khenchela et Bechar (INSP, 2007).

III.3. Épidémiologie Analytique

III.3.1. Sources de contagion

Les espèces animales contaminées constituent des sources d'infection les unes par rapport aux autres et pour l'homme. En effet, les avortons, les membranes fœtales et les sécrétions utérines, éliminées après avortement ou parturition apparemment saine, sont les sources les plus importantes d'infection. Par ailleurs, les *Brucella* peuvent être excrétées par intermittence dans le lait pendant plusieurs années. Elles peuvent être isolées de l'utérus gravide, pendant l'involution utérine post-partum, mais rarement de façon prolongée de l'utérus non gravide (Alcina et al., 2010 ; Kahn et al., 2008). Contrairement aux vaches, dont l'infection des glandes mammaires et des nœuds lymphatiques persiste pendant des années, l'infection chez les taureaux, pourtant limitée dans le temps, est associée à la contamination du sperme. En plus, les *Brucella* sont retrouvées dans les produits de suppuration, la moelle osseuse, la rate, le foie, le sang et la viande des carcasses infectées. En effet, le sang en phase septicémique (brucellose abortive), le liquide d'hygroma sont des produits extrêmement riches en *Brucella*. La virulence des urines et des fèces associée à la capacité de survie dans l'environnement (jusqu'à 2 dans certaines conditions favorables) pérennise la source de contagion brucellique (Alcina et al., 2010 ; Quin et Markey, 2003 ; Abadia et Picu,

2005). Toutefois, l'exposition à la lumière solaire directe tue les microorganismes en quelques heures (Kahn et al., 2008).

III.3.2. Mode de transmission

Chez l'animal:

Transmission horizontale: elle correspond au passage de germe d'un animal à l'autre. Elle peut être directe ou indirecte

Direct:

La voie cutanée ou conjonctivale : la brucellose peut être transmise par contact à travers la peau (intacte ou excoriée), la conjonctive.

La voie orale: lors d'allaitement peut permettre la transmission de l'infection aux veaux ou par ingestion de l'herbe

La voie vénérienne : les taureaux sont parfois l'origine d'une dissémination de brucella par leur semence.

La mamelle : de nombreuses formes de mammite brucellique sont dues à la contamination lors de la traite. Ce mode de contamination a peut d'impact sur l'avortement brucellique.

Indirecte : par l'intermédiaire des locaux, pâturages, aliments, eau et matériels ou par le lâchage du placenta, avortons ou appareils génitaux.

Transmission verticale : ce mode de transmission correspond au passage des germes d'un adulte à sa descendance elle peut se réaliser in utero ou lors de passage de fœtus dans la filière pelvienne

chez l'homme :

La transmission interhumaine n'existe pas sauf dans de très rares cas d'exposition au sang, d'exposition directe à des tissus infectés ou par un contact sexuel

La contamination humaine s'opère selon diverses modalités :

01-par contacte avec des animaux brucelliques : concerne surtout les catégories socioprofessionnelles en contacte avec des bovins et les petits ruminants c'est-à-dire les éleveurs contaminés principalement au moment de vêlage, agnelage e avortement, les vétérinaires pendant les interventions obstétricales, les ouvriers d'abattoirs lors de préparation des carcasses et la manipulation d'abat.

02-consommation des produits laitiers : fréquemment due a la consommation de fromage frais. Dans certains cas elle est due a la manipulation de fumier de bergerie, inhalation de poussière prévenant de laitier souillés. Et dans ses cas particulier fréquences de contamination de laboratoire.

La mjorité des cas humaines est due a la brucella melitensis suite a la contamination de lait et de fromage cru ou par contact direct, elle peut être aussi due a B. abortus en particuliers dans les cas de brucellose professionnelles.

III.3.3. Facteurs de risque

Chez les humains : la promiscuité étroite avec les animaux, la profession exposante, l'absence des étables, les traumatismes pendant la délivrance, le manque d'hygiène, la consommation du lait cru et des sous produits non pasteurisés, la présence d'un patient brucellique dans la famille et la vaccination des bovins constituent autant de facteurs favorisant l'apparition de la brucellose chez les humains (Bikas et al., 2003 ; Sofian et al., 2008).

Chez les bovins: l'intensification de l'élevage semble favoriser l'extension de la maladie. La taille de troupeau et la densité des animaux, la présence d'espèces différentes dans la même exploitation, le mouvement incontrôlé des animaux sont directement liées à la prévalence de la maladie et à la difficulté de son contrôle dans une population. Les pratiques en matière de vêlage jouent également un rôle principal dans la diffusion de la brucellose. La présence des boxes de vêlage favorise la minimisation de l'exposition des animaux sains (Al-Madjali et al., 2009 ; Walker, 2002 ; Stringer et al., 2008).

Chapitre IV :
Diagnostic et prophylaxie de la brucellose animale et humaine

IV. 1. Diagnostic épidémiologique-clinique

Chez l'homme : il est très important pour le diagnostic, particulièrement dans les secteurs non endémiques, d'éliminer les antécédents associés à la consommation du lait ou des produits laitiers contaminés importés des secteurs endémiques. De plus, le diagnostic de la brucellose doit être évoqué devant toute fièvre persistante d'étiologie indéterminée (Abadia et Picu, 2005 ; Al Dahouk et al., 2007).

Chez les bovins : l'avortement et toute affection de l'appareil génitale mâle, doivent faire l'objet de déclaration aux services vétérinaires pour la recherche bactériologique et/ou sérologique de la brucellose (Gourreau et Bendali, 2008).

IV.2. Diagnostic expérimental

IV.2.1. Diagnostic expérimental direct

IV.2.1.1. Diagnostic bactériologique

Chez les bovins:

le diagnostic de certitude repose sur l'isolement bactériologique de *Brucella* à partir des sécrétions génitales (écouvillons), du lait, de l'avorton (estomac, rate, poumon), des membranes fœtales, du sperme ou du liquide articulaire. Sur l'animale mort, les prélèvements de choix sont les nœuds lymphatiques des régions céphalique, génitale et mammaire, l'utérus, la mamelle et les testicules (Gourreau et Bendali, 2008).

Chez l'homme:

Le diagnostic de certitude repose, le plus souvent, sur l'isolement de la bactérie dans le sang ou la moelle osseuse, après une culture prolongée de 4 à 40 jours. La sensibilité de détection varie de 15% à 70% chez les patients intensément infectés. Elle est encore inférieure chez les patients chroniquement infectés. En effet, la technique de centrifugation-lyse est préférée pour cultiver les *Brucella*, parce qu'elle donne des résultats plus positifs de 25% et fournit des résultats pendant 10 jours en moyenne, plus tôt que la méthode de Ruiz-Castaneda. La méthode de lyse est peu coûteuse et plus facile à appliquer, d'ailleurs, elle peut être employée dans les laboratoires d'expertise ou d'équipement limités, à condition que toutes les mesures de sécurité soient prises en considération (Mantur et Amarnath, 2008 ; Abadia et Picu, 2005 ; Espinosa et al., 2009).

IV.2.1.2. Diagnostic moléculaire

De nombreux tests de PCR visant à détecter le genre ou l'espèce de *Brucella* via des amorces dérivées de différents ordres de gène du génome, tel que le gène du l'ARNr 16S, de gène de la région intergénique d'entretoise 16S-23S, omp2 et bcs31 sont établis. Ces analyses sont adaptées pour la détection de *Brucella* dans différents échantillons cliniques. La majorité des études montrent que la PCR conventionnelle est un bon moyen de détection d'ADN de *Brucella* à partir des échantillons cliniques (Leal-Klevezas et al., 1995). De plus, l'introduction de la PCR en temps réel a amélioré la sensibilité, la spécificité et la vitesse d'exécution comparativement aux analyses de la PCR conventionnelles. En effet, la plupart des auteurs confirment que la PCR en temps réel est une méthode très sensible pour les échantillons cliniques (Debeaumont et al., 2005 ; Queipo-Ortuño et al., 2005 ; Queipo-Ortuño et al., 2006). Par ailleurs, O'Leary et al. (2006) révèlent l'avantage de l'emploi de la PCR en temps réel sur des échantillons de sang, du lait et des nœuds lymphatiques de vaches naturellement infectées comparativement aux méthodes sérologiques et bactériologiques standard.

IV.2.2. Diagnostic expérimental indirect

IV.2.2.1. Mesure de la réponse cellulaire

L'épreuve cutanée allergique à la brucelline (INRA, ECA) est une épreuve très spécifique utilisable comme test complémentaire, voire comme test de dépistage, dans les populations bovine non vaccinées. Elle est sensible et répond aussi précocement que les tests sérologiques. Des discordances de réactions avec la sérologie sont cependant souvent observées, environ la moitié seulement, des animaux positifs l'étant simultanément dans les deux types d'épreuves (Gourreau et Bendali, 2008). Chez l'homme, elle est d'intérêt négligeable au début de la maladie, mais elle peut servir, plus tard, pour confirmer un diagnostic sérologique. En revanche, elle est surtout indispensable pour le diagnostic de la brucellose chronique (Freney et al., 2000). Le dosage de l'INF- γ par EIA-INF- γ permet de palier aux insuffisances de l'ECA, le test d'EIAINF- γ montre une sensibilité, une spécificité et un index de performance nettement plus élevées que l'ECA. Son utilisation conjointe avec la

sérologie constitue un protocole supérieur de détection des sujets atteints de brucellose (Weynants et al., 1995).

IV.2.2.2. Mesure de la réponse humorale

Plusieurs tests sérologiques sont développés pour mesurer des anticorps dirigés contre le LPS des *Brucella* : la séroagglutination en tube (SAT), l'EAT, la fixation de complément, l'ELISA, le Ring test, le test de Coombs d'anti-*Brucella*, la contre-immuno-électrophorèse, le test d'agglutination d'immuno-capture et l'agglutination de latex (Mantur et Amarnath, 2008 ; Doganay, 2003).

IV.2.2.2.1. Diagnostic sérologique chez l'homme

Le test de la séroagglutination de Wright (SAT) est généralement employé pour le diagnostic de la brucellose aiguë. Toutefois le test 2-mercapto-éthanol (2-ME) et le test de fixation de complément (FC) pour la brucellose chronique, où l'infection active continue quoique les titres d'anticorps reviennent aux niveaux bas (Acha et al., 2003). Le test 2ME est réalisé identiquement à la SAT excepté l'addition de 2ME qui perturbe les liaisons di-sulfide, permettant seulement l'agglutination de *Brucella* par les IgG résistants à la rupture par 2ME (Buchanan et Faber, 1980). Des titres SAT (IgM et IgG) au-dessus de 1:160, en même temps qu'une présentation clinique compatible, sont révélateurs d'une infection. Dans des secteurs endémiques, un titre de 1:320 peut rendre le test plus spécifique. Le test ELISA montre une sensibilité et une spécificité plus élevée par rapport à la SAT ; il est caractérisé par une grande sensibilité dans le diagnostic de la neuro-brucellose (Mantur et al., 2008).

IV.2.2.2.2. Diagnostic sérologique chez les animaux

Chez les bovins, le diagnostic immunologique de la brucellose est communément effectué, comme composant d'éradication dans les programmes de surveillance, plutôt qu'en tant qu'appui diagnostique ; ainsi, chaque pays a une politique différente des tests de dépistage pour le bovin. Au plan international, de même qu'en Algérie, l'EAT (dépistage) et la FC (confirmation) sont les épreuves officielles, standardisées pour le dépistage de la brucellose bovine. En Algérie cependant, afin de renforcer le programme de lutte appliqué, un contrôle de lait au Ring test est instauré en 2005 (Glynn et Lynn, 2008 ; DSV, 2010). En pratique, la fiabilité de l'EAT est montrée pour être plus élevée par rapport aux autres tests pour

l'identification des troupeaux bovins infectés. Cependant, pour le diagnostic de la brucellose ovine ou caprine l'EAT, la FC et/ou l'ELISA indirect sont habituellement recommandés pour le dépistage (Robinson, 2003).

IV.2.2.2.3. Cas particulier de l'EAT

Ces tests mettent en évidence des anticorps (IgM et IgG) sériques agglutinants dirigés contre le LPS bactérien de *B. abortus*, *melitensis* et *suis*, par interaction rapide avec des bactéries colorées au rose Bengale. Il est beaucoup amélioré par l'emploi d'un antigène tamponné acide qui augmente sa spécificité. De la sorte, l'activité agglutinante des IgG est facilitée à pH acide tandis que celle des IgM est fortement réduite. Il s'agit d'un test simple, rapide à exécuter et offrant une grande sensibilité (Lefèvre et al., 2003).

Chez l'homme :

l'EAT est de valeur comme test de dépistage particulièrement dans des secteurs ruraux de gros risque où il n'est pas possible d'appliquer SAT. Autant que possible, un sérum qui donne un résultat positif devrait être confirmé par un autre test plus spécifique. L'EAT joue également un rôle important dans la confirmation rapide de la neuro-brucellose, l'arthrite, l'orchi-épididymite, l'hydrocèle brucellique, s'il s'avère positif dans le liquide cérébro-spinal, le liquide synovial, le liquide testiculaire/sperme et le liquide de l'hydrocèle respectivement (Mantur et Amarnath, 2008). Dans les secteurs endémiques, l'utilisation de l'EAT comme test unique pour le diagnostic de brucellose humaine devrait être considérée. Ainsi, sur 711 patients diagnostiqués initialement brucelliques et 270 contrôles, Ruiz-Mesa et al. (2005) ont décelé une sensibilité globale de rose Bengale de 92,9% ainsi que des spécificités de : 94.3%, chez les individus non exposés régulièrement et n'ayant pas d'antécédents de brucellose ; 91.7%, chez les individus exposés à maintes reprises aux *Brucella* (professionnels) enfin, 76.9% chez les individus atteints de Brucellose et ayant reçu un traitement approprié pendant les 12 mois précédents.

Chez les bovins :

il est principalement utilisé comme test de dépistage. Régulièrement, tous les sérums classés positifs par le test de rose bengale sont ensuite testés par la technique de fixation de complément ou l'ELISA ; il est très sensible chez les animaux vaccinés (Lefèvre et al., 2003).

IV. 2.2.2.4. Diagnostic sérologique et fiabilité de constat

La sérologie est une technologie standard pour la surveillance épidémiologique de la brucellose. Cependant, des réactions croisées des espèces de *Brucella* avec d'autres bactéries Gram négatives telles *Yersinia entérocolitica* O : 9, *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O : 157, *Salmonella urbana* group N, *Vibrio cholerae* et *Stenotrophomonas maltophilia* constituent une limite importante. Les résultats sérologiques faux-positifs provoqués par *Y. entérocolitica* O : 9 peuvent affecter jusqu'à 15% des troupeaux de bovin dans les régions indemnes de brucellose, générant en effet, des coûts additionnels considérables pour les programmes de surveillance (Muñoz et al., 2005). Néanmoins, ils concernent particulièrement les animaux jeunes (de 1 à 3 ans) et disparaissent le plus souvent rapidement (en moins d'un mois dans 60% des cas) (Gourreau et Bendali, 2008). Des résultats faux-négatifs étaient également observés lors de diagnostic sérologique de la brucellose. Comme la réponse anticorps dépend de l'étape de l'infection, les faux négatifs coïncident la plupart du temps avec la phase de collection des échantillons (Carpenter, 1975). Leal-Klevezas et al. (2000) atteste que des quantités discernables d'anticorps ne sont pas enregistrées pendant les 12-16 premiers jours après inoculation artificielle des chèvres avec *Brucella abortus*. D'autre part, quand la maladie devient chronique, le titre d'anticorps pourrait chuter à un niveau indétectable qui est particulièrement le cas des organismes intracellulaires comme les *Brucella*. L'infection latente sans séroconversion complique ce problème en particulier chez les animaux pré-pubères (Tittarelli et al., 2007). En effet, dans le but de comparer la valeur diagnostic de différents tests, sur 1966 sérums bovins, Samaha et al. (2008) décèlent des taux de positivité à la brucellose de 5,44% à l'EAT, 4,98% au RBT, 4,73% à la SAT et 4,48% au rivanol test. Les taux retrouvés reflètent l'index de performance, la sensibilité et la spécificité des tests utilisés, dont les valeurs rapportées en littérature sont présentées sur le tableau 2.

Tableau 2 : Sensibilité, spécificité et index de performance des tests sérologiques contre la brucellose bovine (Nielson, 2002)

Test	Sensibilité %	Spécificité %	Index de performance
SAT	29.1-100	99.2-100	129.1-200
EAT	75.4-99.9	90.6-100	174.3-199.7
RIV	50.5-100	21.9-100	108.7-200
2-ME	56.2-100	99.8-100	156.2-200
FC	23.0-97.1	30.6-100	123.0-197.5
PCFIA	92.5-100	48.6-69.9	140.6-168.0
IELISA	92.5-100	90.6-100	190.9-200
CELISA	97.5-100	99.7-99.8	197.3-199.8
FPA	99.0-99.3	96.9-100	195.9-199.3

IV.3. Traitement

Chez l'homme : les recommandations de l'OMS publiées 1986, suggèrent l'utilisation du doxycycline, 100 mg 2 fois /jour pendant 6 semaines combinée avec la rifampicine, 600/900mg/jour/voie orale pendant 6 semaines, ou la streptomycine, 1g/jour/IM pendant 2 à 3 semaines pour le traitement de la brucellose humaine. Autant, il est montré que l'efficacité de régime DOX-STR est nettement supérieure au régime DOX-RIF (Ariza et al., 2007). Outre, l'administration de la doxycycline pendant 6 semaines en combinaison avec la gentamicine pendant 7 jours, est associée à des taux de rechute comparables à ceux rapportés pour les régimes recommandés par l'OMS (Solera et al., 1997). Ainsi, la gentamicine (5mg/kg/jour, en injection journalière, 7 à 10 jours) est proposée comme alternative à la streptomycine (Young, 2002). Par ailleurs, les régimes contenant la fluoroquinolone peuvent être des solutions de rechange acceptables, néanmoins, en raison de son efficacité unique montrée contre les micro-organismes pathogènes respiratoires, il n'est pas recommandé l'utilisation courante des fluoroquinolones en traitement de brucellose (Falagas et Bliziotis, 2006 ; Pappas et al., 2006a ; Ariza et al., 2007). Du fait de risque de coloration permanente des dents, les tétracyclines sont classiquement contreindiqués chez l'enfant avant l'âge de 8 ans. En effet, la monothérapie à la doxycycline (100 mg 2 fois/jour pendant 6 semaines) est associée à des taux de rechute semblables au régime DOX-RIF recommandé par l'OMS. Une épreuve établie avec TMP-SMX utilisé pendant 45 jours a démontré un taux de rechute de 46% (Ariza et al., 2007, Maurin, 2005). Chez la femme enceinte, l'administration de cotrimoxasole seule ou en association avec la rifampicine est préconisée (Young, 2002 ; Khan

et al., 2001). Enfin, le traitement des formes focalisées de brucellose est basé sur l'administration des mêmes associations d'antibiotiques que pour la brucellose non focalisée, avec cependant une durée de traitement de 2 à 3 mois minimum à plus de 6 mois. Un traitement chirurgical de foyer est parfois nécessaire en association avec le traitement médical (Young, 2002).

Chez l'animal : généralement, le traitement des animaux infectés n'est pas tenté en raison du taux d'échec élevé de traitement, du coût et des problèmes liés au maintien des animaux infectés, tout en respectant les programmes d'éradication en vigueur (Walker, 2002).

IV.4. Prophylaxie

La meilleure prophylaxie collective de la brucellose humaine correspond au contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage, principalement des bovins, ovins et caprins. Ce contrôle est à la fois médical (vaccination) et sanitaire (dépistage et abattage des animaux infectés).

IV.4.1. Prophylaxie médicale

Toutes les tentatives de vaccinations humaines ont été soit inefficaces, soit dangereuses lorsqu'elles utilisaient les souches vaccinales animales (Freney et al., 2000). Cependant, la prophylaxie vaccinale repose sur l'utilisation de vaccin vivant atténués : *B. abortus* souche S19 ou la souche RB51 pour les bovins, *B. melitensis* souche Rev1 pour la vaccination des ovins et caprins (Maurin, 2005). L'infection des bovins par *B. melitensis* est particulièrement problématique car, les vaccins à *B. abortus* ne confèrent pas une protection efficace contre l'infection par *B. melitensis* et le vaccin Rev 1 n'est pas totalement évalué pour être utilisé chez les bovins (Corbel, 1997). En Algérie, aussi bien en milieu sain qu'en milieu contaminé, la vaccination par la souche S19 des vaches de 4 à 5 mois d'âge a été commencée en 1970 puis arrêtée en 1976 laissant ainsi, la place chez les bovins à la prophylaxie sanitaire (Lounes, 2007). Cependant, un programme de vaccination des ovins et des caprins au vaccin Rev 1 est mis en place en 2006 dans les wilayas de : Tébessa, Biskra, M'Sila, Laghouat, Khenchela, Djelfa, Médéa, Oum El Bouaghi, Tiaret et Ghardaïa (DSV, 2010).

IV.4.2. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie de la brucellose humaine repose d'une part sur la lutte contre la maladie animale par la surveillance sérologique des animaux d'élevage avec abattage des animaux séropositifs et, d'autre part, sur les mesures d'hygiène alimentaire (produits laitiers) et individuelle pour les personnes exposées (Freney et al., 2000). Ainsi, chez les animaux, tous les plans de lutte devant mener à l'éradication de la brucellose bovine, sont basés sur les deux principes suivant, assainissement des cheptels infectés et protection des cheptels indemnes, l'unité fonctionnelle de la lutte contre la brucellose est le troupeau (Lefèvre et al., 2003).

IV.4.2.1. Protection des cheptels sains

La brucellose est une maladie animale réputée légalement contagieuse quelle qu'en soit la forme. En effet, la déclaration des cas d'avortement, le dépistage systématique et le contrôle de mouvement des animaux sont des mesures primordiales pour la protection des cheptels indemnes. Ainsi, seuls les animaux issus de cheptels officiellement indemnes sont admis à transhumer ou à être introduits temporairement ou définitivement dans un autre cheptel. Par ailleurs, les animaux faisant l'objet d'une transaction commerciale doivent être soumis à un contrôle sérologique. Autant, ils doivent être accompagnés du document sanitaire officiel précisant le statut du cheptel d'origine (Gourreau et Bendali., 2008 ; Stringer et al., 2008).

IV.4.2.2. Assainissement des cheptels infectés

Les exploitations infectées, identifiées lors de la surveillance, lors d'un contrôle d'introduction ou à l'occasion d'un avortement, sont placées sous surveillance des services vétérinaires. Un abattage total ou partiel, un nettoyage et une désinfection des locaux et du matériel destiné à l'usage des animaux sont entrepris sous la surveillance des services vétérinaires. Une enquête épidémiologique est mise en œuvre pour déterminer la source de l'infection et les conditions dans lesquelles l'infection brucellique s'est propagée à l'élevage. Enfin, un vide sanitaire d'au moins deux mois doit être appliqué sur les pâtures contaminées (Gourreau et Bendali, 2008).

IV.5. Stratégies de contrôle de la brucellose

Diverses stratégies doivent être adoptées, séparément ou conjointement pour le contrôle puis l'éradication des brucelloses animales. Ainsi, trois possibilités sont recommandées : a) la vaccination généralisée de toute la population animale réceptive ; b) une combinaison de l'abattage des animaux reconnus atteints (dépistage/abattage) et de la vaccination sélective limitée à un groupe d'âge (jeunes) donné ou à une zone du pays, en fonction du niveau de prévalence. Enfin, c) prophylaxie exclusivement sanitaire (dépistage et abattage avec indemnités, des animaux reconnus infectés ou exposés) lorsque le taux de prévalence est inférieur à 1% (Lefèvre et al., 2003 ; Carter et al., 2004 ; Benkirane, 2001). Le choix d'une stratégie de lutte dépend d'un certain nombre de considérations dont, la prévalence de la maladie chez les différentes espèces animales et chez l'homme au moment du démarrage du programme ; la structure de l'élevage et son mode de conduite ; la capacité des Services vétérinaires à assurer le suivi permanent de l'état de la maladie et à contrôler les mouvements de bétail ; la prise de conscience ou non, par les décideurs politiques, de la nécessité d'un programme de lutte ininterrompu et mené sur de nombreuses années, voire plusieurs décennies ; les ressources financières disponibles et la capacité de mobilisation de ressources supplémentaires ; la coordination et la collaboration entre le ministère de la Santé et celui de l'Agriculture dans le développement d'une stratégie, l'échange d'information et la mobilisation des ressources et enfin, la participation la plus large possible de la communauté des éleveurs, qui doivent être convaincus, avant le lancement d'un programme de lutte contre la maladie, de l'intérêt de cette entreprise (Benkirane, 2001).

Partie experimentale

1 introduction :

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme, c'est une zoonose de répartition mondiale qui serait responsable de plus d'un demi-million de nouveaux cas par an. Elle sévit dans la région méditerranéenne surtout en milieu rural. L'existence de la brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle elle provoque de lourdes pertes économique malgré un programme de lutte basé sur une prophylaxie sanitaire depuis plus de dix ans.

2 objectifs :

Le travail représente une étude rétrospective de la brucellose humaine et bovine dont le but était de décrire l'évolution de la brucellose humaine et bovine en Algérie (48 wilaya) sur une période de 15 ans (2000-2015).

3 matériels et méthodes :

3.1 récolte d'informations :

Il s'agissait d'une étude nationale de tous les cas de brucellose humaine recensés en Algérie durant la période 2000-2015 nous nous sommes adressés à l'Institut Nationale de Santé Publique (INSP) concernant la maladie chez l'homme.

3.2 Région d'étude :

Notre étude est réalisée au niveau de l'Algérie un pays du sud de la méditerranée, au nord-ouest de l'Afrique et au centre du Maghreb. Il est le premier plus grand pays d'Afrique en superficie, avec un territoire de 2.381.740 km² dont 3% de terres cultivables et 85% de désert sur le plan administratif, l'Algérie est divisée en 48 wilayas avec 39,87 million d'habitants en 2015.

4 : Résultat :

4.1 : Brucellose humaine :

4.1.1 Évolution des cas de la brucellose humaine dans le temps :

Le taux d'atteint de la brucellose humaine en Algérie varie d'une année a une autre, nous évaluent l'évolution de ce taux de l'année 2000 a 2015 mentionnée dans le tableau (3) et la figure (6)

Tableau 3: évolution des cas de la brucellose humaine en Algérie de l'année 2000 a 2015

Année	Nombre de cas déclaré
2000	3933
2003	2783
2004	3524
2005	8032
2006	7812
2007	7733
2008	5056
2009	6655
2010	10014
2011	6123
2012	4500
2014	5533
2015	6453

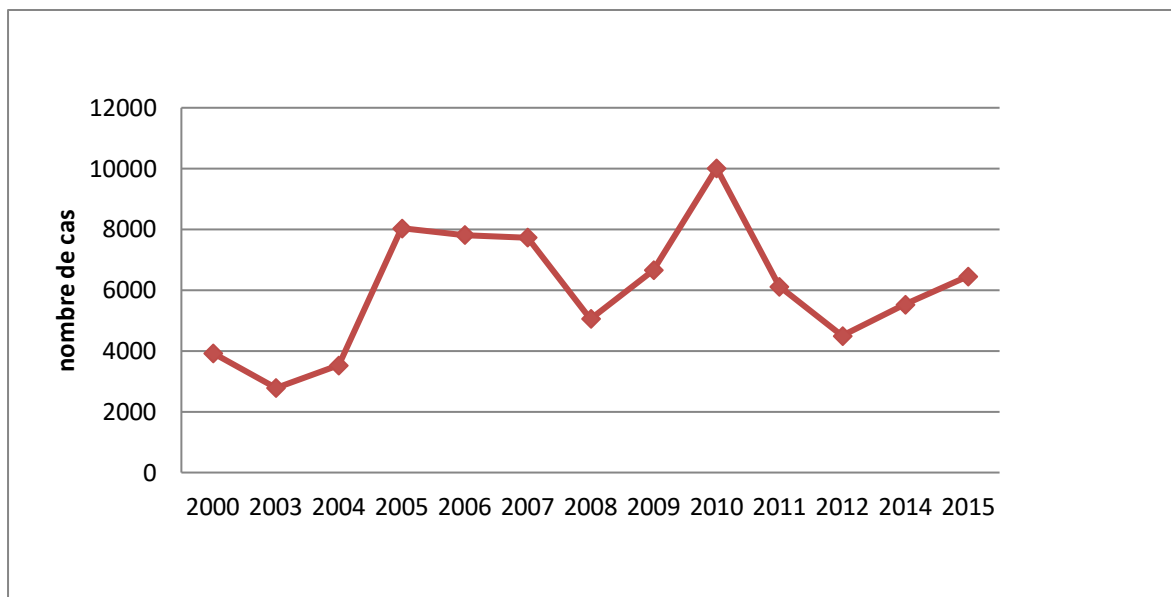


Figure 6: évolution des cas de la brucellose humaine en Algérie de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau 3 et la figure 6 nous avons constaté que le nombre des cas en 2000 était bas a raison de 3933 cas, une augmentation marquée a été observé en 2005 avec un pic de 8032 cas, Le nombre des cas déclarer est diminué en 2008 avec 5056 cas une augmentation très marqué qui a révélé que le nombre des cas en 2010 été le plus important avec un pic de 10014 cas, une chute importante annoncé avec 4500 cas en 2012 et de nouveau le nombre des cas augmente avec un pic de 6453 cas en 2015

4.1.2. Répartition des cas par Wilaya :

Parmi les 48 willayas de l'Algérie nous avons décelé que certaines communes sont très atteintes par contre d'autres sont moyennement ou très peut atteintes.

Tableau 4_ : Répartition des cas de la brucellose humaine selon les wilayas de l'Algérie de l'année 2000 a 2015:

numéro	Willaya	Nombre de cas	numéro	Willaya	Nombre de cas
1	Adrar	15	25	Constantine	106
2	Chlef	16	26	Médéa	888
3	Laghouat	7216	27	Mostaganem	26
4	Oum El Bouaghi	1180	28	M'Sila	10453
5	Batna	434	29	Mascara	108
6	Béjaïa	44	30	Ouargla	141
7	Biskra	5498	31	Oran	121
8	Béchar	4131	32	El-Bayadh	5122
9	Blida	43	33	Illizi	1
10	Bouira	484	34	Bord-Bou-Arréridj	549
11	Tamanrasset	1	35	Boumerdès	15
12	Tébessa	7659	36	El-Taref	36
13	Tlemcen	2112	37	Tindouf	4
14	Tiaret	1146	38	Tissemsilt	134
15	Tizi Ouzou	93	39	El Oued	956
16	Alger	101	40	Khenchela	3390
17	Djelfa	14399	41	Souk Ahras	187
18	Jijel	6	42	Tipaza	11
19	Sétif	907	43	Mila	218
20	Saida	2129	44	Aïn Defla	253
21	Skikda	23	45	Naâma	2736
22	Sidi Bel Abbes	1733	46	Aïn Témouchent	820
23	Annaba	20	47	Ghardaïa	2349
24	Guelma	116	48	Relizane	21

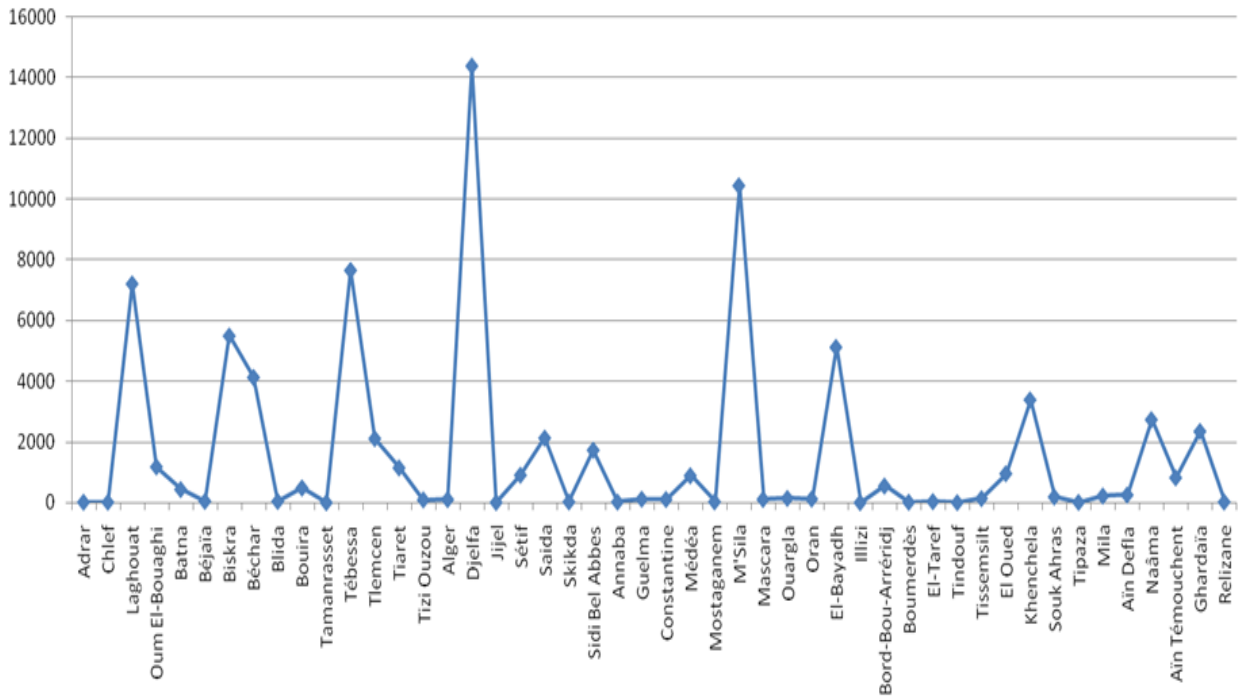


Figure 7: Répartition des cas de la brucellose humaine selon les wilayas de l'Algérie de l'année 2000 à 2015

D'après le tableau (4) et la figure (7) nous avons remarqué que le nombre de cas est très élevé dans les wilayas de Djelfa avec 14399 cas suivi successivement de M'Sila avec 10453 cas, le nombre de cas est élevé dans les wilayas de Tébessa avec 7659 cas, Laghouat 7216 cas, Biskra 5498 cas, El Bayadh 5122 cas, Béchar 4131 cas, pour les autres wilayas on a enregistré des cas beaucoup plus moins élevés, le nombre de cas dans certains Wilaya est arrivé à 1 cas .

4.1.3 Distribution des cas de la brucellose humaine avec plus de 4000

cas :

On a constaté qu'on a 7 wilayas avec plus de 4000 cas de brucellose humaine enregistré en Algérie de l'année 2000 à 2015, Djelfa avec 14399 cas, M'Sila 10453 cas, le Tébessa 7659 cas, Laghouat 7216 cas, Biskra 5498 cas, El Bayadh 5122 cas, Béchar 4131 cas.

4.1.3.1 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de Djelfa de 2000 a 2015

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre ; nous avons évalué l'évolution de cette dernière de 2000 au 2015

Tableau 5: Distribution des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Djelfa de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	532	135	147	570	1346	1767	1350	1386	2384	1178	811	1303	1490



Figure 8: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Djelfa de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau (5) et la figure (8) nous avons remarquées une variation de nombre de cas d'une année a une autre dans la Wilaya de Djelfa ce nombre a dépassé les 1000 cas a partir de l'année 2006 jusqu'à l'année 2011 avec un pic de 2384 cas en 2010, puis une diminution en 2012 avec 811 cas, et deux pics consécutif, en 2014 avec 1303 cas et 2015 avec 1490 cas. Son nombre le plus faible a été enregistré durant les années 2000 jusqu'à 2005 ou il a atteint 135 cas en 2003.

4.1.3.2 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de M'Sila de 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluent l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015

Tableau 6: Distribution des cas de la brucellose humaine dans la willaya de M'Sila de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	966	363	829	2164	1695	1274	644	598	559	257	406	316	382

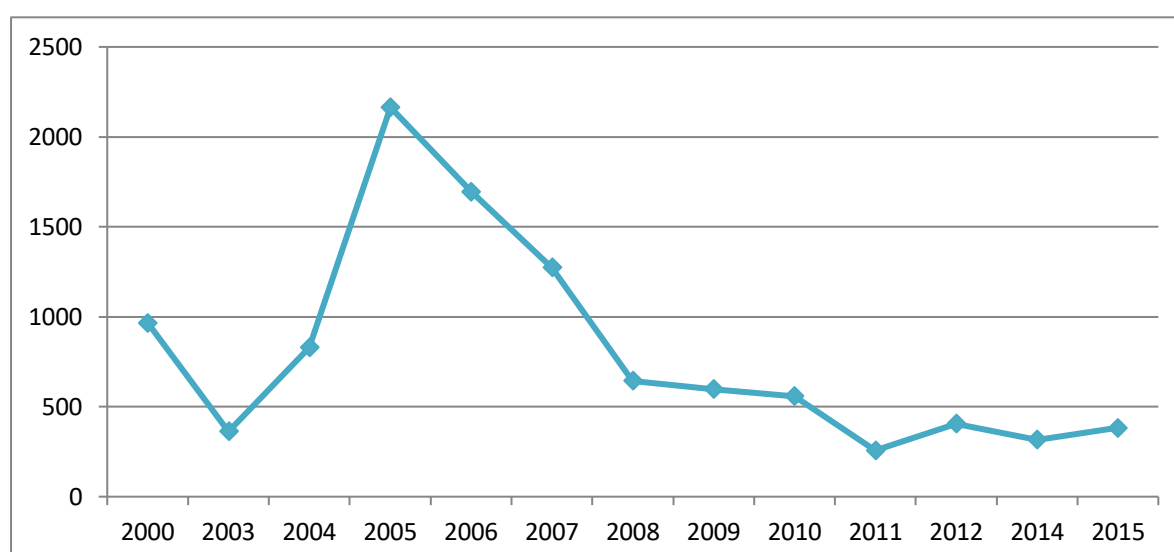


Figure 9 : Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de M'Sila de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau (6) et la figure (9) nous avons remarqué que le nombre de cas a dépassé les 1000 a partir de l'année 2005 au 2007 avec un pic très élevés de 2164 cas en 2005. Ce nombre a été beaucoup moins élever durant les autre années, le plus faible a été enregistré en 2011 avec 257 cas.

4.1.3.3 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de Tébessa de 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluent l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015

Tableau 7: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Tébessa de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	727	413	602	1495	1155	644	357	218	280	369	226	530	643

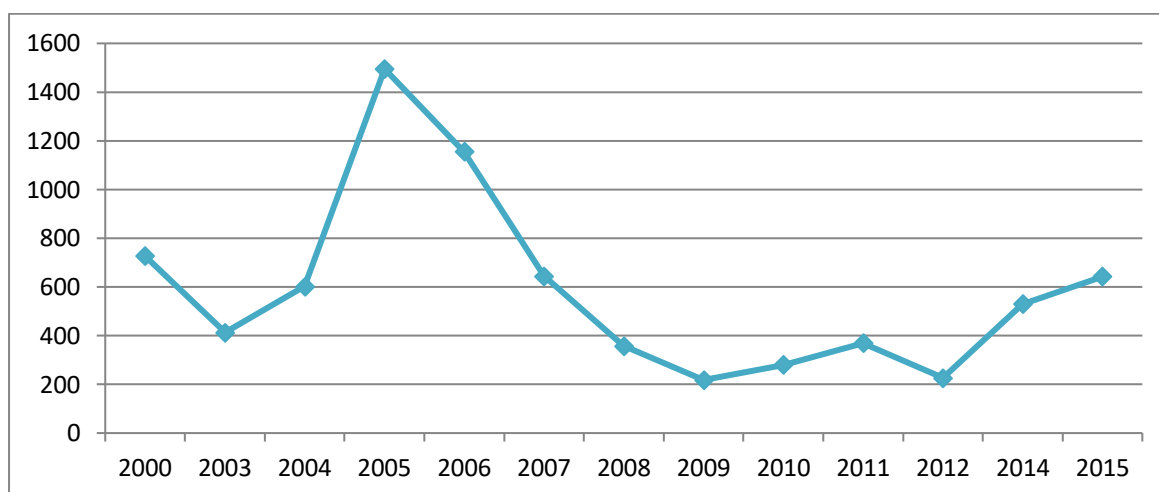


Figure 10: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Tébessa de l'année 2000 a 2015

Les variations de la brucellose humaine selon les années relatée dans le tableau (7) et la figure (10) dans la Wilaya de Tébessa marquent son pic en année 2005 avec 145 cas, alors que son atteinte faible a été enregistrée en année 2012 avec 226 cas.

4.1.3.4 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de Laghouat de l'année 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluent l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015.

Tableau 8: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Laghouat de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	198	179	282	670	897	1134	185	575	764	724	542	660	424

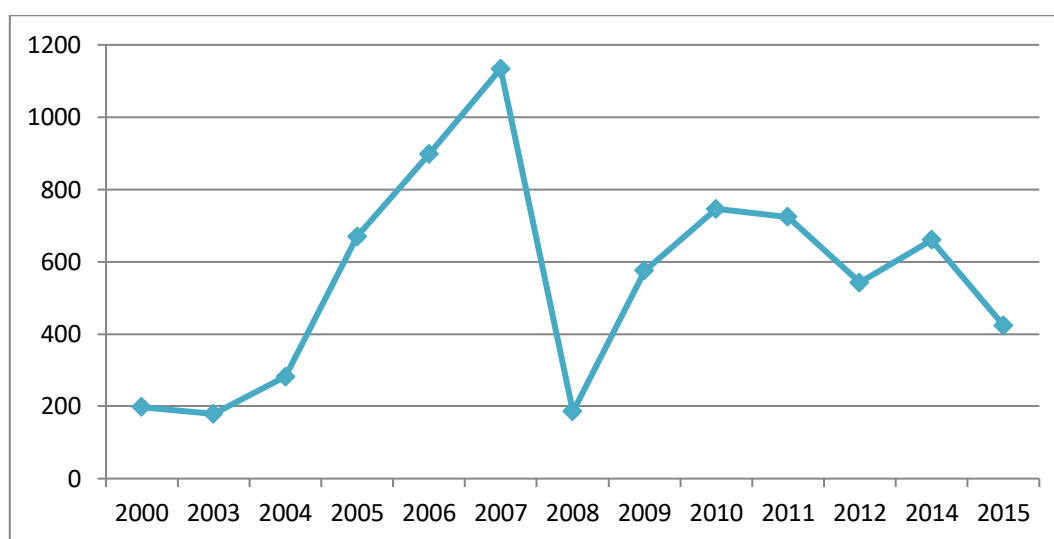


Figure 11: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Laghouat de l'année 2000 a 2015

Les variations de la brucellose humaine selon les années relatée dans le tableau (8) et la figure (11) dans la Wilaya de Laghouat marquent son pic en année 2007 avec 1134 cas, une chute remarquable a été enregistré en 2008 avec 185 cas.

4.1.3.5 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de Biskra de 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluent l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015

Tableau 9: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Biskra de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	709	188	284	693	368	494	299	405	584	377	315	366	416



Figure 12: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de Biskra de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau (9) et la figure (12) nous avons remarqué une variation de nombre de cas enregistré d'une année a une autre dans la Wilaya de Biskra, trois pic sont constaté en année 2000, 2005 et 2010 avec respectivement 709 cas, 693 cas, et 584 cas, son nombre le plus faible a été enregistré en 2003 avec 188 cas.

4.1.3.6 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya d'El Bayadh de l'année 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluent l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015.

Tableau 10: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la wilaya de El Bayadh de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	41	32	8	58	88	172	242	385	2100	599	508	368	521

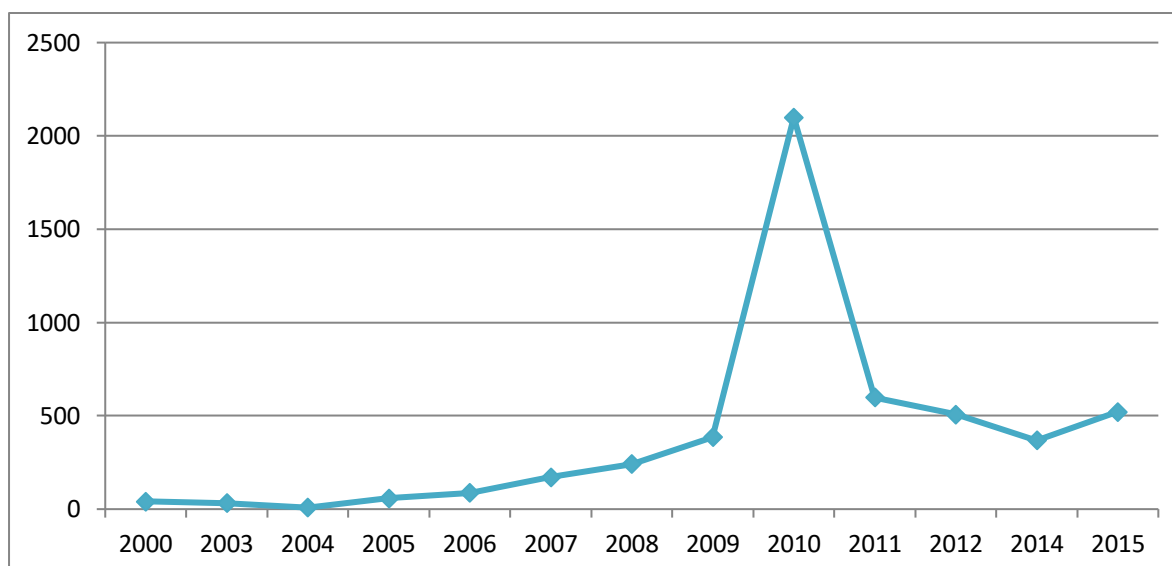


Figure 13: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de el Bayadh de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau (10) et la figure (13) nous avons remarqué que le nombre des cas est très faible de l'année 2000 a 2005, son nombre le plus faible été en 2004 avec 8 cas, ce dernier augmente a partir de 2005 pour qu'il atteint un pic très marqué de 2100 cas en 2010, il chute une autre fois en 2011 a 599 cas et ne dépasse pas les 521 cas en 2015.

4.1.3.6 l'évolution de la brucellose humaine dans la wilaya de Béchar de l'année 2000 a 2015 :

Le nombre de cas de la brucellose humaine varie d'une année a une autre nous évaluons l'évolution de cette dernière de l'année 2000 au 2015.

Tableau 11: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Béchar de l'année 2000 a 2015

Année	2000	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2014	2015
Nombre de cas	36	14	72	33	66	130	305	873	829	468	442	412	451

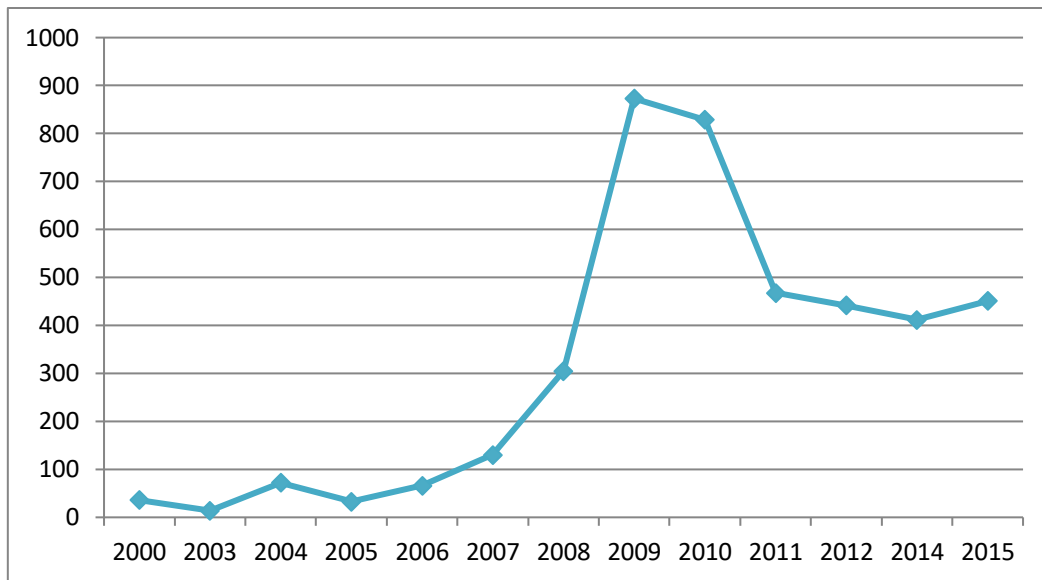


Figure 14: Répartition des cas de la brucellose humaine dans la willaya de Béchar de l'année 2000 a 2015

D'après le tableau (11) et la figure (14) nous avons remarqué que le nombre des cas est très faible de l'année 2000 a 2006, son nombre le plus faible été en 2003 avec 14 cas, ce dernier augmente a partir de 2005 pour qu'il atteint un pic de 873 cas en 2009, il chute une autre fois en 2011 a 468 cas il augmente légèrement a 521 cas en 2015.

5. discussion

1) Evolution dans le temps :

Le nombre de cas déclarés en Algérie au cours des années (2000-2015) est très important ; 78151 cas surtout en 2010 avec 100014 cas pourrait être expliqué par l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les zones rurales, la consommation de lait crus, et le contact avec les animaux infectés.

A Travers le territoire national, les cas de brucellose déclarés varient d'une région à l'autre. Une étude rétrospective menée au niveau de l'institut national de santé publique d'Alger (INSP) a révélé que le nombre de cas le plus élevé a été enregistré en année 2010 avec 10014 cas (**Institut national de santé publique d'Alger**).

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 selon les Wilaya :

La répartition de la brucellose humaine montre que la wilaya de Djelfa est la plus touchée par la brucellose avec 14399 cas en 16 ans, tandis que dans d'autres Wilaya la maladie est presque absente 1 cas à Illizi et Ain-Temouchent, et moins de 10 cas à Jijel et Tindouf avec respectivement 6 cas, 4 cas (**Institut national de santé publique d'Alger**)

3 les wilayas les plus touchés :

Nous avons constaté que les wilayas les plus touchées en Algérie par la brucellose humaine ; sont les wilayas connues par leurs vastes zones rurales ; où il y a un grand nombre d'animaux d'élevage. Par le fait de la transmission de cette zoonose entre l'animal et l'homme. Les différents programmes de lutte mis en place par les services vétérinaires n'ont pas encore donné leurs fruits car ils ne sont pas appliqués à cause des contraintes rencontrées sur terrain. La réflexion à un programme plus adapté à la réalité de nos élevages avec la participation de tous les acteurs rentrant en jeu est nécessaire à la réussite dans le contrôle de ce fléau, (Ruminant Research, 62, (2006)). La réussite du contrôle ou de l'éradication

d'une maladie est à la fois une science et un art. La part scientifique inclut la connaissance de la maladie, et la part artistique repose sur l'habilité à estimer réellement le problème, à identifier les facteurs qui influencent le déroulement de la campagne, à la sélection des mesures appropriées pour la situation existante et finalement à orchestrer l'application des connaissances scientifiques d'une manière acceptable pour les différents groupes de spécialistes intéressés (Minas, A., 2006)

CONCLUSION

Conclusion :

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 dont, 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 en Algérie montre qu'au cours de cette période (2000-2015), le nombre des cas le plus élevé a été enregistré en 2010 soit 10014 cas. La distribution spatiale a montré que parmi les 48 Willaya de l'Algérie, les willayas les plus touchées sont en nombre de sept, Djelfa avec 14399 cas suivis respectivement de M'silla, Tébessa, Laghouat, Biskra, Bayadh, et Béchar. 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.

Références bibliographiques

1. Abadia, G., & Picu, C. (2005): Zoonose d'origine professionnelle, EMC-Toxicologie Pathologie 2, 163-177
2. Acha, N.P., Szyfres, B. (2003): Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, third ed., vol. 1. Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC
3. Agasthya, A. S., Isloor, S., and Prabhudas, K. (2007): Brucellosis in high risk group individuals Indian. J. Med. Microbiol. 25, 28-31
4. Alcina, V., Carvalho, Neta, Juliana P.S. Mol, Mariana N. Xavier, Tatiane A. Paixão, Andrey, P., Lage, Renato, L. Santos. (2010): Review Pathogenesis of bovine brucellosis, The Veterinary Journal 184, 146-155
5. Al-Majali, A.M., Talafha, A.Q., Abaneh, M.M., Anabneh, M.M. (2009): Seroprévalence and risk factors for bovine brucellosis in Jordan, J.Vet. Sci. 10 (1), 61-65
6. Al-Talafhah, A.H., Lafi, S.Q., Al-Tarazi, Y. (2003): Epidemiology of ovine brucellosis in Awassi sheep in Northern Jordan. Prev. Vet. Med. 60, 297-306
7. Alton, G.G., Jones, L.M., Angus, R.D., Verger, J.M. (1988): Techniques for brucellosis laboratory. Institut national de recherche agronomique, Paris
8. Ariza, J., Bosilkovski, M., Cascio, A., Colmenero, J.D., Corbel, M.J., et al. (2007): Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med 4(12): e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317
9. 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. & Moriyon, I., Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR18 0JA England chapter 16 p336
10. Beheshti. S., Rezaian, G. R., Azad, F., Faghiri, Z., Taheri, F. (2010): Seroprevalence of Brucellosis and Risk Factors Related to High Risk Occupational Groups in Kazeroon, South of Oran, www.thejjoem.com, Vol 1, Number 2
11. Benhabyles, N. (1992) : La brucellose en Algérie situation épidémiologique, R.E.M. N°3, INSP

12. Benkirane, A. (2001): Surveillance épidémiologique et prophylaxie de la brucellose des ruminants: l'exemple de la région Afrique du Nord et Proche-Orient, Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz. 20 (3), 757-767
13. Bernués, V., Manrique, E., Maza, M.T. (1997): Economic evaluation of bovine brucellosis and tuberculosis eradication programmes in a mountain area of Spain, Preventive Veterinary Medicine ; 30 : 137-149
14. Bikas, C., Jelastopulu, E., Leotsinidis, M. & Kondakis, X. (2003): Epidemiology of human brucellosis in a rural area of north-western Peloponnese in Greece, European Journal of Epidemiology 18: 267-274
15. Boualem, B.H., Belkadi, S. A., Benadbella, A. (2009) : Thème zoonose : La prise en charge de la brucellose rurale, Elsevier Masson France, Médecine des maladies infectieuses, 39- S68
16. Bousseray, N. (1984): infection du placenta de la souris par *Brucella* pathogénie et immunité, Devlop. Biol. Standard., Vol. 56, (S. Karger, Basel), 283-293
17. Bousseray, N., Plommet, M. et De Rycke, J. (1982): Evolution de l'infection de la souris par *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* et *Brucella suis* vers l'état chronique et guérison, Ann. Rech.Vét. 13, 2, 153-161
18. Brisabois, A., Lafarge, V., Brouillaut, A., de Buyer, M.L., Collette, C., Garin-Bastuji, B., Thorel, M.F. (1997): Pathogenic micro-organisms in milk and dairy products: the situation in France and in Europe. Rev. Sci.Tech. 16, 452-471
19. Buchanan, T.M., Faber, L.C. (1980): 2-Mercaptoethanol *Brucella* agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. J. Clin. Microbiol. 11, 691-693.
20. Bulletin sanitaire vétérinaire, 2010, DSV
21. Carip, C. (2008) : Microbiologie Hygiène : Bases microbiologiques de la diététique, éd. Lavoisier, Paris, pp 65-67
22. Carpenter, P. L (1975): Immunology and serology. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company.
23. Carter, G. R., & Wise, D. J. (2004) : Essentials of Veterinary Bacteriology and Mycology, 6th Ed, Ed Blackwell publishing company, pp : 107

24. Chain, P.S., Comerci, D.J., Tolmasky, M.E., Larimer, F.W., Malfatti, S.A., Vergez, L.M., Agüero, F., Land, M.L., Ugalde, R.A., & Garcia, E. (2005): Whole-genome analyses of speciation events in pathogenic *Brucellae*. *Infect. Immun.* 73, 8353-8361
25. Chantal, J., Bessiere, M. H., Le Guenno, B., Magnaval, J. F., & Dorchies, P. (1996): Serologic screening of certain zoonoses in the abattoir personnel in Djibouti. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 89, 353-357
26. 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
27. Colmenero, J.D., Reguera, J.M., Martos, F., Sanchez-Mora, D., Delgado, M., Causse M., Martin-Farfan, A., Juarez, C. (1996): Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 75:195-211
28. Colmenero-Castillo J.D., Cabrera-Franquelo F.P., Hernandez- Marquez S., Reguera-Iglesias J.M., Pinedo-Sanchez A. & Castillo-Clavero A. M. (1989) : Repercusión socioeconómica de la brucelosis humana. *Rev. Clín. Esp.* 185 (9), 459-463
29. Comité mixte FAO/OMS d'expert de brucellose (1986) : Sixième rapport, OMS- Genève, 145p
30. Corbel, M.J. (2006): Brucellosis in humans and animals, WHO/CDS/EPR/7 p 7-20
31. Corbel, M.J., 1997. Brucellosis an overview. *Emerg. Infect. Dis.* 3, 213-221.
32. De Guillome, L. (2007) : Étude comparative des différentes techniques de diagnostic des métrites chroniques chez la vache, thèse pour le doctorat vétérinaire, École Nationale Vétérinaire d'Alfort-France, 102p
33. De Massis, F., Di Girolamo, A., Petrini, A., Pizzigallo, E., Giovannini, A. (2005): Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997-2002. *Clin. Microbiol. Infect.* 11, 632-636
34. Déchicha, A. (2003) : Séroprévalence des agents abortifs dans les élevages bovins laitiers de la wilaya de Blida, Mémoire pour l'obtention de diplôme de magister en science vétérinaires, Université Saad Dahleb-Blida, pp
35. Delafosse, A., Goutard, F., Thébaud, E. (2002): Epidémiologie de la tuberculose et de la brucellose bovine des bovins en zone périurbaine d'Abéché. *Tchad. Rev. Elev. Med. Vét. Pays Trop.* 55, 5-13

36. DeVecchio, V.G., Kapatral, V., Redkar, R.J., Patra, G., Mujer, C., Los, T., Ivanova, N., Anderson, I., Bhattacharyya, A., Lykidis, A., Reznik, G., Jablonski, L., Larsen, N., D'Souza, M., Bernal, A., Mazur, M., Goltsman, E., Selkov, E., Elzer, P.H., Hagius, S., O'Callaghan, D., Letesson, J.J., Haselkorn, R., Kyripides, N., Overbeek, R. (2002) : The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 99, 443-448
37. Doganay, M., & Aygen B. (2003): Human brucellosis: an overview, Int. J. Infect. Dis. 7, 173-182.
38. Dohoo, I., Martin, W., Stryhn, H. (2003): Veterinary Epidemiologic Research. AVC Inc, Charlottetown, PP. 35-42
39. Domanech, J., Lucet, P. & Grillet, C. (1980): La brucellose bovine en Afrique centrale : Méthodes d'enquête utilisables en milieu tropical, Rev. Elev. Méd. Vét. Pays trop. 33(3),271-276
40. Dornand, J., Gross, A., Lafont, V., Liutard, J., Oliaro, J., Liutard, J.P. (2002): The innate immune response against *Brucella* in humans, Veterinary Microbiology 90, 383-394
41. El-Ansary, E. H., Mohammed, B. A. Hamad, A. R. & Karom, A. G. (2001): Brucellosis among animals and human contacts in eastern Sudan. Saudi Med. J. 22, 577-579
42. Espinosa, B. J., Chacaltana, J., Mulder, M., Pía Franco, M., Blazes, D. L., Gilman, R.H., Smits, H.L., & Hall, E.R. (2009): Short Report: Comparison of Culture Techniques at Different Stages of Brucellosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 80(4), pp. 625-627
43. Falagas, M.E., Bliziotis, I.A. (2006): Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. Antimicrob Agents Chemother 50: 22-33
44. Fayomi, B., Laudat, P., Audurier, A., & Zohoum, I. (1987): Human brucellosis in Benin: results of serological survey among exposed Workers. Med. Trop. (Mars) 42, 145-148.
45. Foldi, J., Kulcsar, M., Pecs, A., Huyghe, B.C., Lohuis, J.A., Cox, P., Huszenicza, G. (2006): Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. Anim. Reprod. Sci. 96 (3-4), 265-81
46. 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. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 57, 2688-2693

47. Freney, J. ; Renaud, F. ; Hansen, W., & Bollet, C. (2000): Précis de bactériologie clinique, Editions ESKA, Paris, pp : 1413-1420
48. Fretin, D., Fauconnier, A., Kohler, S., Halling, S., Leonard, S., Nijskens, C., Ferooz, J., Lestrade, P., Delrue, R.M., Danese, I., Vandenhoute, J., Tibor, A., DeBolle, X., Letesson, J.J. (2005): The sheathed flagellum of *Brucella melitensis* is involved in persistence in a murine model of infection. *Cell Microbiol.* 7, 687-698
49. Garin Bastuji, B. (2003): Maladies légalement contagieuses ; la brucellose ovine et caprine, le point vétérinaire, N° 235
50. Glynn, M.K., & Lynn, T.V. (2008): Brucellosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233, 900-908
51. Gourreau et Bendali, F. (2008) : Manuel pratique de Maladies des Bovins, 4^{ème} édition, France agricole, pp 80-82
52. Gulay Sain Guven., Banu Cakir., Gul Oz Mine Durusu Tanriover., Ercan Turkmen Tumay Sozen. (2006): Could remembering the prozone phenomenon shorten our diagnostic journey in brucellosis, A case of *Brucella* spondylodiscitis, *Rheumatol. Int.* 26: 933-935
53. Halling, S.M., Peterson-Burch, B.D., Bricker, B.J., Zuerner, R.L., Qing, Z., Li, L.L., Kapur, V., Alt, D.P., Olsen, S.C. (2005): Completion of the genome sequence of *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *J. Bacteriol.* 187, 2715-2726
54. Hanzen, Ch. (1999) : Propédeutique et pathologies de la reproduction de la femelle « Gestion de la reproduction », 2^{ème} doctorat en médecine vétérinaire, Liège-Belgique pp.
55. Institut National de Santé Publique Algérie, 2007, Relevé épidémiologique annuel, Vol XVIII
56. Jaber, L., Dahan, S., & Harari, I. (1999): Control of brucellosis in Talbe: multi-central collaboration. *Harefuah* 137, 454-456.
57. Jean, B. (1996) : Méthodes statistiques : Médecine et Biologie, éd : ESTEM, édition INSERM pp 348
58. Kahn, C.M., B.A., M.A. (2008): Le Manuel Vet Merk, 3th ed. Edition Merck & Co., INC. p 1110-1159
59. Khan, M.Y., Mah, M.W., Memish, Z.A. (2001): Brucellosis in pregnant women. *Clin.*

Infect. Dis. 32: 1172-1177

60. Kubuafor, D.K., Awumbila, B., Akanmori, B.D. (2000): Seroprevalence of brucellosis in cattle and humans in the Akwapim-South district of Ghana: Public health implications. *Acta. Trop.* 76, 45-48
61. Leal-Klevezas, D. S., Martínez-Vázquez, I. O., García-Cantú, J., López-Merino, A. & Martínez-Soriano, J. P. (2000): Use of polymerase chain reaction to detect *Brucella abortus* biovar 1 in infected goats. *Vet. Microbio.* 75:91-97
62. Leal-Klevezas, D. S., Martínez-Vázquez, I. O., López-Merino, A. and Martínez-Soriano, J. P. (1995): Single-step PCR for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. *J. Clin. Microbiol.* 33:3087-3090
63. Lefèvre, P.C., Blancou, J. & Chermette, R. (2003) : Principales maladies infectieuses et parasitaire du bétail, Europe et régions chaudes, Tome 2, Maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaire, Edition Lavoisier, Paris, London, New York, 867-868
64. Lopez-Goni, I. & Moriyon, I. (2005): *Brucella* : Molecular and cellular biology, Ed Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR18 0JA England
65. Lounès, N. (2007) : Séroprévalence de la brucellose animale dans la région centre et impact sur la santé publique, mémoire pour l'obtention de diplôme de magister en sciences vétérinaires, Université Saad Dahleb-Blida
66. Mantur, B.G. & Amarnath, S.K. (2008): Brucellosis in India-a review, *J. Biosci.* 33 (4), 539-547
67. Mantur, B.G. ; Amarnath, S.K., Shinde, R.S. (2007): Review of clinical and laboratory features of human brucellosis, *Indian Journal of Medical Microbiology*, 25 (3) : 188-202
68. Maurin, M. (2005) : La brucellose à l'aube de 21^{eme} siècle, *Médecine et Maladies infectieuses*, 35, 6-16
69. McDonald, W.L., Jamaludin, R., Mackereth, G., Hansen, M., Humphrey, S., Short, P., Taylor, T., Swingle, J., Dawson, C.E., Whatmore, A.M., Stubberfield, E., Perrett, L.L., Simmons, G. (2006): Characterization of a *Brucella* sp. strain as a marine-mammal type despite isolation from a patient with spinal osteomyelitis in New Zealand. *J. Clin. Microbiol.* 44, 4363-4370
70. Meneses, A., Epaulard, O., Maurin, M., Gressin, R., Pavese, P., Brion, J-P., Garin-Bastuji,

- B., Stahl, J-P. (2009) : Réactivation bactériémique d'une brucellose 70 ans après la primo- infection, Médecine et maladies infectieuses
71. Moreno, E., & Gorvel, J.P. (2005): Invasion, Intracellular Trafficking and Replication of *Brucella* Organisms in Professional and Non-Professional Phagocytes, In *Brucella : Molecular and cellular biology*, Ed Lopez-Goni, I. & Moriyon, I., Horizon Bioscience 32 Hewitts Lane Wymondham Norfolk NR18 0JA England chapter 14 p280-306
72. Muñoz, P. M., Marín, C. M., Monreal, D., González, D., Garin-Bastuji, B., Díaz, R., Mainar-Jaime, R. C., Moriyón, I. & Blasco, J. M. (2005): Efficacy of several serological tests and antigens for diagnosis of bovine brucellosis in the presence of false-positive serological results due to *Yersinia entérocolitica* O:9. Clin Diagn. Lab. Immunol. 12:141-151
73. Nielsen, K. (2002): Diagnostic of brucellosis by serology, *Veterinary Microbiology*, 90, 447-459
74. Office international des épizooties, (2005), Brucellose bovine, In Manuel terrestre, Chapitre 2.3.1 P 257-483, [http:// www. OIE. Int](http://www.OIE.Int)
75. O'Leary, S., Sheahan, M., & Sweeney, T. (2006): *Brucella abortus* detection by PCR assay in blood, milk and lymph tissue of serologically positive cows. *Res. Vet. Sci.* 81:170-176
76. Olsen, S. C., Thoen, C. O., and Cheville, N. F. (2004): *Brucella* : in Pathogenesis of Bacterial infections in animals, 3^{ed} edition, edited by, Gyles, G. L., Prescott, J. F., Songer, J. G., Thoen, C. O., Blackwell publishing, Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK. PP : 309-315
77. Pappas, G., & Papadimitriou, P. (2007): Challenges in *Brucella* bacteraemia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 30 (Suppl. 1), S29-31
78. Pappas, G., Christou, L., Akritidis, N., Tsianos, E. V. (2006a): Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs. *Clin. Microbiol. Infect.* 12: 823-825
79. Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., Tsianos, E.V. (2006b): The new global map of human brucellosis. *Lancet. Infect. Dis.* 6, 91-99
80. Parlevliet, J.M., Ytredal, U., Berenpas, D., Slaa, J.W., Bandsma, J., de Lange DMK. (2006): Prevalence of subclinical endometritis in Dutch dairy cows and its effect on fertility. *Reprod. Dom. Anim.*, 41(4), 259-382
81. Pascual, E., & Sivera, F. (2006) : Manifestations articulaires de la brucellose, *Revue du*

82. Paulsen, I.T., Seshadri, R., Nelson, K.E., Eisen, J.A., Heidelberg, J.F., Read, T.D., Dodson, R.J., Umayam, L., Brinkac, L.M., Beanan, M.J., Daugherty, S.C., Deboy, R.T., Durkin, A.S., Kobayashi, J.F., Madupu, R., Nelson, W.C., Ayodeji, B., Kraul, M., Shetty, J., Malek, J., Van Aken, S.E., Riedmuller, S., Tettelin, H., Gill, S.R., White, O., Salzberg, S.L., Hoover, D.L., Lindler, L.E., Halling, S.M., Boyle, S.M., Fraser, C.M. (2002): The *Brucella suis* genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 13148-13153
83. Plommet, M., & Plommet, A.M. (1988): Virulence of *Brucella*: bacterial growth and decline in mice, *Ann. Rech. Vét.*, 19, 65-67
84. Queipo-Ortuño, M. I., Colmenero, J. D., Muñoz, N., Baeza, G., Clavijo, E. & Morata, P. (2006): Rapid diagnosis of *Brucella* epididymo-orchitis by realtime polymerase chain reaction assay in urine samples. *J. Urol.* 176:2290-2293
85. Queipo-Ortuño, M. I., Colmenero, J. D., Reguera, J. M., García-Ordoñez, M. A., Pachón, M. E., Gonzalez, M. and Morata, P. (2005): Rapid diagnosis of human brucellosis by SYBR Green I-based real-time PCR assay and melting curve analysis in serum samples. *Clin. Microbiol. Infect.* 11:713-718
86. Quin, P.J., Markey, B.K. (2003): *Concise Review of Veterinary Microbiology*, Blackwell Science Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX 4 2DQ, UK, pp 52-55
87. Quin, P.J., Markey, B.K., Carter et Wise, M.E., Donnelly, W.J., & Leonard, F.C. (2002): *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, édition, Blackwell Science Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX 4 2DQ, UK, pp 162
88. Reguera, J.M., Alarcon, A., Miralles, F., Pachon, J., Juarez, C., Colmenero, J.D., (2003): *Brucella* endocarditis: Clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 22, 647-650
89. Robinson, A. (2003): Guidelines for coordinated human and animal brucellosis surveillance In *FAO ANIMAL PRODUCTION AND HEALTH PAPER 156*
90. Robson, J.M., Harrison, M.W., Wood, R.N., et al. (1993): Brucellosis: re-emergence and changing epidemiology in Queensland. *The Med. J. Aust.*, 159: 153-158
91. Rotz, L. D., Khan, A.S., Lillibridge, S. R. and et al. (2002): Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emer. Inf. Dis.*, 8:225-230

92. Ruiz-Mesa, J.D., Sanchez-Gonzalez, J., Reguera, J.M., Martin, L., Lopez-Palmero, S., Colmenero JD. (2005): Rose Bengal test: Diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin. Microbiol. Infect.* 11:221-225
93. Russo, G., Psquali, P., Nenova, R., Alexandrov, T., Ralchev, S., Vullo, V., Rezza, G., & Kantardjiev, T. (2009): Reemergence of human and animal Brucellosis, Bulgaria, *Emerging infectious diseases*. www.cdc.gov/eid, 15 No 2
94. Samaha Hassan, Tarek R. Mohamed, Ramadan M. Khoudair, Hossam M; Ashour (2009): Sérodiagnosis of brucellosis in cattle and humans in Egypt, *immunobiology* 214, 223-226
95. Samaha, H., Al-Rowaily, M., Khoudair, R.M., & Ashour, H. M. (2008): Multicenter Study of Brucellosis in Egypt, *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 12
96. Sangari, F.J., Seoane, A., Rodriguez. M.C., Agüero. J., Garcia Lobo, J.M. (2007): Characterization of the urease operon of *Brucella abortus* and assessment of its role in virulence of the bacterium. *Infect. Immun.*, 75, 74-80
97. Scholz, H. C., Nockler, K., Gollner, C., Bahn, P. and et al. (2009): *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. DOI 10.1099/ijs.0.011148-0
98. Scholz, H.C., Hubalek, Z., Sedlacek, I., Vergnaud, G., Tomaso, H., Al Dahouk, S., Melzer, F., Kampfer, P., Neubauer, H., Cloeckert, A., Maquart, M., Zygmunt, M.S., Whatmore, A.M., Falsen, E., Bahn, P., Gollner, C., Pfeffer, M., Huber, B., Busse, H.J., Nockler, K. (2008) : *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 58, 375-382
99. Schoonman, L. (2007): Epidemiology of leptospirosis and other zoonotic diseases in cattle in Tanzania and their relative risk to public health. PhD thesis, University of Reading, Reading, UK, pp. 98-102 (Abstract)
100. Seleem, M.N., Boyle, S.M., Sriranganathan, N. (2008): *Brucella*: a pathogen without classic virulence genes. *Vet. Microbiol.* 129, 1-14
101. Sergent, E., et Bories., Etude de la fièvre méditerranéenne dans le village de Klébir (Oran) en 1907. *Annales de l'Institut Pasteur*, In « recherches expérimentales sur

- la pathologie algérienne (microbiologie parasitologie), 1902-1909, (éd Sergent, E.) (1908),235-265
- 102.Sergent, E., Etude sur la fièvre méditerranéenne : recherches expérimentales en 1907. Annales de l'institut Pasteur, In recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie et parasitologie), 1902-1909 (éd Sergent, E.) (1908). pp 235-265
- 103.Sergent, E., Gillot, V. et Lemaire, G., Etude sur la fièvre méditerranéenne chez les chèvres algéroises en 1907. Annales de l'institut Pasteur In « recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie et parasitologie), 1902-1909, (éd Sergent, E.), (1908), 135-165.
- 104.Smits, H. L., and Culter, S. J. (2004): contribution of biotechnology to the control and prevention of brucellosis in Africa, *Afr. J. Biotechnol.* 3, 631-636
- 105.Sofian, M., Aghakhani, A., Velayati, A.A., Banifazl, M., Eslamifar, A., & Ramezani, A. (2008): Risk factors for human brucellosis in Iran: a case-control study, *International Journal of Infectious Diseases* 12, 157-161
- 106.Sohn, A.H., Probert, W.S., Glaser, C.A., Gupta, N., Bollen, A.W., Wong, J.D., Grace, E.M., & McDonald, W.C. (2003): Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 485-488
- 107.Solera, J., Espinosa, A., Martinez-Alfaro, E., Sanchez, L., Geijo, P., et al. (1997) Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother* 41: 80-84
- 108.Stringer, L.A., Guitian, F.J., Abernethy, D.A., Honhold, N.H., Menzies, F.D. (2008): Risk associated with animals moved from herds infected with brucellosis in Northern Ireland, *Preventive Veterinary Medicine* 84, 72-84
- 109.Swai, E.S., & Schoonman, L. (2009): Human Brucellosis: Séroprévalence and Risk Factors Related to High Risk Occupational Groups in Tanga Municipality Zoonoses and public health. 56. 183-187
- 110.Swai, E.S., & Schoonman, L. (2010): The Use of Rose Bengal Plate Test to Asses Cattle Exposure to *Brucella* Infection in Traditional and Smallholder Dairy Production Systems of Tanga Region of Tanzania

- 111.Tabak, F., Hakko, E., Mete, B., Ozaras, R., Mert, A., Ozturk, R. (2008): Is family screening necessary in brucellosis *Infection* 36, 575-577
- 112.Tabet-Derraz, F.N. (2009) : Thème zoonose : La prise en charge de la brucellose rurale, Elsevier Masson France, Médecine des maladies infectieuses, 39- S68
- 113.Taleski, V., Zerva, L., Kantardjiev, T., Cvetnic, Z., Erski-Biljic, M., Nikolovski, B., Bosnjakovski, J., Katalinic-Jankovic, V., Panteliadou, A., Stojkoski, S., Kirandziski, T. (2002): An overview of the epidemiology and epizootology of brucellosis in selected countries of Central and Southeast Europe. *Vet. Microbiol.* 90, 147-155
- 114.Tittarelli, M., Di Ventura, M., De Massis, F., Petrini, A., Giovannini, A., Nannini, D. and Caporale, V. (2007): Kinetics of the antibody response in ewes experimentally infected with *Brucella melitensis* biovar 3. *Veterinaria Italiana.* 40:5-10
- 115.Toma, B., Dufour, B., Sanaa, M., Bénet, J.J., Shaw, A., Moutou, F., & Louza, A. (2001): Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies transmissibles majeures. 2nd ed. Paris : Jouve, 696 p
- 116.Tourab, D., Nezzaï, A.M., Gueroui, S. & Bachtarzi, T. (1990) « Epidémiologie de brucellose professionnelle dans la région de Annaba », In « Séroprévalence de la brucellose animale dans la région centre et impact sur la santé publique », mémoire de magister en sciences vétérinaires, soutenu en (2007) à l'Université Saad Dahleb-Blida.
- 117.Verger, J.M., Grimont, F., Grimont, P.A., Grayon, M. (1987): Taxonomy of the genus *Brucella*. *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* 138, 235–238
- 118.Walker, R. L. (2002): *Brucella*, In « Veterinary Microbiology », édition Blackwell Science, USA, pp : 105-112
- 119.Wallach, J. C., Ferrero, M. C., Victoria Delpino, M., Fossati C. A., & Baldi, P. C. (2008): Occupational infection due to *Brucella abortus* S19 among workers involved in vaccine production in Argentina, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI*, 14, 797-812
- 120.Weynants, V., Godfroid, J., Limbourg, B., Saegerman, C., & Letesson, J.J. (1995): Specific Bovine Brucellosis Diagnosis Based on In Vitro Antigen-Specific Gamma Interferon Production, *Journal of clinical microbiology*, vol. 33, p. 706-712

121. Williams, E.J., Fischer, D., Pfeiffer, D.U., England, G.C., Noakes, D.E., Dobson, H., & Sheldon, I.M. (2005): Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immuneresponse in cattle. *Theriogenology*, 63(1), 102-117
122. Yanagi, M., Yamasato, K. (1993): Phylogenetic analysis of the family Rhizobiaceae and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol. Lett.* 107, 115-120
123. Young, E.J. (1995): An overview of human brucellosis. *Clin. Infect. Dis.* 21, 283-289 (Quiz 290)
124. Young, E.J. (2002) *Brucella* species (brucellosis). In *Antimicrobial therapy and vaccines*. Eds V.L. Yu, R. Weber and D. Raoult. 2nd edition. Williams & Wilkins, New York, 12a-140
125. Zinsstag, J., Schelling, E., Roth, F., Bonfoh, B., Savigny, D., Tanner, M. (2007): Human Benefits of Animal Interventions for Zoonosis Control, *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 4
126. 20. *Ruminant Research*, 62, (2006), 101–1
127. Minas, A., "Control and eradication of brucellosis in small ruminants", *Smal*

