

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



**Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de
Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie appliquée

Département: Biologie

**Thème : Epidémiologie de la brucellose dans la
wilaya de Guelma**

Présenté par :

GUERNINE INES

BENHAROUN SANA

ZEMALI AHLEM

Devant le jury composé de:

Président: M. BENYOUNES A (MAA) Université de Guelma

Examineur: Mme. BOUSENANE N (MAA) Université de Guelma

Encadreur: M . YOUNSI M. (MCB) Université de Guelma

Septembre 2020

Remerciement:

*Nous tenons tout d'abord à remercier notre jury du mémoire pour avoir
accepté d'apprécier et de juger ce travail:*

*Mr BENYOUNES ·A qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de
notre jury de mémoire.*

*Mme BOUSENANE·N qui a accepté avec grande gentillesse et générosité
d'être examinateur de ce mémoire.*

*Notre encadreur de mémoire Mr · MOURAD YOUNSI pour avoir acceptée
d'encadrer ce travail et pour avoir eu la patience de répondre à mes
innombrables questions , Et que nous n'oublierions jamais ses qualités humaines
et scientifiques.*

*Merci, pour votre soutien, votre respect et votre gentillesse. Soyez assuré
monsieur, de notre estime et de nos profonds respects.*

*On adresse, d'un autre côté, nos remerciements à tous les enseignants de
département de biologie et plus précisément ceux de département de
Immunologie pour leurs conseils pratiques et scientifiques tout au long de
notre cursus.*

*En fin, nous remercions toutes personnes de bonnes volontés qui nous ont aidé
de près ou de loin pour aboutir à notre objectif*

MERCI BEAUCOUP

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents

*La source de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'ont pas cessé de
m'encourager et de prier pour moi.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous
méritez pour tous l'amour et les sacrifices que vous n'avez cessé de me
donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

Que Dieu vous protège et vous garde pour moi.

A mes Chers frères ,et ma chère sœur

pour leurs soutien moral et pour leur amour et soins

Que Dieu vous protège et vous garde pour moi

A mon fiancé

*qui a contribué de près ou de loin par un simple geste , ou un mot
d'encouragement.*

A tous ceux à qui je tiens et j'aime,

*Ainsi, Dieu merci de m'avoir entouré d'une famille unique et formidable qui
m'a constamment encouragée et soutenue tout au long de ces années.*

BENHAROUN SANA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

À ma chère mère

Tu es ma raison d'exister, ma joie, mon bonheur, tu as marqué chaque moment de mon existence, tu étais chaque année, chaque jour et chaque seconde, cœur et âme présente pour me donner soutien et éclairer mon chemin. .

. Qu'Allah te protège, te procure longue vie et préserve ta santé

À mon cher père

Homme de principe admiré de tous ces semblables de ses œuvres et son sens humaniste.

Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que tu représentes pour moi. Qu'Allah te protège, te procure longue vie et préserve ta santé

À mes chères frères Amine ..Samir .. Louay

Pour votre indéfectible sens de fraternité et en témoignage de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Que Dieu, vous protège et vous garantisse santé et bonheur.

A mon fiancé

qui a contribué de près ou de loin par un simple geste, un d'encouragement.

GUERNINE INES

Dédicace

je dédie ce travail :

A vous mes chers parents : Ali, massaouda pour votre présence, votre affection, votre confiance rien n'aurait été impossible sans vous, merci de m'avoir aidé à exercer cette profession tant espérée.

A mes sœurs et frères : Nano, Rima, Sonia, Souad, Hacene, Hakim , Salah.

Je vous dis que la fraternité est une chose très précieuse qu'il nous convient de consolider et de garder jalousement

Que le tout puissant ALLAH consolide d'avantage notre fraternité et solidarité.

A tous mes chères amis (e) : Sana, Nahla, Amira, Halima , Khaoula, Ibtissem, Hayat.

Zemali Ahlem

Abréviations, sigles et acronymes

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ARN** : Acide ribonucléique
- Ag** : Antigène
- APC** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- B** : Brucella
- BK** : bacille de Koch
- BCV** : Brucella containing-vacuole
- C°** : CELSUS
- C M H** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- C R P** : Protéine C réactive
- CPA** : Cellule présentatrice d'antigène
- EAT** : Épreuve à l'Antigène Tamponné
- ELISA** : Indirect Enzyme-Linked Immuno Sorbant Assay
- F.A.O** : Food & Agriculture Organisation
- IFI** : Immunofluorescence indirecte
- IV** : Voie intraveineuse
- IFN γ** : Interféron gamma
- IL** : Interleukine
- IgM** : Immunoglobuline M
- IgG** : Immunoglobuline G
- IgA** : Immunoglobuline A
- IDR** : Intra-dermo réaction

- J.-C** : Jésus-Christ
- J** : Jour
- LPS** : Lipopolysaccharides
- LPS-R** : Lipopolysaccharides rugueux
- LPS-S** :Lipopolysaccharides lisse
- LAMP** : Lysosome-Associated Membrane Proteins.
- OMS** :Organisation Mondiale de la santé
- OIE** :Organisation internationale des épizooties
- PAMP** : Pathogen Associated Molecular Patterns des micro-organismes.
- PCR** :Polymérase Chain Réaction
- RFC** : Réaction de Fixation du Complément
- SAW** :Séro Agglutination de Wright
- TRB** : Test au Rose Bengale
- Th1**: Lymphocyte T helper 1
- Th2**: Lymphocyte T helper 2
- TLR**:Toll Like Receptor
- TNF α** :Tumour Necrosis Factor α
- TAT** : Test d'agglutination en tube.
- UI** : Unité internationale
- URSS** : Union des républiques socialistes
- VPP**: Valeur prédictive positive
- USA**: Unite States of America
- WHO**: World Health Organisation

Liste des figures

Figure	Titre	Pages
1	Cycle de <i>Brucella abortus</i> en Amérique du Nord	7
2	<i>Brucella</i> vu au microscope optique	8
3	Incidence mondiale de la brucellose humaine	12
4	L'incidence Mensuelle et L'évolution de L'incidence Annuelle de la brucellose Année 2000-2014	13
5	L'incidence Mensuelle et L'évolution de L'incidence Annuelle de la brucellose Année 2000-2015	14
6	Transmission de la brucellose chez l'humain	16
7	Voies de contamination de l'Homme par la brucellose	17
8	Les <i>Brucella</i> sauvages se répliquent dans les autophagosomes des macrophages	19
9	Schéma simplifié de la réponse immunitaire contre <i>Brucella</i> .	22
10	Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine.	26
11	Caractère oxydase et uréase positif	28
12	aspects culturels à 37°C après 48 h (haut) et 72 h d'incubation (bas).	28
13	Le test de séro-agglutination en tube (test Wright)	30
14	Réaction à l'antigène au rose de Bengale Card-test	30
15	Technique immuno-enzymatique (ELISA)	31
16	Le test de fixation du complément	32
17	Situation géographique de la Wilaya de Guelma	44
18	Distribution géographique des cas de brucellose par département de Résidence (Wilaya de Guelma).	47
19	répartition des cas de brucellose selon le lieu de résidence à Guelma	48
20	pourcentage des cas selon le lieu de résidence	48
21	Nombre de cas de brucellose signalés a Guelma.	49
22	le nombre des cas de brucellose par sexe en a Guelma	50
23	le pourcentage des cas de brucellose par sexe en a Guelma	50
24	Répartition des cas par tranche d'âge.	51
25	Répartition de la population selon la consommation du lait ou produits laitiers	52
26	Distinction du pourcentage des différents cas notifiés.	52
27	Distinction en termes de nombre des différents cas notifiés.	53
28	Pourcentage des différents symptômes cliniques	54

Liste des tableaux

tableau	Titre	Pages
1	Survie des Brucella dans l'Environnement	9
2	Présentation de différentes espèces de brucella, leur biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentielle, et leur pathogénicité pour l'homme.	10
3	Symptômes et signes chez 500 patients atteints de brucellose à <i>B. melitensis</i>	26
4	Principales techniques de diagnostic indirect et leurs caractéristiques	32
5	intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose humaine	33
6	Traitement préconisé des brucelloses en fonction des situations cliniques.	40
7	Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge à Guelma.	51

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations.....	I
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	IV
Table des matières.....	V

Introduction

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.Historique	4
2.La brucellose ; une zoonose	5
2.1. Définition de brucellose	5
2.2. Importance de la maladie	5
2.3.Caractéristiques de la maladie.....	5
3. L'agent pathogène brucella	7
3.1. Définition de brucelles	7
3.2. La morphologie	8
3.3. La survie	8
3.4. Les différentes espèces de Brucella et leur(s)réservoir(s).....	9
3.5. Mécanisme de pathogénicité de brucella	10
4. Epidémiologie de la brucellose... ..	11
4.1. Dans le monde.....	11
4.2. En Algérie	12
5.Brucellose humaine.....	14
5.1. Condition de l'infection	14
5.2. Facteurs favorisants.....	14
6. La transmissions	15
6.1.Les sources de contamination chez l'homme.....	15
6.2.Modes de contamination	15
6.3.Voies de pénétration.....	16

7. Physiopathologie de la brucellose humaine	17
8. L'immunité	20
8.1. L'immunité innée	20
8.2. L'immunité adaptative	21
8.3. Caractéristiques de la réponse immunitaire vis-à-vis de <i>Brucella</i>	21
8.4. La mémoire immunitaire : fondement de la vaccination	23
9. Symptomatologie	23
9.1. Incubation.....	24
9.2. La primo invasion.....	24
9.3. La brucellose focalisée secondaire et tardive	24
9.4. La brucellose chronique	25
10. Diagnostic.....	27
10.1. Diagnostic direct	27
10.2. Diagnostic indirect	29
11. Evolution et Complication	33
11.1. Evolution	33
11.2. Complications.....	33
12. TRAITEMENT	35
12.1. Traitement de la brucellose aigue.	35
12.2. Traitement d'une brucellose focalisée	36
12.3. Traitement d'une brucellose chronique.....	38
13. Prophylaxie	40
13.1. Prophylaxie sanitaire	40
13.2. Prophylaxie médicale	40
13.3. La vaccination humaine, une piste abandonnée	40
14. Prévention	41

Chapitre II: INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE

1. Description général et localisation de la région d'étude.....	43
2. Présentation d'étude.....	44
3. Définition de cas	44
4. Collecte des cas (sources d'échantillonnage.....	45
5. Présentation et discussion des résultats.....	45
5.1. Analyse des données	45

5.1.1. Distribution géographique des cas de brucellose	45
5.1.2. Distribution annuelle des cas.....	48
5.1.3. Répartition des cas par sexe	48
5.1.4. Répartition des cas par tranche d'âge.....	50
5.1.5. Répartition des selon la consommation du lait ou produits laitiers.....	50
5.1.6. Définition des cas	51
6. Les symptômes cliniques	52
7. RECOMMANDATIONS.....	53
Conclusion	56
Référence bibliographique	57

Résumé

Introduction

Dans les pays industrialisés, la lutte contre les zoonoses est considérée comme un enjeu prioritaire par les instances politiques et décisionnelles. En effet, ces maladies, susceptibles de toucher les humains et les animaux, ont un impact important mêlant à la fois des aspects sanitaires et économiques.

La zoonose est une maladie infectieuse qui affecte aussi bien les humains que les animaux et qui peut être transmise entre les différentes espèces. Selon l’OMS, une «zoonose» est définie comme toute maladie ou infection naturellement transmissible des animaux vertébrés aux humains. Plus de 200 zoonoses ont été décrites. **(Alton G et al ., 2002).**

Parmi ces zoonose le cas de la brucellose ; est la zoonose la plus répandue dans le monde. Sa transmission à l’homme se fait par des coccobacilles du genre *Brucella* à travers le contact professionnel direct avec les animaux contaminés ou la consommation alimentaire de produits laitiers non pasteurisés. On estime que 50 à 100 millions de personnes sont infectées par cette épidémie chaque année dans le monde. Bien que la maladie soit connue endémique dans les pays du pourtour méditerranéen **(Garin-Bastuji B ., 1993).**

Les symptômes de la brucellose sont généralement non spécifiques et comprennent une forte fièvre, des sueurs nocturnes et des douleurs articulaires. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire de la brucellose ont tendance à varier, car il s'agit d'une infection systémique qui peut toucher n'importe quel organe du corps. Le diagnostic de la brucellose est difficile en raison des signes et symptômes non spécifiques de la maladie. Selon la durée des symptômes, la brucellose peut être classée comme aiguë, subaiguë ou chronique. La brucellose chronique est généralement causée par des foyers persistants d'infection dans les tissus **(Jeune EJ Et al .,2010).**

En Algérie, la brucellose sévit depuis le début du 19e siècle, elle est à déclaration obligatoire, et en démo-épidémique, touchant essentiellement (82% des cas) les zones rurales d’élevage d’animaux domestiques notamment : Laghouat, Biskra, Tébessa, Tiaret, Djelfa, M’sila et Khenchela. Le nombre de cas humains reste important autour de 7000 cas par an c’est ainsi que l’Algérie est classée dixième mondiale en matière d’incidence annuelle **(Pappas G et al .,2006).**

Pour lutter contre la maladie humaine et animale, un programme de prophylaxie sanitaire (dépistage, abattage) a été mis en place en 1995 pour le cheptel bovin et caprin. En 2006, il a été décidé la mise en place d’un programme de prophylaxie médicale (vaccination)

touchant les wilayas pilotes à haut risque zoonotique, précédemment décrites. Les effets de cette politique de lutte se sont traduits par la réduction de l'incidence de la brucellose.

(9).

Notre travail présente une étude rétrospective descriptive sur la maladie de la brucellose humaine au niveau du service d'infectiologie de **l'hôpital Ibn Zohr de Guelma, sur une période de cinq ans de janvier 2015 à 30 mai 2019**, il est divisé en deux chapitres :

1. La première partie est une synthèse bibliographique qui expose les généralités sur la brucellose humaine.
2. La deuxième partie, la partie pratique, est une rétrospection des cas de brucellose déclarée dans les cinq ans derniers et analyse les résultats et la discussion.

Le but de ce travail était de décrire l'évolution de la brucellose sur cinq ans dans la wilaya de Guelma.

Se pose alors la question épineuse de l'éradication de ce réservoir primaire de *Brucella* ou au moins trouver une vaccination valide mène à bien contrôler l'épidémie.

Chapitre I :
ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Historique

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte (**Sarinas PSA et al ., 2003**). Ainsi, 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 Malte. (**Sarinas PSA et al ., 2003**).

En 1897 Almroth Wright décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube. Le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malte est décrit en 1905 par Themistocles Zammit, bactériologiste maltais. La brucellose ou fièvre de Malte est ensuite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople etc.

Parallèlement, Bernard Bang, vétérinaire danois, isole en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacillus abortus*. La relation entre *Micrococcus melitensis* et *B. Abortus* n'est établie qu'en 1917 par Alice Evans, bactériologiste américain, qui propose la création du genre *Brucella* (et des espèces *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*) en l'honneur des travaux de Bruce. Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *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. En fait, de nombreux mammifères terrestres constituent un réservoir potentiel pour les bactéries du genre *Brucella*.

Plus récemment, en 1994, un cas d'avortement chez un dauphin en captivité lié à une infection par des *Brucella* différentes des espèces précédemment caractérisées est rapporté en Californie (États-Unis) (**Ewalt DR et al ., 1994**). D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également chez d'autres mammifères marins, tel que des phoques ou des marsouins (**Bricker BJ et al ., 2000**). Cette découverte a relancé l'intérêt médical pour ces bactéries, notamment depuis la description de cas probables d'infections humaines liées à ces nouvelles *Brucella* (**Sohn AH et al ., 2003**).

2. La brucellose

2.1. Définition de la brucellose

La brucellose ou fièvre de Malte est ensuite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre ondulante (en raison de sa température oscillante présentés par des personnes infectées) ou fièvre méditerranéenne, fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople etc... (Maurin ., 2005).

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, à déclaration obligatoire chez les bovins, les petits ruminants et les porcins dans plusieurs pays (Akakpo *et al.* , 2009). C'est une zoonose bactérienne de genre brucella qui affecte aussi bien les humains que de nombreuses espèces animales domestiques et sauvages, la brucellose est considérée comme l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde (Megid *et al.* , 2010) ; (Akakpo *et Ndour* ., 2013). Cependant, la maladie n'est pas durable dans l'homme et l'infection humaine, est souvent associée à la brucellose chez animaux domestiques ou sauvages (Godfroid *et al.* ,2005).

2.2. Importance de la maladie

L'importance de la maladie varie selon les pays en fonction des mesures de lutte mises en œuvre pour son éradication, et des populations animales locales. Il est lié d'une part à sa capacité à provoquer chez l'Homme la « Fièvre de Malte », ce qui en fait une zoonose majeure, et d'autre part à ses conséquences économiques en élevage. (Sibille ., 2006) et (Freycon .,2015).

> Importance économique

la brucellose bovine entraîne de graves pertes pour l'élevage. En effet, son importance économique revient aux avortements, à la stérilité et aux pertes de lait qu'elle provoque, parfois de manière épizootique. De plus, le coût important des mesures à mettre en place pour son éradication engendre de sévères répercussions sur les échanges commerciaux (Sibille ., 2006).

> Importance hygiénique

La brucellose est qualifiée d'une zoonose majeure par la fréquence et la gravité des cas humains contractés à partir de l'animal et de ses productions. (Habamina .,2008).

2. 3. Caractéristiques de la maladie

Il existe une seule espèce animale suffisante pour maintenir cycle de Brucella (bactérie que nous nommerons aussi brucelles). Bien que possible, la transmission à d'autres espèces animales possible ne soit pas nécessaire à la survie des brucelles. En bref, pour quelle cycle

soit maintenu, une brucelle est excrétée par son hôte, puis confrontée un nouvel hôte animal, soit de la même espèce soit d'une autre espèce.

En Amérique du Nord, les bovins qui constitue le principal réservoir primaire habituel de *Brucella abortus*. La bactérie est principalement excrétée dans le lait et dans les produits d'avortement des vaches. Un veau consommant le lait de sa mère peut se contaminer à son tour, tout comme une vache située dans l'environnement d'un avorton (Fig.1). Le cycle de *Brucella abortus* peut ainsi se limiter aux bovins, d'où la qualification d'ortho-zoonose. Mais la bactérie sort parfois « accidentellement » de ce cycle. Ainsi, une vache peut être approchée par un bison, autre boviné, et lui transmettre, par contact plus ou moins direct, la bactérie. Les bisons peuvent alors devenir réservoir secondaire de brucellose ; parfois même, comme dans le Yellowstone, réservoir primaire (**Treanor J *et al.*, 2014**) (**Treanor J ., 2012**) D'autres espèces animales peuvent occasionnellement évoluer dans un environnement souillé par *Brucella*, puis développer la maladie. Les chevaux sont ainsi susceptibles de se contaminer en paissant l'herbe près d'un avorton « brucellique » de bovin...

Quand un homme principalement affecté par consommation de lait, tout en se développant dans un environnement contaminé. L'homme ne peut a priori pas contaminer d'autres individus, car une fois infecté, il excrète très peu de bactéries. N'entretenant pas le cycle de la brucellose, l'humain forme une impasse épidémiologique pour toutes les espèces de *Brucella* (**Maurin M ., 2005**) , (**Mailles A *et al.*, 2007**) , (**Moreno E .,2014**).

En Haute-Savoie, dans le massif du Bargy, le cycle de *Brucella melitensis* est semblable au cycle de la figure2: le bison serait à remplacer par un bouquetin, et le cheval par un chamois. Ainsi, en 1999, un élevage mixte de bovins, ovins et caprins constituait le réservoir principal de la bactérie, à partir duquel des bouquetins se sont probablement contaminés. Les bouquetins auraient alors progressivement formé un réservoir primaire de *Brucella*... à l'origine d'une recontamination des bovins. (**Hars J *et al.*, 2013**) , (**Anses ., 2013**).

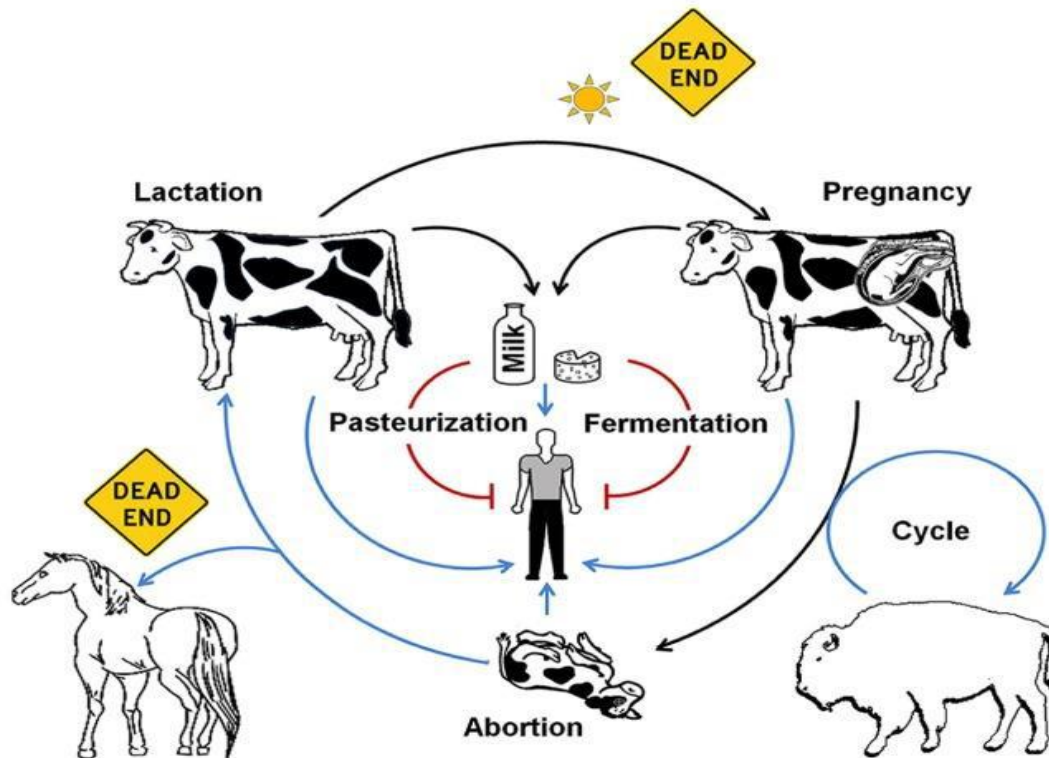


Figure1 : Cycle de *Brucella abortus* en Amérique du Nord, d'après (Moreno. E ., 2014)

3. L'agent pathogène brucella

3.1. Définition de brucelles:

Les brucelles sont des bactéries à Gram négatif appartenant toutes au genre *Brucella*. Les brucelles sont réparties en six espèces : *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. ovis*. Toutes ces espèces ne sont pas pathogènes pour l'Homme et certaines se subdivisent en plusieurs biovars, là encore de pathogénicité variable (Godfroid J et al .,2005). Toutes les brucelles ont un ou plusieurs réservoirs animaux préférentiels (tous mammifères) qui entretiennent leur cycle de transmission. Elles ne sont cependant pas totalement spécifiques de leur réservoir. Certaines peuvent infecter une autre espèce de mammifère ou l'Homme. Par exemple *B. suis* biovar 1 est réputée être responsable de brucelloses chez les bovins en Amérique latine (Corbel MJ et al ., 1997) , (Samartino LE .,2002) et la transmissibilité de *B. abortus* et *B. melitensis* aux carnivores a rendu obligatoire l'examen et le traitement ou l'euthanasie des chiens dans les élevages infectés en France. En Croatie, *B. suis* biovar 3 a été isolée de chevaux (Cvetnic Z et al ., 2005). Récemment, des bactéries du genre mais n'appartenant à aucune des familles connues ont été isolées chez des mammifères marins (*Brucella pinnipediae* et *B. cetaceae*). Ces bactéries auraient été à l'origine de rares cas humains (Sohn Ah et al ., 2003).

3. 2.La morphologie

Brucella appartient au groupe alpha des *Proteo-bacteria* (Moreno E et al ., 1990) et à la famille de *Rhizobiaceae* (Yanagi M et al ; 1993). C'est un petit coccobacille, à Gram négatif, de 0,6-1,5 µm de long et 0,5-0,7 µm de diamètre, non mobile, non encapsulé, aérobic strict, catalase positif, oxydase habituellement positif (Fig2). Sa croissance nécessite des milieux enrichis au sang, contenant 5 à 10 % de CO₂ et une température de croissance optimale de 34 °C. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile. Le lipopolysaccharide (LPS) est l'antigène le plus immunogène (Michaux-Charachon S et al ., 2002), avec deux phénotypes : lisse (S-LPS) et rugueux (R-LPS). Certaines protéines sont responsables de réactions sérologiques croisées entre *Brucella* et d'autres membres de la famille des *Rhizobiaceae* (Cloeckert et al ., 1999)

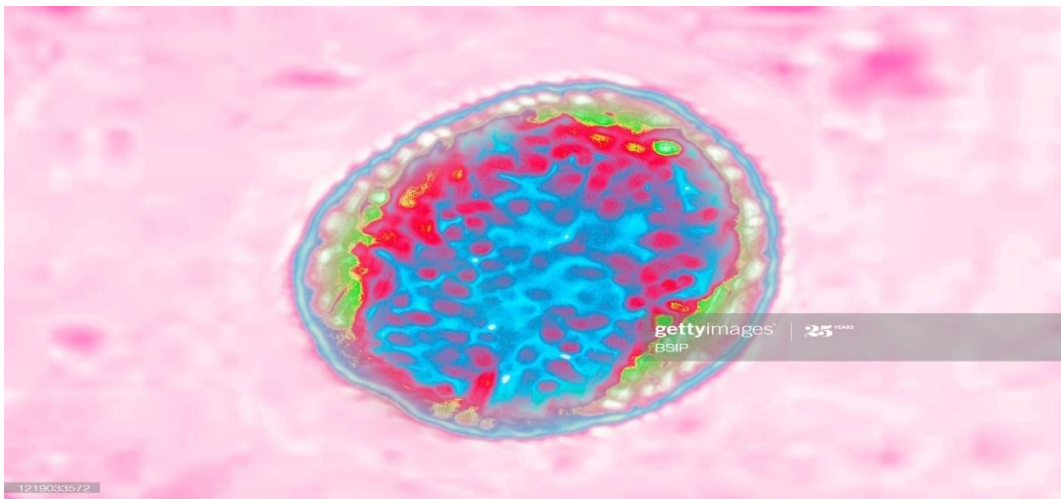


Figure 2 : *Brucella* vu au microscope optique (2)

3. 3.La survie

Les *Brucella* sont sensibles aux agents physico-chimiques tels que les rayons UV, les Désinfectants, les antiseptiques et l'acidification mais résistent aux ammoniums quaternaires. La décontamination par la chaleur reste la plus efficace.

Les *Brucella* sont détruites en une heure à 60°C et par la pasteurisation. Dans des conditions favorables de pH (supérieur à 4), de basses températures et dans la matière organique, les *Brucella* peuvent survivre plusieurs mois (Garin ., 1993) (Tableau 1).

Par contre, dans la viande la survie des *Brucella* est courte, ainsi la contamination humaine à partir de carcasses est très rare (Garin ., 2003).

Ces bactéries survivent plus longtemps dans le fromage de vache que dans le fromage de chèvre et survivent peu dans le lait caillé, le beurre et les fromages fermentés affinés plus de trois mois (Chirani ., 2011). Les pâtures restent contaminées plusieurs mois. Elles peuvent être mises en cultures pour éviter que les bovins y pâturent, ou un épandage de cyanamide calcique peut être réalisé pour les assainir.

Tableau 1: Survie des Brucella dans l'Environnement (Hamou A., 2016).

MILIEU	TEMPERATURE/ CONDITIONS	TEMPS DE SURVIE
Rayonnement solaire direct	<31°C	4h30
Sol	Sec	4 jours
	Humide	2 mois
	Froid	5-6 mois
Eau	-4°C	4 mois
	37°C	<1 jour
Fœtus	A l'ombre	6 mois
Fumier	Eté 25°C	1 jour 1 mois
	Hiver (-3 à 8 °C)	2 mois-1 an
Purin	Eté-hiver	3-6 mois
Lisier	10-15°C en tonne	1,5-8 mois
Laines	En entrepôt	4 mois
Foin		Quelques jours à quelques mois
Poussières de rue Barrière d'enclos ou sol en bois		3 à 44 jours 4 mois
Pâtture	Ensoleillée	15 jours
	Ombragée	35 jours
Lait	72°C	5-15 secondes
	35-37°C	1 jour
	0°C	18 mois
Fromages	Selon le type	6 jours à 6 mois

3. 4. Les différentes espèces de Brucella et leur(s) réservoir(s)

À ce jour, dix espèces de Brucella sont actuellement identifiées, *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* affectent les animaux domestiques (Scholz et al .,2007). Concernant les espèces sauvages, on retrouve *B. microti* et *B. neotomae* chez les rongeurs, et *B. ceti* et *B. pinnipedialis* chez les mammifères marins (Foster et al .,2007). 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*. (Tableau 2). 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).

Tableau2 : Présentation de différentes espèces de brucella, leur biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentielle, et leur pathogénicité pour l'homme. (Garin Bastuji et al ., 2014), (OIE .,2016)

Espèces	Biovars	Répartition	Hôte animal habituel	Pathogénicité homme
<i>B. abortus</i>	1 - 6, 9	Ubiquitaire	Bovins, ongulés sauvages	Modérée
<i>B. melitensis</i>	1 – 3	Bassin méditerranéen, Moyen Orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
<i>B. suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	Suidés	Forte
<i>B. suis</i>	2	Europe centrale et occidentale	Suidés, lièvres	Faible *
<i>B. suis</i>	4	Amérique du Nord, Russie	Rennes	Modéré
<i>B. suis</i>	5	Russie	Rongeurs sauvages	Forte
<i>B. canis</i>		Ubiquitaire (fréquence élevée en Amérique du sud)	Chiens	Faible
<i>B. ovis</i>		Bassin méditerranéen	Ovins	Nulle
<i>B. neotomae</i>		Utah (États-Unis)	Rongeurs du désert	
<i>B. cetaceae</i>			Cétacés (dauphins)	
<i>B.pinnipediae</i>			Pinnipèdes (phoques, otaries)	

3.5. Mécanisme de pathogénicité de brucella

La pénétration des *Brucelles* dans le corps humain se réalise essentiellement par voies respiratoire, digestive ou cutanée (peau lésée particulièrement). La colonisation de ces bactéries est préférentielle pour les cellules du système réticuloendothélial. Elle suit le même procédé que celui observé chez les animaux (Maurin et Brion ., 2009). En effet, et grâce à sa

position intracellulaire, utilisant la barrière cellulaire des macrophages pour se protéger de la phagocytose et de l'action des antibiotiques, *Brucella* peut se développer en toute liberté formant des foyers granulomateux connus sous l'appellation de granulome brucellien de Bang ou brucellome. Il s'agit à l'échelle microscopique de polynucléaires ayant phagocytés le germe *Brucella* et autour desquels les lymphocytes T4 s'agglutinent sous l'effet de la stimulation des cytokines, créant une couronne épithélioïde. Ces granulomes se rencontrent surtout au niveau du foie, de la rate, des os, du cœur ou du rein. Ils représentent à l'échelle anapathologique, des lésions nécrotiques avec en périphérie une réaction granulomateuse, rappelant étrangement les lésions observées dans la tuberculose. Ils seraient surtout, le fait de trois espèces de *Brucella*: *melitensis* (granulomes nécrosants avec suppuration), *B.suis* et *B.abortus* (granulome non suppuratifs) (Maurin et Brion ., 2009 ; Roop et al ., 2004).

4.Epidémiologie de la brucellose

4.1.Dans le monde

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

Les situations apparaissent très contrastées entre certains occidentaux (Amérique du Nord) qui considérablement l'endémie donc la fréquence la maladie humaine (Fig3), et les pays plus pauvres où persiste une endémie importante pouvant dépasser 200 cas annuels pour 100 000 habitants méditerranéen, dans sa totalité, est toujours une zone très active. L'Asie de quelques régions en Afrique et l'Amérique latine (Garin ., 1993).

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

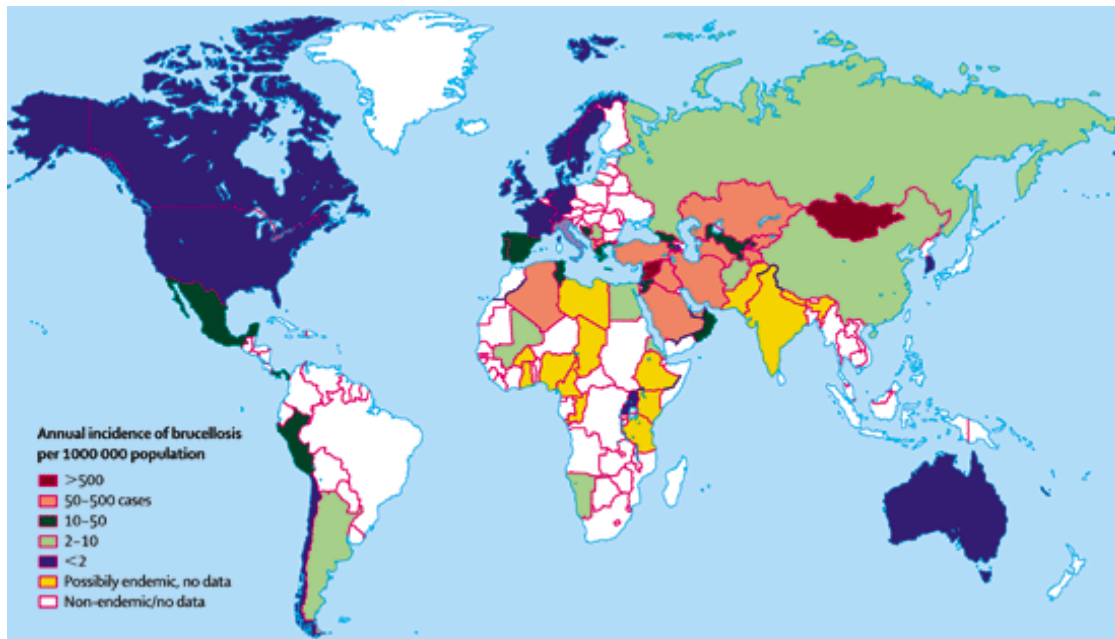


Figure 3 : Incidence mondiale de la brucellose humaine (Pappas et al ., 2006)

4. 2.En Algérie

- En 2000, la wilaya de Sidi Bel Abbés semble la plus touchée, le marché de bétail le plus important de toute la région s'y trouve. - En 2003: L'incidence de la brucellose est de 8,79 cas / 100.000 habitants.
- En 2004 : L'incidence de la brucellose est en légère hausse avec 10,99 cas pour 100.000 habitants.
- En 2005 : L'incidence de la brucellose a plus que doublé durant l'année: elle varie de 10,99 en 2004 à 24,71 cas pour 100.000 habitants. Le maximum des cas est observé entre le mois de mars et août avec des incidences qui oscillent entre 2,02 et 4,28 cas pour 100.000 habitants. Durant cette période, on totalise 81 % des cas déclarés durant l'année 2005. (Boudilmi B *et al.*, 2014).

Selon les statistiques en 2014 Les wilayas qui observent les taux régionaux les plus élevées sont les wilayas d'élevage suivant:

1. la wilaya d'El Bayadh qui enregistre le taux d'incidence régional le plus élevé avec 133,15 cas pour 100.000 habitants.
2. A Béchar, le taux d'incidence est passé de 113,24 à 131,80 cas pour 100.000 habitants.
3. A Laghouat, le taux d'incidence est passé de 79,95 à 116,85 cas pour 100.000 habitants.
4. On note une augmentation du taux d'incidence dans la wilaya de Djelfa, il est passé de 60,61 à 97,98 cas pour 100.000 habitants.

5. A Tébessa, le taux d'incidence a doublé, passant de 30,89 à 71,10 cas pour 100.000 habitants.
6. On note un pic d'incidence franc de 30,08 cas pour 100.000 habitants chez les 10-19 ans, suivis des 40-49 ans (24,91). (Fig4). (7)

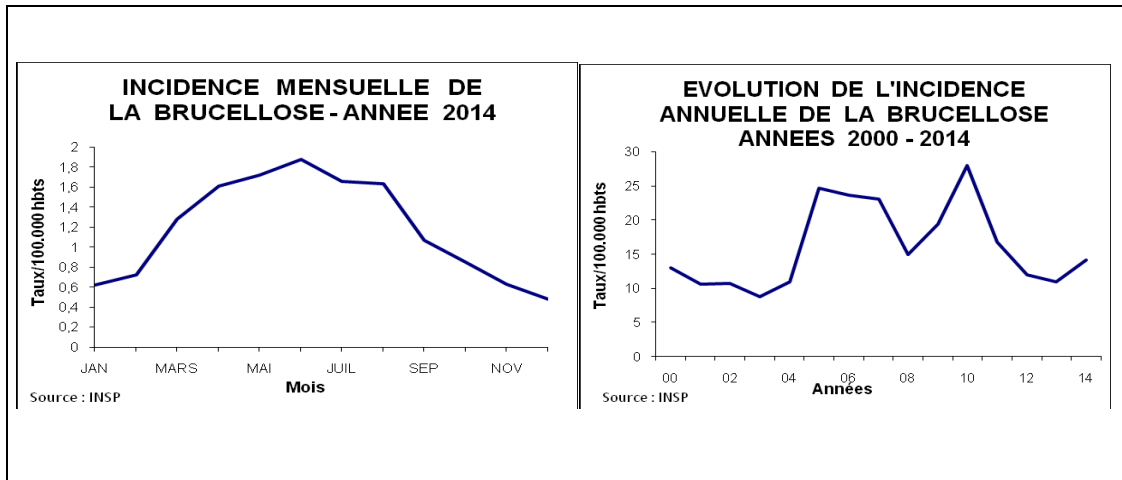


Figure 4 : L'incidence Mensuelle et L'évolution de L'incidence Annuelle de la brucellose Année 2000-2014. (7)

Selon les statistiques en 2015 Les wilayas qui observent les taux régionaux les plus élevées sont les wilayas suivant :

1. c'est la wilaya d'El Bayadh qui enregistre le taux d'incidence régional le plus élevé avec 184,49 cas pour 100.000,
2. A Béchar, le taux d'incidence est passé de 131,80 à 141,21 cas pour 100.000 habitants.
3. Le taux d'incidence de la wilaya de Naâma a nettement augmenté, passant de 27,11 à 120,21 cas pour 100.000 habitants.
4. On note également une augmentation du taux d'incidence dans la wilaya de Djelfa, il est passé de 97,98 à 109,66 cas pour 100.000 habitants.
5. On note un pic épidémique important dans la wilaya de Ghardaïa où le taux d'incidence est passé de 58,71 à 100,10 cas pour 100.000 habitants. (Fig5). (8)

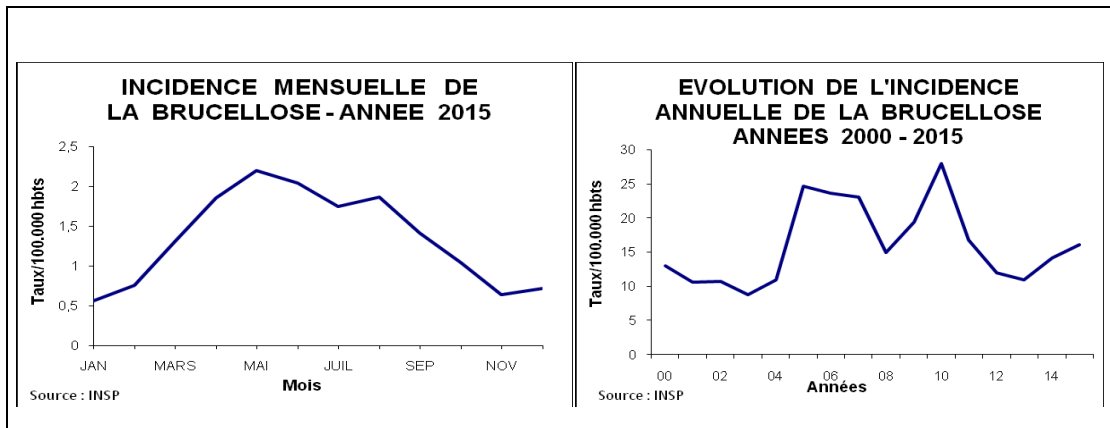


Figure 5 : L'incidence Mensuelle et L'évolution de L'incidence Annuelle de la brucellose Année 2000-2015. (8)

5. la Brucellose humaine

La brucellose humaine est une maladie souvent professionnelles qui touche principalement les fermiers, les vétérinaires, le personnel d'abattoir ou de laboratoire de diagnostic au contact de matériel infectieux ou après inoculation accidentelle de vaccin brucellique. L'infection humaine est initialement asymptomatique dans 90% des cas mais le silence clinique initial ne préjuge pas de l'expression ultérieure de la maladie. La brucellose se déroule classiquement en 3 phases qui peuvent chacune rester pauci-symptomatiques voire muettes.

5. 1. Condition de l'infection

L'affection s'observe à tout âge mais dans 70 % des cas, elle survient entre 20 et 50 ans. La prédominance masculine est liée aux conditions de la contamination (la femme est moins en contact avec les matières virulentes). 85 % à 90 % des cas sont observés en milieu rural, car la maladie touche les sujets vivants avec les animaux réservoirs ou buvant leurs produit frais. (Perelman ., 1970).

5. 2. Facteurs favorisants

Les éleveurs, les fermiers, les vétérinaires, et les travailleurs des abattoirs sont professionnellement exposés à la maladie. La brucellose peut être contractée de façon accidentelle chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation de cultures de *Brucella* ou de prélèvements biologiques contaminés. Un exemple inhabituel de contamination est celui d'artisans venant travailler dans une étable ou bergerie infectée bien que vide (pour cause de transhumance) ou lors de l'inoculation transcutanée par piqûre accidentelle d'un vaccin vivant de type B19, Rev-1..... Chez les vétérinaires, et plus rarement les éleveurs.

- **Groupes à risque de développer la maladie**

Les éleveurs, les fermiers, les vétérinaires, et les travailleurs des abattoirs sont professionnellement exposés à la maladie. La brucellose peut être contractée de Les personnes atteintes de valvuloplasties cardiaques ont un grand risque de développer des formes graves de brucellose (endocardites).

- **Grossesse et allaitement**

Chez la femme enceinte, la brucellose peut être à l'origine d'avortements, d'accouchements prématurés ou de morts in utero, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse. De rares cas de transmission à des nourrissons par allaitement maternel ont été rapportés.

6. La transmissions

6.1.les sources de contamination

La brucellose est transmise par le lait et les produits laitiers contaminés et non traités, ainsi que par contact direct avec des animaux infectés (bétail, moutons, chèvres, porcs, chameaux, buffles, ruminants sauvages et, très récemment, phoques), carcasses d'animaux et produits d'avortement. Des millions de personnes sont à risque dans le monde, en particulier dans les pays en développement où l'on n'a pas réussi à maîtriser l'infection chez l'animal. Où le traitement à la chaleur des produits laitiers (pasteurisation) n'est pas systématique et où certaines habitudes alimentaires telles que la consommation de lait cru et les mauvaises conditions d'hygiène favorisent la transmission à l'homme qui, en pareil cas, peut survenir fréquemment (**Chirani F et al., 2011**).

Si plusieurs pays industrialisés ont réussi à maîtriser cette maladie chez l'animal, elle survient encore sporadiquement chez des sujets ayant contracté l'infection à l'étranger ou ayant ingéré des produits animaux contaminés, ainsi que dans certains groupes professionnellement exposés (par exemple, éleveurs, vétérinaires, personnels de laboratoire et des abattoirs) (**Chirani F et al., 2011**).

6.2.Modes de contamination

Les animaux sont souvent infectés de façon chronique et essaient les *Brucella* dans l'environnement par leurs produits d'excrétion génital, leurs urines, les produits d'avortement et par allaitement maternel qui sont riches en *Brucella*. L'élimination des *Brucella* par les animaux infectés peut être prolongée à l'origine d'une contamination du milieu extérieur, en particulier, le sol et les crudités (**Chakroun et Bouzouaia ., 2007**).

6.2.1. La contamination directe

L'homme peut s'infecter directement au contact des animaux d'élevages infectés (bovins, ovins, caprins) (Fig6) (Megid *et al.* , 2010), principalement par voie aérienne ou plus accessoirement par voie cutanée ou conjonctivale (Franco *et al.* , 2007). Ce mode d'infection concerne principalement les personnes exposées professionnellement : éleveurs, travailleurs des abattoirs, équarrisseurs, vétérinaires, etc...

6.2.2. La contamination indirecte

L'infection par voie indirecte est essentiellement digestive, après consommation de produits laitiers (fromage, lait caillé) à base de lait non ou mal pasteurisé (Maurin ., 2009).

Les produits à base de viande sont moins souvent associés à une infection (Corbel., 2006).

Enfin, l'infection par *Brucella* peut être accidentelle, chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation (Chakroun et Bouzouaia ., 2007) ou lors de la manipulation des vaccins animaux chez les vétérinaires et éleveurs par inoculation transcutanée (piqûre accidentelle) ou conjonctivale de la souche vaccinale (Doganay et Aygen ., 2003). La transmission interhumaine de la brucellose est extrêmement rare (Mesner *et al.* ,2007). Cependant, des rares cas dus à une transfusion sanguine, moelle osseuse, la transplantation et la transmission sexuelle été signalé (Doganay et Aygen ., 2003).

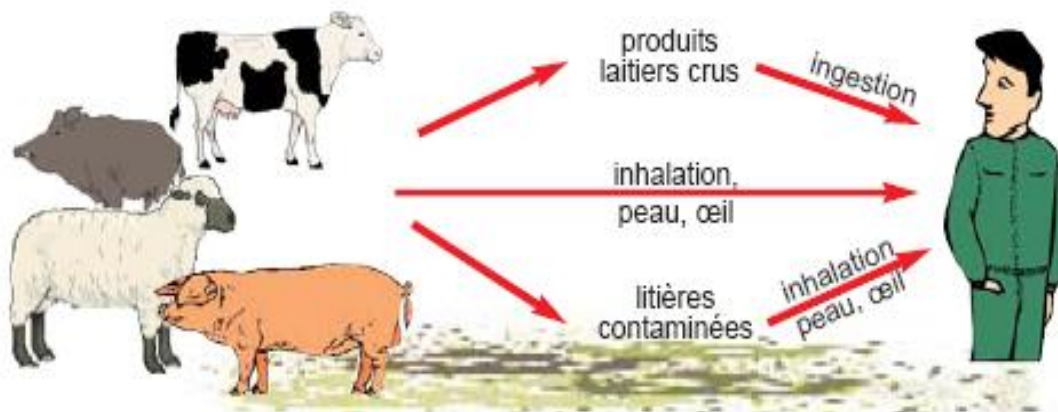


Figure 6 : Transmission de la brucellose chez l'humain (Janbon F., 2000).

6.3. Les Voies de pénétration

Il existe plusieurs voies de pénétration des brucelles (Fig7) :

- **Voie cutané-muqueuse** : la pénétration des germes par voie cutanée ou muqueuse est favorisée par des blessures ou des excoriations avec des animaux malades, l'inoculation

cutanée se fait directement lors de la délivrance ou indirectement à partir des fumiers et des sols où les brucelles peuvent survivre plusieurs semaines (**Palanduz et al., 2000**).

- **Voie conjonctivale:** le germe traverse la muqueuse conjonctivale, à la faveur de la projection de gouttelettes virulentes provenant des giclés (**Ruben et al., 1991**).
- **Voie respiratoire:** par l'inhalation des microparticules virulentes minces en suspension dans la poussière, d'aérosols contaminés d'un abattoir, lors d'un changement de litière ou au cours de transhumance (cette porte d'entrée est importante surtout dans les locaux d'élevage). Dans la poussière, *B. melitensis* comme exemple peut survivre de 15 à 44 jours. (**Palanduz et al., 2000**)
- **Voie digestive:** c'est la voie de pénétration classique, l'infection se produit à la faveur d'ingestion des aliments contaminés : les brucelles excrétés dans un lait (atteinte de la glande mammaire) d'où de risque de contamination digestive par le lait quand le cheptel est mal surveillé (**Godfroid et al., 2005**).
- **Voie génitale:** la brucellose est une maladie génitale chez l'animal, elle survient suite à la saillie naturelle puisque le sperme et les sécrétions vaginales des animaux malades renferment les brucelles (**Palanduz et al., 2000**).

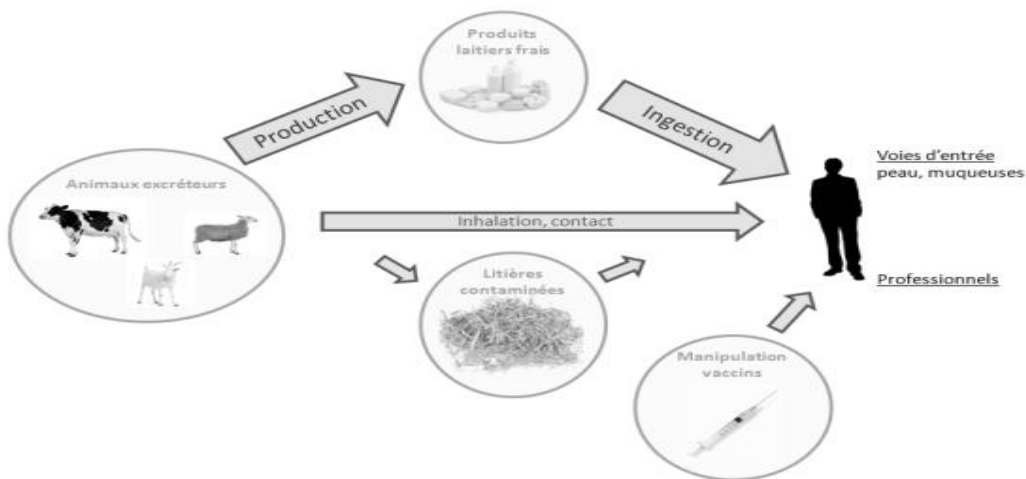


Figure 7 : Voies de contamination de l'Homme par la brucellose (**Kouider W et al ., 2018**)

7. Physiopathologie de la brucellose humaine

Les brucelles présentent un fort tropisme tissulaire et se répliquent dans les vacuoles des macrophages, des cellules dendritiques (CD) et des trophoblastes placentaires. Cependant, l'agent pathogène a la capacité de se répliquer dans une grande variété de types de cellules de mammifères, y compris les microglies, les fibroblastes, les cellules épithéliales et les cellules endothéliales. Le mode de vie intracellulaire de *Brucella* limite l'exposition aux réponses

immunitaires innées et adaptatives de l'hôte, (**Martirosyan A ., 2013**) séquestre l'organisme des effets de certains antibiotiques et stimule les caractéristiques uniques de la pathologie chez les hôtes infectés, qui est généralement divisée en trois phases distinctes: la phase d'incubation avant que les symptômes cliniques ne soient évidents, la phase aiguë pendant laquelle le pathogène envahit et se propage dans les tissus de l'hôte, et la phase chronique qui peut éventuellement entraîner de graves dommages aux organes et la mort de l'organisme hôte. Les symptômes pseudo-grippaux non spécifiques observés chez l'homme comprennent la pyrexie, la diaphorèse, la fatigue, l'anorexie, la myalgie et l'arthralgie. De plus, des preuves croissantes provenant de régions endémiques suggèrent qu'un risque élevé d'avortement humain est associé à l'exposition. (**Baud D ., 2011**) L'infection chronique résulte de la capacité de l'organisme à persister dans les cellules de l'hôte dans lesquelles les brucelles sont distribuées par le biais du système lymphoréticulaire pour éventuellement causer des maladies cardiovasculaires, hépatiques, lymphoréticulaires, neurologiques et ostéoarticulaires. La splénomégalie mesurable est associée à une augmentation des cellules lymphohistiocytaires dans la rate, à un pourcentage légèrement réduit de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ spléniques et à une augmentation importante du pourcentage de macrophages spléniques.

Au cours de la période d'incubation, les bactéries migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où elles se multiplient. Ensuite, ces brucelles se disséminent (par voie lymphatique et par voie sanguine) jusqu'aux organes riches en cellules réticulo-histiocytaires : autres ganglions, foie, rate, moelle osseuse, organes génitaux. Puis rapidement le système immunitaire s'active, exerce sa réponse *innée* : les macrophages reconnaissent les *Brucella* et les internalisent. (**Chakroun M ., 2007**) , (**Rapp C .,2015**). Mais contrairement à la plupart des agents pathogènes, les *Brucella* ne sont pas détruites par les macrophages : elles peuvent y survivre durablement et s'y multiplier. Pour cela, elles sécrètent un facteur empêchant l'apoptose des macrophages infectés (Fig8). Les brucelles sont donc des bactéries intracellulaires facultatives. (**Maurin M ., 2007**) , (**Maurin ., 2009**) , (**Hansen W .,2000**).

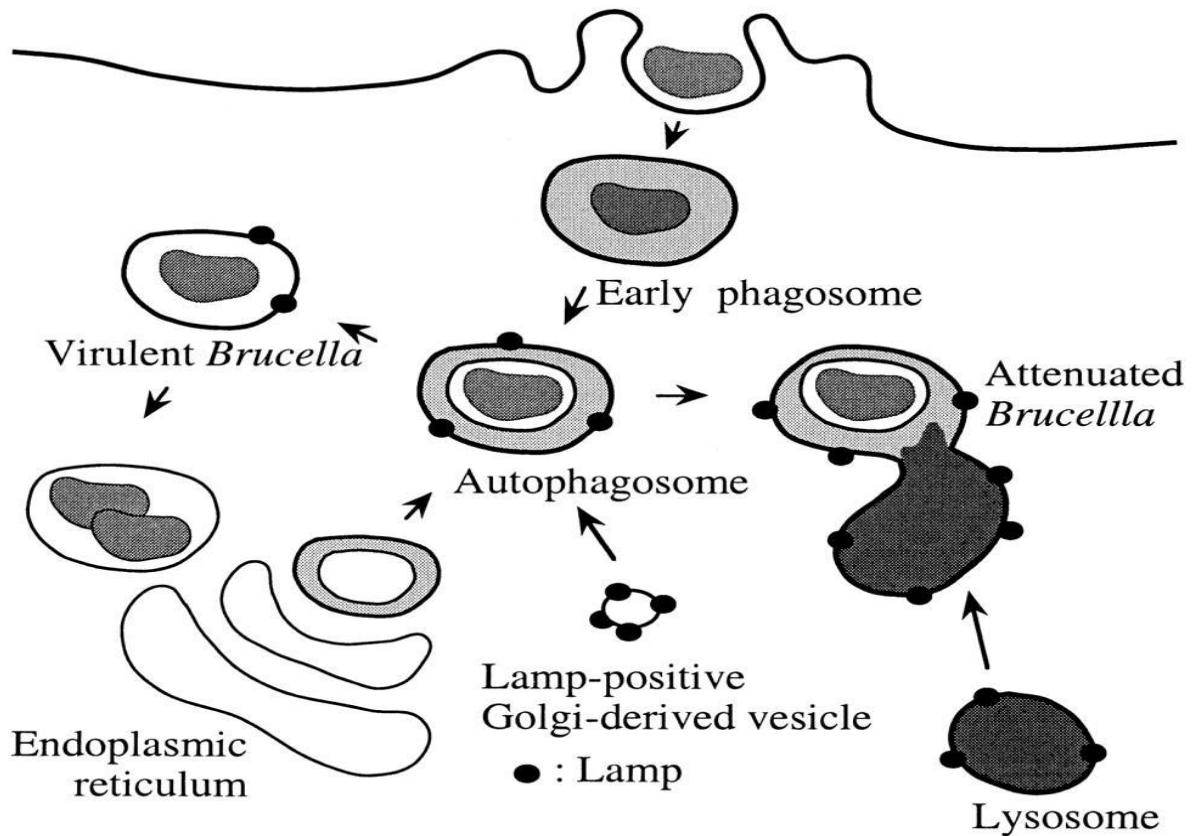


Figure 8 : Les *Brucella* sauvages se répliquent dans les autophagosomes des macrophages. Inversement, les souches de *Brucella* atténuées (utilisées pour les vaccins) sont généralement détruites par les lysosomes. (Pizzaro-Cerda J., 1998). LAMP : Lysosome-Associated Membrane Proteins.

Il y a alors constitution de foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire. Au cours de cette phase, des symptômes cliniques aigus peuvent se manifester, notamment une hyperthermie et des sueurs caractérisant la typique fièvre ondulante sudoro-algique. (Chakroun. M., 2007), (Rapp .C., 2015).

Après 10 à 15 jours d'évolution, le système immunitaire lance son second assaut : c'est la réponse immunitaire *adaptative* (cf. IX.3 et IX.4). Les lymphocytes B produisent des anticorps (d'abord des IgM), puis se transforment en plasmocytes sécrétant IgG et IgA. Les lymphocytes T CD4+ sont activés, et les lymphocytes CD8+ détruisent les cellules infectées. (Brockt., 2007), (Rapp C., 2015), (Skandros P., 2013).

Dès lors, cette réponse immunitaire s'oppose au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser. (Chakroun. M., 2007).

Après cette phase, des foyers bactériens peuvent se développer au niveau ostéo-articulaire, testiculaire, neurologique ou hépatique. (Maurin .M., 2007), (Mailles .A., 2007)

8.L'immunité

Immunité innée et immunité adaptative

Le CMH Ayant un rôle central dans la réponse immunitaire, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) est « un ensemble de gènes codant plusieurs protéines exprimées à la surface des cellules et jouant un rôle important dans la présentation de l'antigène » aux cellules immunitaires. **(Broctt ., 2007).**

Le CMH de classe I caractérise le soi, et est présent à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Les cellules infectées (par un virus ou par une bactérie intracellulaire) sont capables d'exposer à leur surface (par leur CMH I) un antigène issu de l'agent infectieux ; ce qui permet aux cellules du système immunitaire de les identifier « comme infectées », puis d'enclencher leur lyse. **(Begue. P ., 1999), (Ferraro.F ., 2011).**

Le CMH de classe II a également un rôle dans la présentation de l'antigène au système immunitaire, mais n'est présent qu'à la surface de certaines cellules (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B). **(Broctt ., 2007)**

L'introduction dans l'organisme d'un antigène, qu'il soit vaccinal ou non, déclenche une réponse immunitaire axée sur deux grands mécanismes : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

8.1.L'immunité innée

Permet de défendre rapidement l'organisme contre une agression extérieure. Contrairement à l'immunité adaptative, l'immunité innée n'est pas spécifique d'un antigène. **(Broctt ., 2007), (Ferraro.F ., 2011).**

Les cellules de l'immunité innée sont les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules Natural Killer (NK). Elles reconnaissent, grâce à leur *Toll-Like Receptor* (TLR), des antigènes appartenant aux motifs moléculaires du groupe des *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) des micro-organismes. Les lipolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif, tels que le LPS des *Brucella*, font partie de ces PAMP. **(Broctt ., 2007), (Ferraro.F ., 2011)**

Les cellules dendritiques capturent un élément étranger, le phagocytent, puis le détruisent par l'action de leurs phagolysosomes. L'agent infectieux est ainsi transformé en peptides, qui sont présentés au niveau de la surface des cellules dendritiques par le biais du CMH de classe II. Les peptides ainsi exposés vont pouvoir être « reconnus » par le système immunitaire adaptatif. Les cellules dendritiques sont, comme les macrophages, des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Elles produisent, par ailleurs, des cytokines, molécules modulant la réponse immunitaire. **(Broctt ., 2007) , (Begue.P ., 1999), (Ferraro.F ., 2011).**

Également productrices de cytokines, les cellules Natural Killer (NK) détruisent les cellules infectées, sans garder la mémoire des antigènes qui les ont stimulées. L'action lytique des cellules NK semble notamment être déclenchée par une absence de reconnaissance du CMH I à la surface d'une cellule. (Brockt ., 2007), (Begue .P ., 1999), (Ferraro.F ., 2011).

8.2.L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est assurée par les **lymphocytes**, qui reconnaissent un antigène de façon spécifique.

Toutes les cellules du système immunitaire proviennent des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes de la moelle osseuse. Elles se différencient dans les tissus lymphoïdes de cette moelle osseuse pour les lymphocytes B (B comme Bonemarrow) ou du thymus pour les lymphocytes T (T comme Thymus). (Brockt ., 2007), (Ferraro.F ., 2011)

Les lymphocytes T n'identifient les peptides viraux ou bactériens que s'ils sont « couplés » au CMH. (Ferraros F ., 2011). Les lymphocytes T CD8+ (dits cytotoxiques) reconnaissent les peptides présentés par le CMH I, puis détruisent les cellules infectées. (Begue.P ., 1999)

Les lymphocytes T CD4+ (dits auxiliaires ou helpers) reconnaissent les antigènes associés au CMH II. Une fois cette reconnaissance effectuée, ces lymphocytes auxiliaires émettent des interleukines (IL) stimulant la prolifération d'autres lymphocytes T CD4+ et de lymphocytes T CD8+. (Aymeric J.L .,2009), (Begue.P ., 1999).

Les lymphocytes B ont, à leur surface, des anticorps spécifiques identifiant un antigène en particulier. Ils internalisent l'antigène reconnu, puis l'exposent à leur surface en l'associant à leur CMH II. Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent l'antigène exposé par les lymphocytes B, et favorisent la conversion des lymphocytes B (producteurs d'anticorps de type IgM) en plasmocytes. Les plasmocytes produisent des anticorps excrétés dans la circulation sanguine (immunoglobulines de type G : IgG) ou sécrétés au niveau des muqueuses (IgA). (Brockt ., 2007), (Aymeric J.L .,2009), (Begue.P .,1999),(Ferraro.F .,2011).

Une fois que ces anticorps circulants sont fixés à leur antigène spécifique, la bactérie ou la cellule infectée est détruite, notamment par les cellules NK. (Ferraro.F ., 2011), (Begue.P ., 2005).

8.3. Caractéristiques de la réponse immunitaire vis-à-vis de *Brucella*

❖ L'immunité humorale

(Qui repose sur les anticorps) est principalement efficace sur les agents extracellulaires tandis que **l'immunité à médiation cellulaire** est surtout active sur les agents à

développement intracellulaire : virus, bacille de Koch (BK), *Brucella*. (Begue.P., 2005), (Skendros-P., 2013).

Après reconnaissance par le TLR, les brucelles sont phagocytées par les CPA (macrophages et cellules dendritiques), qui exposent à leur surface des antigènes bactériens reconnus par des lymphocytes T CD4. Ces derniers sécrètent alors des cytokines stimulant notamment la prolifération de lymphocytes T helpers 1 (Th1). Les Th1 produisent de l'interféron gamma (IFN γ), qui favorise la destruction des brucelles intracellulaires par les macrophages et les lymphocytes cytotoxiques T CD8+. (Skendros-P., 2013).

Les lymphocytes T helpers 2 (Th2) sécrètent des interleukines (IL-4, IL-5, IL-10) stimulant la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps. La réponse Th2 inhibe la réponse Th1, *et vice versa*. La réponse de type Th1 est généralement insuffisante chez les patients atteints de brucellose chronique ; chez qui, les brucelles peuvent se répliquer et persister durablement dans les macrophages. (Fig9). (Maurin.M., 2007), (Hansen.W., 2000), (Skendros P., 2013).

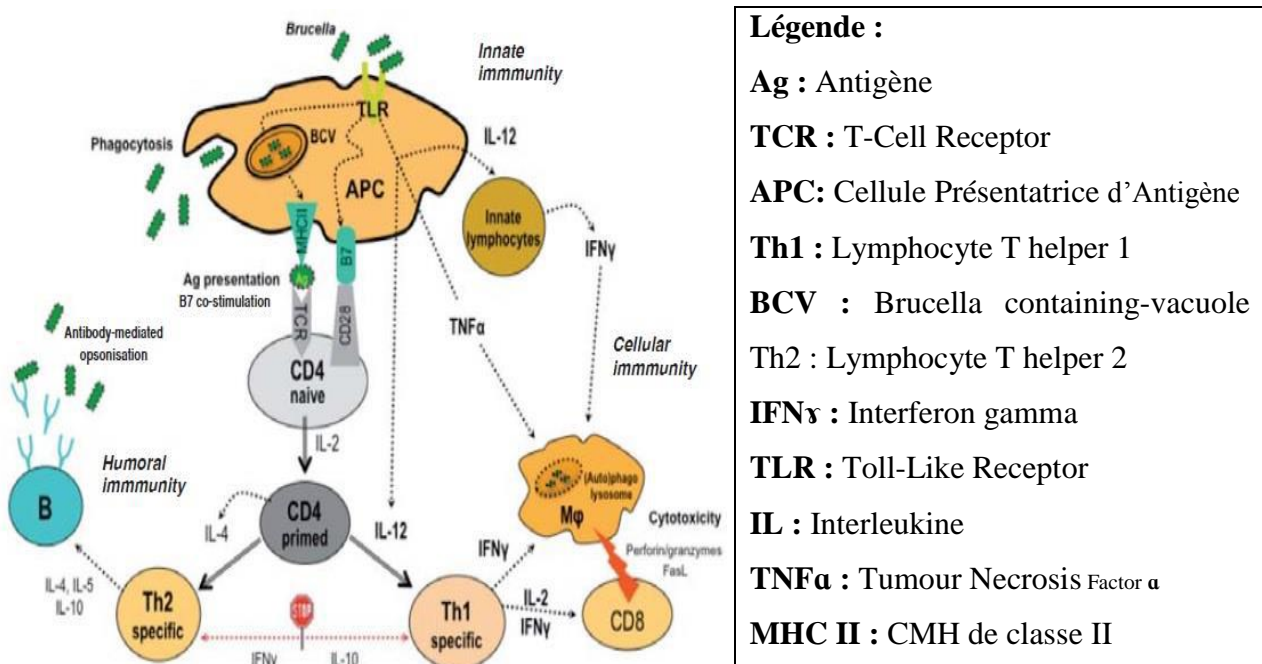


Figure 9 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire contre *Brucella*. (Skendros-P., 2013)

8.4. La mémoire immunitaire : fondement de la vaccination

Après une première rencontre avec un antigène, la réintroduction de ce même antigène suscite une réponse importante et rapide du système immunitaire grâce aux lymphocytes à mémoire. Lors d'un premier contact avec un antigène A, les lymphocytes T anti-A entrent en expansion clonale. Après élimination du stimulus antigénique, environ 95 % des lymphocytes T anti-A meurent par apoptose ; on parle alors de contraction clonale. Cette contraction permet de rééquilibrer le compartiment lymphocytaire. (Carcelain.G., 2011). Stimulés par des cytokines (IL-7 et IL-15), environ 5 % des lymphocytes T anti-A n'entrent pas en apoptose, et deviennent des **lymphocytes T mémoire**. Ces cellules T mémoire ont des caractéristiques particulières (une forte affinité pour l'antigène A, un seuil de déclenchement d'activation très bas, une forte sensibilité aux différentes cytokines et un pouvoir de lyse quasi immédiat). Ces lymphocytes T mémoire permettent au système immunitaire de réagir plus rapidement et plus efficacement à la deuxième rencontre d'un antigène qu'à sa première rencontre.

Les lymphocytes T mémoire ne vivent que quelques dizaines de jours, mais leur duplication continue permet à l'organisme de conserver une mémoire immunitaire sur plus d'une dizaine d'années. (Carcelain.G., 2011).

De même, certains lymphocytes B vont se différencier en **lymphocytes B mémoire**. Ces derniers ont la faculté de répondre très rapidement et très efficacement à un antigène spécifique, notamment en se transformant en plasmocytes, sécrétants d'anticorps. (Broekt., 2007), (Batteux.F., 2011). Grâce à ces cellules, la mémoire immunologique persiste longtemps chez l'homme, même lorsque les anticorps ne sont plus détectables par les tests usuels de dépistage. (Broekt., 2007), (Nicolas.J., 2001), (Carcelain.G., 2011). C'est pour cette raison que de nombreuses maladies infectieuses ne surviennent qu'une fois dans la vie d'un individu. (Carcelain.G., 2011).

La vaccination consiste à présenter à l'organisme un antigène, caractéristique d'un agent pathogène, afin d'activer la mémoire du système immunitaire. Après une vaccination, une contamination naturelle par l'agent pathogène réactive cette mémoire, et permet à l'individu de résister de façon spécifique et efficace à une infection bactérienne ou virale.

9. Symptomatologie

La symptomatologie de la brucellose ressemble à celle de beaucoup d'autre maladie fébrile, mais avec des manifestations marquées au niveau ostéo-musculaire, avec des douleurs

généralisées associées à de la fatigue, à un état de prostration et de dépression profonde : classique fièvre ondulante sudoro-algique. (Phillippon ., 2003).

Chez l'homme

La brucellose est une maladie d'expression très polymorphe (« maladie aux cents visages »), de longue durée et évoluant par poussées successives. (Fig10) (Pilly ., 2004).

9.1. Incubation

Elle correspond à la multiplication du germe dans le premier ganglion lymphatique rencontré. Cette période peut varier de 1 à 4 semaines. (Pilly ., 2004).

9.2. La primo invasion

Cette phase est aussi appelée brucellose aiguë, infection généralisée avec état septicémique ou fièvre sudoro-algique. Une fièvre ondulante est observée. La température du malade augmente par paliers de 0,5 °C jusqu'à 39 °C ou elle se maintient pendant une quinzaine de jours pour redescendre graduellement. Chaque onde fébrile est séparée de la suivante par une période où la température se normalise pendant environ une semaine. Sans traitement, les ondes s'espacent de plus en plus jusqu'à leur disparition. Des sueurs abondantes sont présentes. Elles ont une odeur caractéristique de paille mouillée et sont surtout nocturnes. Il existe aussi un état de malaise avec courbatures, asthénie, douleurs mobiles. (Pilly ., 2004).

9.3. La brucellose focalisée secondaire et tardive

Cette phase survient 6 mois après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Il y a constitution de foyers infectieux isolés ou multiples. Ces foyers peuvent être : (2)

- **Ostéo-articulaires**

Les plus fréquentes avec des arthrites et ostéites. Les foyers touchent surtout le rachis et l'articulation sacro-iliaque.

- **Génito-urinaires**

Chez l'homme, l'orchi-épididymite uni ou bilatérale est la forme la plus courante ; la prostatite et la pyélonéphrite étant moins fréquentes. Les infections chez la femme sont plus rarement décrites (salpingite, endométrite).

- **Neurologiques**

Avec différents tableaux possibles (méningite, encéphalite, myélite, abcès).

- **Cardiaques** Endocardite principalement et plus rarement péricardite ou myocardites

- **Autres plus rares:** Hépatospléniques (hépatites), pleuropulmonaires (pneumonies, pleurésies, abcès), digestives (iléite, colite), cutanées (dermites, pétéchies, abcès, ulcère) et ophtalmiques (Uvéite) (**Chirani et al . , 2011**).

9.4. La brucellose chronique

Elle se définit par une évolution prolongée au-delà d'un an. Elle n'est pas Systématique, peut apparaître longtemps après la contamination et peut être révélatrice de l'infection. La définition de la brucellose chronique est ambiguë, incluant deux entités distinctes :

9.4.1. Avec des manifestations générales et subjectives dites « patraquerie brucellienne»: Caractérisée par une asthénie profonde physique et intellectuelle, un syndrome dépressif, des névralgies et douleurs musculaires et ostéo-articulaires. Il n'y a pas vraiment d'atteinte focale, les sérologies positives sont persistantes mais les brucelles ne sont pas isolées par la culture et l'antibiothérapie n'a pas d'effet.

9.4.2. Avec des foyers profonds: (articulaires, viscéraux) d'évolution torpide. Les formes graves telles l'endocardite sont exceptionnelles (moins de 2%) (**Chirani et al .,2011**).

❖ Chez la femme enceinte, la brucellose aiguë peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré.

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

- Fièvre et frissons et sueurs profuses (fièvre ondulante sudoro-algique).
- Maux de tête.
- douleurs généralisées avec des manifestations au niveau ostéo-musculaire.
- Perte de poids due à la perte d'appétit.
- Fatigue.
- Arthralgia, myalgie.
- Dépression.
- Foie agrandi.
- symptômes génito-urinaires. (**Pilly . , 2004**)

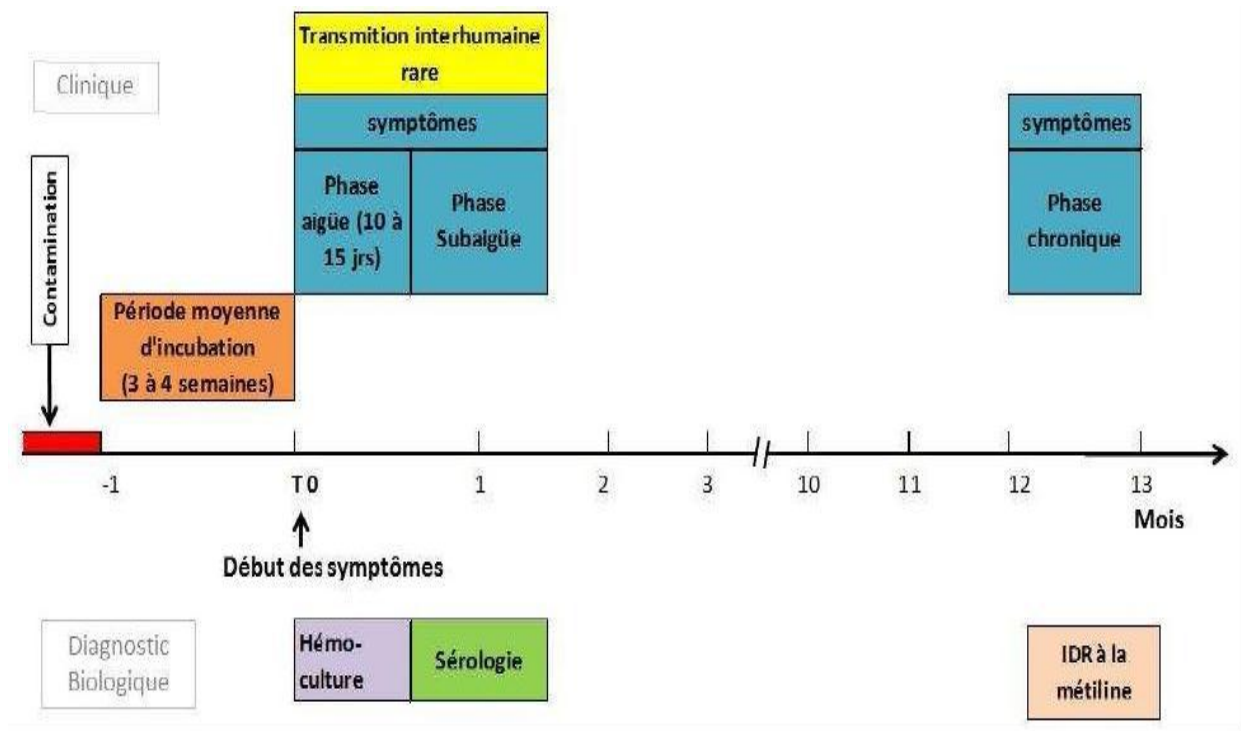


Figure 10 : Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine. (Pilly ., 2004).

Les manifestations cliniques sont donc peu spécifiques et très variables dans leur présentation et leur intensité (Tableau3), (Madkour *et al.*, 2001). De plus, il est vraisemblable, que de nombreux patients infectés demeurent peu symptomatiques (environ un cas sur deux) (Tabet-Derraz *et al.*, 2017).

Tableau 3 : Symptômes et signes chez 500 patients atteints de brucellose à *B. melitensis* (Madkour *et al.*, 2001).

Symptômes et signes	Nombre de patient	%
Fièvre	464	93
Frissons	410	82
Sueurs	437	87
Douleurs	457	91
Manque d'énergie	473	95
Douleurs articulaires et dorsales	431	86
Arthrite	202	40

Moelle épinière	241	48
Mal de tête	403	81
Perte d'appétit	388	78
Perte de poids	326	65
Constipation	234	47
Douleur abdominale	225	45
Diarrhée	34	7
Toux	122	24
Douleur testiculaire/épididymo-orchite	62	21
Allergie	72	14
Troubles spléniques de la rate	185	37
Réémergence	127	25
Pâleur	110	22
Lymphadénopathies	160	32
Splénomégalie	125	25
Hépatomégalie	97	19
Jaunisse	6	1
Anomalies du système nerveux central	20	4
Murmure cardiaque	17	3
Pneumonie	7	1

10.Diagnostic

10.1.Diagnostic direct

10.1.1.Culture

L'isolement des *Brucella* en culture est la technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose (Fig11, 12). Toute suspicion doit être signalée au laboratoire réalisant la mise en culture des prélèvements, en raison du risque élevé de contamination du personnel technique.

Les cultures doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. La bactérie est le plus souvent isolée à partir du sang par hémoculture. Il est indispensable que le clinicien précise l'orientation clinique, afin que les flacons insérés dans des systèmes automatisés puissent être incubés plus longtemps.

L'hémoculture est à peu près constamment positive dans la phase aiguë, et encore fréquemment dans la phase subaiguë focalisée. La recherche des germes n'est que très exceptionnellement positive dans les brucelloses chroniques.

La recherche des brucelles peut se pratiquer à partir d'autres prélèvements (ganglion, moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, pus de foyer...). Ces prélèvements seront ensemencés sur gélose au sang et gélose chocolat et incubés à 37 °C sous 5 à 10 % de CO₂. La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers, de coccobacilles à Gram négatif sont aérobies strictes, catalase +, oxydase + et possèdent une uréase et une nitrate réductase (**Janbon F., 2000**).

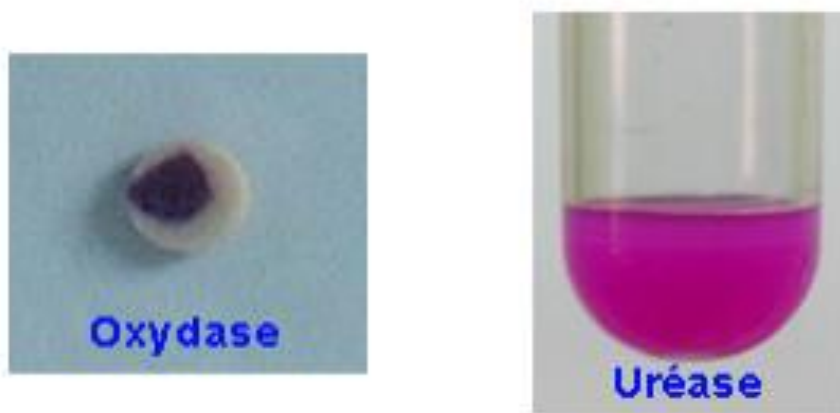


Figure11 : Caractère oxydase et uréase positif (**Hamou .,2016**)

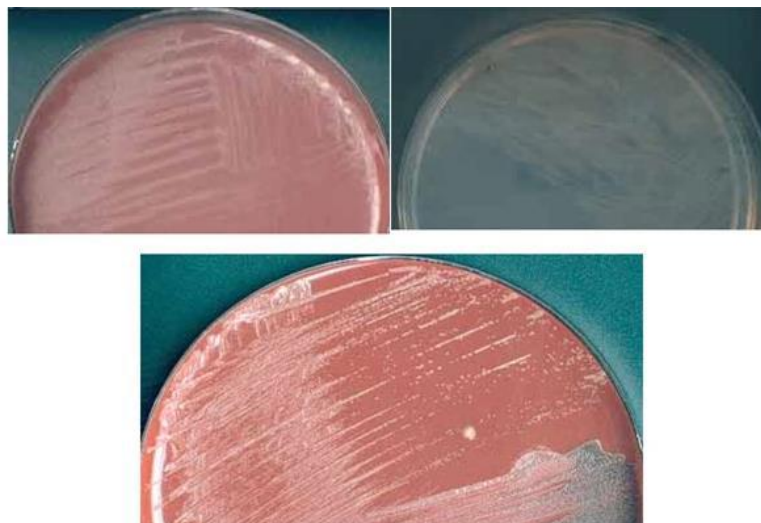


Figure12:aspects culturels à 37°C après 48 h (haut) et 72 h d'incubation. (**Hamou .,2016**)

10.1.2. Diagnostic par biologie moléculaire (PCR)

C'est une technique plus sensible que les cultures pour les tissus, et plus spécifique que la sérologie. Elle est réalisée à partir de la colonie bactérienne, de sang total ou de sérum à la phase aiguë septicémique, et à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations au cours des formes focalisées de brucellose (Tableau5).

La plupart des techniques sont spécifiques de genre et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause. Leur intérêt réside principalement dans le diagnostic aïgue, en cas d'antibiothérapie empirique négatives la culture, et en cas de formes focalisées de brucellose. La PCR multiplex en temps réel appliquée à un fragment de biopsie de spondylodiscite est beaucoup plus sensible que les cultures ordinaires, et facilite le diagnostic différentiel avec la tuberculose. (Alton *et al.*, 1988 ; Garin-Bastuji et Millemann., 2008 ; OIE,2018 ; WHO., 2015).

10.2- Diagnostic indirect

Les réactions sérologiques utilisées dans le diagnostic de la brucellose sont nombreuses, (Tableau 4, 5) mais il existe une parenté antigénique avec d'autres germes (*Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* O9, *Vibrio cholerae*) à l'origine de fausses réactions positives. Les Ig M apparaissent les premières et sont décelées à partir du 10ème jour après le début clinique de la maladie. Les Ig G sont décelables ensuite, et les titres des deux classes (IgM et IgG) s'élèvent ensemble pendant la phase aiguë de la maladie. Le taux d'IgG devient alors prépondérant, surtout dans les phases tardives de l'infection aiguë (Janbon F., 2000). Dans la phase chronique, les IgM disparaissent tandis que les IgG persistent. Il est important toutefois de préciser qu'on ne peut pas différencier par la nature des anticorps la phase d'évolution de la maladie, car la cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre (Boudilmi B *et al.*,2014).

10.2.1 Sérodiagnostic de Wright (SW)

Le sérodiagnostic de Wright (SAW) est la technique de référence actuelle préconisée par l'OMS (Fig13), car elle est standardisée. Il s'agit d'une réaction d'agglutination lente en tubes, qui permet de mettre en évidence les anticorps anti-*Brucella* se trouvant dans un sérum, en présence des *Brucella* inactivées présents dans le réactif. Cette réaction détecte des immunoglobulines G et M durant les premiers stades de la maladie (pendant 10-15 jours), dans sa phase aigue ensuite, elle se négative rapidement. Le test est parfois négatif dans la brucellose subaiguë, et presque toujours dans les brucelloses chroniques et chez les anciens brucellisés. De ce fait, il n'est utilisable ni pour les enquêtes épidémiologiques, ni pour les

diagnostics de brucellose chronique. Un titre supérieur ou égal à 1/80 (soit 120 UI/ml) est significatif de l'atteinte de brucellose. Cependant, des titres faibles, inférieur à 1/60 peuvent indiquer un début de maladie ou encore une trace sérologique, due au déclin de celle-ci. Un second sérodiagnostic pratiqué 15 jours ou à 3 semaines de distance du premier, devra être effectué pour permettre de confirmer la maladie. (Alton *et al.*, 1988), (Garin-Bastuji et Millemann ., 2008) , (OIE ., 2018) , (WHO ., 2015).

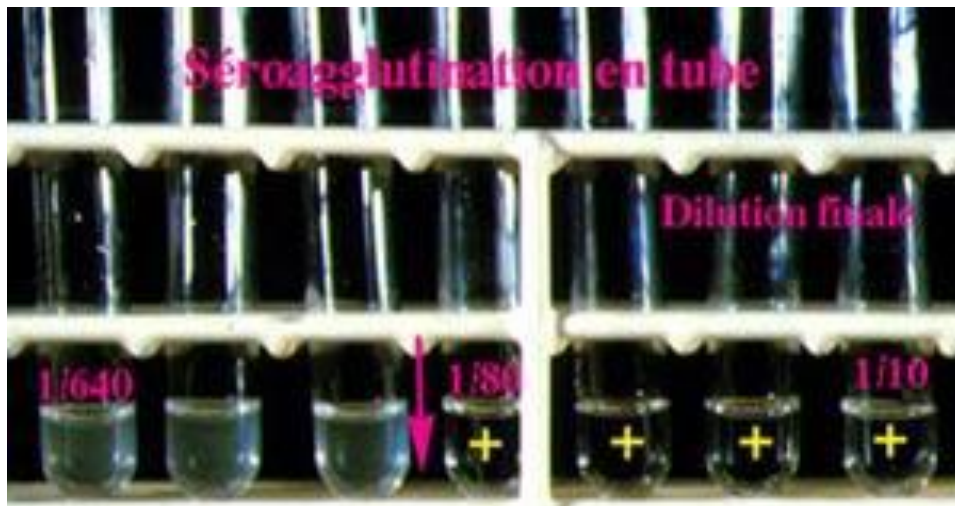


Figure13 : Le test de séro-agglutination en tube (test Wright) (Philippon ., 2003).

10.2.2. Épreuve de l'antigène tamponné (EAT) (dont le test au Rose Bengale)

La technique d'agglutination sur lame ou épreuve à l'antigène tamponné (EAT) est un test sérologique commun utilisé pour le diagnostic de la brucellose (Fig14), il est basé sur la réactivité d'anticorps présents dans le sérum du patient contre le LPS (Lipo-poly Saccharide) de brucella (Chachra *et al.*, 2009). Sa haute sensibilité, facilité et rapidité d'utilisation, ainsi que son faible coût, l'ont rendu très populaire dans les urgences hospitalières (Ruiz-Mesa *et al.*, 2005), Il est utilisé pour détecter les anticorps dirigés contre *B. abortus* et infections à *B. melitensis* (Nielsen *et al.*, 2004)

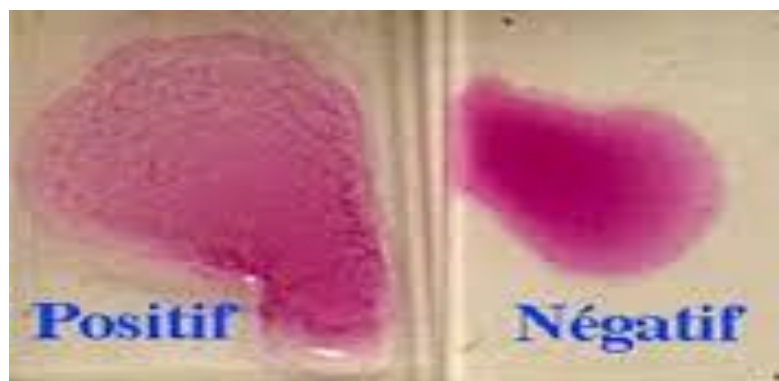


Figure 14: Réaction à l'antigène au rose de Bengale Card-test (Khatteb *et al.*, 2010).

10.2.3.Méthode immuno-enzymatique (ELISA)

Pour la brucellose, il existe de nombreux tests ELISA différents. Très sensibles et très spécifiques (Fig15), ces tests sont recommandés en zone indemne de brucellose. Ils permettent la détection des IgM, des IgG et des IgA. Un taux élevé d'anticorps IgA peut être évocateur d'un foyer profond évolutif. (Rapp C.,2015)

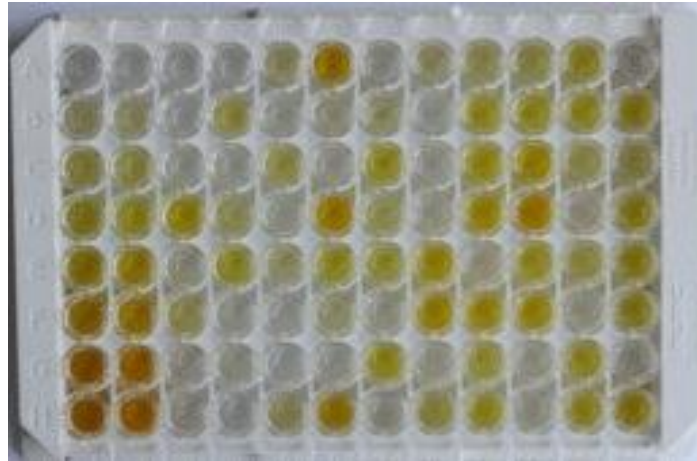


Figure 15: Technique immuno-enzymatique (ELISA) (Corbbel M.J., 1982).

10.2.4- La réaction de fixation du complément

La RFC est un test large utilisé pour la confirmation de la brucellose (Gupte et Kaur .,2015). C'est une réaction peu sensible et n'est plus très souvent utilisé. Il faut préciser qu'on ne peut pas différencier par la nature des anticorps la phase d'évolution de la maladie car la cinétique des différentes classes d'anticorps n'est pas absolue et varie d'un individu à l'autre. Il est donc tardivement positif et reste plus longtemps positif.

Pour les sérums négatifs en agglutination et présentant des taux égaux ou supérieure à 1/10 en fixation du complément (Fig.16), la brucellose semble devoir être incriminée, cependant cette réaction peut être faussement positive dans les mêmes circonstances que le sérodiagnostic de Wright (Kindele ., 1983)



Figure 16: Le test de fixation du complément (Chakroun M *et al.*, 2007).

10.2.5.Réaction d'immunofluorescence

Cette épreuve permet de titrer et de mettre en évidence les IgG et les IgM. C'est une réaction très sensible et plus spécifique que les techniques d'agglutination, elle reste positive au moins 18 mois. Elle est donc utile dans le diagnostic des formes chroniques et de la brucellose. (Alton *et al.*, 1988) ; (Garin-Bastuji et Millemann., 2008)

10.2.6.Intradermo-réaction à la mélitine (IDR)

La mélitine est un filtrat de culture de *B.melitensis*, il est injecté en intradermique à la face antérieure de l'avant de bras. La lecture se fait après 24 à 48 heures, en cas de la maladie, une réaction positive qui consiste en une réaction érythémateuse et un œdème local sont observés, l'IDR est positive au cours des atteintes chroniques et en est parfois le seul signe objectif. Cette réaction est peu utilisée en absence de réactif (Bervas *et al.*, 2006).

Tableau 4: Principales techniques de diagnostic indirect et leurs caractéristiques (Janbon., 2000), (Maurin., 2005)

Réactions utilisées	Classe d'anticorps mise en évidence			Sensibilité	Spécificité	Utilisation	Remarques
	IgM	IgG	IgA				
Séroagglutination de Wright (SAW)	+++	+	+	60 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	Se négative rapidement * faux positifs (réactions croisées) * faux négatifs → recherche d'Ac bloquants
Épreuve à l'antigène tamponné au rose Bengale (EAT)	+	+++		80 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	À faire suivre d'un SAW pour quantification si résultat positif
Fixation du complément (FC)	+	+++		60 %	95 %	Stade tardif et formes locales	Positif plus tardivement mais plus longtemps que les Ac agglutinants (SAW et EAT)
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Toutes selon l'antiglobuline utilisée			90 %	95–100 %	Tout au long de l'évolution	Se positive tôt et le reste au moins 18 mois
Intradermoréaction à la mélitine (IDR)	Exploration de l'immunité cellulaire					Formes chroniques	* Se positive 4 semaines après le début des signes cliniques * Distinction parfois difficile entre brucellose chronique et brucellose guérie

Tableau 5: intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose humaine
(Maurin ., 2005)

<u>Méthode</u>	<u>Brucellose</u>			<u>Commentaire</u>
	<u>Aigué</u>	<u>Focalisée</u>	<u>chronique</u>	
<u>Culture</u> Hémoculture	+++	+	-	Spécificité -100% identification de l'espèce et biovar en cause
Culture du foyer Infectieux <u>Sérologie</u>	-	++	-	Sensibilité souvent faible
<u>EAT</u>	+++	+	-	DéTECTÉ IgG réactions Croisées
<u>SAW</u>	+++	+	-	R Référence OMS détecté IgM + IgG réactions Croisées
<u>IF/ ELIZA</u>	++	+++	++	DéTECTÉ IgM+IgG plus tardifs SAW réaction croisées
<u>PCR</u>	++ (sang, sérum)	++ (pus, tissu)	-	Sensible, spécifique

11. Evolution et Complication

11.1. Evolution

Le taux de mortalité est faible (moins de 2 %), même sans traitement. Les cas les plus graves concernent l'endocardite ou la méningite à *B. Melitensis*. La réponse au traitement antibiotique est bonne, mais le traitement doit être prolongé, avec un taux de rechute inférieur à 10 %. Les signes systémiques peuvent persister plusieurs semaines ou mois après le début du traitement, mais la symptomatologie disparaîtra dans un délai d'un an. (Masson E ., 2020).

11.2. Complications

Les *brucella* sont transportées dans le système lymphatique et peuvent se répliquer dans la rate, le foie, les reins, les tissus mammaires et les articulations pour provoquer des infections localisées et systémiques. L'infection du système reproductrice peut provoquer

l'avortement du fœtus. En raison de leur faible virulence, de leur faible toxicité et des multiples mécanismes qui les protègent du système immunitaire, les brucellas peuvent survivre et se reproduire dans presque tous les tissus ou organes.

Un an après l'infection, la maladie peut se transformer en brucellose chronique qui peut encore provoquer une ou plusieurs complications dans un organe ou dans l'ensemble du corps. Il existe sept grands types de complications liées à l'infection à *Brucella* : (Chirani .,2011).

1. **L'endocardite** : Les *Brucella* peuvent infecter la paroi interne du cœur, ce qui peut détruire les valves cardiaques et, si elles ne sont pas traitées, entraîner la mort du patient.
2. **Méningite et encéphalite** : Les *brucellas* peuvent infecter le système nerveux central et provoquer une inflammation du cerveau, des membranes entourant le cerveau et de la moelle épinière, Cette maladie est mortelle si le patient n'est pas traité à temps.
3. **L'arthrite** : L'arthrose causée par une infection à *Brucella* est généralement associée à une douleur, une raideur et un gonflement des articulations, telles que les genoux, les hanches, les chevilles, les poignets, la colonne vertébrale, les épaules, les coudes, les sternoclavicules et les petites articulations.
4. **épididymite et orchépididymite**: Les *brucellas* peuvent infecter l'épididyme et provoquer un gonflement et une douleur du testicule.
5. **Complications cutanées** : Les *brucellas* peuvent infecter la peau et provoquer des lésions, des éruptions cutanées, des nodules, un érythème noueux, des papules, des pétéchies et un purpura.
6. **Complications respiratoires** : L'inhalation de *brucella* peut entraîner une infection pulmonaire, qui peut déboucher sur une pneumonie, une bronchopneumonie, un épanchement pleural avec prédominance d'infiltrats monocytaires ou lymphocytaires, et une toux sèche paroxystique.
7. **Complications hématologiques**: Les taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) peuvent être élevés et sont associés à une douleur dans le quadrant supérieur droit ou à un ictère.

Les complications sont fréquentes chez les patients atteints de brucellose. Les jeunes patients ont tendance à présenter des complications cutanées, hématologiques et respiratoires. Les patients adultes ont tendance à présenter des complications ostéo-articulaires et cardiaques. Les patients d'âge moyen ont tendance à développer des complications génito-urinaires, neurologiques et gastro-intestinales. (Chirani .,2011).

12. Traitement

Les antibiotiques sont utilisés pour traiter la brucellose. Il est important de mettre en place un traitement rapide pour éviter une infection chronique. Comme *Brucella* est une bactérie intracellulaire, il faut utiliser des antibiotiques à la fois actifs sur la bactérie et pénétrant dans les cellules. On utilise les tétracyclines et la rifampicine souvent associées à la streptomycine au chloramphénicol et aux sulfamidés. (3)

Schémas thérapeutiques

12.1. Traitement de la Brucellose aigue

Le traitement de référence repose sur deux associations d'antibiotiques connues :

1. **Association tétracycline et rifampicine** : Doxycycline à 200 mg/ jour + Rifampicine à 15mg/Kg/ jour en une prise orale le matin pendant 6 à 8 semaines : L'avantage de ce schéma est une meilleure observance du fait de la prise orale.
 2. **Association tétracycline et aminoside** : Doxycycline à 200 mg/ jour en une prise pendant 6 à 8 semaines +Streptomycine à 15 mg/kg/j (soit environ 1g/jour) en une fois en intramusculaire pendant 2 à 3 semaines, ou gentamycine à 5mg/kg/j en une dose unitaire journalière pendant une à deux semaines par voie IM :les rechutes se situent entre 0 et 10%.
- Chez les adultes, la combinaison de doxycycline + streptomycine pendant 3 semaines a montré un taux de guérison plus élevé et une rechute plus faible que l'ofloxacin plus la rifampicine et la doxycycline plus la rifampicine. (Hashemi SHet al ., 2012).
 - Une méta-analyse publiée en Janvier 2018, incluant 1383 patients atteints de brucellose issus 14 essais cliniques, bases sur des recherches systématiques dans PubMed, Embase, et la Cochrane Library, dont L'objectif était de résumer les preuves disponibles et comparer la rifampicine et la streptomycine dans la brucellose aigue avec la doxycycline comme traitement de fond. Ils ont constaté le même constat que les patients qui ont reçu un traitement à la rifampicine présentaient un risque plus élevé d'échec global (RR : 2,36 ; IC à 95 % : 1,72-3,23; P<0,001) et de rechute (RR : 2,74 ; IC 95% : 1,80-4,19 ; P<0,001) par rapport à la streptomycine. (Meng F et al .,2018) .

Deux cas particuliers

- **Pour l'enfant de moins de 8 ans** : les tétracyclines sont contre-indiquées du fait du risque de troubles de la croissance osseuse et d'une coloration jaune-brun définitive des dents, on

utilise alors le schéma associant: Cotrimoxazole entre 30 et 60 mg/kg/j+Rifampicine 15 mg/kg/jour par voie orale et pendant 45 jours.

- **Pour la femme enceinte** : compte tenu de la contre-indication des tétracyclines et des aminosides du fait du risque du retard de croissance osseuse du fœtus, deux possibilités sont offertes:
 - l'O.M.S. propose depuis 1986 une utilisation de Rifampicine seule avec les réserves citées précédemment pour les régions d'endémie de tuberculose, (bien que la monothérapie ne soit pas recommandée en raison de la forte incidence de rechute et de résistance)
 - Sinon on associe : Cotrimoxazole (1 cp de Bactrim Fortematin et soir), Rifampicine (900 mg le matin) et de l'acide folique afin de compenser l'inhibition de la synthèse des folates par le Cotrimoxazole a un fort effet protecteur contre l'avortement (l'apport d'acide folique doit être arrêté une semaine avant l'accouchement.). Rappel onsaussique la Rifampicine est un inducteur enzymatique, elle diminue donc la synthèse de la vitamine K. Cette baisse de vitamine K peut-être responsable d'hémorragie chez la mère dans les 24 heures qui suivent l'accouchement, c'est pourquoi lors du dernier trimestre il est recommandé d'administrer 20 mg par jour de vitamine K1 par voie orale chez la mère. De même il faut administrer systématiquement 1 à 2 mg de vitamineK1 au nouveau-né dans le cadre de la prophylaxie des hémorragies du nouveau-né.(**Bodelet V ., 2002**).

- **Nouvelles données sur le traitement de la brucellose aigue**

Une étude randomisée, publiée en 2017, pour évaluer l'effet de l'hydroxy chloroquine sur le traitement de la brucellose aigue, a inclut 177 patients en les divisant en 2 groupes : groupe traite par la doxycycline +Streptomycine (DS) et l'autre groupe traite par DS + hydro chloroquine. Elle a conclu que l'addition de l'hydro chloroquine a augmenté l'efficacité du traitement et a accéléré l'amélioration des symptômes cliniques avec une diminution significative du taux de rechute de la brucellose.

Une nouvelle conception, publiée en 2019 dans *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, présente une méthodologie pour des nouvelles thérapies pour le traitement de la brucellose basée sur l'inhibition des anhydrases carboniques, qui sont des métalloprotéines, enzymes à forte inhibition dans les traitements antibactériens.(**Ničković VP .,2020**) , (**Hamadan ., 2017**).

12.2.Traitement de la Brucellose focalisée

Le traitement des formes cliniques focalisées repose sur les mêmes associations d'antibiotiques.

1. Endocardite brucellienne

Le principal schéma est: Doxycycline + Rifampicine + Cotrimoxazole en intraveineux pendant 9 à 12 semaines; il n'est pas rare d'y associer un aminoside (Comme la Streptomycine) en intramusculaire pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement.

Un remplacement valvulaire en urgence est souvent nécessaire compte tenu des perturbations hémodynamiques consécutives à l'atteinte des différentes tuniques du coeur (insuffisance aortique aiguë, nécrose myocardique après obstruction des ostiums coronaires ...). **(Bodelet V ., 2002).**

2. Brucellose ostéoarticulaire

Il n'existe pas de traitement standard pour la brucellose ostéoarticulaire et les médecins prescrivent des médicaments en fonction de leur expérience et de l'état de la maladie (le site concerné, et le fait d'être compliqué ou non). Un triple régime contenant de la streptomycine (1 g par jour) plus de la doxycycline (100 mg deux fois par jour) plus de la rifampicine (15 mg/kg par jour) sur 6 mois a eu une efficacité de 100% sur la spondylarthrite brucellique. **(Smail nejad ,Gangi SM ., 2012).**

Des résultats similaires ont été trouvés en utilisant ce régime. En revanche, la double thérapie avec la doxycycline et la rifampine a été associée à des rechutes. **(Ulu-Kilic A., 2014)** En ce qui concerne la spondylarthrite brucellaire, les patients ont besoin d'un médicament antibactérien à long terme (généralement au moins trois mois), visant principalement à prévenir les rechutes. Les patients qui ont échoué l'antibiothérapie ou qui présentent un déficit neurologique progressif, ont besoin d'une intervention chirurgicale.

Le taux de drainage chirurgical dans la brucellose spinale a été rapporté dans une fourchette de 7,6 % à 33 % .En cas d'abcès chez les patients atteints de spondylodiscite, la durée du traitement sera prolongée et une intervention chirurgicale pourra être nécessaire.

3. Brucellose neuro-méningée

Au cours des neurobrucelloses : Il n'existe pas de consensus établi pour le traitement concernant le type d'antibiotique, la dose et la durée du traitement **(Güven T et al ., 2013)**

La doxycycline, la rifampicine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine ou le ceftriaxone représentent les antibiotiques de première intention les plus utilisés du fait de leur bonne diffusion neuroméningée, leur tolérabilité, leur forte absorption gastro-intestinale et leur action synergique **(Yetkin AM ., 2006).**

Ces antibiotiques sont indiqués en association (combinaison de trois ou quatre antibiotiques). La durée de l'antibiothérapie varie en fonction de la réponse thérapeutique de huit semaines à deux ans (**Akdeniz H ., 1998**).

L'OMS recommande une durée minimale de 6 à 8 semaines qui peut être prolongée, en fonction de l'évolution clinique. Le traitement des anévrismes mycotiques est encore débattu. Selon plusieurs auteurs, un traitement antibiotique pendant 4–6 semaines serait suffisant pour la régression des anévrismes mycotiques (**Malhi AB ., 2015**). En cas d'augmentation de la taille de l'anévrisme et/ou d'une complication hémorragique, le traitement est chirurgical ou end vasculaire.

4. Autres localisations

Les abcès de grande taille symptomatiques ou nécrosants peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical encadré par un traitement associant deux antibiotiques, Doxycycline + Rifampicine ou Doxycycline + Streptomycine pendant 6 semaines. (**Bodelet V ., 2002**).

12.3. Traitement de la Brucellose chronique

Dans le cadre de la brucellose chronique, aucune antibiothérapie ne doit être prescrite sauf si un foyer infectieux est détecté. Un traitement symptomatique peut être proposé.

Une antigénothérapie était proposée et demeurait le seul traitement. Cette dernière utilisait la fraction phénol insoluble de *Brucella Abortus*819 (appelé aussi vaccin brucellique PI), sa production est actuellement suspendue pour des difficultés techniques de réalisation. Elle entraînait une amélioration des symptômes subjectifs chez plus de 70% des patients ainsi qu'une moindre intensité des réactions d'hypersensibilités retardées. Devant le nouveau vide thérapeutique pour cette phase chronique il convient donc d'agir dès la phase aiguë et focalisée pour éviter tout passage à la chronicité. (**Valentin Bodelet ., 2002**).

Tableau 6 : Traitement préconisé des brucelloses en fonction des situations cliniques.
(Lavigne J-P., 2017)

<u>Patient</u>	<u>Traitement recommandé</u>	<u>Alternative</u>
<u>Brucellose aiguë (adulte et enfant de plus de 8 ans)</u>	Doxycycline p.o. 45 j + streptomycine i.m. 14–21 j Doxycycline p.o. 45 j + gentamicine i.m. ou i.v. 7–14 j Doxycycline p.o. 45 j + rifampicine p.o. 45 j	Rifampicine p.o. 42 j + fluoroquinolone p.o. 42 j (ofloxacin ou ciprofloxacine) Doxycycline p.o. 2 mois + cotrimoxazole p.o. 2 mois Doxycycline seule p.o. 6–8 semaines Minocycline seule p.o. 6–8 semaines
<u>Brucellose et enfant de moins de 8 ans</u>	Cotrimoxazole p.o. 45 j + gentamicine i.v. 7 j Rifampicine p.o. 45 j + gentamicine i.v. ou i.m. 7 j	
<u>Brucellose et femme enceinte</u>	Rifampicine p.o. 45 j en monothérapie	Rifampicine p.o. 45 j + cotrimoxazole p.o. 45 j
<u>Brucellose focalisée secondaire</u>	Doxycycline p.o. 45 j à plusieurs mois + rifampicine p.o. 45 j à plusieurs mois + streptomycine i.m. 14–21 j ou gentamicine i.v. ou i.m. 14–21 j	En relais de la doxycycline ou de la rifampicine : cotrimoxazole, ciprofloxacine ou ofloxacine p.o.
<u>Rechute</u>	Répéter le même traitement antibiotique	
<u>Brucellose chronique</u>	Pas de traitement antibiotique	

Le choix du traitement et de la durée doit être basé sur la présence de foyers localisés et si des conditions sous-jacentes contre-indiquent certains traitements antibiotiques. L'administration des aminosides ou des quinolones doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

13. Prophylaxie

Le traitement n'est pas recommandé, et il est à éviter en raison de son coût onéreux, des risques d'apparition de résistance et de l'absence de garantie de blanchiment de l'animal traité. La prophylaxie reste donc la seule lutte possible et repose sur des mesures sanitaires et médicales (OIE., 2004).

13.1. Prophylaxie sanitaire

Les mesures humaines reposent sur la déclaration obligatoire de la maladie, l'hygiène des manipulations (port de gants, lavage des mains), l'éducation sanitaire et la consommation de produits laitiers pasteurisés

Les précautions prises à titre individuel par tous ceux qui, par leur travail, entre en contact avec des produits ou des animaux infectés sont :

- Port des gants et de masque pour les professionnels en contact avec des produits biologiques potentiellement pathogènes par contact ;
- Désinfection soigneuse des mains contaminées par des animaux malades ;
- Hygiène des étables ;
- procéder à la désinfection régulière du matériel utilisée pour le recueil du lait.
- Consommer les produits laitiers pasteurisés ;
- Eviter la consommation de crudités en région endémique. (Chakroun et Bouzouaia.,2007).

La déclaration des cas de brucellose humaine permet d'apprécier l'impact des programmes de contrôle de la brucellose animale mais le meilleur moyen de prévention chez l'homme repose sur l'éradication de la maladie animale (Organisation Mondiale de la Santé Animale., 2008).

13.2. Prophylaxie médicale

Les nombreux traitements classiquement conseillés lors d'une brucellose ne sont pas tous identiques dans leur efficacité et leur action contre d'éventuelles rechutes ou passage à la chronicité (Franco et al., 2007).

Le vaccin anti-brucellien à usage humain n'est plus fabriqué depuis 1992. (Décoster et al., 2008).

13.3. La vaccination humaine, une piste abandonnée

L'Institut Mérieux fabriquait autrefois une souche vaccinale de *Brucella abortus*B19 utilisable chez l'être humain, mais pouvant provoquer d'importants effets secondaires. Dans les années 1950, des campagnes de vaccination de masse ont été entreprises en URSS. En

dehors de ce pays, ce vaccin était utilisé essentiellement sur les professionnels les plus exposés au risque : agriculteurs, vétérinaires... C'est, au moins en partie, la forte régression de la brucellose dans des pays comme la France qui a conduit à l'abandon de la fabrication de ce vaccin. (**Jouan M., 2016**).

En effet, dans un pays indemne de brucellose, le bénéfice d'une vaccination humaine devient infime, et le rapport bénéfice/risque défavorable (étant donné le pouvoir pathogène résiduel du vaccin). (**Toma B et al., 2008**), (**Janbon F., 1997**). (Cependant, la menace d'une utilisation de *Brucella* comme arme biologique motive la poursuite de recherches portant sur la vaccination anti-brucellique humaine. (**Young E. J., 2002**).

14.Prévention

La prévention des infections humaines à *Brucella* dans la population générale dépend principalement du contrôle de l'infection au niveau du réservoir animal (**Corbel, 1997., Godfroid et al., 2005**).

La prévention de la brucellose consiste à éviter et contrôler les principales sources d'infection: exposition professionnelle et consommation de produits alimentaires contaminés.

Les mesures préventives sont:

- Dépistage des animaux contaminés (par examen sérologique et contrôle des produits laitiers), battage des animaux malades, et vaccination des femelles jeunes.
- Chez l'homme, la vaccination des professionnels exposés était conseillée. Réalisée
- Jusqu'à dernières années avec le vaccin Mérieux. Mais le vaccin n'est plus commercialisé depuis 1992.
- De ce fait, les mesures de précaution individuelles prennent toutes leur importance: hygiène, stérilisation ou pasteurisation du lait, port de gants et masque pour les bactériologistes et les professions vétérinaires lors d'exposition (**Avril et al., 2000**).

**Chapitre II:
INVESTIGATION
EPIDEMIOLOGIQUE**

1.Description générale et localisation de la région d'étude

La wilaya de Guelma se situe au Nord-est du pays et constitue, du point de vue Géographique, un point de rencontre, voire un carrefour entre les pôles industriels du Nord (Annaba – Skikda) et les centres d'échanges au Sud (Oum-El-Bouaghi et Tébessa), outre la proximité du territoire Tunisien à l'Est (4).

Sur une superficie de 3.686,84 Km² et abrite une population (Estimée en 2011) de 506007 Habitants (5).

La Wilaya de Guelma, créée en 1974, comprend 10 Daïra et 34 Communes (4).(Fig17)

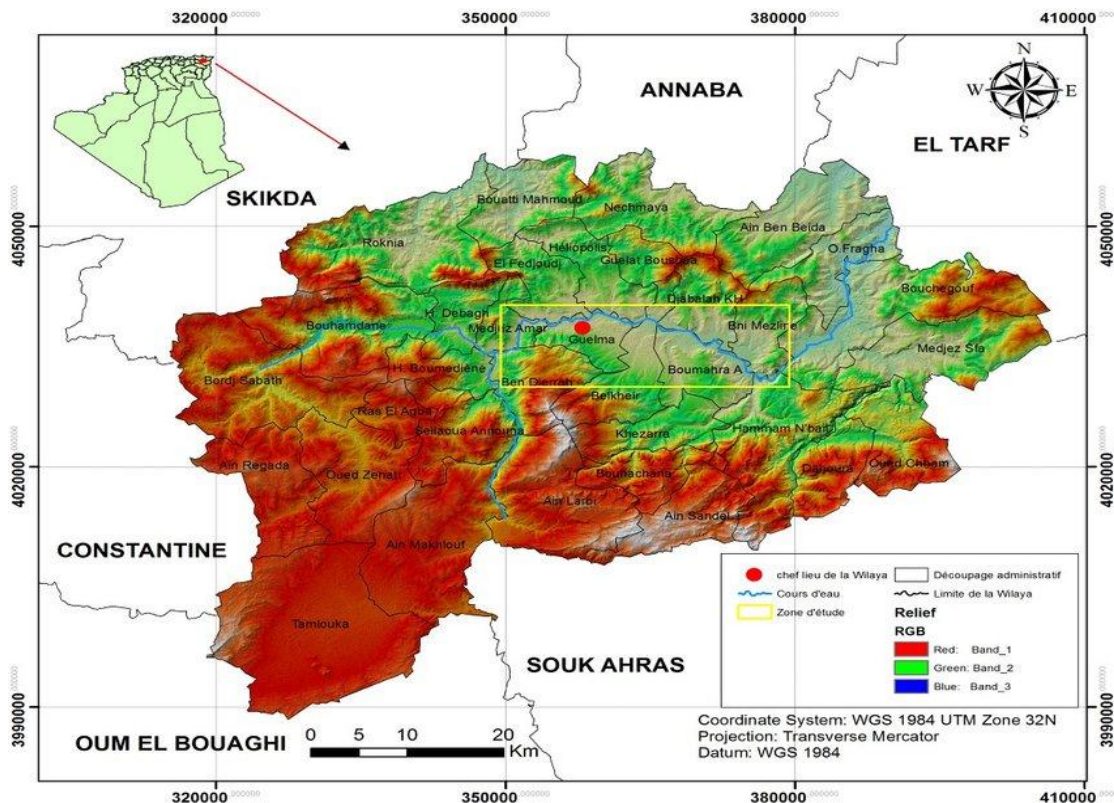


Figure 17: Situation géographique de la Wilaya de Guelma

Le territoire de la Wilaya se caractérise par un climat subhumide au centre et au Nord et semi-aride vers le Sud. Ce climat est doux et pluvieux en hiver et chaud en été. La température qui varie de 4° C en hiver à 35.4°C en été, est en moyenne de 17,3° C.

La pluviométrie varie de 400 à 500 mm/an au Sud jusqu'à près de 1000 mm/an au Nord. Près de 57% de cette pluviométrie est enregistrée pendant la saison humide (Octobre Mai) (6).

La géographie de la Wilaya se caractérise par un relief diversifié dont on retient essentiellement une importante couverture forestière et le passage de la Seybouse qui constitue le principal cours d'eau. Ce relief se décompose comme suit :

- **Montagnes** : 37,82 % dont les principales sont :

1. Mahouna (Ben Djerrah) : 1.411 M d'Altitude
 2. Houara (Ain Ben Beidha) : 1.292 M d'Altitude
 3. Taya (Bouhamdane) : 1.208 M d'Altitude
 4. D'bagh (Hammam Debagh) : 1.060 M d'Altitude
- **Plaines et Plateaux** : 27,22 %
 - **Collines et Piémonts** : 26,29 %
 - **Autres** : 8,67 %

D'une vocation essentiellement agricole, la Wilaya de Guelma recèle un important potentiel, à savoir :

- Surface agricole totale (S.A.T.) : De 264.618 ha, soit 71,77 % de la superficie totale.
- Surface agricole utile (S.A.U.) : De près de 187.338 ha soit 50,81 % de la superficie totale de la Wilaya et 70,80 % de la S.A.T.
- Superficie forestière de 113.182 ha, soit un taux de 30,70 % de la superficie totale de la

2.Présentation d'étude

Notre travail est défini comme une étude régionale descriptive de tous les cas de brucellose recensés à Guelma du 1er janvier 2015 au 30 Mai 2019 inclus. Cette étude a été menée sur une population dont toutes les personnes résidaient ou séjournèrent à Guelma au cours de la période d'intérêt. Une investigation ainsi qu'une collecte de données ont été réalisées autour de chaque cas signalé de brucellose.

3.Définition de cas

Une personne est identifiée comme un cas après avoir été consultée (à Guelma) alors qu'elle présentait des signes cliniques suggérant de brucellose au cours de la période d'étude.

On peut distinguer :

- **Cas probable :**

- Forte Présence des signes cliniques liés à la maladie.
- Absences de la bactérie dans un prélèvement pathologiques (Culture-).
- Sérologie en cours.

- **Diagnostique :**

- Anticorps a titre élevé dans un seul sérum.

- **Cas confirmé**

- Forte Présence des signes cliniques liés à la maladie.
- Isolement de la bactérie dans un prélèvement pathologiques : Culture positive (+).
- Sérologie positive (+).

- **Diagnostique :**

- Isolement de brucella dans prélèvement clinique.
- Ou multiplication par quatre au moins titre d'anticorps entre un sérum prélevé en phase aiguë et un sérum prélevé 15 jours plus tard.
- Ou multiplication génique positive.

4. Collecte des cas (sources d'échantillonnage)

Nos données ont été collectées à partir de trois sources, dont :

- **Le service d'infectiologie (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).** Au niveau de ce service, les données concernant les sujets y inscrits sont prises et marquées par les médecins consultants, puis traitées et signalées sur les archives du même service.
- **Le laboratoire d'analyses Bactériologique (Hôpital IBN ZOHR –Guelma),** d'où les résultats des cultures sont traités et enregistrés sur des registres avec des données concernant les sujets touchés.
- **Le service de prévention (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).** Les archives contiennent un ensemble d'informations personnelles sur les malades y inscrits.

5. Présentation et discussion des résultats

5. 1. Analyse des données

Les données collectées ont été saisies, analysées et sont représentées sous des illustrations de type graphique.

5.1.1. Distribution géographique des cas de brucellose

Dans la période d'étude qui s'étale du 1^{er} janvier 2015 au 30 Mai 2019, **101** cas de brucellose ont été notifiés à l'**Etablissement Public Hospitalier(EPH)- Ibn Zohr de Guelma**, dont la plupart ont été signalés par différentes sources ; entre autre ; ils ont été signalés auprès des hôpitaux de la Wilaya, ensuite transmis au service d'infectiologie de **L'hôpital Ibn Zohr.**

La carte ci-dessous, illustre la distribution géographique des différents secteurs à partir desquels les cas de brucellose ont été signalés (**Fig18**).



Figure 18: Distribution géographique des cas de brucellose par département de Résidence (Wilaya de Guelma).

A partir de notre investigation nous remarquons que la majorité des cas de brucellose dans les cinq années provenaient de Guelma (Daïra) avec 46 patients, soit 46% des cas, suivie par Boumahraahmed et rouknia avec 7 et 6 patients seulement, soit 7 % et 6%, respectivement. 4 cas a été signalé dans lefdjouj, 3 cas à Ain Sandal et Ben djerah, Bouchegouf, Oued Zenati et Bouati Mahmoud, Mdjez Ammar, Nachmaya, Djbalakhmissi, et khzara et Bouhachana ont a signalé 2 cas dans chaque Daïra, chacun ainsi 2%, un seul cas à Hammam Debagh, Ain alarbi, Tamlouka, et Hammam Nbail , soit 1% (**Fig.19 et 20**).

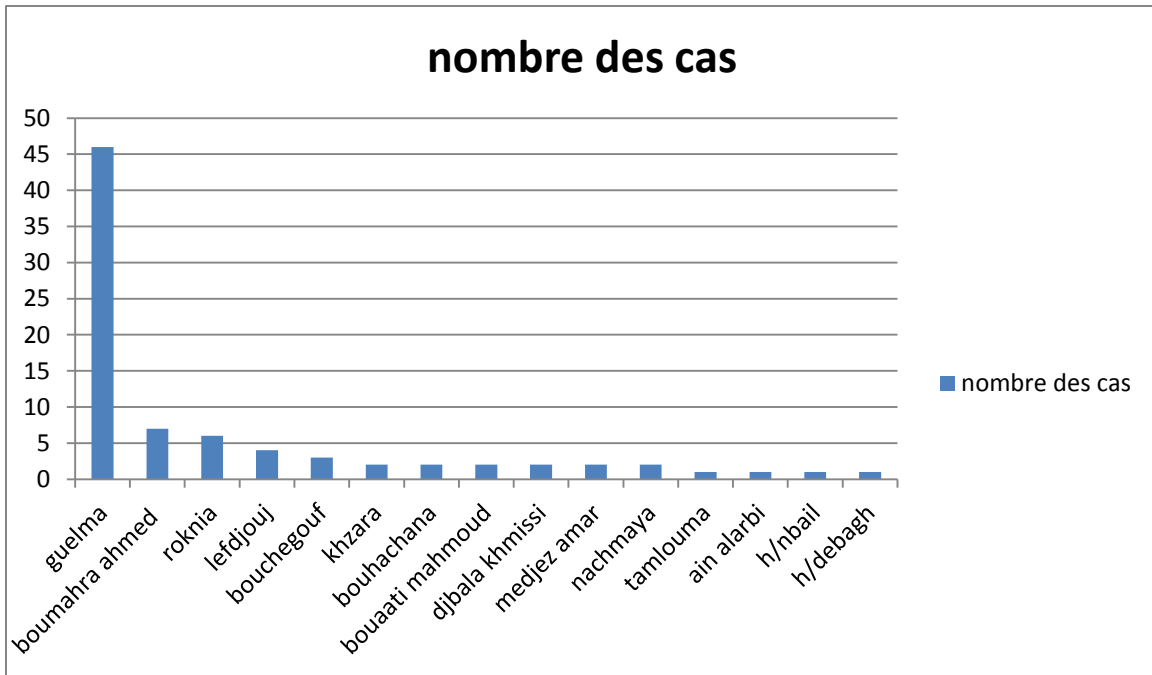


Figure 19: répartition des cas de brucellose selon le lieu de résidence à Guelma (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

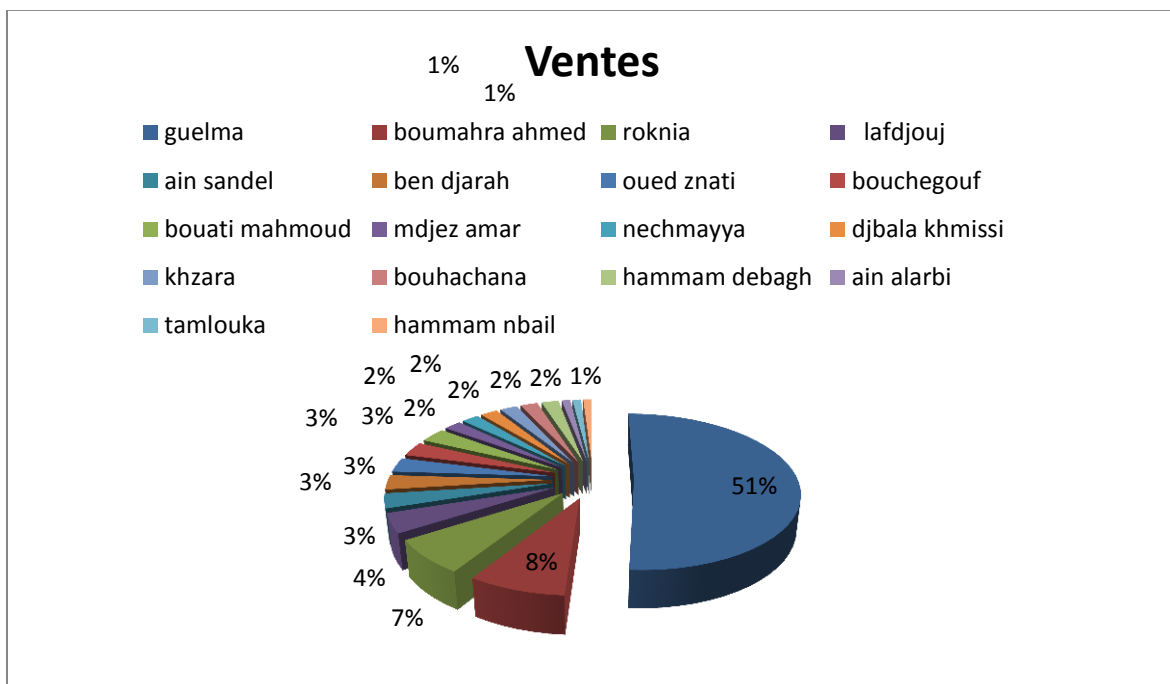


Figure 20: pourcentage des cas selon le lieu de résidence. (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

La brucellose est principalement localisée dans les zones d'élevage. Parce que les personnes qui travaillent où présence d'animaux infectés ou leur environnement contaminés, sont les personnes exposées aux risques. Selon une étude française, parmi 467cas, 1/3 des personnes exerçait une profession à risque: agriculteurs, éleveurs ou bergers, personnel des

abattoirs, bouchers, transporteurs ou encore vétérinaires(Philippon A ., 2003). De plus la consommation de lait cru, lait de chèvre, petit lait...etc. et les mauvaises conditions d'hygiène peuvent accroître ces atteintes. Actuellement, le milieu urbain est le plus touché (Tabet-derraz N.F *et al* ., 2017). Dans leur étude, la contamination par consommation de lait de chèvre a été retrouvée dans 196 cas soit 46,5 % et par consommation de petit lait dans 160 cas soit 38 %.

5.1.2. Distribution annuelle des cas

Suite à notre collecte de données, nous pouvons dire que parmi les 101 cas colligés, 7 cas ont été enregistrés pendant l'année 2015 et 2016, alors que durant l'année 2017, un total de 33 cas, en 2018 ont été enregistrés 34 cas, et dans les 6 mois de 2019 (1 janvier jusqu'à 30 mai) on a 20 cas a été déclaré (Fig21). On remarque que dans les dernières années (2017/2018/2019) le nombre des cas de brucellose déclarées est plus évolue par rapport aux années précédentes (2015/2016).

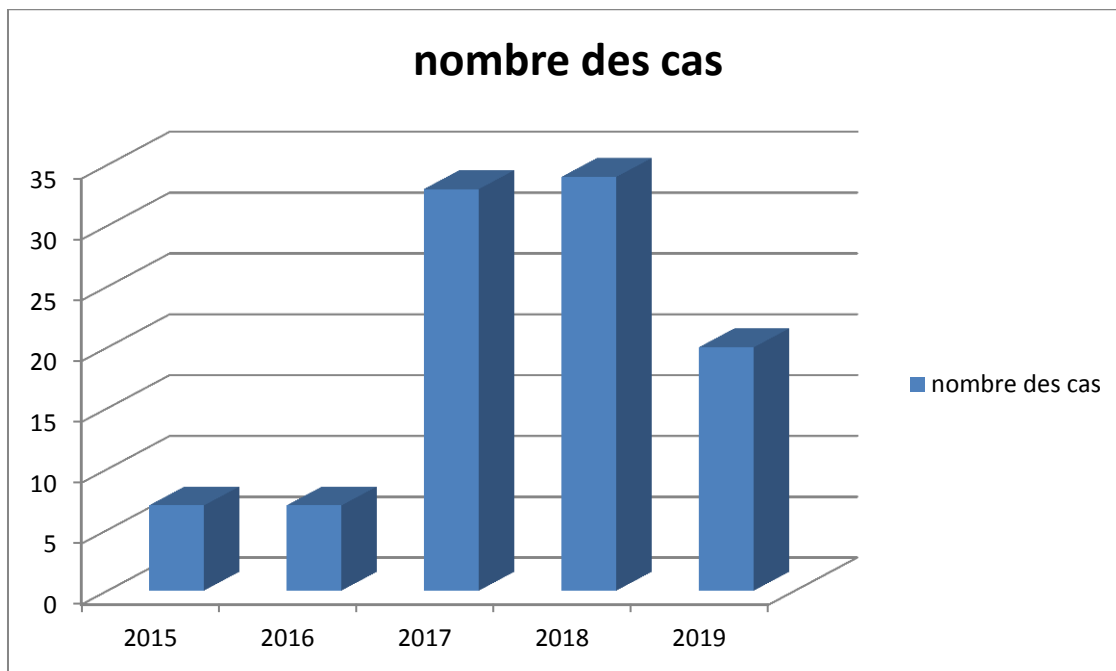


Figure 21: Nombre de cas de brucellose signalés à (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

5.1.3. Répartition des cas par sexe

La brucellose touche plus fréquemment les hommes qui représente (75%) par rapport les sexes féminin (25%), ceci a été rapporté dans l'étude de (Bestaoui S *et al.*, 2017) menée sur 421 cas dont 223 étaient de sexe masculin soit (52.9%), également dans l'étude (Tabet-Deraz N.F *et al.*, 2011). Sur cette infection, une prédominance a été mise en évidence avec

une fréquence de (61.08%) chez les hommes et (38.91%) chez les femmes, cette prédominance masculine est liée aux activités professionnelles de l'élevage (éleveurs, vétérinaires, agriculteurs ...etc.), ils sont donc, plus exposés au risque de contamination, vu leur contact direct avec le bétail.

Le graphique ci-dessous présente le nombre des cas remarquable dans les cinq années. Les hommes sont 76 cas de la totalité signalée, alors que les femmes sont représentées par 25 cas, seulement (**Fig.22 et 23**).

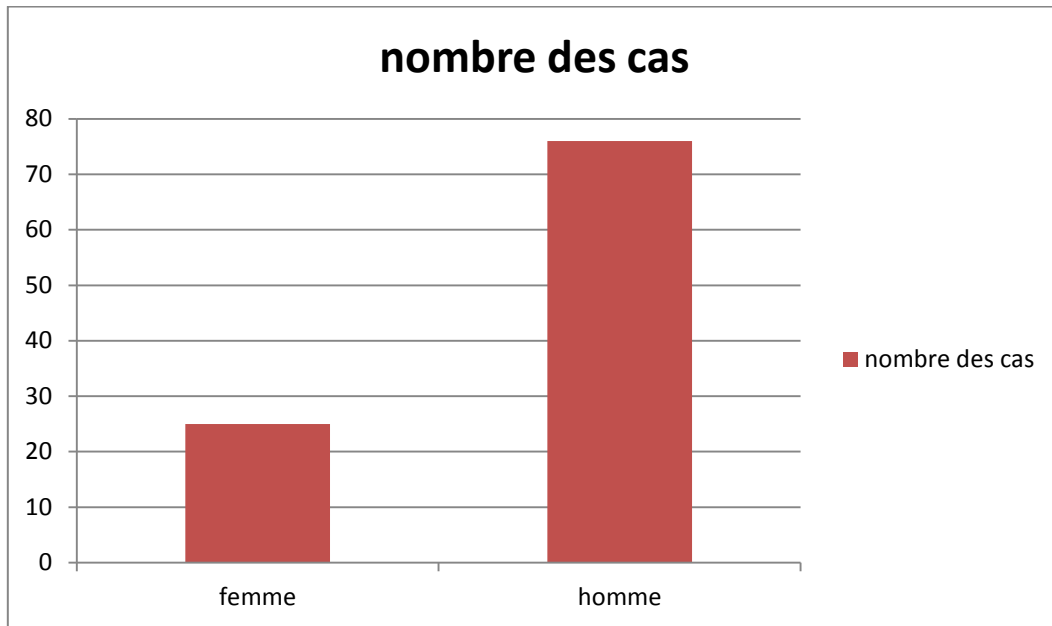


Figure 22:le nombre des cas de brucellose par sexe (**Hôpital IBN ZOHR – Guelma**).

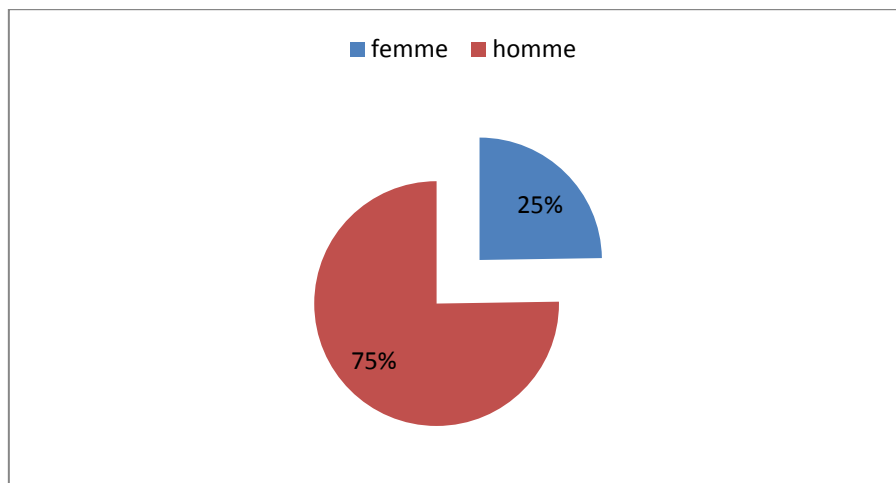


Figure 23:le pourcentage des cas de brucellose par sexe (**Hôpital IBN ZOHR – Guelma**).

Lorsque l'origine de la contamination est professionnelle, la proportion de femmes n'est plus que de 25 %, ce qui explique par le faible taux de féminisation de certaines professions a

risque. la proportion des hommes dans les professions à risque varie ainsi de 42% pour les personnes de laboratoires à 13% chez les agriculteurs, 14.7% chez les vétérinaires et elle n'est que 5.3% parmi les professions liées à la viande : personnels des abattoirs, bouchers, éleveurs...

5.1.4. Répartition des cas par tranche d'âge

La moyenne d'âge des sujets atteints de brucellose est entre 25 ans et 65 ans, par ailleurs, comme montre le tableau 7. Les hommes touchés être plus âgés que les femmes. (Fig.24)

Tableau 7: Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge à (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

	classe d'âge la plus touchée
population générale	25-65 ans (la moyenne d'âge 45ans)
Homme	16-78 ans (75 % des cas)
Femme	17-56 ans (25 % des cas)

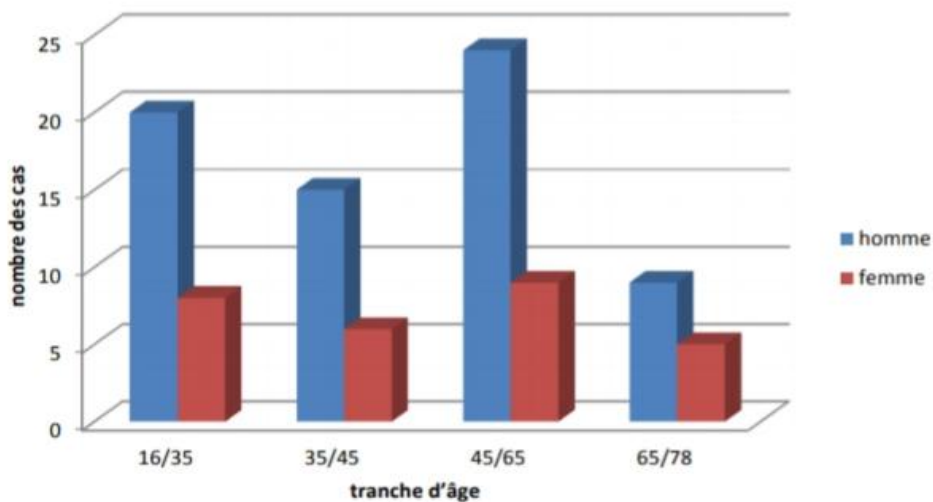


Figure 24: Répartition des cas par tranche d'âge (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

5.1.5. Répartition des selon la consommation du lait ou produits laitiers

Plus de 95% des patients ont affirmé être consommateurs de lait et/ou d'autres produits laitiers. (Fig.25)

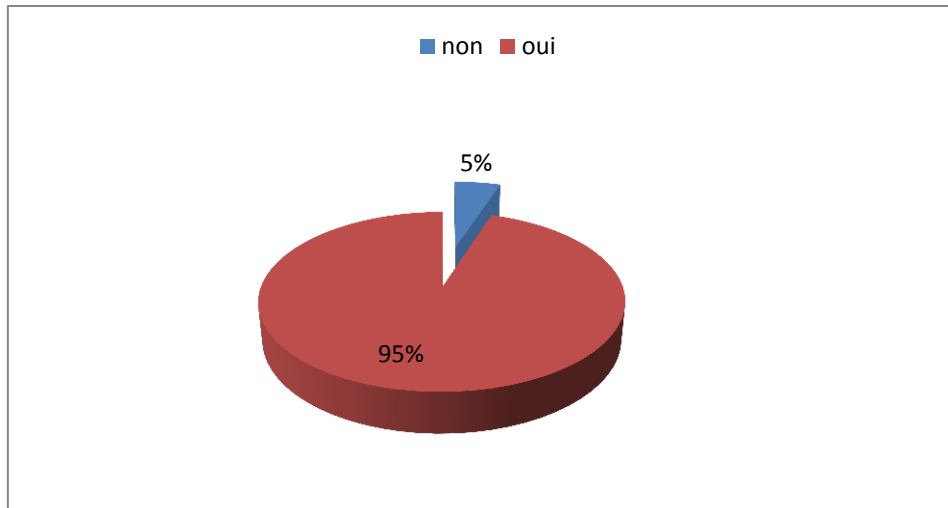


Figure 25: Répartition de la population selon la consommation du lait ou produits laitiers (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

5.1.6. Définition des cas

Les résultats illustrés dans le Figure 26, démontrent que parmi les 101 cas qui ont été hospitalisés, 81 cas ont été considérés comme cas certains, représentant ainsi 82 % du pourcentage total, alors que le reste, entre autre, 20 cas soit 18 %, ont été déclarés comme cas probables.

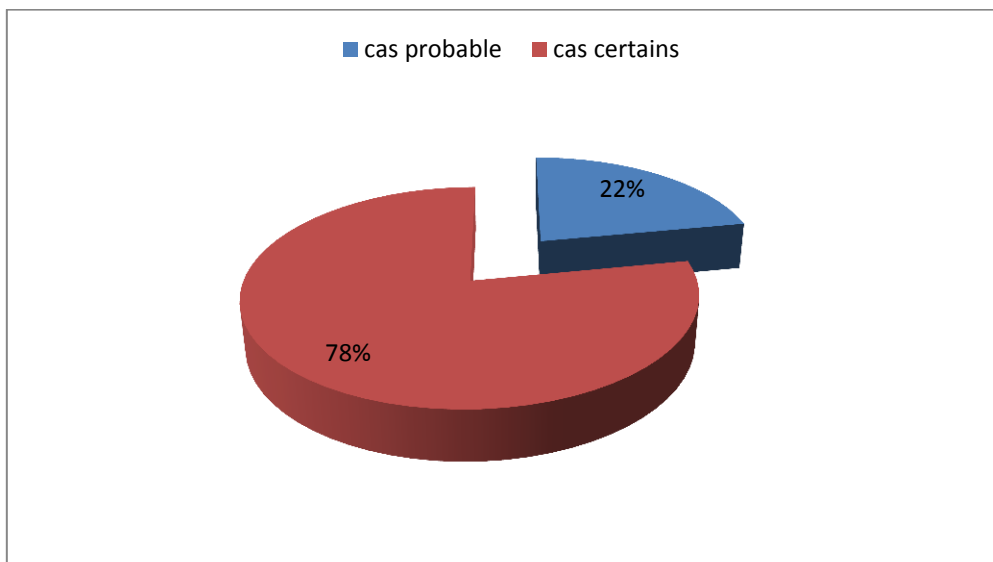


Figure 26: Distinction du pourcentage des différents cas notifiés (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

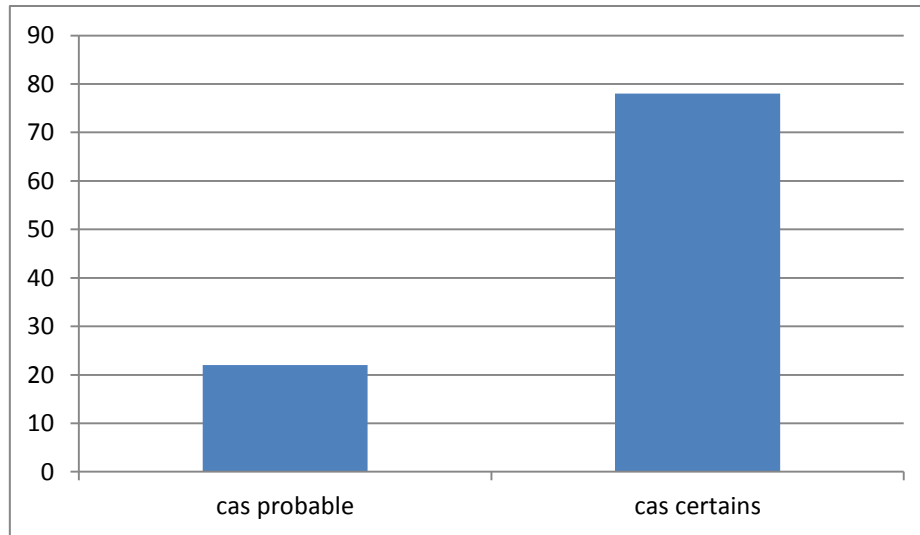


Figure 27: Distinction en termes de nombre des différents cas notifiés (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

Les tests de confirmation sont multiples et spécifique, afin d'éliminer le doute ou même la probabilité. De plus de l'hémoculture, faut s'appuyer sur d'autres diagnostics. La sérologie Rose Bengale, la sérologie Wright sont des tests de confirmation dans le cas de suspicion de la maladie.

6. Les symptômes cliniques

Les symptômes cliniques représentent un appui majeur afin de confirmer et valider l'atteinte. On remarque la fréquence de la fièvre chez 45 patients, les myalgies (32 patients) suivies par les suées nocturnes et l'asthénie chez 25 et 18 patients, respectivement. Autre états cliniques, dont l'anorexie (10 patients) ; focalisation de l'infection (09 cas) ; amaigrissement (08 cas) ainsi que la dépression chez 02 patients, ont été, également, observés. Ces différents symptômes sont traduits en termes de pourcentage dans la figure 28.

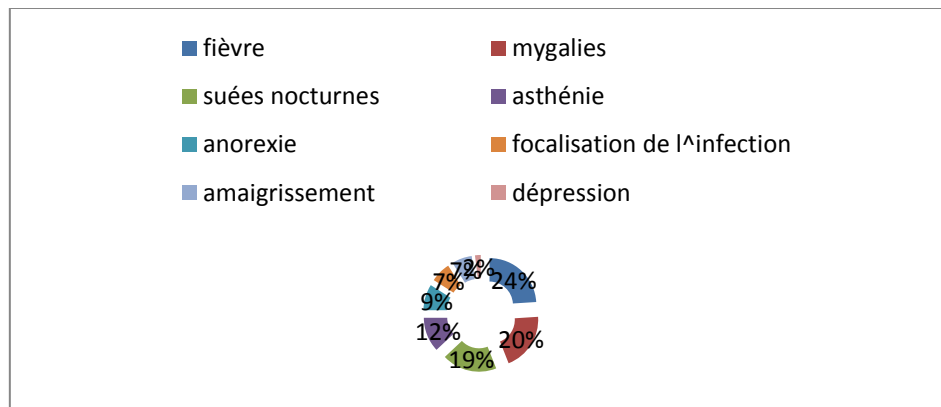


Figure 28: Pourcentage des différents symptômes cliniques (Hôpital IBN ZOHR – Guelma).

Plusieurs investigations ont été menées sur la symptomatologie des brucelloses. Il a été montré que le motif d'admission le plus fréquent était la fièvre prolongée qui représentait un pourcentage de 34,6 % pour un échantillon de 29 patients. Pour ce total de patient, l'infection a été focalisée chez 5 patients. Ainsi, des interrogatoires ont révélé une, quasi, constance de la fièvre et la sueur (**Guezguez O et al., 2017**). Par ailleurs, une symptomatologie digestive peut être notable, évoluant dans le contexte fébrile, faites même de vomissement et diarrhée (**Dghaies S et al; 2017**). De plus, différentes complications neurologiques secondaires à une infection par brucellose dans une série tunisienne ont été déterminées (**Dhouha Chaari N et al., 2017**).

Les symptômes se distinguent en fonction de la phase d'infection aussi, Par exemple, hors les sueurs nocturnes abondantes, l'état fébrile est accompagné d'une asthénie, et de douleurs musculaires ou articulaires mobiles et fugaces lors de la primo infection (**Maurin M., 2005**). L'asthénie est considérée, également comme un symptôme remarquable lors de la phase tertiaire de l'infection (**Philippon A ., 2003**).

7.Recommandations

Les recommandations qui découlent de notre étude s'articulent autour de 3 axes :

- L'amélioration de la qualité de la surveillance.
- L'amélioration du diagnostic individuel.
- La prise en compte du risque de transmission au laboratoire.

a) Amélioration de la qualité de la surveillance

En ce qui concerne cet axe-là, nous proposons d'augmenter la spécificité de la définition des cas en essayant de retenir seulement :

- Les patients chez qui le diagnostic est certain (après isolement de la bactérie ou après amplification génique) " cas certains " ;
- Les cas probables : sont les patients ayant présentés une séroconversion ou une augmentation d'au moins 4 fois du titre sérologique sur deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle au moins.

b) Recommandations pour un meilleur diagnostic

Vu la non spécificité de la clinique et la faible VPP de la sérologie, le diagnostic individuel peut être amélioré par :

- **La prise en compte systématique de la notion d'exposition au risque** (voyage, produits importés) dans les critères de suspicion et de diagnostic de la brucellose.

- **La prescription systématique d'examens biologiques visant à isoler la bactérie** (hémoculture ou autres prélèvement).

c) Recommandation spécifiques pour les laboratoires

- **La contamination aux laboratoires**, surtout, dans les pays, plus ou moins, déclarés comme indemnes de brucellose est un phénomène devenu, de plus en plus, fréquent. Pour ce fait, des mesures particulières doivent être prises :
- Respecter et appliquer les recommandations de protection du personnel manipulant les prélèvements pathologiques.
- Il serait, également important, de prendre en charge le personnel ayant été exposé aux prélèvements pathologiques.

Ces objectifs ne pourront être atteints qu'à condition d'informer régulièrement les médecins et biologistes sur l'évolution de l'épidémiologie et sur les recommandations qui en découlent.

Conclusion

La brucellose C'est une zoonose majeure, qui représente un risque sur la santé public.

Dans notre étude nous nous sommes intéressé à réaliser une investigation concernant l'épidémiologie de cette infection au niveau de la Wilaya de Guelma pour une période étalant du 1er Janvier 2015 au 30 Mai 2019. Suite à cette investigation nous avons enregistré 101 cas de brucellose dont 46 patients provenaient de la Daïra de Guelma. La majorité des cas ont été déclaré durant l'année 2018 ; soit 34cas de brucellose.

C'est une maladie qui coûte chère pour les raisons suivantes: La population jeune et la profession d'éleveur étaient les plus touchées. Elle frappe le plus souvent des hommes en pleine période d'activité professionnelle Par ailleurs, 76 patients étaient des hommes, alors que les femmes ne sont représentées que par 25 cas, seulement.

La brucellose reste une infection d'actualité à cause de l'importance de sa diffusion mondiale, et son impact sur la santé publique est révélé par les cas humains déclarés. Malgré le programme de lutte appliqué contre la brucellose en Algérie, l'évolution des brucelloses humaine n'a pas noté d'amélioration réelle à cause de multiples défaillances qui existent dans l'application de ce programme qui sont essentiellement le manque d'hygiène dans les élevages, l'absence d'éducation sanitaire chez les éleveurs, le non-respect des mesures de sécurité chez les professionnelles, ainsi que le manque des moyens employés pour le dépistage et que la vaccination anti brucellique n'est pas obligatoire (l'éleveur refuse de vaccinés ses animaux).

Il faut préciser que tout cas humain de brucellose doit être obligatoirement déclaré aux autorités sanitaires afin qu'une enquête épidémiologique puisse être effectuée. La brucellose humaine, bien qu'elle soit devenue plus rare depuis la mise en place de mesures prophylactiques, reste une maladie pouvant entraîner des complications graves si un traitement n'est pas rapidement mis en place. Comme pour toute maladie infectieuse, la prévention (surveillance et éradication de la maladie chez les bétails) reste le meilleur moyen de lutte. cette lutte n'est possible qu'au prix d'un effort économique important et d'une large éducation des populations, et elle comporte donc aussi bien des aspects sociaux et économiques que des aspects médicaux.

Références Bibliographie

Références Bibliographique

Les Références Bibliographiques :

A :

- **Alton GG, Jones LM, Angus RD, Verger JM.** *Techniques for the brucellosis laboratory.* Institut de la recherche agronomique. Paris. **1988.** 190p.
- **Alton Gg., Jones Lm., Angus Rd., Verger Jm:** *Techniques for the brucellosis laboratory,* Paris, France 2002.
- **Anses.**2013. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux « mesures à prendre sur les bouquetins pour lutter contre la brucellose sur le massif du Bargy, Haute-Savoie ».
- **Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Montiel H.** (2000). *Bactériologie clinique.* 3eme éd. Ellipses Marketing S-A. pp: 341-349
- **Akakpo, A. J., Têko-Agbo, A., Koné, P., (2009).** L'impact de la brucellose sur l'économie et la santé publique en Afrique. *In Conf. OIE,* 71-84.
- **Akakpo, J.A., Ndour, A.P.N., (2013).** La brucellose bovine en Afrique de l'ouest et du centre: état des lieux. *Rev. Afr. Santé Prod. Anim,* 11(S) : 23-28.
- **Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP.** Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297–301 n.d
- **(Anonyme, zoonose et maladie transmissible communs à l'homme et animaux ,volume 1(bactériose)).**
- **AYMERIC J.L., LEFRANCefrac G.** *Immunologie humaine.* Éd. De Boeck, Bruxelles, 2009.

B :

- **Boudilmi B., Chalabi N., Mouaziz A. :** Brucellose animale et humaine dans l'ouest algerien, 2014. 6
- **Bodelet V.** Brucellose et grossesse [Thèse de doctorat en médecine]. Nancy: Université Henri Poincaré – faculté de médecine; 2002 n.d.
- **Boudilmi B., Chalabi N., Mouaziz A. :** Brucellose animale et humaine dans l'ouest Algerien, 2014. 6
- **Brock T., Madigan M. et Martinko J.** 2007. *Biologie des micro-organismes.* 11^e édition. Éd. Pearson, Paris.
- **Batteux F., Garraud O., Prin L., Renaudineau Y. et Vallat L.** 2011. Lymphocytes B : diversité, ontogénèse, différenciation et activation. [http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files /page82-7.-lymphocytes-b.pdf](http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-7.-lymphocytes-b.pdf) (Consulté le 02-03-2018).

Références Bibliographique

- **Baud D. Greub G.** Bactéries intracellulaires et issues défavorables de la grossesse. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 : 1312-1322.
- **BEGUE P. Fiche technique : La vaccination.** Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française, 2005.
- **BEGUE P., BOUMSELL L., BUISSON Y. et al.** *Vaccination: Actualités et perspectives.* Les Éditions INSERM, Paris, 1999.
- **Bricker BJ, Ewalt DR, MacMillan AP, Foster G, Brew S.** Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. *J Clin Microbiol* 2000;38:1258–62.
- **Bervas C., Gutierrez C., Lesterle S.,** Atelier Santé Environnement-ENSP-IGS 2006.

C :

- **Cloekaert A, Tibor A, Zygmunt MS.** *Brucella* outer membrane lipoproteins share antigenic determinants with bacteria of the family *Rhizobiaceae*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:627-9.
- **Chirani Fouzia., Hadjila Amina., Gherin Nassima., Draou Mira et Hadj-KadourAmina.** : Mémoire la brucellose humain ; faculté du médecine ; Université ABOU BAKR BELKAID, 2011. 6
- **Chakroun,M., Bouzouaian, N.,** (2007). La brucellose : une zoonose toujours d'actualité, *Rev tun infectiol*, 2007, 1, 2, p : 1-10.
- **Corbel, M. J.,** (2006). *Brucellosis in humans and animals.*World Health Organization.Geneva ,102p.ISBN :9241547138
- **Corbbel,M.J., Brinley Morgon.W.J.,** (1982).Classification du genre brucella sci. *Tech.Off.Int.Epiz* .1982, 1; p : 291-30.
- **Corbel MJ. Brucellosis, an overview.***Emerg.Infect.Dis.* 1997;3:213-221.
- **Carcelain G., Labalette M. et Radosavljevic M.** 2011. Immunité adaptative : la réponse immunitaire.http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-14.-memoire-immunitaire.pdf (Consulté le).
- **Cvetnik Cvetnic Z, Spicic S, Curic S et al.** **Isolation of Brucella suis biovar 3** from horses in Croatia. *Vet. Record* 2005, 156:584-5.
- **Chachra, D., Saxena, H. M., Kaur, G., Chandra, M.,** (2009). Comparative efficacy of Rose Bengal plate test, standard tube agglutination test and Dot ELISA in immunological detection of antibodies to *Brucella abortus* in sera.*African Journal of Bacteriology Research*, 1 (3) : 030-033.

Références Bibliographique

D :

- **Décoster A, Jean-Claude L, Deherq E, Duhamel M.** Cours de Bactériologie, édition 2008.apud **Sidibe M.D.D.** 2011, thèse en Séroprévalence de la Brucellose Humaine dans la zone peri-urbaine de la région de mopti, faculte de medecine de pharmacie et d'odontostomatologie, p26.
- **Doganay, M., Aygen, B., (2003).** Human brucellosis : an overview. *International journal of infectious diseases*, 7(3) : 173-182.DOI : <https://doi.org/10.1016/S1201>
- **Dhouha Chaari N., Bouzidi H., Haj Kacem O., Hdihi M. et Dammak Chokri M.** 2017. Les manifestations cliniques de neurobrucellose : à propos de 6 observations. *Rev. Neuro.*, 173 (Supp2): S158.
- **Dghaies S., Hariz A., Kechaou I., Chérif E., Azzabi S., Ben Hassine L., Boukhris I. et Khalfallah N.** 2017. Brucellose en Tunisie : on en a vu de toutes les couleurs. *Rev. Méd. Int.*, 38 (Supp2) : A244-A245712(03)90049-X

E:

- **Ewalt DR, Payeur JB, Martin MB, Cummins DR, Miller WG.** Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Investig* 1994;6:448–52.

F :

- **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.
- **Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., Smits, H. L., (2007).** Human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*, 7(12) :775-786. DOI : [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4).
- **Freycon Pauline, 2015,** Rôle du bouquetin *Capra ibex* dans l'épidémiologie de la brucellose
a *Brucella melitensis* en Haute-Savoie, thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, université de Lyon, 190 p.
- **F. Pratique courante en vaccination.** Éd. Vernazobres-Grego, Paris, 2011.

Références Bibliographique

G :

- **Garin-Bastuji B.** :Brucellose bovine, ovine et caprine : contrôle et prévention. Le point vétérinaire, mai 1993, pp 15-22.
- **Garin-Bastuji B, Blasco JM, Grayon M, Verger JM.** Brucella melitensis infection in sheep: present and future. Vet Res 1998 ; 29 : 255-74.
- **Garin-Bastuji, B.** La brucellose Ovine et caprine. Le point vétérinaire. mai 2003, 235, pp. 22- 26.
- **Garin-Bastuji, B., J. Hars, A. Drapeau, M. A. Cherfa, Y. Game, J. M. Le Horgne, S. Rautyreau, E. Maucci, J. J. Pasquier, M. Jay and V. Mick (2014).** "Reemergence of Brucella melitensis in Wildlife, France." Emerging Infectious Diseases 20(9): 1570-1571 DOI: 10.3201/eid2009.131517.
- **Garin-Bastuji B, Millemann Y.** La brucellose, in : Maladies des bovins. Institut de l'élevage. 4ème Edition, France Agricole. 2008. 80-83.
- **Godfroid, J., Cloeckert, A., Liautard, J. P., Kohler, S., Fretin, D., Walravens, K., Garin-bastuji, B., Letesson, J. J., (2005).** From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been an emerging zoonosis. Veterinary research, 36 (3) :313-326. DOI <https://doi.org/10.1051/vetres:2005003>
- **Güven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al.** Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. Clin Infect Dis 2013;56:1407–12 - n.d.
- **Guezguez O., Ben Frej Ismail F., Neji E., Mzabi A., Karmani M., Mrad B., Mhiri H., Rezgui A. et Kechrid Laouani C.** 2017. La brucellose dans un service de médecine interne. Rev. Med. Int., 38(Supp1) : A132.
- **Gupte, S., Kaur, T., (2015).** Diagnosis of human brucellosis. *Journal of Tropical Diseases & Public Health*, 04 (01) : 2-6. DOI : <https://doi.org/10.4185/2329-891X.1000185>

H :

- **Hamou Assya** « Enquête épidémiologique sur la brucellose au niveau de la wilaya de Tlemcen et création d'une biothèque d'ADN pour étude cas-témoins » Université Abou Bakr Belkaid 2015-2016
- **Hamadan, Iran b, Mohammad Mahdi Majzoubi a,** a Brucellosis Research Centre, Hamadan University of Medical Sciences, 2017 n.d.

Références Bibliographique

- **Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al.** Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycyclinerifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e247-e251 n.d.
- **Habamina S., 2008,** Evaluation de la séroprévalence et impact des maladies abortives sur la réussite de l'insémination artificielle bovine au Sénégal : cas de la région de Thiès, thèse pour obtenir le diplôme de docteur vétérinaire, université de Dakar.
- **HANSEN W., RAMUZ M. *Brucella.*** In : FRENEY J., RENAUD F., HANSEN W., BOLLET C. *Précis de bactériologie clinique.* Éd. ESKA, Paris, 2000 : 1414-1423.
- **Hars J., Rautureau S., Jay M., Game Y., Gauthier D., Herbaux J.-P., Le Horgne J.-M., Maucci E., Pasquier J.-J., Vaniscotte A., Mick V., Garin-Bastuji B.** Un foyer de brucellose chez les ongulés sauvages du massif du Bargy en Haute-Savoie. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation,* 2013, 60: 2-7.

J:

- **Jeune EJ.** Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Espèce *Brucella.* Mandell, Douglas et Bennett. Principes et pratiques des maladies infectieuses 2010 : 7e éd. crème Philadelphia Churchill Livingstone Elsevier 2921-5.
- **Janbon F. Brucellose.** In : Dabernat H., Petitjean O., Schlemmer B., Stahl J.-P. et Weinbreck P. 1997. *Infectiologie de A à Z.* Éd. Arnette, Rueil Malmaison. 113-114.
- **Janbon F.** Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses 2000 ; 8-038-A-10, 11 p. Journal djazaress Algérie article La brucellose en augmentation Publié dans La Tribune le 02 - 08 - 2012 pages 14.
- **Jouan M. 2016.** Prophylaxie de la brucellose humaine : vers une vaccination cibl_ee de la faune sauvage ? _Etude du cas des bouquetins du massif du Bargy. [Thèse]. Sciences pharmaceutiques. Université Grenoble Alpes. France. 154p

K :

- **Kindelen,** (1983). Brucellose au Shaba. Diagnostic sérologique. Thèse d'agrégation, UNILU, Lubumbashi.
- **Khettab et al. , 2010,** La brucellose, mémoire de fin de cycle, université de Tlemcen, 30 p.
- **Kouider W ,Zaza F.** Etude retrospective de la brucellose humaine de la wilaya d'ain defla, 2018, P:9.

L :

- **Lavigne J-P, Mailles A, Sotto A.** Brucellose humain. Datatraitescmc08-73732 2017.

Références Bibliographique

M :

- **Madkour MM.** Brucellosis Overview. In : Madkour's Brucellosis, 2nd edition. SpringerVerlag , Berlin Heidelberg. **2001**. ISBN 978-3-642-59533-2. Accessible En ligne : <http://books.google.dz>
- **Mailles A.** et Vaillant V. 2007. Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire.
- **MAURIN M. *Brucella*.** In : FRENEY J., RENAUD F., LECLERCQ R., RIEGEL P. *Précis de Bactériologie Clinique*. Éd. ESKA, Paris, 2007 : 1377-1385.
- **MAURIN M., BRION J.-P. Brucellose.** In : *Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses*. Éd. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009, 8-038-A-10.
- **Maurin, M., (2005).** La brucellose à l'aube du 21e siècle. *Médecine et maladies infectieuses*, 35(1) : 6-16. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.08.003>
- **Masson E.** Brucellose évolution. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/53606/brucellose> (accessed June 4, 2020).
- **Meng F, Pan X, Tong W (2018)** Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 13(2):e0191993. 2018.
- **Malhi AB, Ridal M, Bouchal S, Belahsen MF, El Alami MN.** La neurobrucellose: une cause curable de surdité neurosensorielle à ne pas méconnaître. *Pan Afr Med J* 2015;22:122 n.d.
- **Martirosyan A. Gorvel JP** *Brucella* évacion de l'immunité adaptative. *Future Microbiol.* 2013; **8** : 147-154.
- **Moreno E, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H.** *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class Proteobacteria. *J Bacteriol* 1990; **172**:3569-76.
- **Moreno E.** Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 2014, 5(213): 1-18.
- **Michaux-Charachon S, Foulongne V, O'Callaghan D, Ramuz M.** *Brucella* à l'aube du troisième millénaire : organisation du génome et pouvoir pathogène. *Pathol Biol* 2002; **50**:401-12.
- **Megid, J., Mathias, L.A., Robles, C., (2010).** Clinical manifestations of brucellosis in domestic animals and humans. *The Open Veterinary Science Journal*, 4 : 119-126. DOI : <https://doi.org/10.2174/1874318801004010119>

Références Bibliographique

- Mesner, O., Riesenber, K., Biliar, N., Borstein, E., Bouhnik, L., Peled, N., Yagupsky, P., (2007). The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. *Clinical Infectious Diseases*, 45(12) :e135-e140.DOI: <https://doi.org/10.1086/523726> *microbiology and infection*, 11(3) : 221-225. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01063.x>

N :

- Ničković VP, Mitić NR, Krdžić BD, Krdžić JD, Nikolić GR, Vasić MZ, Ranković G, Babović P, Sokolović D, Veselinović AM - *J. Biomol.*(2020) Design and development of noveltherapeutics for brucellosistreatmentbased on carbonicanhydraseinhibition. *Struct. Dyn.*
- Nicolas J. et Bosgiraud C. 2001. Vaccins : préparation et règles d'utilisation. *Collection Le Moniteur Internat.* 2ème édition. Éd. Groupe Liaisons, Rueil-Malmaison.
- Nielsen, K., Gall, D., Smith, P., Balsevicius, S., Garrido, F., Ferrer, M. D., Biancifiori, F., Dajer, A., Luna,E., Samartino, L.,Bermudez, R., Moreno, F., Renteria, T., Corral, A.,(2004). Comparison of serological tests for the detection of ovine and caprine antibody to *Brucella melitensis*.*Rev. Sci. Tech*, 23(3) : 979-987.

O :

- **Organisation Mondiale de la Santé Animale**Bovine brucellosis: manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. [En ligne] Adresse URL <http://web.oie.int/eng/normes/MMANUAL/2008/pdf/BOVINEBRUCCELL.pdf>.
- **OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES (OIE). 2004.-** Chapitre 2.3.1: Bovine Brucellosis In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. 13ème édition: 662-671p.
- **OIE (Office International des Épizooties).** Brucellosis. In : Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres. Version adoptée en mai 2016. Éd., *Office International des Épizooties*, Paris, 2018. 2 : 355-398. Accessible En ligne : <http://www.oie.int/fr/normes/manuel-terrestres-en-ligne/>

Références Bibliographique

OIE. (2016). "Brucellosis (*Brucella abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*)(Infection with *B. abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*)." Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, from <http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health-standards/tahm/2.01.04-BRUCELLOSE.pdf>.

P :

- **Philippon A. 2003.** Cours de bactériologie médicale. <http://www.microbesedu.org/etudiant/brucella.html> (Consulté le 05/06/2018).
- **Perelman R., 1970,** Brucellose *in* : conférence de pathologie médicale internat- faculté, 5^{ème} édition, 3-21 p
- **Pilly E _ Maladies infectieuses et tropicales_ 19^e édition_ 2004_ p.157- 69** poester,FP, Samartino,L.E. et Santos, R.L.P Pathogenesis and Pathobiology of brucellosis in livestock. Revue scientifique et technique de L'OIE. 2013 ,32 ,PP. 105-115.
- **Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N et al.** The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 91–9.
- **Pizzaro-Cerda J., Meresse S., Parton R.G., Vander Goot G., Solalanda A., Lopez-Goni- I., Moreno E., Gorvel J.P.** *Brucella abortus* Transits through the Autophagic Pathway and Replicates in the Endoplasmic Reticulum of Nonprofessional Phagocytes. *Infection and Immunity*, 1998, 66(12) : 5711-5724.
- **Palanduz, A., Palanduz, S., Guler, K., Guler, N., (2000).** Brucellosis in a Mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int. J. Infect. Dis.*,2000, p:55-56.

R :

- **Roop MR II, Bellaire BH, Valderas MW, Cardelli AJ.** Adaptation of the brucellae to their intracellular niche. *Molecular Microbiology*.2004. 52 (3) : 621–630. doi:10.1111/j.1365-2958.2004.04017.x
- **Ruben, B., Band,J.D., Wong, P., Colville, J.,(1991).** La transmission humaine de *Brucella melitensis*. *Scient. Inf. Dis* ; 21,p : 283-289.
- **Ruiz-Mesa, J. D., Sanchez-Gonzalez, J., Reguera, J. M., Martin, L., LopezPalmero, S., Colmenero, J. D., (2005).** Rose Bengal test : diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clinical*

Références Bibliographique

- **RAPP C., PULCINI C., TATTEVIN P. et al. E. Pilly 2016. Maladies infectieuses et tropicales.** Éd. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales Alinea Plus, Paris, 2015.

-Relevé Epidémiologique Mensuel. Institut National de Santé Publique, 2000-2009.

S :

- **Seyed Mokhtar Esmaelnejad-Ganji, :Osteoarticular manifestations of humanbrucellosis: A review ,** Published online Feb 18, 2019 n.d.
- **SmailnejadGangi SM, HasanjaniRoushan MR, Janmohammadi N, Mehraeen R, SoleimaniAmiri MJ, Khalilian E.** Outcomes of treatment in 50 cases with spinal brucellosis in Babol, Northern Iran. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6:654-659 - n.d.
- **Sibille C. M .A., 2006,** Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie), thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 149 p.
- **SKENDROS P., BOURA P.** Immunity to brucellosis. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.,* 2013, 32(1) : 137-147.
- **Samartino LE. Brucellosis in Argentina. Veterinary Microbiology** 2002;90(1-4):71-80 (1) : 137-147.
- **Sarinas PSA, Chitkara RK. Brucellosis. Sem Resp Infect** 2003;18: 168–82.
- **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., 2007.** *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 58,
- **Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen AW, Wong JD, et al.** Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg Infect Dis* 2003;9:485–8.
- **Situation Epidémiologique de L'année 2014 Sur La Base Des 5 Cas Déclarés A L' I .N.S.P**
- **Situation Epidémiologique de L'année 2015 Sur La Base Des Cas Déclarés A L' I .N.S.P**

Références Bibliographique

T :

- **Tabet-Derraz NF et Bestaoui S.** Le nouveau profil épidémiologique de la brucellose humaine. *Médecine et Maladies Infectieuses*. **2017**. 47 (4S), June., S148. Accessible En ligne : <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.03.357>
- **Toma B., Andre-Fontaine G., Artois J.C. et al. 2008.** Les Zoonoses infectieuses. Écoles Nationales Vétérinaires françaises. Mérial, Lyon.
- **Treanor J., Johnson J., Wallen R., Cilles S., Crowley P., Cox J., Maehr D., White P., Plumb G.** Vaccination strategies for managing brucellosis in Yellowstone bison. *Vaccine*, 2010, 28, Suppl. 5 : F64–F72.
- **Treanor J.** The biology and management of brucellosis in Yellowstone bison. *Dissertation*. University of Kentucky, 2012.
- **Tabet-derraz N.F. et Bestaoui S.** 2017. Le nouveau profil épidémiologique de la brucellose humaine. *Méd. Mal. Infect.*, 47 (4) : S148.
- **Tabet-derraz N.F. et Bestaoui S. and et al.** Epidémiologie et clinique de la brucellose humaine sur trois décennies en zone endémique. 13eme journée nationales d'infectiologie, 2011, p5.

U :

- **Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, Turker T, Inal AS, Ak O, Turan H, Kazak E, Inan A** Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O75-O82 n.d.

V :

- **Valentin Bodelet.** Brucellose et grossesse: revue de la littérature à propos d' un cas. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2002. fffhal-01739078f n.d.
- **Verger, J.M., Grimont, F., Grimont, P.A., Grayon, M., 1987.** Taxonomy of the genus *Brucella*. *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* 138, 235–238. 375-382.

W :

- **WHO (World Health Organisation).** Stratégies recommandées par l’OMS contre les maladies transmissibles – prévention et lutte. *Organisation Mondiale De La Sante*. Département des maladies transmissibles. Prévention, lutte et éradication. **2015**. 49- 50.

Y :

- **Yetkin AM, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N.** Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. *Int J Infect Dis* 2006;10:446–52 n.d.

Références Bibliographique

- **Young E.J. 2002. Brucella species (brucellosis).**Antimicrobial therapy and vaccines. Apple Tree Productions, New York.
- **Yanagi M, Yamasato K.** Phylogenetic analysis of the family *Rhizobiaceae* and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol Lett* 1993;**107**: 115-20.

Web graphie :

- (1)-[https://www.gettyimages.com/photos/brucella?mediatype=photography&phrase=Brucella sort=most popular](https://www.gettyimages.com/photos/brucella?mediatype=photography&phrase=Brucella+sort=most+popular)
- (2)-http://fr.wikipedia.org/wiki/Brucellose#Chez_1.E2.80.99Homme_2
- (3)-<http://fr.wikipedia.org/wiki/Brucellose#Traitement>.
- (4)-<http://www.dcwguelma.gov.dz/fr/index.php/10-menu-principal/44-situation-géographique>
- (5)- <http://www.dcwguelma.gov.dz/index.php/10-menu-principal/24-habitants>
- (6)- <http://www.andi.dz/PDF/monographies/Guelma.pdf>
- (7) http://www.insp.dz/images/PDF/Epidemio/rem_2012.pdf
- (8) www.insp.dz/images/PDF/Epidemio/rem_2012.
- (9)http://insp.dz/images/PDF/Epidemio/rem_2009.pdf

Résumé:

La brucellose est une maladie contagieuse des animaux aussi une anthroponose qui se transmet très facilement à l'homme par des coccobacilles du genre brucella , elle est souvent appelée fièvre ondulante ou fièvre de Malte.

La brucellose a une répartition mondiale avec une prédominance dans le bassin Méditerranéen, l'Asie de l'ouest, le Moyen-Orient, l'Amérique du sud, l'Amérique centrale et l'Afrique noire, elle a un important impact sur la santé.

L'investigation épidémiologique réalisée sur la brucellose au niveau de la wilaya de Guelma durant une période s'étalant du 1er janvier 2015 à 30 Mai 2019.

Par ailleurs, 101 cas notifiés à partir des différents hôpitaux de la wilaya, entre autre ceux de Boumahra ahmed, Fdjouj, Rouknia, Ain Sandal, Oued Zenati, Djebela, Medjez Ammar, Nechmaya et Bouati Mahmoud. Cependant, 46 patients provenaient principalement de la Daira de Guelma.

A partir de notre étude on a marqué 7 cas ont été déclarés pendant l'année 2015, 7 cas de brucellose ont été signalés en 2016, 33 des cas ont été déclarés en 2017, 34 des cas ont été déclarés en 2018 et 20 des cas ont été déclarés en 2019 de ce total enregistré.

La brucellose touche à la fois les hommes et les femmes, mais avec une dominance masculine, nous avons enregistré 76 cas masculins, alors que les femmes ne sont représentées que seulement 25 cas seulement.

Du point de vue symptomatologie clinique, nous avons remarqué que l'infection se caractérisait, principalement décrits par la fréquence de la fièvre chez 67 patients, des douleurs musculaires chez 15 patients suivies de sueurs nocturnes chez 19 patients et d'autres symptômes, notamment l'anorexie et la dépression, constatés dans quelques cas seulement.

La prévention de la brucellose chez l'homme est aisée et implique comme pour une majorité d'agents zoonotiques, des pratiques alimentaires raisonnées.

Mots clés : la brucellose _ Anthroponose - Brucella – investigation - guelma.

المخلص

داء البروسيلا هو مرض معد يصيب الحيوانات وهو أيضاً مرض أنثروبوزونوسيس الذي ينتقل بسهولة إلى الإنسان عن طريق بكتيريا البروسيلا، وغالباً ما يطلق عليه الحمى المتموجة أو الحمى المالطية.

ينتشر داء البروسيلا في جميع أنحاء العالم مع انتشار في حوض البحر الأبيض المتوسط وغرب آسيا والشرق الأوسط وأمريكا الجنوبية وأمريكا الوسطى وأفريقيا السوداء، وله تأثير كبير على الصحة. أجرينا التحقيق الوبائي عن مرض البروسيلا بولاية قالمة خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2015 إلى 30 مايو 2019.

من خلال مراجعة ملفات المرضى بمستشفى ابن زهر، 101 حالة تم الإبلاغ عنها من مختلف المستشفيات بالولاية من بين تلك المستشفيات بومهرة أحمد، الفجوج، الركنية، عين صندل، واد زناتي، جبالة، مجاز عمار، نشماية ويوعاتي محمود، و46 مريضا بشكل رئيسي من دائرة قالمة.

من خلال دراستنا لاحظنا 7 حالات تم الإعلان عنها خلال عام 2015، تم الإبلاغ عن 7 حالات من داء البروسيلا في عام 2016، تم الإبلاغ عن 33 حالة في عام 2017، 34 حالة تم الإبلاغ عنها في 2018 و 20 حالة في 2019 من هذا المجموع المسجل.

يصيب داء البروسيلا كلا من الرجال والنساء، ولكن مع وجود سائد للذكور، سجلنا 76 حالة ذكور بينما الإناث 25 حالة فقط.

من وجهة نظر الأعراض السريرية، لاحظنا أن العدوى تتميز، بشكل أساسي، بتكرار الحمى لدى 67 مريضاً، آلام عضلية لدى 15 مريضاً يليها تعرق ليلي عند 19 مريضاً وأعراض أخرى، بما في ذلك فقدان الشهية والاكنتاب، في حالات قليلة فقط.

الوقاية من داء البروسيلا في البشر سهلة، ومثل معظم العوامل الحيوانية المنشأ، تتضمن ممارسات أكل سليمة.

الكلمات الأساسية: داء البروسيلا، بكتيريا البروسيلا، أنثروبوزونوسيس، التحقيق، قالمة.

Abstract

Brucellosis is a contagious disease of animals, also an anthroozoonosis which is very easily transmitted to humans by coccobacilli from the genus *Brucella*, it is often called undulating fever or Malta fever.

Brucellosis has a worldwide distribution with a predominance in the Mediterranean basin, West Asia, the Middle East, South America, Central America and black Africa, it has a significant impact on the health.

The epidemiological investigation carried out on brucellosis in the wilaya of Guelma during a period extending from 1st January 2015 to 30th May 2019. In addition, 101 cases notified from the various hospitals in the wilaya , among others those by Boumahra ahmed, Fdjouj, Rouknia, Ain Sandal, Oued Zenati, Djebela, Medjez Ammar, Nechmaya and Bouati Mahmoud. However, 46 patients were mainly from the Daira of Guelma.

From our study we noted 7 cases were declared during the year 2015, 7 cases of brucellosis were reported in 2016, 33 of cases were reported in 2017, 34 of cases were reported in 2018 and 20 of the cases were reported in 2019 of this recorded total.

Brucellosis affects both men and women, but with a dominant male, we recorded 76 male cases, while females are not represented that only 25 cases.

From a clinical symptomatology point of view, we noticed that the infection characterized, mainly described by the frequency of fever in 67 patients, muscle pain in 15 patients followed by night sweats in 19 patients and others symptoms, including anorexia and depression, seen in only a few cases.

The prevention of brucellosis in humans is easy and, like most zoonotic agents, involves sound eating practices.

Keywords: Brucellosis, anthroozoonosis, brucella , investigation, Guelma.