

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
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: Science 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 :

BOUALLEG ZEYNEB

CHERIET MANAL

KOUARTA SARA

Devant la commission composée de :

Mme BOUSNENE. H **Président** **Université de Guelma**

Mme KAIDI. S **Examineur** **Université de Guelma**

M YOUNSI. M **Encadreur** **Université de Guelma**

Juin 2019

Remerciements

Nous devons tout d'abord remercier ALLAH LE TOUT PUISSANT pour nous avoir donné le courage, la volonté, la santé et surtout la patience pour achever ce travail.

*Nous remercions vivement **Mme .Bousnène. H** d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de notre mémoire de master*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à **Mme .kaidi. S** pour avoir accepté d'examiner et juger ce modeste travail.*

*Nos remerciements et notre vive reconnaissance à notre encadreur **Monsieur YOUNSSI MOURAD**, qui nous a honorés en acceptant de diriger ce travail, pour ses encouragements, ses conseils judicieux, sa disponibilité. Merci d'avoir nous guidée avec patience .Merci, pour votre soutien, votre respect et votre gentillesse. Soyez assuré monsieur, de notre estime et de nos profonds respects.*

Notre gratitude s'adresse aussi à l'ensemble des employés de l'établissement Public Hospitalier –IBN ZOHRE GURLEMA- pour les conseils et leur aide, de nous avoir guidés durant toute la période de stage.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants de département de biologie, particulièrement les enseignants de l'immunologie, qui nous ont transmis leur savoir, ce qui nous a permis d'acquérir les connaissances indispensables pour réaliser ce mémoire.

Nous témoignant enfin notre reconnaissance à tous ceux et celles ayant contribué de pré ou de loin à la réalisation de notre mémoire de fin de cycle.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A Dieu le tout puissant, l'unique, l'éternel, le miséricordieux,

A mon père Saïd

*Homme de principe admiré de tous ces semblables de ses œuvres et son sens humaniste.
Durant tout ce temps, tu t'es battu à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes études. Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que tu représentes pour moi.
A mon tour cher père, par ce travail, je ne cesserai de t'honorer.
Que le tout puissant te prête une longue vie pour goûter le fruit de ce travail.*

A ma mère Fatîha

*Je suis à ce stade grâce à ta bénédiction tes doux et précieux conseils qui m'ont toujours aidé dans la vie. Il n'y a pas de mots exacts pour t'exprimer mes sentiments envers toi.
Que ce mémoire soit pour toi le fruit de tant de peines et de sacrifices !
Que le tout le puissant te garde encore longtemps parmi nous afin que tu jouisses du fruit de ce travail qui est ta légitime fierté.
Bonheur et longue vie à toi chère Maman.*

A ma sœurs Meriem et frère Ibrahim

*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 davantage notre grande fraternité et solidarité.*

A mes tantes et oncles et tous mes cousins et Cousines

Pour leur constante sollicitude à mon égard .Profondes gratitude.

Enfin à tous mes amis (es)

Zeyneb boualleg

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A Dieu le tout puissant, l'unique, l'éternel, le miséricordieux,

A mon père Abd Alhak

*Homme de principe admiré de tous ces semblables de ses œuvres et son sens humaniste.
Durant tout ce temps, tu t'es battu à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes
études. Les mots ne me suffiront jamais pour exprimer ce que tu représentes pour moi.*

*A mon tour cher père, par ce travail, je ne cesserai de t'honorer.
Que le tout puissant te prête une longue vie pour goûter le fruit de ce travail.*

A ma mère Massaouda

*Je suis à ce stade grâce à ta bénédiction tes doux et précieux conseils qui m'ont toujours aidé
dans la vie. Il n'y a pas de mots exacts pour t'exprimer mes sentiments envers toi.*

*Que ce mémoire soit pour toi le fruit de tant de peines et de sacrifices !
Que le tout le puissant te garde encore longtemps parmi nous afin que tu jouisses du fruit de
ce travail qui est ta légitime fierté.*

Bonheur et longue vie à toi chère Maman.

A ma chère sœurs Asma et mes chères frères Amar, Mohammed.

*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 davantage notre grande fraternité et solidarité.

A mes tantes et oncles et tous mes cousins et Cousines

*Pour leur constante sollicitude à mon égard .Profondes gratitude.
Ames chères amis NASSIMA, NADA, BOUCHRA G, BOUCHRA M, KHAWLA.*

A MES

Sara Kouarta

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu tout puissant, j'ai pu achever ce modeste travail qui je dédie :

*A vous mes chers parents : **Rachida, Salah** 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 : **Hanan, Amira, Mouna, Ibrahim, Khaled.***

*A mon fiancé : **Bassam***

*A ma grand-mère : **Sasia***

*A ma tante : **Zina***

*A mon cher oncle: **Habib***

*A tous mes cousins et Cousines: **Hasna, Nani, Rayan, Balkis, Amina, Oussama, Wahab, Hamada Zaki, Ayman, Seife.***

*A tout mes amis (e): **zina, sarra, Hana, Marwa, Imen, Haroun, Karim, Amir, Mouncef....***

*A toute ma famille, qui porte le nom **Cheriet et Nemis.***

A tout ceux qui ont participé à l'élaboration de ce modeste travail et tous ceux qui nous sont chers.

MANAL CHERJET

Listes des figures

Figure	Titre	Page
1	la transmission des maladies zoonotique (1)	6
2	Cycle de <i>Brucella abortus</i> en Amérique du Nord, d'après Moreno	7
3	Incidence mondiale de la brucellose humaine	9
4	Cycle épidémiologique des principales espèces de <i>Brucella</i> en France	14
5	Transmission de la brucellose chez l'humain	20
6	Les <i>Brucella</i> sauvages se répliquent dans les autophagosomes des macrophages	22
7	Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine(2)	27
8	L'interaction <i>Brucella</i> macrophage	31
9	Mise en place des réponses immunitaires Cellulaire et humorale suite à l'infection par <i>Brucella</i>	32
10	Culture de bactérie <i>Brucella</i>	33
11	Le test de séro-agglutination en tube (test Wright)	35
12	Réaction à l'antigène au rose de Bengale Card-test	35

13	Technique immuno-enzymatique (ELISA)	36
14	Le test de fixation du complément	36
15	Situation géographique de la Wilaya de Guelma (2018)	48
16	Distribution géographique des cas de brucellose par département de Résidence (Wilaya de Guelma)	51
17	répartition des cas de brucellose selon le lieu de résidence à Guelma	52
18	pourcentage des cas selon le lieu de résidence	52
19	Nombre de cas de brucellose signalés à Guelma	53
20	le nombre des cas de brucellose par sexe en à Guelma	54
21	le pourcentage des cas de brucellose par sexe à Guelma	55
22	Répartition des cas par tranche d'âge	56
23	Répartition de la population selon la consommation du lait ou produits laitiers	56
24	Distinction du pourcentage des différents cas notifiés	57
25	Distinction en termes de nombre des différents cas notifiés	57
26	Pourcentage des différents symptômes cliniques	58

Liste des tableaux

tableau	Titre	page
1	Survie des Brucella dans l'Environnement	12
2	Réservoir des espèces de Brucella et leur pathogénicité pour l'homme	15
3	intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose	37
4	Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge à Guelma	55

SOMMAIRE

Remerciement	I
Dédicace	II
Liste des figures	III
Liste des tableaux	IV
Liste des abréviations	V
Introduction	VI
Chapitre I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
I.1.Historique de la découverte de la brucellose.....	4
I.2.La brucellose ; une zoonose.....	5
I.2.1.Définition d'une zoonose.....	5
I.2.2.Définition de brucellose.....	6
I.2.3.Caractéristiques zoonotiques de la brucellose.....	6
I.3.Epidémiologie.....	8
I.3.1.Données épidémiologiques.....	8
I.3.2.Répartition géographique.....	8
I.3.3.Situation épidémiologique.....	9
I.4.L'agent causal; la brucella.....	11
I.4.1.La morphologie.....	11
I.4.2.Survie à l'extérieur de l'hôte.....	11
I.4.3.Les différentes espèces de Brucella et leur(s) réservoir(s).....	12
I.4.4.Caractérisation de l'espèce pathogène pour l'homme.....	15
I.4.5.Espèces affectées.....	16
I.5.Brucellose humaine.....	16
I.5.1.Les formes de la brucellose humaine.....	17
I.5.2.Espèce de brucella en cause.....	18
I.6.Contamination et voies de pénétrations.....	18
I.6.1.Les sources de contamination chez l'homme.....	18
I.6.2.Modes de contamination.....	19

I.6.3.Voies de pénétration.....	20
I.7.Pathogénie et réponse immune.....	21
I.7.1.Physiopathologie de la brucellose humaine.....	21
I.7.2.Etiologie.....	23
I.8.Symptomatologie.....	24
I.8.1.Forme aiguë septicémique (Fièvre de Malte).....	24
I.8.2.Forme localisée.....	25
I.8.3.Forme chronique.....	26
I.9.L'immunité.....	28
I.9.1.Structures Antigéniques.....	28
I.9.2.Réaction inflammatoire.....	29
I.9.3.Internalisation des bactéries.....	30
I.9.4.Les Vacuoles contenant les Brucella (BCV).....	30
I.10.Diagnostic de la maladie de brucellose.....	33
I.10.1.Diagnostic direct.....	33
I.10.2.Diagnostic indirect.....	34
I.10.3. Diagnostic allergique.....	37
I.11.Tests de dépistage de la brucellose.....	38
I.11.1.Le dépistage direct.....	38
I.11.2.Le dépistage indirect.....	39
I.12.TRAITEMENT.....	41
I.12.1.Antibiothérapie.....	41
I.12.2.Corticothérapie.....	42
I.12.3.Chirurgie.....	42
I.12.4.Antigénothérapie.....	43
I.12.5.Traitement d'une brucellose focalisée.....	43
I.13.Prophylaxie de la brucellose humaine.....	43
I.13.1.La vaccination humaine, une piste abandonnée.....	43

I.13.2.Maîtrise de la brucellose animale.....	44
I.14.Prévention.....	44

Chapitre II: INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE

II.1.Présentation de l'enquête.....	47
II.2.Cadre de l'étude.....	47
II.2.1.Description de la région d'étude.....	47
II.2.2.Carte géographique.....	47
II.3.Période d'étude.....	49
II.4.Type d'étude.....	49
II.4.1.Présentation de la population d'étude.....	49
II.5. Définition de cas.....	50
II.6. Collecte des cas (sources d'échantillonnage).....	50
II.7. Présentation et discussion des résultats.....	51
II.7.1.Analyse des données.....	51
II.7.1.1.Distribution géographique des cas de brucellose.....	51
II.7.1.2.Distribution annuelle des cas.....	53
II.7.1.3.Répartition des cas par sexe.....	54
II.7.1.4.Répartition des cas par tranche d'âge.....	55
II.7.1.5.Répartition des selon la consommation du lait ou produits laitiers.....	56
II.7.1.6.Définition des cas.....	57
II.8. Les symptômes cliniques.....	58
II.9.RECOMMANDATIONS.....	60

Conclusion

Référence bibliographique

Résumé

Introduction :

La majorité des maladies infectieuses émergentes chez l'Homme sont des zoonoses, c'est-à-dire qu'elles sont naturellement transmissibles de l'animal à l'espèce humaine et vice-versa. La plupart de ces maladies trouvent leur origine au sein de la faune sauvage et leur incidence ne fait qu'augmenter depuis 1940 (**Jones *et al*; 2008**). Les populations sauvages peuvent également représenter une menace pour les animaux de production, en jouant le rôle de réservoirs pour des maladies zoonotiques ou non et en provoquant ainsi des pertes économiques considérables.

Cependant, certains agents pathogènes se sont vus d'abord transmis à des populations sauvages saines à partir de troupeaux domestiques infectés, celles-ci pouvant représenter alors par la suite un danger de réinfection pour les cheptels domestiques. C'est le cas de la brucellose, une zoonose dont l'émergence et la réémergence récentes dans des populations sauvages et domestiques amènent de nouvelles interrogations concernant l'éco-épidémiologie de la maladie. De plus, s'agissant d'une maladie multi-hôtes, il apparaît essentiel de déterminer quel rôle est joué par chaque espèce capable de développer l'infection (**Pappas G *et al*; 2006**) (**Russo G *et al*; 2009**).

La brucellose est l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde (**Corbel MJ; 1997**), elle contamine une large variété de mammifères, dont l'homme. L'Organisation Mondiale de la Santé estime l'incidence mondiale de la maladie à 500.000 cas par an (**Pappas G *et al*; 2006**) (**Russo G *et al*; 2009**).

La brucellose est une infection touchant l'homme et plusieurs espèces animales. C'est une zoonose causée par une bactérie dont le genre nommé *Brucella* se divise en plusieurs espèces. En Afrique, *Brucella melitensis* et *Brucella abortus* sont les souches les plus pathogènes pour l'homme. *B. melitensis* est principalement détectée dans les troupeaux de chèvres et de moutons, *B. abortus* dans les troupeaux de bovins.

Brucella cause d'avortements, Chez les animaux, et peut avoir un impact sur la fertilité des cheptels. Chez l'homme, ces bactéries peuvent induire une maladie aiguë caractérisée par une fièvre ondulante, évoluant parfois vers des complications chroniques et invalidantes (**Drouet E; 2012**) (**Buzgan T ; 2010**).

La transmission à l'homme se fait principalement par contact direct avec le bétail, en général par voie cutané-muqueuse (peau saine ou lésée, conjonctive, tractus respiratoire) ou

indirectement, dans 25 % des cas, par voie digestive : la contamination est alors liée aux habitudes alimentaires (lait cru, fromage frais, crème non pasteurisée).

C'est une maladie qui est devenue rare dans les pays développés, grâce à une sévère politique de dépistage et d'éradication de la maladie animale, notamment par la vaccination et l'abattage des animaux infectés. Cependant, elle demeure endémique dans la plupart des pays sous-développés notamment ceux du bassin méditerranéen, du moyen orient, d'Asie de l'ouest, d'Afrique et d'Amérique latine **(Akhvlediani T *et al*; 2010) (Cekanac *et al*;2010)** où elle engendre des pertes économiques importantes et menace sérieusement la santé humaine **(Roth F *et al*; 2003) (Benkirane A ; 2001)**.

En Algérie, la brucellose sévit depuis le début du 19^e 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)**.

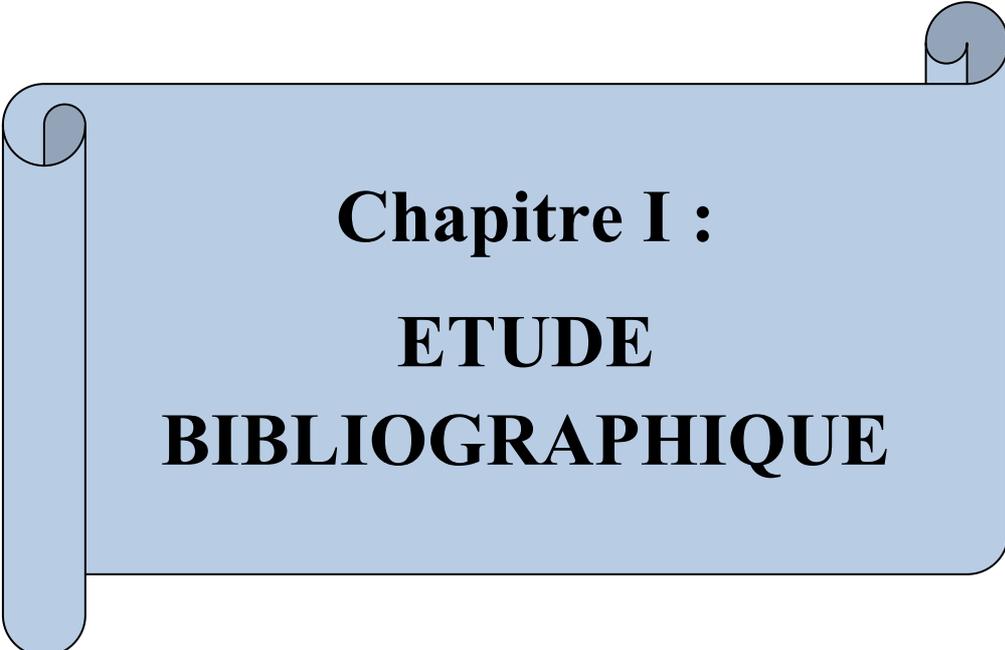
Pour lutter contre la maladie humaine et animale, un programme de prophylaxie sanitaire (dépistage, abattage) a été mis en place en 1995 pour le cheptel bovin et caprin. En 2006, il a été décidé la mise en place d'un programme de prophylaxie médicale (vaccination) touchant les wilayas pilotes à haut risque zoonotique, précédemment décrites. Les effets de cette politique de lutte se sont traduits par la réduction de l'incidence de la brucellose **(Relevé Epidémiologique Mensuel. Institut National de Santé Publique, 2000-2009)**.

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 :

- ✚ La première partie est une synthèse bibliographique qui où sont exposés les généralités sur la brucellose humaine.
- ✚ La deuxième partie, la partie pratique, est une rétrospection des cas de brucellose déclarée dans les cinq ans dernier et analysé 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 trouvé une vaccination valide mène à bien contrôler l'épidémie.



Chapitre I :
ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Historique :

La brucellose a des racines historiques lointaines que nous n'aurons sans doute jamais fini d'explorer. Ainsi, des recherches paléontologiques suggèrent qu'en Afrique, un australopithèque, dont le squelette est vieux de plus de deux millions d'années, était déjà atteint d'une déformation vertébrale brucellique... **(D'anastasio R et al ; 2011)**.

L'analyse de l'ADN d'ossements démontre qu'au Moyen Âge, la brucellose touchait des humains en Albanie, en Espagne et en Norvège tandis que l'Amérique était a priori indemne de brucellose au moins jusqu'en 1492 ; et c'est vraisemblablement l'introduction d'animaux provenant d'Europe qui est à l'origine de l'apparition de la brucellose sur le continent outre-Atlantique **(Moreno E ; 2014)**.

La maladie connue aujourd'hui sous le nom de brucellose a attirée pour la première fois l'attention de médecins militaires britanniques, sous le nom de fièvre méditerranéenne à Malte, durant la guerre de Crimée, dans les années 1850, après la description clinique de la maladie a été publiée par Martson en 1859 sous le nom de fièvre méditerranéenne **(Roux J; 1989)**, et présentait la maladie comme fébrile et ondulante. Mais c'est en 1887 que l'agent responsable de la maladie est isolé par David Bruce, médecin militaire anglais, à partir de la rate d'un soldat décédé de la maladie. Il observe avec l'aide d'un microscope un grand nombre de bactérie. Ce germe reçoit alors l'appellation de "Micro-coccus-melitensis " **(Roux J; 1989)**.

En 1897, Bang, un vétérinaire danois, isole un bacille de produits d'avortements bovins qu'il appelle *Bacillus abortus-bovis* ; et Wright met au point le premier test diagnostique sérologique qui porte son nom : réaction d'agglutination de Wright.

En 1905, Themistocles Zammit, un bactériologiste maltais, est le premier à comprendre, d'une part, que la chèvre est un réservoir de *Micro-coccus-melitensis* ; d'autre part, que cette bactérie peut se transmettre de la chèvre à l'homme par la consommation de lait. Le caractère zoonotique de la brucellose est ainsi mis en lumière **(Wyatt H.V; 2005)** Parallèlement, le Danois Bernhard Bang étudie des avortons bovins, et en isole une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacille abortus*.

En 1917, Alice Evans, bactériologiste américaine, met en lien *M. melitensis* et *B. abortus*, et propose la création du genre *Brucella* en l'honneur des travaux de David Bruce

(Maurin M *et al*; 2009) (Maurin M; 2007) Tout au long du XXe siècle, de nombreuses espèces de *Brucella* sont identifiées, souvent suite à des avortements de femelles.

En 1914, *Brucella suis* est isolée chez des porcins ; en 1953, *Brucella ovis* chez des moutons ; en 1957, *Brucella neotomae* chez des rats du désert de l'Utah (USA) ; en 1966, *Brucella canis* chez des chiens.

En 1994, *Brucella cetaceae* chez des dauphins, puis *Brucella pinnipediae* chez des phoques (Maurin M; 2007) (Maurin M *et al*; 2009) (Moreno E; 2014)

(Guzman-veri C *et al*; 2012).

I.2. La brucellose ; une zoonose :

I.2.1. Définition d'une zoonose :

Les zoonoses sont des infections ou des infestations (Jones K E *et al*; 2008) dont les agents se transmettent naturellement des animaux vertébrés (Lloyd-Smith J O *et al*; 2009) à l'être humain, et vice-versa (Haddad N; 2015). Le terme a été créé au XIXe siècle, à partir du grec *zôon*, « animal » et *nosos*, « maladie », par Rudolf Virchow. Il couvre les zoonoses anthroponoses (transmission de l'homme à l'animal) et les anthrozoonoses (transmission de l'animal à l'homme). D'un point de vue pratique, l'étude des zoonoses est principalement stimulée dans le second cas, quand les animaux jouent un rôle dans la transmission de l'agent pathogène à une maladie qui affecte la santé humaine (Christopher J; 2016). Sont exclues du champ des zoonoses les maladies non infectieuses causées par des animaux (envenimations, allergies), les maladies infectieuses transmises artificiellement d'une espèce à l'autre (études de laboratoire) et celles qui sont transmises passivement par des produits d'origine animale. De même, les maladies communes à l'homme et à certains animaux (fig.1), sans transmission inter-espèces, ne rentrent pas dans le champ des zoonoses.

L'importance sanitaire des zoonoses ne cesse de croître et environ 75 % des maladies humaines émergentes sont zoonotiques (Jones K E *et al*; 2008) (Lloyd-Smith J O *et al*; 2009). Par ailleurs, certaines de ces zoonoses sont des maladies professionnelles, qui touchent, par exemple, les éboueurs, taxidermistes, agriculteurs, éleveurs, vétérinaires, forestiers, etc.

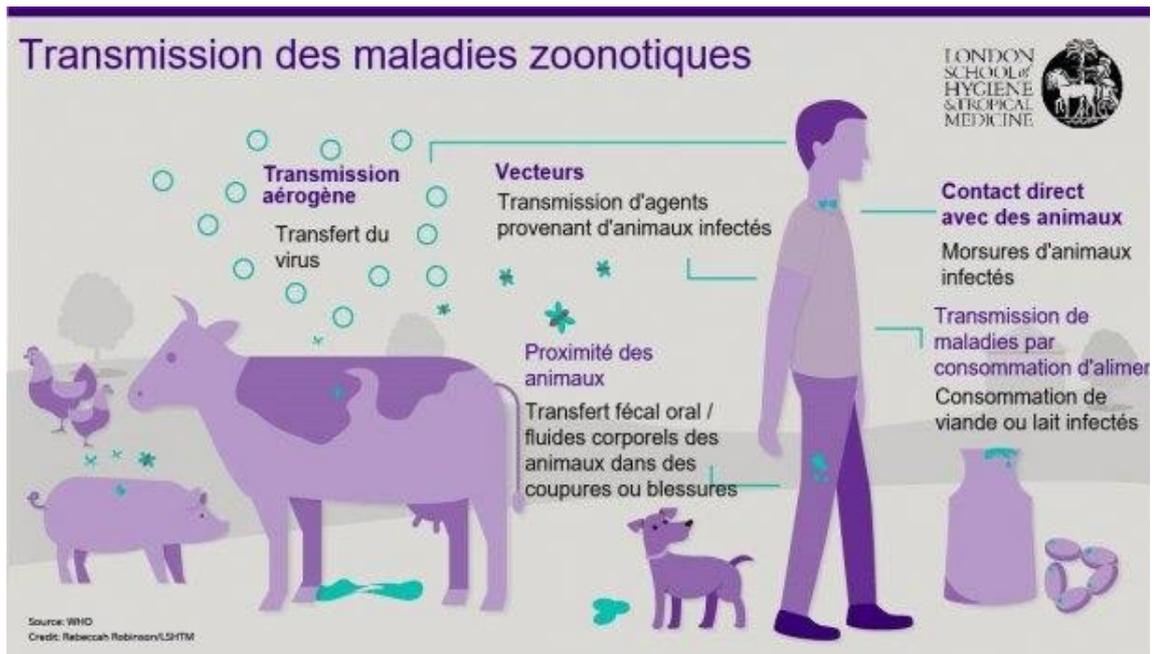


Figure 1: la transmission des maladies zoonotique (1)

I.2.2. Définition de brucellose :

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse commune chez l'homme et à des nombreuses espèces animales, causée par bactéries du genre *Brucella*. Elles sont infectieuses et font partie et classée sur la liste unique des maladies animales graves et à déclaration obligatoire de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (**OIE ; 2009**). La manifestation clinique la plus habituelle chez les animaux est l'avortement "avortement épizootique" (**Harouna H.A; 2014**).

Au cours de son histoire, la brucellose s'est vu donnée plusieurs noms comme Fièvre sudor-algique, fièvre méditerranéenne, fièvre abortive, fièvre de Malte, fièvre ondulante, maladie de Bang, Mélitococcie, avortement épizootique des bovidés (**Chakroune M et al; 2007**).

I.2.3. Caractéristiques zoonotiques de la brucellose :

Il existe une seule espèce animale suffisante pour maintenir cycle de *Brucella* (bactérie que nous nommerons aussi brucelle). 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.2). 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).

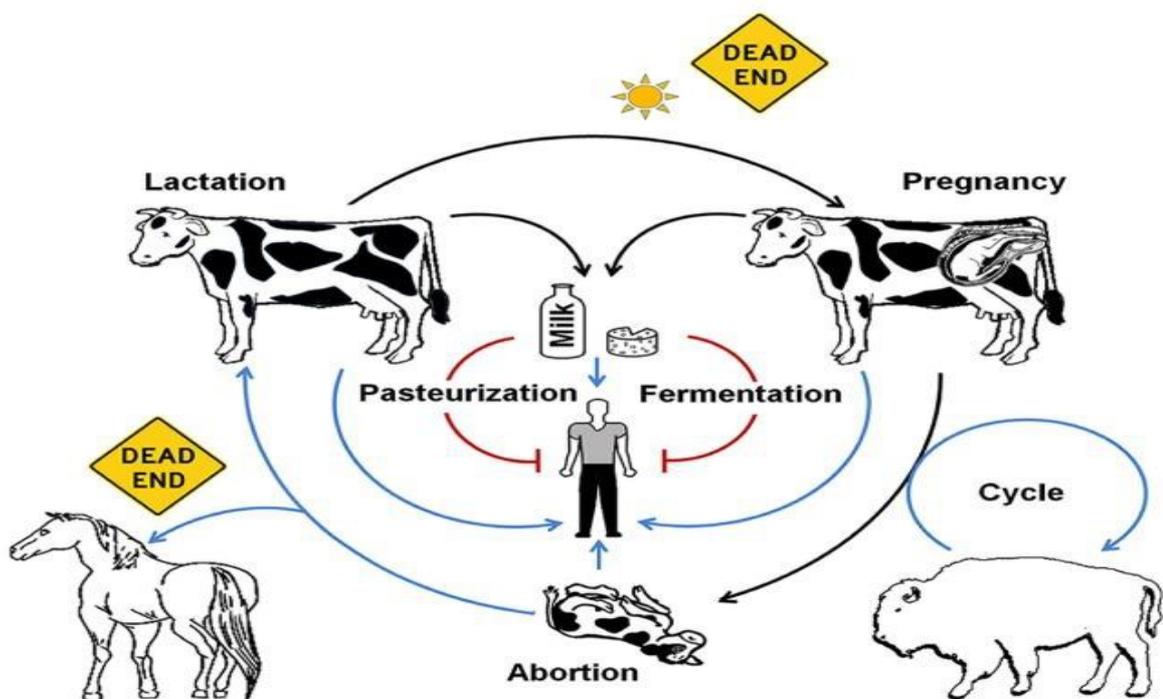


Figure 2: Cycle de *Brucella abortus* en Amérique du Nord, d'après Moreno (Moreno E; 2014)

En Haute-Savoie, dans le massif du Bargy, le cycle de *Brucella melitensis* est semblable au cycle de la (fig.2): 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).

I.3.Epidémiologie :

L'épidémiologie de la brucellose humaine est étroitement liée à l'infection animale. Les espèces de *Brucella* fréquemment responsables d'infections humaines sont *B. (Brucella)*, chacune des espèces est caractérisée par un nombre limité de réservoirs habituels : *B. melitensis* (ovins, caprins), *B. abortus* (bovins) et *B. suis* (porcins) (Anses ; 2013).

I.3.1. Données épidémiologiques :

La brucellose a augmenté de fréquence ces dernières années. Le nombre de cas déclarés chaque année, voisin de 1000, est très inférieur au nombre réel de malades

La fréquence de la maladie est difficile à évaluer compte tenu de son polymorphisme clinique (Garin-Bastuji *et al*; 1998).

I.3.2. Répartition géographique :

La brucellose a une distribution mondiale avec une prédominance dans le bassin méditerranéen, l'Asie de l'Ouest (Inde, Chine), le Moyen-Orient, l'Amérique du Sud (Pérou), l'Amérique Centrale (Mexique) et l'Afrique Noire et du Sud. Les positions semblent très contrastées entre certains pays développés (Europe occidentale, Amérique du Nord) qui ont considérablement réduit l'endémie animale et donc la fréquence de la maladie humaine, et les pays plus pauvres où persiste une endémie importante pouvant dépasser 200 cas annuels pour 100 000 habitants. Le Bassin méditerranéen, dans sa totalité, est toujours une zone très active. L'Asie de l'ouest, quelques régions en Afrique et l'Amérique latine (Fig.3)

(Garin-Bastuji B ; 1993)

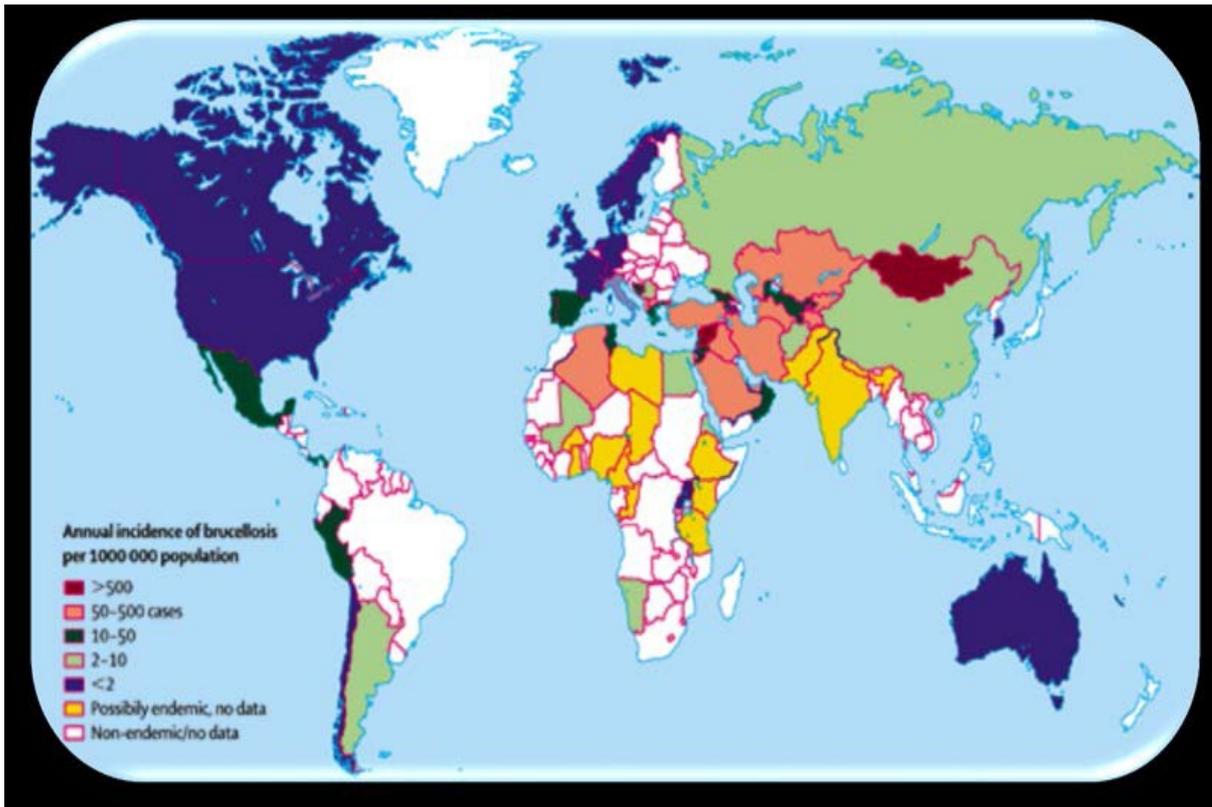


Figure 3: Incidence mondiale de la brucellose humaine (Pappas *et al* ; 2006).

Les pays en développement restent les pays les plus influents où l'infection animale n'a pas été contrôlée avec succès, 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, cas pareil, peut survenir fréquemment (Garin-Bastuji *et al*; 1998).

I.3.3. Situation épidémiologique

❖ Dans le monde :

L'incidence de la maladie est variée d'un pays à l'autre, allant de 125 à 200 cas pour 100 000 habitants. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) estime l'incidence mondiale de la maladie à 500 000 cas par an.

En France, le plan de lutte contre la brucellose, institué il y a une trentaine d'années par le ministère de l'agriculture, a permis de réduire considérablement la prévalence de l'infection. La brucellose est devenue une maladie rare. En 1979, le nombre de cas de brucellose était de 900.

En 2003, le nombre de cas était de 93 ce qui représente une incidence de 0,15 cas pour 100 000 habitants.

En Tunisie, la brucellose demeure endémique dans certaines régions. Avant 1989, l'endémicité était faible avec une moyenne annuelle de déclaration de 5 cas. L'insuffisance des mesures préventives et l'introduction d'animaux infectés à partir des pays limitrophes étaient à l'origine de l'épidémie de 1991-1992 totalisant plus de 500 cas dans les régions du Sud-ouest. Depuis, l'endémicité de la maladie persiste dans ces régions avec une incidence actuelle de l'ordre de 2 à 3,5 pour 100 000 habitants, le nombre des cas déclarés varie entre 128 en 2003, 354 en 2004 et 284 en 2005, 80% des cas sont déclarés dans les gouvernements de Gafsa, Kasserine, Tozeur et Kébili.

Une nouvelle recrudescence de la maladie est survenue au cours de l'année 2006 avec la notification de 460 cas et surtout la survenue d'une épidémie dans la région du grand Tunis (87 cas) (**Chirani F *et al*; 2011**).

La brucellose survient à tous les âges avec une prédominance chez l'adulte jeune de sexe masculin. En Tunisie, les adultes âgés de 20 à 59 ans représentent 65% des cas déclarés avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,45). Certains professionnels sont exposés au risque de brucellose telle que les vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, employés d'abattoirs et bouchers. L'homme se contamine principalement par voie digestive ou cutanéomuqueuse.

La contamination digestive par consommation de lait cru ou de ses dérivés frais (fromage, lait caillé) provenant d'animaux infectés, de plus en plus fréquente, est devenue la principale voie de contamination aussi bien en milieu urbain que rural (**Chirani F *et al*; 2011**) (**Benabadji ; 2010**).

❖ En l'Algérie

En Algérie, le nombre de cas de brucellose humaine augmente chaque année. Responsable du programme de lutte contre les zoonoses du ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, le Dr Djamel Slimi révèle que l'Algérie est passée de 10,51 % de brucellose en 1997 (3 029 cas).

- 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.

- Les wilayas qui observent les taux régionaux les plus élevées sont les wilayas d'élevage : Tébessa (246,67), Msila (245,67), Laghouat (191,41), Khenchela (180,48), Biskra (109,47), Saïda (94, 12), Naâma (79,42) et Djelfa (66,33). Pour toutes ces wilayas, les taux d'incidence (**Boudilmi B et al; 2014**).

I.4. L'agent causal; la brucella :

I.4.1. La morphologie :

Brucella est un très petit coccobacille à Gram négatif de 0,5-0,7 x 0,6-1,5 pm (7,5 pm pour un globule rouge). La bactérie est immobile, non encapsulée, non sporulée et aérobic stricte. Elles sont réparties en six espèces :

Brucella abortus, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, et *B. ovis*.

Toutes ces espèces ne sont pas pathogènes pour l'homme et certaines sont divisées en de nombreux biovars, là encore de pathogénicité variable (**Godefroid J et al; 2005**).

Son génome est habituellement composé de 2 chromosomes capables de vivre dans les macrophages et les cellules dendritiques « un pathogène intracellulaire facultatif »

(**Hansen W et al; 2000**).

I.4.2. Survie à l'extérieur de l'hôte :

La bactérie Brucella est sensible à la chaleur et à l'action des rayons ultraviolets mais elle est très résistante dans le milieu extérieur:

-Dans les milieux secs, non organiques (locaux, matériel...) Brucella peut vivre 32 jours.

-Dans les milieux organiques humides (lisier, fromage et lait crus, végétaux souillés) elle peut vivre plus de 125 jours.

-Dans les milieux organiques secs (souillures sèches dans une étable) elle peut vivre jusqu'à 135 jours.

-Enfin dans le sang conservé à +4 °C elle peut vivre jusqu'à 180 jours (**Khettab S ; 2010**).

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	Été	1 jour
	25°C	1 mois
	Hiver (-3 à 8 °C)	2 mois-1an
Purin	Été-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		3à 44 jours
		4 mois
Pâturage	Ensoleillée	15 jours
	Ombagée	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

I.4.3. Les différentes espèces de Brucella et leur(s) réservoir(s) :

Brucella est « une grande famille » de bactéries, divisée en plusieurs espèces, pouvant elles-mêmes se subdiviser en plusieurs biovars. Chaque espèce a un ou plusieurs réservoirs animaux préférentiels (tous mammifères), une répartition géographique caractéristique, et est plus ou moins pathogène pour l'homme. Les six principales espèces de Brucella sont : B. melitensis, B. abortus, B. suis, B. canis, B. ovis et B. neotomae

(Maurin M ; 2007) (Maurin M *et al*; 2009) (Hansen W *et al*; 2000).

Les principaux réservoirs de ces espèces sont :

- le chien pour *B. canis*.
- les ovins du bassin méditerranéen pour *B. ovis*.
- les rats du désert de l'Utah (USA) pour *B. neotomae*.
- les bovins pour *B. abortus*.
- les ovins et les caprins pour *B. melitensis* (**Maurin M; 2007**) (**Maurin M *et al*; 2009**) (**Hansen W; 2000**) (**Laaberki M.H *et al*; 2014**).

B. melitensis est retrouvée principalement dans le bassin méditerranéen et au Moyen-Orient. *B. abortus* et *B. canis* sont ubiquitaires (**Maurin M ; 2007**). *B. ovis* provoque l'épididymite contagieuse du bélier (**Laaberki M.H *et al*; 2014**).

Quant à *Brucella suis*, ses réservoirs animaux habituels sont très différents d'un biovar à l'autre, ce sont :

- les suidés (sangliers, porcins) pour les biovars 1 et 3.
- les suidés et les lièvres d'Europe pour le biovar 2.
- les rennes et les caribous des régions arctiques pour le biovar 4.
- les rongeurs sauvages de Russie pour le biovar 5 (**Maurin M; 2007**) (**Maurin M *et al*; 2009**).

Au-delà de ces réservoirs habituels, le spectre de causer différentes espèces de brucelles est très large. Chaque espèce peut infecter marginalement des hôtes moins spécifiques. À titre d'exemple, *Brucella abortus* est loin de « se cantonner » aux bovins, et a déjà été détectée chez des ovins, des caprins, des rennes, des bisons, des zébus, des buffles, des cerfs, des chamois, des sangliers, des chevaux, des chiens, des rongeurs, etc.... (**Maurin M; 2007**) (**Maurin M *et al*; 2009**) (**Ganiere J.P ; 2004**)

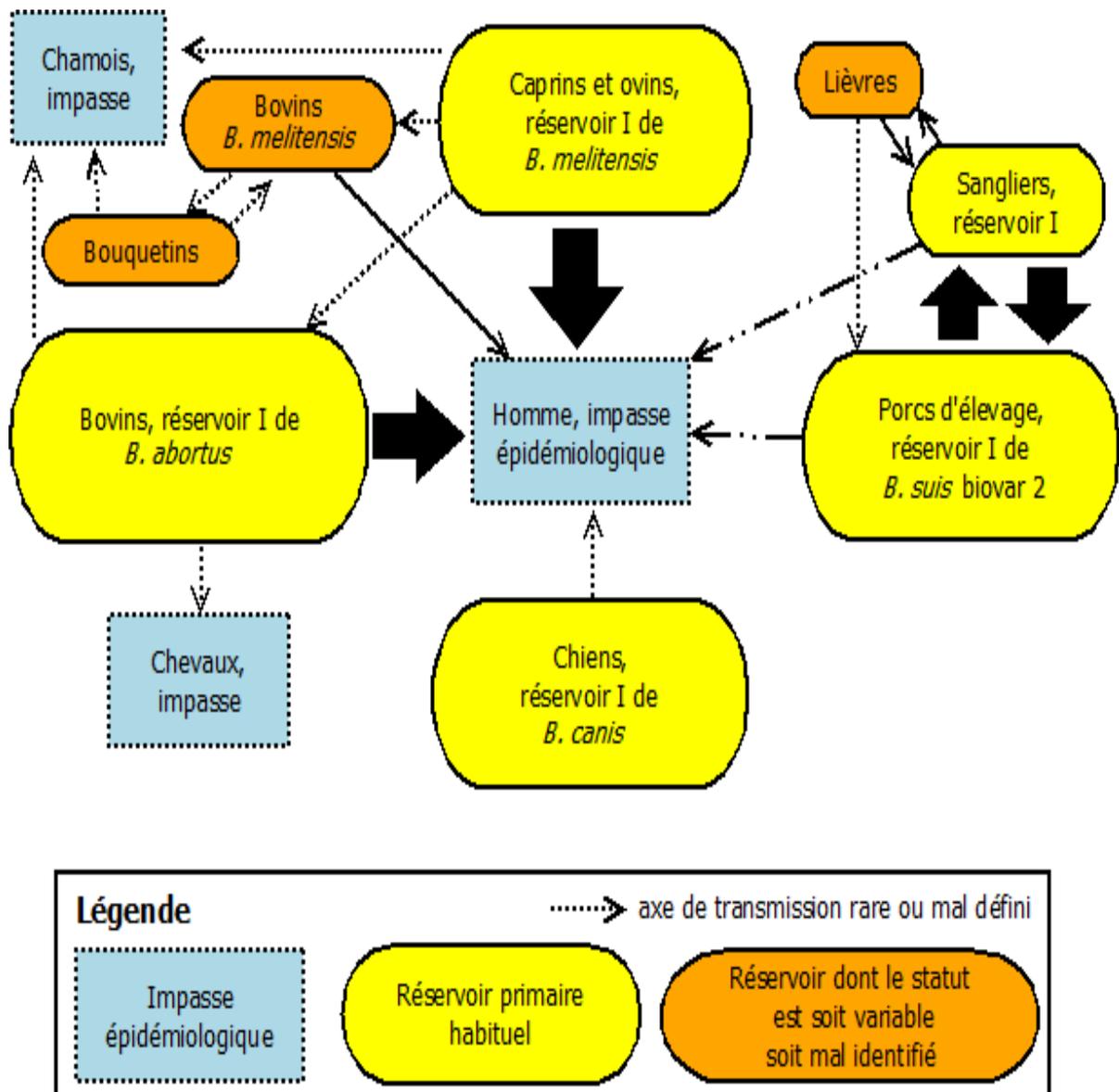


Figure 4: Cycle épidémiologique des principales espèces de Brucella en France (Tayel A *et al*; 2010).

Le rôle de certaines espèces animales dans l'épidémiologie de la brucellose est leur interprétation erronée. Ainsi, *Brucella melitensis* a récemment été isolée chez des poissons chats dans le delta du Nil. Dans une rivière contaminée par des ruminants infectés, ces poissons d'eau douce auraient localement un rôle de réservoir, et seraient une source potentielle d'infection pour les autres espèces (Tayel A *et al*; 2010).

Dans les années 1990, des souches de *Brucella* ont été isolées chez des mammifères marins. Elles sont nommées *Brucella maris*, et se divisent en *Brucella cetaceae* (isolée chez les dauphins) et *Brucella pinnipediae* (isolée chez des phoques) (Maurin M ; 2007)

(Mailles A *et al*; 2007) (Guzman-Veri C *et al*; 2012). Certaines de ces bactéries pourraient être pathogènes pour l'homme, et seraient à l'origine de rares cas de contamination humaine (Mailles A *et al*; 2007) (Guzman-Veri C *et al*; 2012) (Sohn A *et al*; 2003).

Des études génétiques récentes montrent que le genre *Brucella* est mono-spécifique. Toutes les espèces de *Brucella* seraient, en réalité, des biovars de *Brucella melitensis* (Maurin M; 2007) (Maurin M *et al*; 2009) (Anonymes 2005).

Tableau 2: Réservoir des espèces de *Brucella* et leur pathogénicité pour l'homme (Alton *et al*; 1988) (Sohn *et al*; 2003).

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

I.4.4. Caractérisation de l'espèce pathogène pour homme :

❖ **Exigence en CO₂** : 96% des souches de *Brucella abortus* exigent une atmosphère de 10% de CO₂ pour leur croissance; *Brucella melitensis* et *Brucella suis* ne sont jamais exigeantes en CO₂. C'est un bon critère d'orientation.

❖ **Production de H₂S** : *Brucella melitensis* n'en produit pas que les souches de

Brucella abortus et *Brucella suis* en produisent en 24 heures (méthodes du papier au sous acétate de plomb coincé dans un tube de cultureensemencé).

❖ **Action bactériostatique des colorants** : la fushine basique et la thionine à certaines Concentrations ont une action bactériostatique. La thionine inhibe *Brucella abortus* et la fushine inhibe *Brucella suis*. Les caractères ci-dessus permettent de différencier les principales espèces de *Brucella*. Néanmoins, il existe des souches atypiques qui ne correspondent pas à ce schéma d'identification. Le recours à un laboratoire spécialisées alors nécessaire (Sohn *et al*; 2003).

I.4.5. Espèces affectées :

Le manque de spécificité vis-à-vis l'hôte explique l'interdépendance qui peut exister entre les brucelloses des différentes espèces animales et les conséquences épidémiologiques qui en découlent. Chaque espèce de *Brucella* infecte préférentiellement un hôte donné :

- *B. melitensis* est typiquement l'agent de la brucellose des petits ruminants (mélicitococcie). C'est aussi l'espèce la plus pathogène pour l'Homme.
- *B. abortus* cause l'avortement épizootique des bovins.
- *B. suis* infecte principalement le porc.
- *B. neotomae* n'a été isolé que sur des petits rongeurs muridés (*Neotomaelepida*) des régions désertiques de l'Utah aux Etats-Unis.
- *B. ovis* est l'agent de l'épididymite contagieuse du bélier.
- *B. canis* est responsable de la brucellose canine.

D'autres *Brucella* ont même été isolées chez des mammifères marins. En réalité, le spectre du pouvoir pathogène des *Brucella* est extrêmement large: *B. abortus*, *melitensis* et *suis* peuvent ainsi infecter naturellement l'homme, les ruminants domestiques et sauvages, les suidés, les équidés, les carnivores, les rongeurs et parfois les oiseaux (Dumas *et al*; 1958).

I.5. Brucellose humaine:

La brucellose humaine survient en présence la brucellose animale. C'est ainsi que dans certaines régions, jusqu'à 8% de la population exposée est atteinte.

La brucellose humaine est une maladie d'expression très multiforme.

I.5.1. Les formes de la brucellose humaine :

❖ Les formes inapparentes:

L'infection est totalement méconnue avant qu'un sérodiagnostic ne révèle l'existence d'anticorps spécifiques (**Chirani F et al; 2011**).

❖ Les formes septicémiques :

Après une incubation de 2 à 3 semaines et un début insidieux, la maladie est marquée par de la fièvre, des sueurs profuses, une asthénie, un amaigrissement, des arthralgies et myalgies: c'est la classique fièvre ondulante sudoroalgique-accompagnée d'hépatosplénomégalie et d'adénopathies. On constate, malgré le tableau infectieux, une neutropénie. A ce stade et dans cette forme, l'hémoculture (ou la myélo-culture) permet un isolement de la bactérie et les anticorps spécifiques apparaissent (**Chirani F et al; 2011**).

❖ Les formes localisées:

Elles surviennent après la forme septicémique ou après une forme inapparente est dans ce cas, paraissent primitives. Plusieurs localisations sont possibles mais ce sont surtout les os, les articulations qui sont atteints. Les manifestations ostéo-articulaires sont les plus typiques : spondylodiscite lombo-sacrée, sacro-iléite ou arthrites (**Chirani F et al; 2011**).

Les autres troubles possibles sont des atteintes neuropsychiques, méningo-encéphaliques d'allure pseudo-tuberculeuse, uro-génitales (orchite), pulmonaires, hépatiques, spléniques ou cutanées. Des endocardites survenant sur valves lésées sont possibles (**Chirani F et al; 2011**).

❖ Les formes à rechute ou d'évolution prolongée:

Les signes généraux et les atteintes locales persistent plus d'un an. Les antibiotiques n'y font rien. Il est bien difficile de distinguer les rechutes des formes traînantes si le risque professionnel de contamination persiste. Les hémocultures ou les éros-diagnostic sont souvent positifs (**Chirani F et al; 2011**).

❖ La brucellose chronique:

C'est la "patraquerie brucellienne" donnant lieu à des céphalées, des malaises, une asthénie d'allure psychosomatique. Les hémocultures et le sérodiagnostic sont négatifs mais l'intradermo-réaction à la mélinite est positive et témoigne de l'étiologie brucellienne des troubles (Chirani F *et al*; 2011).

I.5.2. Espèce de *Brucella* en cause :

L'Homme n'est qu'un hôte accidentel des brucelles et n'en constitue jamais le réservoir. Il n'y a donc pas de transmission interhumaine de la maladie. Quatre espèces de brucelles sont réputées pathogènes pour l'Homme dont, *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* et *B. canis*. (Godfroid J *et al*; 2005) (Wallach JC *et al*; 2004). *B. melitensis* est l'espèce en cause dans une grande majorité des cas humains, tous continents et pays confondus (Papas G *et al*; 2005). Chacune des espèces est caractérisée par un nombre limité de réservoirs habituels ; *B. melitensis* (ovins, caprins), *B. abortus* (bovins), *B. suis* (porcins) et *B. canis* (chiens).

La pathogénicité pour l'homme varie en fonction de l'espèce et du biovar. *B. melitensis* et *B. suis* sont plus virulentes que *B. abortus* et *B. canis*. *B. suis* biovar 2 est réputée très peu pathogène pour l'homme et seuls 4 cas ont été rapportés dans la littérature dont 2 en France en 2004 (Vaillant V *et al*; 2003) (Lagier A *et al*; 2005). Et 2005 (Garin-Bastuji, CNR des *Brucella*, données non publiées). Récemment, des brucelles n'appartenant à aucune des espèces connues et originaires d'animaux marins auraient été responsables de cas de neuro-brucellose chez l'homme (Sohn Ah *et al*; 2003).

I.6. Contamination et voies de pénétrations :

I.6.1. Les sources de contamination chez l'homme :

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**).

I.6.2. Modes de contamination:

Deux types de contamination sont rapportés mais soulignons que 90% des contaminations restent asymptomatiques:

❖ La contamination directe :

Entrant en contact avec l'animal infecté que l'homme se contamine. C'est le cas le plus fréquent et celui pour lequel le caractère professionnel de la maladie est le plus marqué. Les sujets atteints (de sexe masculin le plus souvent) sont essentiellement les vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, bouchers. etc. L'infestation se fait lors de la traite, lors de la manipulation de la litière des animaux (fig.5), par contact avec les produits d'avortements (placenta) ou la viande d'animaux malades. La contamination est possible en laboratoire ou lors de la manipulation du vaccin vivant. La contamination se fait habituellement par voie transcutanée, elle est favorisée par les excoriations. La pénétration du germe par voie conjonctivale ou respiratoire est cependant possible (**Chirani F *et al*; 2011**).

❖ La contamination indirecte :

Cela se fait par voie alimentaire le plus souvent. La percée du germe est bucco pharyngée (car le pH gastrique détruit le germe). Le lait, le beurre, les fromages d'origine bovine ou ovine n'ayant subi ni fermentation, ni pasteurisation, en sont les principaux responsables (fig.5). Ce rôle n'est pas exclusif car les légumes consommés crus, les viandes insuffisamment cuites sont aussi des sources de contagion possible. Dans ce mode de contamination, favorisé par la mode du « retour à la nature » et des « produits naturels », la maladie perd son caractère professionnel. C'est dans ces formes que le diagnostic risque le

plus d'être retardé. Il est parfois aidé par la survenue de plusieurs cas dans la même famille (la reconnaissance d'un cas de brucellose impose de pratiquer une enquête épidémiologique dans l'entourage) (Chirani F *et al*; 2011).

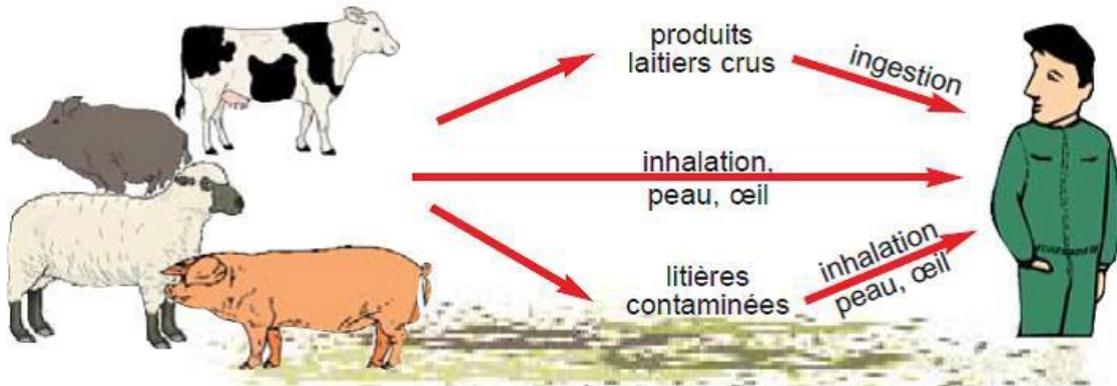


Figure 5: Transmission de la brucellose chez l'humain (Janbon F; 2000).

I.6.3. Voies de pénétration :

Il existe plusieurs voies de pénétration des brucelles :

- ❖ **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**).

I.7.Pathogénie et réponse immune :

I.7.1. Physiopathologie de la brucellose humaine :

Après leurs pénétration, cutané ou muqueuse, les brucelles par voie lymphatique jusqu'au premier relai ganglionnaire et le colonise en se multipliant. Cette phase correspond à l'incubation. Ensuite, Elle dure de une à trois semaines. La phase septicémique, début apparent de la maladie, est liée aux décharges de germe à partir du ganglion initialement envahi. Elle dure 15jours en moyenne. 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 immunitaires 'active, exerce sa réponse innée : les macrophages reconnaissent les Brucella et les internalisent (**Chakroun M *et al*; 2007**) (**Rapp C *et al*; 2016**).

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 (fig.6). Pour cela, elles sécrètent un facteur empêchant l'apoptose des macrophages infectés. Les brucelles sont donc des bactéries intracellulaires facultatives (**Maurin M; 2007**) (**Boudilmi B *et al*; 2014**) (**Chakroun M *et al*; 2007**) (**Hansen W *et al*; 2000**) (**Rapp C *et al*; 2016**).

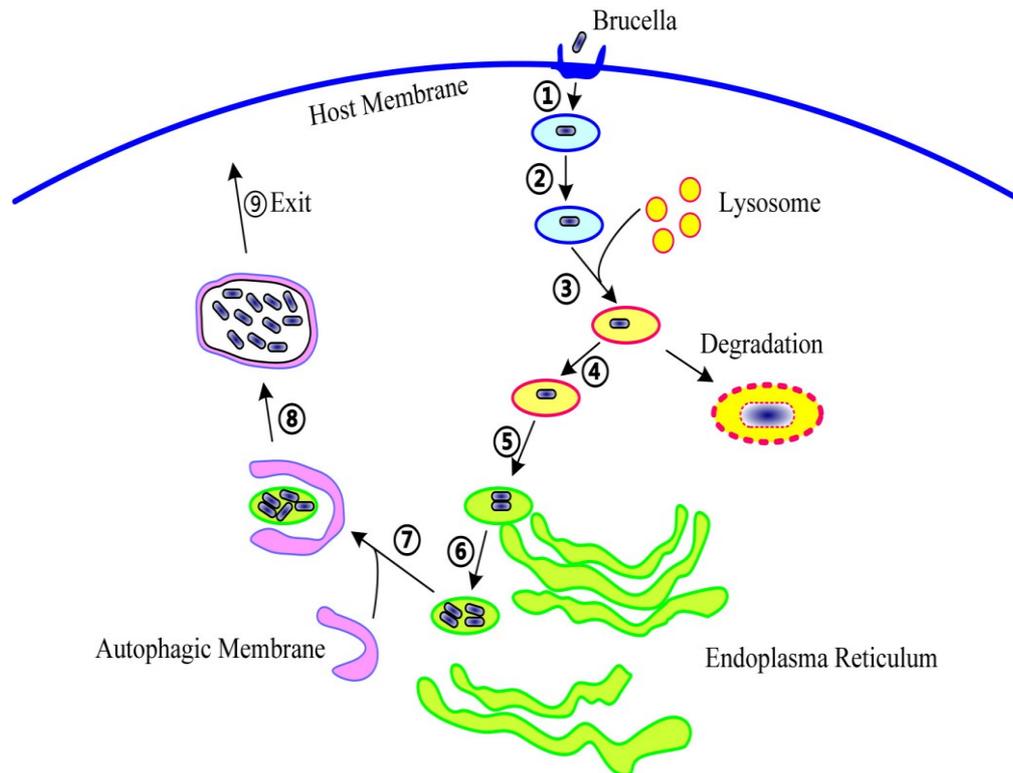


Figure 6: Cycle de vie de Brucella sauvages se répliquent dans les autophagosomes des macrophages. Inversement, (Yuhua K *et al*; 2015).

L'immunité à médiation cellulaire est essentielle pour la défense de l'organisme contre l'infection. Les lymphocytes T spécifiques interviennent au cours de la primo-infection en augmentant l'activité bactéricide intrinsèque des macrophages (« activation macrophagique ») et en provoquant un afflux locale de cellules mononuclées provenant de la moelle osseuse (recrutement des monocytes) .dans la majorité des cas ces évènements sont observés dans la brucellose et conduisent à la destruction des bactéries au sein du granulome caractéristique d'une infection à parasite intracellulaire(présente de cellules épithéloïdes, de cellules géantes, de cellules T). Cependant, la brucellose se présente parfois comme une maladie d'évolution prolongée, avec des rechutes fréquentes malgré un traitement antibiotique adapté et des « réactivations » toujours possibles à partir d'un foyer jusque-là quiescent (Maurin M; 2007).

Les Brucella sont parfois capables d'échapper aux mécanismes immunitaires spécifiques qui devraient aboutir à leur élimination. Les mécanismes de cette résistance restent obscurs, mais les macrophages infectés par les brucelles semblent capables d'empêcher l'action des cellules T spécifiques de mobilisées dans les foyers infectieux. Cet effet inhibiteur sue les cellules T locales abouterait essentiellement à un défaut de recrutement des monocytes médullaires. Par ailleurs, l'induction des cellules T spécifiques lors de la primo-infection

permettent de protéger l'hôte contre des réinfections par des brucelles. Cette véritable mémoire immunologique n'apparaît qu'après l'introduction de bactéries vivantes dans l'organisme. La vaccination contre la brucellose requiert donc en théorie l'emploi de vaccin "atténués" (type *B. abortus* souche B 19) pour obtenir une protection efficace et de longue durée (**Maurin M; 2007**).

Une réaction immunologique à titre des IgA suit habituellement une cinétique similaire à celle du taux des IgG. Enfin, des IgE spécifiques peuvent être mises en évidence chez des personnes présentant des rashes cutanés lors d'expositions répétées aux brucelles (vétérinaires...). Si les anticorps ne semblent jouer aucun rôle protecteur lors d'une primo-infection par les brucelles, ils pourraient intervenir dans la résistance acquise contre ces germes. En théorie, des molécules purifiées comme des protéines de membrane externe peuvent donc être utilisées comme antigènes vaccinant en suscitant l'apparition d'anticorps protecteurs. Cependant, ces antigènes doivent être administrés en association avec des adjuvants pour amplifier la réponse humorale et en prolonger la durée (**Maurin M; 2007**).

Leur persistance intra macrophagique entraîne un état d'hypersensibilité retardée participant aux effets de la brucellose tertiaire ou chronique.

I.7.2. Etiologie :

Il est possible de distinguer très schématiquement le développement de l'infection brucellique deux périodes (primaire et secondaire). La période initiale suit la contamination. Elle évolue en 3 étapes :

- La 1ère étape correspond à la multiplication des *Brucella* dans les nœuds lymphatiques de la porte d'entrée.
- La 2ème est marquée, au bout de quelques jours à plusieurs semaines, par la dissémination lymphatique et sanguine (bactériémie discrète et fugace dans l'espèce bovine où il est très difficile d'obtenir une hémoculture positive) de la bactérie. Cette phase est asymptomatique chez les bovins.
- La 3ème se traduit par la localisation et la multiplication des *Brucella* en certains sites électifs, les tissus lymphoïdes (notamment les nœuds lymphatiques de la sphère génitale mammaire), le placenta chez les femelles gravides, les testicules et ses annexes (épididyme, etc.) chez le mâle; la glande mammaire et les bourses séreuses et synoviales (bourses

carpiennes) et certaines articulations. Ces localisations peuvent s'accompagner de manifestations cliniques caractérisant la brucellose aiguë: avortement, orchite ou épидидymite. Elles permettent aussi pour certaines femelles (utérus gravide, mamelle), l'excrétion des *Brucella* et leur dissémination.

La période secondaire est associée à une résistance de l'hôte plus ou moins prononcée, lié au développement d'une immunité (de type cellulaire). Toutefois, la guérison (élimination des *Brucella*) est rare. Les *Brucella* ont la capacité de résister à l'action des mécanismes immunitaires et se maintiennent plusieurs années dans certains endroits privilégiés, notamment les nœuds lymphatiques (**Merial ; 2004**).

I.8.Symptomatologie :

Les symptômes de la brucellose sont similaires à ceux nombreuses autres maladies fébriles, mais avec des manifestations marquées au niveau ostéo musculaire, avec des douleurs généralisées associées à de la fatigue, à un état de prostration et de dépression profonde : classique fièvre ondulante sudoroalgique (**Philippon A et al; 2003**).

Cette maladie à une durée variable, de quelques semaines à plusieurs mois et son diagnostic clinique doit être confirmée par des tests de laboratoire.

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

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

I.8.1. Forme aiguë sépticémique (Fièvre de Malte) :

Après une incubation de 8-21 jours, fièvre ondulante surtout nocturne, avec sueurs et douleurs, pendant environ 15 jours. On distingue:

a. Forme typique :

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

- ❖ Signes fonctionnels : Les sueurs sont fréquentes, habituellement profuses prédominance nocturne. Elles ont une odeur de paille mouillée caractéristique.

Des douleurs musculaires, articulaires ou névralgiques mobiles et fugaces les accompagnent.

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

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

- ❖ Signes physiques: L'examen cherche à prouver l'existence de foyers viscéraux:

- en premier lieu, l'atteinte du système réticulo-endothélial: rate, foie, ganglions superficiels
- puis atteinte pulmonaire par la présence de râles bronchiques des bases, articulaire en particulier d'une sacro-iliaque, enfin orchite unilatérale.

b. Forme atypique :

La majorité des brucelloses s'expriment sur un mode mineur: formes écourtées ou limitées, formes pseudo-grippales. Parfois cependant, le tableau réalisé est proche de celui de la typhoïde faisant parler de forme pseudo-typhoïdique.

I.8.2. Forme localisée :

Affectant n'importe quel organe (testicules, cœur, poumons, articulations...).Elles succèdent à la phase septicémique initiale lorsque celle-ci n'a pas été diagnostiquée ou qu'elle a été insuffisamment traitée (**Pilly A; 2003**). De plus, le traitement le mieux conduit ne supprime pas totalement le risque de brucellose subaiguë. Dans de rares cas, elles peuvent être inaugurales. Nous ne citerons que les localisations les plus fréquentes et montrant bien le polymorphisme de l'affection:

a. Les localisations ostéo-articulaires :

La spondylodiscite ne diffère pas d'une spondylodiscite infectieuse banale et atteint avec prédilection la colonne lombaire. Les complications peuvent être un abcès migrant en avant du rachis du type abcès froid, une compression médullaire ou radiculaire.

Un tableau de sacro-illite infectieuse peut s'accompagner d'une irradiation SI .Enfin, ce peut être une coxite appelée pseudo-coxalgie méditerranéenne (**Philippon A et al; 2003**).

b. La neuro-brucellose :

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

c. Les localisations hépatiques et spléniques :

Cliniquement, les lésions persistent pendant la phase septicémique. L'hépatite est une hépatite granulomateuse.

I.8.3. Forme chronique :

Sans fièvre, caractérisée par une forte fatigue liée à la douleur ostéo-articulaires.

L'évolution capricieuse de la maladie explique que cette phase peut succéder immédiatement ou de façon lointaine à une septicémie brucellienne, une brucellose focalisée ou encore être inaugurale. Elle touche avec prédilection les sujets soumis à des contacts antigéniques fréquents.

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

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

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.
- Mal de tête
- Arthralgia, myalgie.
- Dépression.
- Foie agrandi.
- symptômes génito-urinaires.

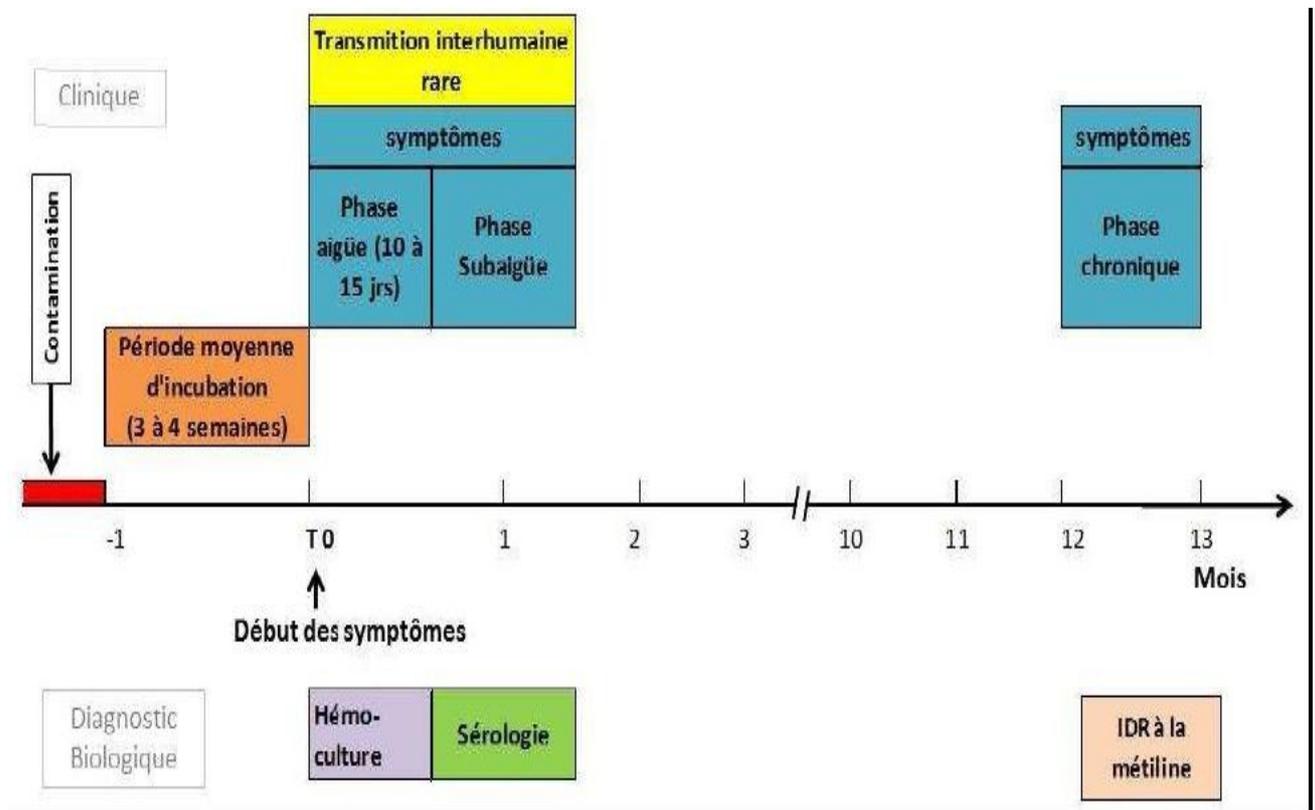


Figure 7 : Présentation classique des phases de la Brucellose Humaine(2).

I.9. L'immunité

I.9.1. Structures Antigéniques :

Les Brucella possèdent des antigènes structuraux lipo-polysaccharidique appelés A et M inégalement distribué selon les espèces :

-L'antigène A, domine chez Brucella abortus.

-L'antigène M, domine chez Brucella melitensis.

-L'antigène M et l'antigène A, sont égaux chez Brucella suis (**Gall D et al; 2004**).

Les anticorps anti-brucella donnent des réactions croisées avec Yersinia enterocolitica, Vibrio cholerae et plus rarement avec Escherichia coli et certaines Salmonella. (**Olsen ; 2013**)

Certaines Brucella se distinguent également par leur lipo-polysaccharide (LPS). En effet, chez les Brucella, il se présente sous deux formes (Fig. 8) :

- ❖ Une forme incomplète dépourvue de chaînes O, appelée LPS en phase R. Il est retrouvé chez Brucella ovis et Brucella canis. Leurs colonies présentent un aspect rugueux (rough). Ces deux espèces possèdent un antigène R, responsable des réactions antigéniques croisées, notamment avec Bordetella pertussis et certaines souches de Pasteurella multocida.
- ❖ Une forme complète avec des chaînes O, appelée LPS en phase S. Il est retrouvé chez B. abortus, B. melitensis et B. suis. Leurs colonies présentent alors un aspect lisse (smooth) (**Garin-Bastuji, B ; 1993**). Ces bactéries expriment des antigènes A et M responsables également de réactions croisées.

I.9.2. Réaction inflammatoire :

Les cellules épithéliales constituent l'entrée principale de Brucella dans l'organisme, mais le mécanisme d'invasion n'a pas encore été clarifié. Les Brucella sont ensuite détectées puis phagocytées par les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques, qui appartiennent à l'immunité innée. Les macrophages et les cellules dendritiques internalisent puis fragmentent l'agent pathogène afin de présenter ses antigènes aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ via les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH). S'en suivent une réaction inflammatoire et une prolifération des clones de cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques de

l'antigène. La production de cytokines T helper de type 1 (Th1) est induite par les antigènes des *Brucella*. Cependant, celles-ci sont capables de perturber la réponse des lymphocytes Th1 (**Skendros P *et al*; 2013**).

Lorsque des bactéries pénètrent dans un organisme vivant, une réaction inflammatoire se met en place avec production de facteurs de l'inflammation et recrutement de cellules de l'immunité. Dans le cas des *Brucella*, cette réaction est faiblement induite. En effet, contrairement aux autres bactéries intracellulaires, la pénétration de ces bactéries dans les cellules épithéliales, les macrophages ou les cellules dendritiques n'entraînent pas d'altérations cellulaires. Aucune réaction inflammatoire n'est alors déclenchée (**Roop II *et al*; 2009**).

De plus, le LPS des *Brucella* induit une faible réponse inflammatoire et une faible activation du récepteur toll-like-receptor 4 (TLR4), contrairement aux LPS des autres bactéries Gram négatives. La production de facteurs pro-inflammatoires et l'activation du complément sont faibles. Aucun regroupement massif de neutrophiles n'est observé au niveau du site d'inoculation, du fait de la faible production de facteurs de pro inflammatoires (**Olsen; 2013**) (**Skendros P *et al*; 2013**).

I.9.3. Internalisation des bactéries :

Les bactéries sont généralement phagocytées par les cellules de l'immunité innée.

Elles sont ensuite transférées aux lysosomes par l'intermédiaire de vacuoles, où elles sont détruites et fragmentées.

Dans le cas des macrophages, la *Brucella* se lie à leur membrane cytoplasmique via différents récepteurs tels que le FcR et le Cr3. La bactérie est ensuite ingérée grâce à un système de phagocytose de type « fermeture à glissières ». Ce mécanisme nécessite l'intervention des micro-filaments d'actine et des lipides membranaires (**Martirosyan *et al*; 2013**). Les chaînes O du LPS lisse des *Brucella* interagissent avec les lipides de la membrane cytoplasmique des macrophages. Ce phénomène permet l'internalisation des bactéries et la formation de vacuoles contenant les *Brucella* (BCV : *Brucella*-containing vacuoles). A ce stade environ 90% des bactéries meurent mais quelques-unes survivent dans les BCV.

L'autophagie des bactéries intracellulaires est habituellement déclenchée par plusieurs éléments : leur internalisation, l'activation des récepteurs TLR et la sécrétion d'interféron γ (IFN γ) par les lymphocytes T Th1. Les TLR détectent de nombreux motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs : Pathogen-Associated-Molecular Patterns) comme le LPS, les lipoprotéines et les acides nucléiques. Ils activent alors la transcription de facteurs nucléaires, de protéines activatrices et de facteurs régulateurs d'IFN. Ce phénomène induit la production de cytokines pro-inflammatoires et de molécules stimulatrices. Cependant, concernant les *Brucella*, les TLR et les lymphocytes Th1 sont faiblement activés. La production des facteurs de l'inflammation est donc faiblement induite.

Il semblerait également que le récepteur TLR 9 associé à l'adaptateur MyD88 ait un rôle important dans la résistance de l'hôte à la brucellose. En effet, il est requis dans l'élimination de *B. abortus* et de *B. melitensis* dans les macrophages et les cellules dendritiques. Le récepteur TLR 9 est intracellulaire, exprimé au niveau des endosomes et des lysosomes. Il est capable de détecter les ADN bactériens riches en motifs CPR entraînant la production d'interleukine-12 (IL-12), qui déclenche la réponse immunitaire par les lymphocytes T Th1. (Skendros P *et al*; 2013)

I.9.4. Les Vacuoles contenant les *Brucella* (BCV) :

Les *Brucella* dépose de plusieurs mécanismes de défenses permettant de contrôler le mouvement des BCV et empêche leur fusion avec le lysosome. Ainsi, l'apoptose des macrophages et la maturation des cellules dendritiques sont inhibées, prolongeant la durée de vie de ces cellules (Martirosyan A *et al*; 2011).

L'objectif des *Brucella* est de se multiplier en assez grand nombre dans les BCV.

L'acidification de ces vacuoles est permise par leur interaction avec les lysosomes et le réticulum endoplasmique. Cette modification de pH permet de déclencher la réplication intensive des bactéries (Chirani *et al* ; 2011).

Les *Brucella* capable de réduire la fusion des BCV avec les lysosomes. Ceci réduit leur exposition aux facteurs bactéricides présents dans ce compartiment. Le β -glucane cyclique cité précédemment intervient dans ce phénomène.

Le LPS permet également d'empêcher la fusion des vacuoles avec le lysosome. En effet, les LPS libérés dans le milieu intracellulaire forment des micelles qui interagissent avec la

membrane des BCV et modifient leur structure moléculaire. Cette nouvelle composition ne permet alors pas leur fusion avec le lysosome. (Martirosyan A *et al*; 2011) De plus, le LPS des Brucella est difficilement dégradable par les macrophages. Il forme alors des complexes avec les CMH-II réduisant leur activité.

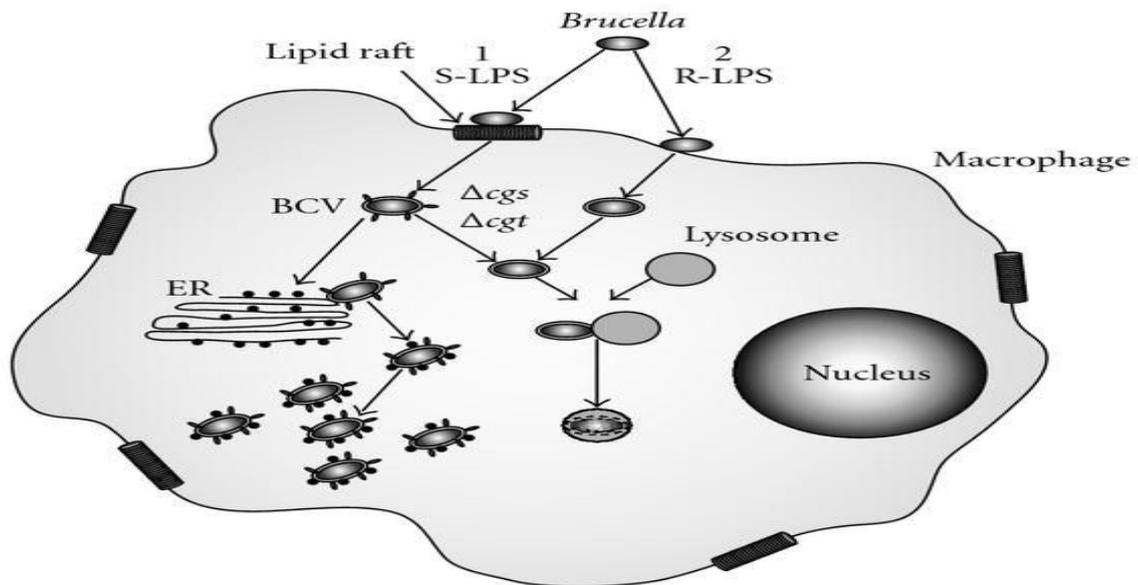


Figure 8: L'interaction Brucella macrophage (Martirosyan A *et al*; 2011).

Les cellules infectées par Brucella. Souches de Brucella avec LPS lisses (S- LPS) entrent dans la cellule par l'interaction avec des radeaux lipidiques et sont ensuite englobés dans un compartiment lié à la membrane appelée Brucella contenant des vacuoles (BCV). Cette vacuole conserve certains marqueurs des radeaux lipidiques, en ciblant le BCV dans le réticulum endoplasmique (RE). Brucella fusionne avec l'ER, acquérant ainsi des marqueurs ER pour éviter la fusion avec le lysosome avant de commencer à se répliquer. Les mutants LPS bruts ne pénètrent pas dans le macrophage par des radeaux lipidiques et sont rapidement ciblés vers le lysosome et tués (fig.9).

Les Brucella interfèrent dans le fonctionnement des cellules dendritiques en inhibant leur maturation par l'intermédiaire de la protéine bactérienne TcpB. Cette inhibition est associée à un faible nombre de CMH de type II présents à la surface de ces cellules. Les cellules dendritiques infectées sécrètent alors une faible quantité d'IL-12 et de facteurs de nécrose tumorale α (TNF α) (Martirosyan A *et al* ; 2011).

Les Brucella font partie des rares bactéries à posséder une phosphati-dylcholine dans leur membrane. Il s'agit d'une lipoprotéine retrouvée classiquement chez les eucaryotes.

Lorsqu'une mutation est effectuée au niveau de la phosphati-dylcholine-synthèse, la fusion avec le lysosome n'est plus inhibée. Cette protéine eucaryote semble servir de « couverture » aux Brucella pour se cacher dans la cellule hôte (**Martirosyan A et al; 2011**).

Afin de s'adapter à leur environnement cellulaire, les Brucella sont capables de remodeler leur enveloppe et de modifier leur métabolisme. Elles ne sécrètent pas de substances toxiques pour leur cellule hôte, comme des endotoxines, et n'envahissent pas leur noyau. Les cellules infectées par des Brucella continuent à synthétiser de l'ADN et à se multiplier. Ces bactéries semblent être capables de prolonger la durée de vie des macrophages. Ceux-ci se dirigent ensuite vers les nœuds lymphatiques, la rate et le foie permettant alors la dissémination des bactéries dans l'organisme (**Martirosyan A et al; 2011**).

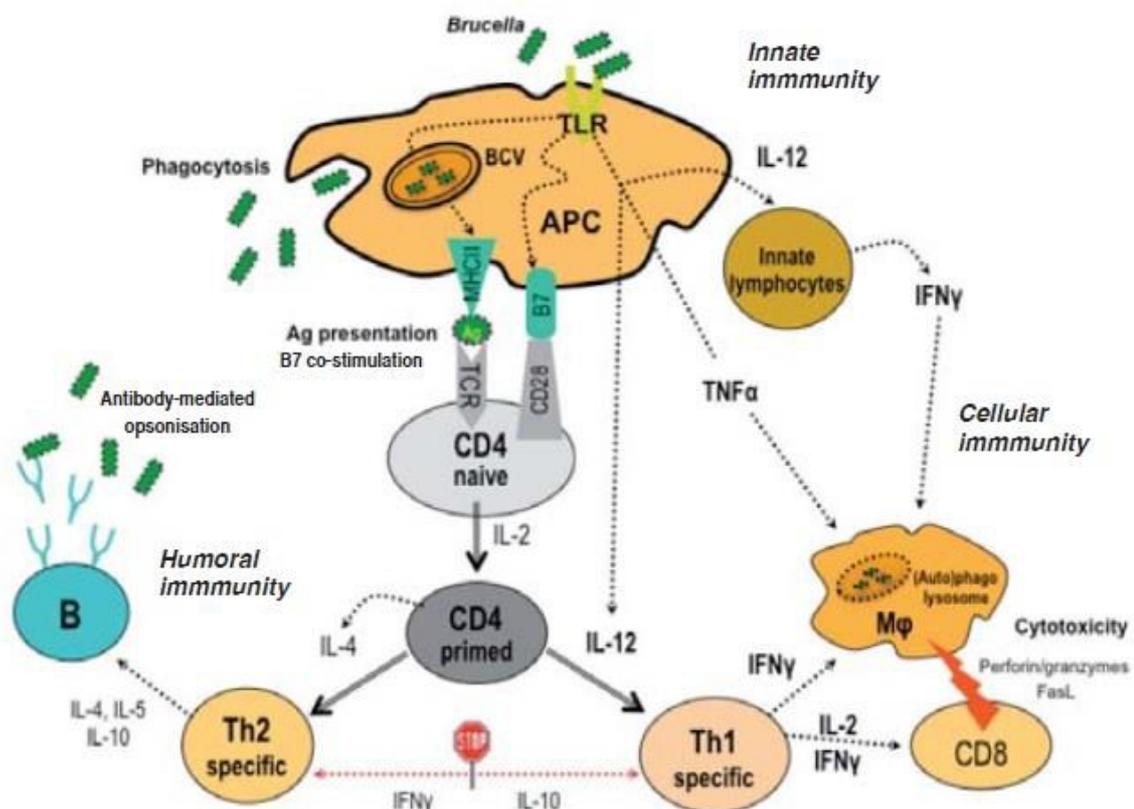


Figure 9: Mise en place des réponses immunitaires Cellulaire et humorale suite à l'infection par Brucella (MΦ : Macrophages; APC : Cellule Presentatrice d'antigenes) (**Martirosyan A et al; 2011**).

I.10. Diagnostic de la maladie de brucellose :

I.10.1. Diagnostic direct :

I.10.1.1. Culture :

L'isolement des *Brucella* en culture est la technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose. 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 (fig.10). 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**).



Figure 10: Culture de bactérie *Brucella* (**Janbon F; 2000**).

I.10.1.2. Diagnostic moléculaire :

La Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) est une technique sensible et spécifique réalisée à partir du sang ou du sérum à la phase aiguë bactériémique et à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations au cours des formes focalisées de brucellose. Les principales cibles utilisées sont le gène *bcsp31*, codant pour une protéine de 31 kDa, et la séquence d'insertion IS711, dont plusieurs copies sont présentes dans le génome. 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 aigu en cas d'antibiothérapie empirique négative la culture et en cas de formes focalisées de brucellose, la sensibilité de la PCR se révélant supérieure à celle de la culture (**Janbon F; 2000**) (**Boudilmi B *et al*; 2014**).

I.10.2. Diagnostic indirect :

Les réactions sérologiques utilisées dans le diagnostic de la brucellose sont nombreuses, mais il existe une parenté antigénique avec d'autres germes (*Francisellatularensis*, *Yersiniaenterocolitica* O9, *Vibrio cholerae*) à l'origine de fausses réactions positives. Les IgM apparaissent les premières et sont décelées à partir du 10ème jour après le début clinique de la maladie. Les IgG 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**).

I.10.2.1. Sérodiagnostic de Wright (SW):

C'est une séro-agglutination des anticorps de type IgG et IgM qui se positive 7 à 15 jours après le début des symptômes et devient rapidement négatif en cas de guérison. La persistance d'un titre élevé un an après le début doit faire suspecter un foyer profond. La SW est la réaction de référence de l'OMS (fig.11) (**Philippon ; 2003**).



Figure11 : Le test de séro-agglutination en tube (test Wright) (Philippon ; 2003).

I.10.2.2. Réaction à l'antigène tamponnée ou test au Rose Bengale (Card Test) :

C'est une réaction simple, rapide, sensible et spécifique d'agglutination sur lame en milieu acide utilisant une suspension de *Brucella* inactivés colorée par le Rose Bengale (fig.12). Elle met en évidence les IgG et se positive plus tardivement, elle est toutefois plus sensible et reste plus longtemps positive que l'agglutination de Wright. En Belgique, le test de Rose Bengale est utilisé pour les IgM-IgG-IgA en combinaison avec le SAT et SAT EDTA (IgM-IgG) et l'ELISA (IgG).



Figure 12: Réaction à l'antigène au rose de Bengale Card-test (Chirani F *et al*; 2011).

I.10.2.3. ELISA :

La technique ELISA permet la mise en évidence d'une réaction sérologique, principalement des IgG. C'est une méthode très sensible et très spécifique qui reste positive longtemps (fig.13). Le test ELISA est réalisé 2 à 4 semaines après l'apparition des symptômes. En Belgique, devant un tableau clinique caractéristique, Institut de la biomédecine et

l'immunologie moléculaire (CNR) réalise un test Elisa à deux semaines d'intervalle pour observer une possible séroconversion ou l'augmentation du titre d'Anticorps

(Alton *et al*; 2003).

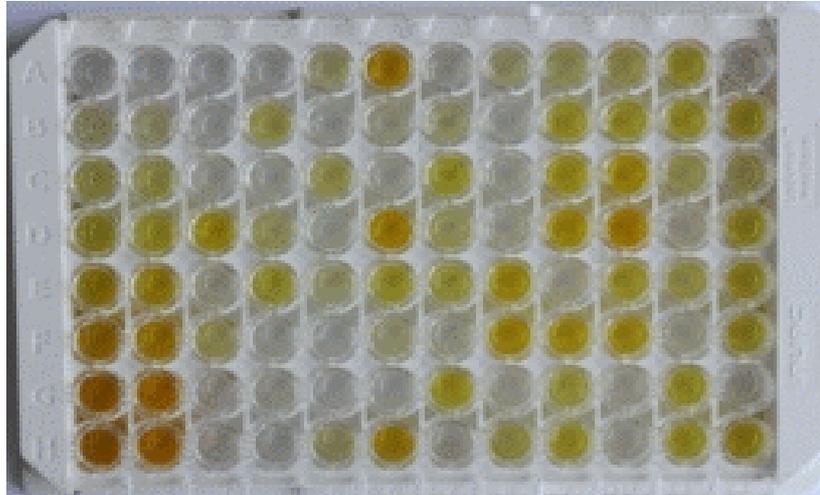


Figure 13: Technique immuno-enzymatique (ELISA) (Corbbel M.J; 1982)

I.10.2.4. La réaction de fixation du complément :

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.14), 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 14: Le test de fixation du complément (Chakroun M *et al*; 2007).

Tableau 3: intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose.

Méthode	Brucellose			Commentaire
	Aiguë	focalisée	chronique	
<u>Culture</u>				
Hémoculture	+++	+	-	Spécificité -100% identification de l'espèce et blovar en cause.
Culture du foyer Infectieux	-	++	-	Sensibilité souvent faible.
<u>Sérologie</u>				
EAT	+++	+	-	DéTECTÉ IgG réactions croisées.
SAW	+++	+	-	R Reference OMS déTECTÉ IgM + IgG réactions croisées.
IF/ ELISA	++	+++	++	déTECTÉ IgM + IgG plus tardifs SAW réaction croisées.
<u>PCR</u>	++ (sang, sérum)	++ (pus, tissu)	-	Sensible, spécifique

I.10.3. Diagnostic allergique:

Le dépistage allergique consiste en la mise en évidence de l'immunité cellulaire.

C'est une intradermo-réaction à la brucellienne. La réaction est considérée positive lorsque l'épaississement du pli cutané, constaté 72h après l'injection, est supérieur à deux millimètres.

Cette réaction est spécifique mais peu sensible (beaucoup de faux négatifs). C'est une réaction d'hypersensibilité retardée suite à l'injection dans le derme de Brucella. Elle est peu utilisée en routine, avec une bonne spécificité mais une sensibilité moyenne. C'est donc un bon test complémentaire des approches sérologiques mais il ne permet pas non plus de différencier un infecté d'un vacciné. Il n'est jamais mis en œuvre en pratique.

Chez les petits ruminants, on pratique une injection par voie sous-cutanée à la paupière inférieure. Une réaction locale nettement positive se produit au bout de 48h chez les infectés: œdème de la paupière et de la région zygomatique. C'est un moyen de dépistage des troupeaux infectés (et non des animaux infectés), car il y a beaucoup de faux négatifs.

I.11. Tests de dépistage de la brucellose :

I.11.1. Le dépistage direct :

- **Mise en culture et identification bactérienne :**

Un prélèvement (généralement sanguin) est mis en culture sur un milieu riche en sang, à une température comprise entre 34 et 37 °C, dans une atmosphère riche en CO₂. La durée d'incubation nécessaire est de 2 à 3 semaines (Maurin M *et al*; 2009). L'isolement de *Brucella*, à partir de cette culture, est la technique de référence pour établir un diagnostic de certitude. (Mailles A *et al*; 2004) (Maurin M *et al*; 2009) Cependant, l'identification de *Brucella* est difficile, car ces bactéries ont une faible réactivité biochimique, si bien que des erreurs sont parfois commises. Lorsqu'une souche bactérienne est isolée, le genre *Brucella* peut être suspecté si plusieurs caractères cultureux sont réunis : colonies non hémolytiques de coccobacilles à Gram négatif, de croissance lente en milieu enrichi (Maurin M *et al*; 2009).

C'est généralement l'utilisation d'un sérum agglutinant anti-*Brucella* qui confirme l'identification (Maurin M *et al*; 2009). Lors d'une brucellose aiguë, la sensibilité du diagnostic par hémoculture est d'environ 80 % ; ce chiffre chute à 50 % pour une forme subaiguë, et à 10 % pour une forme chronique (Mailles A *et al*; 2004) (Maurin M; 2009). La détermination de 56 l'espèce et du biovar est classiquement obtenue par l'étude de la sensibilité d'une souche à des colorants ou par l'utilisation de sérums agglutinants spécifiques. (Maurin M *et al*; 2009)

- **L'amplification génique par PCR :**

Mise en œuvre dans certains laboratoires de référence, l'amplification génique par Polymérase Chain Réaction (PCR) est une technique permettant de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN. En l'occurrence, cette méthode est utilisée pour détecter des séquences caractéristiques de l'ADN de *Brucella* (à partir de sang ou de sérum lors d'une brucellose aiguë ou à partir de suppurations lors d'une forme focalisée). Cette technique peut mettre en évidence *Brucella*, même lorsque les bactéries sont détruites ou en faible nombre. La PCR est spécifique, et a une sensibilité comprise entre 60 % et plus de 80 % Elle s'avère être particulièrement utile lorsqu'une antibiothérapie empêche l'isolement de *Brucella*. Elle permet un diagnostic plus rapide que la mise en culture bactérienne, et a aussi l'avantage de présenter un plus faible risque de contamination pour les opérateurs, mais est

plus coûteuse. En outre, les tests PCR sont ordinairement insuffisants pour identifier l'espèce de *Brucella* en cause (**Maurin M *et al*; 2009**) (**Chakroun M *et al*; 2007**).

I.11.2. Le dépistage indirect :

Les méthodes de dépistage indirect (ou sérologique) consistent à identifier des anticorps anti-brucelliques. Ceux-ci sont produits par l'organisme suite à un contact avec *Brucella*. La technique sérologique a été appliquée pour la première fois à la brucellose en 1897 par Almroth Wright, qui a donné son nom à la Séro-Agglutination de Wright (SAW), encore utilisée aujourd'hui (**Maurin M *et al*; 2009**).

La détection des anticorps spécifiques est généralement réalisable 2 à 3 semaines après le début de l'infection. Les IgM sont les premières immunoglobulines à être décelables (et les premières à disparaître). Les IgG apparaissent trois à quatre semaines après l'infection, atteignent des titres maximum après deux à trois mois d'évolution de la maladie, puis leur taux diminue progressivement. Contrairement aux IgM, les IgG persistent en phase de brucellose chronique (**Maurin M *et al*; 2009**).

Les réactions sérologiques utilisées pour diagnostiquer la brucellose sont nombreuses mais faillibles. En effet, des individus porteurs de la bactérie peuvent parfois entretenir des niveaux d'anticorps inférieurs aux seuils de détection des tests sérologiques, notamment lorsque le sérum est prélevé trop précocement après infection. Pour mettre en évidence une élévation des taux d'anticorps, il est primordial de prélever au moins deux sérums à trois ou quatre semaines d'intervalle. De plus, il existe une parenté antigénique entre le LPS de *Brucella* et le LPS d'autres bactéries (*Francisellatularensis*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*...) pouvant expliquer de fausses réactions positives. Pour confirmer un diagnostic, plusieurs tests sérologiques sont habituellement pratiqués (**Maurin M *et al*; 2009**).

La plupart de ces tests sont préparés à partir d'une suspension inactivée de *Brucella abortus*, et permettent de détecter principalement les anticorps dirigés contre le S-LPS (**Maurin M *et al*; 2009**). Si le sérum du patient contient des anticorps anti-brucelliques, ceux-ci réagissent avec l'antigène du test, et forment un agglutinat détectable (**Brock T *et al*; 2007**).

- **Séro-agglutination de Wright (SAW) :**

La technique de séro-agglutination demeure la référence préconisée par l'OMS du fait de sa standardisation basée sur un sérum étalon international titré à 1000 UI (**Maurin M *et al*; 2009**).

Du sérum contenant des antigènes est placé dans des tubes à essai à différentes dilutions. Puis, le prélèvement biologique est introduit dans les tubes. Le mélange doit être incubé durant plusieurs heures à 37 °C. Si les anticorps recherchés sont présents, il y a formation d'un complexe, et modification de la coloration du tube (**Philippon A *et al*; 2005**).

La SAW met principalement en évidence les anticorps agglutinants de type IgM (plus accessoirement les IgG). Ce test se positive 7 à 15 jours après le début des signes cliniques, mais devient rapidement négatif en cas de guérison (**Chakroun M *et al*; 2007**).

Le degré d'agglutination obtenu avec un sérum est exprimé en UI par millilitre.

Au-delà de 30 UI par ml, un sérum est considéré comme positif. La persistance d'un titre d'anticorps supérieur ou égal à 100 UI un an après le début des symptômes peut-être évocatrice d'un foyer bactérien profond. Des réactions faussement négatives peuvent être observées suite à une tularémie ou à une yersiniose... (**Maurin M *et al*; 2009**).

- **Épreuve de l'antigène tamponné (EAT) :**

Prescrite pour les échanges internationaux de bétail, cette épreuve est une agglutination rapide utilisant un antigène coloré au rose Bengale. Si des anticorps anti-brucelliques sont présents dans l'échantillon, ceux-ci s'agglutinent avec l'antigène de l'épreuve, ce qui provoque une coloration (**L'OIE ; 2005**).

L'antigène utilisé est préparé selon un protocole standardisé. L'EAT est une épreuve très sensible, révélant IgG et IgM, mais fait parfois apparaître de fausses réactions positives, et ne suffit donc pas, à elle seule, à poser un diagnostic de certitude (**L'OIE ; 2005**).

- **Méthode immuno-enzymatique (ELISA) :**

Pour la brucellose, il existe de nombreux tests ELISA différents. Très sensibles et très spécifiques, 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 *et al*; 2016**).

- **Dépistage laitier Chez l'homme :**

L'allaitement maternel n'est pas une source de contamination (**Mailles A *et al*; 2004**). Par contre, l'excrétion de brucelles dans le lait animal se produit, et s'accompagne souvent de la présence d'anticorps (**Anses ; 2012**) Les méthodes de dépistage sérologique sont donc applicables au lait des cheptels domestiques.

Le ring test s'effectue en mélangeant 1 millilitre de lait et une goutte d'antigène coloré. Si l'échantillon de lait contient des anticorps, il y a agglutination et formation d'un anneau bleu qui surnage en surface. Cette technique est accélérée par une incubation à 37 °C, et permet d'obtenir un résultat en 30 minutes (**Maurin M *et al*; 2009**).

Le ring test est généralement effectué sur du lait de mélange. Dans les troupeaux de plus de 100 vaches, le test devient moins sensible (**L'OIE; 2005**). Une réaction positive doit entraîner un examen sérologique individuel de tous les bovins du cheptel (**Ganiere J.P; 2004**).

I.12. TRAITEMENT:

Le traitement basé sur plusieurs méthodes thérapeutiques

I.12.1 Antibiothérapie :

Les antibiotiques utilisés dans le traitement de la brucellose doivent être régulièrement actifs sur les *Brucella* et pénétrer à l'intérieur des cellules de l'organisme. Seulement quatre antibiotiques répondent à ces deux critères : les tétracyclines, la rifampicine, le cotrimoxazole (seul le thriméthoprime pénètre bien dans les cellules et le chloramphénicol ; la streptomycine, utilisé en association du fait de sa bonne activité, n'agit que sur les germes extracellulaires.

De plus l'antibiothérapie choisie doit être suffisamment prolongée pour réduire le risque de rechute.

Jusqu'à ce jour, il n'y pas de protocole thérapeutique sans échecs (environ 15% de rechutes dans les meilleurs cas).

Le schéma le plus employé reste celui préconisé par l'Organisation Mondiale de la santé : tétracycline (2g/j en 4 prises) pendant 3 semaines, associée les 2 premières semaines à la streptomycine (1g/j par voie musculaire).

- Le deuxième protocole soumettre est basé sur l'utilisation du cotrimoxazole pendant 45 jours (thriméthoprine : 480mg + sulfaméthoxazole:2400mg/j en 2 prises).
- Le troisième schéma repose sur l'association de la tétracycline et de la rifampicine (900mg/j en 1 prise) pendant 4 semaines.
- Aucun protocole n'a été évalué chez les enfants, rarement atteints par la brucellose; mais le cotrimoxazole pendant 45 jours semble être un choix logique (thriméthoprine : 6mg /kg + sulfaméthoxazole : 30mg/kg/j en 2 prises).
- Les atteintes osseuses doivent être traitées par l'association streptomycine-tétracycline en poursuivant la tétracycline au moins 45 jours.
- Les infections du système nerveux central et les endocardites semblent bénéficier de l'adjonction de la rifampicine à l'association streptomycine-tétracycline. Le chloramphénicol peut être utilisé comme base du traitement des atteintes neuro-méningés mais le choix des antibiotiques à associer est délicat.
- Lorsque le traitement de la brucellose échoue, la conduite à tenir dépend du protocole initialement utilisé : si celui-ci ne reposait pas sur l'association streptomycine-tétracycline, la rifampicine doit alors être ajoutée (**Draou E ; 2012**).

I.12.2. Corticothérapie:

Les corticoïdes sont des indications restreintes. Ils s'imposent néanmoins, en même et temps que les antibiotiques, dans la thérapeutique des formes poly-viscérales à la dose de 1mg/kg/j pendant une brève durée (**Draou E; 2012**).

I.12.3. Chirurgie:

Elle est utilisée dans des très rares cas :

- Traitement des rares foyers ostéo-articulaires, ou neuro-méningés avec retentissement fonctionnel important malgré le traitement médical.
- Chirurgie cardiaque dans certaines endocardites brucelliennes (**Draou E; 2012**).

I.12.4. Anti-géno-thérapie:

Joue un rôle limité; il y'a deux façon de suivre le stade de la maladie:

- Anti-géno-thérapie de choc : destiné à stimuler l'immunité cellulaire non spécifique du sujet. On utilise principalement le vaccin microbien anti-melitensis tués par chauffage, s'utilise par voie intraveineuse à la posologie faible et croissante. La première injection 0,1 cc ; 0,25 cc et 0,5 cc pour les suivantes avec un intervalle de 4à5 jours. Il provoque une réaction fertile élevée qui dure 12 à 24 heures (**Draou E; 2012**).

I.12.5. Traitement d'une brucellose focalisée :

Il n'y pas de recommandations officielles pour traitement les brucelloses chroniques (**Mailles A et al; 2007**) En pratique, le traitement des formes focalisées et dépend sur les mêmes molécules que le traitement de la forme aiguë. La durée de prise des antibiotiques est plus longue : de deux mois minimum, elle peut se prolonger à plus de 6 mois. Une opération chirurgicale est parfois nécessaire pour traiter un foyer infectieux. Une endocardite brucellique peut, par exemple, requérir un remplacement valvulaire (**Maurin M et al; 2009**).

I.13. Prophylaxie de la brucellose humaine :

I.13.1. La vaccination humaine, une piste abandonnée :

L'Institut Mérieux a déjà fabriqué une souche vaccinale de *Brucella abortus*B19 qui peut être utilisée chez l'être humain, mais peut causer d'importants effets secondaires majeurs.

Dans les années 1950, des campagnes de vaccination de masse ont été entreprises en URSS. En dehors de ce pays, ce vaccin était utilisé principalement pour les professionnels les plus exposés au risque : agriculteurs, vétérinaires... C'est, au moins en partie, la forte baisse de la brucellose dans des pays tels que la France qui a conduit à l'abandon de la fabrication de ce vaccin (**Jouan M ; 2016**).

Cependant, la menace d'une utilisation de *Brucella* comme arme biologique motive la poursuite de recherches portant sur la vaccination anti-brèucellique humaine (**Young E.J ; 2002**).

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). Chez certaines personnes exposées aux animaux potentiellement contaminés, le rapport bénéfice/risque d'une vaccination anti-brucellique humaine pourrait être évalué (Jouan M ; 2016).

I.13.2. Maîtrise de la brucellose animale :

L'animal est la source presque exclusive de contamination humaine. C'est pourquoi, au-delà de la pasteurisation, la meilleure prévention de la brucellose humaine repose sur le contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage (Jouan M ; 2016).

La brucellose est connue pour être principalement liée aux animaux domestiques, mais certaines espèces sauvages peuvent constituer, de façon locale ou endémique, d'importants réservoirs de *Brucella*, susceptibles de contaminer, voire de ré-contaminer, le bétail. Le cas échéant, la prévention humaine de la brucellose doit idéalement commencer en amont des élevages, par une éradication de l'agent pathogène dès son réservoir sauvage (Jouan M ; 2016).

Quel que soit le contexte (cas humains, animaux domestiques ou sauvages), la compréhension et la maîtrise d'une épidémie de brucellose repose en grande partie sur un outil à plusieurs facettes : le test de dépistage. Un dépistage direct (qui consiste à identifier la bactérie *Brucella*) et dépistage indirect (qui consiste à identifier des anticorps anti-brucelliques). Ces tests de dépistage sont cruciaux, car chez l'homme comme chez l'animal, le diagnostic clinique de la brucellose est souvent difficile (Jouan M ; 2016).

I.14. Prévention :

Le meilleur moyen d'éviter les cas de brucellose humaine est travailler directement sur le réservoir d'animaux afin d'éliminer l'épizootie et donc la transmission à l'homme. Il existe en France une réglementation consistant en une surveillance régulière des troupeaux de bovins, ovins et caprins par dépistages sérologiques réguliers. Les animaux séropositifs sont abattus et en cas de troupeau très infecté, le directeur des services vétérinaires départementaux peut décider de l'abattage de la totalité du cheptel. La vaccination des animaux contre la brucellose est interdite en France car elle est faussée le diagnostic sérologique (ce sont les anticorps vaccinaux qui sont décelés).

Enfin, seule l'importation d'animaux issus de troupeaux reconnus indemnes est autorisée (Ivsf ; 2005).

Chez l'homme, la prévention repose sur des règles d'hygiène et de sécurité :

-Portez des gants et des masques pour les professionnels en contact avec des produits potentiellement biologiques infectés.

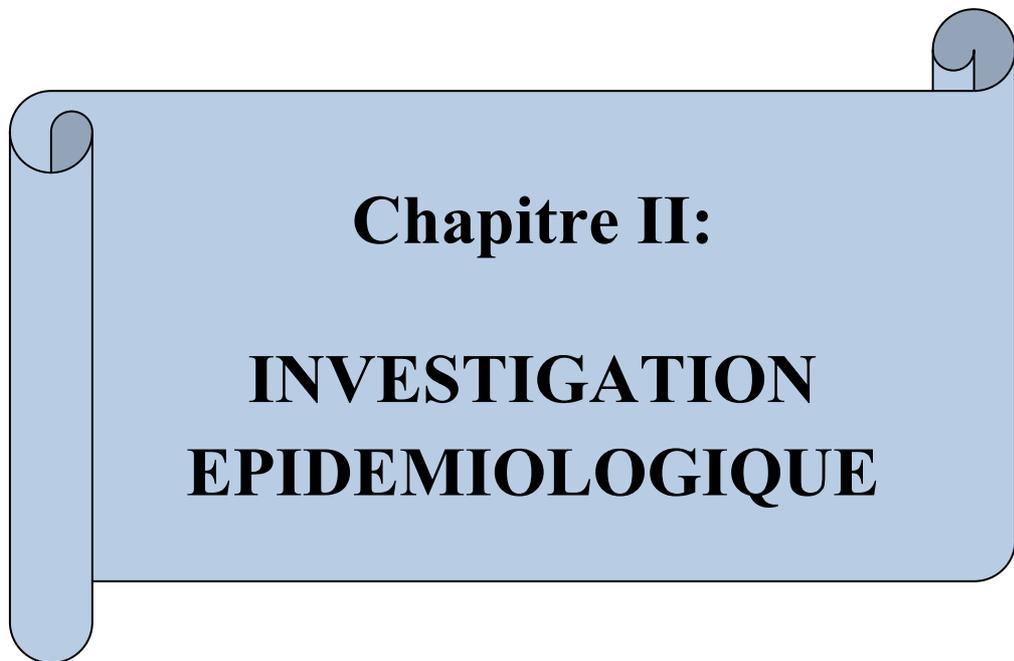
-Lavage des mains.

-Hygiène des étables.

-Hygiène des produits laitiers. Consommation de produits laitiers pasteurisés.

-Éviter la consommation de légumes crus en région endémique.

Il existe un vaccin préventif humain à base de germes tués qui n'est plus commercialisé depuis 1992 et un vaccin vivant atténué chez les animaux (Sa virulence relative ne permettait pas de l'employer chez l'homme). La déclaration des cas humains de brucellos⁹+e, obligatoire en Algérie, fournit une évaluation de l'impact des programmes de lutte contrôle de la brucellose animale.



Chapitre II:

**INVESTIGATION
EPIDEMIOLOGIQUE**

II.1.Présentation de l'enquête :

La période d'étude a duré de 6 mois nous avons mené une enquête rétrospective a été menée sur une période de cinq années consécutives de 1 janvier 2015 A 30 Mai 2019, concernant de la brucellose chez l'homme dans la région de Guelma.

Afin de réaliser cette étude, on s'est adressé aux services de médecine préventive et épidémiologie à la direction de la santé et de la population de la wilaya de Guelma.

II.2.Cadre de l'étude :

II.2.1.Description de la région d'étude :

La wilaya de Guelma est située au cœur d'une grande région agricole, entourée de montagnes (Maouna, Dbegh, Houarra).

Elle occupe aussi une position géographique stratégique, en sa qualité de carrefour dans la région Nord- Est de l'Algérie, reliant le littoral des wilayas d'Annaba, El-Tarif et Skikda, aux régions intérieures telles que les wilayas de Constantine, Oum El- Bouagui et Souk-Ahras.

II.2.2.Carte géographique :

Guelma est une ville du Nord-est algérien, se situe entre 36° 28' de latitude Nord et 7°25' de longitude Est. Sur une superficie de 3.686,84 Km² et abrite une population de 494079 Habitants (Estimée à fin 2009), dont 25 % sont concentrés au niveau du Chef-lieu de Wilaya.

Guelma a eu le titre de Wilaya en 1974, depuis elle comprend 10 Daïra et 34 communes.

Elle occupe une position médiane entre le Nord, les hauts plateaux et le Sud du pays **(Medjelekh D; 2006)**.(fig.15).

Elle est entourée de montagnes (Maouna, Dbegh, Houarra) ce qui lui donne le nom de ville assiette, sa région bénéficie d'une grande fertilité notamment à cause de la Seybouse et d'un grand barrage qui assure un vaste périmètre d'irrigation **(Benmarce K; 2007)**.

La wilaya de Guelma constitue un axe stratégique de par sa situation géographique. Elle est limitrophe des Wilayas : **(Mehimdat H; 2013)**.

-La Wilaya d'Annaba au Nord.

-La Wilaya de Skikda au Nord-Ouest.

-La Wilaya de Constantine à l'Ouest.

-La Wilaya d'Oum El Bouaghi au Sud : Porte des hauts plateaux.

-La Wilaya de Souk Ahras à l'Est : Région frontalière à la Tunisie.

- La Wilaya d'El Tarif au Nord-est : Région frontalière à la Tunisie (Wilaya agricole et touristique port de pêche).

La géographie de la wilaya est caractérisée par un relief diversifié qui se décompose comme suit :

- **Montagnes** : 37,82% dont les principales sont :
 - Mahouna (Ben Djerrah) : 1.411m d'Altitude.
 - Houara (Ain Ben Beidha) : 1.292m d'Altitude.
 - Taya (Bouhemdane) :1.208 m d'Altitude.
 - Debagh (Hammamdebagh):1.060 m d'Altitude.
- **Plaines et plateaux** : 27,22%.
- **Collines et piémonts** : 26,29%.
- **Autre** : 8,67%.

Le relief montagneux prédominant entoure trois dépressions importantes : la dépression de Tamlouka au Sud, celle de Guelma au centre et la dépression de Bouchegouf au Nord-est.

(Benmarce K; 2007).



Figure15: Situation géographique de la Wilaya de Guelma (2018).

- **Altitude :**

L'altitude de la wilaya de Guelma est de 272 mètre au-dessus du niveau de la mer (Anonyme; 2018).

- **Climatologie de la région :**

Le climat de la wilaya de Guelma est humide et Sub - humide. Avec une pluviométrie de 450 à 600 mm/an (Anonyme; 2018).

- **Température :**

La température est de 17.2 °C. Une différence de 17.8 °C existe entre la température la plus basse et la plus élevée sur toute l'année, dont le mois le plus chaud de l'année est celui d'Aout avec une température moyenne de 26.7 °C. 8.9 °C font du mois de Janvier le plus froid de l'année (Anonyme; 2018).

- **Pluviométrie :**

La précipitation moyenne, elle est de 557 mm. La différence de précipitations entre le mois le plus sec et le mois le plus humide est de 88 mm (Anonyme; 2018).

II.3.Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée pendant 6 mois sur 5 années de 1^{er} janvier 2015 jusqu'à 30 Mai 2019.

II.4.Type d'étude:

Nous avons mené une étude descriptive.

II.4.1.Présentation de la population d'étude :

Notre travail est défini comme une étude régionale descriptive de tous les cas de brucellose recensés à Guelma du 1^{er} janvier 2015 au 30 Mai 2019 inclus. Cette étude a été menée sur une population dont toutes les personnes résidaient ou séjournaient 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.

II.5. 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.

II.6. Collecte des cas (sources d'échantillonnage) :

Nos données ont étaient 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.

II.7. Présentation et discussion des résultats :

II.7.1. Analyse des données :

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

II.7.1.1. 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 (Fig16).

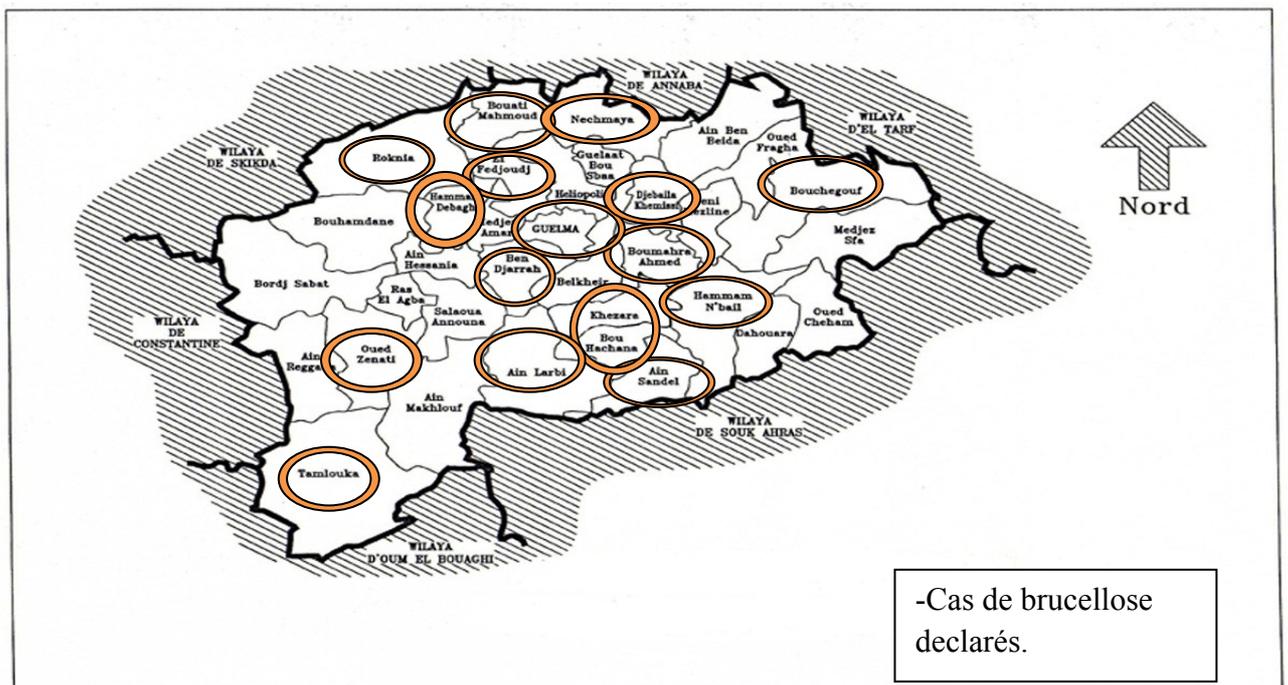


Figure 16: Distribution géographique des cas de brucellose par département de Résidence (Wilaya de Guelma).

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 Boumahra ahmed et rouknia avec 7 et 6 patients seulement, soit 7 % et 6%, respectivement. 4 cas a été signalé dans lefdjouj, 3 cas à Aïn Sandal et Ben djerah, Bouchehouf, Oued Zenati

et Bouati Mahmoud, Mdjez Ammar, Nachmaya, Djbala khmissi, 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.17 et 18).

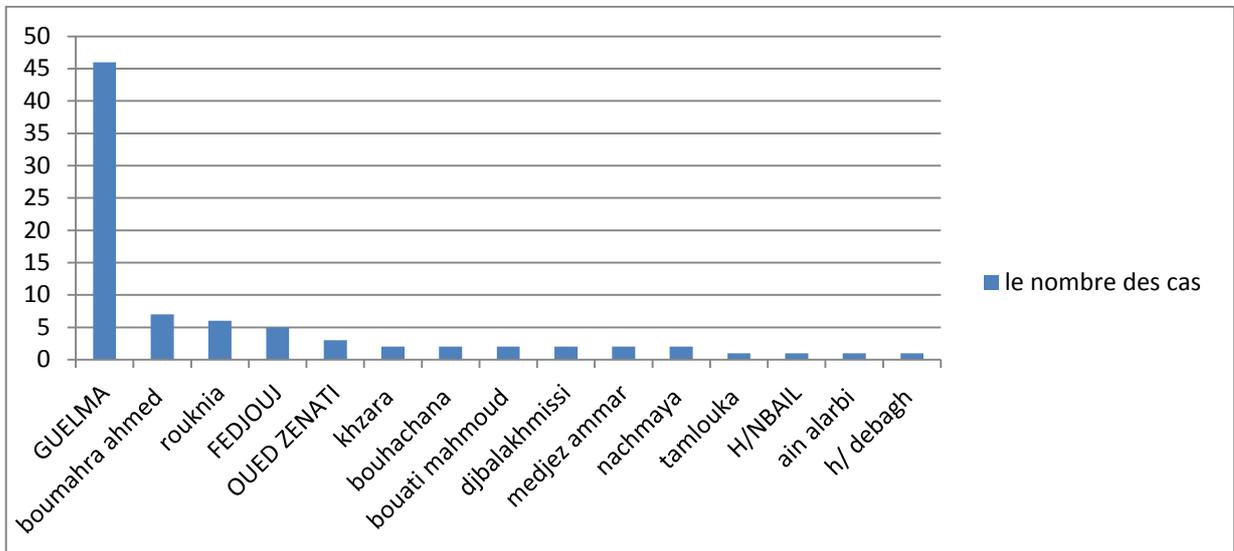


Figure 17: répartition des cas de brucellose selon le lieu de résidence à Guelma.

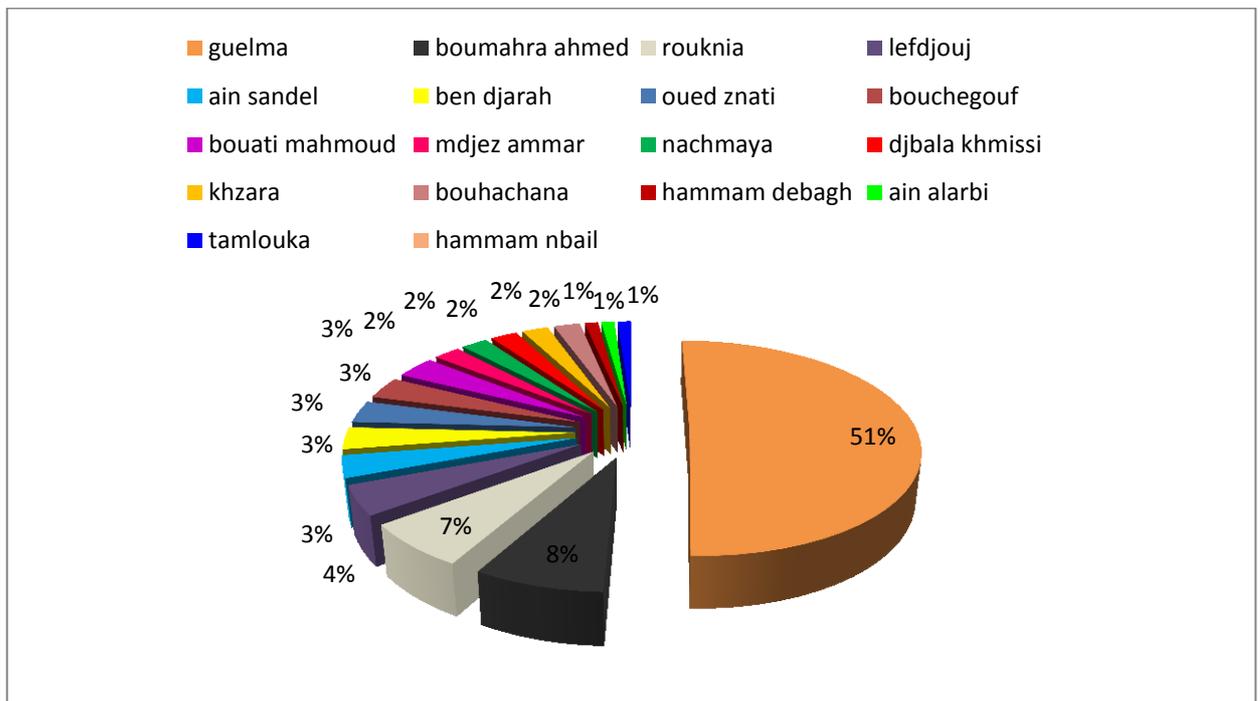


Figure 18: pourcentage des cas selon le lieu de résidence.

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 467 cas, 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 %.

II.7.1.2. 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 (fig19).

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).

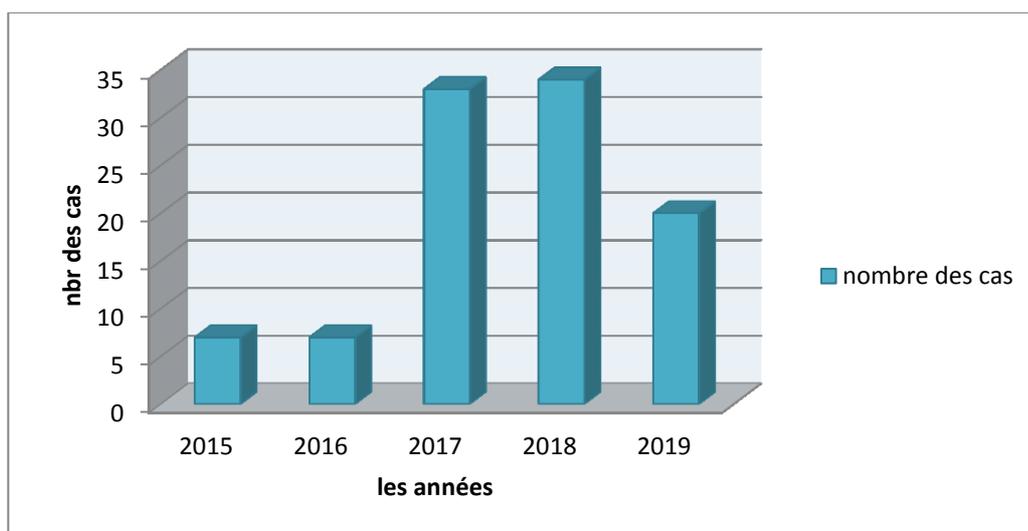


Figure 19: Nombre de cas de brucellose signalés a Guelma.

Le profil épidémiologique de la brucellose peut changer, non seulement, d'une manière annuelle mais aussi saisonnière. Par exemple son caractère printanier peut évoluer vers un caractère estivo-automnal. Une étude étalée sur trois ans a noté une fluctuation du nombre des cas à chaque année, de 200 cas en 2014 soit 47,5 % à 92 cas en 2015 soit 21,8 % et atteinte de 129 cas soit 30,6 % en 2016 (**Tabet-derraz N.F et al; 2017**).

II.7.1.3.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.20 et 21).

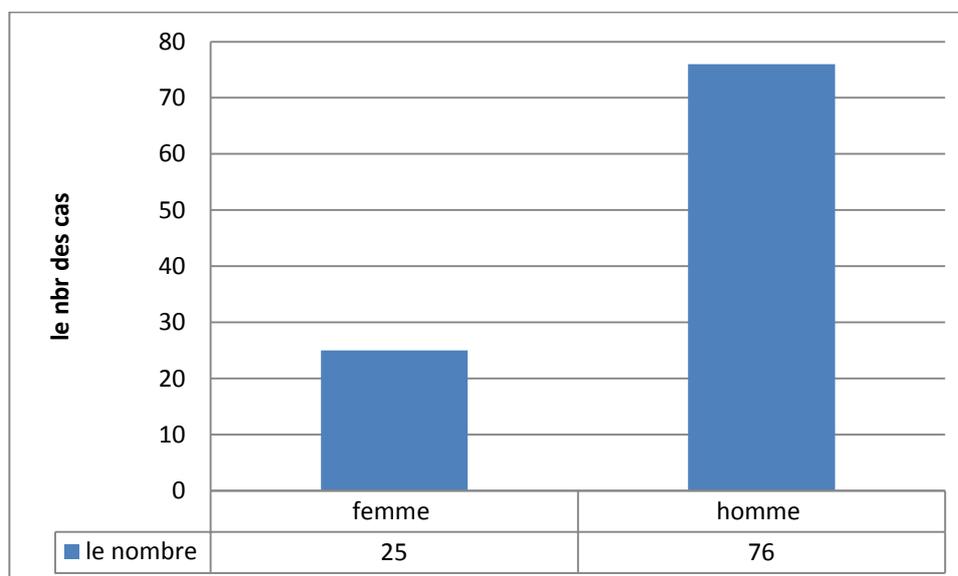


Figure 20:le nombre des cas de brucellose par sexe en a Guelma.

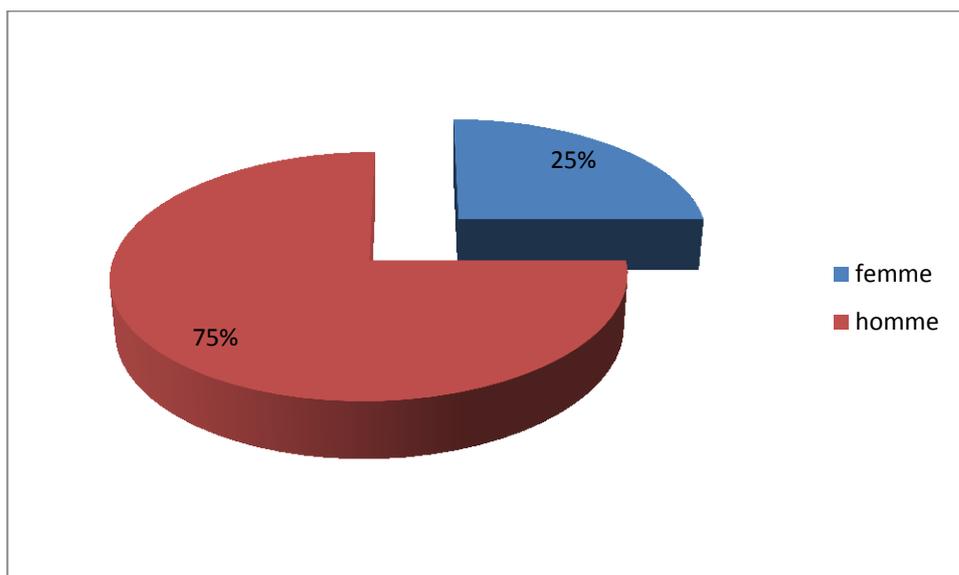


Figure 21: le pourcentage des cas de brucellose par sexe a Guelma.

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 à 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...

II.7.1.4. 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 1. Les hommes touchés être plus âgés que les femmes. (fig.22)

Tableau 04: Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge à 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)

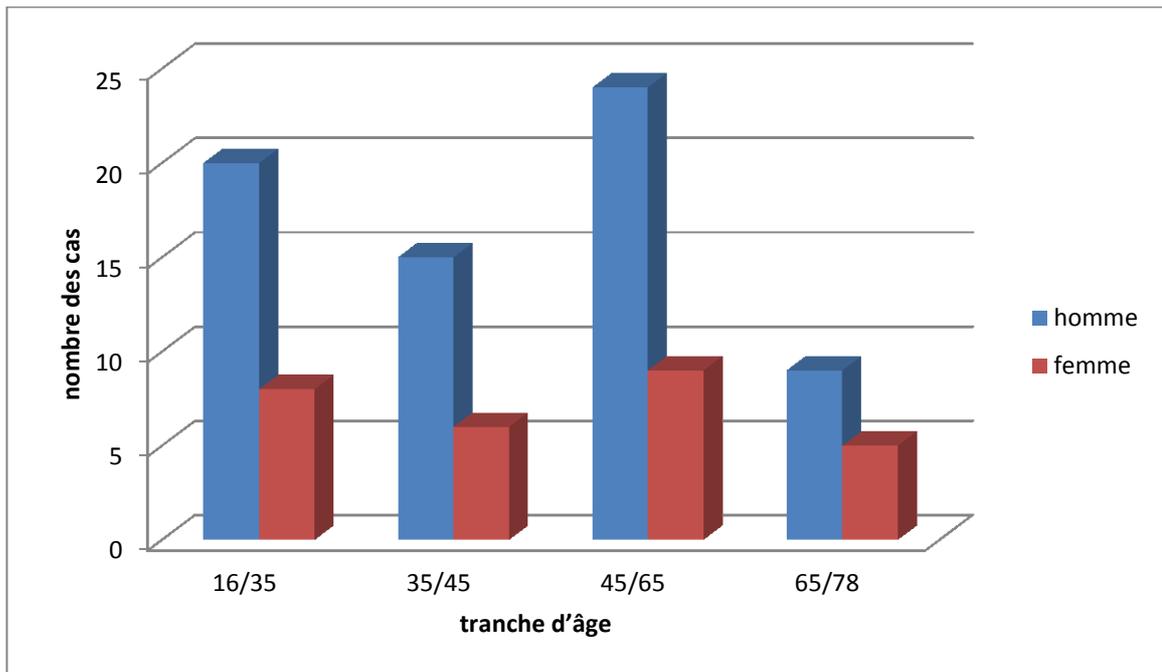


Figure 22: Répartition des cas par tranche d'âge.

II.7.1.5. 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.23)

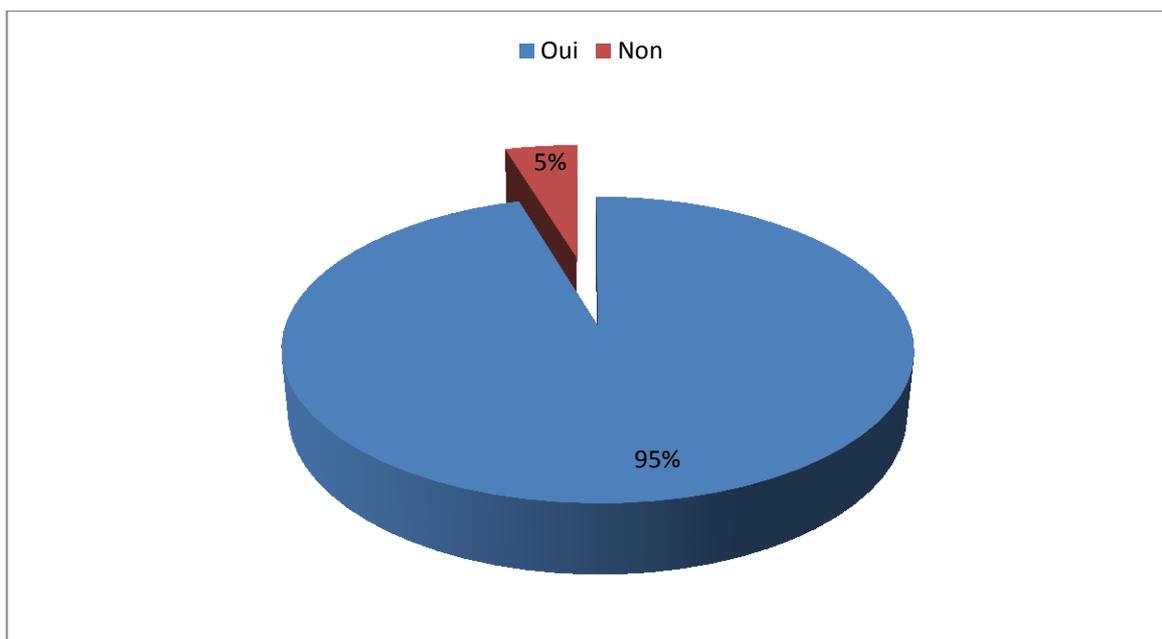


Figure 23: Répartition de la population selon la consommation du lait ou produits laitiers.

II.7.1.6. Définition des cas :

Les résultats illustrés dans le figure24, 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.

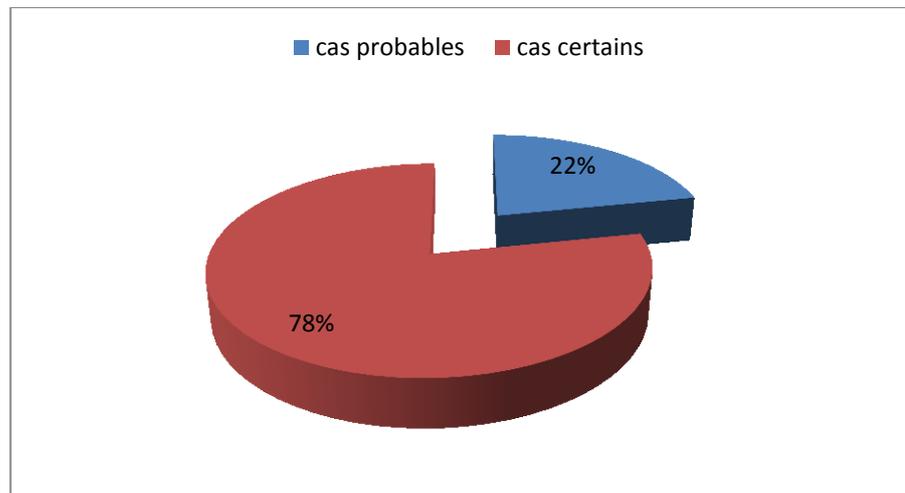


Figure 24: Distinction du pourcentage des différents cas notifiés.

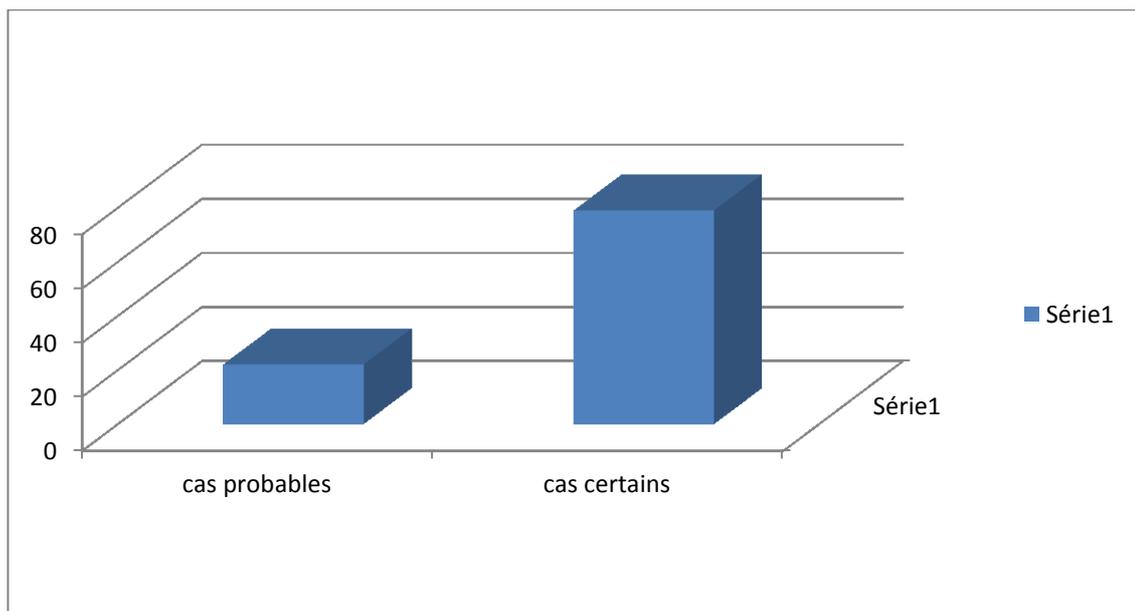


Figure 25: Distinction en termes de nombre des différents cas notifiés.

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.

II.8. 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 26.

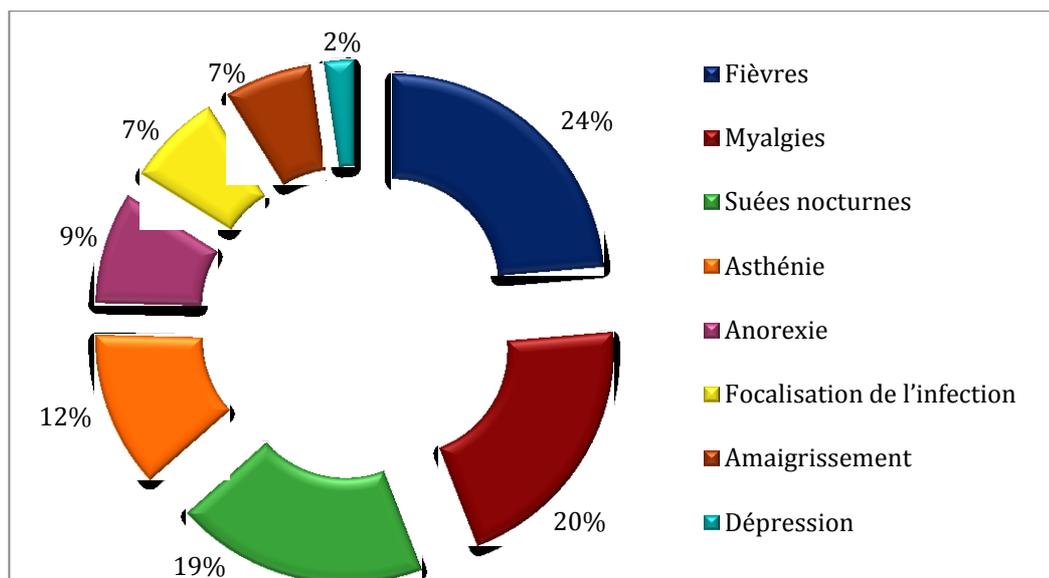


Figure 26: Pourcentage des différents symptômes cliniques

Plusieurs investigations ont été menées sur la symptomatologie des brucelloses. Il a été montré quelle 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**).

II.9. RECOMMANDATIONS :

Vue les résultats obtenus, nous formulons les recommandations suivantes :

II.9.1.AUX AUTORITES SANITAIRES :

- Mettre en place un programme national pour la surveillance de la brucellose.
- Faciliter le diagnostic rapide de cette maladie en mettant à la disposition des structures sanitaires sur place des réactifs comme le Rose Bengale.
- Collaboration entre vétérinaires, et les autres professionnels de la santé.

II.9.2.AUX AGENTS DE SANTE :

- Faire des investigations par rapport à cette maladie surtout face à des personnes vivantes dans les zones d'élevage.
- Plus d'applications et de prudences lors de la technique avec les réactifs de sérodiagnostic.

II.9.3.A LA POPULATION :

- Eviter la consommation de lait non pasteurisé ainsi que la viande mal cuite.
- Prendre des précautions d'hygiène en cas du contact avec les animaux.

Conclusion :

La brucellose humaine est une maladie à déclaration obligatoire en Algérie, elle constitue un problème majeur de santé publique d'une part, par son incidence de plus en plus importante et par son coût d'autre part.

En effet le coût de la brucellose est difficile à évaluer puisque le nombre réel des cas n'est pas connu, cette infection qui évolue depuis les années dans notre région avec une véritable flambée surtout ces cinq dernières années.

Dans cette étude, nous avons mené une enquête réalisée sur une investigation concernant l'épidémiologie de cette infection au niveau de la Wilaya de Guelma pour une période s'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 déclarés durant l'année 2018 ; soit 34 cas 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.
- Importance des facteurs de risque : La consommation de viande grillée, La manipulation des animaux abattus régulièrement ou occasionnellement, Le contact avec les animaux, La cohabitation avec les animaux, La profession de berger.
- Le diagnostic n'est pas toujours évident et nécessite de nombreux examens médicaux et de laboratoire.
- Les formes compliquées et les formes chroniques sont fréquentes et la convalescence est toujours longue.

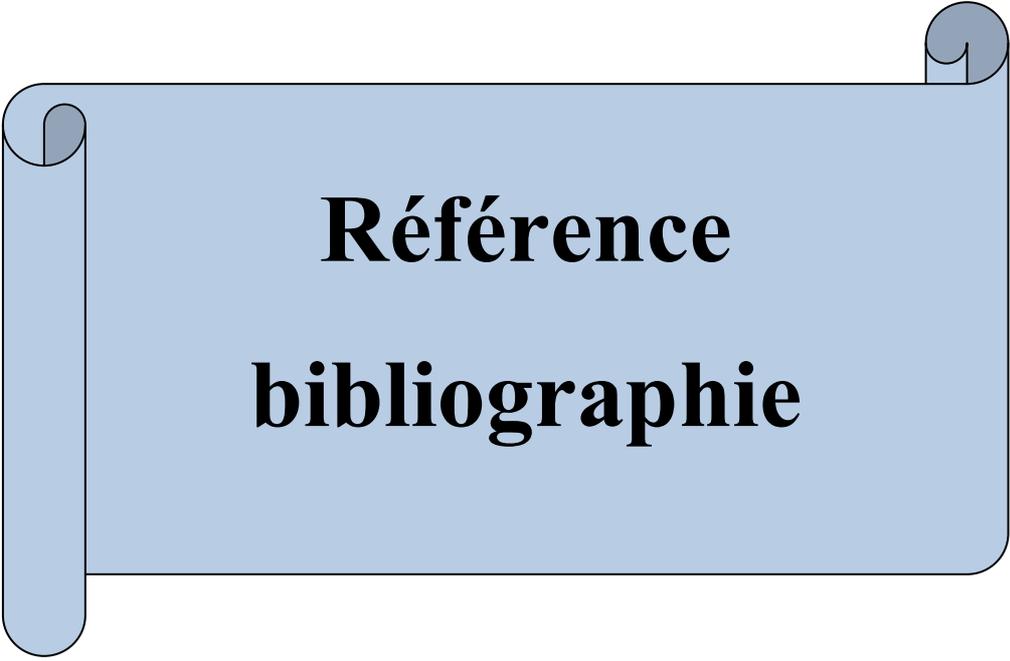
Le meilleur moyen de prévenir la brucellose humaine est de contrôler l'infection chez les espèces animales qui agissent comme des réservoirs primaires de bactéries.

Lorsque ces réservoirs primaires sont des troupeaux domestiques, la vaccination, en plus des procédures de dépistage et d'abattage, réduit considérablement la brucellose.

Par conséquent, il est nécessaire de revoir la stratégie définie et de l'adapter à la réalité sur le terrain, en sensibilisant toutes les parties concernées au contrôle de cette maladie.

La brucellose humaine peut être diagnostiquée.

- Enfin, la brucellose est souvent prise en charge comme une maladie professionnelle.



**Référence
bibliographique**

A:

- Akhvlediani T et al.** The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10 : 346
- Alton Gg., Jones Lm., Angus Rd.,** Verger Jm: *Techniques for the brucellosis laboratory*, Paris, France 2002.
- **ANSES.** Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la survie de *Brucella* dans les produits laitiers. 2012.
- **Anonymes.** Brucellose bovine. In : Manuel terrestre de l'OIE, 2005 : 457-488
- **Anonyme,** 2018, carte de la wilaya de Guelma www.dcwguelma.dz.
- **Anonyme.** <https://fr.climate-data.org/location/3707/> (Consulté le 15-04-2018).
- **Anonyme(s).** Brucellose ovine et caprine. In : Manuel terrestre de l'OIE, 2005 : 662-671.
- 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 ».

B:

- Benkirane A.** Surveillance épidémiologique et prophylaxie de la brucellose des ruminants. *Rev Sci Tech* 2001 ; 20 : 757-67.
- **Benmarce K.,** 2007. Caractéristiques physico-chimiques et isotopiques des eaux souterraines dans la région de Guelma (NE algérien) .Thèse de Magister. Annaba, Université Badji Mokhtar. 126p.
- **Boudilmi B., Chalabi N., Mouaziz A. :** Brucellose animale et humaine dans l'ouest algérien, 2014. 6
- Brock T., Madigan M., Martinko J.** *Biologie des micro-organismes.* 11^e édition. Éd. Pearson, Paris, 2007
- Brucella infection in fresh water fish: Evidence for natural infection of Nile catfish, *Clarias gariepinus*, with *Brucella melitensis*. *Veterinary Microbiology*, 2010, 141 : 321-325.
- Bricker, B.J.,** (2002). PCR comme outil de diagnostic de la brucellose. *Vet. Microbiol.* 2002, p : 435-446. Review.
- Buzgan T., Karahocagil M.K., Irmak H., Baran A.I., Karsen H., evirgen O., Akdeniz H.** 2010. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective

evaluation and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*, , 14(6) : 469-478].

C:

-**Cekanac et al.** Epidemiological Characteristics of Brucellosis in Serbia, 1980-2008 ; *Croat Med J.* 2010; 51: 337-44.

-**Chakroun,M., Bouzouaian, N.,** (2007). La brucellose : une zoonose toujours d'actualité, *Rev tun infectiol*, 2007, 1, 2, p : 1-10

-**Christopher J. Dibble, Eamon B. O'Dea, Andrew W. Park, John M. Drake** (2016), Waiting time to infectious disease emergence ; *Journal of the Royal Society Interface* ; 19 Octobre 2016. DOI: 10.1098/rsif.2016.0540

-**Chirani Fouzia., Hadjila Amina., Gherin Nassima., Draou Mira et Hadj-Kadour Amina.** : Mémoire la brucellose humain ; faculté du médecine ; Université ABOU BAKR BELKAID, 2011. 6

-**Corbel MJ.** Brucellosis: an Overview. *Emerging Infectious Diseases*; Vol. 3, No. 2. April–June 1997.

-**Corbbel,M.J., Brinley Morgon.W.J.,** (1982).Classification du genre brucella sci. Tech. *Off.Int.Epiz* .1982, 1; p : 291-30.

D:

-**D'anastasio R., Staniscia T., Milia M.L., Manzoli L., Capasso L.** Origin, evolution and paleoepidemiology of brucellosis. *Epidemiology and Infection*, 2011, 139: 149-156.

-**De Massis F, Di Girolamo A, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A.**2005. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997-2002. *Clin.Microbiol.Infect.*;11;632-6

- **Dhouha Chaari N., Bouzidi H., Haj Kacem O., Hdiji 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-A245

- **Drouet E.** 2012 , Tuberculose, grippe et virus respiratoires. Polycopié. Faculté de Pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble.

-**Dumas J.,** et les chefs de service de l'institut pasteur ; 1958. *Bactériologie médicale*, Flammarion et Cie mise à jour.

G:

-**Gall D. Et Nielsen K.**, 2004. Comparaison des méthodes sérologiques de diagnostic de la brucellose bovine en termes de performances et de coûts: Numéro pluri thématique de la revue scientifique et technique. *Off.Int.Epiz*, 2004, 23(3) : 989-1002.

-**Ganiere J.P. et anonymes**. La brucellose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial, Lyon, 2004.

-**Garin-Bastuji B.**, et al. :Brucellamelitensis infection in sheep, 1998. 5, 8

-**Garin-Bastuji, B.** Brucellose bovine, ovine et caprine : contrôle et prévention. *Le point vétérinaire*. mai 1993, Vol. 25, 152, pp. 15-22.

-**Garin-Bastuji, B.** La brucellose Ovine et caprine. *Le point vétérinaire*. mai 2003, 235, pp. 22-26.

-**Godfroid J, Cloeckart A, Liutard JP et al.** From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a reemerging zoonosis. *Vet.Research* 2005; 36:313-26.

-**Guzman-Veri C., Gonzalez-Barrientos R., Hernandez-Mora G., Morales J.A., Baquero-Calvo E., Chaves-Olarte E., Moreno E.** Brucella ceti and brucellosis in cetaceans. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2012, 2(3) : 1-22

-**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

H:

- **Haddad et al.**, Les zoonoses infectieuses. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises, Lyon, Merial, juin 2015, 214 p., PDF (lire en ligne), p. 9 à 11

-**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

-**Hansen W., Ramuz M. Brucella. In : Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C. Précis de bactériologie clinique.** Éd. ESKA, Paris, 2000 : 1414-1423.

-**Harouna, H.A.**, (2014). Évaluation de trois tests de dépistage de la brucellose bovine pour une aide décisionnelle de contrôle de la maladie dans le bassin laitier de Niamey(Niger). Thèse. Med. Vet Nants.2014, p: 25.

-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

I:

- Institut de Veille Sanitaire: la brucellose humaine de 2004 à 2005, page 199- 201.

J :

-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.

-Jones K E, Patel N G, Levy M A, Storeygard A, Balk D, Gittleman J L, Daszak P (2008) Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451, 990–993. (doi:10.1038/nature06536)

-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:

-khattab soraya, talleb lamia malika, boudjemaa wassila , la brucellose , Université ABOU BAKR BELKAId 2009-2010

-Kindelen, (1983).Brucellose au Shaba. Diagnostic sérologique. Thèse d'agrégation,UNILU, Lubumbashi.

L:

- **Laaberki M.H., Ganiere J.P. et al.** La brucellose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial, Lyon, 2014.

-Lagier A, Brown S, Soualah A, et al. Brucellose aiguë à *Brucella suis* biovar 2 chez un chasseur desanglier. *Med.mal.infect.*2005 ;35(suppl.2) :S185.

- **Lloyd-Smith J O, George D, Pepin KM, Pitzer VE, Pulliam J RC, Dobson AP, Hudson PJ, Grenfell BT** (2009) Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science* 326, 1362–1367. (doi:10.1126/science.1177345)

M:

-**Mailles A.** et Vaillant V. 2007. Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire.

-**Maurin M.** 2005. La Brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Méd. Mal. Infect.*, 35 : 6- 16.

-**Martirosyan, A., Moreno, E. Et Gorvel, J.-P.** An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunological reviews*. 2011, Vol. 240, pp. 211-234.

-**MAURIN M., BRION J.-P. Brucellose.** In : *Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses*. Éd. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009, 8-038-A-10.

-**Maurice**, février 2005:44pp.

-**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.

-**Medjelekh D.**, 2006. Impact de L'inertie Thermique sur le confort Hygrothermique et la Consommation énergétique du bâtiment Cas de l'habitation de l'époque coloniale à Guelma. 40P.

-**Mehimdat H.**, 2013. Contribution à l'écologie et l'inventaire des algues macrophytes bioindicatrices d'eaux douces dans la région de Guelma. P 18.

-**Merial.**, Août 2004. Cours de maladies réputées contagieuses. Brucellose animale. Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises. Unité de Pathologies Infectieuses.

-**Moreno E.** Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 2014, 5(213): 1-18.

O :

-**Olsen, S.C** Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. *Revue scientifique et technique de l'OIE*. 2013, 32, pp. 207-217.

P :

- Papas G, Akritidis N, Bosilkovski M et al.** Brucellosis. *NEJM* 2005 ;352(22) :2325-36.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N et al.** The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6 : 91–9.
- Philippon A., Garin-Bastuji B.** Brucella. Cours de Bactériologie, Faculté de Médecine de Cochin-Port-Royal, 2005. Site Internet – URL : <http://microbesedu.org/professionnel/brucellavf.html>
- Philippon A.** 2003. Cours de bactériologie médicale. <http://www.microbesedu.org/etudiant/brucella.html> (Consulté le 05/06/2018)
- Pizarro-Cerda J., Meresse S., Parton R.G.,** Van Der 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.

R :

- 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 Épidémiologique Mensuel.** Institut National de Santé Publique, 2000-2009. <http://www.ands.dz/insp/insp-publicat.html>]
- Roop II, R. M., et al.** Survival of the fittest : how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. *Medical microbiology and immunology.* 2009, Vol. 198, pp. 221-238.
- Roth F et al.** Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis : case study. *Bulletin of the World Health Organization* 2003, 81.
- Roux J.** (1989) Brucella in Le Minor L & Veron M. *Bactériologie Médicale.* Flammarion, Paris, édition 1989, p. 651-670.
- Russo G, Pasquali P, Nenova R et al.** Reemergence of human and animal brucellosis, Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 314–6.

S:

- Skendros, P. et Boura, P.** Immunity to brucellosis. *Revue scientifique et technique de OIE.* 2013, Vol. 32, pp. 137-147.

-**Sohn Ah, Probert WS, Glaser CA et al.** Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg.Infect.Dis* 2003;9(4):485-8.

-**Sow, I.**, Evaluation du risque de brucellose lie à la consommation du lait frais dans la commune rurale de cinzana. Thèse, Med, Vet, Nants, 2011,p:64

T:

-**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.

-**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.

V:

-**Vaillant V, Garin-Bastuji B, Louguet Y, Brun M.** Séroprévalence humaine autour des foyers porcins de brucellose à *Brucella suis* biovar 2, France 1993-2003. Rapport d'étude, Institut de veille sanitaire, Saint

W:

-**Wallach JC, Giambartolomei GH, Baldi PC, Fossati CA.** Human infection with M-Strain of *Brucella canis*. *Emerg.Inf.Dis*.2004; 10(1):146-8.

-**Wyatt H.V.** How Themistocles Zammit found Malta Fever (brucellosis) to be transmitted by the milk of goats. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2005, 98 (10) : 451-454.

Y:

-**Young E.J.** 2002. *Brucella* species (brucellosis). Antimicrobial therapy and vaccines. Apple Tree Productions, New York.

-**Yuhua Ke, Yufel Wang, Wengfeng Li, Zeliang Chen.** Type IV sécrétion system of *Brucella* spp. And its effectors. Published; 13 October 2015.

Webographie:

(1).https://www.3trois3.com/articles/maladies-professionnelles-des-salaries-en-contact-avec-desporcs_12912/?fbclid=IwAR1mddVUanLSnQlsl6YagCLgC8HKHdwId0krynZeeB_dluJveW1UVre5110.

(2).<https://fr.slideshare.net/adel41/brucellose?fbclid=IwAR0tVEjX9oyxipJqp3ntJ4PbE3Dw08EaGEr8FmwrfgJkLCqVdKQXrjy9HyY>.

الملخص

داء البروسيلا هو مرض حيواني المنشأ ينتقل بسهولة بالغة إلى البشر ، مع معدل انتشار مرتفع في العالم ، وخاصة في بلدان البحر المتوسط.

داء البروسيلا ، رغم أنه لم يتم التقليل من أهميته ، إلا أنه لا يزال مستوطناً في الجزائر.

أجرينا التحقيق الرجعي على مرض البروسيلا في قالمة خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2015 إلى 30 مايو 2019.

من خلال مراجعة ملفات المرضى بمستشفى ابن زهر ، 101 حالة من مختلف المستشفيات بالولاية، بما في ذلك مستشفيات بومهرة أحمد، الفجوج الركنيه، عين صندل، وادي الزناتي ، جبلا ، مجاز عمار نشامية وبوعاتي محمود. ومع ذلك ، جاء 46 مريضا بشكل رئيسي من دائرة قالمة.

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

يصيب داء البروسيلا الرجال والنساء ، ولكن مع هيمنة الذكور ، سجلنا 76 حالة ذكور ، بينما تمثل النساء 25 حالة فقط. بالنسبة للأعراض ، لاحظنا أن العدوى وصفت أساسا من خلال تردد الحمى عند 67 مريضا، وآلام العضلات في 15 مريضا تليها تعرق ليلي في 19 مريضا وأعراض أخرى ، بما في ذلك فقدان الشهية والاكنتاب ، ينظر في حالات قليلة فقط. داء البروسيلا هو مرض ينتشر تدريجياً ويجب تجنبه بصرامة ولا ينبغي تجاهله.

الكلمات الأساسية: داء البروسيلا ، حيواني المنشأ ، التحقيق ، قالمة.

Résumé

La brucellose est une maladie zoonotique qui se transmet très facilement à l'homme, avec un taux de prévalence élevé dans le monde, surtout dans les pays méditerranéens.

La brucellose quoique sous-estimée, demeure endémique en Algérie

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 brucellose est une infection qui se propage de manière progressive et doit être évitée de manière stricte et ne doit pas être ignorée.

Mots-clés : La Brucellose, infection, zoonotique, investigation, Guelma.

Abstract

Brucellosis is a zoonotic disease that is transmitted very easily to humans, with a high prevalence rate in the world, especially in the Mediterranean countries.

Brucellosis, although underestimated, remains endemic in Algeria

The epidemiological investigation carried out on the brucellosis at the level of the wilaya of Guelma lasting for a period ranging from January 1st, 2015 to May 30th, 2019.

In addition, 101 cases reported from various hospitals in the wilaya, including those of Boumahra ahmed, Fdjouj, Rouknia, Ain Sandal, Wadi Zenati Djebela, Medjez Ammar, Nechmaya and Bouati Mahmoud. However, 46 patients came mainly from the Guelma Daira.

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

Brucellosis affects both men and women, but with male dominance, we have 76 male cases, while women are represented only 25 cases only.

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

Brucellosis is an infection that spreads gradually and should be strictly avoided and should not be ignored.

Keywords: Brucellosis, infection, zoonotic, investigation, Guelma.