

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 : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Immunologie appliquée
Département: Biologie

Thème : Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma

Présenté par : KHELIFA Haroun

Devant le jury composé de :

| | | |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Président: | Mme ABDAOUI W. (MAA) | Université de Guelma |
| Examineur : | Mme KAIDI S. (MAA) | Université de Guelma |
| Encadreur : | M YOUNSI M. (MCB) | Université de Guelma |

Juin 2018

Remerciements

Louanges à Allah le miséricordieux, qui m'a donné le courage, la force, m'a éclairé la voix de la science et de la connaissance et par sa grâce j'ai réussi à achever ce modeste travail.

Avec mon enthousiasme le plus vif et le plus sincère, je voudrais rendre mérite à tous ceux qui, à leur manière, m'ont aidé à mener à bien cette thèse. Je désire alors exprimer ma profonde gratitude :

*A **Mme. ABDAOUI.W** (MAA à l'Université de Guelma), qui nous a honoré de présider ce jury.*

*A l'examinatrice qui a accepté de siéger sur le jury de ce mémoire de fin d'étude, **Mme KAIDI S.** (MAA à l'Université de Guelma). Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour la lecture, les remarques avisées et le jugement judicieux de ce modeste document.*

*A mon encadreur, **Mr. YOUNSSI MOURAD** (Université de Guelma) pour avoir accepté de me diriger patiemment.*

Je suis aussi redevable : au personnel de l'établissement hospitalier IBN ZOHR GUELMA.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin par un simple geste ou un mot d'encouragement.

Ainsi, Dieu merci de m'avoir entouré d'une famille unique et formidable qui m'a constamment encouragée et soutenue tout au long de ces années. Je ne saurai passer sous silence l'apport précieux de chaque membre chacun à sa façon, et ce, à différentes étapes de mon cheminement.....Merci beaucoup.

Haroun

Liste des tableaux

| tableau | Titre | page |
|----------------|---|-------------|
| 1 | Réservoirs des espèces brucelliennes et pathogénicité pour l'Homme | 4 |
| 2 | Durée de survie des brucelles étudiées dans quelques produits laitiers | 10 |

Liste des abréviations

- **J.-C** : Jésus-Christ
- **USA** : United States of America (Etats Unis d'Amérique)
- **URSS** : Union des républiques socialistes soviétiques
- **F.A.O** : Food & Agriculture Organisation
- **O.M.S** : Organisation Mondial de santé
- **J** : Jour
- **LCR** : Liquide Céphalorachidien
- **PCR** : polymerase chain reaction
- **TAT** : Test d'agglutination en tube
- **SAW** : Séro-agglutination de Wright
- **EAT** : Epreuve à l'antigène tamponné
- **RB** : Test au Rose Bengale
- **IFI** : Immunofluorescence indirecte
- **ELISA** : Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay
- **VPP** : valeur prédictive positive
- **IFI**: Immunofluorescence indirecte
- **IV** : voie intraveineuse
- **BK** : bacille de Koch
- **IFN γ** : l'interféron gamma
- **TNF α** : Tumour Necrosis Factor α
- **TLR** : Toll Like Receptor
- **IL** : Interleukine
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **IgM** : Immunoglobuline M
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **LPS** : Lipolysaccharide
- **C°** : CELSUS
- **UI** : Unité internationale

- **EAT : Épreuve à l'Antigène Tamponné**
- **EPH : Etablissement Public Hospitalier**

Listes des figures

| Figure | Titre | Page |
|---------------|--|-------------|
| 1 | Cycle de <i>Brucella abortus</i> en Amérique du Nord, d'après Moreno | 5 |
| 2 | Schéma simplifié de la réponse immunitaire contre <i>Brucella</i>. | 16 |
| 3 | Situation géographique de la Wilaya de Guelma | 22 |
| 4 | Distribution géographique des cas de brucellose par département de résidence (Wilaya de Guelma) | 25 |
| 5 | Nombre des cas de brucellose par département de résidence | 26 |
| 6 | Pourcentage des cas de brucellose par département de résidence | 26 |
| 7 | Nombre de cas de brucellose signalés en 2016 et 2017 | 27 |
| 8 | Distinction en termes de nombre et pourcentage des différents cas notifiés | 28 |
| 9 | Répartition de ca de brucellose par sexe en 2016-2017 Guelma | 28 |
| 10 | les différents symptômes cliniques observés | 29 |
| 11 | Pourcentage des différents symptômes cliniques | 29 |

SOMMAIRE :

Remerciement

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction.....1

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1-Historique de la découverte de la brucellose.....2

2-Les brucelles.....3

3-La brucellose, une zoonose.....3

a/Définition d'une zoonose.....3

b/ Caractéristiques zoonotiques de la brucellose.....4

4-Différentes espèces de *Brucella*.....5

5- Les brucelloses humaines ; espèce de *Brucella* en cause.....7

6-Typage des brucellas.....7

7-Mode de contamination.....8

8-Symptomatologie polymorphe.....10

a/ Forme aiguës septicémiques.....10

b/ Brucellose focalisée, secondaire ou subaiguë.....11

c/ Brucellose chronique.....12

9-Diagnostique.....12

10-Traitement.....13

a/sensibilité de brucella aux antibiotiques13

b/Protocoles thérapeutiques préconisés.....14

11-caractéristiques de la réponse immunitaire vis-à-vis de *Brucella*.....15

12-Epidémiologie de la brucellose dans le monde.....17

13-prophylaxie de la brucellose humaine.....17

a/vaccination humaine, une piste abandonnée.....17

b/Maitrise de la brucellose animale.....18

14-Teste de dépistage de la brucellose.....18

A/Le dépistage direct.....18

b/ Le dépistage indirect.....19

DEUXIEME PARTIE : INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE

| | |
|---|----|
| 1- Description localisation de la région d'étude..... | 22 |
| 2-présentation de la population d'étude..... | 23 |
| 3-Définition de cas | 23 |
| 4-collecte des cas..... | 23 |
| 5-Analyse des données..... | 24 |
| 6-présentation et discussion des résultats..... | 25 |
| a)Distribution géographique des cas de brucellose | 25 |
| b) Distribution annuelle des cas..... | 26 |
| c) Définition des cas..... | 27 |
| d) Distinction des cas par Sexe..... | 28 |
| e) Les symptômes cliniques..... | 28 |
| 7-Recommandation..... | 31 |
| a)Amélioration de la qualité de la surveillance..... | 31 |
| b) Recommandation pour un meilleur diagnostic..... | 31 |
| c) Recommandations spécifiques pour les laboratoires..... | 31 |

CONCLUSION

| | |
|-----------------|----|
| Conclusion..... | 32 |
|-----------------|----|

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

| | |
|----------------------------------|----|
| Références bibliographiques..... | 34 |
|----------------------------------|----|

RESUME

Introduction

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. Chez les animaux, *Brucella* cause d'avortements, 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.

La contamination humaine par les animaux se fait d'une façon plus ou moins directe : par la consommation de lait cru, de viande peu cuite ou par contact avec le bétail...

La prévalence humaine de cette pathologie est donc essentiellement dépendante de l'ampleur de l'infection dans les élevages. Plutôt méconnue du grand public, la brucellose touche, dans le monde, environ 500 000 nouvelles personnes chaque année (contre approximativement 8,8 millions pour la tuberculose). [1-2]

Dans les pays les plus affectés, 25 % des troupeaux bovins sont contaminés, et 200 cas de brucellose humaine pour 100 000 habitants sont déclarés chaque année ; soit en zone de forte endémie une incidence humaine du même ordre que celle de la tuberculose en Afghanistan ou au Bangladesh. [3-4-5]

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.

1-Historique de la découverte de la brucellose

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... [6]

Avant le début de l'Antiquité, la brucellose infectait des êtres humains en Égypte, en Jordanie et en Palestine... L'expansion de la maladie dans ces pays semble coïncider avec l'apparition de la domestication des moutons et des chèvres. [6-7]

À Herculaneum et Pompéi, villes romaines qui furent recouvertes par une gangue volcanique suite à l'éruption du Vésuve en 79 après J.-C., l'analyse des restes d'un fromage a permis d'observer (au microscope électronique à balayage) de probables traces de *Brucella*. Des fouilles ont révélé que sur une ancienne plage d'Herculaneum, environ 17 % des squelettes retrouvés présentaient des signes de brucellose osseuse (spondylite brucellienne). [8-6]

L'analyse ADN d'ossements démontre qu'au Moyen Âge, la brucellose touchait des humains en Albanie, en Espagne et en Norvège...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. [7]

En 1859, Allen Jeffery Marston décrit cliniquement une maladie fiévreuse sévissant sur la petite île de Malte. À la même époque, des scientifiques assimilent, pour la première fois, certains micro-organismes à des agents infectieux, notamment grâce aux travaux de Louis Pasteur. Quelques années plus tard, les rates de soldats décédés suite à l'étrange « fièvre de Malte » sont étudiées par David Bruce. Le scientifique en isole un agent infectieux qu'il nomme *Micrococcus melitensis*. À la fin du XIXe siècle, cette maladie est décrite dans de nombreux autres pays du bassin méditerranéen, et prend des dénominations variables telles que fièvre de Constantinople, fièvre de Crète ou encore fièvre de Gibraltar. [11-9]

En 1905, Themistocles Zammit, un bactériologiste maltais, est le premier à comprendre, d'une part, que la chèvre est un réservoir de *Micrococcus 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. [10] 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. [11-9]

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. [11-9-7-12]

2-Les brucelles

Les brucelles sont des bactéries à Gram négatif appartenant toutes au genre *Brucella*. Elles sont réparties en six espèces :

| | |
|---------------------------|------------------------|
| <i>Brucella abortus</i> , | <i>B. melitensis</i> , |
| <i>B. suis</i> , | <i>B. canis</i> , |
| <i>B. neotomae</i> , | <i>B. ovis</i> . |

Toutes ces espèces ne sont pas pathogènes pour l'homme et certaines se subdivisent en plusieurs biovars, là encore de pathogénicité variable. [13]

Toutes les brucelles ont un ou plusieurs réservoirs animaux préférentiels (tous mammifères) qui entretiennent leur cycle de transmission (**Tab. 1**). Elles ne sont cependant pas totalement spécifiques de leur réservoir. Certaines peuvent infecter une autre espèce de mammifère ou l'homme. [14-15-16]

Récemment, des bactéries du genre mais n'appartenant à aucune des familles connues ont été isolées chez des mammifères marins (*Brucella pinnipediae* et *B. cetaceae*). [17] Ces bactéries auraient été à l'origine de rares cas humains. [18]

3- La brucellose, une zoonose

a) Définition d'une zoonose

Une zoonose est une infection ou une infestation qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'homme, et vice versa. [21 - 22]

Les zoonoses excluent donc les infections qui sont propres à l'homme (comme la fièvre typhoïde) et les infections qui sont propres à l'animal (comme la peste bovine). Lorsque la transmission de l'agent pathogène s'effectue exclusivement de l'animal à l'homme, on parle plus précisément de zooanthroponose. L'homme peut, lui aussi, transmettre certaines infections à la faune (cas de la tuberculose). [23]

Le cycle épidémiologique d'une zoonose peut être très complexe, et peut faire intervenir plusieurs vecteurs et diverses espèces animales réceptives. Dans la grande majorité des cas, le rôle de l'homme dans le cycle d'une zoonose n'est qu'accidentel. [24]

Tableau 1 : Réservoirs des espèces brucelliennes et pathogénicité pour l'Homme (d'après [19-20])

| espèce | biovars | reservoir | 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 |

b) Caractéristiques zoonotiques de la brucellose

Une seule espèce animale suffit à l'entretien du cycle de *Brucella* (bactérie que nous nommerons aussi brucelle). Bien que possible, la transmission à d'autres espèces animales n'est pas nécessaire à la survie des brucelles.

Pour que le cycle soit entretenu, une brucelle est excrétée par son hôte, puis rencontre un nouvel hôte animal, soit de la même espèce soit d'une autre espèce.

En Amérique du Nord, les bovins constituent le réservoir primaire habituel de *Brucella abortus*. La bactérie est essentiellement 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. Le cycle de *Brucella abortus* peut ainsi se limiter aux bovins, d'où la qualification d'*orthozoonose*. 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*. [25-26]

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...

Quant à l'homme, il s'infecte principalement soit en consommant du lait soit en évoluant 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*. [11, 27, 28]

En Haute-Savoie, dans le massif du Barge, le cycle de *Brucella melitensis* est semblable au cycle de la **figure 1** : 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 [29-30]

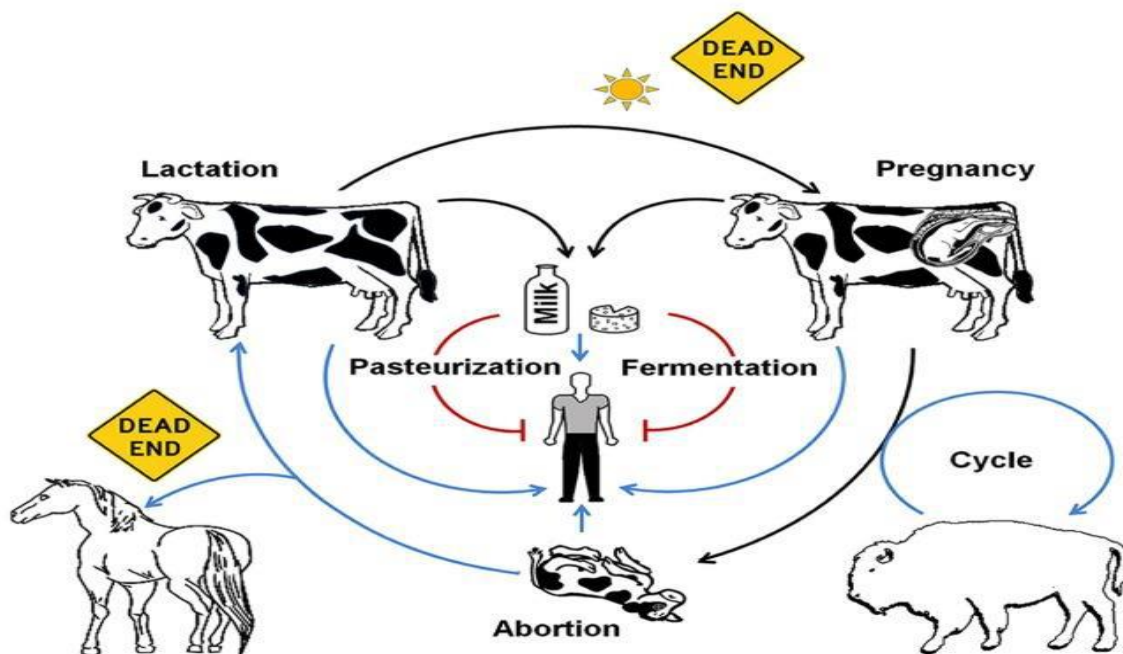


Figure 1 : Cycle de *Brucella abortus* en Amérique du Nord, d'après Moreno. [29]

4- Les différentes espèces de *Brucella*

➤ *Brucella melitensis*

CO_2 indépendante, ne produit pas d' H_2S , ou à peine une trace en milieu peptoné. Croissance habituelle en présence de fuchsine basique et de thionine et hydrolyse l'urée.

Les souches lisses peuvent réagir avec les antisérums monospécifiques M, A ou A et M selon les biotypes. [31]

➤ ***Brucella abortus***

Demande généralement 5% de CO₂ en supplément pour sa croissance, notamment pour le premier isolement, hydrolyse l'urée et produit des quantités modérées d'H₂S, mais certaines souches peuvent ne pas en produire. Pousse habituellement en présence de fuchsine basique et certains biotypes en présence de thionine. D'autres, au contraire, seront inhibés par ces deux colorants. Les souches lisses peuvent avoir des antigènes de surface A, M, ou A et M qui réagissent, selon le biotype, avec les antisérums monospécifiques. Elle est pathogène pour les bovins où elle est la cause d'avortement ; et peut également infecter d'autres espèces dont les moutons, les chèvres, les chameaux, les yaks, les buffles, les chevaux, les chiens et l'homme. [31]

➤ ***Brucella suis***

CO₂ indépendante, hydrolyse l'urée rapidement et produit plus au mois de grandes quantités de H₂S selon le biotype. Sa croissance se fait en présence de thionine et est inhibée par la fuchsine basique, mais certaines souches se multiplient sur ces deux colorants. Les souches lisses réagissent avec le sérum monospécifique A, mais certaines souches peuvent réagir, selon le biotype, soit avec les antisérums monospécifiques A et M soit avec l'antisérum M. Pathogène pour les porcs à l'exception du biotype 4 qui est pathogène pour les rennes. Peut aussi infecter d'autres espèces dont les lièvres, les rongeurs, les chiens et l'homme. [31]

➤ ***Brucella neotomae***

CO₂ indépendante, produit de l'H₂S, hydrolyse l'urée rapidement et se multiplie en présence de thionine. Les souches lisses possèdent l'antigène de surface A qui réagit avec les antisérums monospécifiques. Elle apparaît chez le mulot des régions désertiques de l'Ouest des Etats-Unis d'Amérique. [31]

➤ ***Brucella ovis***

Demande un complément de CO₂ (5 - 10 %) pour sa croissance, ne produit pas d'H₂S et n'hydrolyse pas l'urée mais certaines souches peuvent présenter une faible activité au bout de sept jours. Se multiplie en présence de fuchsine basique et de thionine. Les cultures ne présentent pas le caractère lisse, elles sont toujours à la phase rugueuse lors du premier isolement. Ne réagit pas avec les antisérums monospécifiques A et M, mais est agglutinée par l'antisérum R. Réagit de façon croisée avec ***B. canis*** et d'autres ***Brucella*** non lisses. [31]

➤ *Brucella canis*

CO₂ indépendante, hydrolyse l'urée rapidement, Ne produit pas d'H₂S et réduit les nitrates mais certaines souches peuvent ne pas posséder cette propriété. Se multiplie seulement sur la thionine. Les cultures sont toujours à la phase rugueuse ou mucoïde lors du premier isolement. Ne réagit pas avec les antisérums monospécifiques pour les antigènes A et M mais réagit avec l'antisérum vis-à-vis l'antigène R. Réagit sérologiquement de façon croisée avec *B. ovis* et les autres *Brucella* non lisses. [31]

5- Les brucelloses humaines ; 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*. [32-33] *B. melitensis* est l'espèce en cause dans une grande majorité des cas humains, tous continents et pays confondus. [34] 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 [35-36] 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 neurobrucellose chez l'homme. [37]

6-Typage des *Brucella*

Etant donné leur pouvoir infectant pour l'homme, les cultures de *Brucella* devraient être examinées par un personnel correctement entraîné, doté des installations nécessaires pour prévenir toute infection accidentelle. Des recommandations spéciales ont été faites sur les mesures de précaution à prendre pour la manipulation des souches de *Brucella*. [38]

Dans la plupart des cas, les cultures de *Brucella* isolées lors des opérations de diagnostic ou à l'issue d'enquêtes peuvent être facilement identifiées comme membres du genre sur les bases. D'abord de la mise en évidence au microscope de frottis colorés au Gram et de la morphologie des colonies sur le milieu à la gélose-dextrose-sérum ou tout autre milieu similaire, ensuite en mettant en jeu l'agglutination avec l'antisérum des espèces lisses de *Brucella*, si celle-ci en est à la phase de colonies lisses, ou avec l'antisérum d'une souche rugueuse de *Brucella*, si celle-ci en est à la phase rugueuse et, enfin, en vérifiant la lyse par les phages de *Brucella*. L'étape suivante d'identification au niveau de l'espèce et du biotype est alors facilement réalisée en utilisant les épreuves conventionnelles. [39-37]

Ces méthodes sont simples et peuvent être réalisées par n'importe quel laboratoire doté de l'équipement nécessaire pour la bactériologie générale et disposant des installations de sécurité indispensables. Au contraire, les épreuves du métabolisme oxydatif ne conviennent pas pour l'identification des cultures en routine. En effet, elles demandent un appareillage coûteux et un personnel spécialement formé ; de plus, elles sont peu fiables et demandent du temps ainsi que l'interprétation d'un spécialiste. [39-37]

Des méthodes plus simples pour la détermination semi-quantitative de l'activité métabolique oxydative utilisant une Chromatographie sur couche mince ont été décrites. [39-37] Ces techniques sont plus sûres et plus faciles à réaliser. Le tableau général de l'utilisation du substrat, mis en évidence par Chromatographie sur couche mince, est suffisant pour l'identification de l'espèce.

Il est recommandé que les centres nationaux de la brucellose examinent avec soin les cultures isolées dans leur propre pays par les méthodes d'examen habituelles. Celles qui diffèrent des biotypes établis ou celles qui ont été isolées d'hôtes inhabituels devraient être conservées par lyophilisation dès l'isolement réalisé. Lorsqu'un certain nombre de cultures similaires ont été isolées et que le type semble revêtir une certaine importance épidémiologique ou un intérêt inhabituel, un centre de référence F.A.O./O.M.S. devrait être contacté en respectant les réglementations en usage pour le transport des cultures hors des frontières nationales. Des renseignements complets sur les résultats du typage préliminaire, l'origine et l'historique devraient accompagner les cultures. [39-37]

7-Mode de contamination

Le principal réservoir de brucellose pour l'homme est constitué par les animaux d'élevage. Pour une région donnée, l'épidémiologie humaine est en général très parallèle à la situation animale et à son évolution. [40-41-42]

La contamination humaine se fait le plus souvent soit par l'ingestion des aliments contaminés soit par contact direct avec des animaux infectés, des carcasses infectées ou un environnement souillé par des produits d'avortement animaux. [41]

Les modes de contamination expliquent la fréquence des brucelloses chez les vétérinaires, bergers, agriculteurs, bouchers, équarisseurs, employés d'abattoirs et de laboratoires dans les pays enzootiques. [34-41-43] La pénétration proprement dite du germe dans l'organisme peut emprunter la voie orale, cutanée, conjonctivale ou aérienne (inhalation). Lorsque la transmission est alimentaire ou aérienne, des épidémies peuvent survenir. [44]

Les contaminations par inhalation se rencontrent le plus souvent en zone enzootique au contact direct des animaux, de la laine de mouton ou du fumier, mais peuvent survenir aussi accidentellement dans des laboratoires de biologie médicale. [45] La brucellose est l'infection bactérienne la plus fréquemment acquise dans les

laboratoires. [46] Les contaminations au laboratoire surviennent le plus souvent lors de la manipulation d'une souche non encore identifiée (l'ouverture de la boîte crée un appel d'air et un aérosol de brucelles « sous » le nez du biologiste ou technicien de laboratoire, surtout si celui-ci tente d'identifier une odeur spécifique des cultures). Ces contaminations sont facilitées si la suspicion de brucellose n'a pas été évoquée, phénomène fréquent dans les zones indemnes où le nombre de médecins en exercice n'ayant jamais été confrontés à des cas de brucellose augmente rapidement. [45]

Enfin, des modes de contamination plus anecdotiques ont été décrits, liés à des pratiques régionales telles que la consommation de foie cru en Erythrée. [46] de fœtus de mouton en Equateur, le dépeçage de fœtus d'agneaux pour la production d'astrakan ou la section des cordons ombilicaux avec les dents [32]. Dans les pays où les vaccins vétérinaires sont autorisés, les vétérinaires et éleveurs peuvent aussi être contaminés par inoculation accidentelle de la souche vaccinale [47].

De rares cas de suspicion de transmission sexuelle ont été rapportés mais ces descriptions sont peu convaincantes, soit parce que les patients avaient été exposés à plusieurs sources possibles simultanément, soit parce que les autres modes d'infection n'avaient pas été recherchés ou exclus [48, 49, 50]. Il est admis que la transmission interhumaine de la brucellose, en particulier sexuelle, n'existe pas. [46]

Les brucelles sont classées dans les agents possibles de bioterrorisme. L'utilisation d'aérosols de brucelles comme arme biologique a été envisagée, en particulier en raison de la très faible dose infectante (quelques bactéries). [44-51] En France, dans le cadre du plan Biotox, tous les cas de brucellose doivent être signalés et investigués dès leur signalement, avant même la confirmation du diagnostic, pour éliminer l'hypothèse d'une utilisation malveillante.

Les principaux aliments responsables de brucelloses humaines sont les produits à base de lait cru (fromage peu affiné, yogourt, beurre, crème glacée) [52], mais la consommation d'abats peu cuits ou crus tels que foie ou rate peut aussi être à l'origine de contaminations. [34] Exceptionnellement, des contaminations liées à la consommation de viande peu cuite ont été rapportées malgré la très faible charge bactérienne présente dans les muscles des animaux infectés. [32] Brucella peut aussi contaminer l'eau [53] ou les légumes frais cultivés dans un terrain enrichi avec des fumiers contaminés. [54] Très résistante, elle peut survivre longtemps dans le milieu extérieur, persister plusieurs jours dans du lait même fermenté, plusieurs semaines dans des fromages, dans la crème glacée ou l'eau du robinet [55-56], plusieurs mois dans la viande congelée [54] ou le beurre [32] (Tab. 2). La disparition de la bactérie dans le beurre, le yogourt ou les fromages est liée en partie à l'acidification du produit au cours de sa transformation ou de sa maturation. [52]

Tableau 2: Durée de survie des brucelles étudiées dans quelques produits laitiers [55]

| Produit laitier | Espèce brucellienne | Température en °C | Durée de survie |
|--|---------------------------------|-------------------|-----------------|
| Lait | <i>B. abortus</i> | 71 | 5-15 secondes |
| | <i>B. abortus</i> | 38 | < 9 heures |
| | <i>B. abortus</i> | 25-37 | 24 heures |
| | <i>B. abortus</i> | 0 | 18 mois |
| Crème | <i>B. abortus</i> | 4 | 6 semaines |
| | <i>B. melitensis</i> | 4 | 4 semaines |
| Crème glacée | <i>B. abortus</i> | 0 | 30 jours |
| Beurre | <i>B. abortus</i> | 8 | 142 jours |
| Fromages • Feta • Pecorino • Roquefort • Camembert • Cheddar • Fromage blanc • Petit lait | <i>B. melitensis</i> | - | 4-16 jours |
| | <i>B. melitensis</i> | - | < 90 jours |
| | <i>B. abortus et melitensis</i> | - | 20-60 jours |
| | <i>melitensis</i> | - | <21 jours |
| | <i>B. abortus</i> | - | 6 mois |
| | <i>B. abortus</i> | - | 1-8 semaines |
| | <i>B. melitensis</i> | 5 | > 6 jours |
| | <i>B. abortus</i> | | |

8- Symptomatologie polymorphe

Les 3 phases ci-dessous peuvent se succéder ou s'intriquer chez un même individu. [57]

a) Formes aiguës septicémiques

➤ Forme commune ; se caractérise par :

- **Début insidieux** : asthénie, courbatures, malaise (Porte d'entrée cutanée : plaie cutanée avec adénopathies satellites).
- **Période d'état** : fièvre sudoro-algique.

* **Fièvre** : ondulante avec oscillations ascendantes avec max 39 – 40°C (10-15 j) puis défervescence / oscillations descendantes. Plusieurs ondes thermiques peuvent se succéder, séparées par des périodes d'apyrexie d'une semaine [57]

* Sueurs et Douleurs

- Sueurs fréquentes, prolongées, nocturne, d'odeur paille mouillée.
- Douleurs mobiles et fugaces musculaires et articulaires et névralgiques
- Splénomégalie, hépatomégalie indolore molle (hépatite mésentérique)
- Adénopathies superficielles, fermes sensibles de volume modéré [57]

* **Atteinte articulaire** : Siliite, arthrites, orchite unilatérale.

* **Atteinte pulmonaire** : Râles bronchiques aux bases.

- **Manifestations focalisées** : à rechercher systématiquement
- **Evolution**

* **Sans traitement**

- Ondes fébriles de moins en moins importantes et de plus en plus éloignées.
- Asthénie et sueurs suivent cette phase.
- Manifestations focalisées peuvent apparaître. [57]

* **Sous antibiothérapie**

- Sédation rapide des manifestations cliniques.
- Rechute sur le même mode est possible (recherche d'un foyer brucellien profond). [57]

Remarque : il n'existe pas d'arguments objectifs de guérison définitive, le seul critère valable reste le recul du temps. [57]

➤ **Autres formes cliniques**

- **Formes atténuées**
- **Formes typhoïdiques**
- **Formes avec localisation prédominante** : cardiaque (endocardite), rénale, hépatique, pulmonaire
- **Forme maligne** : d'emblée ou secondairement, souvent associée à une localisation endocarditique. [57]

b) Brucellose focalisée, secondaire ou subaiguë

Au cours de la phase septicémique, ou au décours d'une brucellose aiguë non diagnostiquée ou insuffisamment traitée. Elle peut apparaître comme primitive et révéler la maladie. [57]

- **Localisations ostéo-articulaires** :

- **Spondylodiscite** : atteinte lombaire +++, douleur rachidienne, radiographie : 3 à 4 semaines (pincement discal + une géode corps vertébral adjacent puis réaction ostéophytique). Complications rares : abcès, compression médullaire. [57]

- **Sacro-illite** : uni ou bilatérale

- **Arthrite de la hanche**

- **Localisations nerveuses** : manifestations tardives (méningo-myélo-radculite, méningo-encéphalite, méningite à liquide clair d'aspect pseudo tuberculeux)

- **Localisations hépatiques et spléniques**

- **Localisations génitales** : rares en dehors de l'orchi-épididymite aiguë [57]

c) Brucellose chronique

En l'absence de tout épisode antérieur, immédiatement ou à distance d'une brucellose aiguë ou focalisée. Touche particulièrement les sujets soumis à des contacts antigéniques répétés (vétérinaires, éleveurs,...) [57]

- **Expressions cliniques fonctionnelles** +++ : patraquerie brucellienne : asthénie profonde physique, psychique, sexuelle, troubles du caractère, douleurs musculaires, névralgiques, articulaires.

- **Examen clinique** : fébricule.

- **Possibilité** : foyers quiescents (brucellomes), manifestations récidivantes d'allergie. [57]

9-Diagnostic

Le diagnostic de certitude de brucellose est obtenu uniquement par l'isolement de la bactérie à partir d'un échantillon biologique du patient. [58]

Selon la forme clinique, l'isolement peut être obtenu à partir d'une hémoculture, d'une ponction articulaire, de liquide céphalorachidien (LCR), de moelle osseuse, de la mise en culture de matériel articulaire après exérèse ou de la ponction de n'importe quel organe siège d'une infection focalisée. [59]

Lors de brucellose aiguë, la sensibilité du diagnostic par hémocultures est estimée à 80 %, contre seulement 50 % lors de forme subaiguë, et inférieure à 10 % dans les formes chroniques. [44] La plupart des tissus biologiques permettent d'isoler la bactérie en culture. Les placentas et fœtus font en général exception à cette règle, l'avortement faisant en général suite à une placentite majoritairement inflammatoire sans passage transplacentaire de bactéries. [60]

Le diagnostic peut être réalisé par PCR. Sa spécificité est meilleure que les tests sérologiques en phase aiguë. En outre, elle apparaît plus sensible que la bactériologie conventionnelle sur la plupart des tissus. [44]

Des réactions faussement positives, par amplification croisée ou dues à des souillures en laboratoire, sont toujours possibles bien que plus rares qu'avec les tests sérologiques. [44]

Diverses méthodes sont disponibles pour réaliser le diagnostic sérologique [61] : le test d'agglutination en tube (TAT) ou test de Wright (SAW), l'épreuve à l'antigène tamponné (EAT ou test au Rose Bengale (RB), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les techniques de type ELISA sont les plus fréquemment employées. Ces tests sont utilisables pour le diagnostic d'infections dues à toutes les espèces de brucelles sauf *B. canis*. [33]

L'agglutination est de loin la technique la plus répandue. Très sensible mais peu spécifique, elle permet de réaliser le diagnostic très précocement (dès la 2e semaine après l'infection [34] ou d'effectuer un dépistage dans l'entourage d'un cas confirmé en

zone enzootique [37]). En zone de faible prévalence en revanche, sa valeur prédictive positive (VPP) est très faible et son utilisation seule ne permet pas de faire un diagnostic certain de brucellose. Dans ces situations de brucellose rare ou éliminée, et en l'absence d'isolement de la bactérie, certains auteurs recommandent de considérer un seuil de positivité en agglutination de 320 au lieu de 160. [34]

D'autres considèrent que même en présence d'un titre sérologique très élevé, seule la preuve d'une exposition à la bactérie, c'est-à-dire une enquête épidémiologique individuelle autour de chaque patient positif, permet de conclure au diagnostic de brucellose tant les réactions faussement positives sont majoritaires. [32] A l'inverse lors de focalisations tardives, des réactions faussement négatives peuvent aussi être rencontrées.

Le test du Rose Bengale, qualitatif uniquement, présente une spécificité et une sensibilité faibles et n'est pas considéré actuellement comme suffisant pour effectuer le diagnostic de brucellose, même en zone endémique. [62] L'IFI et le test ELISA sont plus sensibles et surtout plus spécifiques que l'agglutination mais l'utilisation de l'ELISA est limitée dans les zones de faible incidence (taille des plaques adaptée à des diagnostics plus nombreux). [62-44]

Aucune des techniques sérologiques disponibles n'est totalement satisfaisante, en raison de l'existence de réactions faussement positives qui existent quelle que soit la technique choisie. [62-44]

Chez l'homme, les affections auto-immunes (lupus, polyarthrites rhumatoïdes) sont également à l'origine de résultats sérologiques faussement positifs. Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation nette entre le titre sérologique et l'évolution clinique, les anticorps persistant en général plusieurs mois après l'épisode clinique, y compris en cas d'administration d'un traitement efficace. [62-44]

10-Traitement

a) Sensibilité de *Brucella* aux antibiotiques

In vitro, les *Brucella* sont sensibles à plusieurs bêta-lactamines : les pénicillines A, les céphalosporines de troisième génération (notamment la ceftriaxone) et l'imipénème. Les macrolides sont modérément actifs (l'azithromycine est le plus actif d'entre eux). L'activité du **cotrimoxazole** (= triméthoprime + sulfaméthoxazole) est variable d'une espèce bactérienne à l'autre. [63]

Les antibiotiques les plus actifs sont les aminosides (streptomycine et gentamicine), les tétracyclines (doxycycline) et la rifampicine. La résistance à l'un de ces trois antibiotiques est rarement observée en clinique. Toutefois, des mutants résistants à la rifampicine sont aisément sélectionnables *in vitro*. [64] Les cyclines et la rifampicine sont généralement efficaces contre les *Brucella* intracellulaires. Les aminosides ont

globalement une faible activité sur les Brucella intracellulaires situées dans les macrophages. Bien qu'inefficaces contre la brucellose humaine en monothérapie, les aminosides sont souvent prescrits, du fait de leur grande activité sur les bactéries extracellulaires. [65]

b) Protocoles thérapeutiques préconisés

➤ Traitement d'une brucellose aiguë non focalisée

L'expérience clinique a montré que les traitements basés sur un seul antibiotique sont liés à un taux élevé d'échecs thérapeutiques. L'antibiothérapie de la brucellose repose donc sur une combinaison d'antibiotiques, et ce, pendant une durée prolongée afin d'éviter les rechutes. [65] L'association de plusieurs antibiotiques est très souvent efficace en phase aiguë. L'OMS recommande l'association soit de doxycycline et de rifampicine durant 6 semaines, soit de doxycycline durant 6 semaines et de streptomycine durant 3 semaines. [66]

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) préconise la prescription chez l'adulte de : rifampicine per os (900 mg par jour en 1 prise) et de doxycycline per os (200 mg en 1 prise). En officine, la rifampicine est disponible en gélule de 300 mg ; la doxycycline en comprimé de 100 mg. [67]

Pour l'enfant de 8 ans ou plus, l'ANSM préconise : rifampicine per os (10 mg/kg/jour en 1 prise à 20 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises) et doxycycline per os (4 mg/kg/jour en 1 prise). [67]

Pour l'enfant de moins de 8 ans, les tétracyclines (telles que la doxycycline) sont contre-indiquées, notamment car à cet âge-là, elles sont susceptibles de colorer les dents de façon persistante [64], le protocole recommandé est : rifampicine per os (10 mg/kg/jour en 1 prise à 20 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises) associée au cotrimoxazole (6 à 8 mg/kg/jour de triméthoprime pour 30 à 40 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en 2 prises). En officine, la rifampicine et le cotrimoxazole sont disponibles en solution buvable, ce qui facilite l'adaptation de la posologie. [67]

Chez la femme enceinte, les tétracyclines et les aminosides sont contre-indiqués. L'administration de cotrimoxazole seul (ou associé à la rifampicine) est préconisée pendant 45 jours, et se révèle souvent efficace. [64]

L'ANSM a également publié des recommandations spécifiques pour les personnes ne pouvant pas recevoir de traitement per os. Le cas échéant, l'administration de rifampicine et de doxycycline par voie intraveineuse (IV) en perfusion lente est le traitement de première intention. L'association de gentamicine et de doxycycline est une alternative thérapeutique. [67]

L'un des principaux facteurs de risque de survenue d'une rechute est le fait de « recevoir un traitement jugé moins efficace » (monothérapie ou bithérapie de trop courte durée). [66]

➤ **Traitement d'une brucellose focalisée**

Il n'existe pas de recommandations officielles pour traiter les brucelloses chroniques. [66] En pratique, le traitement des formes focalisées est basé 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. [64]

11-Caractéristiques de la réponse immunitaire vis-à-vis de Brucella

L'immunité humorale est principalement efficace sur les agents extracellulaires tandis que **l'immunité à médiation cellulaire** est surtout active sur les agents à développement intracellulaire : virus, bacille de Koch (BK), *Brucella...* [68-69]

Après reconnaissance par le TLR, les brucelles sont phagocytées par les cellules présentatrice d'antigène (macrophages et cellules dendritiques), qui exposent à leur surface des antigènes bactériens reconnus par des lymphocytes T CD4. Ces derniers sécrètent alors des cytokines stimulant notamment la prolifération de lymphocytes Th1. Ces derniers produisent de l'interféron gamma (IFN γ), qui favorise la destruction des brucelles intracellulaires par les macrophages et les lymphocytes cytotoxiques T CD8+. [69]

Les lymphocytes Th2 sécrètent des interleukines (IL-4, IL-5, IL-10) stimulant la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps. La réponse Th2 inhibe la réponse Th1, et *vice versa*. La réponse de type Th1 est généralement insuffisante chez les patients atteints de brucellose chronique ; chez qui, les brucelles peuvent se répliquer et persister durablement dans les macrophages. [70] (Fig. 2)

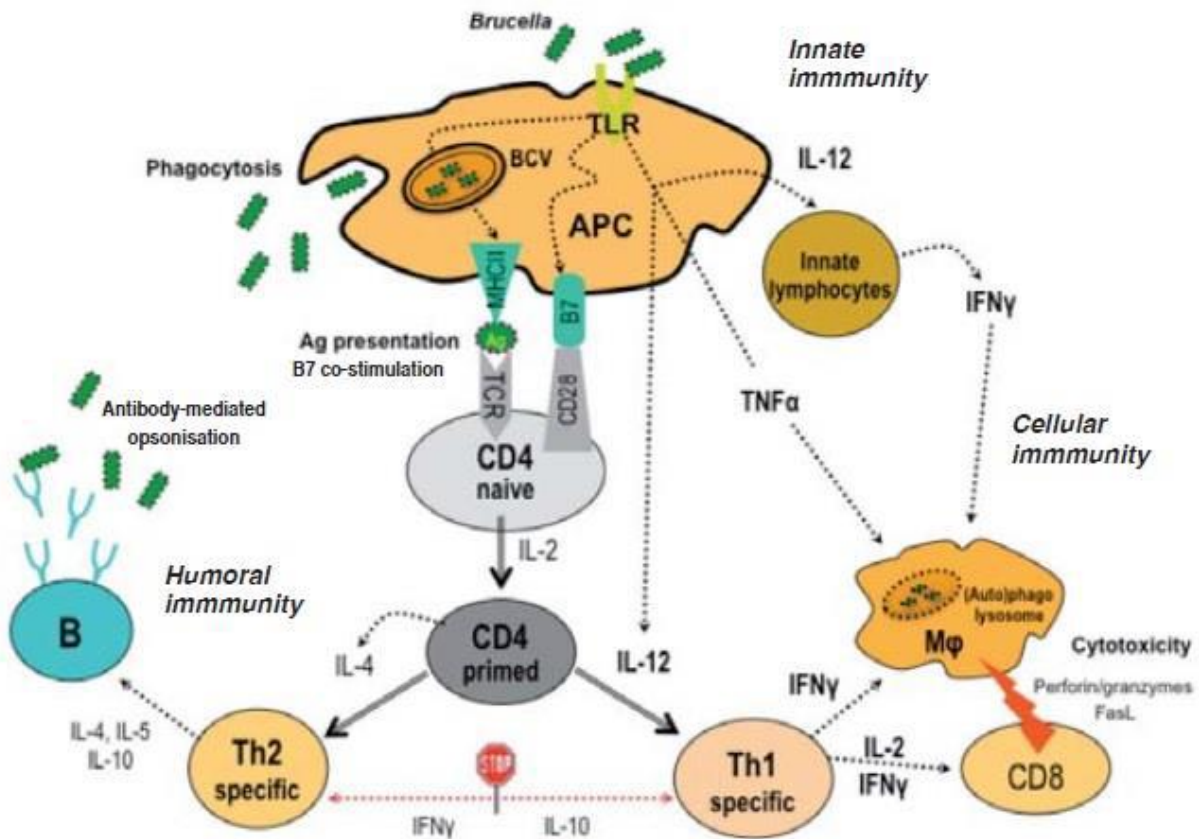


Figure 2 : Schéma simplifié de la réponse immunitaire contre *Brucella*. [69]

Ag : Antigène ; TCR : T-Cell Receptor ; APC : Cellule Présentatrice d'Antigène ; Th1 Lymphocyte T helper 1
 BCV : Brucella containing-vacuole ; Th2 : Lymphocyte T helper 2 ; IFN γ : Interféron gamma ; TLR : Toll-
 Like Receptor ; IL : Interleukine ; TNF α : Tumour Necrosis Factor α ; MHC II : CMH de classe II

🚩 La mémoire immunitaire : fondement de la vaccination

Lors d'un premier contact avec un antigène A, les lymphocytes T anti-A entrent en expansion clonale. Après élimination du stimulus antigénique, environ 95 % des lymphocytes T anti-A meurent par apoptose ; on parle alors de contraction clonale. Stimulés par des cytokines (IL-7 et IL-15), environ 5 % des lymphocytes T anti-A deviennent des **lymphocytes T mémoire** ayant une forte affinité pour l'antigène A, un seuil de déclenchement d'activation très bas, une forte sensibilité aux différentes cytokines et un pouvoir de lyse quasi immédiat. Ces lymphocytes ne vivent que quelques dizaines de jours, mais leur duplication continue permet à l'organisme de conserver une mémoire immunitaire sur plus d'une dizaine d'années. [71]

De même, certains lymphocytes B vont se différencier en **lymphocytes B mémoire**. Ces derniers ont la faculté de répondre très rapidement et très efficacement à un antigène spécifique, notamment en se transformant en plasmocytes, sécréteurs d'anticorps. [72-73] Grâce à ces cellules, la mémoire immunologique persiste longtemps chez l'homme, même lorsque les anticorps ne sont plus détectables par les tests usuels

de dépistage. C'est pour cette raison que de nombreuses maladies infectieuses ne surviennent qu'une fois dans la vie d'un individu. [72-74]

La vaccination consiste à présenter à l'organisme un antigène, caractéristique d'un agent pathogène, afin d'activer la mémoire du système immunitaire. Après une vaccination, une contamination naturelle par l'agent pathogène réactive cette mémoire, et permet à l'individu de résister de façon spécifique et efficace à une infection bactérienne ou virale. [75]

12- Épidémiologie de la brucellose dans le monde

Selon l'OMS, la brucellose est une maladie de répartition mondiale qui infecterait, chaque année, 500 000 nouvelles personnes. [76] Son incidence varie fortement d'un pays à l'autre. [66] Ainsi, selon les régions du monde, elle toucherait, chaque année, entre 0,025 et 200 personnes sur 100 000. [77] À l'instar de la France, de nombreux pays « économiquement développés » ont réussi à combattre efficacement la brucellose grâce à des mesures de gestion drastiques. Aux États-Unis par exemple, l'incidence de la brucellose humaine n'est plus que de 0,036 cas pour 100 000 habitants. [65]

Les pays ayant moins de ressources financières n'ont généralement pas les moyens de mettre en place de larges programmes de lutte contre la « fièvre de Malte » ; si bien qu'à l'échelle mondiale, la brucellose demeure endémique dans les Balkans, au Moyen-Orient, en Asie de l'Ouest, dans des régions d'Afrique ou encore en Amérique latine... [65] Dans certains pays enzootiques, l'incidence rapportée demeure faible en raison de l'insuffisance des systèmes de surveillance. [64]

En Afrique, la prévalence de la brucellose bovine dépasserait les 12,5 % au Burkina Faso, au Sénégal, au Soudan et au Tchad, et serait même comprise entre 18 et 25 % en Côte d'Ivoire, au Mali, au Niger, au Rwanda, au Togo et en Zambie. [78] Au Mali, 53 % des cheptels bovins seraient infectés ; et ce chiffre s'élèverait à 96 % en périphérie de Dakar au Sénégal. [69] La zoonose affecte de nombreuses autres espèces : 15 à 20 % des camélidés (chameaux et dromadaires) du continent sont contaminés par *Brucella*. [65] Cette forte prévalence africaine de la brucellose animale est à l'origine d'une importante contamination de l'homme ; chez qui, la séroprévalence est estimée à 13,1 % en Ouganda, 6,2 % en Tanzanie, 3 % en Égypte et 2,6 % en Éthiopie. [79]

Une étude menée sur 150 patients dans un centre de santé de la ville de Mopti au Mali révèle que 58 % des patients présentant de la fièvre sont séropositifs à *B. melitensis* et 49 % à *B. abortus*. [79]

13- Prophylaxie de la brucellose humaine

a) La vaccination humaine, une piste abandonnée

L'Institut Mérieux fabriquait autrefois une souche vaccinale de *Brucella abortus* B19 utilisable chez l'être humain, mais pouvant provoquer d'importants effets

secondaires. Dans les années 1950, des campagnes de vaccination de masse ont été entreprises en URSS. En dehors de ce pays, ce vaccin était utilisé essentiellement sur les professionnels les plus exposés au risque : agriculteurs, vétérinaires... C'est, au moins en partie, la forte régression de la brucellose dans des pays comme la France qui a conduit à l'abandon de la fabrication de ce vaccin. [75]

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). [80-81] Cependant, la menace d'une utilisation de *Brucella* comme arme biologique motive la poursuite de recherches portant sur la vaccination anti-brucellique humaine. [63] Chez certaines personnes exposées aux animaux potentiellement contaminés, le rapport bénéfice/risque d'une vaccination anti-brucellique humaine pourrait être évalué. [75]

b) Maîtrise de la brucellose animale

La source quasi exclusive de contamination humaine est animale. 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. [75]

La brucellose est réputée infecter essentiellement la faune domestique, mais certaines espèces sauvages peuvent constituer, de façon locale ou endémique, d'importants réservoirs de *Brucella*, susceptibles de contaminer, voire de re-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. [75]

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. [75]

14-Tests de dépistage de la brucellose

a) Le dépistage direct

✚ Mise en culture et identification bactérienne

Un prélèvement (généralement sanguin) est mis en culture sur un milieu enrichi en sang, à une température comprise entre 34 et 37 °C, dans une atmosphère enrichie en CO₂. La durée d'incubation nécessaire est de 2 à 3 semaines. [64] L'isolement de *Brucella*, à partir de cette culture, est la technique de référence pour établir un diagnostic de certitude. [66-64] 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 culturels sont réunis : colonies non hémolytiques de coccobacilles à Gram négatif, de croissance lente en milieu enrichi. [64]

C'est généralement l'utilisation d'un sérum agglutinant anti-*Brucella* qui confirme l'identification. [64] 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. [66-64] La détermination de 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. [64]

L'amplification génique par PCR

Mise en œuvre dans certains laboratoires de référence, l'amplification génique par Polymerase Chain Reaction (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. [64-65]

b) 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. [64]

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. [64]

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 (*Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*...) pouvant expliquer de fausses réactions positives. Pour confirmer un diagnostic, plusieurs tests sérologiques sont habituellement pratiqués. [64]

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. [64] Si le sérum du patient contient des anticorps anti-brucelliques, ceux-ci réagissent avec l'antigène du test, et forment un agglutinat détectable. [72]

✚ Séroagglutination de Wright (SAW)

La technique de séroagglutination demeure la référence préconisée par l'OMS du fait de sa standardisation basée sur un sérum étalon international titré à 1000 UI. [64]

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. [82]

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. [65]

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. [132] 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... [64]

✚ 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. [83]

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. [83]

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. **[84]**

Dépistage laitier Chez l'homme

L'allaitement maternel n'est pas une source de contamination. **[66]** Par contre, l'excrétion de brucelles dans le lait animal se produit, et s'accompagne souvent de la présence d'anticorps **[85]** 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. **[64]**

Le ring test est généralement effectué sur du lait de mélange. Dans les troupeaux de plus de 100 vaches, le test devient moins sensible. **[86]** Une réaction positive doit entraîner un examen sérologique individuel de tous les bovins du cheptel. **[87]**

1-Description de la région d'étude

La wilaya de Guelma se situe au Nord-est du pays et constitue, du point de vue géographique, un point de rencontre, voire un carrefour entre les pôles industriels du Nord (Annaba – Skikda) et les centres d'échanges au Sud (Oum-El-Bouaghi et Tébessa), outre la proximité du territoire Tunisien à l'Est (**Fig. 3**)

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 Daira et 34 communes.

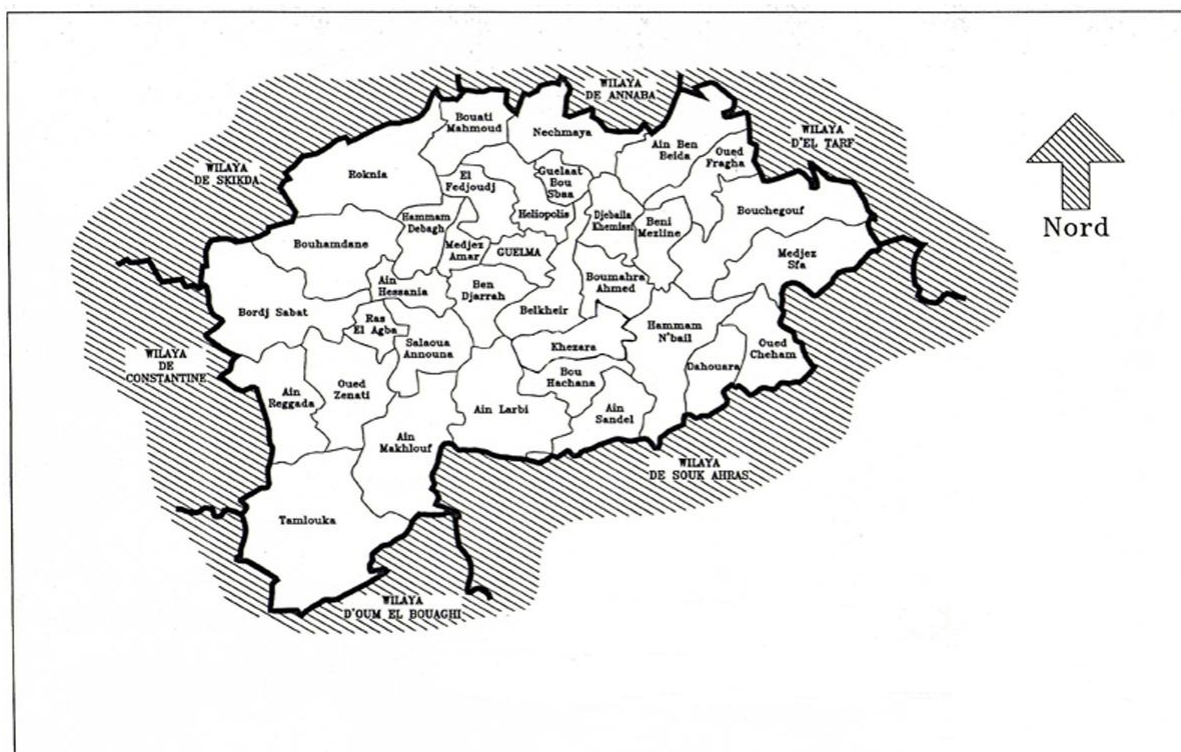


Figure3 : Situation géographique de la Wilaya de Guelma [88]

La géographie de la Wilaya est dotée d'un relief diversifié dont on retient essentiellement une importante couverture forestière et le passage de la Seybouse qui constitue le principal cours d'eau.

Ce relief se caractérise par une morphologie de montagnes représentant près de 37,82% (La Mouna, Houara, Taya, D'bagh), de plaines et plateaux (27,22%), les collines et les piémonts n'occupent que 26,29%. Autres 8,67 % [89].

De point de vue climatologique, la ville de Guelma bénéficie d'un climat tempéré chaud. Elle a une période froide et humide s'étalant sur sept mois (mi-octobre à avril) et une autre chaude et sèche qui s'étale sur cinq mois, (mai à septembre).

En moyenne 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.

Quant à la précipitation moyenne, elle est de 557 mm. La différence de précipitations entre le mois le plus sec et le mois le plus humide et de 88 mm [90].

2-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 2016 au 31 décembre 2017 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.

3-Définition de cas

Une personne est définie comme un cas après avoir été consultée (à Guelma) tout en présentant des signes cliniques évocateurs de brucellose pendant la période d'étude. On peut distinguer ;

• Cas certain

- ✓ Présence des signes cliniques liés à la maladie
- ✓ Isolement de la bactérie dans un prélèvement pathologiques (Culture +)

• Cas probable « les faux cas »

- ✓ Présence des signes clinique liés à la maladie
- ✓ Absences de la bactérie dans un prélèvement pathologiques (Culture-)

4-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.

5-Analyse des données

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

6-Présentation et discussion des résultats

a) Distribution géographique des cas de brucellose

Sur un période étalée du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2017, **39** 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 (**Fig4**).

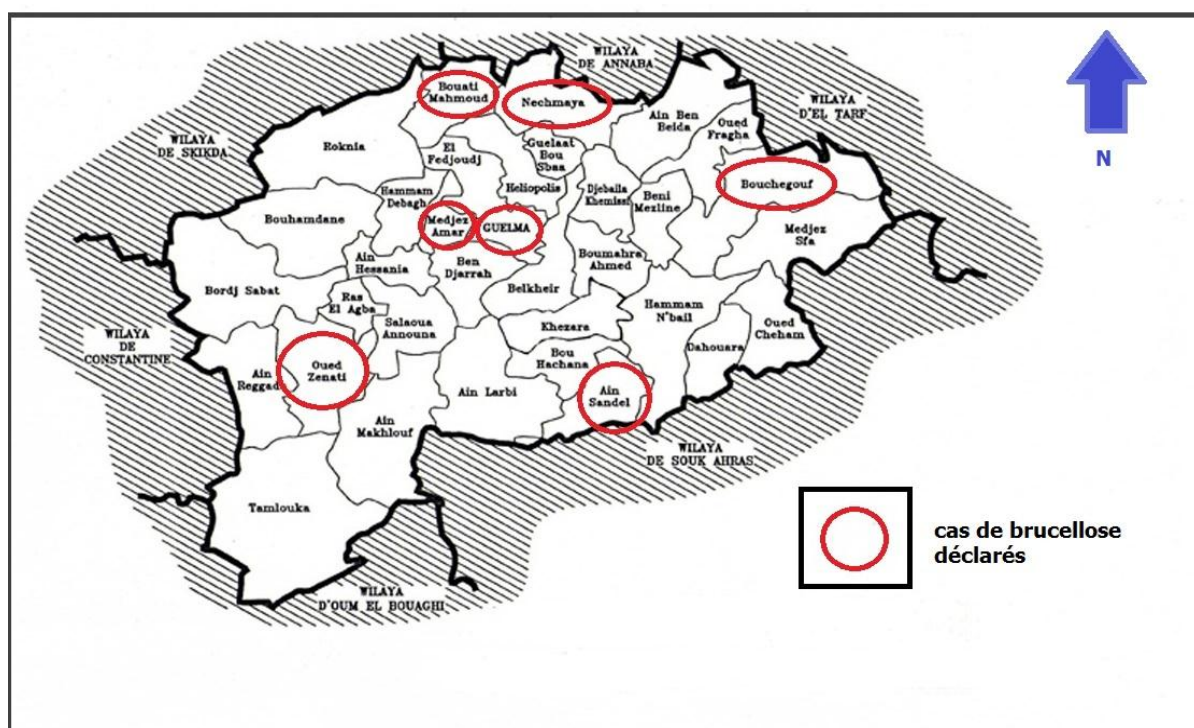


Figure 4 : Distribution géographique des cas de brucellose par département de résidence (Wilaya de Guelma)

A partir de notre investigation nous pouvons dire que la majorité des cas provenaient de Guelma (Daïra) avec 26 patients, soit 67% des cas, suivie par Medjez Amar et Djebela avec 6 et 2 patients seulement, soit 15% et 5%, respectivement. Un seul cas a été signalé par les hôpitaux de Nechmaya, Ain Sandal, Boucheougouf, Oued Zenati et Bouati Mahmoud, représentant, chacun d'eux, ainsi 2% (**Fig. 5 et 6**).

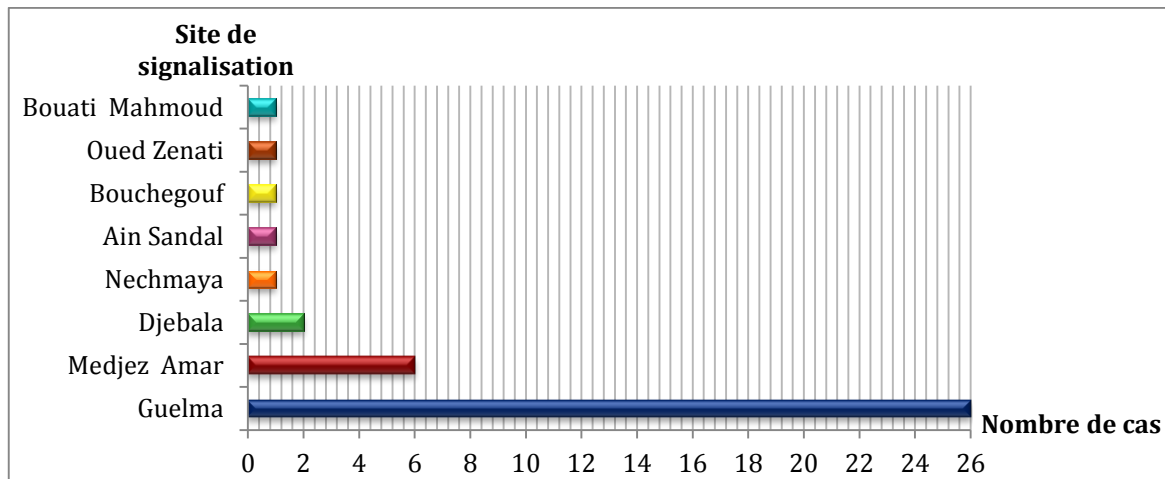


Figure 5: Nombre des cas de brucellose par département de résidence

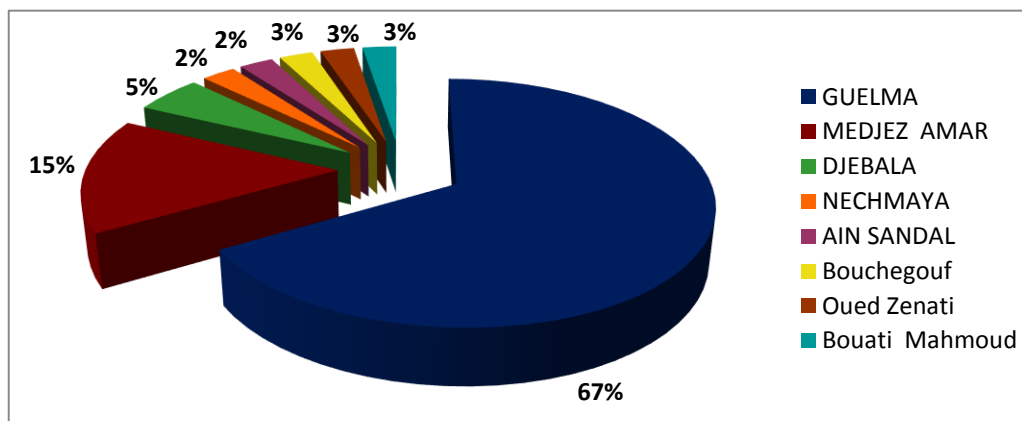


Figure 6 : Pourcentage des cas de brucellose par département de résidence

Les taux les plus élevées sont généralement observés dans les zones d'élevage. Les personnes exposées aux risques sont celles qui travaillent en présence d'animaux infectés ou leurs environnements contaminés. 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 [91]. 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 selon l'étude de **Tabet-derraz et Bestaoui** en 2017 [92]. 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 %.

2- Distribution annuelle des cas

Suite à notre collecte de données, nous pouvons dire que parmi les 39 cas colligés, 10 ont été enregistrés pendant l'année 2016, alors que durant l'année 2017, un total de 29 cas a été déclaré (**Fig. 7**).

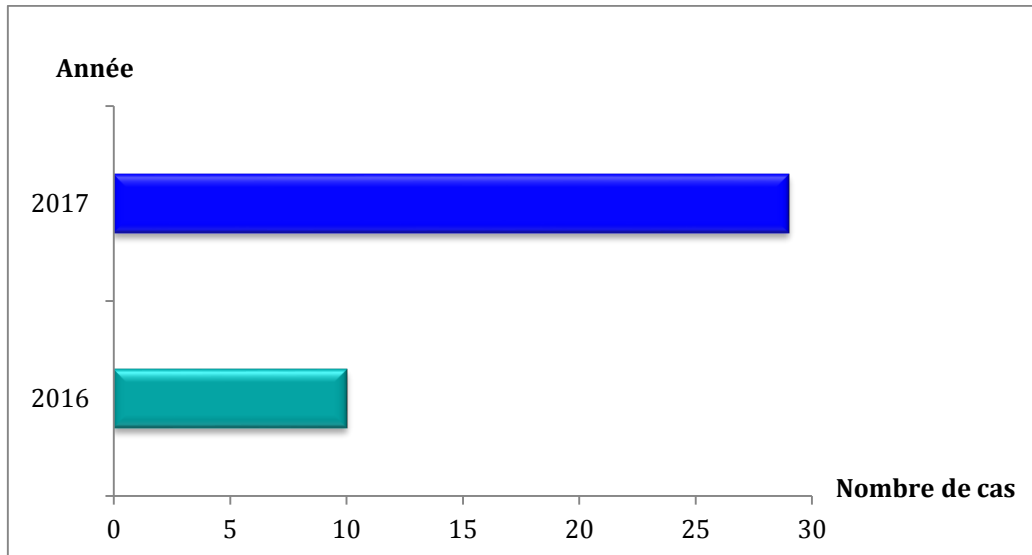


Figure 7 : Nombre de cas de brucellose signalés en 2016 et 2017.

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 [92].

3- Définition des cas

Les résultats illustrés dans **la figure 8**, démontrent que parmi les 39 cas qui ont été hospitalisés, 32 ont été considérés comme cas certains, représentant ainsi 82 % du pourcentage total, alors que le reste, entre autre, 7 cas soit 18 %, ont été déclarés comme cas probables.

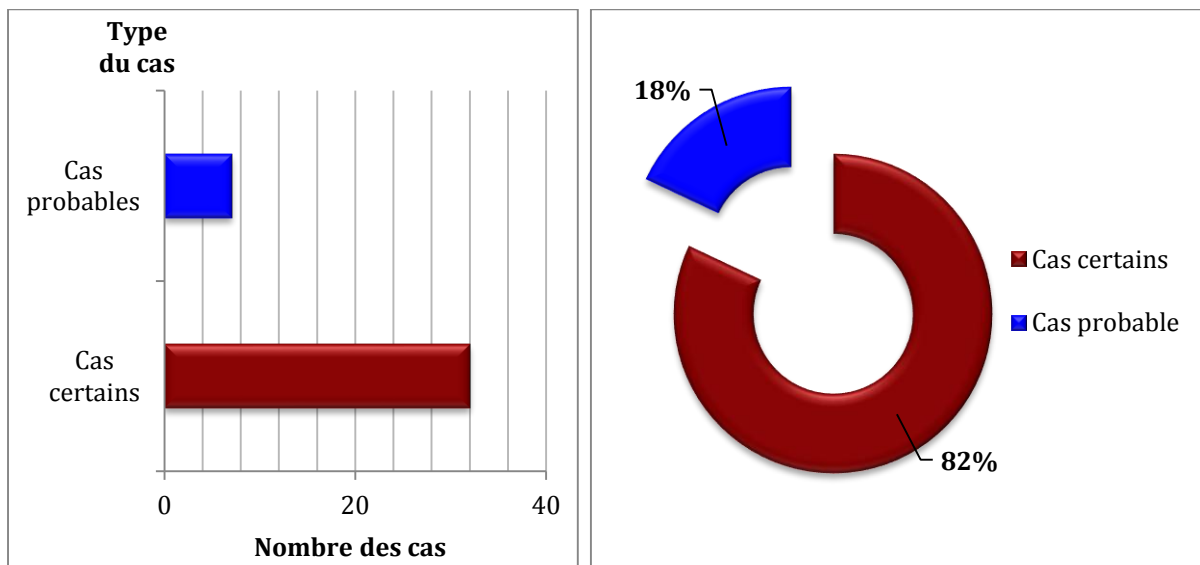


Figure 8 : Distinction en termes de nombre et pourcentage des différents cas notifiés

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.

C- Distinction des cas par Sexe

Le graphique ci-dessous révèle une atteinte remarquable des hommes, qui viennent au premier rang avec 32 cas de la totalité signalée, alors que les femmes ne sont représentées que par 7 cas, seulement (**Fig. 9**).

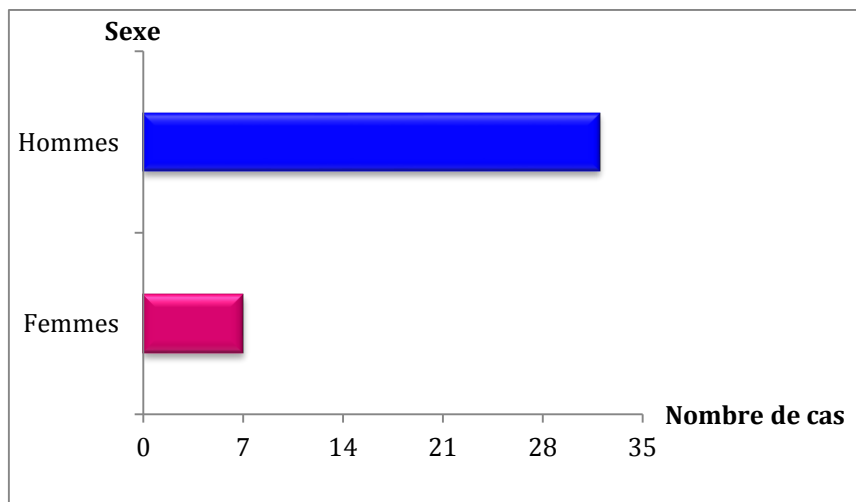


Figure 9 : Répartition de ca de brucellose par sexe en 2016-2017 Guelma

La brucellose touche aussi bien les hommes que les femmes. Dans l'étude de **Guezguez et al., 2017 [93]** sur cette infection, une légère prédominance masculine a été mis en évidence avec 15 hommes versus 14 femmes. Cette prédominance a été démontrée, également, dans l'étude de **Tabet-derraz et Bestaoui, 2017 [92]**, menée sur 421 cas dont 223 étaient de sexe masculin soit (52,9 %).

E- Les symptômes cliniques

Les symptômes cliniques représentent un appui majeur afin de confirmer et valider l'atteinte. Selon **la figure 10**, on remarque la fréquence de la fièvre chez 29 patients, les myalgies (25 patients) suivies par les suées nocturnes et l'asthénie chez 23 et 14 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 11**.

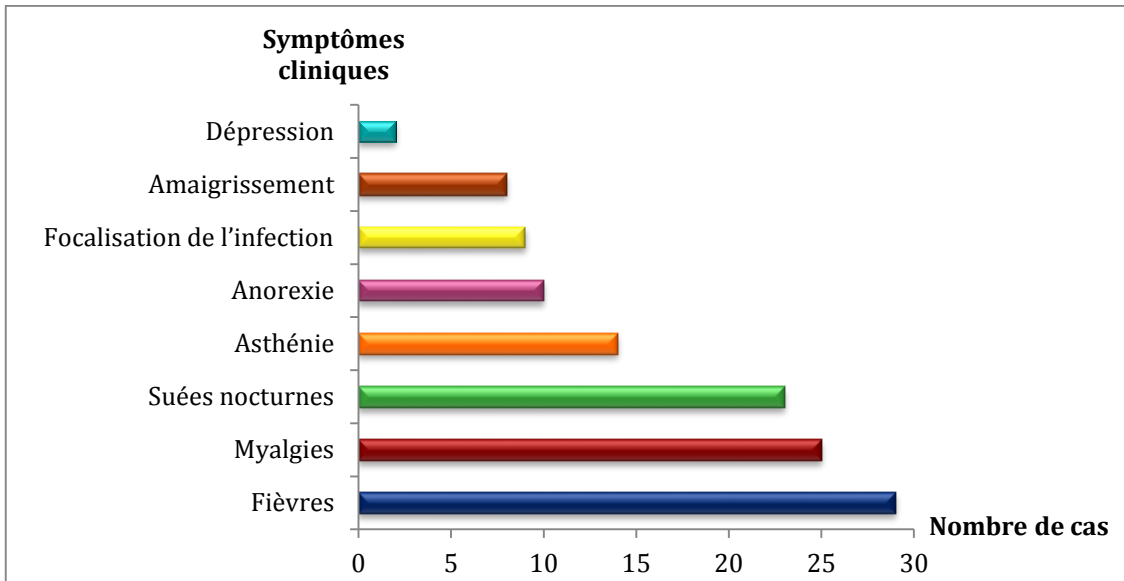


Figure 10 : les différents symptômes cliniques observés

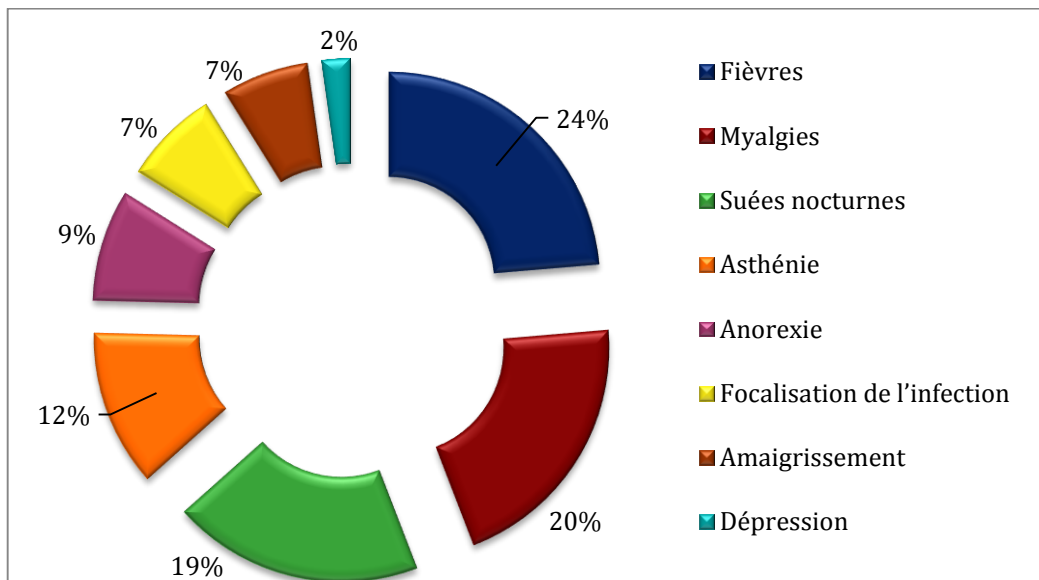


Figure 11 : Pourcentage des différents symptômes cliniques

Plusieurs investigations ont été menées sur la symptomatologie des brucelloses. Il a été montré que le motif d'admission le plus fréquent était la fièvre prolongée qui représentait un pourcentage de 34,6 % pour un échantillon de 29 patients. Pour ce total de patient, l'infection a été focalisée chez 5 patients. Ainsi, des interrogatoires ont révélé une, quasi, constance de la fièvre et la sueur [93]. Par ailleurs, une symptomatologie digestive peut être notable, évoluant dans le contexte fébrile, faites même de vomissement et diarrhée [94]. De plus, différentes complications neurologiques secondaires à une infection par brucellose dans une série tunisienne ont été déterminées [95].

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 [96]. L'asthénie est considérée, également comme un symptôme remarquable lors de la phase tertiaire de l'infection [91].

7-Recommandations

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

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

a) Amélioration de la qualité de la surveillance

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

-Les patients chez qui le diagnostic est certain (après isolement de la bactérie ou après amplification génique) " cas certains " ;

-Les cas probables : sont les patients ayant présentés une séroconversion ou une augmentation d'au moins 4 fois du titre sérologique sur deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle au moins.

b) Recommandations pour un meilleur diagnostic

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

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

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

c) Recommandation spécifiques pour les laboratoires

-La contamination aux laboratoires, surtout, dans les pays, plus ou moins, déclarés comme indemnes de brucellose est un phénomène devenu, de plus en plus, fréquent. Pour ce fait, des mesures particulières doivent être prises :

-Respecter et appliquer les recommandations de protection du personnel manipulant les prélèvements pathologiques.

-Il serait, également important, de prendre en charge le personnel ayant été exposé aux prélèvements pathologiques.

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

CONCLUSION

La brucellose est une des infections qui représentent un risque sur la santé public.

Dans notre étude nous nous sommes intéressé à réaliser une investigation concernant l'épidémiologie de cette infection au niveau de la Wilaya de Guelma pour une période s'étalant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2017.

Suite à cette investigation nous avons enregistré 39cas de brucellose dont 26 patients provenaient de la Daïra de Guelma. La majorité des cas ont été déclaré durant l'année 2017 ; soit 29 cas de brucellose.

Du total des ces 39 cas, 82 % ont été considérés comme cas certains, alors que le reste, soit 18 %, ont été déclarés comme cas probables. Par ailleurs, 32 patients étaient des hommes, alors que les femmes ne sont représentées que par 7 cas, seulement.

Enfin, nous avons noté une symptomatologie clinique qui s'est caractérisée principalement par une fréquence de la fièvre chez 29 patients, les myalgies chez 25 patients suivies par les suées nocturnes chez 23 patients.

Nous pouvons ainsi dire que cette infection nécessite un bon suivie, une surveillance, une déclaration actualisée et une prise en charge à jour. De plus, la prévention de la brucellose humaine nécessite d'agir directement sur le réservoir animal "réservoirs primaires de la bactérie", afin de l'éradiquer et d'évier la transmission à l'homme. Pour cela, il existe une réglementation consistant en :

- la vaccination, associée à des mesures de dépistage et d'abattage des animaux séropositifs et en cas de troupeau très infecté", si les réservoirs primaires sont des troupeaux domestiques, et cela réduit fortement l'incidence de la brucellose.
- Possibilité d'arrêter la vaccination lorsque la prévalence de la maladie devient très faible, ce qui permet d'améliorer l'efficacité du dépistage, sachant que la vaccination peut fausser le dépistage par sérodiagnostic puisque ce sont les anticorps vaccinaux qui sont détectés.
- L'injection d'antibiotiques aux animaux d'élevage infectés peut également réduire l'excrétion bactérienne, et donc la circulation de *Brucella*, Dans les régions en zootiques.
- La pasteurisation du lait est un moyen efficace pour prévenir la transmission de la brucellose des élevages à l'homme.

Il est plus difficile de gérer cette zoonose lorsque les réservoirs primaires sont des animaux sauvages, particulièrement face à des systèmes "multihôtes".

Aucune règle générale ne semble pouvoir s'appliquer vu la grande diversité des situations observées. Mais, la maîtrise de la brucellose de la faune sauvage s'impose, car, y renoncer peut conduire à la résurgence de la maladie dans les troupeaux d'élevage, puis chez l'homme.

- 1- Drouet E. 2012 , Tuberculose, grippe et virus respiratoires. Polycopié. Faculté de Pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble.
- 2- 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.
- 3- Boukary A., Saegerman C., Adehossi E., Matthys F., Vias G.,Yenikoye A., 2014 THYS E. La brucellose en Afrique subsaharienne. *Ann. Méd. Vét.*, , 158 : 39-56.
- 4- Chakroun M., Bouzouaia N. La brucellose : une zoonose toujours d'actualité.2007. *Rev Tun Infectiol.*, 1(2) : 1-10.138
- 5- La Banque Mondiale <http://donnees.banquemondiale.org> – Consulté 2-2018.
- 6- 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.
- 7- MORENO E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 2014, 5(213) : 1-18.
- 8- CAPASSO L. Bacteria in two-millennia-old cheese, and related epi-zoonoses in Roman populations. *J. Infect.*, 2002, 45(2) : 122-127.
- 9- MAURIN M., BRION J.-P. Brucellose. In : Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses. Éd. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009, 8-038-A-10.
- 10 - 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.
- 11 - MAURIN M. Brucella. In : FRENEY J., RENAUD F., LECLERCQ R., RIEGEL P. Précis de Bactériologie Clinique. Éd. ESKA, Paris, 2007 : 1377-1385.

- 12 - 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.
- 13 - Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard 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 re-emerging zoonosis. *Vet.Research* 2005;36:313-26.
- 14 -Corbel MJ. Brucellosis, an overview. *Emerg.Infect.Dis.* 1997;3:213-221.
- 15 - Poester FP, Gonçalves VS, Pereira Lage AP. Brucellosis in Brazil. *Veterinary Microbiology* 2002; 90(1- 4):55-62.
- 16- Samartino LE. Brucellosis in Argentina. *Veterinary Microbiology* 2002;90(1-4):71-80
- 17 - Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M, Paquet J. Y, Garin-Bastuji B, Foster G et Godfroid J. Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus. *Microbes Infect.* 2001, 3, 29–38
- 18 - 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.
- 19 - Alton GG, Jones LM, Angus RD et Verger JM. Techniques for the Brucellosis Laboratory. Institut National de la Recherche Agronomique, Paris, France, 1988
- 20- Papas G, Akritidis N, Bosilkovski M et al. Brucellosis. *NEJM* 2005 ;352(22) :2325-36.
- 21- BENREKASSA J., BRONNER A., CALAVAS D. *et al.* Zoonoses : pour une approche intégrée de la santé à l'interface Homme-Animal. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2010, Hors-série du 14/09/2010.
- 22- RAUTUREAU S., DUFOUR B., GARIN-BASTUJI B. Maintenir la vigilance contre la brucellose bovine en France en 2011. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*, 2011, 54 : 13-15.
- 23 - TOMA B., ANDRE-FONTAINE G., ARTOIS J.C. *et al.* Les Zoonoses infectieuses. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial, Lyon, 2008.

24 - TOMA B. L'évolution des zoonoses. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 2000, 19(1) : 302-309.

25 - 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.

26 - TREANOR J. The biology and management of brucellosis in Yellowstone bison. *Dissertation*. University of Kentucky, 2012.

27 - MAILLES A., VAILLANT V. Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire, 2007.

28 - 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

29 - 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 ». .

30 - 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.

31- M.J. CORBEL et W.J. BRINLEY MORGAN (; 1982 ; Classification du genre *Brucella* : la situation présente ; *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1 (1), 291-300.

32 - Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard 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 re-emerging zoonosis. *Vet. Research* 2005;36:313-26.

- 33 - Wallach JC, Giambartolomei GH, Baldi PC, Fossati CA. Human infection with M-Strain of *Brucella canis*.
Emerg.Inf.Dis.2004;10(1):146-8.
- 34 - Papas G, Akritidis N, Bosilkovski M et al. Brucellosis. NEJM 2005 ;352(22) :2325-36.
- 35 - 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-Maurice, février 2005:44pp.
- 36 - Lagier A, Brown S, Soualah A, et al. Brucellose aiguë à *Brucella suis* biovar 2 chez un chasseur de sanglier. Med.mal.infect.2005 ;35(suppl.2) :S185.
- 37 - 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.
- 38- Garin-Bastuji B. La brucellose ovine et caprine. Le Point Vétérinaire 2003;34(225):22-6.
- 39- Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M, Paquet J. Y, Garin-Bastuji B, Foster G et Godfroid J. Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus. Microbes Infect. 2001, 3, 29-38
- 40 - Garin-Bastuji B, Delcuelle F. Les brucelloses humaines et animales en France en l'an 2000. Situation épidémiologique - Programmes de contrôle et d'éradication . Med.Mal.Infect 2001 ; 31suppl.2 : 202-16.
- 41 - De Massis F, Di Girolamo A, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997-2002. Clin.Microbiol.Infect.2005;11;632-6.
- 42 - Fosgate GT, Carpenter TE, Chomel BB, et al. Time-space clustering of human brucellosis, California, 1973-1992. Emerg Infect Dis. 2002;8(7):672-8.
- 43- Yagupsky P, Peled N, Riesenber K, Banai M. Exposure of hospital personnel to *Brucella melitensis* and

occurrence of laboratory-acquired disease in an endemic area. *Scand.J.Infect.Dis.* 2000;32:31-5.

44 - Maurin M. La brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Med.Mal.Infect.* 2005;35:6-16.

45 - Yagupsky P, Baron EJ. 2005. Laboratory exposures to *Brucellae* and implications for bioterrorism. *EID*;11(8):1180-5

46 - Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin.Infect.Dis* 1995;21:283-9.

47 - Blasco JM, Diaz R. *Brucella melitensis* Rev-1 vaccine as a cause of human brucellosis. *Lancet* 1993;342:805.

48 - Fenkci V, Cevrioglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(10):762-3.

49 - Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991;337(8732):14-5.

50 - Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis* – a sexually transmissible agent ? *Lancet* 1996;347:1763.

51- Collectif. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance (2004). 2nd edition of WHO's 1970 publication Health aspects of biological and chemical weapons, OMS, Genève, 2004. Accédé le 02-02-2018 <http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/index.html>

52- Thakur SD, Kumar R, Thapliyal DC. Human brucellosis : review of an under-diagnosed animal transmitted disease. *J.Communit. Dis* 2002;34(4):287-301.

53 - Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH. *Zoonoses* . Oxford University Press, 1998

54 - Le Minor L, Véron M. *Bactériologie Médicale*, 1989. Flammarion Médecine-Sciences

55 - Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. *J.Travel Med* 2004;11:49-55.

56 - Garin-Bastuji B. *Brucella* spp., *In: Encyclopaedia of Dairy Sciences*, H. Roginski, J.W. Fuquay, P.F. Fox Eds, Academic Press, London, UK, 2002: 178-186

57-anonyme,2016,coursd'infectiologie

<https://www.google.dz/search?q=brucellose+univ.ency-education&oq=brucellose+univ.ency-chrome-mobile&ie=UTF-8>

58 - Corbel MJ. Brucellosis, an overview. *Emerg.Infect.Dis.* 1997;3:213-221.

- 59 - Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis : a retrospective evaluation of 480 patients. *Med.Mal.Inf.*2002;32:485-93.
- 60 - Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin.Infect.Dis.*2001;32:1172-7.
- 61- Collectif. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance (2004). 2nd edition of WHO's 1970 publication Health aspects of biological and chemical weapons, OMS, Genève, 2004. Accédé le 01/06/2006 <http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/index.html>
- 62- Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. *J.Travel Med* 2004;11:49-55.
- 63- Young E.J. 2002. *Brucella species (brucellosis). Antimicrobial therapy and vaccines.* Apple Tree Productions, New York.
- 64- Maurin M. et Brion J.-P. 2009. Brucellose. *In : Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses.* Éd. Elsevier Masson SAS, Paris.
- 65- Chakroun M. et Bouzouaia N. 2007. La brucellose : une zoonose toujours d'actualité. *Rev. Tun. Infectiol.,* 1(2) : 1-10.
- 66- Mailles A. et Vaillant V. 2007. Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire.
- 67-.....(22)
- 68- Begue P. 2005. Fiche technique : La vaccination. Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française.
- 69 - Skendros P. et Boura P. 2013. Immunity to brucellosis. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.,* 32(1) : 137-147.
- 70- Hansen W. et Ramuz M. *Brucella.* *In : Freney J., Renaud F., Hansen W. et Bollet C.* 2000. Précis de bactériologie clinique. Éd. ESKA, Paris. 1414-1423.
- 71- Carcelain G., Labalette M. et Radosavljevic M. 2011. Immunité adaptative : la réponse immunitaire.http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-14.-memoire-immunitaire.pdf (Consulté le).
- 72** - Brock T., Madigan M. et Martinko J. 2007. *Biologie des micro-organismes.* 11^e édition. Éd. Pearson, Paris.
- 73** -Batteux F., Garraud O., Prin L., Renaudineau Y. et Vallat L. 2011. Lymphocytes B : diversité,ontogénèse,différenciation et activation. http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-7.-lymphocytes-b.pdf (Consulté le 02-03-2018).
- 74** - Nicolas J. et Bosgiraud C. 2001. *Vaccins : préparation et règles d'utilisation.* *Collection Le Moniteur Internat.* 2^{ème} édition. Éd. Groupe Liaisons, Rueil-Malmaison.

- 75 - 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.
- 76 - Tialla D., Kone P., Kadja M.C., Kamga-Waladjo A., Dieng C.B., Ndoye N., Kouame K., Bakou S. et Akakpo A. 2014. Prévalence de la brucellose bovine et comportements à risque associés à cette zoonose dans la zone périurbaine de Dakar au Sénégal. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, 67(2) : 67-72.
- 77 - Hasanjani Roushan M.R. et Ebrahimpour S. 2015. Human brucellosis : An overview. *Caspian J. Intern Med.*, 6 (1) : 46-47.
- 78 - Boukary A., Saegerman C., Adehossi E., Matthys F., Vias G., Yenikoye A. et Thys E. 2014. La brucellose en Afrique subsaharienne. *Ann. Méd. Vét.*, 158 : 39-56.
- 79 - Dao S., Traore M., Sangho A., Dantoume K., Oumar A.A., Maiga M., Bougoudogo F. 2009. Séroprévalence de la brucellose humaine à Mopti, Mali. *Rev. Tuni. Infect.*, 2 : 24-26.
- 80 - Toma B., Andre-Fontaine G., Artois J.C. *et al.* 2008. Les Zoonoses infectieuses. Écoles Nationales Vétérinaires françaises. Mérial, Lyon.
- 81 - 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.
- 82- PHILIPPON A., GARIN-BASTUJI B. Brucella. Cours de Bactériologie, Faculté de Médecine de Cochin-Port-Royal, 2005. Site Internet – URL : <http://microbes-edu.org/professionnel/brucellavf.html>
- 83 - Anonyme(s). Brucellose ovine et caprine. *In* : Manuel terrestre de l'OIE, 2005 : 662-671.
- 84 - 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.
- 85 - ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécuritaire sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la survie de Brucella dans les produits laitiers. 2012.
- 86 - Anonymes. Brucellose bovine. *In* : Manuel terrestre de l'OIE, 2005 : 457-488
- 87 - GANIERE J.P. et anonymes. La brucellose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles Nationales Vétérinaires françaises, Mérial, Lyon, 2004.
- 88 –Anonyme,2018,carte de la wilaya de Guelma www.dcwguelma.dz.
- 89- Anonyme. <http://www.dcwguelma.dz/fr/index.php/10-menu-principal/44-situation-geographique> (Consulté le 15-04-2018).
- 90 - Anonyme. <https://fr.climate-data.org/location/3707/> (Consulté le15-04-2018).

- 91 - Philippon A. 2003. Cours de bactériologie médicale. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/brucella.html> (Consulté le 05/06/2018).
- 92- Tabet-derraz N.F. et Bestaoui S. 2017. Le nouveau profil épidémiologique de la brucellose humaine. *Méd. Mal. Infect.*, 47 (4) : S148.
- 93- Guezzuez 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.
- 94 - 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.
- 95- 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.
- 96 - Maurin M. 2005 . La Brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Méd. Mal. Infect.*, 35 : 6-16.

Résumé

L'investigation épidémiologique réalisée sur la brucellose au niveau de la Wilaya de Guelma, durant pour une période s'étalant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2017, a permis d'enregistrer 39 cas, notifiés à partir des différents établissements hospitaliers de la Wilaya, entre autre ceux de Medjez Amar, Djebela, Nechmaya, Ain Sandal, Bouchegouf, Oued Zenati et Bouati Mahmoud. Cependant, 26 patients provenaient principalement de la Daïra de Guelma.

Par ailleurs, 10 cas ont été déclarés pendant l'année 2016, alors que les 29 autres cas de brucellose été signalés durant l'année 2017. Parmi cette totalité notifiée, notre étude nous a permis de constater que 82 % des cas ont été considérés comme cas certains, alors que le reste, soit 18 %, ont été déclarés comme cas probables.

La brucellose touche aussi bien les hommes que les femmes, mais avec une dominance masculine d'où nous avons mis en évidence que 32 patients étaient des hommes, alors que les femmes ne sont représentées que par 7 cas, seulement.

Du point de vue symptomatologie clinique, nous avons noté que l'infection se caractérisait, principalement, par une fréquence de la fièvre chez 29 patients, les myalgies chez 25 patients suivies par les suées nocturnes chez 23 patients. D'autres symptômes, dont l'anorexie, focalisation de l'infection, amaigrissement et la dépression, ont été, également, remarqués mais avec des observations minimales.

La brucellose est une infection qui peut être en accroissement et qui doit être sous un suivie d'un caractère rigoureux.

Mots clés : Brucellose, infection, zoocénose, investigation, Guelma

Abstract

The epidemiological investigation carried out on brucellosis in the Wilaya of Guelma, during a period stretching from January 1, 2016 to December 31, 2017, recorded 39 cases, reported from the various hospitals in the Wilaya, among others, those of Medjez Amar, Djebela, Nechmaya, Ain Sandal, Bouchegouf, Oued Zenati and Bouati Mahmoud. However, 26 patients came mainly from the Guelma Daïra.

Otherwise, 10 cases were reported during 2016, while the other 29 cases of brucellosis were reported during the year 2017. Of this totality notified, our study showed us that 82% of cases were considered as a certain case, while the remaining 18% were declared as probable cases.

Brucellosis affects men as well as women, but with male dominance, from which we have shown that 32 patients were men, whereas women are represented by only 7 cases.

From a clinical symptomatology point of view, we noted that the infection was characterized, predominately, by a fever frequency in 29 patients, myalgia in 25 patients followed by night sweats in 23 patients. Other symptoms, including anorexia, focal infection, weight loss and depression, were also noted but with minimal observations.

Brucellosis is an infection that can be increased and must be followed by a rigorous character.

Keywords : Brucellosis, infection, zoonosis, investigation, Guelma

ملخص

التحقيق الوبائي الذي أجري على داء البروسيلات في ولاية قالمة خلال الفترة من 1 جانفي 2016 إلى 31 ديسمبر 2017 ،

تم تسجيل 39 حالة ، من طرف مختلف مستشفيات الولاية ، من بينها مستشفى مجاز عمار ، جبالا ، النشماية ، عين صندل ، بوشقوف ، واد زناتي وبوعاتي محمود. علما بان 26 حالة سجلت في دائرة قالمة.

تم تسجيل 10 حالات خلال عام 2016 ، بينما تم الإبلاغ عن 29 حالة متبقية من داء البروسيلات خلال عام 2017. من هذا المجموع الذي تم تسجيله ، وجدت دراستنا أن 82% من الحالات تم اعتبارها حالات أكيدة ، في حين 18 % المتبقية كحالات محتملة. يؤثر داء البروسيلات على كل من الرجال والنساء ، ولكن مع هيمنة ذكرية حيث وجدنا أن 32 مريضا كانوا من الرجال ، و 7 فقط من النساء.

بالنسبة للأعراض، لاحظنا أن العدوى وصفت أساسا من خلال تردد الحمى عند 29 مريضا، ألم عضلي عند 25 مريضا تليها تعرق ليلي عند 23 مريضا. الأعراض الأخرى ، بما في ذلك فقدان الشهية ، والاكنتاب ، وجدت في حالات قليلة فقط. الحمى المالطية هي عدوى يمكن أن تنتشر تدريجيا ويجب الوقاية منها بطرق صارمة.

الكلمات الرئيسية : الحمى المالطية ، والعدوى ، التحقيق ، قالمة