

N° d'Ordre:

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie –Immunologie

Intitulé du thème :

**Etude épidémiologique sur la brucellose humaine transmise par
les vaches dans la wilaya de Sidi Bel Abbès**

Présenté par : **Mr** KHEFOUS HABIB

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : **Mr** HARIR Nouria (Professeur/ UDL/SBA)

Examineur : **Mme** ZEMRI Khalida (M.C.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mr** GUNAOUI KHeira (M.C.B/ UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »



Remerciement

*Je tiens à remercier vivement mon encadrante **Dr. GUNAOUI Kheira** pour son soutien, son aide, ses orientations, sa confiance et sa patience qu'ils ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.*

*Je remercie vivement l'équipe scientifique, **Pr HARIR NORIA** présidente de ce jury et responsable du parcours ainsi que l'examinatrice de ce travail. **Dr ZEMRI Khalida***

Enfin, j'exprime également mes amples remerciements à mes collègues, ainsi que tous mes amis, qu'ils trouvent ici l'expression de mon amitié et sympathie.

Dédicace

*Je dédie ce mémoire, A **mes chers parents**, pour leur patience, leur amour, leur soutien, et leurs encouragements.*

*Et surtout **ma femme**.*

*A mes chers enfants **Joud** et **Wassim***

*A mes **chers frères** et **chères sœurs***

*A tous **mes amis** et toute personne qui ont contribué à la réalisation de ce travail.*

Résumé

La brucellose, est une zoonose due à des bactéries du genre *Brucella*. Cette maladie est très répandue dans le monde et qui elle pose de graves problèmes de santé publique.

L'objectif de notre étude est d'enquêter sur la contamination humaine par la brucellose animale durant les six dernières années de 2015 au 2020.

Nous avons remarqué que la population la plus touchée est celle des jeunes adultes de 20 à 40 ans et les adultes de 40 à 60 ans avec une moyenne de 75% au cours des six années, le sexe masculin est prédominant (70% en moyenne). Nous avons observé aussi que le personnel du laboratoire risque le plus la contamination, qui se fait généralement pendant le dépistage (42%) et s'ensuit ceux qui travaille en contact avec des animaux, tel que les éleveurs, les vétérinaires et les personnes qui vende de la viande ou du lait. Cependant les 95% des patients ont témoigné avoir consommé du lait non pasteurisé.

Malgré qu'il y a une diminution du nombre de cas durant les trois dernières années dû au programme national de lutte contre la brucellose animale, mais le chiffre reste toujours inquiétant, d'où la nécessité de revoir ce programme et de suivre son application auprès des éleveurs.

Mots clés : Brucellose, contamination, Etude rétrospective, enquête.

Abstract

Brucellosis is a zoonosis caused by bacteria of the genus *Brucella*. This disease is widely responded to in the world; it poses serious public health problems.

The objective of our study is to investigate human contamination with animal brucellosis during the last six years from 2015 to 2020.

We have noticed that the most affected population is that of young adults from 20 to 40 years old and adults from 40 to 60 years old with an average of 75% for the six years, the male sex is predominant (70% on average). We also observed that laboratory staff are most at risk of contamination during screening (42%) and subsequently those who work in contact with animals, such as breeders, and veterinarians or people who sell drug, meat or milk. However, 95% of the patients testified to having consumed unpasteurized milk.

Although there has been a decrease in the number of cases during the last three years due to the national animal brucellosis control program, but the figure is still worrying, hence the need to review this program and monitor its application with breeders.

Keywords: Brucellosis, contamination, Retrospective study, investigation.

ملخص

الحمى المالطية هو مرض حيواني المنشأ تسببه بكتيريا من جنس البروسيلا. يتم الاستجابة لهذا المرض على نطاق واسع في العالم، فهو يسبب مشاكل صحية عامة خطيرة. الهدف من دراستنا هو التحقيق في تلوث الإنسان بداء البروسيلا الحيواني خلال السنوات الست الماضية من 2015 إلى 2020.

لقد لاحظنا أن السكان الأكثر تضرراً هم الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و40 عامًا والبالغين من 40 إلى 60 عامًا بمتوسط 75٪ للسنوات الستة، والجنس الذكري هو الغالب (70٪ في المتوسط). لاحظنا أيضاً أن العاملين في المختبر هم الأكثر عرضة للتلوث أثناء الفحص (42٪) ومن ثم أولئك الذين يعملون على اتصال مع الحيوانات، مثل المربين والأطباء البيطريين أو الأشخاص الذين يبيعون المخدرات أو اللحوم أو الحليب. ومع ذلك، شهد 95٪ من المرضى استهلاك الحليب غير المبستر. على الرغم من حدوث انخفاض في عدد الحالات خلال السنوات الثلاث الماضية بسبب البرنامج الوطني لمكافحة داء البروسيلات الحيوانية، إلا أن الرقم لا يزال مقلقاً، ومن هنا تأتي الحاجة إلى مراجعة هذا البرنامج ومراقبة تطبيقه مع المربين.

الكلمات المفتاحية: الحمى المالطية، التلوث، الدراسة بأثر رجعي، الاستقصاء.

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : La situation mondiale de la brucellose bovine de janvier à juin 2005	06
Figure I.2 : Brucellose : Prévalence chez les ruminants domestiques.....	06
Figure I.3 : Prévalence de B. suis chez les suidés domestiques& sauvages	06
Figure I.4 : action des antibiotiques sur Brucella.....	12
Figure II.1 : Différenciation des espèces de Brucella par bactériophages.....	18
Figure II.2 : Brucella vue en microscope électronique.....	19
Figure II.3 : Brucella vue en microscope optique	20
Figure II.4 : Représentation schématique des Brucella	21
Figure II.5 : Milieu liquide (léger trouble)	23
Figure II.6: Milieu solide	24
Figure II.7 : Tests biochimiques utilisés pour l'identification de Brucella	25
Figure II.8 : Colonies S/R colorées -technique colorimétrique White et Wilson	28
Figure II.9 : Dans l'exemple d'identification moléculaire	29
Figure II.10 : Lysotypie par les bactériophages	31
Figure III.1 : Carte de Sidi Bel Abbas	34
Figure III.2 : Répartition de brucellose par tranche d'âge durant l'année 2015 & 2020.....	36
Figure III.3 : Distribution selon le sexe des malades durant l'année 2015 & 2020.....	37
Figure III.4 : Distribution des cas confirmés selon les mois de l'année 2020.....	28
Figure III.5: Répartition des malades atteints de brucellose selon leur profession.....	39
Figure III.6 : Répartition des patients selon le mode de contamination.....	39
Figure III.7 : Fréquence évolutive de la brucellose durant les années 2015 & 2020.....	40

Sommaire

Remerciement	iii
Dédicace.....	iv
Résumé	v
Liste des figures	viii
Sommaire	ix
INTRODUCTION	01
Partie I : Etude Bibliographique	
Chapitre I. Généralité sur la brucellose	03
Chapitre II. Les agents causales de la brucellose	16
Partie II : Etude Expérimentale	
I. Patients et méthodes	32
II. Résultats et discussion.....	33
Conclusion	41
Références bibliographiques	42

INTRODUCTION

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

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, à déclaration obligatoire, (décret n 02 – 302 du 28 .09.02), commune à l’Homme et à de nombreuses espèces animales, elle est due à des bactéries du genre *Brucella*. Elle se définit, chez l’animal, comme une maladie d’évolution aiguë ou chronique affectant principalement les organes de la reproduction et dont la manifestation clinique la plus fréquente est l’avortement. Sa répartition géographique est mondiale et de multiples espèces animales (ruminants, suidés, carnivores, rongeurs, etc.) peuvent être infectées naturellement. Les répercussions économiques de cette maladie sont considérables (avortements, stérilités, pertes en lait, ...)

Cette maladie fébrile à évolution septicémique se manifeste par divers symptômes (douleur ; frissons ; céphalée ; amaigrissement) elle est liée à un caractère invasif et à la libération d’endotoxine pyogène. L’incubation varie de 1 à 3 semaine, la maladie et la convalescence sont longues. Les brucelles peuvent être transmises par les viandes, lait crue, fromage et les aliments carnés.

En Algérie, la brucellose sévit depuis le début du 19^{ème} 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.

Le plan de travail de ce mémoire se divise en deux parties :

Partie bibliographique nous donnons un aperçu général sur la brucellose, sa définition, sa transmission, son diagnostic ainsi que le traitement et la prophylaxie ainsi que les différents agents causant cette infection.

Partie pratique dans laquelle nous allons traiter les données épidémiologiques extraites des dossiers des patients contaminés, nous allons exposer et discuter les différents résultats obtenus, nous achevons notre étude par une conclusion.

Partie I

Etude bibliographique

I.1 DEFINITION

La brucellose est une anthroponose, connue sous le nom de fièvre de malte ou mélitococcie, est une maladie contagieuse des animaux d'élevage ayant un impact économique important. C'est une maladie classique, infectieuse, commune à l'homme et à de nombreuses espèces animales, causée par une bactérie du genre *Brucella*. La maladie touche les bovins, les porcs, les ovins et les caprins, les équines, les camélidés et les chiens. Elle peut également atteindre d'autres ruminants, certains mammifères marins et l'homme. Elle se définit chez l'animal comme une maladie d'évolution chronique, elle touche principalement les organes de la reproduction, la manifestation la plus importante est l'avortement. Bruce est le médecin qui a isolé le germe dans la rate d'un soldat malade.

I.2 HISTORIQUE

La maladie fut d'abord individualisée, à la suite des travaux cliniques de Marston, à Malte en 1863. De nombreux cas de contamination parmi la garnison anglaise, consommatrice de lait de chèvre, suscitérent les mémorables recherches de la commission instituée pour l'étude de cette fièvre. En 1887, BRUCE, médecin militaire à MALTE, isole de la rate de quatre soldats britanniques décédés d'une "Fièvre de Malte", décrite aussi sous le nom de « fièvre ondulante », "fièvre méditerranéenne" ou "méritococcie". La bactérie responsable qu'il nomme plus tard "*Micrococcus melitensis*" Dix ans plus tard, WRIGHT mit au point une méthode de diagnostic biologique par séro-agglutination. Enfin, en 1905, Zammit établit le rôle de la chèvre comme réservoir animal. L'origine de la contamination humaine reste néanmoins obscure jusqu'aux travaux de ZAMMIT et HORROCKS qui ont découverts la présence de la bactérie dans le lait de chèvres apparemment saines et ont ainsi établis le rôle de ces animaux en tant que source de contagiosité.

En 1897, BANG et STRIBOLT, au Danemark, ont étudié espèces bovine une maladie nommée "Avortement épizootique" es se basant sur l'isolement à partir des avortons, l'agent causale *Bacterium abortus* (bacille d'avortement) ou bacille de BANG. Après la découverte, par le vétérinaire danois BANG (1897), d'un bacille responsable d'avortement épizootique des bovidés, MISS EVANS (1918), aux États-Unis, établit l'identité de ce microbe avec le *Micrococcus melitensis* de Bruce. Enfin Traum, aux États-Unis, isola chez la truie une troisième variété ALICE EVANS montre en 1918 les similitudes entre *Micrococcus melitensis* (BRUCE) et *Bacterium abortus* (BANG). Ses travaux sont confirmés en 1920 par MEYER et SHAW en proposant la création du genre *Brucella* avec deux espèces *melitensis* et *abortus*. Le bacille isolé par TRAUM est individualisé en 1929 sous le nom de *Brucella suis* par HUDDLESON.

D'autres espèces seront identifiées par la suite: - *Brucella ovis*, en 1953, par BUDDLE et BOYES en Nouvelle-Zélande, comme l'agent de « l'Epididymite contagieuse du bélier »; - *Brucella neotomae* en 1957, par STOENNER et LACKMAN chez des petits rongeurs muridés (*Neotoma lepida*) des régions désertiques de l'Utah aux Etats-Unis; - Enfin, *Brucella canis*, en 1968, par CARMICHAEL et BRUNER responsable d'avortements contagieux dans l'espèce canine. (Cité par ALTON, G.G et al 1984) L'existence de la brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle. En effet, les premières descriptions de la maladie ont été faites par Cochez en 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, puis en 1899 par LEGRAIN dans la vallée de la Soummam -Au début du 20ème siècle, elle fut reconnue par Brault, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par Gillot. Ainsi, elle fût révélée en premier chez l'homme. Suite à ces observations, des recherches furent instituées en 1907 sur des élevages caprins par Sergent et collaborateurs à Alger et Oran. Ces études révélèrent l'infection non seulement des caprins mais aussi des autres animaux domestiques. Le taux était élevé dans les élevages comprenant des chèvres maltaises. A l'issue de ces travaux, le gouverneur général de l'Algérie pris un arrêté interdisant l'importation de caprins et bovins provenant de Malte (le berceau de la brucellose) Ceci fût les premières mesures prophylactiques prises contre la brucellose, en Algérie. Plusieurs travaux de recherche furent entrepris de 1911 à 1956 confirmant la présence de la brucellose à l'Ouest(Oran), au Centre (Alger), à l'Est (Constantine) et même au Sud (Hoggar), Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et vaches maltaises au nord; d'autres expliquent l'introduction de la maladie à l'ouest du pays par les caravanes marocaines. En 1940, Mignot affirma que l'existence de cette maladie dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes. (10)

□ En Algérie : Un long silence épidémiologique a été observé pendant plusieurs années jusqu'à l'apparition d'une poussée épidémique de Brucellose en 1984 à Ghardaia dans le sud Algérien avec plus de 600 cas cliniques dont 248 confirmés par la sérologie à l'institut Pasteur d'Alger. Un travail mené dans le cadre d'une enquête, montre que la brucellose est loin d'être une infection localisée ou sporadique comme le laissait supposer les rares données bibliographiques. Ainsi donc, dans notre pays la brucellose animale n'a été recherchée que lorsque l'homme en a été le révélateur. En effet, le foyer de Ghardaia incita à une enquête épidémiologique à l'échelle nationale effectuée par la collaboration étroite entre les services Médicaux et Vétérinaires. □ Ce travail a été réalisé par un groupe constitué de médecins et de

vétérinaires avec le soutien technique du laboratoire vétérinaire régionale de Tlemcen équipé pour le diagnostic sérologique et bactériologique. (BOUDILMiB, BENHABYLES, 1991).

I.3 EPIDIMIOLOGIE

I.3.1 Répartition géographique

La brucellose est une anthroponose a distribution mondiale à prédominance pour les pays de la méditerranée, en plus de ces derniers l'Asie de l'ouest, quelques régions d'Afrique et d'Amérique latine représentent des zones endémiques. En Europe, seule l'Islande a toujours été indemne. CHYPRE, DANEMARK, FINLANDE, NORVEGE ; SUEDE, SUISSE ET SLOVAQUIE sont indemnes depuis environ 10 ans. En France le nombre de cas humains déclarés chaque année est faible (moins de 100 cas). Fréquence liée à la densité des troupeaux d'herbivores ruminants.

- La brucellose est de répartition mondiale avec la notion de prédominance pour le bassin méditerranéen, ou encore l'Asie de l'Ouest...
- Très peu de pays échappent à la maladie et ceux qui paraissent indemnes sont en réalité le plus souvent ceux où la maladie n'a pas été recherchée, exception étant faite pour les rares pays où une éradication stricte et bien conduite à éliminer la brucellose.
- La répartition des principales espèces de brucellose et de leurs biotypes n'est pas strictement liée à des aires géographiques bien définies. Dans la plupart des régions du monde, les trois principales espèces de brucella sont retrouvées. Toutefois quelques traits dominants peuvent être dégagés. C'est ainsi que *Babortus* domine nettement en Afrique, excepté l'Afrique du nord, bien que *B melitensis* soit également présent. En Europe, c'est également *B. abortus* qui domine, excepté dans les pays méditerranéens, tandis que l'Europe centrale est marquée par la présence de *B. suis*. Tous les pays méditerranéens, africains, asiatiques et européens, sont infectés essentiellement par *B. melitensis* dans le sud méditerranéen et *B. abortus* dans le reste des pays, c'est encore *B. abortus* qui domine aux côtés des autres espèces, en Asie et en Amérique du nord. *B. Suis* a paru longtemps cantonnée en Australie, mais depuis plusieurs années elle atteint divers pays du monde, son extension étant liée aux échanges économiques de mouton [1].

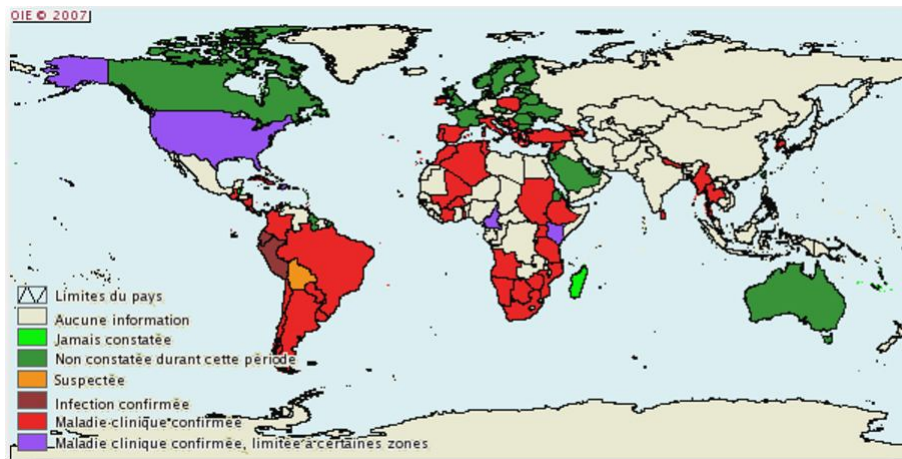


Figure I.1 : La situation mondiale de la brucellose bovine de janvier à juin 2005 (OIE, 2005)
(Répartition géographique et fréquence).

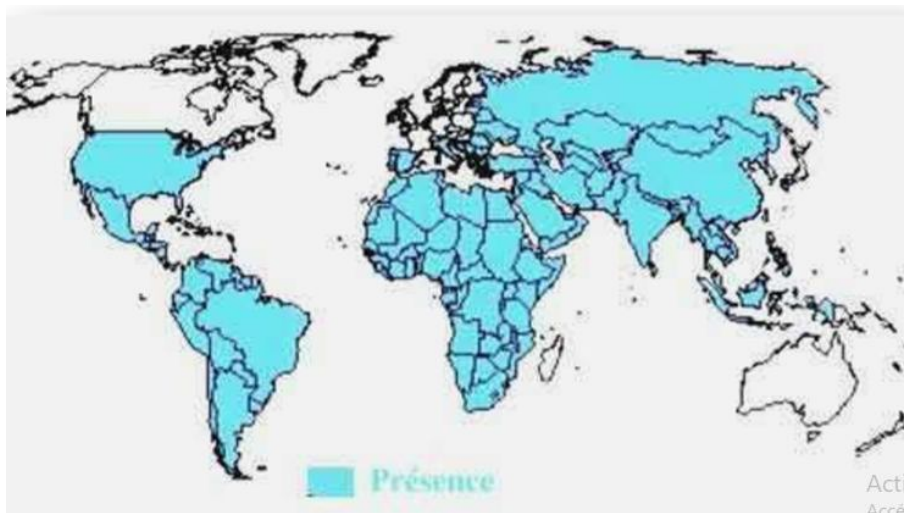


Figure I.2 : Brucellose : Prévalence chez les ruminants domestiques [2].

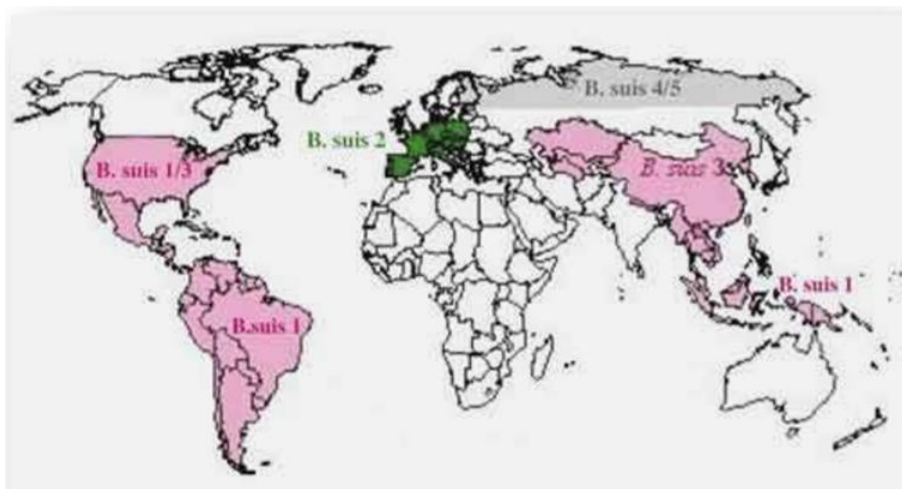


Figure I.3 : Prévalence de *B. suis* chez les suidés domestiques et sauvages selon le biovar [2].

I.3.2. Epidémiologie descriptive

A. Indicateurs directes

Autre fois la brucellose n'était pas une maladie à déclaration obligatoire ce fut l'âge d'or de cette anthroponose.

Dans les années cinquante l'infection à *Brucella abortus* atteignait 10,20 jusqu'à 30% des bestiaux dans de nombreux pays d'Europe et certain pays d'Amérique du sud, en USA 16% des troupeaux ont été touchés [3]. En 1968 la France enregistre un taux alarmant, 50% du cheptel français ont été infectés. Parallèlement à l'infection animale, l'humain se contamine, on a enregistré en 1951 au Canada 189 cas, le Pérou 373, Irak 21, la Grèce 181 et le Maroc 34 cas, ces chiffres montrent l'ampleur des pertes économiques et les répercussions sur la santé humaine ce qui a poussé la plupart des pays à réglementer cette maladie que ce soit sur le plan animal ou humain et mettre en place des moyens prophylactiques adéquats afin d'éradiquer la maladie. Les programmes de contrôle et d'éradication de la brucellose animale (bovin surtout) réduisent de façon sensible l'incidence de la maladie chez l'homme. Par exemple aux USA, 6321 cas furent rapportés en 1947, tandis que dans la période 1972-1982, la moyenne annuelle était de 224 cas [4].

Au Danemark, alors qu'environ 500 cas par an ont été signalés de 1931 à 1939 la brucellose humaine avait disparu en 1962, résultat de l'éradication de l'infection chez l'animal [4].

Le nombre de cas déclarés est en constante diminution depuis 1978 et il est désormais très faible (en France 27 cas de brucellose humaine ont été déclarés en 2001, soit 0,04 cas/100.000 hab., contre près de 900, vingt ans plutôt), comparé à celui rapporté dans les pays d'Europe du sud (Espagne : 4 cas/100 000, Grèce : 20/100 000, Italie : 3/100 000, Portugal : 10/100 000) ou au Proche-Orient (30/100 000 en Iran par exemple) [3].

Mais la maladie existe encore, L'OMS estime l'incidence à 500 000 cas par an, la maladie est devenue spécifique pour la région du bassin méditerranéen et les pays pauvres. L'Algérie, de par sa situation géographique, se trouve également touchée, mais les taux d'infection enregistrés ne reflètent pas la morbidité réelle. Au cours de ces dernières années, on assiste à une véritable recrudescence de l'incidence de la maladie humaine et animale. En 1986, la première enquête séro-épidémiologique dans dix-huit domaines agricoles de la wilaya de Sétif avait retrouvé 6,8 % de séropositivité chez le personnel exposé [5]. A Boussaâda la brucellose sévissait à l'état endémique, et en avril 1995 on note une recrudescence de la brucellose dans la population générale. Les brucelloses bovine et caprine font l'objet d'un programme national de

lutte depuis 1995 [6]. Bien que ce programme, basé sur une prophylaxie sanitaire, a permis indéniablement une baisse de l'incidence de la maladie chez l'animal et chez l'homme, la conduite de la prophylaxie sanitaire chez les petits ruminants dans la pratique reste difficile vu le mode d'élevage semi intensif à extensif.

Une enquête par sondage a été conduite en collaboration avec l'Organisation Mondiale de l'Agriculture et des Aliments (FAO) au cours de l'année 2000. L'analyse des données de l'enquête a révélé que la prévalence de la brucellose des petits ruminants au niveau des wilayas à forte densité d'élevage est égale à 5,2 % plus ou moins 0,8 %. L'évolution de la brucellose bovine a connu une certaine amélioration. Le taux d'infection moyen est passé de 0,89 % en 2003 à 0,70 % en 2004. Le dépistage a permis de toucher 98 626 bovins, et de détecter 748 cas positifs répartis sur 499 foyers [7]. Pour la brucellose caprine, le taux d'infection moyen est passé à 4,97 % pour 2004 contre 5,34 % enregistré au cours de l'année 2003. Sur 43 174 caprins ayant subi un dépistage, 2168 ont été reconnus positifs.

La survenue d'épidémies de brucellose au sein de la population urbaine a mis en évidence le risque auquel la population générale est exposée, contrairement à la situation Epidémiologique dans les pays développés, où la maladie touche un certain groupe de population professionnellement exposée.

La brucellose constitue, aux cours de ces deux dernières décennies, un problème de santé publique préoccupant en Algérie.

B. Indicateurs indirectes :

B.1. Coût de la maladie humaine :

La maladie peut entraîner des cas de mortalité ; le plus souvent elle se traduit par un état débilitant aigu ou chronique ayant des conséquences sévères sur le développement économique et social. Le coût de la brucellose humaine a été estimé en Espagne sur 1 000 patients atteints de la maladie. Les résultats suivants ont été rapportés : le coût moyen direct par patient pour une durée d'hospitalisation moyenne de 13 jours est de 2 500 dollars, la moyenne d'absence au travail est de 102 jours ; le tout entraînant un coût global de 8 000 dollars par patient [8]. En Algérie, en ne prenant en compte que les cas aigus septicémiques, nécessitant en moyenne 7 jours d'hospitalisation et 45 jours de soins à domicile, on a estimé le coût direct d'un cas de brucellose humaine à 12000 DA (sans compter le coût indirect) ; Les cas déclarés au cours de l'année 1990 ont coûté entre 7,2 et 12 millions de dinars algériens [6].

B.2. Coût de la maladie animale

Les pertes économiques sont directement liées à la prévalence de la maladie dans le troupeau. En Afrique de l'Ouest, il a été rapporté que, lorsque la brucellose bovine affecte environ 30 % des vaches, le rendement économique du troupeau est réduit de 5,8 %. [9]

En république Tchèque avant l'éradication de la maladie les pertes économiques Imputables à la brucellose se chiffraient annuellement à quelque 20 millions de dollars. L'éradication avait permis d'éviter des pertes d'environ 700 millions de dollars. [10]

En Amérique latine les pertes dues à la brucellose bovine sont approximativement de 600 millions de dollars. [4]

L'étude du rapport coût-bénéfice d'un programme de prophylaxie basé sur la seule vaccination des génisses au moyen du vaccin B19, en Turquie, a dégagé un ratio de 6,77 sur une période de vingt ans. [11]

Le programme national pour l'éradication de la brucellose en Nouvelle-Zélande a permis de récupérer 10,3 % du manque à gagner qui était dû aux pertes en lait, aux réformes pour cause de brucellose et aux contraintes commerciales avant la mise en place du programme [12].

Durant la phase intensive d'éradication de la brucellose à Chypre, de 1973 à 1977, on a constaté une diminution de 70 % des pertes associées à la maladie dans le sud de l'île ; néanmoins, pour obtenir l'éradication définitive de la maladie de la totalité du pays, le programme a dû être maintenu jusqu'en 1989 [13].

I.3.3 Epidémiologie analytique

a) Source de l'agent pathogène

✓ Contamination entre les Animaux de la même espèce

Tout sujet infecté malade ou apparemment sain constitue une source potentielle de brucella et peut rester porteur de germes pendant son existence. La contagiosité des sujets infectés est toutefois variable et souvent intermittente, elle est importante en période de reproduction et la période la plus dangereuse correspond à la vidange de l'utérus.

✓ Contamination inter espèces

Brucella n'a pas un hôte spécifique mais un hôte préférentiel.

b) Matières virulentes**✓ Contenu de l'utérus gravide et sécrétions vaginales**

En raison du tropisme génital des Brucella, les sécrétions vaginales peuvent représenter une matière virulente importante surtout dans la période qui précède et qui suit un avortement ou une mise bas chez la femelle infectée, la chèvre par exemple, peut excréter le germe 6 à 7 semaines après. L'agent infectieux peut être également isolé dans les sécrétions vaginales de certaines femelles en période d'œstrus [14].

✓ Sperme

Le sperme est infectant dès les tous premiers stades de la maladie. L'excrétion des Brucella dans le sperme est très variable d'une espèce à l'autre, elle est fréquente et importante en particulier chez les petits ruminants et suidés (bélier infecté par B.ovis excrète le germe plus de quatre ans ,75% des verrats éliminent le germe dans l'éjaculat) ce rôle possible du mâle impose donc une surveillance stricte dans le cadre de la monte et de l'insémination artificielle. [14]

✓ Colostrum et lait

Historiquement, les brucellas ont été isolées pour la première fois à partir du lait de chèvre à Malte. Le colostrum et le lait des femelles infectées en contiennent fréquemment : ainsi 20 à 60 p. cent des vaches sérologiquement positives sans symptômes, éliminent le germe dans le colostrum et le lait et ce taux s'élève à 70-80 p. cent après un avortement. Cette sécrétion est discrète ou importante (elle peut atteindre une concentration de 1000 bactéries par ml dans les jours qui suivent la mise bas) intermittente ou continue. Quant aux veaux nés de femelles infectées, ils deviennent séropositifs. [15]

✓ Urine

L'urine peut être contaminée par les sécrétions vaginales virulentes et devenir une source de contamination. [16]

✓ Autres

Les hygromas brucelliques peuvent contenir de grandes quantités de germes. Cependant, ils ne semblent pas participer à la diffusion de la maladie, parfois dans les fèces [17].

Remarque : les matières virulentes internes, c'est-à-dire, viscères en période de brucellose aiguë, sang en phase de bactériémie, voire les viandes, ne jouent de rôle éventuel que dans la contamination humaine.

I.3.4. Résistance de Brucella dans le milieu extérieur

Les Brucella résistent plusieurs semaines à plusieurs mois dans les matières virulentes ainsi que dans le milieu extérieur (matériel, pâturage, point d'eau, lisier) (voir tableau ci-dessus).

I.3.4.1. Résistance aux agents physiques

Elle est assez marquée pour les divers agents extérieurs, exception faite pour la lumière solaire directe et à la chaleur au-delà de 55°C, les brucellas résistent bien à la dessiccation (milieu riche en protéine, poussières, sol) et survivent à basse température et notamment à la congélation. La lumière solaire stérilise en quelques heures, et la chaleur agit rapidement : elle tue en deux heures à 55°C, en 10 à 15 mn à 60°C, en revanche, le froid et l'humidité assurent une longue conservation aux exsudats et produit virulents, même s'ils séjournent hors de l'organisme [18].

I.3.4.2. Résistance aux agents chimiques

La plupart des désinfectants (phénol 10g/l, formaldéhyde, xylène 1 ml/l) sont actifs sur des suspensions aqueuses de brucella à l'exception des ammoniums quaternaires pour les décontaminations de la peau, les désinfectants usuels sont actifs. Les solutions de phénol substitué sont les plus efficaces et à un moindre degré, les solutions diluées d'hypochlorite, l'éthanol, l'isopropanol ou les iodophores Un PH bas permet aussi leur inactivation : la fermentation est aussi suffisante pour obtenir la destruction des brucellas dans les produits laitiers ; on estime toutefois à au moins trois mois la période de maturation nécessaire pour éliminer de façon certaine tout risque de persistance de ces germes dans un fromage non cuit [14].

I.3.4.4. Action des antibiotiques

In vitro les brucellas sont sensibles à de nombreux antibiotiques. En fait, in vivo leur multiplication intracellulaire et leur persistance durant de longues périodes à l'intérieur des cellules macrophagiques limitent les antibiotiques actifs à ceux ayant une bonne pénétration cellulaire (groupe des tétracyclines par exemple) [19].



Figure I.4 : action des antibiotiques sur *Brucella* (TET : tétracycline, RIF : Rifampicine) [20]

I.3.5. Mode de transmission

I.3.5. 1. Transmission Verticale

Elle peut se réaliser in utero, à titre indicatif chez les bovins on assiste à la naissance d'un veau Viable mais infecte. Lors de passage du nouveau-né dans la filière pelvienne : le jeune, né d'une femelle brucellique peut représenter un danger lorsqu'il est utilisé pour le repeuplement [14].

I.3.5.2. Transmission directe

A la faveur de contacts directs entre individus infectés et individus sains tels que cohabitation (notamment en période de mise bas), ingestion du lait virulent qui est un mode de contamination fréquent du jeune, la contamination vénérienne par le mâle peut jouer le rôle de réservoir excréteur l'agent infectieux avec les conséquences en matière de risque de transmission naturelle ou via l'insémination artificielle [21].

I.3.5.3. Transmission indirecte

Elle se réalise par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments, eaux, matériels divers (matériel de vêlage) contaminés. Certains animaux (chiens ou oiseaux) déplaçant des débris de placenta.

I.3.6. Voies de pénétration

I.3.6.1. Voie cutanée

Les *Brucella* peuvent traverser la peau saine et à plus forte raison la peau excoriée. Il s'agit d'une voie de pénétration importante, d'une part chez l'animal ou le germe pénètre surtout au niveau de la peau des membres postérieurs, périnée, mamelle, souvent irrités par les contacts répétés avec la litière, l'urine et les fèces [21].

I.3.6.2. Voie digestive

C'est la voie de pénétration la plus importante chez les animaux entretenus dans le milieu extérieur par Ingestion d'aliments ou de boissons souillés par les matières virulentes, ainsi que le léchage des avortons et des produits d'avortement [21].

I.3.6.3. Voie conjonctivale

L'instillation de 1 à 3 gouttes de culture est infectante et susceptible de provoquer l'avortement chez la vache. [22]

I.3.6.4. Voie respiratoire

Cette porte d'entrée est importante dans les locaux d'élevage où les animaux inhalent, soit des véritables aérosols infectieux (en période de mise bas), soit des micro particules virulentes mise en suspension dans l'air lors d'un changement de litière, transhumance [21].

I.3.6.5. Voie vénérienne

La contamination sexuelle par le male éliminateur de *Brucella* n'est pas à négliger. Elle peut devenir importante par l'emploi, lors de l'insémination artificielle d'un sperme contaminé.

I.3.7. Epidémiologie synthétique

Les échanges commerciaux, le prêt de reproducteurs et transhumance (ovins et caprins) : constitues le moyen d'introduction d'animaux infectés inapparent dans un cheptel indemne. Les contaminations du voisinage jouent un rôle très important dans l'infection des animaux, la propagation et la persistance du germe. Le repeuplement par des animaux issus de mère brucellique entretien la présence du germe dans le cheptel et sa dissémination. Seules quelques espèces interviennent de façon prépondérante dans le cycle épidémiologique de la maladie : ce sont celles qui permettent une localisation génital de l'agent infectieux, c'est à dire bovin, petit ruminant, suidés, lièvres et chien (*B.canis*). Les animaux sauvages peuvent avoir un rôle déterminant dans la contamination, le meilleur exemple est la contamination du porc à partir du lièvre (*B. suis* biotype 2) la source de contagion la plus dangereuse est représentée par les femelles. L'évolution de la maladie est sous deux formes brucellose lente (sans symptômes) et la brucellose clinique qui se manifeste par des avortements. L'incidence de la brucellose maladie peut s'élever selon un pic saisonnier correspondant à la période des mises bas (vêlage, agnelage). La brucellose est une maladie d'aspect enzootique qui s'incruste dans les cheptels infectés. Elle peut prendre un aspect épizootique à la suite de la contamination d'un cheptel initialement indemne (flambée d'avortement « avortement épizootique des bovins »). La brucellose est une affection de répartition mondiale mais particulièrement active dans certains

foyers tels que le bassin méditerranéen et l'Argentine. Cette affection est essentiellement rurale : lorsqu'elle se manifeste chez des citadins, elle a le plus souvent été contractée à la campagne dans des régions d'élevage où la maladie humaine sévit sur mode sporadique ou, plus rarement, endémique (quelque cas groupés autour d'une même source de contamination), le tout sur un fond d'enzootie connu ou méconnu. Dans ce dernier cas l'affection humaine peut être le révélateur d'une situation enzootique.

I.3.8. Symptomatologie

I.3.8.1. Chez l'animal

La maladie est souvent inapparente mais donne lieu à des atteintes de l'appareil génital avec avortement chez les femelles et lésions testiculaires chez les mâles. Il existe des formes latentes dans lesquelles les animaux excrètent la bactérie dans le lait.

I.3.8.2. Chez l'Homme

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

a) Incubation

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

b) La primo-invasion

Cette phase est aussi appelée brucellose aiguë, infection généralisée avec état septicémique ou fièvre sudoro-algique. Elle correspond à la dissémination par voie sanguine du germe vers d'autres ganglions lymphatiques et vers les organes du système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle osseuse, organes génitaux...) où leur position intracellulaire dans les globules blancs les met relativement à l'abri des défenses naturelles ou artificielles. Une fièvre ondulante est observée. La température du malade augmente par paliers de 0,5 °C jusqu'à 39 °C ou elle se maintient pendant une quinzaine de jours pour redescendre graduellement. Chaque onde fébrile est séparée de la suivante par une période où la température se normalise pendant environ une semaine.

Sans traitement, les ondes s'espacent de plus en plus jusqu'à leur disparition. Des sueurs abondantes sont présentes. Elles ont une odeur caractéristique de paille mouillée et sont surtout nocturnes.

Il existe aussi un état de malaise avec courbatures, asthénie, douleurs mobiles. L'examen clinique peut retrouver un gros foie (hépatomégalie, une grosse rates plénomégalie ou des adénopathies.

c) La brucellose focalisée secondaire et tardive

Cette phase survient 6 mois après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Ces foyers peuvent être ostéo-articulaires (75 %), neurologiques, hépatiques, génitaux ou cardiaques (mortels dans 80 % des cas). L'évolution spontanée de la brucellose se caractérise par la possibilité de survenue de localisations secondaires, ou brucellose localisée, qui fait la gravité de la maladie.

Après plusieurs mois d'évolution (6 mois), Il y a constitution de foyers infectieux isolés ou multiples localisations• ostéo-articulaires, les plus fréquentes (75% des cas): polyarthrites, surtout spondylodiscites et sacro-illites de diagnostic radiologique tardif, d'où l'intérêt du scanner et de l'IRM, cardiaques : péricardite, myocardite, surtout endocardite, localisation la plus préoccupante, habituellement sur valvulopathie préalable, neurologiques: méningite, méningo-encéphalite, arachnoïdite, myélite, atteinte des nerfs crâniens ou périphériques, abcès cérébraux ou cérébelleux, hépatique: abcès hépatiques, hépatite granulomateuse, uro-génitales: orchis-épididymite, salpingite, endométrite, abcès tuboovariens, pyélonéphrite, La mise en évidence d'un foyer nécessite la recherche d'autres foyers: échographie abdominale, échographie cardiaque, scanner (ou IRM) rachidien et cérébral.

d) La phase tertiaire ou chronique

Elle survient parfois après les deux premières phases mais elle peut être aussi inaugurale. Les manifestations sont une asthénie persistante avec troubles du caractère, douleurs musculaires, névralgies, douleurs ostéo-articulaires, sueur au moindre effort et fébricule. On parle de « *Patraquerie brucellienne* ». Il s'agit d'une hypersensibilité retardée aux toxines.

II.1. 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 aérobie stricte.

II.2. HABITAT

Les Brucelles qui sont avant tout les agents d'une zoonose pouvant atteindre la plupart des animaux domestiques et sauvages. L'homme est un hôte accidentel. On ne connaît pratiquement pas d'espèces animales résistantes à l'infection par Brucella et c'est évidemment la raison de la dispersion mondiale de la maladie. Les animaux domestiques sont les plus atteints et il est classique de considérer que *B.melitensis* sévit chez les caprins et les ovins, *B.abortus* chez les bovins (vaches, yacks,) et *B.suis* chez le cochon. Les chameaux et les dromadaires peuvent être contaminés aussi bien par *B.abortus* que par *B.melitensis*, les cervidés domestiques des régions polaires sont atteints uniquement par *B.suis* biotype 4. [23]

II.3. TAXONOMIE

Le genre Brucella appartient à la famille de *Brucellaceae* - On connaît six espèces du genre brucella : *B. melitensis*, *B abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B ovis*, et *B canis*. - Les trois espèces (dites « brucella classique ») ont été divisées en biologies différenciées par caractéristiques biochimiques et/ou par leurs réactions aux sérums mono spécifiques A (abortus) et M (mélitensis) , ainsi *B. mélitentis* est subdivisée en trois biotypes (1-3) , B abortus en huit (1-9) le biotype 8 ayant été éliminé) et *B.suis* en 4 (1-4) dans cette dernière espèce on a proposé un nouveau biotype pour les souches isolées de rongeurs en URSS, car il diffère des quatre biotypes déjà reconnus. D'un point de vue épidémiologique, le système taxonomique du genre brucella a permis d'éliminer les confusions provenant de noms donnés à de nouvelles espèces ou sous-espèces et qui ne correspondaient pas à la réalité Épidémiologique [24].

II.3.1. Classification actuelle

Corbel & Briley Morgan ont proposés que la différenciation des espèces est basée sur le métabolisme oxydatif de certains glucides et acides aminés, sur la sensibilité aux bactériophages et sur l'espèce animale qui est l'hôte principal de la bactérie. L'étude du métabolisme oxydatif a montré d'étroites corrélations avec la lysotypie.

Tableau II.1 : Différenciation des espèces de *Brucella* par bactériophages [25].

Espèce de brucella	Bactériophage								
	Tb		Wb	Fi	BK	R		R/O	R/C
	DCE	DCE 10000	DCE	DCE	DCE	DCE	DCE 10000	DCE	DCE
B.melitensis	-	-	-	-	+	-	-	-	-
B.abortus	+	+	+	+	+	Lp	+	Lp	+
B.suis	-	Lp	+	Lpo	+	-	-	-	-

Légende

Abréviations

+ : lyse

-: absence de lyse

Lp : lyse partielle

Lpo : lyse seulement pour le biotype 4

DCE : dilution courante

10000DCE : 10000fois concentrée

Bactériophages :

Tb : Weybridge

Wb : Florence

BK : Berkelem

R, R/O et R/C : phage actif sur les formes R

II.4. ETUDE DU GERME

II.4.1. Caractère morphologique

Les brucelles sont parmi les plus petites bactéries ; elles sont parfois en coccobacilles de 0.5 µm parfois légèrement allongées en bacilles de 1 à 1.5 µm de longueur ; immobiles dans les cultures jeunes de certains souches Smooth et dans des cultures de mutants Rough ; des capsules ont été observé bien que leur existence reste encore discutée. Bactérie à Gram négatifs; elles ne sont pas décolorées par l'acide acétique (coloration de Stamp); ce qui indique une acido-résistance relative ; liée aux lipides de la paroi ; on n'a décrit ni ne flagelle ni pilier.

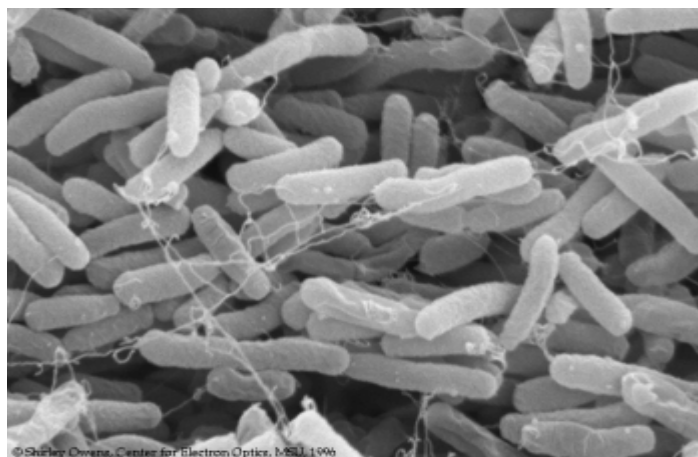


Figure II.1 : Brucella vue en microscope électronique [27].



Figure II.2 : Brucella vue en microscope électronique [27].

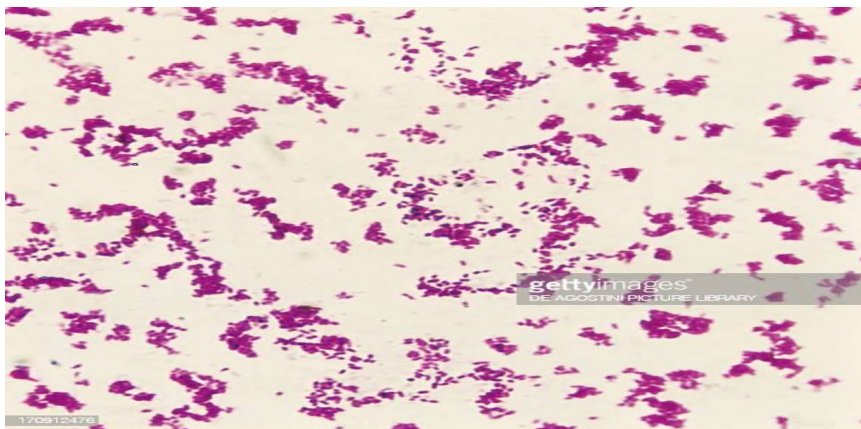


Figure II.3 : Brucella vue en microscope optique [2].

II.4.2. Structure

La structure est conforme à celle des bactéries à Gram négatif ; d'une épaisseur de 20 à 30 nm elle est formée de plusieurs couches : la membrane externe de 3 à 6 nm d'épaisseur chez les bactéries Smooth ; d'épaisseur variable dans les formes Rough; ondulante ; a une épaisseur de 9 à 10 nm et est constituée de 3 feuillets ; le feuillet central étant plus transparent en microscopie électronique que les deux autres ; est présente sous cette membrane externe une couche dense ou couche rigide ; d'environ 10 nm d'épaisseur ; correspondant au peptidoglycane ; une couche interne homogène ou périplasme.

a) Membrane cytoplasmique

D'une épaisseur de 7 à 10 nm la membrane cytoplasmique est formée de deux feuillets denses en microscopie électronique ; entourant un feuillet central transparent. (2)

b) Cytoplasme

Comme chez les autres bactéries des mésosomes et des ribosomes peuvent être observés ; les mésosomes étant des invaginations de la membrane cytoplasmique.

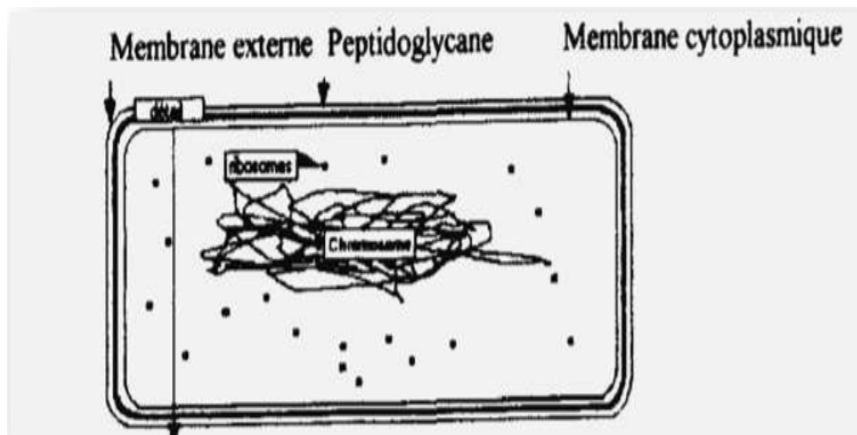


Figure II.4 : Représentation schématique des Brucella [28].

II.4.3. Constitution chimique

La membrane externe est constituée principalement de phospholipides ; de protéine et de lipopolysaccharide. Le lipopolysaccharide extrait par le phénol des Brucella Smooth (LPS –S) ; dont le lipide A est caractérisé par des acides gras à très longue chaîne est fortement lié à des protéines. Il est différent du LPS extrait des formes Rough. Parmi les protéines de structure de la membrane externe se trouvent des molécules analogues aux porines des entérobactéries ; des molécules liées au LPS ou au peptidoglycane et des lipoprotéines liées ou non à des polysaccharides. Le peptidoglycane constituant la couche dense ou rigide a une structure trilamellaire ; décrite par Dubray. Lacave et Roux y ont trouvé les acides et les sucres aminés habituellement rencontrés chez les autres bactéries à Gram négatif mais également ont constaté la présence des glycines ; d'acide aspartique et de glycose. Ces substances pourraient provenir du feuillet externe de la structure trilamellaire du peptidoglycane et correspondre à des molécules liées de façon covalente au peptidoglycane assurant ainsi la liaison avec la membrane externe. L'étude de la structure du peptidoglycane des Brucella prend aujourd'hui une grande importance au raison des propriétés d'immunité non spécifique de ces bactéries. La couche interne homogène ne paraît pas contenir de polysaccharide mais de la protéine qui pourrait correspondre aux enzymes péri plasmiques décrites pour certaines bactéries [23].

II.4.4. Condition de culture

c) Condition physico-chimique

- ✓ Le PH exigé pour la croissance des brucelles varie entre 6.6 et 7.4 et parfois le PH optimal est de 6.8.
- ✓ La température de culture variée entre 20 et 37° C et la température optimal 34°C bien que la brucella est habituellement cultivée à 37°C. -Les brucelles sont aérobie strictes et l'aération des cultures par agitation ou par un rapport direct d'oxygène augmente leur taux de croissance. -de nombreux souches exigent à l'isolement une teneur en gaz carbonique de 5 a 10 p.100 assez fréquemment ces souches CO₂-dépendante deviennent après plusieurs repiquages capable de pousser a l'air libre en raison de la sélection et du développement de mutants CO₂ indépendant. - La pression osmotique optimale est de 203-607 KPa.

d) Aliment

Source d'azote

L'ion ammonium constitue une source d'azote suffisante pour certaines souches mais la croissance est moins bonne que si on leurs fournit des acides aminés. D'autres souches sont exigeantes et nécessitent un ou plusieurs acides aminés. Bien que les Brucelles, réduisent les nitrates en nitrites, les nitrates ne sont pas utilisés comme source d'azote.

Source de carbone et aliments énergétiques

Le glucose est le sucre habituellement utilisé mais il peut être remplacé par le galactose ou le fructose, ainsi que par l'acide lactique. Le L-gluconate ou l'asparagine peuvent être en même temps source d'azote et source de carbone.

Facteurs de croissance

Bien que la plupart des milieux contiennent du chlorure de sodium, les ions sodium peuvent être remplacés par les ions potassium. Le soufre peut-être apporté sous forme organique ou minérale, le magnésium et le fer sont indispensables, tandis que la nécessité de manganèse est discutée. La thiamine, la niacine et la biotine sont des vitamines indispensables tandis que de nombreuses souches de *B.abortus*, *B. melitensis* ou *B.suis* exigent en outre du pantothenate de calcium et de l'acide nicotinique.

II.4.5. Milieux de culture

a) Milieux non chimiquement définis

L'isolement des *Brucella* à partir des produits pathologiques, nécessite des milieux spéciaux, mais en général après quelques repiquages, les souches conservées au laboratoire poussent sur les milieux usuels. En milieu liquide, la culture apparaît en 48 heures à 4 jours et donne un trouble homogène.

En milieu solide, les colonies apparaissent en 2 à 3 jours, sont rondes et lisses et d'un diamètre de 3 à 4 mm. En isolement primaire, à partir des produits pathologiques, la croissance peut être bien plus lente. On observe fréquemment l'apparition des mutants rugueux et, plus rarement, de colonies muqueuses (cf. paragraphe génétique). De nombreux milieux ont été utilisés depuis que BRUCE, en 1887, a utilisé un bouillon de viande et STAFSETH, en 1920, un milieu à base d'infusion de pomme de terre additionnée de glycérine. Les milieux préparés avec des peptones sont actuellement les plus utilisés, mais les Peptones commercialisés sont d'inégales valeurs, certaines étant même toxique en raison de la libération de soufre à partir de la cystine lors de l'autoclavage [29].

b) Milieux liquides

Les bouillons à l'extrait de viande, additionnés d'extraits de levures, de glycérine ou de sérum de bovins ou de cheval donnent satisfaction. Les milieux commerciaux les plus utilisés sont le bouillon Trypticase Soy, le bouillon tryptosé et le bouillon Albimi.



Figure II.5 : milieu liquide (léger trouble).

c) Milieux solides

La gélose glucosée au sérum, la gélose glucosée au glycérol, la gélose à l'infusion de pommes de terre, la gélose additionnée de 5% de sang de mouton sont les milieux les plus habituels. Parmi les milieux commercialisés, on peut citer la gélose trypticase Soy, la gélose tryptosé et la gélose Albimi.



Figure II.6 : Milieu solide.

d) Milieux sélectifs

L'isolement des Brucelles à partir de prélèvements étant contaminés par d'autres genres de bactéries ou par des champignons, nécessite l'emploi de milieux sélectifs, préparés à partir de ceux dites de base ayant été mentionnés ci-dessus auxquels on ajoute des antibiotiques et des antifongiques. Un des milieux le plus fréquemment utilisé est celui de KUZDAS et MORSE, comprenant du cycloheximide, de la bacitracine et de la polymyxine B. Parmi ceux qui sont récemment proposés est celui de FARRELL, qui ajoute aux substances du milieu précédant de la vancomycine, de l'acide nalidixique et de la nystatine.

e) Milieux chimiquement définis

Divers milieux ont été proposés, dont les principales caractéristiques ont été bien analysées par GERHARDT. Tous les milieux proposés sont riches en facteurs de croissance, notamment en thiamine, acide nicotinique et biotine, la source de carbone étant le glucose ou l'acide lactique. Concernant la source d'azote, deux tendances se sont dessinées et permettent de distinguer les milieux contenant de nombreux acides aminés (jusqu'à 17) et les milieux n'en utilisant qu'un seul, l'acide L-glutamique ou la DL-asparagine. Les milieux utilisant de nombreux acides aminés (milieux de KOSER & coll., de RODE & coll., de McCULLOUGH & coll., de SANDERS & coll.) permettent une croissance rapide et abondante, tandis que les milieux plus simples (McCULLOUGH & DICK, GERHARDT & WILSON) donnent de moins bons rendements. Le choix du milieu à utiliser dépend évidemment du but poursuivi.

II.4.6. Caractères biochimique

a) Caractères généraux

✚ Aérobie stricte :

Certaines souches de *B. abortus* exigent une atmosphère enrichie de 5 à 10 p.100 de CO₂ pour leur isolement à partir de l'organisme humain ou animal. toutes les espèces de *Brucella* ont une catalase. • La réaction des oxydases + sauf pour les *B. néatomae* ; *B. ovis*; et parfois pour les

B. abortus ne liquéfie pas la gélatine • Absence d'hémolyse sur gélose au sang. • réaction négative au rouge de méthyle. • ne réduit pas le O-nitrophénol (à partir du O-nitrophényl B-D-galactoside) • contient un cytochrome c.

b) Caractère particuliers

L'identification du genre *Brucella* repose sur les épreuves et les caractéristiques suivantes : • Examen de l'état frais et coloration de GRAM ; • Morphologie des colonies et caractéristiques de croissance ; • Test de l'oxydase , la catalase et de l'uréase • Agglutination par un sérum total anti-brucellique. L'identification de l'espèce et de biovar est du ressort du laboratoire spécialisé. Certaines caractéristiques telles que l'exigence en CO₂, la production d'H₂S et la sensibilité aux colorants accessibles au laboratoire de bactériologie non spécialiste des *Brucella* [30].

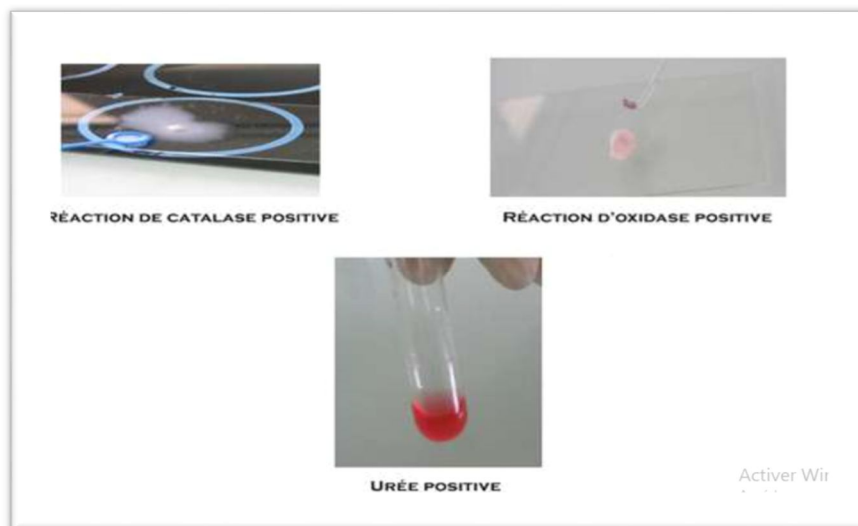


Figure II.7 : les tests biochimiques utilisés pour l'identification de *Brucella* [28].

II.4.7. Caractères antigéniques

a) Bactéries Smooth (S ou lisses)

✚ Antigènes de surface

Le LPS est la structure antigénique majeure de la surface des *Brucella*. Il est identifié aux antigènes A et M démontrés par des méthodes sérologiques chez tous les espèces de *Brucella* en phase (S) appartenant aux espèces *B. melitensis* , *B. abortus* et *B. suis*. Leur répartition quantitative varie selon les espèces :

- ✓ L'antigène A prédomine dans certains biotypes de *B. abortus*.
- ✓ L'antigène M prédomine dans *B. melitensis*.
- ✓ A et M sont en quantités intermédiaires dans *B. suis*.

Ceci explique qu'un sérum anti-Brucella obtenu avec n'importe laquelle des trois espèces agglutine toutes les souches de toutes les espèces. Mais on peut obtenir des sérums dits monospécifiques, anti-A et anti-M, par absorption des agglutinines d'un sérum anti-*B.abortus* avec des bactéries *B.melitensis* (on obtient un sérum anti-A) et réciproquement d'un sérum anti-*B.melitensis* avec des bactéries *B.abortus* (on obtient un sérum anti-M). Le sérum anti-A n'agglutine plus que *B.abortus* ; le sérum anti-M n'agglutine plus que *B.melitensis*. Toutefois certains biotypes des deux espèces ne répondent pas à ce schéma. Les antigènes A et M sont situés sur un seul complexe antigénique, lipopolysaccharide-proteine de haut poids moléculaire, absent des souches R. De très nombreux travaux ont été consacrés à ce complexe LPS-proteine (40, 104) et plus particulièrement au LPS, dont la composition chimique est maintenant connue (59, 60). Le polysaccharide B, bien qu'associé à la paroi, n'intervient pas dans l'agglutination des bactéries, mais précipite dans un milieu gélifié contenant l'anti-sérum. Il est identique dans toutes les espèces de Brucella, S ou R. Il est reconnu par les sérums d'animaux infectés mais non par les sérums d'animaux vaccinés.

Antigènes solubles

Le surnageant de centrifugation des bactéries broyées et ultrasonnées contient plusieurs fractions antigéniques solubles qu'on peut mettre en évidence par précipitation en gel ou par immunoelectrophorèse ; de nombreuses lignes sont formées qui correspondent à des antigènes de structure, protéines ou LPS ou polysaccharide B, ou bien à des composants non encore identifiés.

Antigènes communs avec d'autres bactéries

Il existe des antigènes communs à Brucella et à d'autres bactéries (*Yersinia enterocolitica* O9, *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*).

La réaction croisée entre Brucella et Yersinia est due au LPS-S, dont certains déterminants sont communs à Brucella et à Yersinia.

Bactéries Rough (R ou rugueuses)

Les mutants R obtenus à partir des Brucella (S) perdent le LPS-S, qui est remplacé par un LPS-R commun à toutes les espèces de Brucella sous forme R. *B.ovis* et *B.canis* n'ont pas d'antigène A et M, mais possèdent l'antigène R. Toutes les souches ayant l'antigène R sont agglutinées par un sérum anti-R, préparés par injection au lapin d'un antigène R extrait de *B.ovis* selon la méthode de DIAZ et BOSSERAY [31].

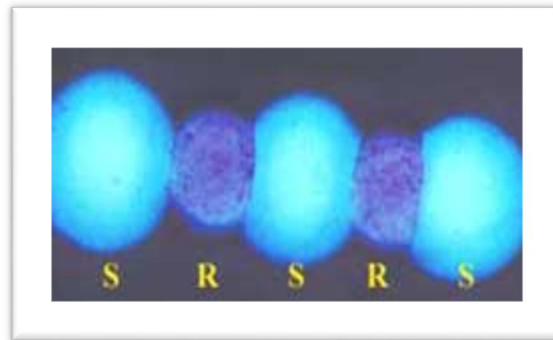


Figure II.8 : Colonies S/R colorées selon la technique colorimétrique de White et Wilson [2].

II.4.8. Caractères génomique

Assez curieusement les *Brucella* ont été à un certain moment à la pointe de la génétique bactérienne par l'étude de la mutation $S \longrightarrow R$, en particulier grâce aux travaux de BRAUN mais elles sont loin d'avoir gardé ce rôle puisqu'on n'a jamais mis en évidence de phénomène de conjugaison, de transformation ; l'existence de phages transducteurs a été soupçonnée mais non démontrée ; on n'a jamais encore identifié de plasmides.

b) Génome des *Brucella*

Pour les raisons énoncées, on sait peu de choses sur le génome des *Brucella*. Les études d'hybridation de l'ADN montrent que les bactéries du genre *Brucella* forment un groupe génétique étroitement apparenté, avec plus de 90% d'homologie, qu'elle que soit l'espèce. La teneur en G+C pour cent de l'ADN des différentes espèces varie de 55 à 58moles. Plusieurs mutants auxotrophes résistants à divers antibiotiques ont été isolés. En étudiant de telles mutations par l'analyse de la fréquence des marqueurs, ALTENBERG [23] a précisé les positions relatives de 19 gènes chez *B.abortus* 19. C'est le premier essai, encore très imparfait, d'établissement d'une carte génétique chez les *Brucella*.

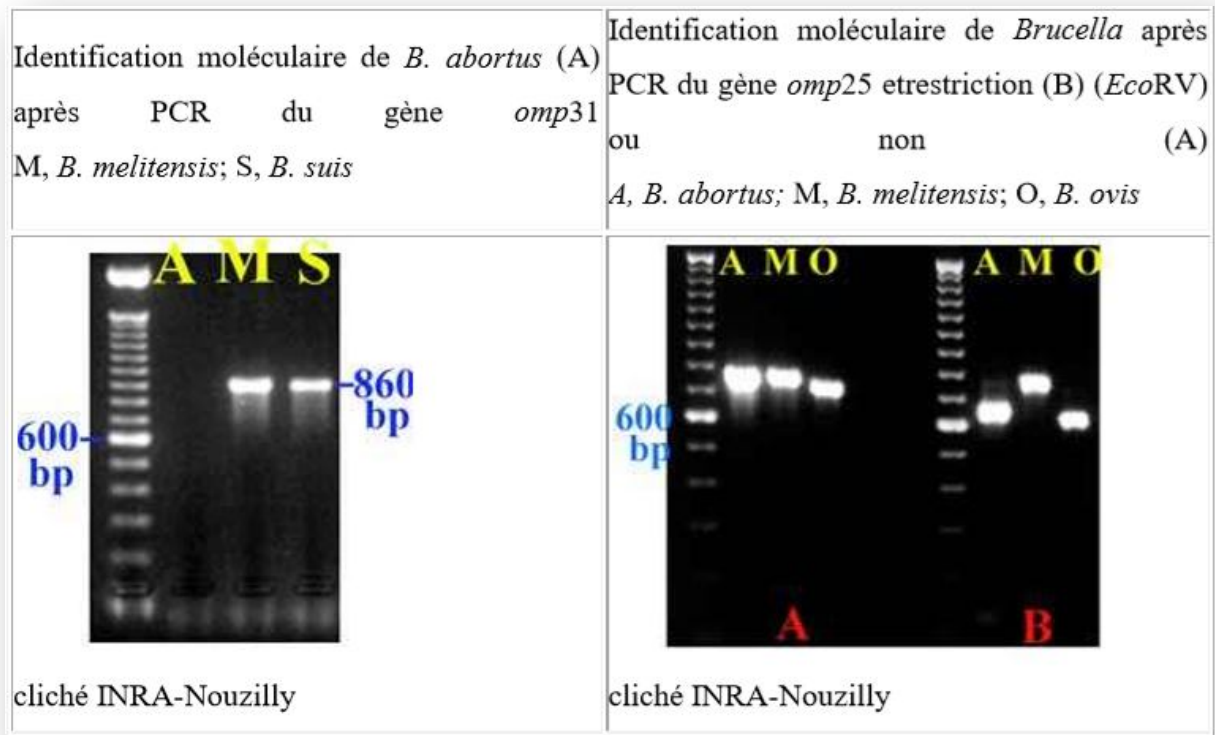


Figure II.9 : Dans l'exemple d'identification moléculaire de droite, *B. ovis* est identifié à cause d'une délétion du gène *omp25* (38 bp) et *B. melitensis* par son absence d'un site de restriction *EcoRV* [2].

✚ Mutation S → R

La mutation S (Smooth) vers le caractère R (Rough) porte sur le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi et entraîne un ensemble de conséquences phénotypiques : résistance à une forte concentration dans le milieu de D-alanine, présence de l'antigène R à la place des antigènes A et M, agglutination spontanée en eau physiologique, perte du pouvoir pathogène par sensibilité plus grande à la phagocytose. La mutation R survient avec une fréquence de $(7/10)$ puissance. Le métabolisme des *Brucella* provoque dans le milieu de culture une accumulation de D-alanine, de sorte que les mutants R, qui sont D-alanine résistants, ont assez rapidement un avantage sélectif sur les cellules S, dont la multiplication est inhibée au-delà du deuxième jour de culture. Par étalement sur boîte de Pétri afin d'obtenir des colonies isolées, on peut repérer les colonies rugueuses qui ont un aspect sec et granuleux, s'opposant aux colonies lisses rondes et brillantes. Cette recherche est facilitée par l'examen à la loupe en lumière incidente. Mais assez souvent on observe des colonies intermédiaires, plus difficiles à déceler, constituées d'un mélange en proportions variables de bactéries S et R. En répandant une solution de cristal-

violet sur la culture en boîte de Pétri, on obtient une meilleure distinction car les colonies R et les colonies intermédiaires se colorent en violet.

Tandis que les colonies S ne prennent pas le colorant. On peut également déceler la présence de mutants R par l'épreuve de l'acriflavine (agglutination spontanée des colonies R dans une solution D'acriflavine à 1%), ou par l'épreuve de thermo agglutination (floculation des suspensions R par ébullition en eau physiologique pendant deux heures). Cette recherche revêt une importance majeure dans la préparation des antigènes et des vaccins, qui doivent être constitués de bactéries S, en raison des changements dans les caractères antigéniques des bactéries R. Lors des cultures destinées aux antigènes et aux vaccins, certaines précautions doivent être prises pour éviter la dissociation S \longrightarrow R. Il faut notamment veiller à une bonne aération du milieu soit par agitation pour les cultures en petites quantités, soit par arrivée d'air pour les cultures en masse.

Mutants muqueux

Certaines souches de *Brucella* présentent des colonies muqueuses ; il arrive que des souches entièrement muqueuses soient isolées directement de produits pathologiques. Ces souches sont caractérisées par des colonies épaisses, filantes à l'anse de platine, in agglutinable sauf par les sérums anti-M. Les bactéries qui les produisent sont entourées d'une capsule dont on connaît mal la constitution chimique.

II.4.9. Lysogénie, lysotypie

a) Définition

Selon Nicolle et Mollaret une souche bactérienne lysogène possède deux propriétés : d'une part, elle élabore des bactériophages spontanément et les libère en quantités variables dans le milieu dans lequel elle se développe. • d'autre part, du fait de la présence dans ou sur son chromosome de déterminant génétique de la lysogénie, le prophage, cette bactérie est généralement prémunie contre l'action lytique d'un bactériophage extérieur identique ou de bactériophages apparentés à celui dont elle détient le prophage. Toujours selon ces auteurs, la lysotypie permet d'établir, par utilisation de jeux de bactériophages convenablement choisis et lorsque les souches présentent le même spectre de sensibilité, que ces souches dérivent d'un même foyer d'infection. Au contraire, si leurs réactions sont différentes, aucune relation de contamination ne saurait être envisagée entre elles [32].

b) Caractéristique des phages de brucella

Depuis les premières observations en 1940 de bactériophages actifs sur *Brucella* nombreux *Brucella*-phages ont été isolés, tous se sont des phages à ADN bicaténaire, on compte : Les phages

du groupe Tbilissi ; du groupe Weybridge ; du groupe Florence ; les phages actifs sur *B. melitensis* et enin les phages actifs sur les brucella Rough [32].

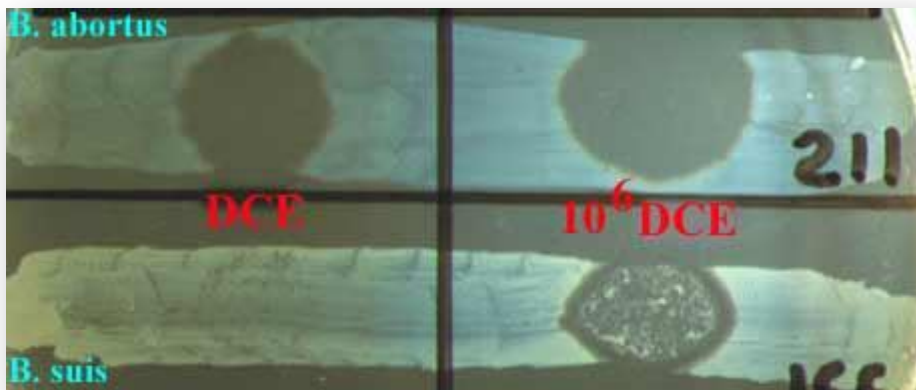


Figure II.10 : Lysotypie par les bactériophages [2].

II.4.10. Pouvoir pathogène

II.4.10.1. Pouvoir pathogène naturel

a) Chez l'Homme

L'homme est sensible à *B. melitensis* ; *B. abortus* et *B. suis* on a signalé quelque cas due à *B. canis* bien qu'il n'y ait pas de différence caractéristiques dans la symptomatologie de la maladie humaine suivant le germe en cause ; *B. abortus* en général provoquer des infections moins sévères que d'autre tout au moins dans la phase aigüe de la maladie □ IL s'agit essentiellement d'une maladie animale (zoonose) avec l'existence d'hôtes animaux préférentiels ou de prédilection. La brucellose animale est essentiellement une maladie de la reproduction ce qui conduit à une transmission congénitale :

- Chez le male : épididymites ; orchites ; stérilité.
- Chez la femelle : atteinte de l'utérus ; infection du fœtus et avortement. En dehors de la gestation, l'infection peut être asymptomatique.
- Chaque espèce de Brucella infecte préférentiellement un hôte donné :
- Chez l'homme, l'infection ou fièvre de malte peut-être divisée en trois phases :

A.1. Contact direct:

Pénétration du germe par voie digestive ou cutanéomuqueuse favorisée par des blessures ou des excoriations avec des animaux malades par les carcasses ou mieux produits d'avortements (placenta ; sécrétions vaginales) ou encore par contact accidentel au

laboratoire avec des prélèvements (hémocultures...). La maladie se présente comme une fièvre, le plus souvent ondulante mais pouvant être en plateau, généralement accompagnée de sueurs et de douleurs articulaires : (fièvre sudoroalgique). L'examen clinique met en évidence des adénopathies, une splénomégalie et une hépatomégalie. Cette phase, peu caractéristique, peut passer inaperçue, cette primo-infection se guérit spontanément dans près de la moitié des cas. Aussi le diagnostic devra être aiguillé par les données épidémiologiques particulières à cette maladie.

1. **La brucellose subaiguë** : Focalisée, elle peut faire suite à plus ou moins longue échéance à la phase précédente. Elle se manifeste le plus souvent par des atteintes ostéo-articulaires, surtout du rachis et de l'articulation sacro-iliaque et moins fréquente par les atteintes nerveuses hépatospléniques, génitales ou bronchiques.
2. **La brucellose chronique** : Est dominée par des signes fonctionnels, tels qu'une asthénie physique, psychique et quelquefois sexuelle. Elle semble être avant tout la conséquence de l'état d'hypersensibilité plus que de lésions infectieuses. Le diagnostic sera donc aidé par la constatation d'une forte réaction d'hypersensibilité retardée chez un sujet ne possédant que peu ou pas d'anticorps.

A.2. Ingestion :

L'ingestion d'aliments contaminés (lait et produits dérivés non pasteurisés, plus rarement crudités contaminées par du fumier ou exceptionnellement viande insuffisamment cuite). Les mains contaminées par un produit souillé peuvent entraîner exceptionnellement une contamination par voie digestive.

A.3. Inhalation :

L'inhalation de poussière de litière, d'aérosol contaminé dans un laboratoire, un abattoir ou encore dans une étable vide à cause de la transhumance. La transmission interhumaine reste exceptionnelle.

II.4.11. Pouvoir antigène, allergène et immunogène

a) Pouvoir antigène

Il s'exprime in vivo par la formation d'anticorps décelables par diverses réactions sérologiques. Il est caractérisé par deux propriétés fondamentales : - unicité antigénique : toutes les espèces de *Brucella* possèdent en commun les mêmes antigènes de surface.

- Les bactéries en phase S sont essentiellement définies par la combinaison de deux antigènes majeurs : A et M.

- Les bactéries en phase R ne possèdent plus les antigènes A et M. Elles sont définies par l'antigène R commun.
- Communauté antigénique avec d'autres bactéries. Les Brucella possèdent des antigènes en commun avec d'autres bactéries : *Francisella tularencis*, *Yersinia enterocolitica* types 9 et 16, certaines Salmonella du groupe N, *compylobacter fetus*.... [33] .

b) Pouvoir allergène

Les Brucella sont capables de provoquer des réactions allergiques de plusieurs types :

-Les fractions lipopolysaccharidiques peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité de type immédiat.

-Les fractions protéiques sont responsables du développement d'un état d'hypersensibilité retardée spécifique facilement mise en évidence par des tests in vitro (test de transformation lymphoblastique...) ou in vivo (intradermo-réaction avec la mélitine ou la brucelline). Ces méthodes ne permettent en aucune façon de distinguer les diverses espèces de Brucella [33].

c) Pouvoir immunogène

L'infection par Brucella confère un état d'immunité lié essentiellement à des mécanismes cellulaires. Ce pouvoir est uni à une fraction bactérienne comprenant le peptidoglycane, composé essentiel de la paroi bactérienne, associé à diverses protéines. Il n'est pas spécifique d'une espèce donnée des Brucella [33] .

d) Relation entre pouvoir antigène, allergène et immunogène

Ces pouvoirs ne semblent pas être liés aux mêmes fractions bactériennes. De nombreux travaux sont réalisés pour les isoler et purifier, ce qui permettra l'élimination de certains inconvénients majeurs tels que le pouvoir agglutinogène des vaccins d'usage vétérinaire ou le pouvoir allergène des préparations vaccinales à usage humain [33] .

Partie II

Etude pratique

I.1. OBJECTIF

L'objectif de notre étude est d'enquêter sur les déclarations de la Brucellose humaine au niveau du service d'épidémiologie et de médecine préventive du centre hospitalo-universitaire de Sidi Bel Abbés.

I.2. Cadre de l'étude :

Il s'agit de deux études rétrospectives, effectuées au niveau du service d'épidémiologie au CHU Sidi Bel Abbés, durant les 6 dernières années (2015-2020)

I.3. Les critères d'inclusion : les bulletins d'analyse des patients ayant subi des tests de dépistage de brucellose.

I.4. Les variables étudiées :

Nous avons étudié quelques variables dont nous avons trouvées dans leur dossier, l'âge, le sexe, la profession et le mode de contamination.

I.5. Exploitation des données

L'analyse des données a été effectuée par l'Excel 2013.

II.2 ZONE D'ETUDE

Nous avons réalisé notre enquête dans la wilaya de Sidi Bel Abbas

II.2.1 Situation géographique

La Wilaya de Sidi Bel Abbés est une wilaya d'Algérie en Afrique du Nord. Elle compte 604 744 habitants sur une superficie de 9 328 km². La densité de population de la Wilaya de Sidi Bel Abbés est donc de 64,8 habitants par km².

Sidi Bel Abbés, Sfisef et Telagh sont les plus grandes villes de la Wilaya de Sidi Bel Abbés parmi les 52 villes qui la compose. Le Climat semi-aride sec et froid est le climat principal de la Wilaya de Sidi Bel Abbés.

La wilaya occupe une position centrale stratégique et s'étend sur environ 15% du territoire de la région Nord-Ouest du pays. Elle est considérée comme relais de par son emplacement privilégié dans la mesure où elle est traversée par les principaux axes routiers de cette partie du pays.

Située au Nord-Ouest du pays, la wilaya de Sidi Bel Abbas est délimitée comme suit :

Nord par la wilaya d'Oran ; nord-Ouest par la wilaya d'Ain Témouchent ; nord-Est par la wilaya de Mascara ; ouest par la wilaya de Tlemcen ; est par les wilayas de Mascara et Saida ; sud par les wilayas de Nâama et El-Bayadh ; sud-Est par la wilaya de Saida.

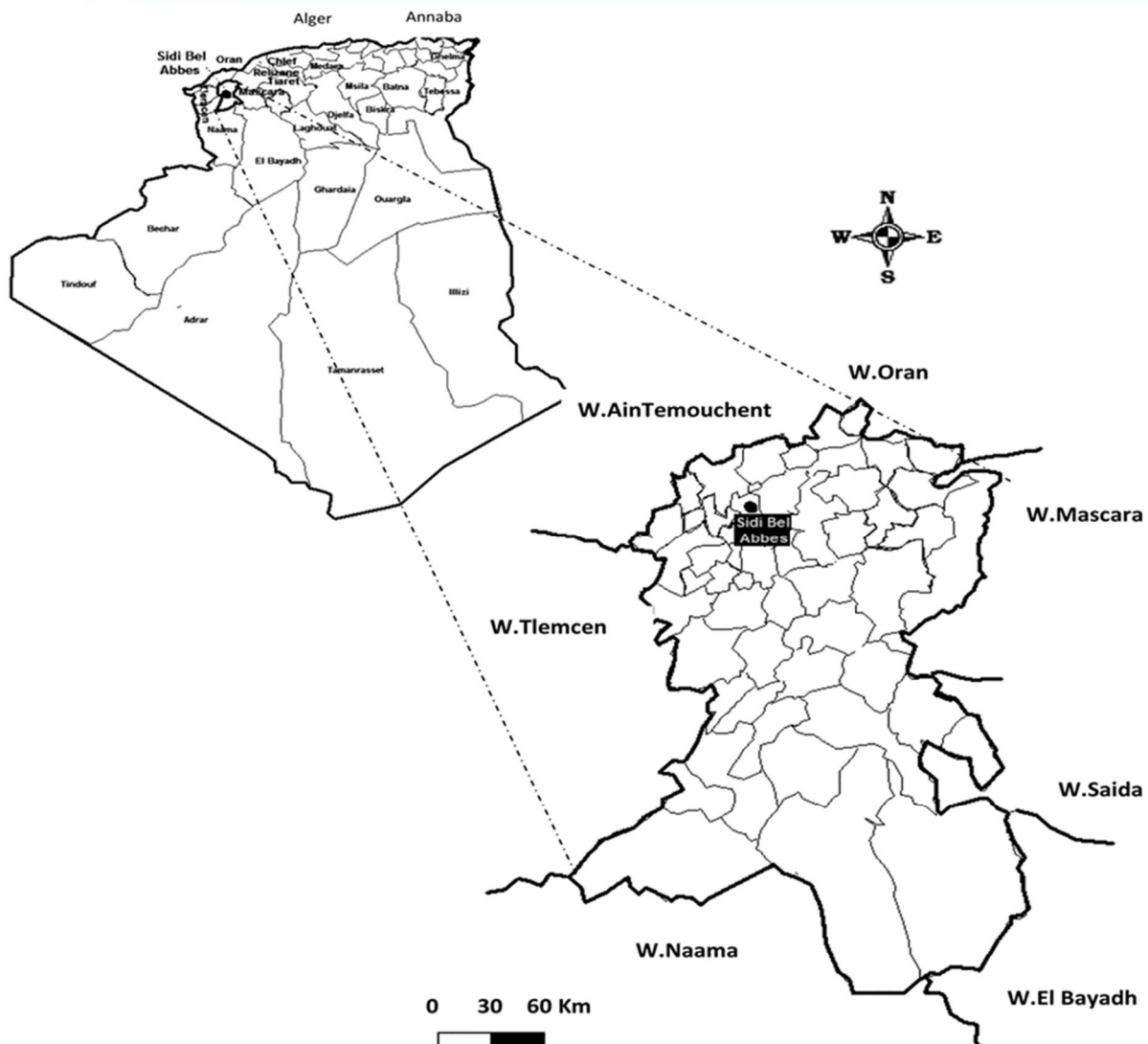


Figure III.1: Carte de Sidi Bel Abbas, DPSB de la wilaya Annuaire 2013, ANDI 2013.

II.2.2 Le climat

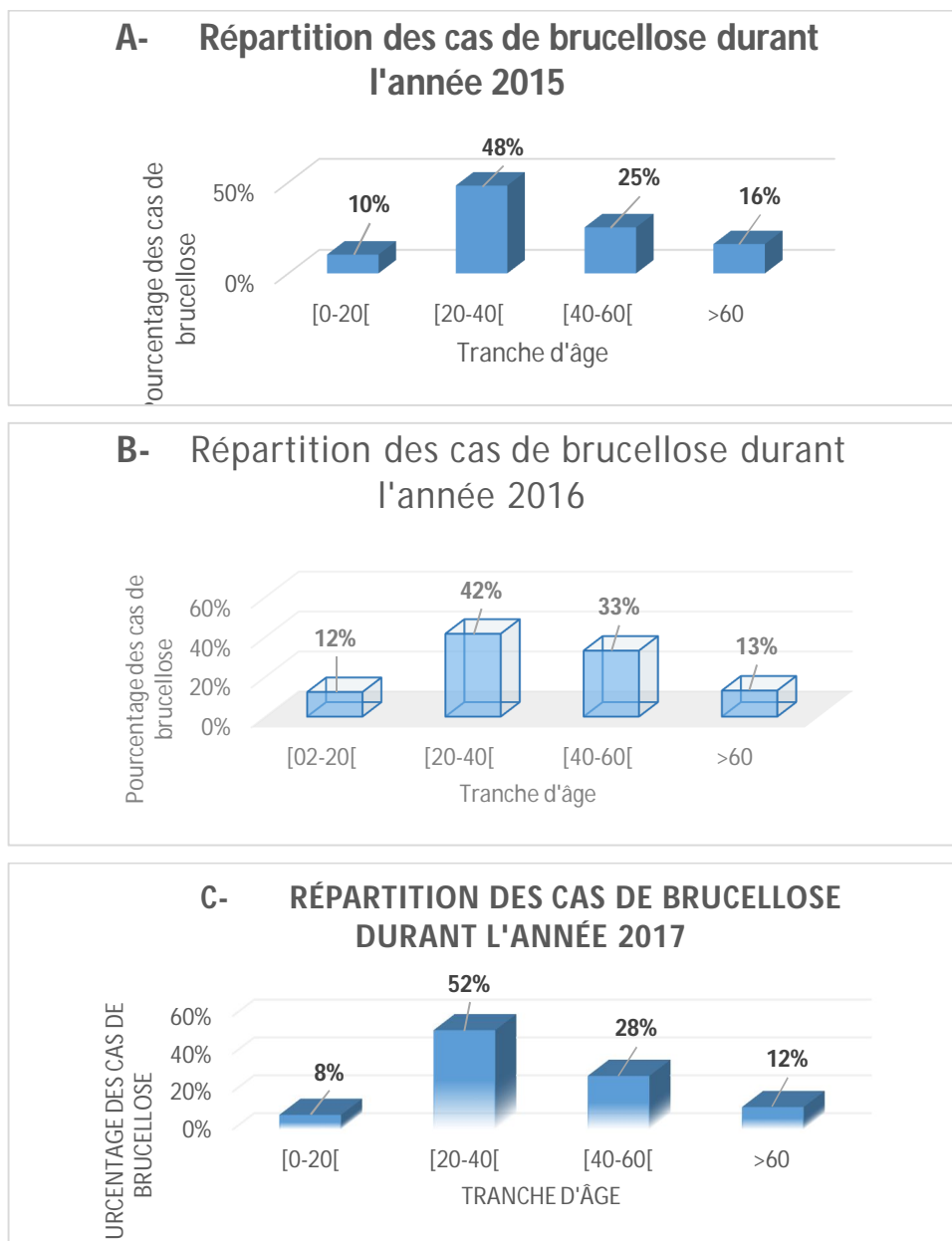
Le climat de Sidi Bel Abbas est très chaud en été. La douce fraîcheur des nuits repose les habitants des ardeurs du jour ensoleillé. En hiver, la neige tombe parfois en abondance, mais ne s'accroche pas et part avec le premier redoux. Des températures au lever du jour peuvent être basses, atteignant facilement l'extremum de -7°C si le ciel hivernal est limpide. Au printemps, les gelées blanches sont à redouter.

II.3. Eude épidémiologique

Notre étude était l'exploitation des dossiers de malades atteints de brucellose durant les six années entre 2015 et 2020.

II.3.1 Répartition selon l'âge des malades

D'après les résultats, nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus touchée durant les six années est c'est celle comprise entre [20-40 [et [40-60 [avec une moyenne de 75%, c'est la tranche des personnes actives qui qui sont exposées à la contamination en exerçant leurs travaux (Figure III.2)



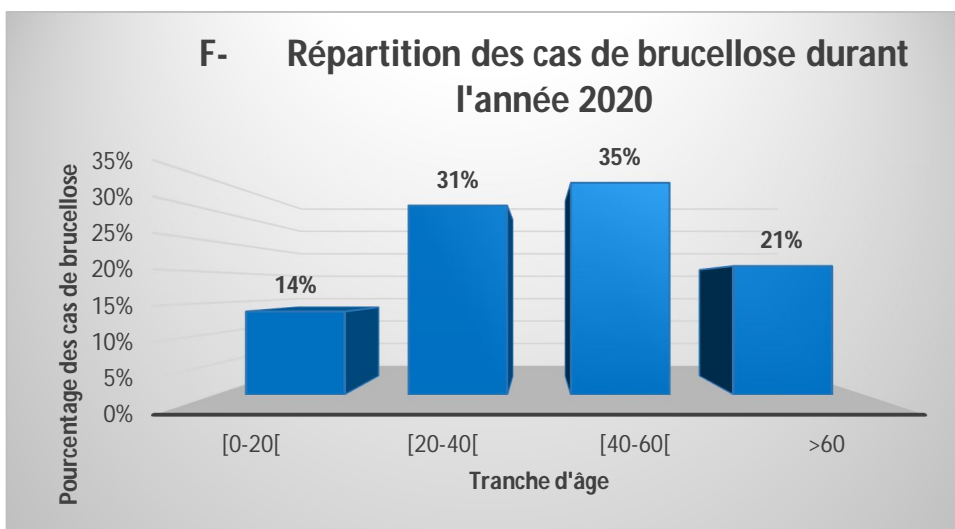
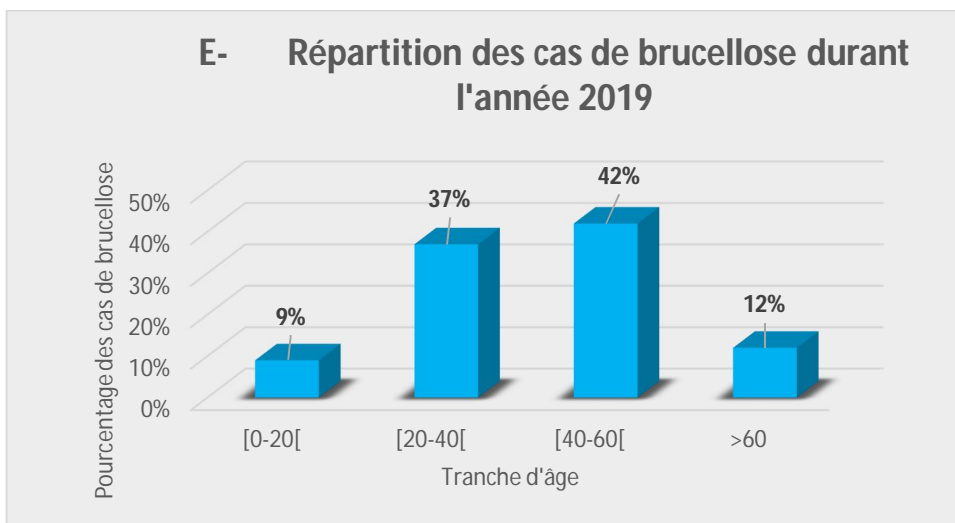
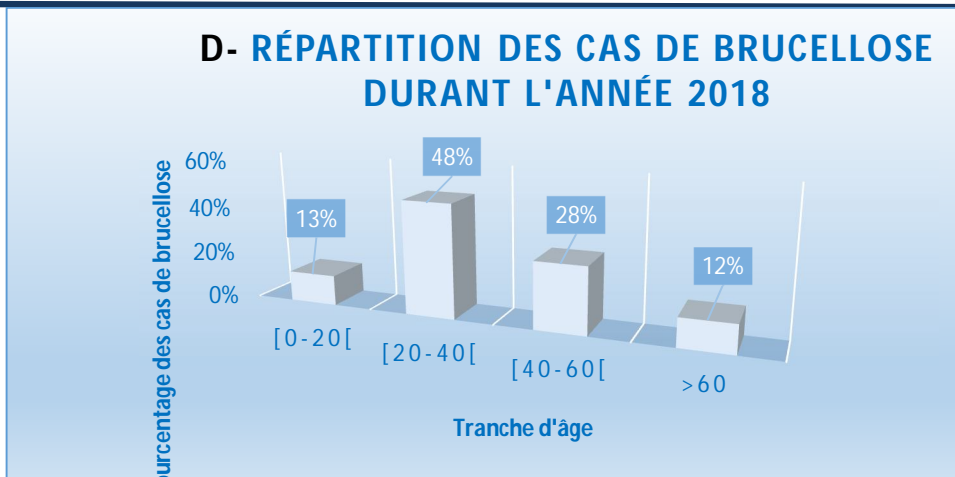


Figure III.2(A-B-C-D-E-F) : Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge durant les années 2015 - 2020

II. 3.2 Répartition selon le sexe des malades

D'après les résultats de l'étude nous constatons que les hommes sont plus touchés et ceci est observé pendant les 6 années étudiées, entre 64% et 78% d'homme contre 22% et 36% seulement des femmes, vu que les hommes se sont les plus qui exercent les professions liées aux élevages et aux commerces de la viande et du lait. (Figure III.3)

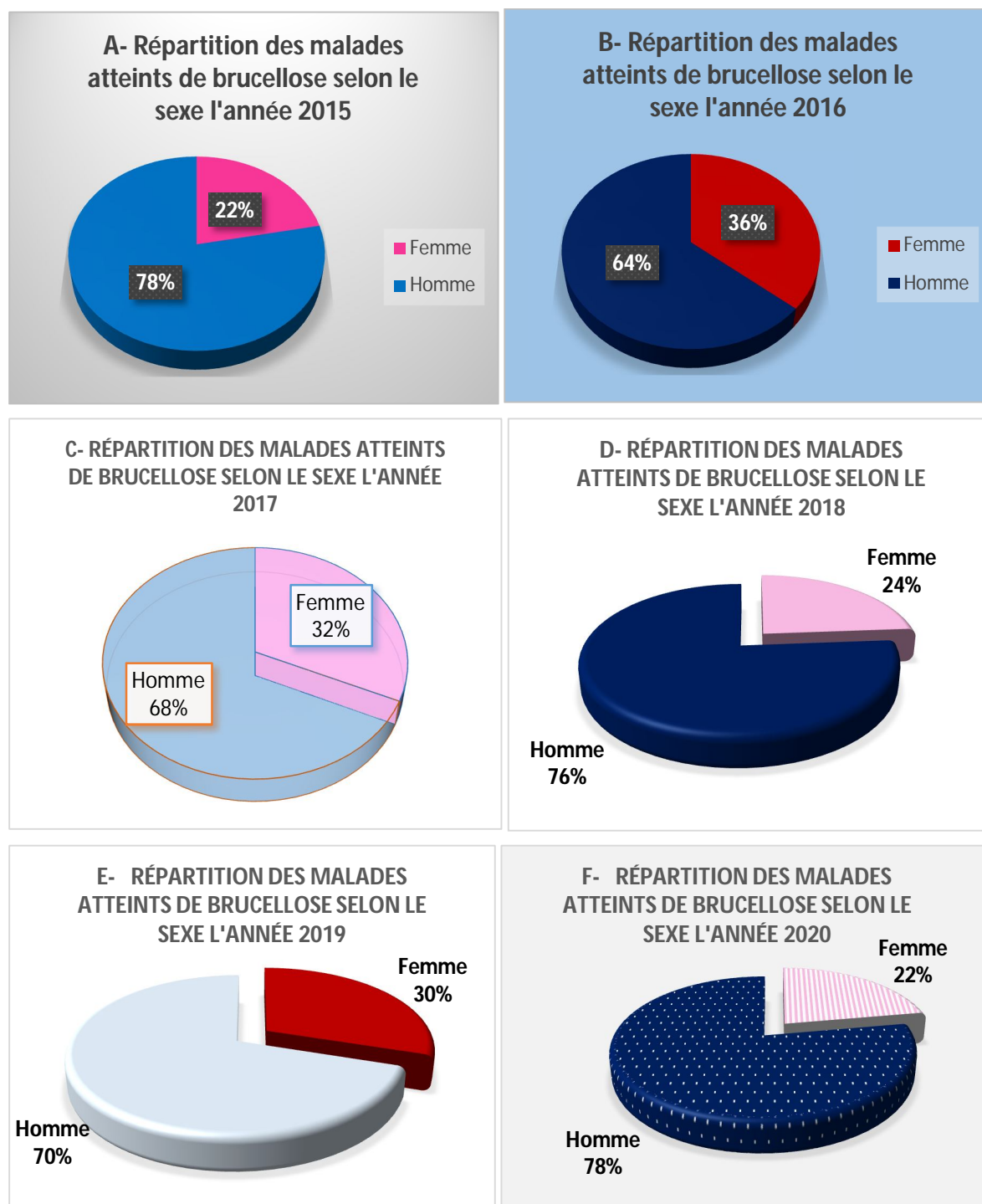


Figure III.3: Distribution selon le sexe des malades durant les années (2015 à 2020)

II.3.4. Nombre de cas de brucellose selon les mois de l'année (seulement l'année 2020)

En examinant les nombres de cas l'année 2020 nous remarquons que le pic s'observe en mois de juin 23% suivie du mois de juillet 18%, cependant les cas de brucellose humaine existent durant toute l'année. Concernant le mois de mars il n'y avait aucun cas déclaré à cause de la période de confinement total exigé ce mois-là (pandémie du COVID 19). (Figure III.4)

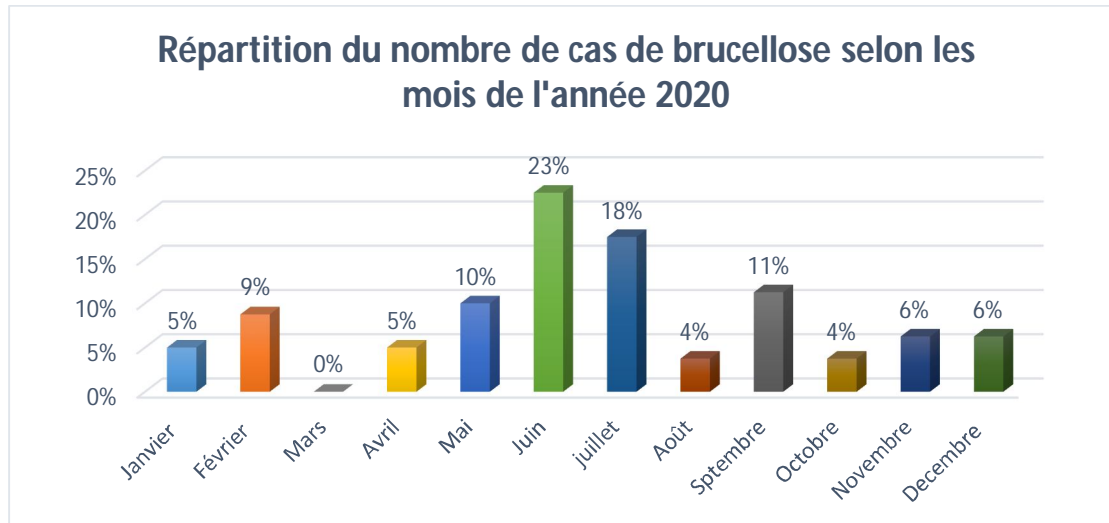


Figure III.4 : Distribution des cas confirmés selon les mois de l'année 2020

II.3.6. Répartition selon la profession des personnes contaminées

Nous avons remarqué que les personnes atteintes de la brucellose humaine sont surtout ceux qui exerce des professions en relation avec les animaux, plus précisément les vaches, et aussi ceux qui manipules le lait et la viandes provenant des vaches.

D'après les déclarations, les professions à risque par ordre par ordre croissant sont les suivantes : 42% se sont le personnel de laboratoire, ensuite nous trouvons les agriculteurs avec 13% de cas, les vétérinaires 14.7% de cas, et les 5.3% restantes, elles sont distribuées aux professions liées à la viande (personnels des abattoirs, bouchers, éleveurs...). (Figure III.5)

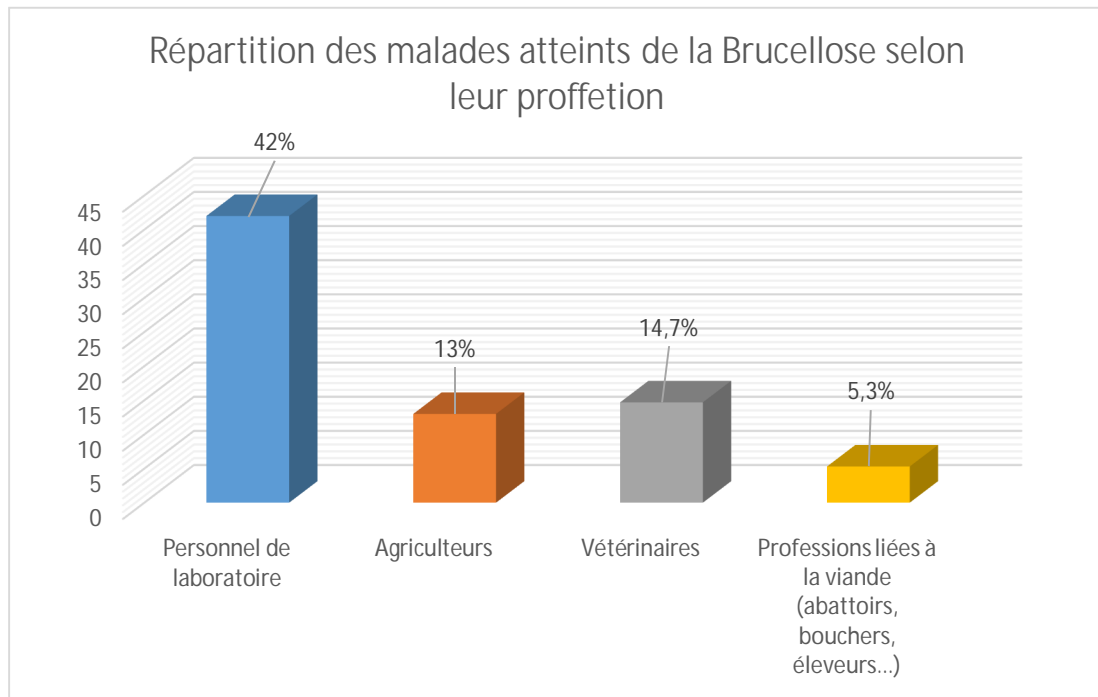


Figure III.5 : Répartition des malades atteints de brucellose selon leur profession

II.3.7. Répartition selon le mode de contamination

Selon les résultats de l'étude, 95% des patients ont affirmé être consommateurs de lait et/ou d'autres produits laitiers ainsi qu'avoir des contacts directs avec une vache malade. (Figure III.6)

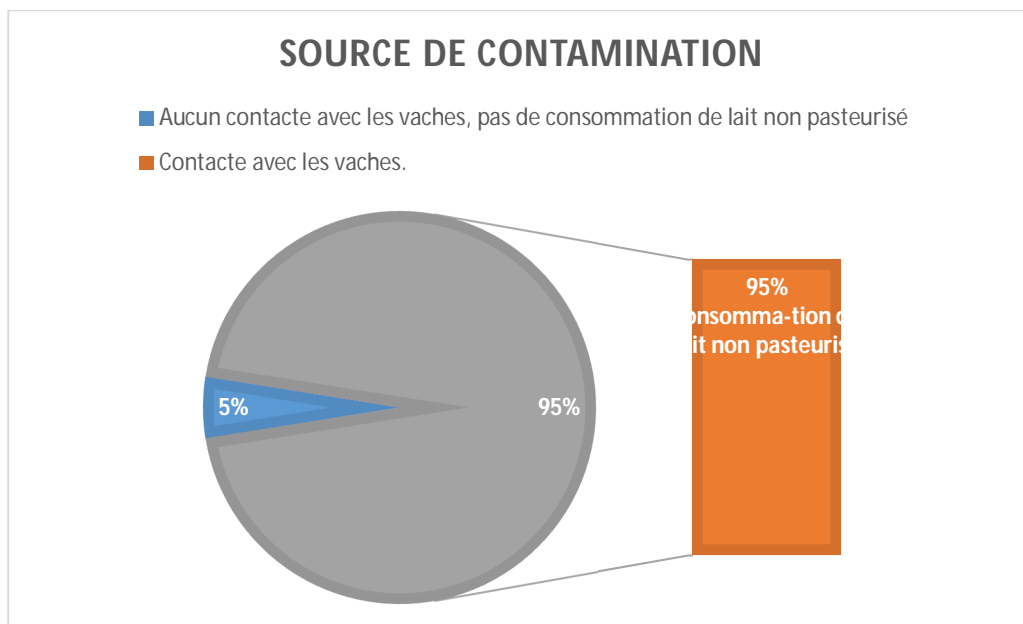


Figure III.6 : Répartition des patients selon le mode de contamination

II.3.8. Symptômes observé chez les malades

Nous avons enregistré les principaux symptômes observés chez les patients de brucellose :

1. Fièvre
2. Myalgies,
3. Arthralgies
4. Sueurs,
5. Céphalées

II.3.9. Fréquence évolutive de la maladie

Les résultats nous montrent que la contamination à la brucellose présentait une hausse entre les années 2015 et 2017, cependant de 2017 jusqu'à 2020, il a eu une diminution remarquable, dû probablement à la sensibilisation exercée au près des éleveurs en particulier et le consommateur de manière générale.

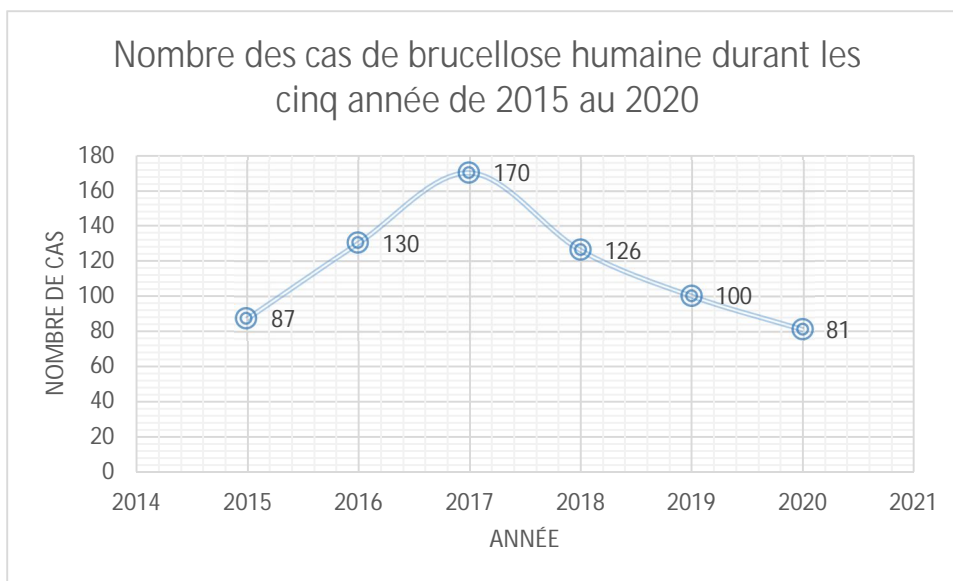


Figure III.7 : Fréquence évolutive de la brucellose humaine durant les cinq années de 2015 au 2020

Conclusion

La brucellose est une anthroponose largement répandue dans le monde. En plus de sa grave incidence sur la santé publique, elle pose un sérieux problème économique.

La lutte anti-brucellique bovine entreprise à ce jour est insuffisante car sa symptomatologie est très variée chez les bovins.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à réaliser une enquête épidémiologique de cette infection au niveau de la wilaya de sidi bel abbés durant les années de 2015 à 2020.

Nous avons constaté que cette maladie existe toujours en Algérie et le nombre de contamination est alarmant. D'après les résultats nous remarquons que la ranches d'âge la plus touché se sont les adultes et les adultes jeunes et se sont plus des hommes que des femmes, donc c'est la population active qui attrape la maladie généralement en exerçant leur travail. D'après cette enquête, les employés les plus touchés se sont les laborantins, les éleveurs, les vétérinaires, et les commerçant qui vendent des viandes et du lait et leurs dérivés.

En Algérie il existe un programme de lutte appliqué contre la brucellose animale, nous avons pu observer l'aboutissement de ce programme en voyant le déclin du nombre de déclaration de la maladie depuis l'année 2017, cependant cette baisse n'est pas trop encourageante. D'où la nécessité de revoir le plan du programme et surtout de suivre son application.

Références bibliographiques

- [1] FONTAINE(1992)., «Vade-mecum du vétérinaire. 15ème édition Office des publications universitaires, Alger.».
- [2] Anonyme, «<http://www.microbes-edu.org/professionnel/brucellavf.html>».
- [3] O. M. d. I. Santé, «Série de rapports techniques N°37, groupe mixte OMS/FAO d'expert de la brucellose rapport de la première session Washington D.C 1950, P 8-12,» www.Who.int/mediacenter/fact-sheets/html www.wpro.Who.int/NR/rdonlyres/7baf379b-56cb-4d44-94b5-d97a-c5cc8603/0/05_CSR_FR.PDF. [En ligne].
- [4] B. S. PEDRO N .ACHA, « Zoonose et maladies transmissibles communes a l'homme et aux animaux, deuxième édition, OIE,» [En ligne].
- [5] H.-C. M. A. H. R. T. A. S. R. K. A. M. S. :, «La brucellose dans la wilaya de Sétif, 1987 – 1989. Données épidémiologiques et stratégie. Séminaire sur les brucelloses - 14, 15 novembre 1990, Ghardaïa,» [En ligne].
- [6] I. N. d. S. P. :, « Bulletin épidémiologique N° 8, 9, 10, 11 – Relevé épidémiologique annuel 1989 et 1990. BENHABYLES N. : Relevé Epidémiologique Mensuel (REM). Institut National de Santé Publique - Vol III N° 2 et 3, 1992. Relevé épidémiologique mensuel, volume 1 et 2 ,199,» [En ligne].
- [7] -. O. -. H. I. -, «Situation zoonositaire pluriannuelle <http://www.oie.int/hs2/report.asp>,» [En ligne].
- [8] C.-F. F. H.-M. S. R.-I. J. P.-S. A. & C.-C. A. COLMENERO-CASTILLO J.D., «Repercusión socioeconómica de la brucelosis humana. Rev. clín.1989, esp., 185 (9), 459-467, 2: 269-271.,» [En ligne].
- [9] C. J. & L. P. DOMENECH J., «La brucellose bovine en Afrique centrale. IV. Évaluation de son incidence économique et calcul du coût bénéfique des opérations d'assainissement. 1928 Rev. Elev. Méd. vêt. Pays trop., 35 (2), 113-124,» [En ligne].
- [10] V. Kouba, «Une méthode d'éradication rapide de la brucellose en République Tchèque Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 2003, 22 (3), 1003-1012 (pdf anglais),» [En ligne].
- [11] Y. S., «Turkiye'de Brucella abortus hastaligi kontrolunun ekonomikonemi. 1999 Pendik vet. Mikrobiol. Derg., 2 (30), 35-41,» [En ligne].
- [12] S. B. & D. R. Shepherd A.A., «An economic evaluation of the New Zealand bovine brucellosis eradication scheme. In Proc. 2nd International Symposium on veterinary epidemiology and economics. 7-11 mai 1979, Canberra. Australian Government Publishing Service, Canberra, 443-447.,» [En ligne].
- [13] P. K., «Brucellosis control in Cyprus . World Anim.1982, Rev., 41, 27-33,» [En ligne].

Références bibliographiques

- [14] 1. GANIERE., «Brucellose animale. Maison Alfort, France, édit 1990. p 144.» [En ligne].
- [15] H. J. e. L. BERCOVICH Z., «Use of delayed-type hypersensitivity test to diagnose brucellosis in calves born to infected dams. Veterinary Quarterly, 1990, 12: 231-237; 28 refs.» [En ligne].
- [16] e. E. F. 1. DERIVEAUX J., «Reproduction chez les animaux domestique, vol n° 2, Académie, édition et diffusion, Belgique. P 962-1002.».
- [17] F. E. 2. LEON FC., «Principale maladies infectieuses et parasitaires du bétail d'Europe et des régions chaudes, Genre Brucella et brucellose, tome 2. p867.».
- [18] N. G. S. B. T. Tourab D.J., «Etude de la brucellose professionnelle à Annaba. Séminaire sur les brucelloses 14, 15 novembre 1990, Ghardaïa».
- [19] 2. ANONYME., «Brucellose animale. Maison Alfort, France, édit 2001. p 81.».
- [20] Anonyme:, « <http://www.microbes-edu.org/professionnel/brucellavf.html>».
- [21] GARIN-BASTOUJI., «Brucellose bovine, ovine, caprine. le point vétérinaire. Vol 25 n° 152 mai 1993. p 1-32. , 27, 37,38et4».
- [22] S. F. VAN GOIDSENHOVEN CH., «Maladies infectieuses des animaux domestiques, p 260-303».
- [23] B. .. (1981)., « Brucellose-Encyclopédie Médico-chirurgicale.Maladies infectieuses, 5.1981,803 – 810».
- [24] C. e. M. 1. PILET, «L'infection brucellique. Bulletin de l'association française des vétérinaires microbiologistes et spécialiste des maladies infectieuses, réunion du 4 mai 1967, école vétérinaire d'Alfort (b) 27:P489 - 498.».
- [25] Anonyme:, «Bactériologie médicale ,2eme édition 1990».
- [26] C. e. M. 1. PILET, «L'infection brucellique. Bulletin de l'association française des vétérinaires microbiologistes et spécialiste des maladies infectieuses, réunion du 4 mai 1967, école vétérinaire d'Alfort (b) 27:P489 - 498.».
- [27] Anonyme:, «Bactériologie médicale,3eme ed, 1990».
- [28] Anonyme:,
«http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/microbiologie/P2_microb_001/co/Module_brucella1_12.html».
- [29] R. L. O. G. e. a. SCHUHARDT VT, «Toxicity of elementar sulfur of Brucella. L. Bacteriol., 1952, 63:123-128.».
- [30] G. M. e. D. L. (2007-2008), «Mémoire la brucellose bovine (Mémoire pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Institut des sciences vétérinaires EL-Khroub. Constantine.».

Références bibliographique

- [31] D. R. B. N., «Identification d'un composé antigénique spécifique de la phase rugueuse (R) des Brucella. Ann. Rech. Vét., 1973, 4 : 283.».
- [32] K. F. e. T. L. (2007-2008), «Enquête épidémiologique de la brucellose dans les deux régions chalhoun laid et el Eulma ;. Mémoire pour obtenir le grade de docteur vétérinaire. Institut des sciences vétérinaires ELKhroub. Constantine».
- [33] A. 1986., «Brucellose Animale. Ecoles Nationales Française. Chaînes des maladies contagieuses. Edit. 1986».