

N° d'ordre : 042

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du **diplôme de Docteur Vétérinaire**

THÈME

Étude bibliographique de la Brucellose Animale et Humaine : Actualisation des données

Présenté par :

Mme : LAFRI Oumhani

Mme : KHODJA Sarah

Soutenu publiquement, le 08/07/2024 devant le jury :

M KHELEF Djamel	Professeur (ENSV)	Président
Mme BAAZIZI Ratiba	MCA (ENSV)	Promotrice
Mme CHAHED Amina	Professeur (ENSV)	Examinatrice

Année universitaire 2023-2024

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Democratic and Popular Republic of Algeria
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ministry of Higher Education and Scientific Research
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
École Nationale Supérieure Vétérinaire. Rabie Bouchama
Higher National Veterinary School. Rabie Bouchama
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



N° d'ordre :042

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du **diplôme de Docteur Vétérinaire**

THÈME

Étude bibliographique de la Brucellose Animale et Humaine : Actualisation des données

Présenté par :

M/Melle/Mme : LAFRI Oumhani

M/Melle/Mme : KHODJA Sarah

Soutenu publiquement, le 08/07/2024 devant le jury :

M KHELEF Djamel	Professeur (ENSV)	Président
Mme BAAZIZI Ratiba	MCA (ENSV)	Promotrice
Mme CHAHED Amina	Professeur (ENSV)	Examinatrice

2023 /2024

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée LAFRI Oumhani, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée KHODJA Sarah, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteurs ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

Remerciements

Nous remercions avant tout ALLAH, le Tout-Puissant, qui nous a donné la force, la patience et la volonté pour mener à bien ce travail.

Tout d'abord, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance aux membres du jury, **Pr CHAHED Amina** et **Pr KHELEF Djamel**, pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Vos remarques constructives et vos suggestions précieuses ont grandement contribué à améliorer la qualité de ce mémoire. Merci pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à cette évaluation.

Nous tenons également à remercier chaleureusement notre encadrante **Dr BAAZIZI RATIBA**. Votre guidance, votre patience et vos conseils avisés ont été indispensables tout au long de ce projet. Votre expertise et vos encouragements nous ont permis de surmonter les défis et d'atteindre nos objectifs. Votre soutien inestimable a été une source constante de motivation et d'inspiration.

Nous remercions aussi tous les enseignants de l'École Nationale Supérieure Vétérinaire pour leur dévouement et leur engagement à nous transmettre leur savoir et leurs compétences. Leur soutien et leurs encouragements ont été essentiels tout au long de notre formation.

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

MERCI BEAUCOUP

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À ma chère grand-mère, que son âme repose en paix,

C'est grâce à vous que j'ai entrepris ce parcours d'études. Votre soutien indéfectible et vos encouragements constants ont été la lumière qui a guidé mes pas vers cette école, et pour cela, je vous serai éternellement reconnaissante.

À ma chère mère,

Mon pilier inébranlable. Tu as été ma force, mon soutien quotidien. Ton amour et ton dévouement ont été les fondations sur lesquelles j'ai construit mon chemin vers ce jour. Chaque étape, chaque succès, je te le dois en grande partie.

À mon cher père

Qui m'a toujours encouragé à d'atteindre ce niveau.

À mon frère dahou et ma sœur ikram,

Qui m'ont toujours aidée et soutenu. Votre présence joyeuse et vos mots d'encouragement ont été une source constante de motivation. Vous avez su me guider et m'inspirer à poursuivre mes rêves.

À ma chère binôme KHODJA Sarah

Ce travail porte l'empreinte de notre partenariat fructueux et de notre détermination commune. Merci pour avoir été une partenaire formidable.

LAFRI oumhani

Dédicaces

À mes parents chéris, KHODJA Omar et KHEMISSI Houria,

Votre amour infini et vos sacrifices m'ont portée jusqu'ici. Mon cœur déborde
de gratitude éternelle.

À mon frère Manil et ma sœur Lina,

Votre soutien indéfectible est ma force. Notre lien est mon trésor le plus précieux.

À mes amies de cœur,

BENDAOUIA Amina et BOUREBRAB Camellia, Votre amitié est précieuse.
Merci pour votre soutien constant.

À ma binôme, LAFRI Oumhani,

Ta présence fidèle a illuminé ce chemin. Notre complicité a transformé les
défis en victoires.

À tous ceux qui m'ont apporté leur soutien, Vos encouragements ont été
appréciés tout au long de ce parcours. Merci à vous tous pour votre contribution
à la réalisation de ce projet.

KhODJA sarah

Résumé

La brucellose est une maladie infectieuse causée par des bactéries du genre *Brucella*. Elle se transmet à l'homme principalement par des produits laitiers non pasteurisés ou par contact avec des animaux infectés. Présente dans de nombreuses régions du monde, elle constitue un enjeu majeur de santé publique et a un impact économique important.

Malgré les efforts de contrôle et de prévention, la brucellose persiste dans de nombreux pays.

Malgré les efforts de contrôle et de prévention, la brucellose persiste dans de nombreux pays. Cette situation est préoccupante car la maladie reste un problème majeur de santé publique dans certaines régions. Plusieurs facteurs contribuent à sa propagation, et il est crucial d'améliorer les stratégies de prévention et de contrôle pour réduire son incidence.

Cette étude est un état de l'art, permettant de cerner la pathologie en question.

Mots clés : Brucellose animale. Brucellose humaine, zoonose. Santé publique. diagnostic.

AbStract

Brucellosis is an infectious disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. It is transmitted to humans mainly through unpasteurized dairy products or contact with infected animals. Present in many regions of the world, it poses a major public health challenge and has a significant economic impact.

Despite control and prevention efforts, brucellosis persists in many countries. This situation is concerning because the disease remains a major public health issue in certain regions. Several factors contribute to its spread, and it is crucial to improve prevention and control strategies to reduce its incidence.

This study is a state-of-the-art review that aims to provide a comprehensive understanding of the pathology in question.

Keywords: Animal brucellosis. Human brucellosis. Zoonosis. Public health. Diagnosis.

الملخص

البروسيلة مرض معدٍ تسببه بكتيريا من جنس بروسيلة. ينتقل إلى الإنسان بشكل رئيسي من خلال منتجات الألبان غير المبسترة أو عن طريق الاتصال بالحيوانات المصابة. يُعتبر مشكلة صحية عامة رئيسية في العديد من مناطق العالم وله تأثير اقتصادي كبير.

على الرغم من الجهود المبذولة للسيطرة والوقاية، إلا أن البروسيلة تستمر في العديد من البلدان. هذه الوضعية مقلقة لأن المرض لا يزال يمثل مشكلة صحية عامة كبيرة في بعض المناطق. هناك عدة عوامل تساهم في انتشاره، ومن الضروري تحسين استراتيجيات الوقاية للسيطرة للحد من حدوثه.

تعد هذه الدراسة مراجعة شاملة تهدف إلى توفير فهم كامل للمرض المطروح.

الكلمات الرئيسية: البروسيلة. الحيوانية. البروسيلة. البشرية. الأمراض الحيوانية. المنشأ الصحة العامة. التشخيص.

Liste d'abréviations

- **Ac** : anticorps.
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **Ag** : antigène.
- **Anti-IgG** : anticorps dirigés contre les immunoglobulines G.
- **Anti-IgM** : anticorps dirigés contre les immunoglobulines M.
- **ARN** : Acide ribonucléique.
- **B** : *Brucella*.
- **BCV** : *Brucella* containing-vacuole.
- **BK** : Bacille de Koch.
- **B19** : Buck 19 (souche vaccinale).
- **C°** : CELSIUS.
- **CO₂** : Dioxyde de carbone.
- **CD4** : Cluster de Différentiation 4.
- **CD8** : Cluster de Différentiation 8.
- **DSV** : La Direction des Services Vétérinaires.
- **EAT** : épreuve a l'antigène tamponné.
- **ECA** : Epreuve Cutanée Allergique.
- **ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- **F.A.O.** : Food & Agriculture Organisation.
- **HR** : hypersensibilité retardée.
- **IDR** : Intra-dermo réaction.
- **IFI** : Immunofluorescence indirecte.
- **IFN γ** : Interféron gamma.
- **IgA** : Immunoglobuline A.
- **IgE** : Immunoglobuline E.
- **IgG** : Immunoglobuline G.
- **IL** : Interleukine.
- **IL-1 β** : Interleukine-1 bêta (Interleukin-1 beta).
- **IL-6** : Interleukine-6 (Interleukin-6).
- **INSP** : Institut national du service public.
- **IV (T4SS)** : Complexe protéique.
- **IV** : Voie intraveineuse.

- **LPS** : Lipopolysaccharides.
- **LPS-R** : Lipopolysaccharides rugueux.
- **LPS-S**: Lipopolysaccharides lisse.
- **MRT**: Milk Ring Test.
- **NK** : Natural Killer.
- **OIE** : Office International des Épizooties ou l'organisation internationale de la santé animale.
- **OMP** : Outer Membrane proteins (protéines **de la membrane externe**).
- **OMS** : organisation mondiale de la santé.
- **PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne.
- **Rev-1** : Souche Reverse.
- **RFC** : La réaction de fixation du complément.
- **SAW**: sérodiagnostic de Wright.
- **S**: Souche.
- **TNF- α** : Facteur de nécrose tumorale alpha (Tumor Necrosis Factor-alpha)
- **WHO**: World Health Organization.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	2
Chapitre I GÉNÉRALITES SUR LA BRUCELLOSE	3
1. Définition	4
2. Synonymie	4
3. Historique	4
3.1 Dans le monde	4
3.2 En Algérie.....	6
4. Importance de La Brucellose	7
4.1 Importance économique.....	7
4.2 Importance sanitaire	7
Chapitre II ÉTUDE DE L'AGENT PATHOGENE	8
1. Taxonomie	9
2. Classification du genre <i>Brucella</i>	9
3. Caractéristiques de <i>Brucella</i>	10
3.1 Morphologie	10
3.2 Caractères culturels.....	10
3.3 Survie de <i>Brucella</i> dans l'environnement	12
3.4 Résistance de <i>Brucella</i>	12
3.5 Caractères biochimiques.....	12
3.6 Caractères antigéniques	13
3.7 Caractères génomiques	13
4. Épidémiologie.....	14
4.1 Répartition géographique.....	14
4.1.1 Dans le monde	14
4.1.2 En ALGERIE	15
4.2 Sources de contagion de la brucellose.....	16
4.3 Matières virulentes	16
4.3.1 Tissus et sécrétions reproducteurs :.....	16
4.3.2 Autres matières virulentes	16
4.3.3 Environnement contaminé et produits alimentaires.....	17
5. Transmission	17
5.1 Transmission inter espèce.....	17
5.2 Transmission horizontale.....	17
5.3 Transmission verticale	17

6.	Pathogénie	18
6.1	Voie de pénétration	18
6.2	Pouvoir pathogène	19
7.	Evolution de l'infection brucellique	19
7.1	Chez l'animal.....	19
7.2	Chez l'homme	21
8.	Mécanisme d'action Dans l'organisme.....	21
9.	Mécanisme d'avortement	22
10.	La Réponse immunitaire.....	22
10.1	Réponse Immunitaire Innée.....	22
10.2	Évasion Immunitaire.....	22
10.3	Réponse cellulaire	22
10.4	Réponse humorale	23
10.5	Mémorisation Immunitaire.....	23
	Chapitre III ÉTUDE CLINIQUE DE BRUCELLOSE	24
1.	Brucellose animale	25
1.1	Chez les bovins.....	25
1.1.1	Agent causal	25
1.1.2	Symptômes génitaux.....	25
1.1.3	Symptômes extra génitaux.....	27
1.2	Chez les ovins et les caprins	28
1.2.1	Agent causal	28
1.2.2	Symptômes.....	28
1.2.3	Lésion.....	29
1.2.4	Facteurs de risque de la brucellose animale	29
2.	Brucellose humaine	30
2.1	Agent causal.....	30
2.2	Symptômes	30
2.2.1	La phase aiguë	30
2.2.2	Infection localisée	30
2.2.3	La brucellose chronique	31
2.3	Complications	32
2.4	Facteurs de risque de la brucellose humaine	33
3.	Diagnostic	33
3.1	Diagnostic clinique	33
3.2	Le diagnostic différentiel	33
3.3	Diagnostic direct	34

3.3.1	Diagnostic bactériologique	34
3.3.2	Diagnostic moléculaire	34
3.4	Diagnostic indirecte	35
3.4.1	L'épreuve de l'anneau sur le lait	36
3.4.2	Séro-agglutination de Wright (SAW)	37
3.4.3	Épreuve à l'antigène tamponné (EAT) (rose Bengale)	38
3.4.4	Immunofluorescence indirecte	38
3.4.5	Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)	39
3.4.6	Réaction de fixation du complément	39
3.5	Diagnostic allergique	40
4.	Traitement	40
4.1	En médecine vétérinaire	40
4.2	En médecine humaine	40
5.	Prophylaxie	41
5.1	Prophylaxie médicale	41
5.1.1	Chez l'animal	41
5.1.2	Chez l'homme	43
5.2	Prophylaxie sanitaire	43
5.2.1	Chez l'animal	43
5.2.2	Chez l'homme	44
6.	Les mesures de prévention et de lutte spécifiques en Algérie.....	45
	<i>Conclusion</i>	46
	<i>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	48

LISTE DES TABLEAUX

- **TABLEAU 1 : La taxonomie de *Brucella*.....9**
- **TABLEAU 2 : Espèces de *Brucella* et leurs hôtes de préférence.....9**
- **TABLEAU 3 : Caractéristiques de croissance de *Brucella spp*.....11**

LISTE DES FIGURES

• FIGURE 1: BREF HISTORIQUE DE LA BRUCELLOSE..	6
• FIGURE 2: COLORATION DE GRAM DE BRUCELLA (COCCOBACILLES A GRAM NEGATIF) ..	10
• FIGURE 3: COLONIES S/R COLOREES DE BRUCELLA.	11
• FIGURE 4: REPARTITION MONDIALE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE.....	14
• FIGURE 5: LA SITUATION MONDIALE DE LA BRUCELLOSE BOVINE DU JANVIER A JUIN.	15
• FIGURE 6: REPRESENTATION GEOGRAPHIQUE DES FOYERS BRUCELLIQUES EN ALGERIE EN 2017.....	15
• FIGURE 7: VOIE DE TRANSMISSION DE BRUCELLOSE CHEZ L’HOMME.	17
• FIGURE 8: PRESENTATION CLASSIQUE DE BRUCELLOSE	20
• FIGURE 9: AVORTON ENTRE 5EME ET 7EME MOIS	24
• FIGURE 10: REPRESENTE, UNE RETENTION PLACENTAIRE	25
• FIGURE 11: REPRESENTE EPIDIDYMITE	25
• FIGURE 12: BOVIN PRESENTANT UN HYGROMA.	26
• FIGURE 13: LOCALISATION DES AFFECTIONS BRUCELLIQUES.....	31
• FIGURE 14: AMPLIFICATION DES ADN DES ISOLATS DE BRUCELLA SPP PAR PCR.	34
• FIGURE 15: CINETIQUE D'EVOLUTION DES ANTICORPS.....	35
• FIGURE 16: L'EPREUVE DE L'ANNEAU SUR LE LAIT.....	36
• FIGURE 17: SERO-AGGLUTINATION LENTE EN TUBE.....	36
• FIGURE 18: ÉPREUVE A L'ANTIGENE TAMPONNE (EAT) DE BRUCELLOSE.....	37
• FIGURE 19: TECHNIQUE IMMUNO-ENZYMATIQUE (ELISA)	38

Introduction

La brucellose est une anthroponose répandue mondialement, notamment dans le bassin méditerranéen et les pays en développement, où elle représente un sérieux problème de santé publique et économique (**CHAKROUN et BOUZOUAIA, 2007**). Causée par des bactéries du genre *Brucella* (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*), cette maladie affecte principalement les bovins, caprins, ovins, et porcs. Les humains contractent la brucellose par contact direct avec des animaux infectés, en consommant des produits animaux contaminés, ou par inhalation (**WHO, 2020**).

Elle entraîne des avortements, une réduction de fertilité et des pertes en lait chez les animaux, et est à déclaration obligatoire, étant reconnue comme maladie professionnelle pour les individus en contact avec des ruminants infectés ou le personnel de laboratoire. Dans les pays développés, la maladie a été presque éradiquée grâce à des politiques de dépistage, de vaccination et d'abattage des animaux infectés, mais reste endémique dans les pays en développement (**HASNAOUI et al., 2020**).

En Algérie, la brucellose est une maladie endémo-épidémique, touchant essentiellement les populations rurales vivant en contact étroit avec les animaux et préférant la consommation de produits laitiers non pasteurisés (**HASNAOUI et al., 2020**).

La persistance de la brucellose dans de nombreux pays malgré les efforts de contrôle et de prévention soulève plusieurs questions cruciales. Pourquoi la brucellose continue-t-elle de représenter un problème de santé publique majeur dans certaines régions du monde ? Quels sont les facteurs contribuant à son maintien et à sa propagation ? Comment peut-on améliorer les stratégies de prévention et de contrôle pour réduire l'incidence de cette maladie ?

L'objectif de cette étude est de mener une analyse bibliographique détaillée de la brucellose humaine et animale à l'échelle mondiale. Cette analyse vise à approfondir notre compréhension de la maladie en se basant sur des données récentes et pertinentes, afin d'identifier les tendances épidémiologiques, les facteurs de risque, et les lacunes dans les mesures de contrôle actuelles. En fin de compte, cette étude cherchera à formuler des recommandations pour une meilleure gestion de la brucellose.

Chapitre I

GÉNÉRALITES SUR LA BRUCELLOSE

1. Définition

La brucellose est une maladie infectieuse d'origine bactérienne affectant les animaux et demeure une maladie zoonotique grave à l'échelle mondiale (ALOUFI et *al.*, 2016). Elle est causée par des bactéries du genre *Brucella*, notamment *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* et *Brucella canis*. Ces bactéries sont des cocci ou des coccobacilles Gram négatif (CORBEL, 2006). Cette maladie est classée parmi les zoonoses majeures les plus répandues mondialement (CUTLER et *al.*, 2003). Elle peut se transmettre à l'homme par contact avec les animaux infectés ou à travers la consommation de leurs produits (BUKHARIE, 2009).

L'expansion du secteur de l'élevage et l'urbanisation, ainsi que l'absence de mesures d'hygiène dans ce secteur et en matière de manipulation des aliments, expliquent en partie le fait que la brucellose demeure un risque pour la santé publique (WHO, 2020).

2. Synonymie

-Fièvre de Malte : Ce terme historique fait référence à la première identification de la brucellose par des médecins britanniques à Malte au XIXe siècle (MOOSAZADEH et *al.*, 2016).

- Fièvre ondulante : Ce terme décrit les oscillations de la température corporelle observées chez les patients atteints de brucellose, caractéristique de la maladie (CORBEL, 2006).

- Maladie de Bang : Cette dénomination est souvent associée à la brucellose bovine, spécifiquement à la souche *Brucella abortus*, découverte par Bernhard Bang en 1897 (NICOLETTI, 2010).

- Fièvre de Gibraltar : Ce terme est parfois utilisé pour désigner la brucellose, en référence à Gibraltar où la maladie a également été identifiée (CORBEL, 2006).

3. Historique

3.1 Dans le monde

La brucellose, connue sous le nom de fièvre de Malte, fut d'abord repérée en 1850 par des médecins militaires britanniques à Malte, associée initialement à la fièvre méditerranéenne (MARSTON, 1859).

En 1887, le microbiologiste David Bruce isola la bactérie responsable de la brucellose à partir de la rate d'un soldat défunt, nommant cette nouvelle bactérie *Micrococcus melitensis* (BRUCE, 1887).

Également cette même année, Wright et Smith ont appliqué le test d'agglutination développé par Widal et Sicard aux sérologies de typhoïdiques pour détecter *Brucella melitensis*. En 1897, Wright développa le premier test sérologique de diagnostic, la réaction d'agglutination de Wright, détectant les anticorps agglutinants dans le sérum des patients brucelliques (**WRIGHT et SMITH, 1897**). En 1905, Zammit prouva le rôle des chèvres en tant que réservoirs de l'agent pathogène de la brucellose, confirmant ainsi la transmission de la maladie depuis les animaux (**ZAMMIT, 1905**). En 1917, David Bruce a introduit le terme "brucellose" pour désigner les maladies causées par les bactéries du genre *Brucella*. (**BRUCE, 1917**).

En 1920, Meyer et Shaw ont suggéré de classer les agents isolés par Bruce et Bang dans un nouveau genre, comprenant deux espèces, *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*. Cependant, ce n'est qu'en 1929 que l'agent responsable de l'avortement chez la truie a été considéré comme une espèce distincte de *Brucella abortus*. Cette nouvelle espèce a alors été nommée *Brucella suis* (**GODFROID et al., 2003**).

En 1957, Elberg et Faunce ont développé la première souche vaccinale vivante atténuée, *B. melitensis* Rev1. Avec le temps, l'existence de la brucellose est devenue une préoccupation majeure en médecine vétérinaire, en raison de son incidence sur la santé animale et sa transmission zoonotique à l'homme (**CORBEL, 2006**). L'historique de la brucellose évolue avec le temps (**SCHOLZ et al., 2018**) ont démontré un bref historique de la brucellose, présenté dans la Figure 1.

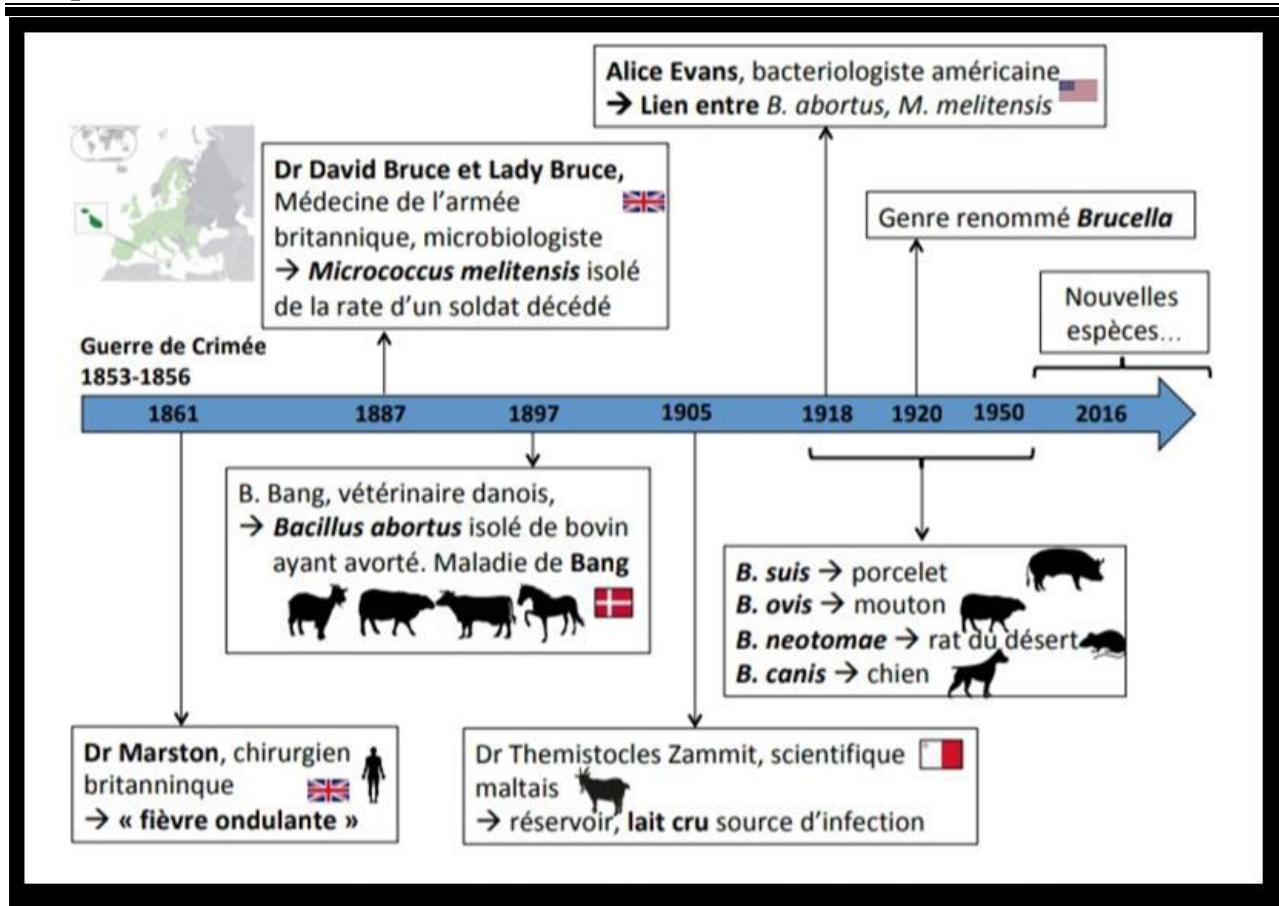


Figure 1: Bref historique de la brucellose. (SCHOLZ et al., 2018).

3.2 En Algérie

Au XIX^e siècle, la brucellose était déjà bien présente en Algérie, mais son importance n'a été véritablement reconnue qu'après l'arrivée des colons français au début de la colonisation de ce territoire (**BANG, 1898**). Cochez a été le premier à soupçonner son existence à Alger en 1895, suivi par Legrain en 1899, qui a signalé des cas dans la vallée de la Soummam. Au début du 20^{ème} siècle, Brault la reconnue sur la base des symptômes cliniques, et Gillot l'a confirmée pour la première fois par des preuves bactériologiques. Ainsi, la maladie a été initialement identifiée chez l'homme. Ensuite, des recherches ont été lancées en 1907 sur des troupeaux de chèvres par Sargent et ses collaborateurs à Alger et Oran (**BENABADJI, 2010**).

De 1911 à 1956, plusieurs études de recherche ont confirmé la présence de la brucellose dans différentes régions de l'Algérie, notamment à l'Ouest (Oran), au Centre (Alger), à l'Est (Constantine) et même au Sud (Hoggar). Dans les années 1950, le nombre de cas humains a considérablement augmenté, atteignant un pic dans les années 1970 (**GAOUAR, et al., 2010**). Depuis 1995, la brucellose est devenue une maladie à déclaration obligatoire en Algérie (**KHEZZANI et al., 2021**). Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux de recherche ont suggéré que son origine était liée à l'importation de chèvres espagnoles ainsi que de chèvres et de vaches maltaises

dans le nord du pays. D'autres ont avancé l'hypothèse que la maladie avait été introduite à l'ouest de l'Algérie par les caravanes en provenance du Maroc (SFAKSI, 1980).

4. Importance de La Brucellose

La brucellose pose d'importants défis dans les domaines économique, vétérinaire et de la santé publique, en particulier dans les pays en développement (RAMADHAN, 2023).

4.1 Importance économique

La brucellose provoque d'importantes répercussions dans les élevages, entraîne non seulement des pertes de production (avortement, mortinatalité, stérilité, allongement de l'intervalle entre les vêlages, baisse de la production lactée, rétention placentaire, la perte de veaux, principale source de revenus des éleveurs de race à viande etc.), mais constitue aussi une entrave aux échanges commerciaux. (GODFROID *et al.*, 2003).

Ces pertes sont très variables selon les pays, car des données très diverses doivent être prises en compte (extension de la maladie, espèces atteintes, valeur relative des animaux, possibilités de reconstitué un cheptel sain, besoins alimentaires de la population ...). Mais elles sont dans tous les cas lourdes à supporter (GUERGOUR, 2023). Par exemple une étude en Inde a montré que la brucellose peut entraîner des pertes économiques directes allant jusqu'à plusieurs millions de dollars par an, principalement à cause des avortements et de la baisse de production laitière (SINGH *et al.*, 2015).

Les effets indirects sur les industries animales incluent les coûts liés aux interventions vétérinaires et à la reconstitution des cheptels, ainsi que les pertes de revenus causées par les restrictions aux mouvements et au commerce des animaux, notamment les sanctions sur les exportations d'animaux et de produits d'origine animale. Estimer précisément ces pertes s'avèrent difficile (TAIBI, 2019).

4.2 Importance sanitaire

La brucellose est une maladie à déclaration obligatoire, reconnue comme maladie professionnelle pour les individus au contact de ruminants infectés ainsi que pour le personnel de laboratoire (JANSON, 2000).

Chez l'homme, elle peut provoquer des symptômes variés, notamment de la fièvre, des douleurs articulaires, des maux de tête et une fatigue persistante. Dans les cas graves, elle peut entraîner des complications telles que l'inflammation du cœur ou des sacs entourant le cerveau. La détection précoce et le traitement adéquat sont essentiels pour éviter les complications (PAPPAS *et al.*, 2006).

La bactérie *Brucella* est également reprise dans la liste des agents potentiels de bioterrorisme (MARCELLA, 2018).

Chapitre II

ÉTUDE DE L'AGENT PATHOGENE

1. Taxonomie

La structure taxonomique actuelle du genre *Brucella* :

Tableau 1. La taxonomie de Brucella. (MGHEZZI, 2021).

Règne	Embranchement	Classe	Ordre	Famille	Genre
Bacteria	Proteobacteria	Alpha Proteobacteria	Rhizobiales	Brucellaceae	<i>Brucella</i>

2. Classification du genre Brucella

Tableau 2 : Espèces de Brucella et leurs hôtes habituel (MARION, 2018).

Espèce	Biovars	Répartition géographique principale	Hôte animal habituel
<i>B. abortus</i>	1 à 6, et 9	ubiquitaire	bovins, ongulés sauvages
<i>B. melitensis</i>	1 à 3	bassin méditerranéen, moyen orient	ovins, caprins, ongulés sauvages
<i>B. suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	suidés
	2	Europe centrale et occidentale	suidés et lièvres
	4	Amérique du Nord, Russie	rennes
	5	Russie	rongeurs sauvages
<i>B. canis</i>		ubiquitaire (fréquence élevée en Amérique du sud)	chiens
<i>B. ovis</i>		bassin méditerranéen	ovins
<i>B. neotomae</i>		Utah (États Unis)	rats du désert
<i>B. cetaceae</i>		non connue	cétacés (dauphins)
<i>B. pinnipediae</i>		non connue	pinnipèdes (phoques, otaries)
<i>B. vulpis</i>		non connue	Renard roux (Vulpes)
<i>B. papionis</i>		non connue	Babouin (Papio spp)
<i>B. inopinata</i>		non connue	Humain, grenouille

3. Caractéristiques de *Brucella*

3.1 Morphologie

Brucella est une bactérie de forme coccobacillaire, ce qui signifie qu'elle a une forme ovale semblable à un petit bâtonnet (**Figure 2**). Elle est classée comme Gram négatif, ce qui fait référence à sa réaction lorsqu'elle est soumise à la coloration de Gram en microbiologie (**PHILIPON et GARIN, 2005**).

Brucella est une bactérie facultativement intracellulaire, ce qui signifie qu'elle peut vivre à l'intérieur des cellules hôtes mais peut également survivre en dehors d'elles. Sa taille varie de 0,5 à 0,7 µm de diamètre et de 0,5 à 1,5 µm de longueur. Ces bactéries sont immobiles et ne possèdent ni flagelle conventionnel, ni capsule, ni spore. Bien qu'elles soient aérobies strictes, certaines souches de *Brucella* nécessitent une atmosphère enrichie en CO₂ (5 à 10 %) pour leur croissance optimale (**ANSES, 2014**).



**Figure 2 : Coloration de Gram de *Brucella* (coccobacilles à Gram négatif).
(PHILIPON et GARIN, 2005).**

3.2 Caractères cultureux

Les brucelles sont des bactéries aérobies strictes et nécessitent un apport nutritionnel spécifique pour leur croissance (**Tableau 3**). Les milieux de culture les plus couramment utilisés pour l'isolement de *Brucella* sont les milieux de culture sélectifs et enrichis. Comme le milieu de base à l'infusion de cœur et le milieu de base à l'infusion de bouillon de cerveau d'agneau. Ces milieux sont souvent enrichis avec du sérum animal, du sérum déshydraté ou de l'extra de levure pour fournir les nutriments nécessaires à la croissance de *Brucella*. Le milieu de Farrell, un milieu sélectif enrichi avec des

inhibiteurs d'antibiotiques pour limiter la croissance des contaminants. La température idéale de croissance est de 37°C, mais certaines souches peuvent se développer à des températures plus basses (O'CALLAGHAN, 2013 ; SCHOLZ et al., 2008).

Les colonies de *Brucella* deviennent visibles en deux ou trois jours sur un milieu solide adapté. Leur mise en culture révèle deux types de souches : les colonies S (Smooth = lisse) et R (Rough = rugueuse) (**Figure 3**). Les colonies S sont petites, rondes et convexes, mais elles peuvent subir une dissociation, perdant ainsi les chaînes O du LPS (lipopolysaccharide), pour former des variantes Rough.

Chez *B. canis* et *B. ovis*, les variantes Rough sont naturelles car leur LPS ne possède pas les chaînes O (CORBEL, 2006).

Tableau 3 : Caractéristiques de croissance de *Brucella spp* (ANSES. 2014)

Paramètre	Croissance	
	Optimum	Extrêmes
Température	34°C	20-40°C
PH	6,6-7,4	5,8-8,7
NaCl	0,4 %	4 %
Co2	5 %	10 %



Figure 3 : Colonies S/R colorées de *Brucella*. (Www.microbes-edu.org/).

3.3 Survie de *Brucella* dans l'environnement

Brucella peut survivre dans diverses conditions environnementales, ce qui contribue à sa propagation et persistance. Des études montrent que *Brucella spp* peuvent survivre plusieurs mois dans des conditions favorables telles que des températures basses et l'humidité. Ainsi, *Brucella abortus* peut survivre jusqu'à 8 mois dans le sol humide et jusqu'à 4 mois dans des excréments bovins.

Elle peut demeurer viable jusqu'à 15 jours dans des milieux organiques secs, et plus de 125 jours dans des milieux organiques humides comme le lisier, le fromage, le lait cru et les végétaux souillés (MASSIS et al., 2005 ; KHAMES et MAMMAR, 2018).

3.4 Résistance de *Brucella*

Brucella n'est pas acido-résistante mais peut résister à la décoloration par les acides faibles ou par les alcaliNs comme dans les méthodes de coloration de Macchiavello ou de Köster (KHAMES et MAMMAR, 2018).

Malgré sa sensibilité aux agents physico-chimiques tels que les rayons ultraviolets, la chaleur, les désinfectants, les antiseptiques et l'acidification, la bactérie conserve une résistance significative dans son environnement extérieur (BERRHAIL et LAOUER, 2020).

Brucella présente une sensibilité variable aux antibiotiques, ce qui peut influencer le traitement et la gestion des infections. Les souches de *Brucella* sont généralement sensibles à certains antibiotiques comme les tétracyclines, les aminoglycosides, les sulfamides et les fluoroquinolones. Cependant, des cas de résistance aux antibiotiques ont été signalés, notamment à la tétracycline et aux sulfamides, ce qui complique parfois le traitement clinique (PAPPAS et al., 2005).

3.5 Caractères biochimiques

Brucella est capable de produire la catalase, le cytochrome oxydase et le nitrite réductase. Les souches varient dans leur production de H₂S et leur activité uréasique. La plupart des souches sont capables d'hydrolyser l'urée (SCHOLZ et al., 2018).

Elles ne métabolisent pas le citrate, n'effectuent pas de catabolisme du tryptophane (donc pas de production d'indole et absence de tryptophane désaminase), et leur utilisation des glucides est lente. De plus, elles alcalinisent les milieux de culture habituels comme le milieu O/F de Hugh et Leifson, le milieu CTA, MEVAG, principalement par la production d'ammoniac (JEAN, 2000).

3.6 Caractères antigéniques

Au niveau de la membrane externe, *Brucella* possède des protéines spécifiques, appelées OMP (Outer Membrane Proteins), qui jouent un rôle crucial dans l'interaction avec l'hôte et sa capacité à éviter la réponse immunitaire. Ces OMP sont impliquées dans la reconnaissance et l'attachement à la surface des cellules hôtes, permettant ainsi l'invasion de *Brucella* dans leurs cytoplasmes respectifs. Les antigènes de *Brucella* sont des molécules présentes à la surface de la bactérie qui déclenchent une réponse immunitaire chez l'hôte infecté (XAVIER et al., 2013).

Le lipopolysaccharide (LPS) est l'un des principaux antigènes de *Brucella* et un composant majeur de sa paroi cellulaire. Le LPS est une molécule complexe constituée de trois parties distinctes : le lipide A est considéré comme la partie la plus toxique du LPS et est responsable de l'induction de la réponse inflammatoire chez l'hôte infecté. Le noyau oligosaccharidique est composé de résidus d'oses et joue un rôle dans la stabilité structurale du LPS. Enfin, l'antigène O est responsable de la spécificité antigénique de *Brucella* (NOGUEIRA et al., 2012).

Différents types d'antigènes O de *Brucella* ont été identifiés, tels que les antigènes O1, O2, O3, etc. Ces antigènes sont utilisés pour la classification des différentes espèces et sous-espèces de *Brucella*. Par exemple, *Brucella abortus*, responsable de la brucellose bovine, présente l'antigène O2, tandis que *Brucella melitensis*, responsable de la brucellose caprine et ovine, présente l'antigène O1 (DORNELES et al., 2015).

Les antigènes intracellulaires de *Brucella* sont des composants bactériens qui sont localisés à l'intérieur des cellules de l'hôte infecté. Ces antigènes jouent un rôle clé dans l'interaction de *Brucella* avec les cellules hôtes, notamment en favorisant la survie intracellulaire et en modulant la réponse immunitaire de l'hôte (MARTIROSYAN et al., 2011).

3.7 Caractères génomiques

Le génome de *Brucella* est composé de deux chromosomes circulaires : un grand chromosome de 2,1 Mb et un petit de 1,2 Mb. En revanche, *B. suis* biovar 3 présente un seul chromosome circulaire de 3,2 Mb. (HALLING et al., 2005 ; BENALI et al., 2022).

Le génome de *Brucella* contient environ 3200 séquences codantes au total. Les premiers génomes séquencés ont été ceux de *B. melitensis*, *B. suis* et *B. abortus*, ce qui a confirmé leur proximité génétique (DELVECCHIO et al., 2002 ; BENALI et al., 2022).

Par exemple, seuls 74 gènes distinguent les génomes de *B. melitensis* et de *B. suis*, dont 42 sont spécifiques à *B. suis* et 32 à *B. melitensis*. Quant aux génomes de *B. melitensis* et de *B. abortus*, leur

principale différence réside dans la présence chez *B. melitensis* d'un locus de 25 kb impliqué dans la synthèse de polysaccharides (VILLANUEVA, 2010 ; BENALI et al., 2022).

4. Épidémiologie

La brucellose est endémo-épidémique, et dépend largement du réservoir animal. La distribution géographique est relativement variable, avec des foyers émergents ou ré- émergents. L'épidémiologie de la brucellose humaine a radicalement changé ces dernières années en raison de plusieurs facteurs comme les habitudes alimentaires, les coutumes sociales, les conditions socio-économiques, le climat, les pratiques d'élevage et l'hygiène (HASNAOUI et al., 2020).

4.1 Répartition géographique

4.1.1 Dans le monde

La brucellose est une maladie répandue à l'échelle mondiale, mais elle est particulièrement prédominante dans le bassin méditerranéen (Figure 4). Les pays présentant l'incidence la plus élevée de brucellose chez l'homme sont l'Algérie, l'Arabie saoudite, l'Iran, la Palestine, la Syrie, l'Égypte et Oman, d'après (BOUNAADJA, 2010).

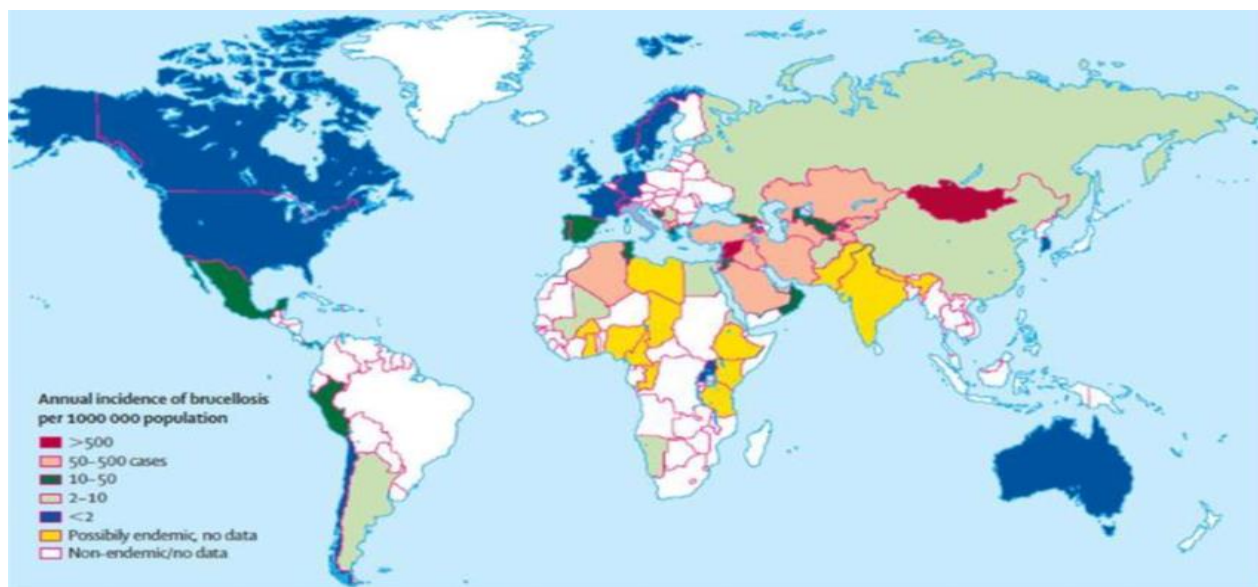


Figure 4: Répartition mondiale de la brucellose humaine (GUIRAA,2023).

L'Afrique du Nord est considérée comme une zone endémique pour la brucellose bovine (ABADANE, 2014) (Figure 5) en Afrique subsaharienne, Des épidémies ont été signalées dans des pays comme l'Éthiopie, le Nigeria et l'Ouganda (MCDERMOTT et al., 2013). En Amérique latine, la brucellose est endémique dans plusieurs pays, dont le Mexique, l'Argentine, le Brésil et le Pérou (LUCERO et al., 2008).

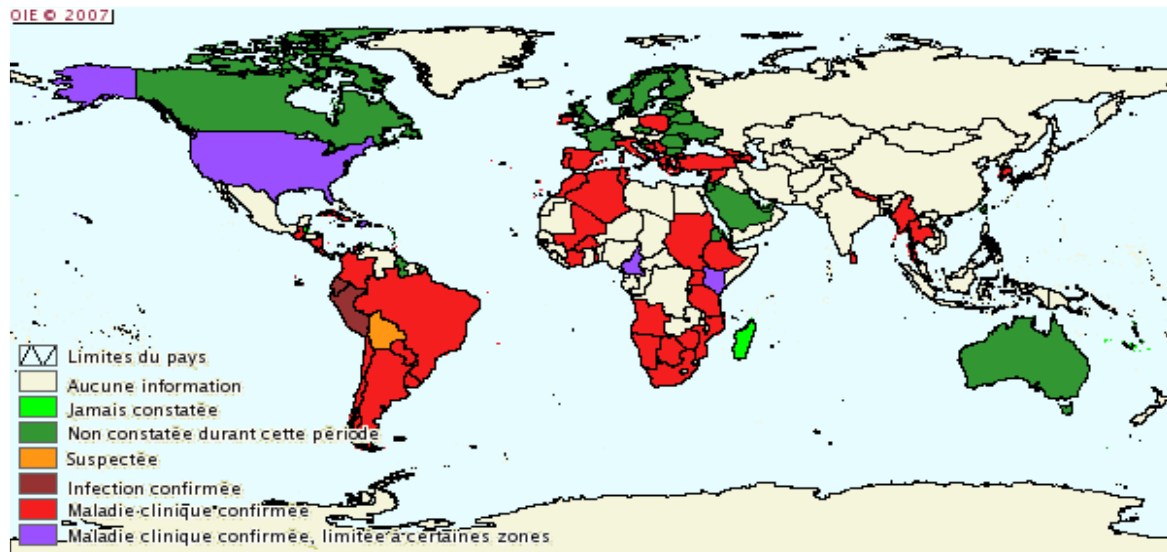


Figure 5: La situation mondiale de la brucellose bovine du janvier à juin. (OIE, 2007).

4.1.2 En ALGERIE

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé animale OIE, l'Algérie se classe au 10^{ème} rang mondial en termes d'incidence de la brucellose humaine. En 2017, l'incidence annuelle était en nette augmentation avec un taux de 24.41 cas pour 100.000 habitants (**HASNAOUI et al., 2020**).

La brucellose est une maladie endémique en Algérie (Figure 6), touchant principalement les zones rurales et pastorales. Des études ont montré que les taux d'infection varient considérablement selon les régions, avec des foyers importants dans certaines wilayas telles que les wilayas de Djelfa, Laghouat et Batna, sont particulièrement touchées par la brucellose (**BENKIRANE, 2006 ; REFAI, 2002**).

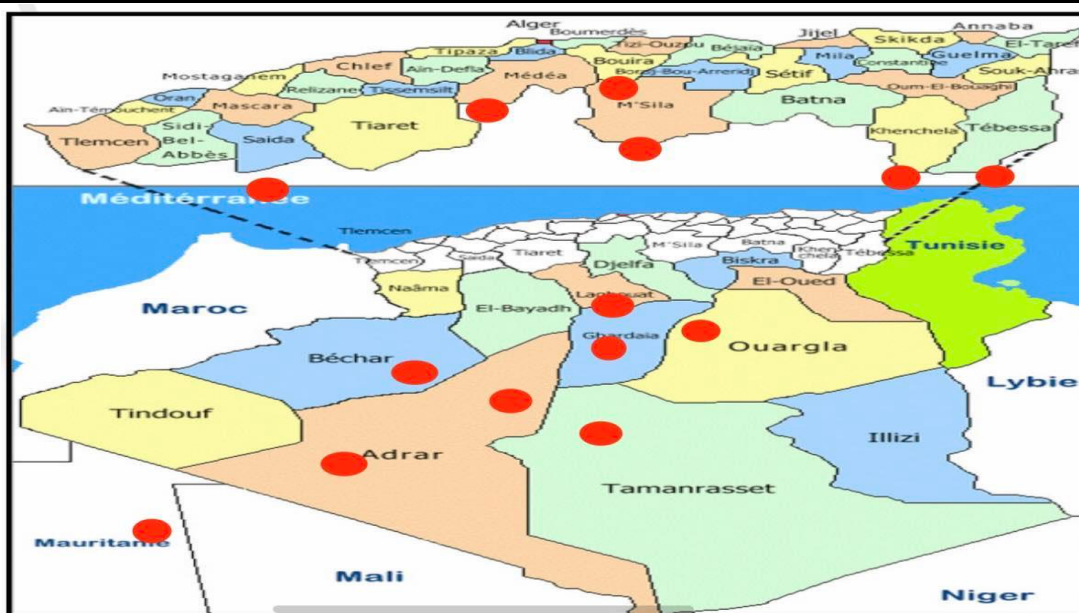


Figure 6 : Représentation géographique des foyers brucelliques en Algérie en 2017. (HASNAOUI et *al.*, 2020).

Les animaux infectés, symptomatiques et asymptomatiques, constituent les principales sources de contagion de la brucellose. L'environnement externe peut également être temporairement contaminé par des animaux infectés. De plus, les produits alimentaires contaminés présentent un risque d'infection pour l'homme (GODFROID et *al.*, 2011 ; CORBEL, 2006).

4.2 Matières virulentes

4.2.1 Tissus et sécrétions reproducteurs

Parmi celles-ci, on trouve :

- Le Contenu utérin expulsé lors d'un avortement ou d'une parturition apparemment normale (GODFROID et *al.*, 2011).
- Les Sécrétions vaginales, particulièrement avant et après l'avortement, la parturition ou pendant l'œstrus (CORBEL, 2006).
- De plus le Colostrum et le lait des vaches infectées, avec des taux d'excrétion plus élevés après l'avortement (DIAZ, 2013).
- Le Sperme des mâles infectés, même en l'absence de symptômes. (NETA et *al.*, 2010).

4.2.2 Autres matières virulentes

- Urine, fréquemment virulente au moment de l'avortement en raison de la contamination par les sécrétions utérines (GODFROID, *al.*, 2011).

- Fèces des jeunes animaux nourris avec du lait infecté, permettant une dissémination transitoire de l'agent (**CORBEL 2006**).
- Produits de suppuration, tels que les hygromas, contenant des *Brucella* (**DIAZ, 2013**).
- Matières virulentes internes, y compris (les viscères, les glandes mammaires, les muscles, les os...) qui peuvent rester infectieux pendant plus d'un mois après l'abattage (**NETA et al., 2010**).

4.2.3 Environnement contaminé et produits alimentaires

L'environnement externe peut être fortement contaminé lors de l'avortement ou de la parturition des femelles infectées, la résistance des *Brucella* contribuant à son importance épidémiologique (**GODFROID et al., 2011**).

-Les produits alimentaires : non traités ou crus provenant de troupeaux infectés, tels que le lait, les produits laitiers, la viande, les produits carnés, les légumes crus et l'eau (**CORBEL, 2006 ; DIAZ, 2013**).

5. Transmission

5.1 Transmission inter espèce

Cette zoonose se transmet principalement de l'animal réservoir à l'homme (Figure 7) par contact direct ou ingestion de denrées contaminées par *Brucella spp*, tels que les locaux, les pâturages, les véhicules de transport, l'herbe, les aliments pour animaux, en particulier les ovins, caprins, bovins, suidés et canidés (**DUCROTOY et al., 2017**). La nourriture et l'eau potable, ainsi que divers équipements (**CORBEL, 2006**). *B. melitensis* reste l'espèce prédominante chez l'homme, liée aux petits ruminants (**GWIDA et al., 2012**).

5.2 Transmission horizontale

Des modes de transmission horizontale existent, notamment la voie sexuelle par sécrétions génitales contaminées, décrite chez l'homme et l'animal (**GODFROID et al., 2011**).

5.3 Transmission verticale

Plus rare, la transmission verticale materno-fœtale in utero est possible, engendrant des formes congénitales chez le nouveau-né, constituant un risque en cas d'infection maternelle gravidique (**BAEK et al., 2005**).

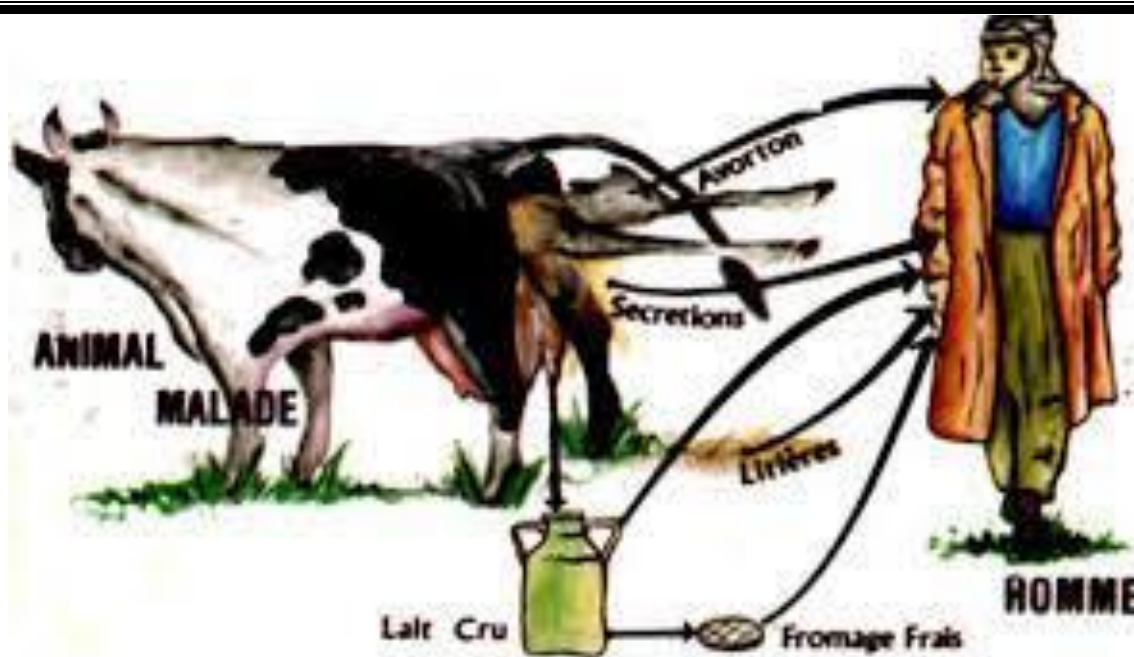


Figure 7: Voie de transmission de brucellose chez l'Homme. (TAHARAOUI et TAGRI, 2021).

6. Pathogénie

6.1 Voie de pénétration

Voie orale : La brucellose se transmet fréquemment par voie orale, notamment par la consommation de produits laitiers non pasteurisés ou de viande mal cuite provenant d'animaux infectés. Les bactéries *Brucella* peuvent survivre dans ces produits, et lorsqu'ils sont ingérés, elles pénètrent dans le tractus gastro-intestinal, où elles traversent la muqueuse intestinale pour entrer dans la circulation sanguine et les systèmes lymphatique et réticuloendothélial (DADAR et al., 2019).

Voie respiratoire : La transmission de la brucellose par voie respiratoire peut se produire par inhalation de particules aérosolisées contenant des bactéries *Brucella*. Cela est particulièrement préoccupant pour les travailleurs agricoles, les vétérinaires, et les laborantins qui manipulent des animaux infectés ou des cultures bactériennes. Les bactéries inhalées peuvent atteindre les poumons et de là, se disséminer dans tout le corps (PAPPAS et al., 2006).

Voie cutanée : La transmission cutanée se produit généralement par contact direct avec des tissus, du sang, de l'urine, ou d'autres fluides corporels d'animaux infectés. Les bactéries peuvent pénétrer par des coupures, des abrasions ou d'autres lésions de la peau. Cette voie est souvent observée chez les personnes manipulant des animaux ou des produits animaux sans protection adéquate (YOUNG, 2005).

Voie conjonctivale : Bien que moins courante, la transmission conjonctivale peut se produire lorsque des éclaboussures de fluides infectieux entrent en contact avec la conjonctive de l'œil. Les bactéries peuvent ainsi pénétrer par cette muqueuse et causer une infection systémique (**GODFROID et al., 2005**).

6.2 Pouvoir pathogène

La capacité pathogène de *Brucella* varie selon l'hôte, qu'il s'agisse de l'animal, surtout de l'hôte préférentiel, ou de l'humain. Toutefois, le facteur crucial demeure la faculté de cette bactérie à survivre et à se multiplier au sein des cellules phagocytaires, notamment les macrophages (**CHARACHON et al., 2002**).

Les *Brucella* sont des parasites intracellulaires facultatifs dont la virulence est caractérisée par leur toxicité, en particulier à travers le lipopolysaccharide, ainsi que par leur aptitude à se reproduire dans les cellules du système réticulo-endothélial, de l'appareil génital et mammaire, ainsi que dans les articulations (**ADAMOU, 2014**).

Chez l'animal, *Brucella* a également le pouvoir de se développer fortement dans les cellules du tractus génital et, chez les femelles gravides infectées, d'énormes quantités de bactéries sont retrouvées au niveau des cellules trophoblastiques du placenta (**CHARACHON et al., 2002**).

7. Evolution de l'infection brucellique

L'évolution se fait en plusieurs phases comme (**MARCELLA, 2018**) le démontre dans (Figure 8)

7.1 Chez l'animal

-Phase d'incubation : Après la contamination, les bactéries migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où elles se multiplient (**GANIERE, 2005**).

-La phase aigüe : Elles sont ensuite disséminées par voie sanguine avec un tropisme particulier pour les cellules du système réticuloendothélial. Les organes les plus touchés sont les ganglions, le foie, la rate, le tissu osseux, ou encore les organes génitaux, dans lesquels vont se constituer des foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire histio-monocytaire et lymphocytaire (**MARCELLA, 2018**).

Ces localisations peuvent s'accompagner de manifestations cliniques (avortement, orchite ou épididymite). Elles permettent aussi pour certains organes comme : utérus gravide, appareil génital male, mamelle, l'excrétion des *Brucella* et leur dissémination (**GANIERE, 2005**).

-La phase subaiguë : avec l'apparition d'un ou plusieurs foyers secondaires. Cette infection tissulaire se caractérise par une réaction cellulaire qui forme des granulomes, qui sont délimités par une réaction lympho-plasmocytaire en couronne. Dans certains cas, certaines cellules peuvent se fusionner pour former des cellules géantes multinucléées, ce qui donne un aspect tuberculoïde et crée le granulome de Bang caractéristique. Parfois, ces granulomes peuvent se fusionner pour former des lésions avec un centre caséifié, appelées « brucellomes ». Les lésions suppurées et nécrotiques sont rares chez l'homme (MARCELLA, 2018).

-La phase chronique : des foyers infectieux peuvent persister dans un ou plusieurs organes et/ou systèmes pendant plus d'un an. Les ganglions lymphatiques, en particulier, peuvent être affectés. Une réactivation de l'infection peut survenir lors de chaque grossesse, et l'infection placentaire peut entraîner un avortement et/ou une excrétion de la bactérie lors de l'accouchement (GARIN et BASTUJI, 2003).

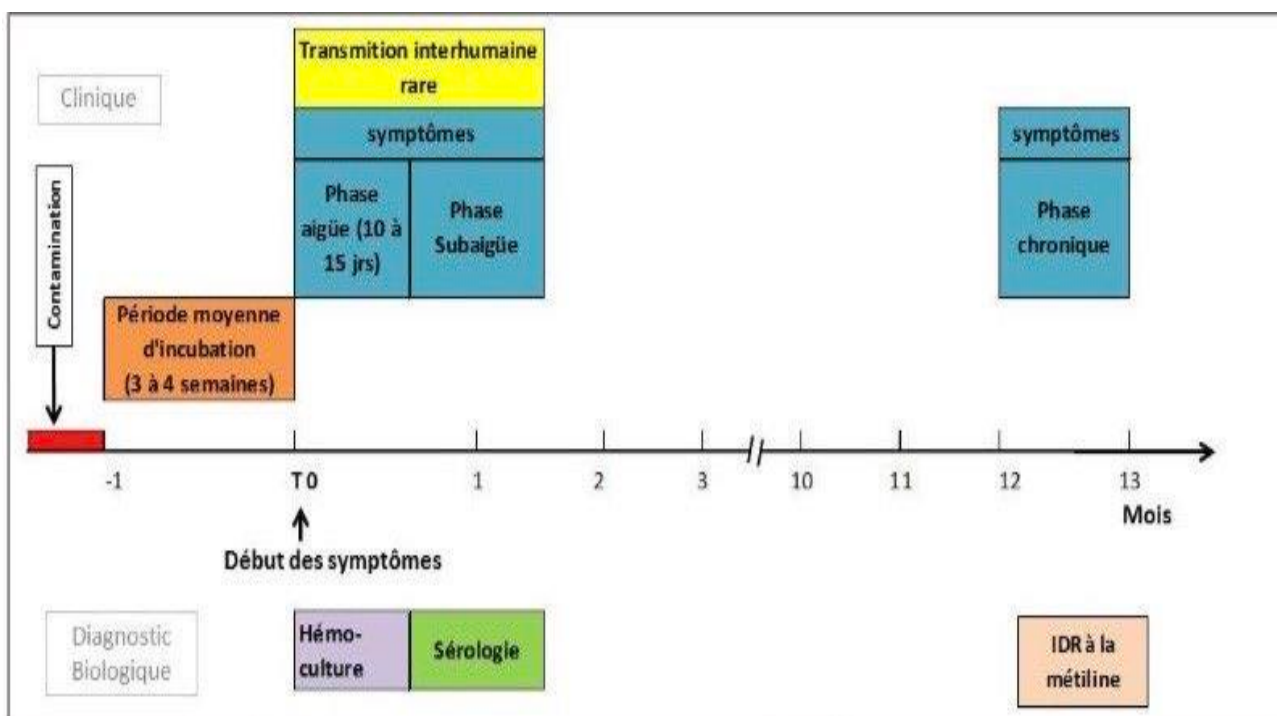


Figure 8 : Présentation classique de brucellose (MARCELLA, 2018).

7.2 Chez l'homme

La période d'incubation de la brucellose s'étend généralement de 1 à 2 semaines. Au cours de cette phase, *Brucella* pénètre dans les ganglions lymphatiques régionaux par voie cutanéomuqueuse (PILLY,1997).

La phase initiale d'invasion, ou septicémie lymphatique, se caractérise par la dissémination de la bactérie dans la circulation sanguine et sa colonisation des tissus riches en cellules réticulohistiocytaires, tels que le foie, la rate, la moelle osseuse et les organes génitaux (PILLY,1997).

La période suivante, ou post-septicémique, représente une phase d'adaptation au parasitisme bactérien (BOURDEAU,1997). Pendant cette période, l'hémoculture peut se révéler positive. La brucellose chronique se caractérise par la guérison clinique de la maladie dans la plupart des cas, bien que l'agent infectieux ne soit pas totalement éliminé. Cette phase peut être marquée par des foyers d'évolution lente et/ou des rechutes septicémiques, comme mentionné par (PILLY,1997 ; DENTOMA,2008) Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée aux toxines sécrétées par *Brucella*.

8. Mécanisme d'action Dans l'organisme

Brucella est capable de coloniser de nombreux tissus chez l'hôte, notamment les tissus lymphoïdes, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules épithéliales L'adhésion de *Brucella* à ces cellules est médiée par des protéines de surface et des lipopolysaccharides (TSOLIS et al., 2008). Une fois que *Brucella* a adhéré à sa cellule hôte, elle est capable de pénétrer à l'intérieur grâce à son système de sécrétion de type IV (T4SS).Ce système permet à la bactérie d'injecter des protéines effectrices dans la cellule hôte, ce qui modifie l'environnement cellulaire et favorise la survie de *Brucella* (BOSCHIROLI et al., 2002).

De plus, *Brucella* est capable d'échapper au système immunitaire de l'hôte en inhibant la réponse inflammatoire et en modulant la présentation des antigènes. Une fois à l'intérieur des cellules hôtes, *Brucella* forme des vacuoles appelées « *Brucella-Containing Vacuoles* ». Ces vacuoles sont évitées par la fusion avec les lysosomes, ce qui permet à *Brucella* de survivre et de se multiplier en toute sécurité à l'intérieur de la cellule hôte. De plus, *Brucella* utilise des mécanismes de régulation pour inhiber l'apoptose des cellules hôtes, ce qui favorise sa propre survie (SKENDROS et al., 2020).

9. Mécanisme d'avortement

Les brucelles se développent dans l'espace utéro-chorial, ce qui entraîne une inflammation et des lésions nécrotiques du placenta. Ces dommages peuvent provoquer un décollement du placenta et des adhérences fibreuses entre celui-ci et l'utérus (LYNCH et PALMER, 1991).

Parfois, des fissures permettent aux brucelles d'entrer dans la cavité amniotique, où elles sont ingérées par le fœtus, causant une septicémie fatale qui mène souvent à un avortement (SIBILLE, 2006).

Lorsque les lésions sont étendues, elles peuvent interrompre les échanges nutritifs entre la mère et le fœtus, entraînant la mort de ce dernier par anoxie. Toutefois, si les lésions sont limitées, l'infection placentaire peut permettre la survie du fœtus, qui peut alors naître à terme ou prématurément. Cependant, même si le nouveau-né survit à l'accouchement, il peut parfois mourir dans les 48 heures suivantes à cause de lésions cérébrales (GANIERE et al., 2005).

En outre, les adhérences entre le chorion et l'utérus peuvent provoquer des rétentions placentaires chez les Femmes infectées. Une Femme infectée avorte généralement une seule fois (dans 80% des cas), mais elle reste porteuse de l'infection et peut excréter des bactéries dans le lait et les sécrétions génitales lors des vélages suivants (SIBILLE, 2006).

10. La Réponse immunitaire

10.1 Réponse Immunitaire Innée

Lors de l'infection par *Brucella*, la réponse immunitaire innée est activée en premier. Les macrophages et les cellules dendritiques phagocytent les bactéries, déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. Ces cytokines jouent un rôle crucial dans l'activation et le recrutement des cellules immunitaires vers le site de l'infection (XAVIER et al., 2010).

10.2 Évasion Immunitaire

Brucella possède divers mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire innée. La bactérie peut survivre et se multiplier à l'intérieur des macrophages en inhibant la fusion du phagosome et du lysosome. Cela empêche la destruction bactérienne et permet à *Brucella* de persister dans l'hôte (GORVEL et MORENO, 2002).

10.3 Réponse cellulaire

La réponse cellulaire contre la brucellose implique différents types cellulaires, notamment les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, les macrophages, les cellules dendritiques et les NK. Les lymphocytes

T jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection, en produisant des cytokines et en participant à la cytotoxicité cellulaire. Les réponses des différents types cellulaires sont coordonnées par des cytokines telles que l'IFN-gamma (MONDOWA,2011).

10.4 Réponse humorale

L'immunité humorale, médiée par les anticorps, joue également un rôle dans la défense contre *Brucella*. Les anticorps dirigés contre les antigènes de surface de *Brucella* peuvent neutraliser les bactéries et faciliter leur phagocytose par les macrophages. Cependant, en raison de la capacité de *Brucella* à survivre à l'intérieur des cellules, l'immunité humorale seule est souvent insuffisante pour éliminer complètement l'infection (CORBEL, 2006).

10.5 Mémorisation Immunitaire

L'infection par *Brucella* conduit à la formation de cellules T et B mémoires, qui permettent une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors d'une réinfection. Cependant, la persistance de *Brucella* dans l'organisme peut entraîner une immunosuppression locale et systémique, compliquant l'élimination totale de la bactérie et prédisposant l'hôte à des infections chroniques (SKYBERG et al., 2011).

Chapitre III

ÉTUDE CLINIQUE DE BRUCELLOSE

1. Brucellose animale

1.1 Chez les bovins

1.1.1 Agent causal

L'infection par *Brucella* chez les bovins est généralement causée par des biovars de *Brucella abortus*. Dans certains pays, notamment dans le sud de l'Europe, en Afrique et en Asie occidentale, où les bovins sont élevés en étroite association avec les moutons ou les chèvres, l'infection peut également être causée par *B. melitensis*. Occasionnellement, *B. suis* peut causer une infection chronique de la glande mammaire des bovins, mais il n'a pas été rapporté qu'il provoque des avortements ou se propage à d'autres animaux (OIE, 2018).

1.1.2 Symptômes génitaux

L'avortement (Figure 9) c'est le symptôme principal de la brucellose, survenant généralement entre le 5ème et le 7ème mois de gestation si la génisse est infectée au moment de la saillie ou au début de la gestation. Dans le cas où l'infection survient plus tard dans la gestation, la vache peut mettre bas un veau infecté au lieu d'avorter. Dans le cas d'une femelle, il est possible qu'elle ne développe pas d'anticorps spécifiques pendant plus de 18 mois avant de subir un avortement lors de sa première gestation. Les femelles infectées n'avortent qu'une fois (GODFROID et al., 2003).

L'introduction d'un animal infecté dans un troupeau déclenche une série d'avortements, se produit avec un nombre croissant de vaches avortant chaque mois, atteignant un pic environ 12 mois après la première introduction. Ensuite, une immunité collective se développe, et les signes de la maladie se limitent principalement à des troubles persistants de la reproduction. En revanche, l'introduction d'une vache saine dans un troupeau déjà infecté entraîne généralement l'avortement de cette vache dans la plupart des cas (ROUX J., 1989).



Figure 9 : Avorton entre 5ème et 7ème mois (GUERGOUR, 2023).

Une métrite et une rétention placentaire non délivrance (Figure 10) peuvent survenir comme conséquences de l'avortement, sans qu'une mammite apparente ne soit observée, et le pis reste normal au toucher. Des lésions d'endométrite peuvent également être à l'origine d'une infécondité temporaire (MÉRIAL, 2016).



Figure 10 : Représente, Une Rétention placentaire (<https://www.researchgate.net/>).

Chez le mâle, la maladie se manifeste par des diminutions de l'ardeur génésique, épидидymites (Figure 11), des orchites, et une stérilité (HAMOU, 2016).



Figure 11 : Représente Epididymite (www.microbes-edu.org).

1.1.3 Symptômes extra génitaux

On note l'arthrites, les hygromas, impliquant généralement les articulations des membres, sont une manifestation courante de la brucellose dans certains pays tropicaux et peuvent être le seul indicateur évident d'une infection ; le liquide des hygromas est souvent infecté par *Brucella* (OIE,2018).

Arthrites : Les arthrites liées à la brucellose évoluent de manière chronique avec des poussées aiguës. Elles se manifestent principalement au niveau du grasset, du jarret et parfois au genou ou à l'articulation coxo-fémorale (BENATIA et ZAHIRA, 2016).

Hygromas : Les hygromas (Figure 12) peuvent être unilatéraux ou bilatéraux, apparaissant souvent au niveau de l'articulation du carpe. Ils sont observés chez environ 66 % des animaux atteints d'infections chroniques (GODFROID et *al.*, 2003).

Autres Localisations : Bien que rares, d'autres localisations peuvent inclure des atteintes ostéo-articulaires, nerveuses, hépatiques et spléniques (PILLY, 1988).



Figure 12 : Bovin présentant un hygroma. (TIALLA et al., 2014).

1.2 Chez les ovins et les caprins

1.2.1 Agent causal

L'infection par *Brucella* chez les moutons et les chèvres, à l'exception de l'infection par *B. ovis*, est principalement due à l'un des trois biovars de *B. melitensis*. Bien que des infections sporadiques causées par *B. abortus* ou *B. suis* aient été observées chez ces animaux. Cette infection est endémique dans la région méditerranéenne mais répandue dans le monde entier. L'infection par *B. melitensis* chez les moutons et les chèvres est très similaire à celle par *B. abortus* chez les bovins. Les principales voies de transmission de *Brucella* impliquent le placenta, les fluides fœtaux et les pertes vaginales expulsés lors des avortements ou accouchements à terme des brebis et chèvres infectées. L'excrétion de *Brucella* est également fréquente dans le lait et le sperme, et la bactérie peut être isolée de divers tissus, tels que les ganglions lymphatiques, la rate, les organes de reproduction (utérus, épидидymes, testicules) ainsi que des lésions arthritiques (OIE, 2018).

1.2.2 Symptômes

L'infection se caractérise par des avortements, des stérilités et des rétentions placentaires chez la femelle, une orchite et/ou une épидидymite chez le mâle. Les animaux pré pubères sont réceptifs, mais ne sont pas sensibles à l'infection. La gestation constitue la période de sensibilité maximale. Le premier signe de la présence de l'infection dans un troupeau est une flambée d'avortements chez une très forte proportion de femelles (GARIN et BRUNO, 2003).

L'avortement représente le principal symptôme de la brucellose, survenant généralement entre le troisième et le cinquième mois de gestation. Ce phénomène est associé à une prolifération importante des brucelles au sein des trophoblastes chorio-allantoïques, constituants essentiels du placenta. Cette prolifération massive à l'intérieur des cellules trophoblastiques rompt leur intégrité, permettant ainsi aux bactéries d'accéder directement au fœtus. Cette altération de l'intégrité placentaire et l'infection du fœtus entraînent soit une interruption de la gestation, soit la naissance prématurée d'un veau affaibli et infecté. Dans certains cas, cela peut également provoquer un décollement placentaire, bien que cette complication soit moins fréquente chez les bovins. De plus, une stérilité temporaire peut survenir chez les femelles infectées, affectant jusqu'à 10 % du troupeau au cours de la première année suivant l'infection, même en l'absence de rétention placentaire (GANIERE, 2004 ; CORBEL, 2006).

L'épididymite contagieuse du bélier, se caractérise par une affection prédominante du tractus génital mâle, avec une incidence moindre chez les femelles. Chez les béliers, elle se traduit par une épидидymite chronique qui entraîne une réduction de la fertilité. Chez les brebis, elle peut également provoquer une inflammation placentaire pouvant conduire à des avortements (STEPHANIE, 2019).

1.2.3 Lésion

Les lésions macroscopiques se limitent chez la femelle ayant avorté, à la présence de zones d'œdème et de nécrose sur le placenta et d'un exsudat brun-rougeâtre entre l'allantochorion et l'endomètre. Microscopiquement, les foyers de nécrose sont apparents dans et autour des placentomes. Des *Brucella intracytoplasmiques* sont présentes dans les cellules épithéliales des zones affectées. Des cellules trophoblastiques desquamées et quelques macrophages, neutrophiles et plasmocytes apparaissent dans les espaces entre les villosités chorioniques et les septa. Les lésions placentaires s'accompagnent d'une endométrite. Dans les tissus lymphoïdes, la mamelle et les organes génitaux, se développe une inflammation granulomateuse non pathognomonique.

Chez le mâle, les altérations épидидymo-testiculaires sont parfois palpables et de type granulomateux ou nécrotique, altérations qui peuvent également toucher les vésicules séminales et la prostate (BRUNO,2003).

1.2.4 Facteurs de risque de la brucellose animale

Les mouvements d'animaux infectés par la brucellose entre élevages, régions ou pays représentent un risque majeur de propagation de cette maladie si des mesures de contrôle adéquates ne sont pas appliquées (SAMARTINO et al., 2003).

Dans les zones d'élevage extensif, le contact étroit entre les animaux domestiques et la faune sauvage réservoir augmente les risques de transmission de la brucellose, tout comme le partage des zones de pâturage (DUCROTOY et al., 2017).

Le manque d'hygiène dans les élevages, notamment lors des mises basses, facilite la contamination de l'environnement par les avortons, délivres et excréments vaginales d'animaux infectés, propageant ainsi la maladie (GODFROID et al., 2005).

Les facteurs intrinsèques tels que la race, le sexe et l'âge peuvent jouer un rôle prépondérant dans la transmission de la brucellose. La prévalence de la brucellose augmente en général avec l'âge. Les études sérologiques révèlent une prévalence de la brucellose généralement plus élevée chez les femelles que chez les mâles. Cependant, l'influence de la race sur les taux d'infection fait l'objet de résultats très variables et controversés. De plus, la cohabitation entre différentes espèces domestiques sur une même exploitation favorise également les risques de contamination croisée par la brucellose (AKAPKO et BONAREL, 1987). La transmission de la maladie aux jeunes animaux peut se produire par la voie du lait maternel infecté (TOMA et al., 2010).

2. Brucellose humaine

2.1 Agent causal

Les espèces de *Brucella* les plus fréquemment impliquées dans les infections humaines sont *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, et *Brucella canis*. Parmi celles-ci, *Brucella melitensis* est la plus virulente et la plus fréquemment rencontrée chez l'homme (PAPPAS et al., 2006).

2.2 Symptômes

Selon (CALVET et al., 2010), la durée d'incubation de la brucellose peut être très variable, de deux semaines à cinq mois et le tableau clinique (Figure 13) est habituellement polymorphe : c'est la « maladie aux cents visages ».

2.2.1 La phase aiguë

Quelques symptômes sont souvent rapportés lors de la phase aiguë de la maladie, notamment une fièvre ondulante, sudoro-algique, principalement nocturne, accompagnée d'une sueur très abondante dégageant une odeur malodorante, souvent décrite comme une « odeur d'étable » (PAPPAS et al., 2005).

Il est à noter que les composantes sudoro-algique et fièvre ondulante peuvent parfois faire défaut (AL-DAHOUK et al., 2005). À cela s'ajoutent des malaises, une asthénie, ainsi que des myalgies, des arthralgies, des céphalées, des adénopathies, une hépato-splénomégalie, des troubles digestifs, ainsi qu'un amaigrissement rapide et important (AYGEN et al., 2002).

Les symptômes gastro-intestinaux, tels que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la perte d'appétit, sont également courants chez les patients atteints de brucellose. Ces symptômes peuvent contribuer à une perte de poids significative (BOSILKOVSKI et al., 2010). La gravité de la maladie réside principalement dans ses complications, survenant chez environ 10 % des patients (THAKUR et al., 2002).

2.2.2 Infection localisée

Cette forme est marquée par des localisations septiques secondaires isolées ou multiples (dans 20 à 40% des cas), particulièrement si la phase aiguë est passée inaperçue ou a été traitée tardivement, avec une tendance à affecter principalement les articulations. Des douleurs articulaires de diverses intensités, allant de modérées à invalidantes, peuvent apparaître quelques jours à plusieurs années après la phase aiguë (CALVET et al., 2010). Les localisations sont :

-Ostéo-articulaires : les plus fréquentes avec des arthrites et ostéites. Les foyers touchent surtout le rachis et l'articulation sacro-iliaque (sacro-iliite chez les jeunes patients et spondylodiscites chez les plus âgés) mais chaque articulation peut être touchée (arthrite coxofémorale) (**Marcella, 2018**).

-uro-génitales sont également fréquentes, telles que l'orchio-épididymite chez l'homme, avec généralement une évolution favorable (**NAVARRO et al., 2001**), ainsi que les infections ovariennes chez la femme (**FENKCI et al., 2003 ; SEOUD et al., 2003**).

-Neurologiques, connues sous le nom de neurobrucellose. Les symptômes peuvent inclure des maux de tête, une méningite, une encéphalite, ou des troubles sensoriels et moteurs. Ces complications nécessitent une prise en charge médicale urgente (**MADKOUR, 2001**).

- Des atteintes viscérales ont également été documentées dans la littérature, principalement hépatiques, mais également rénales, neurologiques, pulmonaires, cardiaques, etc. Les décès dus à la brucellose sont rares (**MAILLES et VAILLANT, 2007**).

2.2.3 La brucellose chronique

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

-Avec des manifestations générales et subjectives dites « patraquerie brucellienne » : caractérisée par une asthénie profonde physique et intellectuelle, un syndrome dépressif, des névralgies et douleurs musculaires et ostéo-articulaires. Il n'y a pas vraiment d'atteinte focale, les sérologies positives sont persistantes mais les brucelles ne sont pas isolées par la culture et l'antibiothérapie n'a pas d'effet (**Marcella, 2018**).

-Avec des foyers profonds (articulaires, viscéraux) d'évolution torpide. Les formes graves telles l'endocardite sont exceptionnelles (moins de 2%) (**Marcella, 2018**).

Une fatigue intense et une faiblesse générale sont souvent rapportées par les patients atteints de brucellose. Cette fatigue peut être invalidante et affecter la capacité du patient à effectuer ses activités quotidiennes. Elle est souvent décrite comme une fatigue chronique qui ne s'améliore pas avec le repos (**YOUNG, 1983**).

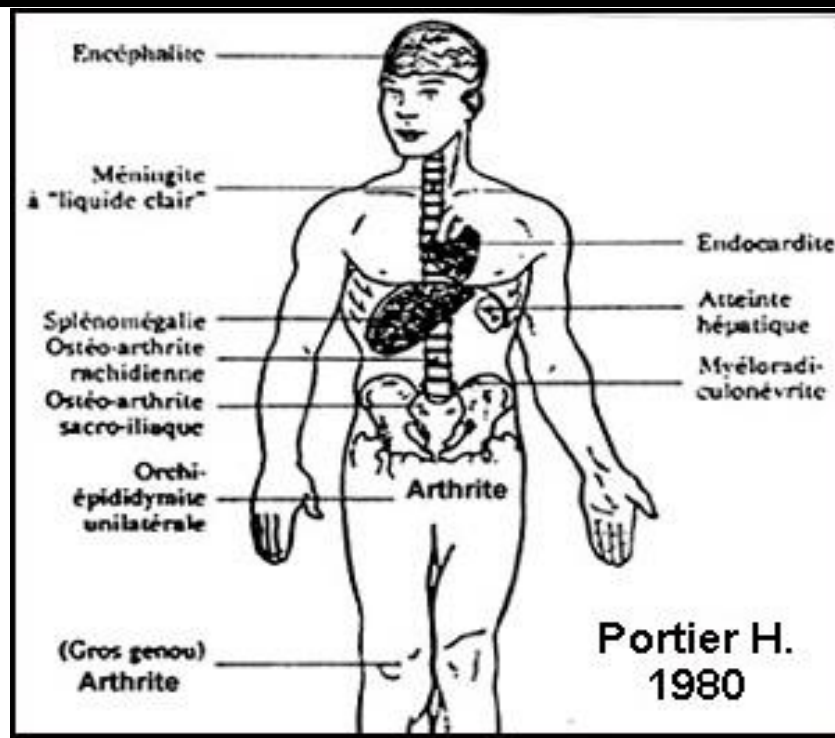


Figure 13 : Localisation des affections brucelliques (GUIRAA, 2023).

2.3 Complications

Les complications de la brucellose sont fréquentes et sont dues à la survenue de localisations secondaires ; elles sont donc liées aux formes de brucelloses subaiguës affectant les différents systèmes :

- Ostéo-articulaire avec des arthrites, sacro-iliites, ostéites et spondylodiscites qui peuvent se compliquer d'abcès paravertébraux et de troubles neurologiques secondaires. (MARCELLA, 2018).
- Neurologique avec des méningites, ménigo-encéphalites, abcès, myélo-radiculite et leurs séquelles neurologiques possibles (MARCELLA, 2018).
- Hépatobiliaire avec des hépatites, abcès, cholécystite et péritonite. (MARCELLA, 2018).
- Cardio-vasculaire avec des endocardites qui, par délabrement valvulaire important (surtout aortique), sont responsables de la majorité des décès liés à la Brucellose. Les autres localisations sont plus rares entraînant des péricardites ou des myocardites (MARCELLA, 2018).
- Grossesse : Comme chez l'animal, les brucelles pathogènes, telles que *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*, peuvent provoquer des avortements chez les femmes enceintes. Une étude menée en Arabie Saoudite entre 1983 et 1995 sur 92 cas de brucellose aiguë chez des femmes enceintes a révélé que près de la moitié des infections ont entraîné un avortement (KHAN et al., 2001).

2.4 Facteurs de risque de la brucellose humaine

Le contact professionnel étroit avec des animaux infectés représente un risque majeur de transmission zoonotique de la brucellose aux humains. Les éleveurs, vétérinaires, employés d'abattoirs et autres personnes exposées sont particulièrement vulnérables (**SAMARTINO et al., 2003**).

-Dans les zones rurales où cohabitent étroitement humains et animaux, la brucellose peut facilement se transmettre par contact direct ou environnemental avec des animaux d'élevage ou de la faune sauvage infectés (**DUCROTOY et al., 2017**).

-La consommation de produits laitiers crus non pasteurisés provenant d'animaux infectés est une source fréquente de contamination alimentaire par la brucellose chez l'homme (**MAILLES et al., 2012**).

-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. Les pratiques d'hygiène insuffisantes lors de la manipulation d'avortons, délivres ou excréments d'animaux brucelliques exposent à un risque élevé d'infection humaine par inhalation ou contact (**GODFROID et al., 2005**).

3. Diagnostic

3.1 Diagnostic clinique

La suspicion de brucellose dans un troupeau peut être soulevée en présence de signes cliniques tels que des avortements tardifs avec rétention placentaire partielle ou totale, une stérilité ou un allongement anormal des intervalles entre mises bas, des arthrites, mammites, orchites et des échecs répétés lors de l'insémination artificielle (**OUEDRAOGO, 2001**).

3.2 Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit être réalisé avec d'autres maladies pouvant provoquer des avortements d'origine infectieuse comme la campylobactériose, la salmonellose, la fièvre Q, la chlamydiose, la listériose ou la fièvre de la Vallée du Rift, ou encore d'origine parasitaire telle que la toxoplasmose. Des pathologies d'origine alimentaire ou traumatique peuvent également mimer les symptômes de la brucellose (**DEAN et al., 2013**).

3.3 Diagnostic direct

3.3.1 Diagnostic bactériologique

L'isolement et la mise en culture de la bactérie *Brucella* constituent la méthode de référence pour poser un diagnostic définitif de brucellose. Le prélèvement sanguin pour réaliser une hémoculture permet généralement d'isoler la bactérie. En plus du sang, la recherche des bactéries peut également se faire à partir des ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le liquide céphalo-rachidien ou encore le pus provenant de foyers infectieux. Ces prélèvements seront ensemencés sur gélose au sang et gélose chocolat et incubés à 37 °C sous 5 à 10% de CO₂. La culture est lente (> 48 heures). Les colonies lisses, translucides, non hémolytiques, à bords réguliers, de coccobacilles à Gram négatif sont aérobies strictes, catalase +, oxydase + et possèdent une uréase et une nitrateréductase. Durant la phase aiguë de l'infection, l'hémoculture donne presque systématiquement un résultat positif. Même lors de la phase subaiguë où l'infection se localise, l'hémoculture reste souvent positive. En revanche, dans les cas de brucellose chronique, il est très rare de pouvoir mettre en évidence la présence de *Brucella* par cette technique de culture à partir du sang (AYGEN et al., 2002 ; MAURIN et al., 2005).

3.3.2 Diagnostic moléculaire

La technique de PCR (Réaction de polymérisation en chaîne) est employée pour le diagnostic de la brucellose (Figure 14). Elle permet de détecter et d'identifier les acides nucléiques spécifiques de la bactérie *Brucella* à partir de divers prélèvements biologiques comme le sang, le lait, les sécrétions nasales, la rate, le sperme, les ganglions lymphatiques ou encore les fœtus avortés. Grâce à la PCR, il est possible non seulement de mettre en évidence la présence de *Brucella*, mais également de déterminer l'espèce en cause ainsi que le biovar spécifique. Cette technique moléculaire s'avère extrêmement utile pour poser un diagnostic rapide et précis de brucellose. Elle offre en effet une grande sensibilité et spécificité, la rendant particulièrement fiable pour le dépistage de cette maladie (BOUNAADJA, 2010).

Des cibles spécifiques, telles que les gènes IS711, bcs31, et omp2, sont souvent utilisées dans les tests PCR pour la détection de *Brucella* (AL DAHOUK et al., 2003).

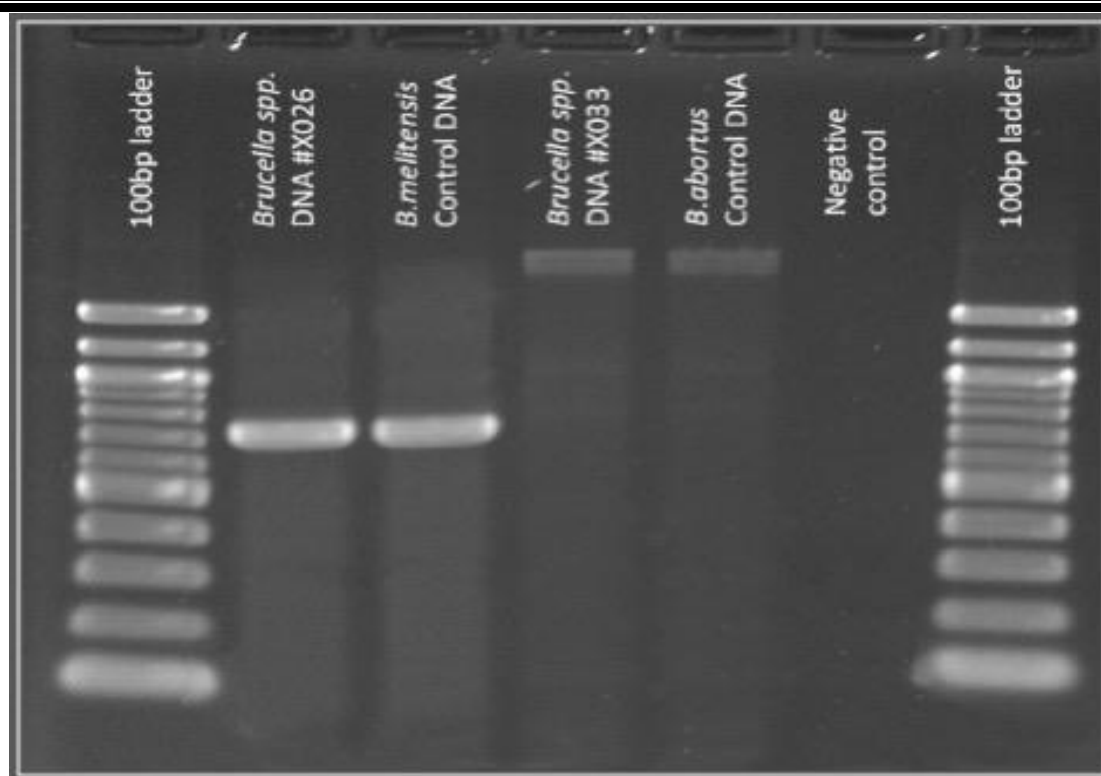


Figure 14 : Amplification des ADN des isolats de *Brucella* spp par PCR.

(<https://www.researchgate.net/>).

3.4 Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect de la brucellose, plus souvent évoqué dans certaines zones, peut faire appel à plusieurs techniques sérologiques dont la sensibilité et la spécificité varient. Le problème essentiel reste la possibilité d'un faux positif, en particulier lors d'infection à *Yersinia enterocolitica* sérovar O9 (PHILIPPON, 2005).

Lors du diagnostic sérologique, les anticorps détectés incluent les immunoglobulines de classe M (IgM) et de classe G (IgG). Les IgM apparaissent habituellement en premier, environ dix jours après le début clinique de la maladie (Figure 15). Par la suite, les IgG sont détectées, avec une augmentation simultanée des titres d'IgM et d'IgG au cours de la phase aiguë de la maladie (JANBON, 2000).

Pendant la phase chronique de la maladie, les IgM ont tendance à diminuer alors que les IgG persistent. Cependant, il est crucial de noter que la présence d'IgG ou d'IgM ne permet pas de distinguer la phase d'évolution de la maladie. La cinétique des anticorps peut varier d'un individu à l'autre, et il n'existe pas de corrélation stricte entre les différentes classes d'anticorps et les phases distinctes de la maladie (BOUALLEG et al., 2019).

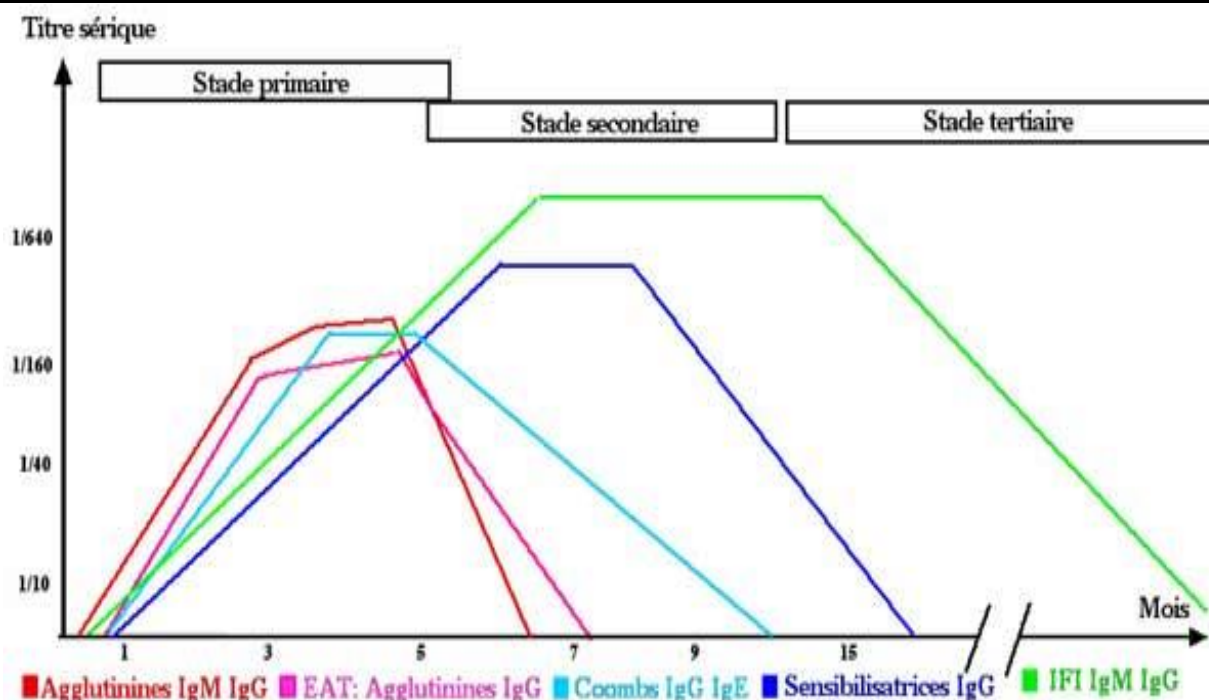


Figure 15 : Cinétique d'évolution des anticorps (www.microbes-edu.org).

Les tests sérologiques peuvent être effectués sur le sérum ou le lait. Il existe parfois une réactivité croisée des anticorps dirigés contre le LPS de *Brucella* avec d'autres bactéries comme *Yersinia*, *Salmonella* et *Escherichia*. Cette situation peut compliquer le diagnostic différentiel et nécessiter des tests supplémentaires pour confirmer l'infection par *Brucella* (FREYCON, 2015).

3.4.1 L'épreuve de l'anneau sur le lait

C'est un test de dépistage utilisé en routine pour détecter la brucellose dans les troupeaux laitiers. C'est une méthode simple, économique et rapide basée sur la formation d'un anneau crémeux à la surface du lait après addition d'un colorant et centrifugation (ALTON et al., 1988).

Le principe de l'épreuve repose sur la capacité des anticorps *anti-Brucella* présents dans le lait d'agglutiner les cellules colorées utilisées (Figure 16). En cas de brucellose, ces agglutinats remontent en surface après centrifugation, formant un anneau crémeux caractéristique à l'interface lait-crème (OIE, 2018).

Bien que le MRT (Milk Ring Test, MRT), soit un outil de dépistage efficace, il présente certaines limites. Le test peut donner des résultats faux positifs en présence d'anticorps non spécifiques ou de contamination du lait. De plus, il peut ne pas détecter des infections récentes ou des niveaux faibles d'anticorps. Par conséquent, les résultats positifs doivent être confirmés par des tests supplémentaires, tels que la culture ou des tests sérologiques (OIE, 2009).



Figure 16 : L'épreuve de l'anneau sur le lait. (www.microbes-edu.org).

3.4.2 Séro-agglutination de Wright (SAW)

C'est la référence préconisée par l'OMS du fait de sa standardisation. Il repose sur l'agglutination des antigènes de *Brucella* par les anticorps (AC) présents dans le sérum du patient. En effet, il existe un sérum étalon international titré à 1000 UI, distribué par le laboratoire vétérinaire central en Angleterre (**Figure 17**). Elle se positive à partir du 10^e ou 12^e jour de la maladie et se négative rapidement, car elle détecte essentiellement les IgM et IgG. Le titre des anticorps décroît en 4 à 8 mois. Le test est parfois négatif dans la brucellose subaiguë, et presque toujours dans les brucelloses chroniques et chez les anciens brucellisés (**JANBON, 2000 ; MAURIN, 2005**).

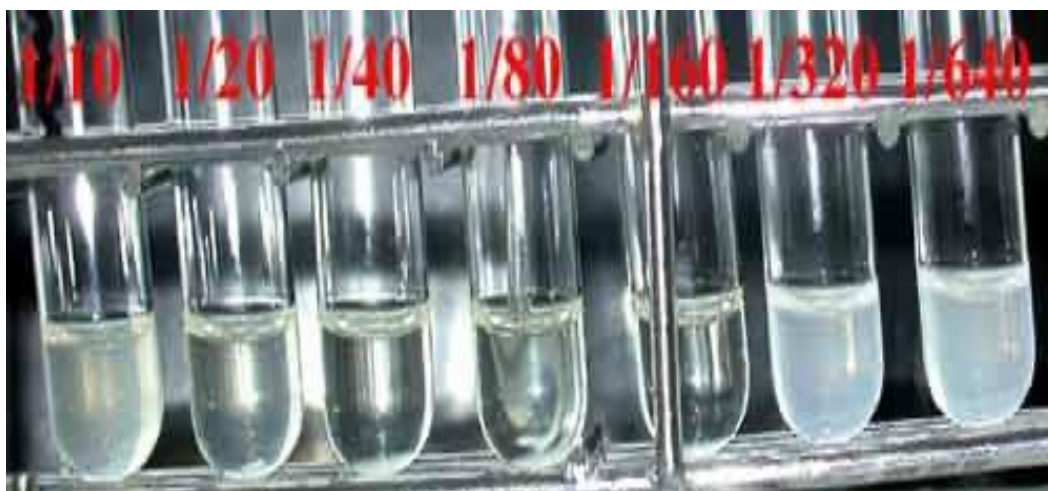


Figure 17 : Séro-agglutination lente en tube (www.microbes-edu.org).

3.4.3 Épreuve à l'antigène tamponné (EAT) (rose Bengale)

L'EAT repose sur la détection d'anticorps spécifiques contre les antigènes de *Brucella* dans le sérum sanguin de l'animal. Le principe consiste à mélanger le sérum avec une suspension antigénique colorée au rose Bengale (**Figure 17**). En présence d'anticorps *anti-Brucella*, une agglutination visible à l'œil nu se produit, indiquant un résultat positif (**NIELSEN, 2002**).

Le test à la plaque de Rose Bengale est utile pour confirmer rapidement la neuro-brucellose, l'arthrite, l'épididymite, l'orchite et l'hydrocèle. La sensibilité du RBPT est très élevée, mais il est moins spécifique (**KHURANA, 2021**).

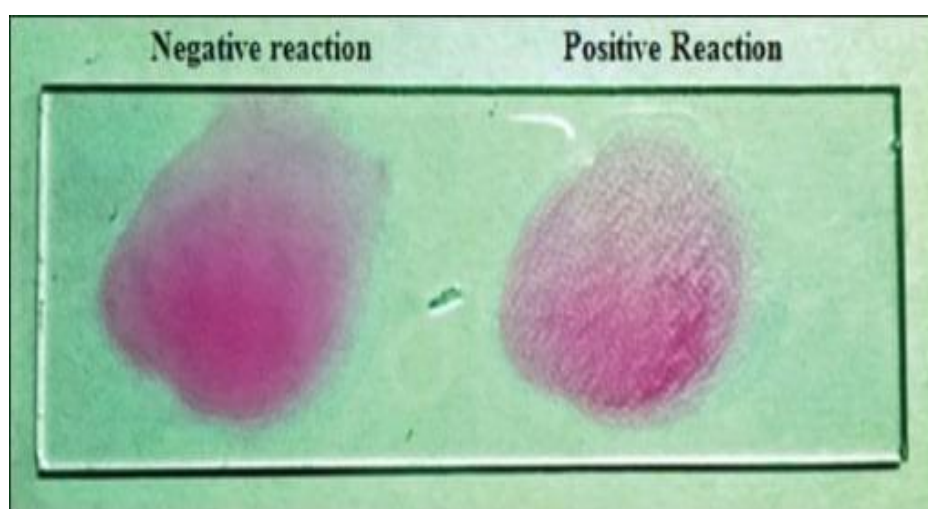


Figure 18 : Épreuve à l'antigène tamponné (EAT) de brucellose (www.lecturio.com).

3.4.4 Immunofluorescence indirecte

Elle permet de détecter et de quantifier les anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes (AG) de *Brucella* dans le sérum du patient ou de l'animal (**OIE 2018**).

Le principe de l'IFI repose sur l'utilisation de bactéries entières de *Brucella* fixées sur une lame de verre. Le sérum à tester est ajouté et, en cas de présence d'anticorps spécifiques, ceux-ci se lient aux antigènes bactériens. Un conjugué fluorescent anti-immunoglobuline (anti-IgG ou anti-IgM) est ensuite ajouté, permettant de visualiser les bactéries marquées sous un microscope à fluorescence (**CORBEL, 1985**).

Bien que l'IFI soit une méthode efficace, elle nécessite une expertise technique et une interprétation minutieuse des résultats. De plus, elle ne permet pas de distinguer les différentes espèces de *Brucella* responsables de l'infection. D'autres tests complémentaires, tels que la culture bactérienne ou les techniques moléculaires, peuvent être nécessaires pour identifier l'espèce impliquée (**ARAJ, 2010**).

3.4.5 Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

C'est une méthode immunoenzymatique largement utilisée pour le diagnostic de la brucellose chez l'homme et les animaux. Le principe de l'ELISA pour la brucellose repose sur l'utilisation d'antigènes de *Brucella* fixés sur une plaque de microtitration. Le sérum à tester est ajouté, et en cas de présence d'anticorps spécifiques, ceux-ci se lient aux antigènes. Un conjugué enzymatique (généralement une enzyme liée à une immunoglobuline) est ensuite ajouté, et après l'ajout d'un substrat chromogène, une réaction colorée se produit comme NIAZ le démontre dans la **(Figure 18)**, révélant la présence d'anticorps **(OIE 2018)**.

L'ELISA est sensible mais sa spécificité est plus faible que celles de l'épreuve de Rose Bengale et de fixation du complément. Il est incapable de différencier certains anticorps post vaccinaux B. abortus B19 **(RIVERA et al., 2003)**.

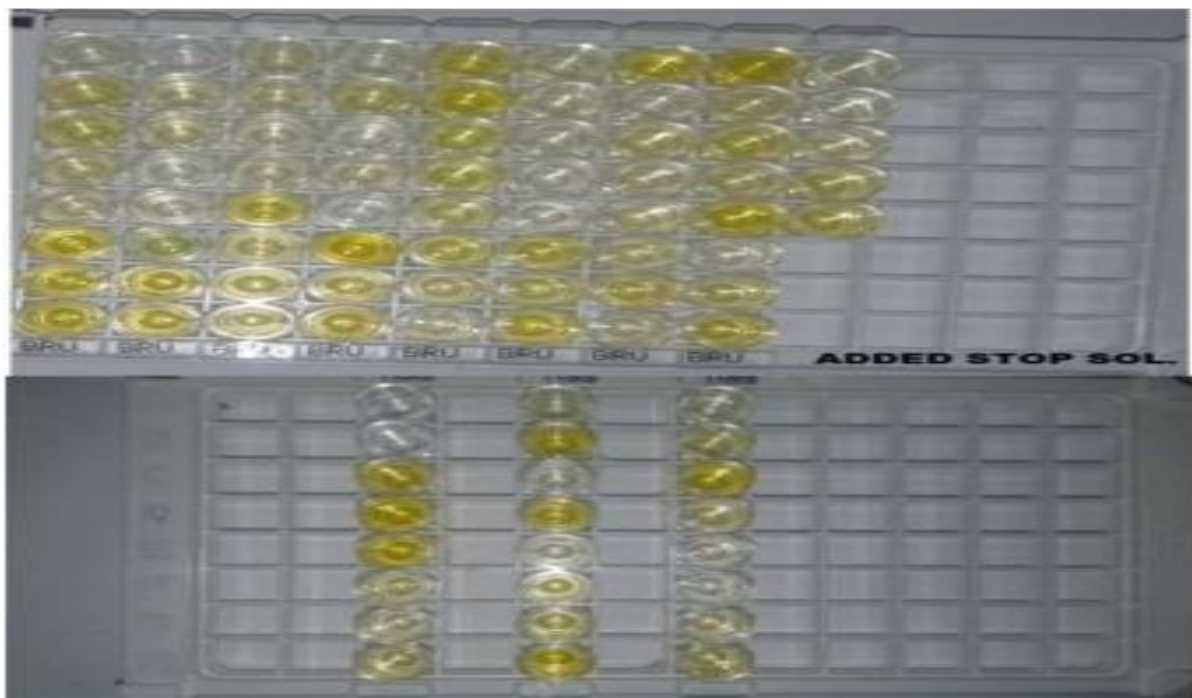


Figure 19 : Technique immuno-enzymatique (ELISA) (www.microbes-edu.org).

3.4.6 Réaction de fixation du complément

Le principe de la RFC pour la brucellose consiste à mélanger le sérum à tester avec des antigènes de *Brucella* et du complément. Si des anticorps spécifiques contre *Brucella* sont présents dans le sérum, ils se lient aux antigènes et fixent le complément. Un système indicateur (généralement des hématies sensibilisées) est ensuite ajouté. En l'absence de complément libre, les hématies ne sont pas lysées, indiquant un résultat positif **(CORBEL, 1985)**.

La RFC est considérée comme une méthode hautement spécifique pour le diagnostic de la brucellose, mais elle présente une sensibilité modérée, surtout dans les cas chroniques ou les infections récentes (ARAJ, 2010).

3.5 Diagnostic allergique

Le diagnostic allergique de la brucellose repose sur la détection de l'immunité à médiation cellulaire par le biais d'une réaction d'hypersensibilité retardée (HR). Cette méthode consiste à injecter un antigène de *Brucella* par voie intradermique (dans le derme) et à observer la réaction cutanée (SIBILLE, 2006).

Plus précisément, on injecte une préparation appelée "brucelline" contenant des antigènes de *Brucella inactivés*. Si l'animal est sensibilisé à ces antigènes, une réaction inflammatoire locale se produit, se manifestant par un épaississement du pli cutané environ 72 heures après l'injection. Cette réaction est connue sous le nom d'intradermo-réaction à la brucelline (WOAH, 2022).

Bien que cette méthode soit spécifique, elle manque de sensibilité, ce qui signifie qu'il peut y avoir des faux négatifs. De plus, elle ne permet pas de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés (NIELSEN, 2002).

4. Traitement

4.1 En médecine vétérinaire

Compte tenu de sa nature zoonotique grave, le traitement de cette maladie est proscrit lors d'infections animales. Les *Brucella* se retrouvent intramacrophagiques, ce qui complique et prolonge leur traitement. Une antibiothérapie mal gérée pourrait favoriser la persistance des bactéries dans les ganglions lymphatiques et le développement d'infections latentes. Les *Brucella* sont sensibles aux cyclines, aux aminosides, au cotrimoxazole et à la rifampicine (KOUADRI, 2016).

4.2 En médecine humaine

Le traitement de la brucellose exige un régime multidroque car le taux de rechute avec la monothérapie est élevé. In vitro, de nombreux médicaments montrent une activité contre *Brucella* mais sont cliniquement moins efficaces. La pierre angulaire du traitement des cas non compliqués chez les adultes et les enfants de plus de 8 ans est la doxycycline, avec l'ajout d'un aminoglycoside (streptomycine ou gentamicine) ou de la rifampicine. Chez les enfants plus jeunes et les femmes enceintes, pour qui les tétracyclines sont contre-indiquées, le triméthoprim-sulfaméthoxazole peut

être utilisé en alternative, avec l'ajout de rifampicine. Le traitement des cas non compliqués dure généralement 6 semaines (EMILY et *al.*, 2018).

La neurobrucellose et l'endocardite nécessitent généralement des traitements plus longs, de 4 à 6 mois, avec de la doxycycline ou du triméthoprim-sulfaméthoxazole plus de la rifampicine. Malheureusement, les rechutes sont courantes (5 % à 15 % des cas) et résultent souvent d'une mauvaise observance d'un traitement prolongé, de médicaments antibiotiques inappropriés ou d'une infection focale insuffisamment traitée. Aucune résistance primaire aux tétracyclines et aux aminoglycosides n'est survenue, donc ces médicaments peuvent être utilisés pour traiter la maladie récidivante (EMILY et *al.*, 2018).

Bien que leur utilisation soit limitée, les corticoïdes sont nécessaires, conjointement avec les antibiotiques, pour traiter les formes poly-viscérales à une dose de 1 mg/kg/j pendant une courte période (BOUALLEG et CHERIET, 2019).

La chirurgie est rarement utilisée, principalement dans des situations exceptionnelles telles que le traitement des foyers ostéo-articulaires ou neuro-méningés avec une altération fonctionnelle significative malgré un traitement médical. De plus, elle peut être employée lors de chirurgies cardiaques pour certaines endocardites brucelliennes (DRAOUT, 2012).

5. Prophylaxie

Entre prophylaxie médicale et prophylaxie sanitaire, provient du fait qu'il est pratiquement impossible, ou très difficile, de distinguer les anticorps post-vaccinaux des anticorps post-infectieux : on ne peut à cause de cela séparer des animaux infectés des animaux vaccinés. Pour cette raison, on achèvera toujours l'éradication de la brucellose animale en ne maintenant qu'une seule surveillance sanitaire qui ne sera pas altérée par des interventions vaccinales : seules subsisteront ainsi les vaccinations des jeunes animaux utilisant des vaccins non agglutinogènes.

5.1 Prophylaxie médicale

5.1.1 Chez l'animal

La vaccination des animaux élimine pratiquement les signes cliniques de la brucellose et réduit la probabilité qu'une exposition à l'agent infectieux entraîne une maladie chez les humains (GWIDA et *al.*, 2010).

Le vaccin Rev.1 : Chez les petits ruminants, la première étape dans le contrôle de la brucellose est de vacciner les jeunes animaux (conservés comme remplacements) avec le vaccin *B. melitensis* Rev.1.

Cette approche est basée sur l'hypothèse que le vaccin Rev.1 offre une immunité à vie et qu'après la mise en œuvre du programme de vaccination pendant 5 à 7 ans, qui est la durée de vie reproductive des moutons et des chèvres, toute la population sera vaccinée et entièrement protégée contre la brucellose. Cette méthode est également recommandée pour minimiser les problèmes de diagnostic post-vaccinal et prévenir les avortements. Le vaccin *B. melitensis* Rev.1 pour les petits ruminants n'a pas été pleinement évalué pour une utilisation chez les bovins. Les vaccins contre *B. abortus* ne protègent pas efficacement contre l'infection à *B. melitensis*, ce qui signifie que les infections à *B. melitensis* chez les bovins peuvent poser un problème sérieux même pour les bovins vaccinés. En Inde, l'abattage des vaches est tabou, ce qui complique également les efforts d'éradication (GWIDA et al., 2010).

Les vaccins utilisés contre la brucellose bovine sont de deux types, les vaccins vivants atténués, telle la souche *Brucella abortus* 19, et les vaccins tués adjuvés constitués soit de bactéries en phase smooth, tel le vaccin H38, soit de bactéries en phase rough, tel le vaccin 45-20 (PLOMMET, 1984).

Le vaccin H38 : C'est un vaccin inactivé en adjuvant huileux. L'antigène vaccinal est représenté par une suspension de *Brucella melitensis*, souche H 38, inactivée par le formol.

Ce vaccin utilisé en deux injections à 2 mois d'intervalle. L'animal vacciné est ainsi « marqué * » sérologiquement pour très longtemps, surtout si en milieu très infecté, il reçoit un ou deux rappels. Cette positivité sérologique marquée évitera son transfert d'une zone infectée en une zone saine. L'excellente protection conférée permet d'arrêter dans une exploitation infectée, les avortements et l'excrétion et donc de faire diminuer le niveau de l'infection ambiante (VALETTE, 1987).

Les vaccins actuellement disponibles contre la brucellose pour les bovins (souches RB51 et 19) sont très efficaces pour réduire les pertes de production causées par la brucellose et pour réduire la transmission, mais ils sont moins efficaces pour empêcher le bétail d'être infecté par les souches de terrain de *Brucella spp* ou de séroconvertir après exposition (OLSEN et al., 2010).

Le vaccin B19 : Le *B. abortus* S19, qui reste le vaccin de référence avec lequel tous les autres vaccins doivent être comparés. Il est utilisé comme vaccin vivant et est normalement administré aux génisses âgées de 3 à 6 mois en une seule dose sous-cutanée de $5 \text{ à } 8 \times 10^{10}$ organismes viables. Une dose réduite de 3×10^8 à 5×10^9 organismes peut être administrée par voie sous-cutanée aux bovins adultes, mais certains animaux peuvent développer des titres d'anticorps persistants et peuvent avorter et excréter la souche vaccinale dans le lait. Alternativement, le vaccin peut être administré à des bovins de tout âge en une ou deux doses de 5×10^9 organismes viables, administrées par voie conjonctivale. Cette procédure de vaccination induit une protection contre à la fois *B. abortus* (NICOLETTI et al., 1978) et *B. melitensis* (JIMENEZ et al., 1991) sans réponse d'anticorps

persistante et réduit les risques d'avortement et d'excrétion dans le lait lors de la vaccination des bovins adultes (WOAH, 2018).

Vaccin RB51 : Ce vaccin vivant atténué est utilisé comme alternative au vaccin B19. Il est particulièrement apprécié car il ne provoque pas de réactions sérologiques faussement positives dans les tests de diagnostic standard, ce qui facilite la surveillance de la brucellose dans les troupeaux vaccinés (OIE, 2018).

5.1.2 Chez l'homme

Malgré des décennies de recherche, il n'existe toujours aucun vaccin approuvé pour prévenir la brucellose chez l'homme. Les vaccins vivants atténués utilisés chez les animaux présentent un risque inacceptable d'effets indésirables graves chez l'homme. Quant aux vaccins sous-unitaires à base d'antigènes purifiés ou de protéines recombinantes, s'ils sont plus sûrs, leur efficacité reste limitée et insuffisante pour conférer une protection durable. Les principaux défis à relever sont l'induction d'une réponse immunitaire protectrice à long terme et la prévention de l'infection par différentes espèces de *Brucella*. En l'absence d'un vaccin humain, le contrôle de la brucellose repose sur les mesures de biosécurité, l'hygiène et l'éradication de la maladie dans les réservoirs animaux (SANCHEZ *et al.*, 2022).

5.2 Prophylaxie sanitaire

5.2.1 Chez l'animal

Les principales mesures de prophylaxie sanitaire visent à prévenir l'introduction et la propagation de la brucellose dans les populations animales sensibles. Assainissement des troupeaux infectés elles comprennent l'identification et l'abattage des animaux infectés, la mise en quarantaine des troupeaux infectés, déclaration obligatoire de la maladie (OIE, 2018).

Une sélection minutieuse des animaux de remplacement. Ces animaux, qu'ils soient achetés ou produits à partir du cheptel existant, doivent provenir de troupeaux ou de troupeaux exempts de *Brucella*. Isolement des animaux de remplacement achetés pendant au moins 30 jours. (CORBEL, 2006).

De plus, un test sérologique avant la mise en commun est nécessaire. Des tests préalables à l'achat sont nécessaires sauf si les animaux de remplacement proviennent de populations géographiquement circonscrites connues pour être exemptes de la maladie. Si possible, la surveillance épidémiologique efficace de la maladie, une assistance de laboratoire devrait être utilisée pour diagnostiquer les avortements, les naissances prématurées ou d'autres signes cliniques. (CORBEL, 2006).

Les animaux suspects doivent être isolés jusqu'à ce qu'un diagnostic puisse être posé. Les troupeaux doivent être inclus dans des mesures de surveillance telles que des tests périodiques sur le lait chez les bovins (au moins quatre fois par an) et des tests d'animaux abattus avec des procédures sérologiques de dépistage simples comme le RBT. **(CORBEL, 2006).**

L'élimination correcte (enterrement ou incinération) des placentas et des fœtus non viables. La désinfection des zones contaminées doit être effectuée soigneusement **(CORBEL, 2006).**

L'éradication des femelles jeunes nées de mères infectées, ainsi que le recours à l'insémination artificielle pour réduire la transmission vénérienne sont des stratégies recommandées **(TALEB, 2017).**

5.2.2 Chez l'homme

L'approche la plus rationnelle pour prévenir la brucellose humaine est le contrôle et l'élimination de l'infection chez les animaux, la pasteurisation du lait et la cuisson adéquate de la viande. Il n'existe pas de recommandation spécifique d'hygiène domestique. Toutefois des règles d'hygiène en milieu du travail (voir activités exposantes) doivent être respectées : Se laver les mains systématiquement avec de l'eau et du savon (après un contact avec les animaux, les déchets ou les déjections animales avant les repas, les pauses et en fin de journée de travail). Changer de vêtements en fin de journée **(MARCELLA, 2018).**

-L'éducation du public sur les risques liés à la consommation de produits laitiers non pasteurisés et de viande insuffisamment cuite est également importante **(FRANC et al., 2018).**

-Pour les personnes exposées professionnellement, comme les vétérinaires, les éleveurs et les travailleurs des abattoirs, le port d'équipements de protection individuelle (EPI) tels que des gants, des lunettes de sécurité et des masques est recommandé lors de la manipulation d'animaux potentiellement infectés ou de leurs produits **(AVRIENSA, et al., 2004).**

-Pour les personnes à haut risque, comme les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes, une prophylaxie antibiotique peut être envisagée en cas d'exposition accidentelle à des matériaux contaminés. Cependant, cette pratique reste controversée en raison des risques liés à l'utilisation d'antibiotiques **(ARIZA, et al., 2007).**

6. Les mesures de prévention et de lutte spécifiques en Algérie

Selon arrêté interministériel du 26 Décembre 1995 fixant les mesures de prévention et de lutte spécifiques à la brucellose bovine caprine ovine en Algérie :

- Tout animal de l'espèce bovine, caprine, ovine qui avorte ou présente des symptômes prémonitoires d'un avortement ou consécutifs à un avortement est considéré comme suspect de brucellose.
- Est considéré comme avortement : -l'expulsion du fœtus, l'expulsion d'un mort-né ou succombant dans les quarante-huit (48) heures. Toutefois, des épreuves sérologiques sur les multipares à l'occasion des mises-bas sont obligatoires.
- Devant tout cas de suspicion de brucellose, le vétérinaire dûment mandaté est tenu d'effectuer les prélèvements nécessaires au diagnostic. Le vétérinaire est tenu de rédiger un rapport.
- Dès que le foyer de brucellose est confirmé, l'inspecteur vétérinaire de wilaya en informe la Direction chargée de la santé publique au niveau de la wilaya qui prend les mesures sanitaires nécessaires chez l'homme au niveau de la zone infectée.
- Le lait produit dans l'exploitation ne peut être utilisé ou vendu, pour consommation en nature, qu'après ébullition. Il ne peut être cédé que pour la fabrication de fromages subissant une maturation de plus de trois.
- l'examen sérologique de tous les ovins et caprins âgés de plus de six (6) mois.
- Chaque bovin de plus de douze (12) mois d'âge doit subir un examen clinique et un prélèvement de sang pour le contrôle sérologique.
- Le lait produit dans l'exploitation ne peut être utilisé ou vendu, pour consommation en nature, qu'après ébullition. Il ne peut être cédé que pour la fabrication de fromages subissant une maturation de plus de trois (3) mois et pour la fabrication, après pasteurisation, d'autres fromages ou tout autre produit dérivé.
- L'ordre d'abattage des animaux atteints de brucellose peut être donné par le ministre chargé de l'agriculture ou par le wali dans le cadre d'un programme officiel et ce, sur proposition de l'autorité vétérinaire nationale.

Conclusion

La brucellose est une maladie infectieuse provoquée par des bactéries du genre *Brucella*. Les principaux réservoirs de cette maladie sont les animaux d'élevage, notamment les bovins, les caprins et les ovins. Bien qu'elle soit présente dans le monde entier, elle est particulièrement courante dans le bassin méditerranéen.

Elle se transmet aux humains principalement par la consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés, ou par contact direct avec des animaux infectés. Chez l'homme, cette maladie peut entraîner des complications graves tels que des fièvres récurrentes, des douleurs articulaires et musculaires, et dans les cas les plus graves, des complications neurologiques et cardiovasculaires.

La brucellose reste une infection d'actualité à cause de l'importance de sa diffusion mondiale et reste un problème de santé publique en Algérie. Les efforts de surveillance et de contrôle sont continus, mais la lutte contre la maladie nécessite encore des améliorations significatives dans les pratiques d'élevage et de traitement des produits alimentaires.

Notre étude rétrospective concernant la brucellose animale et humaine a permis de mettre en évidence l'importance de la maladie de fièvre de malt à travers le monde.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABADANE Z., (2014)**, Séroprévalence et facteurs de risque de la brucellose chez les professionnels des abattoirs de la région du Grand Casablanca, mémoire de fin d'études : épidémiologie de Santé Publique, école nationale de santé publique, Maroc, 21 p.
- ADAMOU HAROUNA H. (2014)**. Évaluation de trois tests de dépistage de la brucellose bovine pour une aide décisionnelle de contrôle de la maladie dans le bassin laitier de Niamey (Niger). Mémoire de master en santé publique vétérinaire : Epidémiologie des maladies transmissibles et Gestion des Risques Sanitaires (EGRS), école inter-états des sciences et médecine vétérinaires de Dakar, 27 pages.
- AKAKPO A.J. (1987)**. Brucellose animale en Afrique tropicale. Particularité épidémiologique, clinique et bactériologique. Rev. Elev. Med. Vt. Pays trop, 40(4) : 307-320.
- AKAKPO, A. J., TEK-AGBO, A., & Koné, P. (2009, February)**. L'impact de la brucellose sur l'économie et la santé publique en Afrique. In Conf. OIE (Vol. 2009, pp. 71-84).
- AI DAHOUK, S., Tomaso, H., NÖCKLER, K., NEUBAUER, H., & FRANGOULIDIS, D. (2003)**. Laboratory-based diagnosis of brucellosis – A review of the literature. Part I: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. Clinical Laboratory, 49(9-10), 487-505.
- AL-DAHOUK S., NOCKLER K., Hensel A. (2005)**. Human brucellosis in a nonendemic country: a report from germany, 2002 and 2003. Eur.J. Clin.Microbiol. Infect. Dis., 24 :450-456.
- ALOUFI, A. D., MEMISH, Z. A., ASSIRI, A. M., & MCNABB, S. J. N. (2016)**. Trends of reported human cases of brucellosis, Kingdom of Saudi Arabia, 2004–2012. Journal of Epidemiology and Global Health, 6(1), 11–18.
- ALTON, G. G., JONES, L. M., ANGUS, R. D., & VERGER, J. M. (1988)**. Techniques for the brucellosis laboratory. Institut National de la Recherche Agronomique.
- ANONYMES,(2019)** .L'épididymite contagieuse du bélier (ECB).consulter le 12-03-2024 <https://www.gds64.fr/maladies-actions-sanitaires/ovins-caprins/epididymite-contagieuse-du-belier/les-caracteristiques-de-lecb/>
- ANONYMES,(2019)**.L'épididymite contagieuse du bélier (ECB).consulter le : 12-03-2024 <https://www.gds64.fr/maladies-actions-sanitaires/ovins-caprins/epididymite-contagieuse-du-belier/les-caracteristiques-de-lecb/>.

- ANONYMES. (2020).** Brucellose. Consulter le : 02/04/2024 <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis>.
- ANSES, (2023).** La brucellose, une maladie animale à surveiller. (2023, 12 avril). Anses - Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de L'alimentation, de L'environnement et du Travail.
- ANSES. (2014).** Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments. Anses. *Brucella spp.*
- ARAJ, G. F. (2010).** Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. International Journal of Antimicrobial Agents, 36(Suppl 1), S12-S17.
- ARIZA, J., BOSILKOVSKI, M., CASCIO, A., COLMENERO, J. D., Corbel, M. J., FALAGAS, M. E., ... & MEMISH, Z. A. (2007).** Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. PLoS medicine, 4(12), e317.).
- AVRIENSA, M. M., & HUTSB, C. (2004).** La brucellose chez les travailleurs professionnellement exposés aux animaux. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique, 52(5), 450-467.).
- AYGEN B., DOGANAY M., SUMERKAN B., YILDIZ O., KAYABAS U. (2002).** Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Med. Mal. Inf, 32 :485-493.
- BAEK et al., (2005).** Korean J Intern Med, 20 :153-157.
- BENABADJI, M. (2010).** La brucellose en Algérie : étude bibliographique. Mémoire de magistère, Université Mentouri Constantine, Algérie.p1
- BENALI, D., KHAMES, M., AYACHI, A., GUETARNI, D., & KAIDI, R. (2022).** Etude statistique rétrospective sur l'évolution de la Brucellose. Thèse présentée à l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene.
- BENKIRANE, A. (2006).** Seroprevalence of brucellosis in cattle, sheep, and goats in the peri-urban area of Sidi Thabet, Tunisia. Revue Scientifique et Technique de l'OIE.
- BOSCHIROLI, M.L., OUAHRANI-BETTACHE, V., FOULONGNE, E., Michaux-CHARACHON, E., BOURG, L., ALLARDET-Servent, J.P., CAZEVIEILLE, G., Lavigne, E., LIAUTARD, F., Ramuz, J.P., & OCCHIALINI, S. (2002).** Type IV secretion and *Brucella* virulence. Veterinary Microbiology, 90(1-4), 341-348.
- BOSILKOVSKI, M., DIMZOVA, M., & GROZDANOVSKI, K. (2010).** Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. Acta Clinica Belgica, 65(5), 439-443.
- BOSSI, P., TEGNELL, A., BAKA, A., VAN LOOCK, F., HENDRIKS, J., WERNER, A. (2004).** Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European

28 Commission, Luxembourg. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. Euro Surveill, 9(12), E15-E16.

-BOUALLEG Z. & CHERIET M. K. S. (2019). Epidémiologie de la brucellose dans la wilaya de Guelma. Mémoire de Master en Biologie. Université 8 mai 1945, Guelma.

-BOUNAADJA L. (2010). Développement d'une PCR en temps réel pour la détection *des Bru-cella* et relations avec le genre *Ochrobactrum*, thèse présentée pour l'obtention du diplôme de doctorat : biologie des organismes, université du Maine.

-BOURDEAU G., (1997). Les formes atypiques de la brucellose, thèse en vue de l'obtention de diplôme de docteur d'Etat en médecine, université de Limoge, 222 p.

-BRUCE, D. (1887). Note-t-on the discovery of a micro-organism in Malta fever. Practitioner, 39, 161-177.

-BRUCE, D. (1917). The mode of spread of Malta fever. Journal of Hygiene, 16(4), 337-359. *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. J Bacteriol 187(8) : 2715-2726.

Brucellose au niveau de la wilaya de Médéa durant la dernière décennie (2011-2021).

-BRUNO GARIN-BASTUJI (2003). Le Point Vétérinaire.fr. (S. d.). La brucellose ovine et caprine - Le Point Vétérinaire n° 235 du 01/05/2003.

-BUKHARIE, H. A. (2009). Brucellosis: a neglected disease in Saudi Arabia. Annals of Saudi Medicine, 29(3), 163-168.

-CALVET F., HEAULME M., MICHEL R., DEMONCHEAUX J.P., Boué S., C. Girardet C. (2010).

-CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND Prevention (CDC). (2020). Brucellosis.

-CHAKROUN, M., & BOUZOUAIA, N. (2007). La brucellose : une zoonose toujours d'actualité brucelloses : à topical zoonosis. Rev tun infectiol, 1(2), 1-10.

-Corbel, M. J. (1985). Recent advances in the study of *Brucella antigens* and their serological cross-reactions. Veterinary Bulletin, 55(12), 927-942.

-CORBEL, M. J. (2006). Brucellosis in humans and animals. World Health Organization. p10-11

-DADAR, M., SHAHALI, Y., & WHATMORE, A. M. (2019). Human brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, transmission, and control. International Journal of Food Microbiology, 292, 39-47.

- DEAN A.S., BONFOH B., KULO A.E, (2013).** Epidemiology of brucellosis and Q Fever in linked human and Animal Populations in Northern Togo.
- DELVECCHIO, V. G ET AL (2002).** The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. "PNAS 99(1): 443-448.
- DENTOMA K. (2008).** Prévalence de la brucellose dans le centre urbain de Mopti. Thèse pour obtenir le grade de docteur en médecine, Université de Bamako, 70 pages. Département de Biologie ; 302.
- DIAZ APARICIO, E. (2013).** Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by *Brucella melitensis*, *Brucella suis* and *Brucella abortus*. Rev Sci Tech, 32(1), 53-60.
- DORNELES EM, TEIXEIRA-CARVALHO A, ARAÚJO MS, SRIRANGANATHAN N, LAGE AP. (2015).** Immune responses of vaccinated and unvaccinated cattle following an experimental challenge with *Brucella abortus*. Vet Immunol Immunopathol.
- DROUET E. (2012).** Tuberculose, brucellose, grippe et virus respiratoires. Polycopié. Faculté de Pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble.
- DUCROTOY, M., BERTU, W. J., MATOPE, G., CADMUS, S., CONDE-ÁLVAREZ, R., GUSI, A. M., ... & MORIYON, I. (2017).** Brucellosis in Sub-Saharan Africa: Current challenges for management, diagnosis and control. Acta Tropica.
- EMILY R. HARRISON, MD, ROBERTO POSADA, MD*ICAHN. (2018).** School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY. 2018.brucellosis.in brief.Vol. 39 No. 4 APRIL p 223-224.
- FENKI V. CEVRIOGLU S. VILMAZER M. (2003).** Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. Scand J Infect Dis., 35(10): 762-763.
- FRANC, K. A., KRECEK, R. C., HÄSLER, B. N., & ARENAS-GAMBOA, A. M. (2018).** Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: the need for interdisciplinary action. BMC public health, 18(1), 1-9).
- FREYCON PAULINE. (2015).** Rôle du bouquetin *Capra ibex* dans l'épidémiologie de la brucellose à *Brucella melitensis* en Haute Savoie, thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, université de Lyon, 2015, p190.
- FREYCON, Pauline. (2015).** Rôle du bouquetin *Capra ibex* dans l'épidémiologie de la brucellose à *Brucella melitensis* en Haute-Savoie. Thèse présentée à l'Université Claude-Bernard - Lyon I.
- GANIÈRE JP et Coll. (2005).** Maladies réputées contagieuses et maladies à déclaration obligatoire des Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles vétérinaires françaises. Merial, Lyon, juillet 2005, 26 p.

- GAOUAR, S. B. S , (2010).** Descriptive epidemiology of brucellosis in the central region of Algeria. British Journal of Dairy Sciences, 1(1), 49-54.
- GARIN-BASTUJI, BRUNO. (2003).** Maladies légalement contagieuses. La brucellose ovine et caprine. Point Vétérinaire (France), 34(235).
- GODFROID J., AL-MARIRI A., WALRAVENS K. ET LETESSON JJ. (2003).** Brucellose bovine. In : Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Europe et régions chaudes. Edition Lavoisier, Paris, London, New York.p263
- GODFROID, J., CLOECKAERT, A., LIAUTARD, J. P., KOHLER, S., FRETIN, D., WALRAVENS, K., ... & LETESSON, J. J. (2005).** From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. Veterinary research, 36(3), 313-326.
- GODFROID, J., SCHOLZ, H. C., BARBIER, T., NICOLAS, C., WATTIAU, P., FRETIN, D., ... & SAEGERMAN, C. (2005).** Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. Preventive Veterinary Medicine, 102(2), 118-131.
- GODFROID, J., SCHOLZ, H.C., BARBIER, T., Nicolas, C., WATTIAU, P., FRETIN, D., WHATMORE, A.M., CLOECKAERT, A., BLASCO, J.M., MORIYON, I., SAEGERMAN, C., MUMA, J.B., AI DAHOUK, S., NEUBAUER, H., & LETESSON, J.J. (2011).** Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface. Rev Sci Tech, 30(1), 63-78.
- GUIRAA, Z. (2023).** Etude épidémiologique rétrospective de la brucellose Humaine au niveau de la commune de Guerrara de l'année 2020 à 2022.
- GUERGOUR, R. (2023).** Etude rétrospective de la brucellose bovine dans la région de Tissemsilt (2013-2023). Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme De Master académique en Production Animale.p11.
- GWIDA M, AL DAHOUK S, MELZER F, RÖSLER U, NEUBAUER H, TOMASO H. (2010).** Brucellosis - regionally emerging zoonotic disease? Croat Med J. 2010 Aug ;51(4) :289-95.
- GWIDA, M., AI DAHOUK, S., MELZER, F., RÖSLER, U., & NEUBAUER, H. (2010).** Brucellosis regionally emerging zoonotic disease? Pathogens and Global Health, 104(5), 317-325.
- HALLING, S. M., PETERSON-BURCH, B. D., BRICKER, B. J., ZUERNER, R. L., QING, Z., Li, L. L., ... & OLSEN, S. C. (2005).** Completion of the genome sequence of *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. Journal of Bacteriology, 187(8), 2715-2726.

- HAMOU A., (2016).** Enquête épidémiologique sur la brucellose au niveau de la wilaya de Tlemcen et création d'une bibliothèque d'ADN pour étude cas-témoins, thèse en vue de l'obtention du diplôme de master : gestion et amélioration des ressources biologiques, université de Tlemcen, 44 p.
- HARRISON, E. R., & POSADA, R. (2018).** Brucellosis. *Pediatrics in Review*, 39(4), 222-224.
- HASNAOUI, S., AOUDIA, A., LAFER, M., DJEDJIG, R., (2020).** Diagnostic bactériologique et situation épidémiologique de la brucellose en Algérie. *Journal Algérien de Médecine*.p92
- JANSON, F. (2000).** Brucellose. *EMC - Maladies Infectieuses*, 8-038-A-10, 11 p.
- JEAN-PAUL LARPENT. (2000).** Introduction à la nouvelle classification bactérienne.
- KHAMES, MAMMAR. (2018).** Etude de la brucellose animale et humaine en Algérie (Doctoral dissertation, Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire).
- KHAN, M. Y., MAH, M. W., & MEMISH, Z. A. (2001).** Brucellosis in pregnant women. *Clinical Infectious Diseases*, 32(8), 1172-1177.
- KHEZZANI, B., AOUACHRIA, A. N., KHECHEKHOUCHE, E. A., DJABALLAH, S., DJEDIDI, T., & BOSILKOVSKI, M. (2021).** "Caractéristiques épidémiologiques de la brucellose humaine dans la province d'El-Oued, sud-est algérien.2021/2 (Vol. 33), pages 275 à 284. Éditions S.F.S.P.
- KHURANA, S. K., SEHRAWAT, A., TIWARI, R., PRASAD, M., GULATI, B., SHABBIR, M. Z. CHAICUMPA, (2021).** Bovine brucellosis—a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 41(1), 61-88.
- KOUADRI, K. (2016).** Etude rétrospective de la Brucellose dans la région de Guelma durant la période de 2010 à 2015. Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master en : Ecologie et Génie de L'Environnement.
- LUCERO, N. E., AYALA, S. M., ESCOBAR, G. I., JACOB, N. R., LOPARDO, H. A. (2008).** Human brucellosis: old and new issues. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*.
- LYNCH, J. A., & PALMER, N. C. (1991).** *Brucella ovis*, une cause d'avortement chez le mouton. *The Canadian Veterinary Journal*, 32(1), 43.
- MADKOUR, M. M. (2001).** Madkour's Brucellosis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- MAILLES, A., & VAILLANT, V. (2007).** Etude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Saint-Maurice : Institut national de Veille Sanitaire (Rapport), Paris, France.

- MAILLES, A., RAUTUREAU, S., LE HORGNE, J. M., POIGNET-LEROUX, B., D'ARNOUX, C., DENNETIERE, G., ... & LAVIGNE, J. P. (2012).** La consommation de produits laitiers crus non pasteurisés provenant d'animaux infectés est une source fréquente de contamination alimentaire par la brucellose chez l'Homme. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*.
- MARCELLA M. (2018).** BRUCELLOSE. S.L. : Sciensano Service épidémiologie des maladies infectieuses. P1.
- Marion, C. (2018).** Espèces de *Brucella* et leurs hôtes habituels. *Journal de Microbiologie Vétérinaire*, 45(3), 245-260.
- MARSTON, A. J. (1859).** The origin of the term "Malta fever". *The Lancet*, 73(1851), 4.
- MARTIROSYAN, A, (2011).** Intracellular survival of *Brucella spp.* in human monocytes involves conventional uptake but special phagosomes. *Infection and Immunity*.
- MAURIN, M. (2005).** La Brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Med Mal Infect*; 35: 6-16.
- MCDERMOTT, J. J.** Brucellosis in sub-Saharan Africa: current challenges for management and control. *Research in Veterinary Science*.Mémoire de Master en biologie, Université Yahia Fares de Médéa.
- MENDOZA-CORONEL, E., PALOMARES-BAYLES, B., RODRIGUEZ-VARGAS, M., OTERO-OJEDA, G., & PAVON, L. (2011).** Role of natural killer cells in resistance to *Brucella abortus* infection in mice. *PLoS One*.
- Mghezzi, R. (2021).** La taxonomie de *Brucella*. *Revue de Microbiologie Médicale*, 30(2), 115-130.
- MOOSAZADEH M, NIKAEEN R, ABEDI G, KHERADMAND M, SAFIRI S. (2016).** Epidemiological and Clinical Features of People with Malta Fever in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osong Public Health Res Perspect.*
- NAVARRO-MARTINEZ A., SOLERA J., CORREDOIRA J. (2001).** - Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: à retrospective study of 59 patients. *Clin. Infect. Dis.*, 33 :2017-2022.
- NETA, A. V. C., MOL, J. P. S., XAVIER, M. N., PAIXÃO, T. A., LAGE, A. P., & SANTOS, R. L. (2010).** Pathogenesis of bovine brucellosis. *Veterinary Journal*, 184(2), 146-155.
- NICOLETTI, P. (2010).** Brucellosis: past, present and future. *Prilozi*, 31(1), 21-32.
- NIELSEN, K. (2002).** Diagnosis of brucellosis by serology. *Veterinary Microbiology*, 90(1-4), 447-459.

- NOGUEIRA SV, SMITH AA, QIN JH, PAL U. (2012).** A surface enolase participates in *Borrelia burgdorferi*-plasminogen interaction and contributes to pathogen survival within feeding ticks. *Infect Immun*.
- O'CALLAGHAN, D. (2013).** *Brucella: Molecular Microbiology and Genomics*. Horizon Scientific Press.
- OIE (2009).** Bovine brucellosis. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. World Organisation for Animal Health.
- OIE (2018).** Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres. Chapitre 3.1.4 Brucellose (*Brucella abortus*, *B. melitensis* et *B. suis*).
- OLSEN, S., & TATUM, F. (2010).** Bovine brucellosis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(1), 15-27.
- OUEDRAOGO M. (2001).** Epidémiologie de la brucellose bovine : Modèle Bayésien de prédilection de la prévalence sur la base de tests combinés. Mémoire : Sciences de santé animale tropicale : Anvers, Institut Médecine Tropicale Prince Léopold.
- Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2005).** Brucellosis. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2325-2336.
- PAPPAS, G., PAPADIMITRIOU, P., AKRITIDIS, N., CHRISTOU, L., & TSIANOS, E. V. (2006).** The new global map of human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(2), 91-99.
- PILLY E. (1997).** Infections bactériennes. In : *Maladies infectieuses*, APPIT, pp. 286-288.
- Philipon, A., & Garin, E. (2005).** Coloration de Gram de *Brucella* (**coccobacilles à Gram négatif**). *Annales de Biologie Clinique*, 63(1), 15-22.
- PLOMMET, M. (1984).** Progres recents en immunisation contre l'infection a immunisation chez les bovins. *Preventive veterinary Medicine* 2(1-4), 205-214.
- RAMADHAN, M. H., ET GARBI, W. A. (2023).** Enhancing Brucellosis diagnosis in Ovine populations: a comparative analysis of iELISA and RBPT in Thi-Qar province. *Journal of Wildlife and Biodiversity*, 7(Special Issue), 772-779.
- REFAI, M. (2002).** Incidence and control of brucellosis in the Near East region. *Veterinary Microbiology*. 90(1-4), 81-110.
- RIVERA A. D.Y., RUEDA O.E., CALDERON C. (2003).** Evaluation comparative de la méthode immuno enzymatique indirecte sur le lait pour une détection des bovins infectés par

- ROUX J (1989).** *Brucella*. In Bactériologie Médicale. LEON LE., et MICHEL V., 2ere édition. Médecine-Sciences Flammarion, p 651- 668.
- SAMARTINO, L. E. (2003).** Brucellosis in Argentina. *Veterinary Microbiology*, 90(1-4), 71-80.
- SANCHEZ-SALAZAR L., O'CALLAGHAN D., CORBEL M.J. (2022).** Développement d'un vaccin sûr et efficace contre la brucellose humaine reste un défi. *BMC Infectious Diseases*, 22 :351.
- SCHOLZ, H. C., HUBALEK, Z., SEDLÁČEK, I., VERGNAUD, G., TOMASO, H. DAHOUK, S., ... & NÖCKLER, K. (2008).** Taxonomy of the genus *Brucella*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 58(Pt 4), 887-889.
- SCHOLZ, H. C., M. BANAI, A. CLOECKAERT, P. KÄMPFER AND A. M. WHATMORE (2018).** *Brucella*. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*: 1-38.
- SELEEM, M. N., BOYLE, S. M., & SRIRANGANATHAN, N. (2010).** Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Veterinary microbiology*, 140(3-4), 392-398.
- SEOUD M.A., KANJ S.S., HABLI M., ARAJ G.F., KHALIL A.M. (2003).** *Brucella* pelvic tubo-ovarian abscess mimicking a pelvic malignancy. *Scand J Infect Dis*; 35(4) :277-278.
- SFAKSI, A. (1980).** La brucellose ovine et caprine dans la wilaya de Constantine. Mémoire de docteur vétérinaire, Constantine (1979-1980).
- SIBILLE, C. (2006).** Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie) (Doctoral dissertation).
- SIBILLE, Y (2006).** Brucellose, Diagnostic biologique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(1), 21-24.
- SINGH, B., DHAND, N., & GILL, J. (2015).** Economic losses occurring due to brucellosis in Indian livestock populations. *Preventive Veterinary Medicine*, 119(3 4), 211 215.
- SKENDROS, P., & BOURA, P. (2020).** Immunity to brucellosis. *Frontiers in immunology*, 11, 1-18.
- TAIBI, A. (2019).** Etude de la prévalence de la brucellose bovine dans la région d 'El bayadh (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret). P9.
- TALEB, A. (2017).** Étude rétrospective Sur la Brucellose bovine et humaine dans la wilaya de Bouira. Spécialité : Physiologie et physiopathologie animale, Université Akli Mohand Oulhadj-Bouira.p22.

- TAHARAOU, D., & Kheira TAGRI, C. (2021).** Contribution à la Mise en Œuvre des Bonnes Pratiques Agricoles Appliquées à la Gestion de l'Élevage, de la Traite et de la Collecte du Lait de Vache.
- THAKUR S.D., THAPLIYAL D.C (2002).** Seroprevalence of brucellosis in Man. J. Commun. Dis., 34(2): 106-109.
- TIALLA, D., KONÉ, P., KADJA, M. C., KAMGA-WALADJO, A., DIENG, C. B., NDOYE, N., KOUAME, K. G. G., BAKOU, S., & AKAKPO, A. J. (2014).** Prévalence de la brucellose bovine et comportements à risque associés à cette zoonose dans la zone périurbaine de Dakar au Sénégal. *Pathologie Infectieuse*.
- TOMA B., DUFOUR B., BENET J.J., SANAA M., SHAW A., MOUTOU F (2010).** Épidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. AEEMA, 3^{me} édition, 600p.
- TSOLIS, R.M., ET AL. (2008).** Pathogenesis of brucella. Veterinary microbiology, 115(3-4), 367-380.
- VALETTE (L.). (1987) PROPHYLAXIE** médicale de la brucellose animale. Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop., 1987, 40 (4) : 351-364.
- VILLANUEVA R M Y. (2010).** Caractérisation du système à deux composants PrlS et PrlR de *Brucella melitensis*. Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix. Faculté des Sciences.
- WATTAM, A. R., WILLIAMS, K. P., SNYDER, E. E., ALMEIDA, N. F. JR., SHUKLA, M., DICKERMAN, A. W., ... SETUBAL, J. C. (2009).** "Analysis of ten *Brucella* genomes reveals evidence for horizontal gene transfer despite a preferred intracellular lifestyle." Journal of Bacteriology, 191(11).
- WOAH- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE (2018).** Code sanitaire pour les animaux terrestres. Chapitre 8.4 Brucellose.
- WOAH-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ANIMALE. (2022).** Chapter 3.1.4. – Brucellosis (infection with *Brucella abortus*, *B. melitensis* and *B. suis*).
- WRIGHT, A. E., & SMITH, P. G. (1897).** An agglutination test for Malta fever. British medical journal, 1(1897), 1403.
- XAVIER, M.N., PAIXÃO, T.A., POESTER, F.P., LAGE, A.P. AND SANTOS, R.L., (2009).** Pathological, immunohistochemical and bacteriological study of tissues and milk of cows and fetuses

experimentally infected with *Brucella abortus*. Journal of Comparative Pathology, 140(2-3), pp.149-157.

-YOUNG, E. J. (1983). *Brucella species*. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R., (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases. John Wiley & Sons, 2386-2393.

-YOUNG, E. J. (2005). *Brucella species*. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (6th ed., pp. 2669-2674). Elsevier Churchill Livingstone.

-ZAMMIT, C. (1905). Malta Fever: Experiments on Animals. The Journal of Hygiene, 5(4), 423-434.

Sites des figures:

- <https://www.lecturio.com>

- <https://www.microbes-edu.org>.

- <https://www.researchgate.net/>.