

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم : البيولوجية الجزيئية و  
الخلوية

## Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**  
**Filière:** Sciences Biologiques

**Option : Toxicologie Fondamentale et Appliquée**



Thème

**Brucellose des petits ruminants**

### Membres de Jury

Présidente : Dr. CHEBAB. S  
Examineur: Dr. ZOUAGHI. MF  
Encadrant : Dr. OUANAS. I

### Présenté par

M<sup>elle</sup>. FERTOUL IMANE  
M<sup>elle</sup> : HAMEDELLOU MANAL  
M<sup>elle</sup> : BOUFERCHA DOUNYA

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) : .....

## *Remerciements*

*Nous devons tout d'abord remercier Allah notre créateur, pour le courage et la patience qu'il nous a donnée afin de mener ce projet à terme.*

*Nous souhaitons exprimer notre profonde reconnaissance à notre encadreur **Dr. OUANES ILHEM** pour sa disponibilité, sa rigueur, ses précieux conseils, qu'elle soit assurée de toute notre gratitude et notre profond respect pour l'attention et l'aide qu'elle a porté à notre travail.*

*À notre jury du mémoire pour avoir accepté d'apprécier et de juger ce travail*

*:*

***Dr. CHEBAB. S** qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire.*

***Dr. ZOUAGHI. MF** qui a accepté d'être examinateur de ce mémoire.*

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

*Nous remercions finalement toutes les personnes qui ont aidé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*IMANE, MANAL et DOUNYA*

# *Sommaire*

<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>iii</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>v</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>vi</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>

### **Chapitre I : généralité sur la brucellose des petits ruminants**

I-1- Historique .....	3
I-2- Définition.....	4
I-2-1- Définition sur la maladie de brucellose.....	4
I-2-2- Définition sur la bactérie brucella.....	4
I-3- Les bactéries du genre brucellose.....	5
I-3-1- Caractéristique bactériologique.....	5
I-4- Classification.....	6
I-5- Résistance et survie des brucelles.....	7

### **Chapitre II : pathologie de la brucellose chez les petits ruminants**

II-1- Pathogénie, Mécanisme d'avortement, excrétion, et réponse immunitaire.....	9
II-1-1- Pathogénie.....	9
II-1-2- Mécanisme d'avortement.....	9
II-1-3- Excrétion.....	10
II-1-4- Réponse immunitaire.....	11
II-1-4-1- Réaction inflammatoire.....	12
II-1-4-2- Internalisation des bactéries.....	12
II-1-4-3- Les BCV.....	13
II-1-4-4- Action des lymphocytes innés.....	15
II-1-4-5- L'immunité adaptative.....	15
II-1-4-6- Les stratégies d'échappement à la réponse immunitaire.....	16
II-2- Diagnostic chez les petits ruminants.....	17
II-2-1- Diagnostic indirect.....	17
II-2-1-1- Détection de la réponse humorale.....	17
II-2-2- Diagnostic direct de référence.....	20

II-2-2-1- L'isolement bactériologique.....	20
II-2-3- Diagnostic direct moléculaire de la brucellose.....	21

### **Chapitre III : épidémiologie de la brucellose**

III-1- la répartition mondial et en Algérie.....	22
III-2- Source et transmission.....	23
III-2-1- La transmission horizontale.....	24
III-2-1-1- La voie direct.....	24
III-2-1-2- La voie indirect.....	24
III-2-2- La transmission verticale.....	24
III-3- Mode de transmission chez l'homme.....	25
III-4- Statut de l'animal.....	25
III-5- Traitement et programme de lutte contre la brucellose chez les petits ruminants .....	26
III-5-1- Traitement.....	26
III-5-2- Programme de lutte .....	27
III-6- Prophylaxie.....	28
III-6-1- Prophylaxie sanitaire.....	28
III-6-2- Prophylaxie médicale.....	29
III-7- l'importance et l'impact économique de la brucellose.....	29

### **Chapitre IV : Analyse d'articles**

Analyse d'articles.....	31
Conclusion.....	41
Référence bibliographique.....	42

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**APC:** Antigène Presenting Cell

**B:** *Brucella*

**BCV:** *Brucella* Contenant Vacuole

**°C:** Degré Celsius

**CFT:** Complement Fixation Test

**CMH:** Complexes Majeurs d’Histocompatibilit

**EAT:** Epreuve à l’Antigène Tamponné

**ECA:** Epreuve Cutanée Allergique

**ELISA:** Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

**FAO:** Food Alimentation Organisation

**FC:** Fixation du Complément

**i-ELISA:** Indirect Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay

**IC:** Intervalle de Confiance

**IFN $\gamma$ :** Interféron gamma

**IgA:** Immunoglobulin A

**IgM:** Immunoglobulin M

**IgG:** Immunoglobuline G

**IL-12:** Interleukine -12

**LPS:** Lipo Poly Saccharides

**LPS-R:** Lipo Poly Saccharides Rugueux

**LPS-S:** Lipo Poly Saccharides Lisse

**M $\Phi$ :** Macrophages

**Mb:** Mega bases

**MLRC:** Maladie "Légalement Rréputée Contagieuse

**NK:** Natural killer

**NKT:** Natural killer T

**OIE:** Office International des Épizooties

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**OR:** Odds Ration

**PB:** Paire de Bases

**PCR:** Polymérase Chain Réaction

**PH:** Potentiel d'Hydrogène

**RB:** Rose Bengale

**RBT:** Rose Bengal Test

**RE:** Réticulum Endoplasmique

**Th:** Lymphocyte T help

**TLR:** Toll-like Receptor

**TNF  $\alpha$ :** Tumour Necrosis Factors  $\alpha$

**T4SS:** Type 4 Secretion System

**UE:** Union Européenne

**UFC/ml:** Unité Faisant Colonie par millilitre

**Um:** Micromètre

**WHO:** World Health Organisation

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	Présentation des différentes espèces de la <i>Brucella</i> , leurs biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentiel et leur pathogénicité pour l'homme.	<b>7</b>
<b>Tableau 02</b>	La survie de <i>B. abortus</i> et <i>B. melitensis</i> dans divers substrats.	<b>8</b>
<b>Tableau 03</b>	Principales méthodes de diagnostic sérologique de la brucellose chez les petits ruminants.	<b>19</b>



<b>Figures</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
<b>Figure 01</b>	Vue au microscope électronique de <i>Brucella melitensis</i> .	<b>5</b>
<b>Figure 02</b>	Voies d'excrétion de <i>B. melitensis</i> par les petits ruminants.	<b>11</b>
<b>Figure 03</b>	Trafic intracellulaire de la <i>Brucella</i> dans la cellule hôte.	<b>13</b>
<b>Figure 04</b>	Mise en place des réponses immunitaire cellulaire et humoral suit à l'infection par <i>Brucella</i> (MΦ : macrophages, APC : cellule présentatrice d'antigène).	<b>16</b>
<b>Figure 05</b>	Observation microscopique de <i>Brucella</i> après coloration de Stamp.	<b>20</b>
<b>Figure 06</b>	Incidence de la brucellose à <i>Brucella melitensis</i> chez les animaux domestiques en Europe durant le premier semestre de 2006 (OIE, WAHID Interface, Disease distribution maps).	<b>22</b>
<b>Figure 07</b>	Différents statuts sanitaire d'un petit ruminant vis-à-vis de la brucellose.	<b>26</b>
<b>Figure 08</b>	Séroprévalence de la brucellose chez les petits ruminants (210) et l'homme (105).	<b>33</b>
<b>Figure 09</b>	Résultat de la PCR pour la détection de <i>B. melitensis</i> et <i>B.abortus</i> .	<b>34</b>

# *Introduction*

## Introduction

La brucellose est une maladie infectieuse et contagieuse. Elle est commune à de nombreuses espèces animales (bovine, ovine, caprine), d'autres mammifères et à l'Homme. Elle est due à des bactéries appartenant au genre *Brucella*. Elle est considérée comme la zoonose majeure la plus répandue dans le monde. Plusieurs espèces de *Brucella* ont été identifiées avec diverses spécificités d'espèces animales. Elle est répandue dans plusieurs pays y compris la région du méditerranéenne (**Guesmi et al., 2020**).

Il y a actuellement six espèces de *Brucella* connues : *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella ovis*, *Brucella neotomae* et *Brucella canis*. Elles ont un haut degré d'homogénéité génétique et possèdent chacune plusieurs biovars (**Sibille, 2006**).

En effet, *Brucella melitensis* infecte principalement les ovins et les caprins. La plupart des races de caprins sont facilement infectées, mais les races ovines varient considérablement en sensibilité (**Saxena et al., 2018**). Le principal signe d'infection chez les femelles est l'avortement et chez le mâle l'épididymite et l'orchite et le diagnostic ne peut être confirmé que par des tests de laboratoire qui peuvent même confirmer des infections latentes (**Tegegn et al., 2016**).

La maladie passe souvent inaperçue. Elle incube entre 2 semaines et 6 mois, puis les animaux développent une atteinte génitale. Chez le mâle, la bactérie se retrouve dans les testicules, et provoque une inflammation chez le bouc et le bélier. Parfois on observe une baisse de fertilité (**Perrin et al., 2015**).

La source de contamination la plus fréquente est le placenta et les sécrétions vaginales et fœtales rejetées par les brebis et les chèvres lors de l'avortement ou de la parturition à terme. L'excrétion de *Brucella* est également fréquente dans les sécrétions mammaires et dans le sperme. Le mâle peut jouer un rôle important dans la persistance de l'infection. L'infection s'étend dans les troupeaux à deux périodes préférentielles : l'époque de la lutte (rôle des béliers et boucs) et la période des mises bas (**Perrin et al., 2016**).

La transmission de la brucellose chez l'humain est fortement liée au contact avec des animaux infectés. Ainsi, les agriculteurs, les bergers, les travailleurs des abattoirs et les vétérinaires sont reconnus comme étant les groupes de risque professionnel les plus élevés. Actuellement, le diagnostic de cette zoonose est basé sur des tests microbiologiques et

sérologiques de laboratoire. Les méthodes d'amplification des acides nucléiques comme la PCR peuvent surmonter les limites des méthodes de détection conventionnelles, car elles sont rapides, sensibles, spécifiques et peu coûteuses (**Nagati et al., 2016**).

La brucellose est une cause majeure de pertes économiques directes résultant de la maladie clinique, de l'avortement, des pertes néonatales, de la baisse de fertilité, de l'abattage d'urgence des animaux infectés et des coûts de traitement. Il joue également un rôle important en tant qu'obstacle au commerce international des animaux vivants en étant utilisé comme obstacle à la libre circulation et à l'exportation des animaux. Les pertes économiques chez les petits ruminants découlent de l'inefficacité de la reproduction, de la perte d'agneaux et de la réduction de la production de laine, de viande et de lait (**Tegegn et al., 2016**).

L'objectif de notre travail est d'identifier la maladie de brucellose chez les petits ruminants, rapporter son aspect clinique et ses actualités diagnostiques et thérapeutiques.

*Chapitre I : Généralité sur la  
brucellose des petits ruminants*

## I-1- Historique

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte. Ainsi, la première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à **Allen Jeffery Marston** en 1859, et l'agent causal (nommé initialement *Micrococcus melitensis*) de cette maladie est isolé en 1886 par **David Bruce**, à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malte (**Maurin, 2005**).

En **1897 Almroth Wright** décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube, le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malte est décrit en 1905 par **Themistocles Zammit**, bactériologiste maltais. La brucellose ou fièvre de Malte est ensuite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople etc. (**Ponsard et al., 2020**).

Parallèlement, **Bernard Bang**, vétérinaire danois, isole en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacillus abortus*. La relation entre *Micrococcus melitensis* et *Bacillus abortus* n'est établie qu'en 1917 par **Alice Evans**, bactériologiste américain, qui propose la création du genre *Brucella* (et des espèces *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*) en l'honneur des travaux de **Bruce Quatre** (**Ponsard et al., 2020**).

L'existence de la brucellose en Algérie remonte au 19ème siècle. En effet, les premières descriptions de la maladie ont été faites par **Cochez** en 1895, qui soupçonna l'existence de cette maladie à Alger, puis en 1899 par **Legrain** dans la vallée de la Soummam. Au début du 20ème siècle, elle fut reconnue par **Brault**, d'après les symptômes cliniques, puis démontrée bactériologiquement pour la première fois par **Gillot**. Ainsi, elle fût révélée en premier chez l'homme. Suite à ces observations, des recherches furent instituées en 1907 sur des élevages caprins par **Sergent et collaborateurs** à Alger et Oran (**Sergent et al., 1908 ; Sergent et Bories, 1908 ; Sergent, 1908**).

Ces études révélèrent l'infection non seulement des caprins mais aussi des autres animaux domestiques. Le taux était élevé dans les élevages comprenant des chèvres maltaises. A l'issue de ces travaux, le gouverneur général de l'Algérie pris un arrêté interdisant l'importation de caprins et bovins provenant de Malte (le berceau de la brucellose).

Ceci fût les premières mesures prophylactiques prises contre la brucellose, en Algérie. Plusieurs travaux de recherche furent entrepris de 1911 à 1956 confirmant la présence de la brucellose à l'Ouest (Oran), au Centre (Alger), à l'Est (Constantine) et même au Sud (Hoggar). Dès la découverte de la brucellose en Algérie, plusieurs travaux relient son origine à l'importation de chèvres espagnoles, de chèvres et vaches maltaises au nord; d'autres expliquent l'introduction de la maladie à l'ouest du pays par les caravanes marocaines. En 1940, **Mignot** affirma que l'existence de cette maladie dans le Hoggar n'aurait pu avoir pour mode d'introduction que les caravanes maliennes (**Lounes, 2009**).

## **I-2- Définitions**

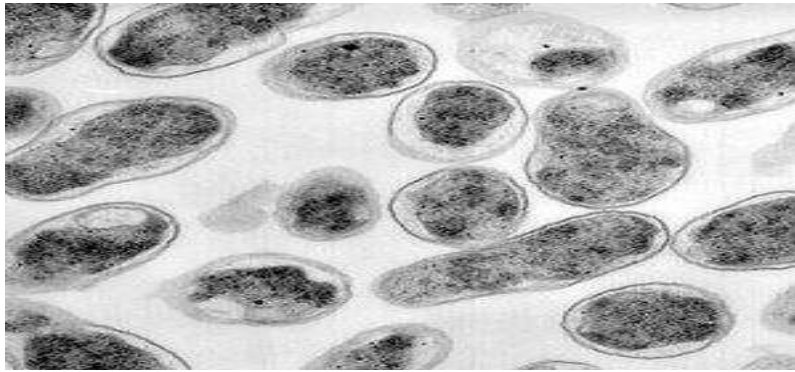
### **I-2-1- Définition sur la maladie de brucellose**

La brucellose est une anthroponose due à la contamination par différentes bactéries appartenant au genre *Brucella* qui infectent généralement, une espèce animale spécifique. Toutefois, la plupart des espèces de *Brucella* sont également capables d'infecter d'autres espèces animales (**OIE, 2017**). Reconnue par la **FAO**, l'**OMS** et l'**OIE**, comme étant la zoonose la plus répandue à travers le monde (**Bosilkovski, 2015 ; Corbel, 2006**). Elle sévit généralement dans les zones rurales où l'élevage est la principale source de vie des populations et où les moyens de surveillance et de lutte sont les plus rudimentaires, voire, inexistantes. La maladie est listée dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres. Elle est considérée comme une maladie réputée légalement contagieuse et doit être obligatoirement notifiée à l'Organisation mondiale de la santé animale (**OIE, 2017**). Jusqu'à présent, la brucellose demeure un risque majeur pour la santé publique et suscite une préoccupation toujours plus importante dans de nombreux pays (**Corbel, 2006**).

### **I-2-2- Définition sur la bactérie brucella**

*Brucella* est un genre bactérien en expansion, comprenant des espèces pathogènes potentiellement zoonotiques, associées initialement aux animaux domestiques et aux animaux de compagnie (**Ponsard et al., 2020**).

Le principal facteur de virulence de *Brucella* est un lipopolysaccharide membranaire. Les souches présentant des lipopolysaccharides lisses sont plus virulentes et plus résistantes à la destruction intracellulaire par les leucocytes polymorphonucléaires (**Bossi et al., 2004**).



**Figure 01** : vue au microscope électronique de *Brucella melitensis* (Puneet, 2022).

### **I-3- Les bactéries du genre brucellose**

#### **I-3-1- Caractéristique bactériologique**

Les morphologies bactériennes sont très variées. Les cellules peuvent être courtes, pratiquement sphériques : ce sont les cocci ou coques ; ou bien de forme allongée : ce sont les bacilles. Les *Brucella* sont des coques, coccobacilles ou courts bacilles de taille variant de 0,6–1,5  $\mu\text{m}$  de long et 0,5–0,7  $\mu\text{m}$  de diamètre (Whipple et al., 2000).

Leur croissance nécessite l'utilisation de milieux enrichis au sang, et certaines souches se développent mieux en atmosphère contenant 5 à 10 % de  $\text{CO}_2$ . La température de croissance optimale est 34 °C (Ponsard et al., 2020).

L'isolement des *Brucella* en primo culture nécessite classiquement des temps d'incubation prolongés, de deux à trois semaines en moyenne et parfois plus. L'utilisation de systèmes automatisés pour les hémocultures permet de réduire ce temps à moins de cinq jours. Les *Brucella* sont des bactéries aérobies strictes, catalase positive, oxydase habituellement positive. Le lipopolysaccharide (LPS) est l'antigène le plus immunogène (Maurin, 2005).

La présence ou non de l'antigène O au sein du lipopolysaccharide (LPS) des *Brucella* définit respectivement deux phénotypes de colonies : lisses (S pour smooth) ou rugueuses (R pour rough) (Mancilla, 2016). Le phénotype S est associé à une virulence plus marquée, comme chez *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ceti* et *B. pinnipedialis*. (Foster et al., 2007 ; Guzman-Verri et al., 2012). *Brucella ovis* et *Brucella canis*, en revanche, expriment naturellement un LPS tronqué de son antigène O, leur conférant un phénotype R et une virulence diminuée (Mancilla, 2016).



Le génome des *Brucella* est original car constitué de deux réplicons circulaires, avec un ratio G+C de 58–59 %. Le génome de la souche *B. melitensis* 16M, comprend deux chromosomes circulaires de 1,15 et 2,1 Mb. Cette organisation est retrouvée chez la plupart des espèces, sauf pour *B. suis* biovar 3 qui ne comprend qu'un seul chromosome circulaire de 3,2 Mb. Les séquences complètes des génomes de *B. melitensis* souche 16M et *B. suis* souche 1330 sont disponibles depuis 2001, et celui de *B. abortus* est en cours de détermination. Les *Brucella* ne possèdent pas de plasmide (Maurin, 2005).

#### I-4- Classification

La classification officielle du genre *Brucella* appartenant à la famille des Parvobacteriaceae est celle retenue par le comité international de taxonomie. Elle est basée sur les critères biochimiques, antigénique, culturels et de sensibilité aux brucelloses.

**Khettab et al., 2010** ont rapporté que l'agent pathogène responsable de la brucellose est *Brucella*, il fait partie du :

Règne : Bacteria

Embranchement : Proteobacteria

Classe : Alpha Proteobacteria

Ordre : Rhizobiales

Famille : Brucellaceae

Genre : *Brucella*

Actuellement, 12 espèces sont reconnues :

- Six espèces « classiques » : *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*.

- Les espèces découvertes plus récemment : *B. microti*, *B. ceti*, *B. pinnipedialis*, *B. inopinata*, *B. vulpis*, *B. papionis*.

Trois espèces sont subdivisées en biovars : *B. melitensis* regroupe 3 biovars (1-3), *B. abortus* regroupe 7 biovars (1-6 et 9) et *B. suis* en regroupe 5 (1-5) (Holzapfel, 2018).

Un biovar se définit comme un ensemble de souches d'une même espèce possédant des critères biochimiques et physiologiques communs (**Holzappel, 2018**).

**Tableau 01** : présentation des différentes espèces de la *Brucella*, leurs biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentiel et leur pathogénicité pour l'homme (**Maurin, 2005**).

ESPECE	BIOVAR	REPARTITION GEOGRAPHIQUE PRINCIPALE	HOTE PREFERENTIEL	PATHOGENICITE POUR L'HOMME
<i>B. abortus</i>	1 à 6 et 9	Mondiale	Bovins, ongulés sauvages	Modérée
<i>B. melitensis</i>	1 à 3	Bassin méditerranéen, Moyen Orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
<i>B. suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	Suidés	Forte
	2	Europe centrale et occidentale	Suidés et lièvres	Faible
	4	Amérique du nord, Russie	Rennes	Modérée
	5	Russie	Rongeurs sauvages	Forte
<i>B. canis</i>		Mondiale	Chiens	Faible
<i>B. ovis</i>		Bassin méditerranéen	Ovins	Nulle
<i>B. neotomae</i>		Etats-Unis (Utah)	Rats du désert	Non connue
<i>B. ceti</i>			Cétacés (dauphins)	Non connue
<i>B. pinnipediae</i>			Pinnipèdes (phoques, otaries)	Non connue
<i>B. microti</i>		Europe	Rongeurs, Renards	Non connue
<i>B. inopinata</i>		Inconnu	Inconnu (isolée chez l'homme)	Non connue

### I-5- Résistance et survie des brucelles

La diversité des niches écologiques pour les *Brucelles*, explique leur capacité à survivre dans leur environnement pendant de longues périodes, si les conditions leurs sont favorables (**Bueno-Mari et al., 2015 ; WHO, 2006**). Par contre, elles sont sensibles à la chaleur en milieu liquide (elles sont facilement tuées par la pasteurisation ou l'ébullition de courte durée), et aux radiations ionisantes (**Maurin et Brion, 2009**).

Dans les conditions normales, les *Brucella* sont sensibles à l'eau de javel, l'éthanol à 70°, au formaldéhyde (formol), au glutaraldéhyde et à l'action des rayons ultraviolets en milieu liquide (Traore, 2019).

Les brucelles se trouvent essentiellement chez les animaux qui jouent le rôle de réservoir mais peuvent également être présentes dans l'environnement et les produits alimentaires, d'après (Bayramoglu et al., 2019), *B. melitensis* capable de survivre dans le lait frais jusqu'à 5 jours à 4 °C et jusqu'à 9 jours à -20 °C.

**Tableau 02 :** la survie de *B. abortus* et *B. melitensis* dans divers substrats (Corbel, 2006).

Milieu	Temperature ou environnement	Temps de survie
<b><i>B.abortus</i></b>		
Surfaces solides	<31°C, lumière du soleil	4-5heures
Eau du robinet	- 4 °C	114 jours
Eau de lac	37 °C, pH 7,5	<1jour
Eau de lac	8 °C, pH 6,5	>57 jours
sol-séchée	~ 20° C	<4jours
sol-humide	<10° C	66 jours
Fumier	Été	1 jour
Fumier	Hiver	53 jours
Déchets d'animaux d'élevage	Reservoir à temperature ambiante	7semaines
Déchets d'animaux d'élevage	Réservoir à12° C	>8 mois
<b><i>B.melitensis</i></b>		
Bouillon	PH>5,5	>4semaines
Bouillon	pH5	<3semaines
Bouillon	pH4	1 jour
Bouillon	pH<4	<1jour
Fromage à pâte molle	37 ° C	48–72heures
Yaourt	37 ° C	48–72heures
Lait	37 ° C	7–24heures

*Chapitre II : pathologie de la  
brucellose chez les petits  
ruminants*

## **II-1- Pathogénie, Mécanisme d'avortement, excrétion et réponse immunitaire chez les petits ruminants**

### **II-1-1- Pathogénie**

Un point clé de la pathogénie de la brucellose repose sur la capacité des *Brucella* d'infecter de nombreux types cellulaires : leur localisation intracellulaire leur permet d'échapper à la réponse immunitaire cellulaire et établir une infection prolongée (**Moreno et Gorvel, 2004**).

Lors de l'infection, les *Brucella* sont capables de traverser les muqueuses via des cellules épithéliales, et sont phagocytées par les macrophages et les cellules dendritiques. Très rapidement, les bactéries sont retrouvées dans les nœuds lymphatiques proches du lieu d'infection. Par la suite, les bactéries sont disséminées par voie lymphatique et/ou sanguine jusqu'aux organes « cibles », lieu préférentiel de leur réplication, ainsi que dans leurs nœuds lymphatiques associés: trophoblastes du placenta, poumon du fœtus, système réticuloendothélial, tractus génital (utérus, testicules et ses annexes), glande mammaire (**Poester et al., 2013**).

La présence des bactéries dans ces organes est corrélée aux signes cliniques classiquement retrouvés (avortement, arthrite, orchite, épididymite, mammite), et entraîne une excrétion dans les fluides et tissus liés : le lait, les sécrétions vaginales, les produits d'avortement, le sperme (**Poester et al., 2013**).

### **II-1-2- Mécanisme d'avortement**

Les *Brucella* se multiplient au niveau de l'espace utéro-chorial provoquant une placentite exsudative et nécrotique (**Olsen et Tatum, 2010**). Ceci entraîne un décollement utéro-chorial et la formation d'adhérences fibreuses entre le placenta et l'utérus. Si ces lésions sont étendues, les échanges nutritifs entre la mère et le fœtus sont arrêtés et celui-ci meurt d'anoxie, déclenchant l'avortement (**Virginie, 2014**).

Les *Brucella* peuvent également passer dans le liquide amniotique. Dans ce cas, le fœtus les ingère provoquant une septicémie et la mort du fœtus, et donc un avortement. Si les lésions placentaires sont peu étendues, le fœtus peut survivre et naître à terme ou prématurément. Mais souvent, le nouveau-né souffre de lésions cérébrales dues à une hypoxie, provoquant sa mort dans les 48h après la naissance. De plus, les adhérences entre le placenta et l'utérus sont responsables de rétentions placentaires. L'avortement peut survenir

quelques semaines à quelques mois après l'infection pendant la gestation. Avant le sixième mois, le fœtus est toujours mort et parfois momifié. Après ce stade, il peut être vivant mais ne survit pas longtemps. Par la suite, la femelle ayant avorté peut présenter une endométrite et des problèmes d'infécondité. En général, une femelle infectée n'avorte qu'une seule fois (**Gagnière, 2010**).

Les femelles nées en milieu infecté avortent généralement moins que les autres. Ainsi, dans les élevages où la brucellose évolue depuis un certain temps, le taux d'avortement est plus faible que dans les élevages récemment infectés (**Garin-Bastuji, 1993**).

### II-1-3- Excrétion

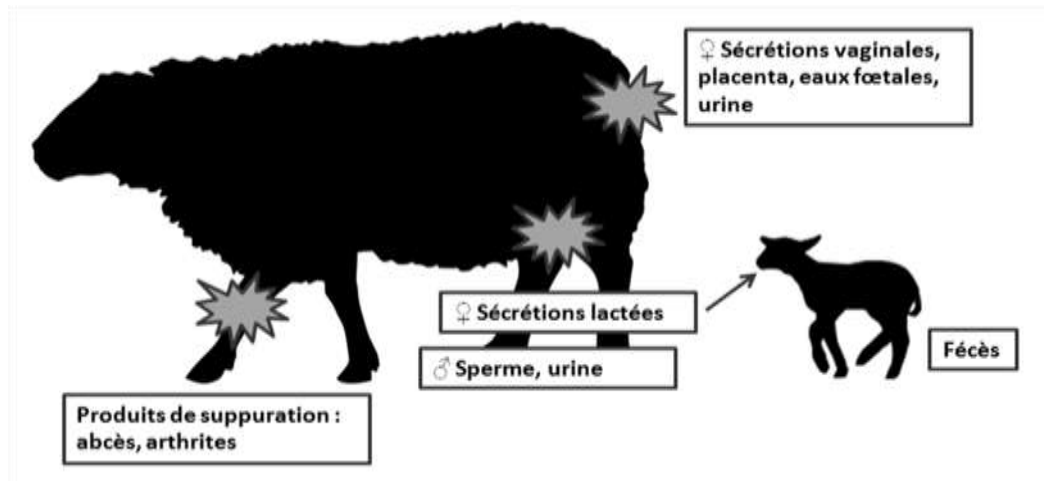
L'excrétion de *Brucella* dans le lait est variable en durée et en intensité chez les vaches, les bufflonnes et les petits ruminants, Chez les petits ruminants infectés par *B. melitensis*, la quantité de bactéries excrétée dans le lait varie de 4.10<sup>3</sup> à 2.10<sup>6</sup> UFC/ml, et jusqu'à 3.10<sup>8</sup> CFU/ml, valeur obtenue pour des chèvres infectées expérimentalement. Des concentrations plus élevées ont été décrites dans le colostrum et le lait juste après la mise-bas (ou l'avortement), mais également à la fin de la période de lactation. D'autres études réalisées chez les bovins et les petits ruminants ont montré que l'excrétion dans le lait pouvait durer toute la lactation, et persister sur plusieurs lactations successives (**Holzappel, 2018**).

Les sources de contagion sont essentiellement représentées par les matières virulentes issues du tractus génital des femelles infectées, Ainsi, de nombreuses *Brucella* sont disséminées via les sécrétions vaginales, le placenta ou les eaux fœtales lors de l'avortement ou de la mise-bas, si la gestation est menée à son terme (**Olsen et Tatum, 2010**).

Cette excrétion de bactéries à partir du vagin peut être très longue, comme c'est le cas dans l'espèce caprine, pour laquelle elle perdure jusqu'à trois mois après la mise-bas. Pour l'espèce ovine, elle est plus réduite (3 semaines en moyenne) (**Freycon, 2015**).

Elle est exceptionnellement observée au moment des chaleurs. Cependant, d'autres voies d'excrétion ont été identifiées, via la production lactée et le sperme principalement. La bactérie se loge dans les nœuds lymphatiques satellites de la mamelle pour de longues durées. Moins fréquemment, la bactérie peut être retrouvée dans l'urine contaminée par les sécrétions génitales ou dans des produits de suppurations associées aux arthrites, hygromas ou autres abcès, retrouvés parfois au niveau des nœuds lymphatiques associés à la tête ou à l'appareil

reproducteur. Elle a même déjà été isolée à partir de fèces de jeunes animaux nourris avec du lait contaminé (**figure 02**), (**Freycon, 2015**).



**Figure 02** : voies d'excrétion de *B. melitensis* par les petits ruminants (**Freycon, 2015**).

#### II-1-4- La réponse immunitaire

L'infection par la bactérie *Brucella* provoque la mise en jeu de l'immunité cellulaire et humorale, mais l'ampleur et la durée de cette réponse dépendent de nombreux éléments : la virulence de la souche, la dose inoculatrice, l'espèce hôte, le sexe, le statut reproducteur et immunitaire de l'individu, etc. (**Grilló et al., 2012**).

Les bactéries du genre *Brucella* ont longtemps constitué un modèle pour l'étude de l'immunité mise en place contre les agents bactériens intracellulaires. Il a été ainsi rapidement démontré que la résistance de l'hôte à ce genre d'agents pathogènes repose essentiellement sur l'immunité cellulaire (**Freycon, 2015**).

Les cellules épithéliales constituent la principale porte d'entrée des *Brucella* dans l'organisme, mais le mécanisme d'invasion n'a pas encore été clarifié. Les *Brucella* sont ensuite détectées puis phagocytées par les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques, qui appartiennent à l'immunité innée (**Skendros et Boura, 2013**).

Les macrophages et les cellules dendritiques internalisent puis fragmentent l'agent pathogène afin de présenter ses antigènes aux lymphocytes T CD4+ et T CD8+ via les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH), s'en suivent une réaction inflammatoire et une prolifération des clones de cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène. La

production de cytokines T helper de type 1 (Th1) est induite par les antigènes des *Brucella*. Cependant, celles-ci sont capables de perturber la réponse des lymphocytes Th1 (Skendros et Boura, 2013).

#### II-1-4-1- Réaction inflammatoire

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

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

#### II-1-4-2- Internalisation des bactéries

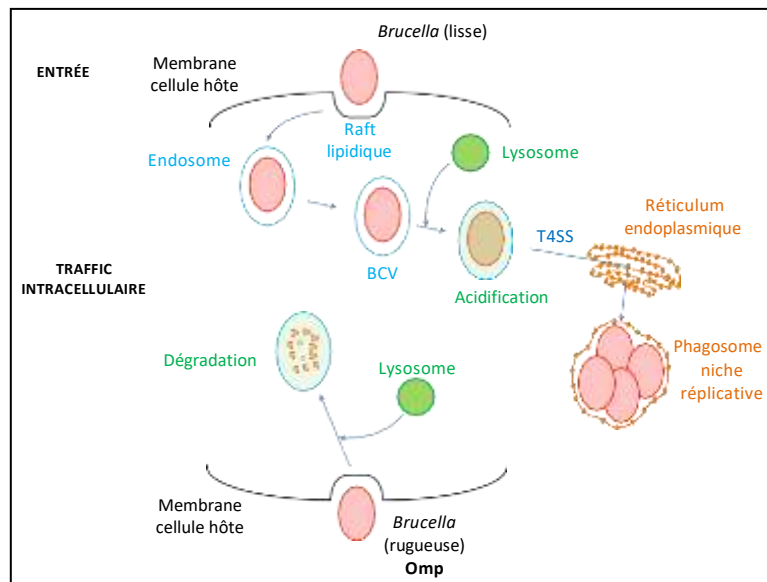
Les bactéries sont généralement phagocytées par les cellules de l'immunité innée. Elles sont ensuite conduites jusqu'aux lysosomes par l'intermédiaire de vacuoles, où elles sont détruites et fragmentées (Martirosyan et al., 2011).

Dans le cas des macrophages, la *Brucella* se lie à leur membrane cytoplasmique via différents récepteurs tels que le FcR et le Cr3. La bactérie est ensuite ingérée grâce à un système de phagocytose de type « fermeture à glissières ». Ce mécanisme nécessite l'intervention des microfilaments d'actine et des lipides membranaires (Martirosyan et al., 2011).

Les chaînes O du LPS lisse des *Brucella* interagissent avec les lipides de la membrane cytoplasmique des macrophages. Ce phénomène permet l'internalisation des bactéries et la formation de vacuoles contenant les *Brucella* (BCV : *Brucella Containing Vacuoles*).

A ce stade environ 90% des bactéries meurent mais quelques-unes survivent dans les BCV (figure 03), (Skendros et Boura, 2013).





**Figure 03:** trafic intracellulaire des *Brucella* dans la cellule hôte (Atluri et al., 2011).

Etape de l'infection cellulaire : adhésion, entrée, trafic intracellulaire, réplication et survie, avec adaptation au milieu intracellulaire et échappement au système immunitaire. *BCV* vacuole contenant les *Brucella* répliquatives ; T4SS : système de sécrétion de type IV. (Atluri et al., 2011)

Les cellules préférées infectées par *Brucella* sont les macrophages. Les souches de *Brucella* à LPS lisse (S-LPS) pénètrent dans la cellule par interaction avec les radeaux de lipides et sont ensuite englobées dans un compartiment lié à une membrane appelé *Brucella Contenant Vacuole (BCV)*. Cette vacuole conserve certains marqueurs lipidiques, ciblant la *BCV* au réticulum endoplasmique (RE). *Brucella* fusionne avec l'RE, acquérant ainsi des marqueurs ER pour éviter la fusion avec le lysosome avant de commencer à se répliquer. Les mutants grossiers du LPS n'entrent pas dans le macrophage par des radeaux de lipides et sont rapidement ciblés par le lysosome et tués (Haag et al., 2010).

#### II-1-4-3- Les *BCV*

Les *Brucella* ont mis en place de nombreux mécanismes de défenses permettant de contrôler le mouvement des *BCV* et d'inhiber leur fusion avec le lysosome. Ainsi, l'apoptose des macrophages et la maturation des cellules dendritiques sont inhibées, prolongeant la durée de vie de ces cellules (Martirosyan et al., 2011).

L'objectif des *Brucella* est de se multiplier en assez grand nombre dans les *BCV*. L'acidification de ces vacuoles est permise par leur interaction avec les lysosomes et le

réticulum endoplasmique. Cette modification de pH permet de déclencher la réplication intensive des bactéries (**Martirosyan et al., 2011**).

Les *Brucella* possèdent la capacité de minimiser la fusion des *BCV* avec les lysosomes. Ceci réduit leur exposition aux facteurs bactéricides présents dans ce compartiment. Le  $\beta$  glucane cyclique intervient dans ce phénomène (**Barquero-Calvo et al., 2007 ; Chaves-Olarte et al., 2002 ; Gross et al., 2000**).

Le LPS permet également d'empêcher la fusion des vacuoles avec le lysosome. En effet, les LPS libérés dans le milieu intracellulaire forment des micelles qui interagissent avec la membrane des *BCV* et modifient leur structure moléculaire. Cette nouvelle composition ne permet alors pas leur fusion avec le lysosome (**Martirosyan et al., 2011**). De plus, le LPS des *Brucella* est difficilement dégradé par les macrophages. Il forme alors des complexes avec les CMH-II réduisant leur activité (**Roop et al., 2009**).

Les *Brucella* interfèrent dans le fonctionnement des cellules dendritiques en inhibant leur maturation par l'intermédiaire de la protéine bactérienne TcpB. Cette inhibition est associée à un faible nombre de CMH de type II présents à la surface de ces cellules (**Salcedo et al., 2008 ; Billard et al., 2007**).

Les cellules dendritiques infectées sécrètent alors une faible quantité d'IL-12 et de facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) (**Billard et al., 2007**).

Les *Brucella* font partie des rares bactéries à posséder une phosphatidyl choline dans leur membrane. Il s'agit d'une lipoprotéine retrouvée classiquement chez les eucaryotes (**Moreno et al., 1990**).

Lorsqu'une mutation est effectuée au niveau de la phosphatidylcholine-synthase, la fusion avec le lysosome n'est plus inhibée (**Conde-Alvarez et al., 2006**) cette protéine eucaryote semble servir de « couverture » aux *Brucella* pour se cacher dans la cellule hôte (**Barquero-Calvo et al., 2007 ; Gorvel, 2008 ; Barquero-Calvo et al., 2009**).

Afin de s'adapter à leur environnement cellulaire, les *Brucella* sont capables de remodeler leur enveloppe et de modifier leur métabolisme. Elles ne sécrètent pas de substances toxiques pour leur cellule hôte, comme des endotoxines, et n'envahissent pas leur noyau. Les cellules infectées par des *Brucella* continuent à synthétiser de l'ADN et à se multiplier. Ces bactéries semblent capables de prolonger la durée de vie des macrophages.

Ceux-ci se dirigent ensuite vers les nœuds lymphatiques, la rate et le foie permettant alors la dissémination des bactéries dans l'organisme (**Virginie, 2014**).

#### **II-1-4-4- Action des lymphocytes innés**

Les lymphocytes innés se situent entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Ils comprennent principalement les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules tueuses naturelles T (NKT) et les lymphocytes T  $\gamma\delta$ . Ils reconnaissent les antigènes non peptidiques (glycolipides et phospholipides) sans restriction par le CMH. De nombreuses études confirment le rôle clé des lymphocytes innés dans l'immunité. Effectivement, ils produisent rapidement et précocement de l'IFN $\gamma$  contre les agents pathogènes intracellulaires, avant la mise en place des lymphocytes Th1 spécifiques (**Skendros et Boura, 2013**).

Les lymphocytes T  $\gamma\delta$ , présents en grande quantité chez les ruminants, semblent avoir un rôle protecteur précoce lors de brucellose (**Skendros et Boura, 2013**).

#### **II-1-4-5- L'immunité adaptative**

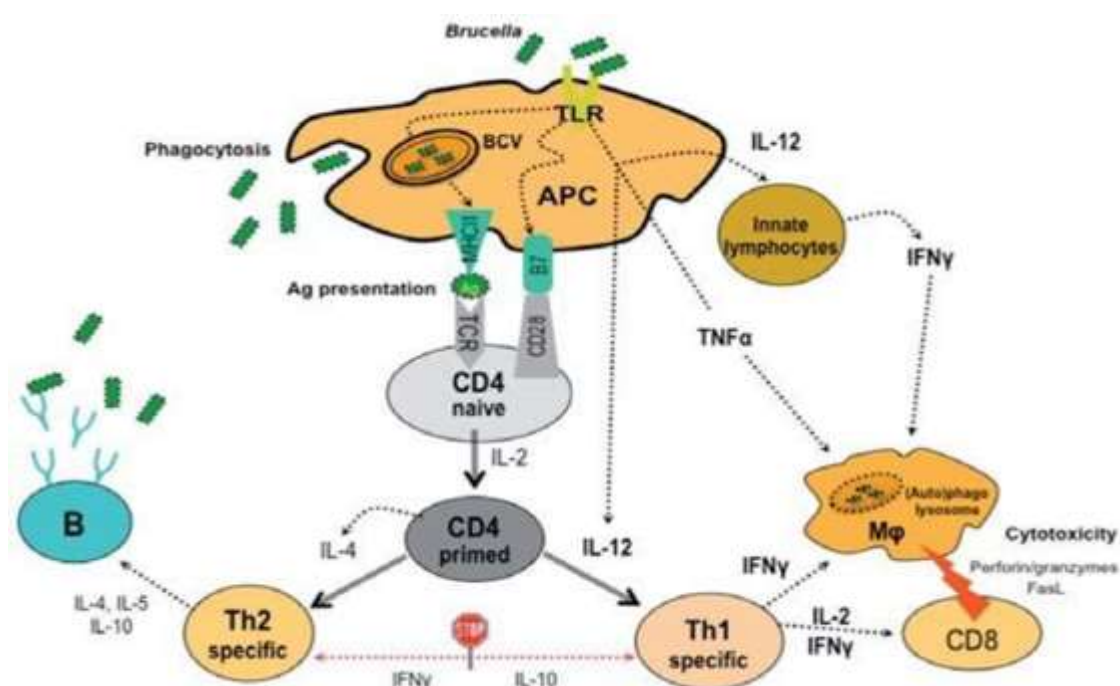
L'immunité adaptative se met en place après l'activation de l'immunité innée. Son but est de mettre en place une réponse spécifique contre la bactérie présente afin de l'éradiquer et protéger l'hôte. L'IFN $\gamma$  et l'IL-12 ont un rôle important dans cette réponse immunitaire. La plupart des études montre que les lymphocytes T CD4+ sont les principaux sécréteurs d'IFN $\gamma$ , même si les autres lymphocytes en sécrètent également, notamment les cellules NK. L'IFN $\gamma$  active le mécanisme bactéricide des macrophages, stimule les cellules présentatrices d'antigènes et accélère l'apoptose des macrophages infectés. Cependant, l'effet bactéricide des macrophages contre les *Brucella* stimulés par l'IFN $\gamma$  est inhibé par l'IL-10 dont la synthèse est stimulée par la protéine bactérienne PrpA. Il semblerait donc que les *Brucella* aient la capacité de perturber l'action de l'IFN $\gamma$  sur les macrophages infectés, mais ceci n'a pas encore été totalement clarifié (**Garin-Bastuji, 2003**).

Les lymphocytes CD8+ ont également un rôle de protection médié par leur capacité à lyser les cellules infectées et à produire de l'IFN $\gamma$ . Leur proportion dans le sang périphérique augmente lors d'une infection chronique, contrebalançant ainsi la diminution des lymphocytes T CD4+. Ce phénomène est caractéristique d'une infection chronique. Lors d'infection par des *Brucella*, la réponse des lymphocytes T CD8+ est inhibée par une protéine brucellique (**Garin-Bastuji, 2003**).

Les lymphocytes B participent à l'immunité humorale, c'est-à-dire à la production d'anticorps spécifiques d'antigènes. Ces anticorps permettent de neutraliser les bactéries, mais

aussi de faciliter leur phagocytose par les cellules présentatrices d'antigènes en agissant comme des opsonines. Ils activent également le complément et la cytotoxicité des macrophages, des neutrophiles et des cellules NK. Dans certains cas, les lymphocytes B peuvent présenter les antigènes et ainsi activer l'immunité cellulaire. Cependant, l'action de l'immunité humorale contre les pathogènes intracellulaires est limitée et n'est pas protectrice. La réponse anticorps se fait principalement contre le LPS des *Brucella* par production d'IgG3 et IgG2a spécifiques (**figure 04**) (**Garin-Bastuji, 2003**).

L'intérêt de la vaccination réside dans la production d'anticorps sans présence de la bactérie. Si une contamination survient, les anticorps circulants se fixent immédiatement sur la bactérie et permettent sa neutralisation et sa destruction (**Virginie, 2014**).



**Figure 04** : mise en place des réponses immunitaire cellulaire et humorale suite à l'infection par *Brucella* (MΦ : macrophages, APC : cellule présentatrice d'antigène) (**Martirosyan et al., 2011**).

#### II-1-4-6- Les stratégies d'échappement à la réponse immunitaire

Les bactéries du genre *Brucella* ont développé différentes stratégies dans le but d'échapper à la réponse immunitaire immédiate innée et à la réponse plus tardive mais spécifique. Un des phénomènes décrits correspond à l'envahissement par *Brucella* des macrophages et des cellules dendritiques dans le but de survivre et de se multiplier au sein de

l'hôte sur le long terme. Ainsi, les bactéries interférentes avec les mécanismes de présentation d'antigènes et de lyse bactérienne de ces cellules en altérant la reconnaissance des motifs bactériens via les TLR (**Baldwin et Goenka, 2006**).

Cette stratégie ouvre alors une « fenêtre » de réplication pour la bactérie, avant l'activation de la réponse cellulaire de type Th1 (**Skendros et Boura, 2013**).

La réponse sérologique dépend donc des caractéristiques individuelles de l'individu (sexe, stade de gestation, exposition précédente à l'agent pathogène), de l'évolution clinique de la maladie, de la souche impliquée et de la dose inoculatrice, ainsi que du statut de l'individu (porteur latent ou excréteur) (**Freycon, 2015**).

Ces variations soulèvent la question de la confiance à accorder aux résultats donnés par les tests sérologiques. Ainsi, les réponses sérologiques les plus fortes sont observées en cas d'infection active et ce pendant plus de 30 semaines chez des brebis gestantes mais aucune étude n'a évalué la fiabilité des tests sérologiques sur de plus longues durées (**Durán-Ferrer et al., 2004**).

Nous ne pouvons donc pas écarter que des individus porteurs de la bactérie puissent entretenir des niveaux d'anticorps circulants inférieurs aux seuils de détection des tests sérologiques classiquement utilisés. C'est ce qui a d'ailleurs été décrit chez des agneaux contaminés dès la naissance : un phénomène d'immunotolérance a été suspecté en isolant *B. melitensis* chez de jeunes animaux séronégatifs (**Freycon, 2015**).

## **II-2-Diagnostic chez les petits ruminants**

Le diagnostic clinique et épidémiologique de la brucellose n'étant pas simple, le recours à des méthodes de laboratoire est essentiel afin de confirmer la suspicion. Plusieurs possibilités nous sont alors offertes : isoler l'agent pathogène, mettre en évidence ses antigènes ou détecter la réponse immunitaire de l'hôte, en se basant sur son volet cellulaire ou humoral (**Freycon, 2015**).

### **II-2-1- Diagnostic indirect**

#### **II-2-1-1- Détection de la réponse humorale**

Le dépistage indirect consiste à rechercher des traces d'infection (concomitante ou ancienne), en mettant en évidence la présence d'anticorps IgM, IgG (IgG1 et IgG2) et IgA dirigés contre *Brucella*, présents dans le sérum ou le lait. De nombreux tests ont été

développés, qui varient dans le type d'antigène utilisé (lysate cellulaire total ou partiel), les conditions de réactions et le type d'échantillon utilisé (**Holzapfel, 2018**).

Le test de fixation du complément et celui au *Rose Bengale* sont les deux méthodes les plus communément utilisées dans le diagnostic sérologique de la brucellose à *B. melitensis* chez les petits ruminants domestiques.

Ils correspondent aux tests homologués et officiels utilisés dans les pays de l'Union Européenne. Cependant, leur utilisation est soumise à controverse, les antigènes à la base de ces tests étant issus d'une souche de *B. abortus* biovar 1, dont les antigènes peuvent être légèrement différents de ceux de *B. melitensis*. Cette particularité pourrait à première vue aboutir à des erreurs de diagnostic mais la sensibilité de ces tests semble être tout de même adéquate pour diagnostiquer la circulation de des populations ovines dans laquelle *B. melitensis* biovar 3 circule. Ainsi, il n'existe pas de test sérologique spécifique pour la détection de *B. melitensis* chez les petits ruminants : les outils diagnostiques utilisés sont identiques à ceux qui sont employés pour la recherche d'anticorps dirigés contre *B. abortus* chez les bovins (**tableau 3**), (**Freycon, 2015**).

**Tableau 03** : principales méthodes de diagnostic sérologique de la brucellose chez les petits ruminants (Holzapfel, 2018).

Méthode	Principe	Matrice	Avantage/inconvénient	Utilisation
<b>Test Rose Bengale (RB)</b>	Agglutination sur la lame des antigènes colorés au rose bengale et des anticorps sériques agglutinants (IgG surtout).	Sérum individuelle	Rapide Très sensible.	Dépistage
<b>Fixation du complément (FC)</b>	Détection des IgG1 et IgM par formation de complexes anticorps-antigène et la capacité du complément à réagir avec ces complexes.	Sérum individuelle	Très spécifique Moins sensible que le RB et l'ELISA.	Confirmation d'un premier test sérologique positif.
<b>ELISA indirect (enzyme-linked immunosorbent assay, i-LISA) et compétitif (cELISA)</b>	Détection des anticorps spécifiques à <i>Brucella</i> par formation de complexe avec des antigènes fixés à une surface formés par ajout d'anticorps secondaires couplés à une enzyme capable d'émettre un signal lumineux ou fluorescent par ajout d'un substrat.	Sérum individuelle Lait	i ELISA : très sensible mais défaut de spécificité cELISA : plus spécifique et moins sensible que l'iELISA Variabilité entre les kits, problème de seuil.	Dépistage des troupeaux laitiers (bovins, petits ruminants).

## II-2-2- Diagnostic direct de référence

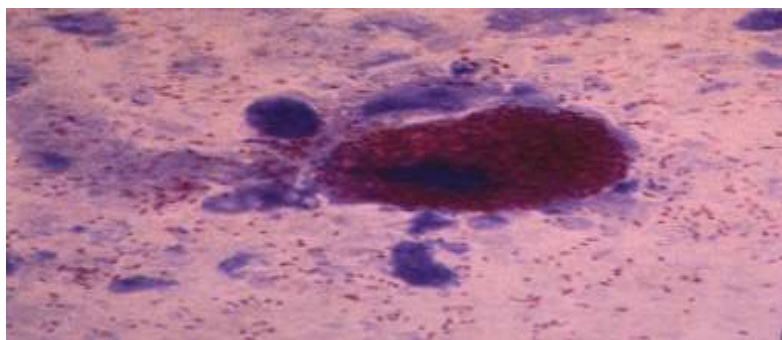
### II-2-2-1- Isolement bactériologique

La méthode de référence pour le diagnostic de certitude de la brucellose à *B. melitensis* reste l'isolement du coccobacille (Alton, 1988). Le diagnostic bactériologique peut ainsi se faire de différentes manières, par bactérioscopie simple ou par culture puis identification de la bactérie (Freycon, 2015).

La bactérioscopie se réalise à partir de prélèvements tels que des écouvillons vaginaux, des échantillons de lait, des calottes placentaires ou des tissus de l'avorton (rate, nœuds lymphatiques). Les lames obtenues sont ensuite soumises aux colorations électives de Stamp, Köster ou Machiavello, la première étant la plus communément utilisée (Marin et al., 1996).

Cette technique est rapide et peu coûteuse mais elle manque de sensibilité. De plus, certaines bactéries susceptibles d'être retrouvées chez les petits ruminants domestiques ont une morphologie très proche de celle de *B. melitensis*, comme *B. ovis*, *Chlamydia psittaci* ou *Coxiella burnetti*. Ces ressemblances peuvent aboutir à des incertitudes dans le diagnostic. Ces considérations expliquent le fait que la culture supplante la simple recherche par microscopie de bactéries au sein des tissus (Freycon, 2015).

La culture constitue donc le diagnostic de certitude. Les *Brucellas* ont des germes nutritionnellement exigeants et à culture lente. L'utilisation de milieux sélectifs est donc indispensable, les prélèvements étant très souvent contaminés par d'autres bactéries dont la croissance peut altérer celle des *Brucella*. La sensibilité de la culture est maximale lorsque deux milieux sélectifs de culture sont utilisés simultanément (figure 05), (Marin et al., 1996).



**Figure 05:** observation microscopique de *Brucella* après coloration de Stamp (Freycon, 2015).





### II-2-3- Diagnostic direct moléculaire de la brucellose

Le test classique de la Polymérase Chain Réaction (*PCR*) est une méthode particulière de la réaction en chaîne par polymérase qui permet de mesurer la quantité initiale d'ADN (Sidhoum, 2019).

Les méthodes de *PCR* permettant de détecter l'ADN de bactéries du genre *Brucella*, sont de plus en plus utilisées pour la détection à partir de prélèvements biologiques ou pour l'identification de colonies isolées, en parallèle de la bactériologie. La détection par *PCR* à l'échelle de l'espèce et du biovar est du ressort du typage (Holzapfel, 2018).

La méthode de *PCR* au service du diagnostic de la brucellose La *PCR* permet d'amplifier in vitro de manière très importante une séquence connue d'acide nucléique à partir d'une faible quantité initiale d'acide nucléique, basée sur l'utilisation d'une polymérase et des propriétés d'hybridation/déshybridation des brins d'acides nucléiques complémentaires en fonction de la température (Holzapfel, 2018).

Cette méthode, néanmoins couteuse, est rapide et présente moins de risque de contamination pour les opérateurs (O'Leary et al., 2006).

Deux techniques sont décrites : la *PCR* conventionnelle et la *PCR* en temps réel, ciblant les mêmes gènes du genre *Brucella* (O'Leary et al., 2006).

La *PCR* conventionnelle consiste en la multiplication de portions d'ADN spécifiques puis en l'identification par migration sur gel d'électrophorèse des produits issus de la manipulation (Bounaadja et al., 2009).

Cette technique ne permet pas de quantifier précisément le nombre de séquences d'intérêt. (Holzapfel, 2018).

La *PCR* en temps réel quant à elle quantifie un signal fluorescent produit au cours de la réplication de l'ADN. Cette dernière méthode présente l'avantage d'être plus rapide, plus facile à réaliser, de limiter les contaminations bactériennes et de quantifier l'ADN présent dans un échantillon. Elle semble même avoir une meilleure sensibilité que la *PCR* conventionnelle. La *PCR* en temps réel visant le gène IS711 est ainsi une référence en termes de spécificité, de sensibilité, d'efficacité, de rapidité, de sécurité et de reproductibilité pour la détection de bactéries du genre *Brucella* (Bounaadja et al., 2009).

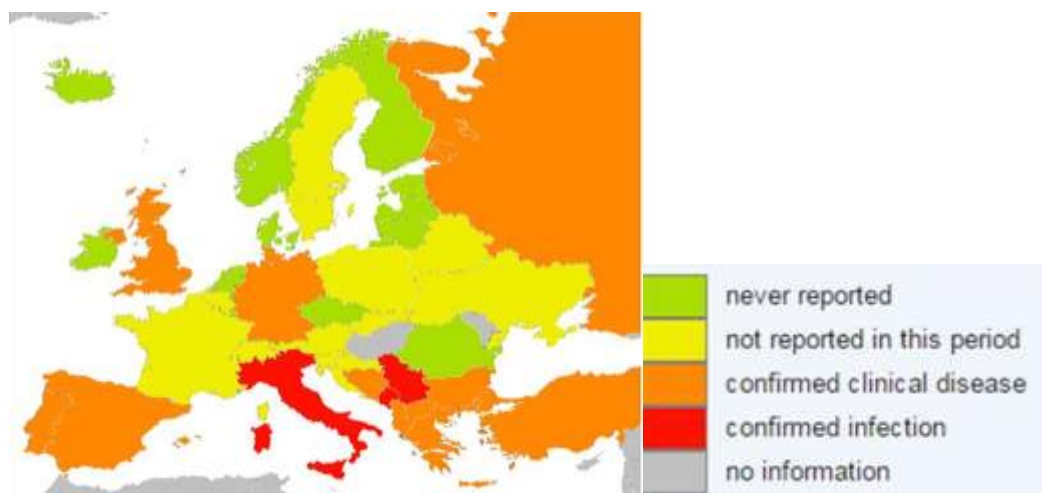
*Chapitre III : épidémiologie  
de la brucellose*

### III-1- La répartition mondial et en Algérie

L'infection à *B. melitensis* est moins largement répartie dans le monde que celle de *B. abortus*. Elle suit en fait la répartition de l'élevage ovin, son importance relative étant maximale dans les pays circum-méditerranéens (**Ganiere, 2004**).

La brucellose des petits ruminants domestiques à *B. melitensis* est endémique tout autour de la Mer Méditerranée, s'étendant même à l'Asie Centrale, de la Péninsule Arabique à la Mongolie. Des régions d'Amérique Centrale sont également particulièrement touchées par cette affection (Mexique, Pérou, Argentine). On la retrouve également en Afrique et en Inde, mais moins fréquemment. Au contraire, l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, l'Asie du Sud Est, l'Australie ou encore la Nouvelle Zélande semblent être indemnes, exceptés quelques cas autochtones lors d'importations d'animaux porteurs ou malades à partir de régions d'endémie (**FAO / OIE / WHO, 1997**).

Au sein de l'UE, la maladie sévit encore régionalement à l'état enzootique dans quelques pays (Grèce, Italie, Portugal, Espagne). Un certain nombre de pays européens sont tout de même indemnes de la brucellose des petits ruminants à *B. melitensis* (**figure 06**), (**Freycon, 2015**).



**Figure 06:** incidence de la brucellose à *Brucella melitensis* chez les animaux domestiques en Europe durant le premier semestre de 2006 (OIE, WAHID Interface, disease distribution maps) (**Freycon, 2015**).

L'incidence et la prévalence de la brucellose varient d'un pays à l'autre. Cependant, dans les pays développés (comme la France) la maladie devient de plus en plus rare grâce à une sévère politique de dépistage au sein des troupeaux et d'éradication par la vaccination ou l'abattage des troupeaux infectés. Quant aux pays en voie de développement où la mise en place des moyens pour la lutte massive contre la maladie est difficile ou impossible, la brucellose reste endémique (**Mailles et Vaillant, 2007**).

En Algérie la brucellose touche pratiquement toutes les wilayas. La région des steppes, où domine les espèces ovine et caprine, paraît la plus touchée par la maladie (**Merbouti et al., 2003**), dans la région Sud-Est (wilaya d'El oued) le taux de brucellose caprine ovine et bovine est élevée sur 157 prélèvements analysés, le taux de positivité est de 5% (**Lounes et al., 2011**).

### **III-2- Source et transmission**

La source principale d'infection de l'Homme et des animaux est animale : les animaux d'élevages (bovins, petits ruminants, porcins), mais aussi plus rarement certaines espèces sauvages terrestres et marines. Les animaux peuvent excréter la bactérie avec ou sans signes cliniques, la période critique étant située autour de la mise bas ou de l'avortement (**Holzappel, 2018**).

Les matières infectieuses sont principalement l'utérus gravide et la sphère génitale pendant l'avortement ou la mise-bas, les produits d'avortement, les sécrétions vaginales, l'urine, le lait et le colostrum, le sperme et plus rarement les liquides articulaires (**Corbel, 2006 ; Falenski et al., 2011**).

Les voies de contamination principales sont les voies conjonctivale et cutanée (peau saine ou lésée, inhalation d'aérosol), la voie digestive et vénérienne (**Corbel, 2006**).

La source de contagion de la brucellose est constituée par les animaux infectés et transitoirement par le milieu contaminé (**Acha et Szyfres, 2005 ; Corbel, 2006**).

Les sources majeures de contamination pour toutes les espèces sensibles sont les produits de mises-bas ou d'avortements brucelliques, qui contiennent une quantité importante de *Brucella*. Ainsi, les eaux fœtales et le placenta peuvent contenir entre  $10^9$  à  $10^{10}$  UFC/g (unité formant colonie) alors que la dose contaminant est estimée de  $10^3$  à  $10^4$  UFC (**Olsen et**

**Tatum, 2010).** Cette excrétion très importante dure plusieurs semaines chez les petits ruminants (**Gagnière et al., 2010**).

L'ensemble de ces considérations mettent en évidence différents modes de transmission : horizontale et verticale (**Freycon, 2015**).

### **III-2-1- La transmission horizontale**

Ce mode de transmission fait intervenir deux principales voies de contamination :

#### **III-2-1-1- la voie directe**

Par laquelle les individus sains entrent en contact direct avec des individus excréteurs et se contaminent via des aérosols, par ingestion de matière contaminée ou par voie vénérienne. Les mâles peuvent ainsi jouer le rôle de vecteurs mécaniques ou même transmettre la bactérie via le sperme en cas d'orchite ou d'épididymite (**Freycon, 2015**).

#### **III-2-1-2- la voie indirecte**

Faisant intervenir l'environnement, la bactérie est alors transmise :

Par l'intermédiaire des locaux, pâturages, véhicules de transport, aliments, eaux, matériel divers (vêreuse, lacs,...) contaminés par des matières virulentes. Un autre élément à prendre en compte est le rôle des canidés, qui pourraient jouer le rôle de vecteurs mécaniques et biologiques pour *B. melitensis*, mais ce phénomène n'a pas été fréquemment étudié. Il a été cependant montré que la présence de chiens dans des exploitations touchées par la brucellose constituait un facteur de risque (**Samadi et al., 2010**).

### **III-2-2- La transmission verticale**

A l'image des mécanismes de transmission de *B. abortus* chez les bovins, *B. melitensis* à la capacité de contaminer le nouveau-né à partir de sa mère. Seule une faible proportion des jeunes sont contaminés in utero ou lors du passage de la filière pelvienne, la majorité entrant en contact avec la bactérie lors de l'ingestion de colostrum puis de lait contaminés. Ils peuvent alors être victimes d'une multiplication bactérienne au niveau des nœuds lymphatiques drainant le tube digestif et excréter la bactérie dans leurs fèces, ce qui complète encore le tableau des différentes voies d'excrétion. Les jeunes ovins et caprins domestiques semblent néanmoins se débarrasser de l'infection par un phénomène d'auto guérison, à l'image de ce qui est suspecté chez les bovins. Ils restent cependant susceptibles de

développer une nouvelle infection une fois la maturité sexuelle atteinte, aucune immunité efficace n'ayant pu se mettre en place (**Freycon, 2015**).

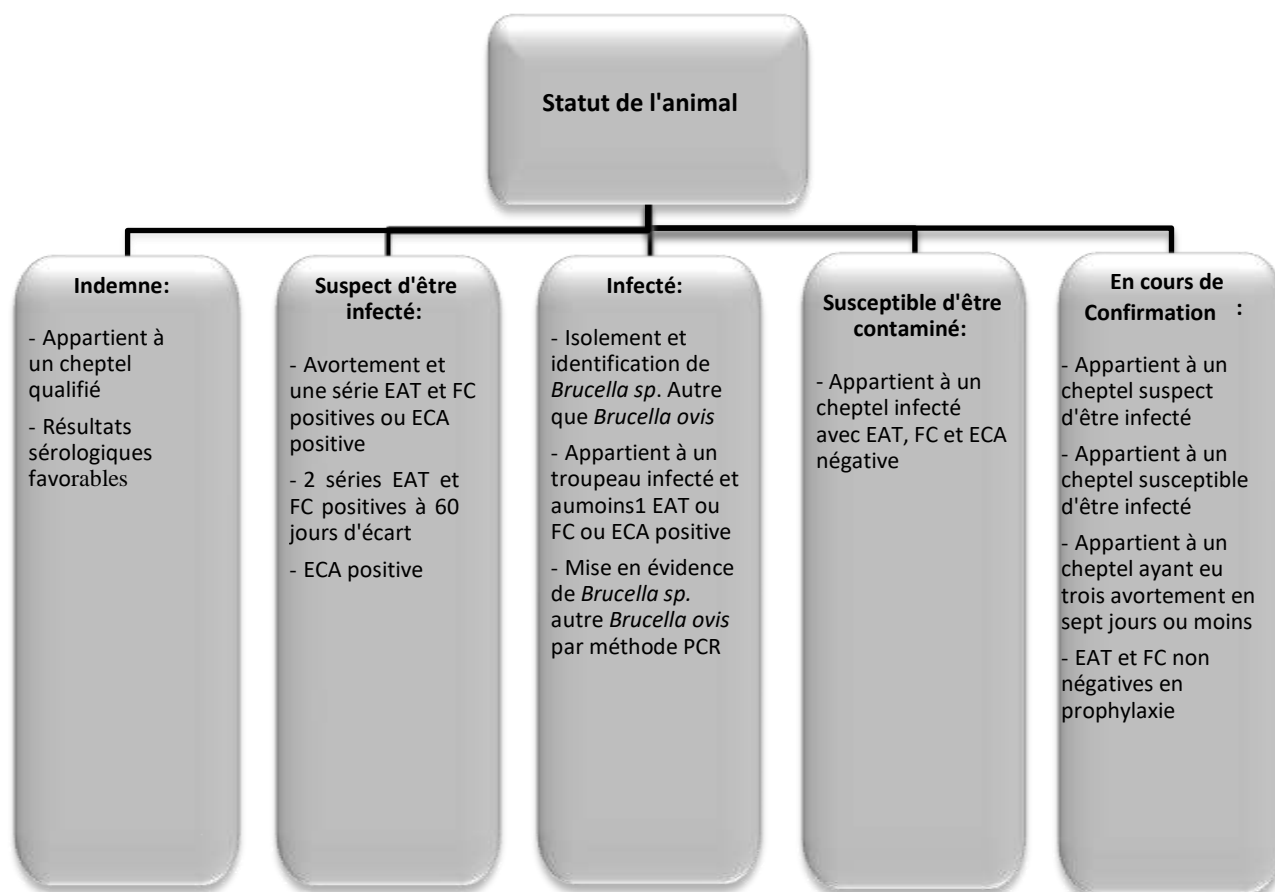
### III-3- Mode de transmission chez l'Homme

On distingue 4 modes de transmission :

- La consommation de lait et produits laitiers crus est une cause importante de brucellose. La pasteurisation du lait permet la destruction de la bactérie, mais dans certains pays le lait est largement consommé cru. Par ailleurs, la fabrication de fromage à partir de lait cru contaminer ne permet pas toujours de détruire les *Brucella* (**Holzapfel, 2018**).
- Les contacts avec des animaux infectés ou un environnement contaminé (**Holzapfel, 2018**).
- Professionnelle : les éleveurs, vétérinaires, employés d'abattoirs et le personnel de laboratoire sont des professionnels à risque. Il s'agit de la maladie bactérienne la plus couramment impliquée dans des infections de laboratoire (**Traxler et al., 2013**).
- La transmission interhumaine est considérée comme anecdotique et sans impact sur l'épidémiologie de la maladie. Les rares cas décrits rapportent une transmission par voie trans-placentaire, lors de l'allaitement, par voie sexuelle, et plus rarement suite à une transplantation de moelle osseuse et par transfusion sanguine (**Tuon et al., 2017**).

### III-4- Statut de l'animal

Le statut sanitaire d'un petit ruminant repose sur la qualification du cheptel auquel il appartient, ainsi que sur ses résultats d'analyses sérologiques ou bactériologiques obtenus (**Virginie, 2014**), (**figure 07**).



**Figure 07 :** différents statuts sanitaire d'un petit ruminant vis-à-vis de la brucellose (Virginie, 2014).

L'abattage diagnostique d'un animal est réalisé s'il a obtenu deux séries de contrôles sérologiques positifs en *EAT* (épreuve à l'antigène tamponné) et en *FC* ou si l'*ECA* (épreuve cutanée allergique) est positive. Une bactériologie est alors réalisée sur les nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens, rétro-mammaires et iliaques (Virginie, 2014).

### III-5- traitement et programme de lutte contre la brucellose chez les petits ruminants

#### III-5-1-Traitement

Etant donné que cette maladie est une zoonose grave, le traitement est donc interdit chez l'animal et l'abattage est systématique (Balin, 2016).

Les *Brucella* sont en position intra-macrophagique ce qui rend leur traitement difficile et long. Si l'antibiothérapie est mal conduite, cela peut favoriser la persistance des bactéries dans les nœuds lymphatiques et l'installation d'infections latentes (Virginie, 2014).

### III-5-2- Programme de lutte

La lutte et la prévention des animaux contre la brucellose concernent la protection des élevages sains et l'assainissement de ceux infectés. En effet, étant une MLRC (Maladie Légalement Réputée Contagieuse), très contagieuse, qui a des conséquences commerciales et économiques très lourdes pour les élevages touchés, la brucellose fait l'objet d'une application des mesures de police sanitaire pour éviter la propagation de l'infection aux exploitations et aux animaux (**Bendali, 2011**).

De surcroît, transmissible à l'homme et dont les conséquences sont très graves sur sa santé, le dispositif réglementaire vise éventuellement à protéger les produits d'origine animale pour éviter un risque de contamination à l'homme (**WHO, 2015**).

A chaque situation épidémiologique s'applique une stratégie de lutte adaptée, associant des mesures de prophylaxie sanitaire et/ou médicale. Celle-ci dépend également du but recherché par ces mesures, de la simple diminution de la prévalence de la maladie à la protection des zones indemnes (**Freycon, 2015**).

L'objectif premier consiste ainsi à abaisser l'incidence de la maladie de manière à réduire l'impact de cette dernière sur la santé humaine et la santé animale. Cette stratégie s'applique essentiellement dans des zones où la brucellose des petits ruminants est omniprésente. Elle consiste en une vaccination systématique associée à un dépistage et un abattage des animaux atteints une fois la prévalence abaissée. L'assainissement d'une région peut être obtenu par ce même dépistage et abattage des animaux infectés mais la réussite ne peut être attendue que si la situation épidémiologique est favorable (**Freycon, 2015**).

Chez les petits ruminants, à partir de trois avortements en une semaine ou moins, une déclaration doit être réalisée avec prélèvements et analyses. Il est conseillé aux éleveurs de n'introduire dans leur troupeau que des animaux provenant de cheptels présentant des garanties sanitaires, en les plaçant sous quarantaine à leur arrivée. Un contrôle sérologique doit être réalisé, notamment si le transport a été à risque de contamination ou de longue durée. Une hygiène particulière des locaux et au niveau de la reproduction est recommandée. Les femelles en parturition ou avortant doivent être isolées et les placentas et autres produits de la mise bas doivent être éliminés (**Gagnière, 2010**).



### III-6- Prophylaxie

#### III-6-1- Prophylaxie sanitaire

Des mesures de prophylaxie sanitaire sont nécessaires (**Garin-Bastuji et Millemann, 2008**). Elles consistent en mesures offensives et défensives.

Les premières concernent le dépistage sérologique régulier des animaux pour un diagnostic précoce de la maladie, en particulier chez les animaux apparemment sains et, isolement de ceux qui sont infectés car la maladie peut parfois persister toute la vie de l'animal, puis assainissement rapide par abattage total des cheptels infectés. De même, les jeunes femelles nées de mères infectées, doivent être éliminées et le contrôle doit concerner toutes les espèces réceptives dans la ferme et l'élimination des infectés. Pour limiter la transmission vénérienne, l'insémination artificielle doit être mise en place (**Bendali, 2011**).

L'isolement strict des animaux infectés, en particulier lors de mise-bas, doit se faire dans un local facile à désinfecter, sans omission d'appliquer des mesures de désinfections adaptées à la situation, tels que ; la destruction du placenta, le traitement des fumiers, etc. Il ne faut toutefois pas, négliger l'importance des avortements dans la transmission et le maintien de l'infection dans les élevages. Ils doivent en particulier, faire l'objet de déclaration. En effet, dans les pays où la maladie a été éradiquée, la lutte contre la brucellose est principalement axée sur la déclaration des avortements (**Bendali, 2011**).

Les secondes mesures, défensives, sont essentiellement fondées sur la protection des élevages sains par l'introduction d'animaux certifiés indemnes, avec leur mise en quarantaine. Le contrôle par sérologie doit être individuel pour le maintien du cheptel à l'abri des contaminations de voisinage. Et au sujet de l'hygiène de la reproduction, la monte publique ou l'insémination artificielle doivent être appliquées avec beaucoup de rigueur. De même que, les parturientes doivent être isolées et les placentas détruits, les locaux désinfectés périodiquement pour la destruction du germe, éventuellement présent dans l'environnement (**Sidhoum, 2019**).

En Algérie, l'assainissement sanitaire ne concerne que les animaux séropositifs et uniquement des élevages des exploitants détenteurs d'un agrément sanitaire (**Sidhoum, 2019**).

### III-6-2-Prophylaxie médicale

Concernant les mesures de prophylaxie médicale, celles-ci s'appuient sur la vaccination des animaux avec des vaccins vivants atténués ou inactivés. Elle est nécessaire et actuellement, c'est la seule manière de réduire le taux de l'infection brucellique, lorsque le nombre de foyers de brucellose reste élevé dans les zones de forte prévalence, rendant inapplicable des mesures sanitaires fondées sur l'élimination des animaux malades (**Garin-Bastuji, 2005**).

L'immunité obtenue est toujours relative, car la protection conférée est variable d'un sujet à l'autre, et dépend aussi de la sévérité de la contamination naturelle. La vaccination peut compléter efficacement la prophylaxie sanitaire en augmentant la résistance des animaux à l'infection et en limitant le risque d'avortement (**Moreno, 2014**).

La vaccination constitue souvent la première étape dans le contrôle d'une maladie infectieuse. Celle-ci s'avère être la mesure la plus efficace et la plus facile à mettre en œuvre pour réduire l'incidence de la brucellose des petits ruminants à *B. melitensis* dans de nombreux pays. Dans la plupart des pays en développement et même dans certains pays européens, la vaccination est toujours en vigueur dans le but de contrôler la maladie (**Freycon, 2015**).

### III-7- l'importance et l'impact économique de la brucellose

La brucellose entraîne des pertes économiques appréciables pour l'industrie de l'élevage et d'énormes pertes économiques pour les producteurs laitiers, ovins et caprins dans les zones infectées, en raison des avortements, de la stérilité, de la naissance des animaux faibles, de la diminution de la production laitière, de la perte de poids chez les animaux, la boiterie, la réduction de l'efficacité de la reproduction, les coûts d'atténuation vétérinaire, le coût de l'abattage et du remplacement des animaux et les coûts de vaccination (**Nicoletti, 2010**).

La maladie constitue également un obstacle à la libre circulation des animaux et ajoute aux coûts de la quarantaine et des tests des animaux d'exportation. En outre, il est généralement admis que l'impact de la maladie chez les petits ruminants est plus important en termes d'effets néfastes qu'elle peut avoir sur la santé humaine dans la population rurale en raison de la virulence élevée de l'agent (*B. melitensis*) à l'homme et au mode traditionnel de consommation des produits ovins et caprins (**Bosilkovski, 2015**).

Les principaux effets socioéconomiques de la brucellose chez l'humain se reflètent dans les soins médicaux et la réduction de la productivité (**Nicoletti, 2010**).

La maladie chez l'humain est caractérisée par une maladie prolongée entraînant une perte de vitalité, une perte de revenu et de main-d'œuvre, un traitement à long terme et des coûts de soins médicaux. Les pertes économiques dues à la maladie chez l'homme varieront bien sûr, mais sont en tout cas très élevées (**Bosilkovski, 2015**).

*Chapitre IV : Analyse  
d'articles*

Les petits ruminants constituent une composante intégrale et importante du modèle de production animale dans plusieurs pays. Les caprins et les ovins sont répandus et leur importance est principalement associée à leur petite taille, qui est importante et à l'avantage de l'humanité pour trois raisons importantes : économique, managériale et biologique (**Mama Agnes et al., 2020**).

La brucellose est l'une des principales zoonoses qui affectent la santé et l'économie dans de nombreuses régions du monde (**Corbel, 1997 ; Refai, 2002 ; Diaz, 2013**).

La brucellose est connue comme un problème mondial des animaux sauvages et domestiques, en particulier les bovins, les ovins et les caprins (**Rijpens et al., 1996**).

Chez le bétail, la brucellose entraîne une diminution de la productivité (**Henk et al., 2005**).

Actuellement, le diagnostic de cette zoonose est fondé sur des tests microbiologiques et sérologiques de laboratoire (**Navarro et al., 2002**). Les méthodes d'amplification des acides nucléiques comme la *PCR* peuvent surmonter les limites des méthodes de détection conventionnelles, car elles sont rapides, sensibles, spécifiques et peu coûteuses (**Elfaki et al., 2005 ; Miller et al., 1998**).

L'éradication de la brucellose chez les animaux est une étape nécessaire pour lutter contre la maladie (**Corbell, 1997**).

L'identification des facteurs de risque de la séroprévalence de la brucellose a été effectuée auparavant par des études épidémiologiques, comme le cas/témoin (**Mikolon et al., 1998**).

Les avantages de connaître les facteurs de risque doivent être évalués et sont considérés comme essentiels à l'élaboration d'un programme de lutte contre la brucellose rentable et efficace (**Kabagambe et al., 2001 ; Banai, 2002 ; Al-Talafhah et al., 2003**).

Elle cause d'énormes pertes sur les animaux : réduction de la production (avortements, stérilité, mortinaissances, pertes de lait...) (**Seyyed-Gholizadeh et al., 2013**), et sur l'économie des éleveurs (coût des vaccins, coût des produits, commerce des animaux et abattage précoce des animaux) (**Gwida et al., 2010**).

Il existe de nombreuses études sur les facteurs de risque et les stratégies de diagnostic de la brucellose chez les petits ruminants.

Le but de ce travail est de réaliser, puis d'exploiter, une étude théorique rétrospective relative à la détermination de la prévalence de la brucellose chez les petits ruminants, les facteurs de risque associés, à la contrôler et évaluer les stratégies de diagnostic et de dépistage et orienter le choix des investigations diagnostics dans le cas de la brucellose des petits ruminants basée sur les études déjà publiées par des chercheurs dans le domaine.

Notre travail a été réalisé à base de résultats publiés, sous le titre en question à l'échelle internationale.

Une étude a été réalisée par **Nagati et al., 2016**, sur le Diagnostic de l'infection à *Brucella* chez les ovins et les caprins et l'évaluation des pratiques associées en animalerie, c'est une étude transversale qui a été menée entre janvier et juin 2016 pour estimer la séroprévalence de la brucellose chez les petits ruminants au gouvernorat du Fayoum en Egypte. Un total de 315 échantillons de sang prélevés sur des ovins, des caprins et des contacts humains avec des animaux âgés de 15 à 58 ans qui ont été testés par le test *Rose Bengal* et la *PCR*.

En outre, un examen bactériologique a été effectué pour 171 échantillons de lait de petits ruminants (134 ovins et 37 caprins), un échantillon de contenu stomacal et viscéral de fœtus avorté de caprin et cinq échantillons de sang de contact humain ayant des antécédents actuels de fièvre (**Nagati et al., 2016**).

De nombreux propriétaires d'ovin et de caprin gardent leurs animaux dans des pièces à l'intérieur de leurs maisons et la majorité d'entre eux gardaient tous les animaux au même endroit et tous ne portaient pas de gants (**Nagati et al., 2016**).

La majorité utilisait les déchets animaux comme engrais et beaucoup d'entre eux nourrissaient le placenta et le matériel avorté pour leurs chiens 77,1% et 41% d'entre eux pouvaient vendre des déchets avortés (**Nagati et al., 2016**).

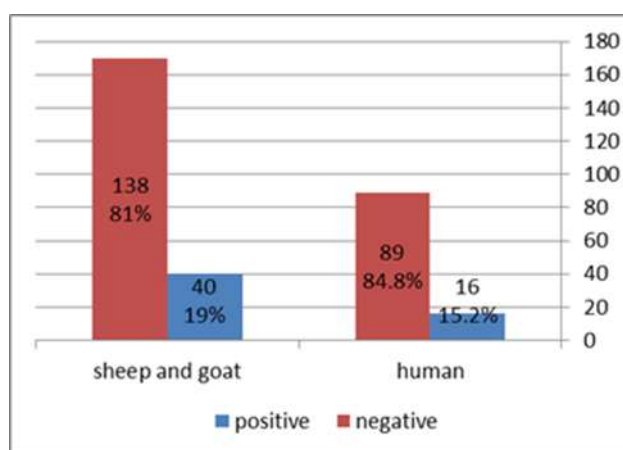
Tandis que (71 %) d'entre eux appellent le vétérinaire en premier lorsque l'animal est tombé malade (**Nagati et al., 2016**).

L'étude révèle que les participants âgés de plus de 20 ans étaient plus exposés à l'infection à *Brucella* que <20 ans (P= 0,015).

L'étude a montré qu'il y avait une différence significative ( $p < 5\%$ ) entre les personnes avec des sérums positifs et négatifs concernant l'âge ( $p=0,015$ ), leur assistance au travail, la présence d'animaux infectés ( $p=0,023$ ), et on donnant les mâles pour la fécondation d'autres troupeaux (Nagati et al., 2016).

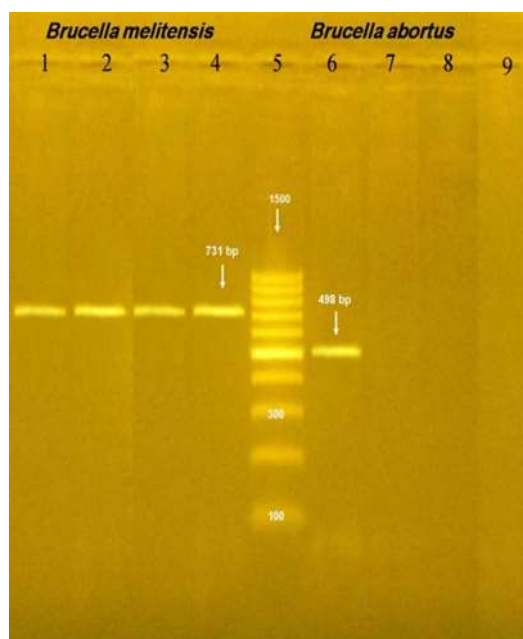
En utilisant le *Rose Bengal* Test, la séroprévalence de la brucellose chez les ovins, les caprins et les humains était de 16,4 %, 28,9 % et 15,2 % respectivement (Nagati et al., 2016).

En outre tous les groupes positifs d'ovins et de caprins sont associés à des groupes humains positifs (figure 08), (Nagati et al., 2016).



**Figure 08** : séroprévalence de la brucellose chez les petits ruminants (210) et l'homme (105) (Nagati et al., 2016).

Le diagnostic bactériologie d'un total de 34 isolats (20 lait de ovins, 11 lait et 1 fœtus avorté de caprin et 2 sang humain) suggère que l'ensemble des animaux séropositifs donne un test positif avec une culture de lait positive (Nagati et al., 2016).



**Figure 09** : résultat de la *PCR* pour la détection de *B. melitensis* et *B.abortus*.

En utilisant l'amplification *PCR* pour la détection de *B. melitensis* et *B.abortus* sur trois ADN extraits d'une culture de lait d'ovin, d'une culture de fœtus de caprin avorté et d'une hémoculture humaine se sont révélés positifs pour *B. melitensis* à 731 pb dans les voies 1, 2 et 3 respectivement alors que négatif pour *B. abortus* à 498 pb dans les voies 7, 8 et 9 respectivement. Piste 4 : contrôle positif *B. Melitensis*. Piste 5 : Marqueur 100 pb. Piste 6 : contrôle positif *B. abortus* (figure 09), (Nagati et al., 2016).

Le test *PCR* est plus rapide et sécurisé par rapport aux méthodes microbiologiques. (Bricker et al., 1994)

Nagati et al., 2016 ont montré que sur 315 échantillons de sérum d'animaux et d'humains examinés par le test *Rose Bengal* pour détecter l'existence de *Brucella* sp, 56 (17,8 %) échantillons étaient positifs ; ovins 27/165 (16,4%), caprins 13/45 (28,9%) et humains 16/105 (15,2%).

Le test *Rose Bengal* est l'un des deux tests (*RBT* et *CFT*) utilisé depuis de nombreuses décennies, confirmant son succès pour l'éradication de la brucellose bovine dans certains pays. Cependant, selon (FAO/WHO, 1986 ; Garin-Bastuji et al., 1998) les deux tests se sont avérés significativement moins efficaces pour le diagnostic de la brucellose chez les ovins et les caprins que chez les bovins (Nagati et al., 2016).



Selon **Bricker, 2002**, l'isolement de l'agent causal est encore la méthode de diagnostic standard de la brucellose.

Un total de 34 isolats de *Brucella* sp a été identifié, tous les isolats étaient *B. melitensis* biovar 3. L'isolement de *Brucella* sp indique une Brucellose active confirmée chez les animaux testés (**Nagati et al., 2016**).

**Nagati et al., 2016** ont conclu que le risque d'infection par la brucellose chez l'homme est associé à l'augmentation de l'âge, à l'assistance au travail, à la présence d'animaux infectés par la brucellose et à ceux qui introduisent des mâles d'autres troupeaux pour la fécondation.

Cependant, (**Kavi et al., 2015 ; Afifi et al., 2005 ; Jennings et al., 2007**), ont rapportés que le risque de développer la brucellose a été attribué à de mauvaises pratiques de manipulation des animaux ou à un contact étroit avec des animaux et à la consommation de lait non pasteurisé.

Tandis que, **Hassanian, 2012** a constaté que chez l'homme, les personnes manipulant des animaux et des produits d'origine animale et la résidence rurale étaient les facteurs de risque, ce qui peut refléter l'exposition importante des animaux dans de nombreuses régions d'Égypte.

En outre, 30 % des familles utilisaient du lait de caprin comme alimentation complémentaire pour leurs enfants, ce qui peut augmenter le risque de transmission de la *Brucella* (**Nagati et al., 2016**).

Une étude a été réalisée par **Reviriego et al., 2000**, sur les facteurs de risque de séroprévalence de la brucellose des troupeaux ovins et caprins dans la région de Avila (centre de l'Espagne), 56 troupeaux (35 ovins et 21 caprins) ont été utilisées dans cette étude.

Des échantillons de sang ont été prélevés sur tous les animaux (mâles et femelles) âgés de plus de 18 mois. Les échantillons de sang ont été coagulés à température ambiante, puis les sérums ont été congelés à -20°C jusqu'à ce que l'analyse en laboratoire soit effectuée. Un échantillonnage systématique a été utilisé pour prélever des échantillons de sérum (**Reviriego et al., 2000**).

Un dépistage des échantillons de sérum a été effectué par le test sur plaque *Rose Bengale (RBT)*. En utilisant l'antigène fourni par le Centre National de Référence Espagnol pour la **Brucellose Animale** diluée 1/3 (**Reviriego et al., 2000**).

Onze facteurs de risque ont été étudiés (mode d'élevage, le contact, la désinfection des animaux, animaux incorporés au troupeau au cours de l'année précédente, adhésion à une organisation de santé animale des agriculteur, alimentation, type de pâturage, contrôle de compagnon, origine de la ferme, espèces ovine, transhumance) au niveau du groupe par régression logistique en utilisant le statut de brucellose du troupeau comme résultat, et par régression linéaire en utilisant le pourcentage de séropositivité à la brucellose comme résultat (**Reviriego et al., 2000**).

Selon la méthode de régression, deux variables de résultat différentes ont été utilisées : Dans le modèle de régression logistique, la variable de résultat était le statut de brucellose du troupeau codé 0 (troupeau séronégatif) ou 1 (troupeau séropositif) (**Reviriego et al., 2000**).

Dans le modèle de régression linéaire, la variable de résultat était le pourcentage d'ovins ou de caprins séropositifs dans chaque échantillon de troupeau, parmi les animaux testés dans le troupeau (**Reviriego et al., 2000**).

Les résultats montrent que seize troupeaux (29 %) (3 caprins et 13 ovins) étaient séropositifs pour la brucellose. Globalement, 0,7 % des ovins et 0,1 % des caprins étaient séropositifs (**Reviriego et al., 2000**).

L'un des facteurs de risque les plus importants pour la brucellose au niveau du troupeau détecté dans cette étude était le contact avec d'autres troupeaux de petits ruminants (en particulier les troupeaux d'ovins) (**Reviriego et al., 2000**).

Les pâturages communaux étaient l'autre facteur de risque détecté au niveau du troupeau. Ces deux facteurs ont été relevés par certains auteurs (**Blasco et Barberán, 1990 ; Crespo, 1994 ; Kadohira et al., 1997**) alors que d'autres auteurs ne considèrent pas la proximité d'un troupeau infecté comme un facteur de risque de brucellose ovine (**Izquierdo et al., 1996**).

Le seul facteur de protection au niveau du troupeau détecté était d'effectuer des pratiques de désinfection cela a également été détecté par **Mainar-Jaine et Vazquez-Boland, 1999**.

La désinfection fréquente des élevages est une méthode efficace de lutte contre la brucellose (**Crespo, 1994**) et de plus, l'action désinfectante est facilitée par la faible résistance des *B. melitensis* à la plupart des agents désinfectants (**FAO/OMS, 1986**).

La cohérence du facteur de risque détecté par les deux méthodes de régression confirme l'importance de la gestion sanitaire du troupeau dans l'épidémiologie de la brucellose (**Reviriego et al., 2000**).

Une étude de contrôle a été réalisée par **Coelho et al., 2007**, sur des facteurs de risque de séropositivité à la brucellose dans les troupeaux portugais de petits ruminants. Cette étude a été menée entre janvier et décembre 2004 sur 255 troupeaux sélectionnés au hasard. Deux groupes de troupeaux sélectionnés selon leur statut de prévalence ont été comparés : les « cas » (élevages avec une séroprévalence supérieure à 5 %, n =123) et "témoins" (élevages séronégatifs, n =132).

Le groupe témoin comprenait 132 troupeaux tandis que le groupe de cas comprenait 132 troupeaux (**Coelho et al., 2007**).

Il s'agit de la première étude cas-témoins dans le nord-est du Portugal chez les petits ruminants pour identifier les facteurs de risque potentiels associés à la séropositivité à la brucellose (**Coelho et al., 2007**).

L'odds ratio (OR) de séropositivité pour la brucellose était significativement augmenté lorsque la taille du troupeau comptait plus de 116 animaux (p =0,001 ; OR = 2,99), lorsque la ferme ne disposait pas d'abreuvoirs assainis ou qu'ils n'existaient pas (p =0,001 ; OR = 3,05); lorsque les troupeaux n'avaient pas suffisamment enlevé le fumier et mal nettoyé les locaux (p =0,042 ; OR = 2,87) et lorsqu'il y a introduction d'animaux provenant de troupeaux non indemnes de brucellose ou de troupeaux de statut inconnu (p <0,001 ; OU = 12.11). D'autre part, l'âge des agriculteurs (les plus âgés) était lié à une diminution de la probabilité (p = 0,009 ; OR = 0,41)

Après analyse des résultats (**Coelho et al., 2007**) suggèrent que, la positivité sérologique s'est révélée plus élevée dans les grands troupeaux (avec plus de 116 animaux).

Comparativement aux rapports précédents, la brucellose était associée à une plus grande taille de troupeau (**Salman et Meyer, 1984 ; Alton, 1987 ; Abela, 1999 ; Omer et al., 2000 ; Commission européenne, 2002 ; Kabagambe et al., 2001 ; Al Malaji, 2005**).

Les infections peuvent persister dans le grand troupeau en raison du grand groupe d'animaux exposés à l'infection. Les grands troupeaux sont associés aux déplacements d'animaux à la ferme et à l'extérieur de la ferme, ce qui augmente le risque d'introduire un animal infecté dans le troupeau (**Daniels et al., 2002 ; Al Malaji, 2005**).

On s'attend à ce que les grands troupeaux soient associés à des pratiques de gestion intensives qui sont difficiles à contrôler et qui permettent un contact étroit entre les animaux et leur environnement, ce qui augmente la probabilité d'exposition aux sécrétions infectieuses (**Kabagambe et al., 2001 ; Mcdermott et Arimi, 2002 ; Al-Talafhah et al., 2003**).

La prévalence de la brucellose sérologique augmente à mesure que la quantité de fumier augmente (**Coelho et al., 2007**).

Si la maladie est soupçonnée, il faut enlever le fumier et désinfecter la famille (**Bercovitch, 1998**), afin de réduire la probabilité que le troupeau soit infecté.

**Coelho et al., 2007** montrent que l'introduction d'animaux provenant de troupeaux de *Brucella* déchaînés ou de troupeaux inconnus s'avère un facteur de risque majeur. Cette constatation renforce les rapports de nombreux auteurs selon lesquels cette pratique était un facteur important associé à la positivité sérologique de la brucellose (**Alton, 1990 ; Kabagambi et al., 2001 ; Rufai, 2002**).

En contraste avec **Mainar-Jaime et Vázquez-Boland, 1999** et **Litgh-Pereira, 2001**, il a été observé dans cette étude qu'un troupeau appartenant à un éleveur d'âge égal ou supérieur à 55 ans était un facteur de protection contre la brucellose. Cette observation est difficile à expliquer et peut être due au manque d'expérience des jeunes agriculteurs. Les agriculteurs les plus âgés ont plus souvent et connaissent mieux les signes cliniques de la maladie ou la principale voie de transmission et peuvent être plus conscients de l'importance des mesures préventives (**Wallach et al., 1998 ; Mémish, 2001 ; Godfroid et Käsbohrer, 2002 ; Refai, 2002 ; Renukaradhya et al., 2002 ; Bikas et al., 2003 ; OIE, 2003**).

Une étude a été réalisée par **Kardjadj, 2017**, sur l'effet de la vaccination Rev-1 des petits ruminants sur la prévalence de brucellose chez le bétail en Algérie à travers une

évaluation épidémiologique. L'étude a été menée entre janvier et juin 2014 sur 75 troupeaux pour enquêter sur la brucellose dans les troupeaux de bétails Algériens.

Un questionnaire testé a été réalisé pour déterminer le type de troupeau (troupeau uniquement bétail ou mixte avec de petits ruminants), la présence de petits ruminants vaccinés avec Rev-1 dans les troupeaux (oui ou non) et l'application du programme de dépistage/abattage dans les troupeaux (oui ou non) (**Kardjadj, 2017**).

Un total de 450 échantillons de sang a été prélevé par ponction de la veine jugulaire dans des tubes stériles de 5 ml. Les directives éthiques et les règles de bien-être animal ont été strictement respectées. Le dépistage de la brucellose était basé sur : le test sur plaque au *Rose Bengale* comme test de dépistage et le test **ELISA** comme méthode de confirmation (**Kardjadj, 2017**).

Les résultats ont montré une séroprévalence globale du troupeau bétail de 12% [IC à 95 % 4,65–19,35] (9 troupeaux positifs sur 75). Cela signifie une réduction significative de la séroprévalence de la brucellose bétail par rapport à celle déclarée par **Aggad et Boukraa, 2006** qui rapporte une séroprévalence de 26,3%, suggérant une amélioration de l'état sanitaire de la brucellose chez les bétails algériens (**Kardjadj, 2017**).

L'analyse des facteurs de risque à l'aide d'un modèle de régression logistique a indiqué que la présence de petits ruminants et de bétail dans le troupeau (troupeaux mixtes) diminuait les risques de séropositivité à la brucellose de 1,69[95% CI 0.54–2.84; P = 0.042] par rapport aux seuls troupeaux bétail (**Kardjadj, 2017**).

**Kardjadj, 2017** a illustré que l'application du programme de dépistage-abattage dans le troupeau constitue un facteur de protection contre la séropositivité bétail à la brucellose avec un rapport de côtes de 1,91 [IC 95% 0,69–3,13 ; P = 0,035] comparativement aux troupeaux qui n'appliquent pas le programme de dépistage-abattage.

En outre, l'étude a montré que la présence de petits ruminants vaccinés Rev-1 dans le troupeau diminuait également les risques de séropositivité à la brucellose de 4,10 [IC à 95 % 3,20–5,00 ; P = 0,003] par rapport aux autres troupeaux. Par conséquent, ce résultat peut nous amener à supposer que la vaccination Rev-1 des petits ruminants diminue la *Brucella* pression du microbisme dans les troupeaux mixtes et contribue à diminuer la prévalence de la brucellose bétail dans ces troupeaux (**Kardjadj, 2017**).

**Kardjad et Ben Mahdi, 2014** ont signalé une amélioration du statut sanitaire concernant la brucellose des petits ruminants après l'adoption de la vaccination Rev-1 en 2006 comme approche prophylactique.

D'autre part, **Kardjadj, 2017** suggère que la prévalence de la brucellose bétail continue de se produire avec une fréquence relativement élevée malgré l'application du programme de dépistage-abattage depuis 1995. Ainsi, la présente étude recommande d'adopter la vaccination comme nouvelle approche prophylactique contre la brucellose bétail en Algérie.

# *Conclusion*

La brucellose demeure d'actualité dans de nombreuses régions du monde et pose un double problème : sanitaire et économique. L'importance économique de la brucellose animale est surtout ressentie dans les pays pratiquant un élevage intensif, car la maladie entraîne non seulement des pertes de production : avortement, mortalité, stérilité, allongement de l'intervalle entre les vêlages, baisse de la production lactée, soins vétérinaires et aux coûts engendrés par l'obtention d'animaux de remplacement, mais constitue aussi une entrave aux échanges commerciaux. En outre, la maladie constitue un handicap à la liberté de mouvements des animaux et de la bonne exploitation de ces derniers.

La brucellose animale, sévit sous forme enzootique dans tout le monde, l'avortement est le principal signe clinique. La brucellose des petits ruminants est une maladie de l'élevage parmi les plus redoutée. Elle est un facteur limitant la croissance des effectifs et l'amélioration zootechnique des troupeaux. Elle est également une source de transmission à l'homme. La bactérie *Brucella melitensis* est la principale cause de la brucellose chez les petits ruminants et soulève le débat pour sa pathogénèse, son dépistage, son diagnostic, son traitement et sa prévention.

Ce travail fournit la plus importante base expérimentale de description du tableau lésionnel de la brucellose à *B. melitensis* chez les petits ruminants.

Les *Brucella* capables de parasitisme intracellulaire facultatif. Les *Brucella* ont mis en place des mécanismes de défense leur permettant d'échapper très souvent au système immunitaire de l'hôte.

Les autorités ont pris des mesures visant à traiter le problème. Celles-ci ont pour l'essentiel consisté en des mesures de prophylaxie animale ainsi qu'à la mise en place d'un réseau de surveillance de la maladie avec le classement de la brucellose en maladie à déclaration obligatoire. Le meilleur traitement est préventif basé sur des mesures d'hygiène, la sensibilisation de la population, l'éviction de la consommation des produits laitiers non pasteurisés et la vaccination du cheptel. L'éradication d'une maladie zoonotique telle que la brucellose est l'objectif final de tout programme de lutte, dont il faut mobiliser tous les moyens humains et financiers nécessaire pour aboutir à cet objectif.



*Références*  
*Bibliographiques*

---

**-A-**

1. **Abela, B.** (1999). Epidemiology and control of brucellosis in ruminants from 1986 to 1996 in Malta. **Revue Scientifiqueet Technique (International Office of Epizootics)**, **18(3)**, **648-659**.
2. **Acha, P. N., OMS, G., &Szyfres, B.** (2005). Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux.
3. **Affi, S., Earhart, K., Azab, M. A., Youssef, F. G., El Sakka, H., Wasfy, M., & Mahoney, F.** (2005).Hospital-based surveillance for acute febrile illness in Egypt: a focus on community-acquired bloodstream infections. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, **73(2)**, **392-399**
4. **Aggad, H., &Boukraa, L.** (2006). Prevalence of bovine and human brucellosis in western Algeria: comparison of screening tests. **EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal**, **12 (1-2)**, **119-128**, **2006**.
5. **Al-Majali, A. M.** (2005). Seroepidemiology of caprine brucellosis in Jordan. **Small Ruminant Research**, **58(1)**, **13-18**.
6. **Al-Talafhah, A. H., Lafi, S. Q., & Al-Tarazi, Y.** (2003).Epidemiology of ovine brucellosis in Awassi sheep in Northern Jordan. **PreventiveVeterinaryMedicine**, **60(4)**, **297-306**.
7. **Alton, G.G.** (1990). *Brucella melitensis*. In: Nielsen, K., Duncan, J.R. (Eds.), *Animal Brucellosis*. **CRC Press, Boca Raton, FL**, pp. **383–410**.
8. **Alton, G. G.** (1987). Control of brucella melitensis infection in sheep and goats—a review. **Tropical animal health and production**, **19(2)**, **65-74**.
9. **Alton, G. G.** (1985). The epidemiology of *Brucella melitensis* in sheep and goats. **Brucella melitensis, a CEC seminar (Vol. 32)**. **Dordrecht, Netherlandsp**.
10. **Atluri, V. L., M. N. Xavier, M. F. de Jong, A. B. den Hartigh and R. M. Tsois** (2011). "Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts." **Annu Rev Microbiol** **65: 523-541 DOI: 10.1146/annurev-micro-090110-102905**.

**-B-**

11. **Baldwin, C. L., & Goenka, R.** (2006). Host immune responses to the intracellular bacteria *Brucella*: does the bacteria instruct the host to facilitate chronic infection. **Critical Reviews™ in Immunology**, **26(5)**.
12. **Balin, A.** (2016). La Brucellose chez les mammifères marins échoués sur les côtes françaises de la Manche de 1995 à nos jours: enquêtes épidémiologique et anatomopathologique (**Doctoral dissertation**).
13. **Banai, M.** (2002). Control of small ruminant brucellosis by use of *Brucella melitensis* Rev. 1 vaccine: laboratory aspects and field observations. **Veterinary microbiology**, **90(1-4)**, **497-519**.
14. **Barquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E., Weiss, D. S., Guzman-Verri, C., Chacon-Diaz, C., Rucavado, A., & Moreno, E.** (2007). *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. **PloS one**, **2(7)**, **e631**.
15. **Barquero-Calvo, E., Conde-Alvarez, R., Chacón-Díaz, C., Quesada-Lobo, L., Martirosyan, A., Guzman-Verri, C., ... & Chaves-Olarte, E.** (2009). The differential interaction of *Brucella* and *Ochrobactrum* with innate immunity reveals traits related to the evolution of stealthy pathogens. **PloS one**, **4(6)**, **e5893**.
16. **Bayramoglu, G., Ozalp, V.C., Oztekin, M., Arica, M.Y.** (2019). Rapid and label - free detection of *Brucella Melitensis* in milk and milk products using an aptasensor. **Talanta**, **200** (issue):263-271. DOI :<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.03.048>
17. **Bendali, F., David, V., & Leclerc, M. C.** (2011). La gestion sanitaire du troupeau. Institut de l'Élevage. **Edition France Agricole**.
18. **Bercovich, Z.** (1998). Maintenance of *Brucella abortus*-free herds: a review with emphasis on the epidemiology and the problems in diagnosing brucellosis in areas of low prevalence. **Veterinary Quarterly**, **20(3)**, **81-88**.
19. **Bikas, C., Jelastopulu, E., Leotsinidis, M., & Kondakis, X.** (2003). Epidemiology of human brucellosis in a rural area of north-western Peloponnese in Greece. **European journal of epidemiology**, **18(3)**, **267-274**.

20. **Billard, E., Dornand, J., & Gross, A.** (2007). Brucella suis prevents human dendritic cell maturation and antigen presentation through regulation of tumor necrosis factor alpha secretion. **Infection and immunity**, **75(10)**, 4980-4989.
21. **Blasco, J. M., & Barberán, M.** (1990). Brucellosis ovina: epidemiologia, patogenia y cuadro clínico. **Ovis**, **8**, 25-32.
22. **Bosilkovski M.** (2015). Brucellosis: it is not only Malta! In: Zoonoses-Infections affecting humans and animals. Focus on public health aspects. **Editée par Andreas Sing, © Springer science Business Media Dordrecht. 287-316. ISBN 978-94-017-94572. DOI 10.1007/978-94-017-9457-2.**
23. **Bossi P., Tegnelle A., Baka A., Vanloock F., Hendriks J., Werner A., Maidhof H., Gouvras G.** (2004). Recommandations Bichat sur la prise en charge clinique des patients présentant une brucellose liée ou non à un acte de bioterrorisme. **Eurosurveillance**, **9 (12) :7 p.**
24. **Bounaadja, L., Albert, D., Chénais, B., Hénault, S., Zygmunt, M. S., Poliak, S., & Garin-Bastuji, B.** (2009). Real-time PCR for identification of Brucella spp.: a comparative study of IS711, bcs31 and per target genes. **Veterinary microbiology**, **137(1-2)**, 156-164.
25. **Bricker, B. J.** (2002). Diagnostic strategies used for the identification of Brucella. **Veterinary microbiology (Amsterdam)**, **90(1-4)**, 433-434.
26. **Bricker, B. J., & Halling, S. M.** (1994). Differentiation of Brucella abortus bv. 1, 2, and 4, Brucella melitensis, Brucella ovis, and Brucella suis bv. 1 by PCR. **Journal of clinical microbiology**, **32(11)**, 2660-2666.
27. **Bueno-Marí, R., Almeida, A. P. G., & Navarro, J. C.** (2015). Emerging zoonoses: eco-epidemiology, involved mechanisms, and public health implications. **Frontiers in public health**, **3**, 157.

-C-

28. **Chaves-Olarte, E., Guzmán-Verri, C., Méresse, S., Desjardins, M., Pizarro-Cerdá, J., Badilla, J., ... & Moreno, E.** (2002). Activation of Rho and RabGTPases dissociates Brucella abortus internalization from intracellular trafficking. **Cellular microbiology**, **4(10)**, 663-676.

29. **Coelho, A. M., Coelho, A. C., Roboredo, M., & Rodrigues, J.** (2007). A case-control study of risk factors for brucellosis seropositivity in Portuguese small ruminants herds. **Preventive Veterinary Medicine, 82(3-4), 291-301.**
30. **Corbel M. J.** (2006). Brucellosis in human and animals. **WHO/FAO/OIE. Édition, World Health Organisation. Geneva: WHOLibrary, WHO press. 90p.**
31. **Corbel, M. J.** (1997). Brucellosis: an overview. **Emerging infectious diseases, 3(2), 213.**
32. **Crespo León, F.** (1994). Brucellosis ovina y caprina (No. V612. 52 CREb).

**-D-**

33. **Daniels, M. J., Hutchings, M. R., Allcroft, D. J., McKendrick, I. J., & Greig, A.** (2002). Risk factors for Johne's disease in Scotland-the results of a survey of farmers. **Veterinary Record, 150(5), 135-139.**
34. **Díaz, A.** (2013). Epidemiology of brucellosis in domestic animals caused by *Brucella melitensis*, *Brucella suis* and *Brucella abortus*. **Revue scientifique et technique-Office international des epizooties, 32(1).**
35. **Duran-Ferrer, M., Leon, L., Nielsen, K., Caporale, V., Mendoza, J., Osuna, A., ... & Garrido, F.** (2004). Antibody response and antigen-specific gamma-interferon profiles of vaccinated and unvaccinated pregnant sheep experimentally infected with *Brucella melitensis*. **Veterinary microbiology, 100(3-4), 219-231.**

**-E-**

36. **Elfaki1ABCDEF, M. G., Al-Hokail2ABCDFG, A. A., Nakeeb1DF, S. M., & Al-Rabiah2ABG, F. A.** (2005). Evaluation of culture, tube agglutination, and PCR methods for the diagnosis of brucellosis in humans. **Med Sci Monit, 11(11), 74.**

**-F-**

37. **Falenski, A., Mayer-Scholl, A., Filter, M., Göllner, C., Appel, B., & Nöckler, K.** (2011). Survival of *Brucella* spp. in mineral water, milk and yogurt. **International Journal of Food Microbiology, 145(1), 326-330.**

38. **FAO/OMS.** (1986). Joint Expert Committee on Brucellosis: **Sixth report.** WHO Technical Report Series, Geneva, Switzerland.
39. **FAO/WHO, Joint FAO/WHO.** (1986) expert committee on brucellosis. 6<sup>th</sup> Rep., world health organization. Tech. Rep. No. 740. Who. Geneva, Switzerland.
40. **Foster G., Osterman B., Godfroid J., Jacques I., Cloeckart A.** (2007). *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, **57**, 2688-2693.
41. **Freycon, P.** (2015). Rôle du bouquetin *Capra ibex* dans l'épidémiologie de la brucellose à *Brucella melitensis* en Haute-Savoie (**Doctoral dissertation, éditeur inconnu**).

**-G-**

42. **Gagnière J.-P. et al.** (2010). La brucellose animale, **Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises ; Merial (Lyon).** 49 p.
43. **Ganiere, J. P.** (2004). La brucellose animale. **Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises, Merial, 1-47.**
44. **Garin-Bastuji, B., & Millemann, Y.** (2008). La brucellose. Maladies des bovins. **Institut de l'élevage. 4ème Edition, France Agricole, 80-83.**
45. **Garin-Bastuji, B.** (2005). Rapport de mission Assistance technique à la mise en place d'une stratégie de lutte contre les brucelloses animales en Algérie. Algérie. **Ministère des Affaires Etrangères (EGIDE) et Ministère de l'Agriculture.**
46. **Garin-Bastuji, B.** (2003). Contagious legally diseases. Caprine and ovine brucellosis. **Point Vétérinaire (France).**
47. **Garin-Bastuji, B., Blasco, J. M., Grayon, M., & Verger, J. M.** (1998). *Brucella melitensis* infection in sheep: present and future. **Veterinary research**, **29(3-4)**, 255-274.
48. **Gholizadeh, S. S., Zali, M. H., Hashempour, A., & AHMADI, E. M.** (2013). Investigation of brucellosis in cattle and sheep in Urmia-Iran. **Yüzüncüyl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, **24(3)**, 133-134.
49. **Godfroid, J., & Käsbohrer, A.** (2002). Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. **Veterinary microbiology**, **90(1-4)**, 135-145.

50. **Gorvel, J. P.** (2008). Brucella: a Mr “Hide” converted into Dr Jekyll. **Microbes and infection**, **10(9)**, 1010-1013.
51. **Grilló, M.-J., Blasco, J. M., Gorvel, J. P., Moriyón, I., & Moreno, E.** (2012). What have we learned from brucellosis in the mouse model. **Veterinary Research**, **43(29)**, 35p.
52. **Gross, A., Terraza, A., Ouahrani-Bettache, S., Liautard, J. P., & Dornand, J.** (2000). In vitro Brucella suis infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. **Infection and immunity**, **68(1)**, 342-351.
53. **Guesmi, K., Kalthoum, S., haj Mohamed, B. B., Aicha, I. B., Hajlaoui, H., & Hrabeck, K.** (2020). Bilan de la Brucellose animale et humaine en tunisie: 2005-2018. Bulletin zoosanitaire N.
54. **Guzman-Verri C., Gonzales-Barrientos R., Hernandez-Mora G., Morales J., Barquero-Calvo E., Chaves-Olarte E., Moreno E.** (2012). Brucella ceti and Brucellosis in cetaceans. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, **2**, doi: **10.3389/fcimb.2012.00003**.
55. **Gwida, M., Al Dahouk, S., Melzer, F., Rösler, U., Neubauer, H., & Tomaso, H.** (2010). Brucellosis—regionally emerging zoonotic disease?. **Croatian medical journal**, **51(4)**, 289-295.

#### **-H-**

56. **Haag AF, Myka KK, Arnold MFF, Caro-Hernández P, Ferguson GP.** (2010). Importance of Lipopolysaccharide and Cyclic  $\beta$ -1, 2-Glucans in Brucella-Mammalian Infections. **Int J Microbiol.** **2010**; 124509.
57. **Hassanian NA and Ahmed WM.** (2012). Sero-prevalence of brucellosis in Egypt with emphasis on potential risk factors, **world journal of medical sciences** **7(2):81-86**.
58. **Henk, L.S. and Manzoorkadri, S.M.** (2005). "Brucellosis in India: a deceptive infectious disease," **Indian J Med Res**, **122**, pp 375-384. Nov.
59. **Holzappel, M.** (2018). De l'épidémiologie moléculaire aux analyses fonctionnelles de Brucella chez les ruminants, une approche intégrée pour l'identification et l'étude de la diversité phénotypique d'un genre génétiquement homogène (**Doctoral dissertation, Paris Est**).

**-I-**

60. **Izquierdo de la Hoya, S., & Villanueva, M.** (1996). Transmisión de la Brucelosis entre explotación esovinias próximas. **Proceedings of the XXI-SEOC, Logrono, Spain.**

**-J-**

61. **Jennings, G. J., Hajjeh, R. A., Girgis, F. Y., Fadeel, M. A., Maksoud, M. A., Wasfy, M. O., ... & Mahoney, F. J.** (2007). Brucellosis as a cause of acute febrile illness in Egypt. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 101(7), 707-713.**

**-K-**

62. **Kabagambe, E. K., Elzer, P. H., Geaghan, J. P., Opuda-Asibo, J., Scholl, D. T., & Miller, J. E.** (2001). Risk factors for Brucella seropositivity in goat herds in eastern and western Uganda. **Preventive Veterinary Medicine, 52(2), 91-108.**
63. **Kadohira, M., McDermott, J. J., Shoukri, M. M., & Kyule, M. N.** (1997). Variations in the prevalence of antibody to brucella infection in cattle by farm, area and district in Kenya. **Epidemiology & Infection, 118(1), 35-41.**
64. **Kardjadj, M.** (2017). Did Rev-1 small ruminants vaccination helped improve cattle brucellosis prevalence status in Algeria?. **Tropical animal health and production, 49(8), 1783-1785.**
65. **Kavi, A., Shivamallappa, S. M., Metgud, S. C., & Patil, V. D.** (2015). An epidemiological study of brucellosis in rural area of North Karnataka. **International Journal of Medical Science and Public Health, 4(9), 1197-1201.**
66. **Khettab S., Talleb LM., Boudjemaa W.** (2009). La brucellose, université : Abou Bakr Belkaid, Tlemcen, **faculté de médecine département de pharmacie, 30p.**



---

**-L-**

67. **Lounes, N., Adaika, B., Hamidatou, H., Bouyoucef, A., & Garin-Bastuji, B.** (2011). Enquête préliminaire sur la brucellose cameline dans la région d'El Oued. **4èmes Journées Vétérinaires, Université de Blida, Algérie, 1-4.**
68. **Lounes, N.** (2009). Historique du dépistage et prophylaxie de la brucellose bovine en Algérie. **Recueil des ateliers d'épidémiologie animale, 1, 5-8.**
69. **Lithg-Pereira, P. L.** (2001).Epidemiologia de brucelosis ovina y caprina en la Provincia de Leon (**Doctoral dissertation, Tesis Doctoral. Leon: Universidad de Leon. Facultad de Veterinaria.**)

**-M-**

70. **Mailles, A., & Vaillant, V.** (2007). Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Saint-Maurice: **Institut de veille sanitaire; 2007. 56p.**
71. **Mainar-Jaime, R. C., &Vázquez-Boland, J. A.** (1999).Associations of veterinary services and farmer characteristics with the prevalences of brucellosis and border disease in small ruminants in Spain. **Preventive Veterinary Medicine, 40(3-4), 193-205.**
72. **Mama Agnes, T. E. A., Soromou, L. W., Beavogui, S., &Keyra, M.** (2020). Epidemiological survey AND effects of Brucellosis in smallruminants in selectedpastoral lands of dalaba, guinea. **Journal of Global Biosciences, 9(6), 7560-7572.**
73. **Mancilla M.** (2016).Smooth to Rough Dissociation in Brucella: **The Missing Link to Virulence, Front. Cell. Infect. Microbiol. 5:98. doi: 10.3389/fcimb.2015.00098.**
74. **Marín, C. M., Jimenez de Bagüés, M. P., Barberán, M., &Blasco, J. M.** (1996).Comparison of two selective media for the isolation of Brucellamelitensis from naturally infected sheep and goats. **Veterinary record, 138(17), 409-411.**
75. **Martirosyan, A., Moreno, E., & Gorvel, J. P.** (2011). An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen. **Immunological reviews, 240(1), 211-234.**
76. **Maurin M et Brion J-P.** (2009). Brucellose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), **Maladies Infectieuses, 8-038-A-10.**

- 
77. **Maurin, M.** (2005). La brucellose à l'aube du 21e siècle [Brucellosis at the dawn of the 21st century]. **Médecine et maladies infectieuses**, **35**, 6-16.
78. **Mcdermott, J. J., & Arimi, S. M.** (2002). Brucellosis in sub-Saharan Africa: epidemiology, control and impact. **Veterinary microbiology**, **90(1-4)**, 111-134.
79. **Memish, Z.** (2001). Brucellosis control in Saudi Arabia: prospects and challenges. **Journal of chemotherapy**, **13(sup1)**, 11-17.
80. **Merbouti S. Nasri S.** (2003). Brucellose animales et humaine dans les willayates de Tizi-Ozou, Bouira, Boumerdès, Béjaia et M'silade.
81. **Mikolon, A. B., Gardner, I. A., De Anda, J. H., & Hietala, S. K.** (1998). Risk factors for brucellosis seropositivity of goat herds in the Mexicali Valley of Baja California, Mexico. **Preventive Veterinary Medicine**, **37(1-4)**, 185-195.
82. **Miller, S.A., dykes, D.D., Polesky, H.F.** (1998). "A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells," **Nucleic Acids Res.** **16(3)**. 1215.
83. **Moreno, E.** (2014). Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. **Frontiers in microbiology**, **5**, 213.
84. **Moreno, E. and J. P. Gorvel.** (2004). Invasion, intracellular trafficking and replication of Brucella organisms in professional and nonprofessional phagocytes. *Brucella: Molecular and cellular biology*. **L.-G. I. Moriyon I, Horizon Bioscience, Norwich, UK: 287–312.**
85. **Moreno, E., Stackebrandt, E., Dorsch, M., Wolters, J., Busch, M., & Mayer, H.** (1990). *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class Proteobacteria. **Journal of bacteriology**, **172(7)**, 3569-3576.
- N-
86. **Nagati, S. F., & Hassan, S. K.** (2016). Diagnosis of Brucella infection in sheep and goat and evaluation of the associated practices in animal contacts. **Am. J. Infect. Dis. Microbiol**, **4(5)**, 95-101.
87. **Navarro, E., Escribano, J., Fernandez, J. A., & Solera, J.** (2002). Comparison of three different PCR methods for detection of Brucella spp. in human blood samples. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, **34(2)**, 147-151.
88. **Nicoletti P** (2010) Brucellosis: past, present and future. **Prilozi** **31:21–32.**

**-O-**

89. **O’Leary, S., Sheahan, M., & Sweeney, T.** (2006). Brucella abortus detection by PCR assay in blood, milk and lymph tissue of serologically positive cows. **Research in veterinary science, 81(2), 170-176.**
90. **Olsen, S. et Tatum, F.** (2010). Bovine brucellosis. **Vet Clin Food Anim., Vol. 26, pp. 15-27.**
91. **OIE (Office International des Épizooties).** (2017).Extraits de Santé animale mondiale. Office International des Épizooties.
92. **O.I.E.,** (2003). Caprine and ovine brucellosis.URL: [www.oie.int/eng/normes7MMANUAL/A\\_00069.htm](http://www.oie.int/eng/normes7MMANUAL/A_00069.htm).
93. **Omer, M. K., Skjerve, E., Woldehiwet, Z., &Holstad, G.** (2000). Risk factors for Brucella spp. infection in dairy cattle farms in Asmara, State of Eritrea. **Preventive Veterinary Medicine, 46(4), 257-265.**

**-P-**

94. **Perrin, J. B., Rautureau, S., Bronner, A., Hosteing, S., Jaÿ, M., Garin-Bastuji, B., & Dufour, B.** (2015). Brucellose des petits ruminants en 2014: 95 départements de France métropolitaine sont désormais indemnes. *Bull. Epid. Santé Anim. Alim*, 71, 17-21.
95. **Poester, F. P., L. Samartino and R. L. Santos** (2013). "Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock." *Rev sci tech Off intEpiz* 32(1): 105-115.
96. **Ponsard, C., Freddi, L., Ferreira-Vicente, A., Djokic, V., Jaÿ, M., Zanella, G., & Girault, G.** (2020). Brucella, un genre bactérien en expansion: nouvelles espèces, nouveaux réservoirs. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 173(1), 155-163.
97. **Puneet, V.** (2022). Brucella melitensis.

**-R-**

98. **Refai, M.** (2002). Incidence and control of brucellosis in the Near East region. *Veterinary microbiology*, 90(1-4), 81-110.

99. **Renukaradhya, G. J., Isloor, S., & Rajasekhar, M.** (2002). Epidemiology, zoonotic aspects, vaccination and control/eradication of brucellosis in India. **Veterinary microbiology, 90(1-4), 183-195.**
100. **Reviriego, F. J., Moreno, M. A., & Dominguez, L.** (2000). Risk factors for brucellosis seroprevalence of sheep and goat flocks in Spain. **Preventive Veterinary Medicine, 44(3-4), 167-173.**
101. **Rijpens, N. P., Jannes, G., Van Asbroeck, M. A. R. I. N. A., Rossau, R., & Herman, L. M.** (1996). Direct detection of *Brucella* spp. in raw milk by PCR and reverse hybridization with 16S-23S rRNA spacer probes. **Applied and Environmental Microbiology, 62(5), 1683-1688.**
102. **Roop II, R. M., et al.** (2009). Survival of the fittest: how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. **Medical microbiology and immunology. Vol. 198, pp. 221-238.**
- S-
103. **Salcedo, S. P., Marchesini, M. I., Lelouard, H., Fugier, E., Jolly, G., Balor, S., & Gorvel, J. P.** (2008). *Brucella* control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1. **PLoS Pathogens, 4(2), e21.**
104. **Salman, M.D., Meyer, M.E.** (1984). Epidemiology of bovine brucellosis in the coastal **Region of Baja California, Mexico. Prev. Vet. Med. 4, 485-502.**
105. **Samadi, A., Ababneh, M., Giadinis, N. D., & Lafi, S. Q.** (2010). Ovine and caprine brucellosis (*Brucella melitensis*) in aborted animals in Jordanian sheep and goat flocks. **Veterinary medicine international.**
106. **Saxena, N., Singh, B. B., & Saxena, H. M.** (2018). Brucellosis in sheep and goats and its serodiagnosis and epidemiology. **Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci, 7(1), 1848-1877.**
107. **Sergent, E. & Bories.,** (1908), "Étude sur la fièvre méditerranéenne dans le village de Kléber(Oran) en 1907". **Annales de l'Institut Pasteur, In " Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologie-parasitologie), 1902-1909"**, (éd Sergent, E.), pp.235-265.
108. **Sergent, E. & Bories.,** (1908), "Étude sur la fièvre méditerranéenne dans le village de Kléber (Oran) en 1907". **Annales de l'Institut Pasteur, In "Recherches expérimentales**

- sur la pathologie algérienne (microbiologie-parasitologie), 1902-1909", (éd Sergent, E.), pp.235-265.
109. **Sergent, E., Gillot, V. & Lemaire, G.** (1908), "Études sur la fièvre méditerranéennechez les chèvres algéroises en 1907". **Annales de l'Institut Pasteur In "Recherches expérimentales sur la pathologie algérienne (microbiologieparasitologie), 1902-1909"**, (éd Sergent, E.), **235-265.**
110. **Sibille, C.** (2006). Contribution à l'étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l'Arkhangai (Mongolie) (**Doctoral dissertation**).
111. **Sidhoum, N.** (2019). Enquête épidémiologique de la brucellose animale et humaine. Cas de la Wilaya de Mostaganem (**Doctoral dissertation, Thèse de doctorat, Département des Sciences Biologiques, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abdelhamid Ben Badis, Mostaganem, Algérie**).
112. **Skendros, P. ET Boura, P.** (2013) Immunity to brucellosis. **Revue scientifique et technique d'OIE. Vol. 32, pp. 137-147.**

## -T-

113. **Tegegn, A. H., Feleke, A., Adugna, W., &Melaku, S. K.** (2016).Small ruminant brucellosis and public health awareness in two districts of Afar Region, Ethiopia. **J. Vet. Sci. Technol, 7(335), 2.**
114. **Traoré, M.** (2019). Intérêt du diagnostic moléculaire des pathogènes intracellulaires: cas de la brucellose et de la toxoplasmose à Bamako (Doctoral dissertation, USTTB).
115. **Traxler, R. M., Lehman, M. W., Bosserman, E. A., Guerra, M. A., & Smith, T. L.** (2013). A literature review of laboratory-acquired brucellosis. **Journal of ClinicalMicrobiology, 51(9), 3055-3062.**
116. **Tuon, F. F., Gondolfo, R. B., &Cerchiari, N.** (2017). Human-to-human transmission of Brucella—a systematic review. **Tropical Medicine& International Health, 22(5), 539-546.**

## -V-

117. **Virginie, F.** (2014). Gestion d'un foyer de brucellose a *Brucella melitensis* dans un élevage bovin laitier de Haute-Savoie par les services vétérinaires (**Doctoral dissertation, thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, université de Lyon**).

**-W-**

118. **WHO (World Health Organisation).** (2015). Stratégies recommandées par l'OMS contre les maladies transmissibles – prévention et lutte. Organisation Mondiale De La Sante. **Département des maladies transmissibles. Prévention, lutte et éradication. 49-50.**
119. **WHO (World Health Organisation).** (2006). The control of neglected zoonotic diseases. A route to poverty alleviation. **Report of a Joint WHO/DFID-AHP Meeting with the participation of and OIE. World Health Organisation, Geneva, 20 and 21 September.**
120. **Whippel A., Levine Z., Damon-Moore L., Kahrl A., Stulberg M., Snith C.M., Scogin S.** (2000). Amicrobial diversity Resource. **The Microbial Biorealm.**
121. **Wallach, J. C., Samartino, L. E., Efron, A., & Baldi, P. C.** (1997). Human infection by *Brucella melitensis*: an outbreak attributed to contact with infected goats. **FEMS Immunology & Medical Microbiology, 19(4), 315-321.**



## Thème : Brucellose des petits ruminants

### Résumé :

La brucellose des petits ruminants est considérée comme la zoonose majeure la plus répandue dans le monde et provoque une perte économique importante. La bactérie *Brucella melitensis* est la principale cause de cette maladie.

le diagnostic de cette zoonose est basé sur des tests microbiologiques, sérologiques et moléculaires de laboratoire. La transmission de la brucellose chez l'humain est fortement liée au contact avec des animaux infectés.

La lutte et la prévention des animaux contre la brucellose concernent la protection des élevages sains et l'assainissement de ceux infectés, elle consiste une vaccination systématique associée à un dépistage et un abattage des animaux atteints une fois la prévalence abaissée.

**Mots clés :** brucellose, petites ruminants, zoonose, *Brucella melitensis*.

### Summary:

Brucellosis of small ruminants is considered to be the most widespread major zoonosis in the world and causes significant economic losses. The bacterium *Brucella melitensis* is the main cause of this disease.

The diagnosis of this zoonosis is based on microbiological, serological and molecular laboratory tests. The transmission of brucellosis in humans is strongly related to contact with infected animals.

The control and prevention of brucellosis in animals concerns the protection of healthy farms and the sanitation of those infected, it consists of a systematic vaccination associated with a detection and slaughter of the animals affected once the prevalence is reduced.

**Keywords:** brucellosis, small ruminants, zoonosis, *Brucella melitensis*.

### ملخص :

يعتبر داء البروسيلات في المجترات الصغيرة أكثر الأمراض الحيوانية المنشأ انتشاراً في العالم ويسبب خسائر اقتصادية كبيرة. تعد بكتيريا *Brucella melitensis* السبب الرئيسي لهذا المرض.

يعتمد تشخيص هذا المرض الحيواني على الاختبارات المعملية الميكروبيولوجية والمصلية والجزئية. يرتبط انتقال داء البروسيلات في الإنسان ارتباطاً وثيقاً بالاتصال بالحيوانات المصابة.

تتعلق محاربة الحيوانات ضد داء البروسيلات والوقاية منها بحماية المزارع الصحية وتطهير المزارع المصابة، وتتكون من التطعيم المنتظم المرتبط بفحص الحيوانات المصابة وذبحها بمجرد انخفاض الانتشار.

**الكلمات المفتاحية:** داء البروسيلات, المجترات الصغيرة, مرض حيواني , *Brucella melitensis*.