République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessi –Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En : Sciences biologiques
Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Par :

M. DELLOUL Rami & M. RACHEDI Mohamed Aziz

Intitulée :

Étude de l'exactitude d'une technique de diagnostic de Brucellose dans la région du Tébessa

Devant le jury :

Dr. TOUMI Nassima	MCB	Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessi Tébessa	Présidente
Dr. BENLAKEHAL Amar	MCB	Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessi Tébessa	Rapporteur
Dr. ZOUAOUI Nassim	MCB	Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessi Tébessa	Examinateur

Date de soutenance : 04 / 06 / 2025

Remerciement

Avant tout, je tiens à remercier « ALLAH », le souverain omnipotent, qui nous a donné la force et le courage nécessaires pour réaliser ce travail.

Nous remercions sincèrement :

Nous tenons à remercier tout particulièrement le **Mr. BENLAKEHAL Amar** qui a consenti à nous superviser et nous a permis de réaliser ce mémoire dans les conditions optimales. Sa vaste expérience et son apport concret ont largement contribué à la réussite de cette société, laissant une forte marque sur nous.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude envers les membres du jury, **Mm. TOUMI Nassima** et **Mr. ZOUAUI Nassim**, pour leur contribution à l'évaluation de notre travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude envers les techniciens de laboratoire qui nous ont apporté leur aide pour la réalisation de la partie pratique de notre mémoire.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à tous les professeurs qui nous ont accompagnées tout au long de notre parcours à l'Université **Echahid Larbi Tebessi - Tébessa.**

En définitive, tous ceux qui ont participé directement ou indirectement à la réalisation de ce projet, qu'ils perçoivent ces mots comme une démonstration de notre reconnaissance pour leur présence, leur engagement et l'aide précieuse qu'ils nous ont fournie tout au long de ce chemin.

Dédicace

À toi, Maman, mon roc, mon inspiration et mon soutien sans faille.
Je te dédie ce mémoire, aboutissement de nombreuses années d'efforts et de persévérance. Ton amour sans limite, ton soutien constant et ta confiance en moi m'ont donné la force d'avancer à chaque étape.

En mémoire de mon père ***Abderrazak***, Ton absence a créé un grand vide dans ma vie, cependant ton amour, tes leçons et tes principes demeurent mes guides quotidiens. Ce mémoire est consacré à toi, qui as toujours cru en moi et m'as transmis la valeur de l'éducation et de l'effort soutenu. Tes souvenirs ont été ma source d'inspiration et de motivation tout au long de ce cheminement. J'espère que ce travail est un hommage à ta personne et une preuve de ma reconnaissance pour tout ce que tu m'as offert.

*À mon frère **Iskander**, Ce mémoire est dédié à toi, mon frère, pour ton soutien indéfectible, ta patience et tes encouragements tout au long de ce parcours.*

À ma famille aimante et dévouée, qui m'a soutenu tout au long de ce parcours académique. Votre encouragement constant et votre soutien inconditionnel m'ont donné la force de persévérer. Je vous dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma gratitude.

*À mes amis et camarades de classe, qui ont partagé cette aventure avec moi. Vos encouragements, nos discussions enrichissantes et notre soutien mutuel ont rendu ce parcours plus agréable**, Aymen, Issam Islem**, **Houssam, Madoui, Zizou, Amer, Louai, Hichem, Tarek** Cette dédicace est pour vous, mes chers amis.*

À toutes les personnes qui ont participé à cette étude en tant que participants ou répondants, je vous suis reconnaissant(e) de votre contribution précieuse.

À elle qui m'a toujours soutenu, même dans mes moments de doute. Votre confiance et votre amour m'ont inspiré. Merci du fond du cœur.

Rami

Dédicace

*À mon cher père **Yacine**, l'homme qui a tout donné pour me voir réussir.*
Il s'est battu sans relâche pour m'offrir une vie paisible et les moyens de progresser. Son sacrifice, son amour et son courage Infinie sont à jamais gravés dans mon cœur.
Il est l'exemple vivant du dévouement et du courage, et je ne cesserai jamais de lui être reconnaissant pour chaque effort invisible qu'il a fait dans l'ombre, uniquement pour mon bien.
À ma chère mère, mon pilier inébranlable,
qui m'a accompagné à chaque étape avec un amour Inestimable, une douceur infinie et un soutien constant. Vous êtes la lumière de mon chemin.
Son amour pur et sa présence apaisante ont été mon refuge dans les moments difficiles. Sa force Silencieuse a guidé chacun de mes pas.
À ma sœur adorée, un exemple que j'ai suivi avec admiration. C'est elle qui a ouvert la voie, et je n'ai fait que marcher dans ses pas. Qu'Allah lui accorde la paix, la santé et une famille heureuse.
*Et à mon frère **Ahmed**, mon véritable ami et soutien, que ce soit à la maison ou à l'extérieur. Celui qui m'a toujours fortifié et ne cesse de le faire. Mon frère, mon homie, mon roc. Je te remercie pour ta présence, ton écoute et ta loyauté.*
À mes tantes, oncles et toute ma famille, je vous porte un amour immense. Merci pour votre affection et votre présence.

À mon binôme, avec qui j'ai partagé les hauts et les bas de ce chemin.

Et enfin, à mes amis, merci pour les sourires, le soutien et les moments inoubliables.

Mohamed Aziz

ملخص

داء البروسيلات هو مرض بكتيري معدٍ يصنف كمرض حيواني المنشأ رئيسي في جميع أنحاء العالم. في الطب البيطري، في غياب علامات سريرية محددة، فإن الاختبارات المصلية الموثوقة ضرورية لإجراء تشخيص دقيق. من هذا المنطلق، أُجريت دراسة مقطعية بين أكتوبر 2024 وأبريل 2025 في ولاية تبسة، شملت 113 عينة مصل مأخوذة من المجترات الصغيرة، بهدف دراسة دقة بروتوكول اختبار روز بنغال المعدل(TRBm) ، من خلال مقارنة نتائجه بنتائج البروتوكول القياسي واختبار رايت عبر استخدام نماذج تحليل الطبقة الكامنة البايبسية. تُظهر هذه النماذج أن معدل الانتشار الحقيقي هو 36.9 % (95% CI: 22.8 - 52.9)؛ وتكشف النتائج التي تم الحصول عليها أن بروتوكول TRBm لديه أفضل قيمة حساسية (96.4%)، بينما يتمتع بروتوكول TRBs بأفضل قيمة خصوصية (99.1%). وفي الختام، يوصى باستخدام اختبار الحمى المالطية كأداة مفضلة لتحديد أكبر عدد ممكن من حالات الإصابة بداء البروسيلات، خاصة في حالات ارتفاع معدل انتشار المرض؛ ومن ناحية أخرى، فإن اختبار الحمى المالطية مناسب بشكل خاص في السياقات التي يكون فيها المرض منخفض الانتشار .

الكلمات المفتاحية: الحمى المالطية، روز بنغال، الانتشار، تبسة، المصل

Résumé

La brucellose est une maladie infectieuse d'origine bactérienne classée parmi les zoonoses majeures à l'échelle mondiale. En médecine vétérinaire, en l'absence de signes cliniques spécifiques, le recours à des tests sérologiques fiables est essentiel pour établir un diagnostic précis. Dans cette optique, une étude transversale a été menée entre **Octobre 2024** et **Avril 2025** dans la wilaya de **Tébessa**, portant sur **113** échantillons de sérum prélevés chez les petits ruminants, dans le but d'étudier l'exactitude d'un protocole modifié de test de Rose bengale (**TRBm**), en comparant ses résultats avec celle du protocole standard et celle du test Wright via l'utilisation des modèles d'analyse bayésienne à classes latentes. Ces modèles montrent que le taux de prévalence réelle est de **36,9 %** (IC 95 % : 22,8 – 52,9) ; ainsi, les résultats obtenus révèlent que le TRBm a la meilleure valeur de sensibilité (**96,4 %**), alors que le TRBs présente la meilleure valeur de spécificité **(99,1 %)**. En conclusion ; le TRBm est recommandé comme un instrument privilégié pour l'identification d'un nombre maximal de cas de brucellose, surtout dans les situations d'enzootie élevée ; en revanche, le **TRBs** rend particulièrement approprié dans les contextes où la maladie a une prévalence faible.

Mots clés : Brucellose, Rose Bengale, Prévalence, Tébessa, Sérum.

Abstract

Brucellosis is a bacterial infectious disease classified as a major zoonosis worldwide. In veterinary medicine, in the absence of specific clinical signs, reliable serological tests are essential for making an accurate diagnosis. With this in mind, a cross-sectional study was conducted between October 2024 and April 2025 in the wilaya of Tébessa, involving 113 serum samples taken from small ruminants, with the aim of studying the accuracy of a modified Rose Bengal test protocol (TRBm), by comparing its results with those of the standard protocol and the Wright test via the use of Bayesian latent class analysis models. These models show that the true prevalence rate is 36.9% (95% CI: 22.8 - 52.9); the results obtained reveal that the TRBm has the best sensitivity value (96.4%), while the TRBs has the best specificity value (99.1%). In conclusion, the TRBm is recommended as the preferred tool for identifying the maximum number of cases of brucellosis, especially in situations of high enzootic disease; on the other hand, the TRBs is particularly appropriate in contexts where the disease has a low prevalence.

Key words: Brucellosis, Rose Bengale, Prevalence, Tebessa, Serum.

Liste des tableaux

Tableau 1. Espèces de *Brucella* et leurs hôtes de préférence (**Garin-Bastuji *et al*. 2014, OIE 2016**) 8
Tableau 2. Principales méthodes de diagnostic sérologique de la brucellose chez les ruminants (**OIE 2016)**) 30
Tableau 3. Fiabilité des épreuves de diagnostic de la brucellose animale (**Ganière, 1990**)..... 31
Tableau 4. Combinaison des résultats croisés du TRBs, TRBm et SAW 50
Tableau 5. Paramètres déterminés par le modèle d'analyse de classes latentes à l'aide des méthodes bayésiennes. 51
Tableau 6. Combinaison des résultats croisés du TRBs et TRBm 52
Tableau 7. Paramètres déterminés par le modèle d'analyse de classes latentes à l'aide des méthodes bayésiennes. 52
Tableau 8. Distribution des cas selon l'espèces..... **Erreur ! Signet non défini.**
Tableau 9. Distribution des cas selon l'avortement 54

Liste des figures

Figure 1. Dispersion des espèces de Brucella selon leur mammifère hôte préféré (**Moreno., 2014**). 5
Figure 2. Images au microscope électronique à balayage du biofilm de l'isolat A3313 de la souche Brucella abortus. Grossissements, (A) x1 500 et (B) x4 000. (**Tang et al.,2019**). 6
Figure 3. Incidence mondiale de la brucellose humaine (**Pappas et al., 2006**)..... 11
Figure 4. Brucella : Réservoirs et niches chez les animaux et les humains (**Gabriela González-Espinoza et al., 2021**) 13
Figure 5. Transmission de la brucellose à l'homme (**Sandip, 2021**)..... 17
Figure 6. Trafic intracellulaire des Brucella dans la cellule hôte (**Atluri et al., 2011, De Figueiredo et al., 2015**)..... 21
Figure 7. Carte du découpage administratif de la-wilaya de Tébessa (**Hana Medaregnarou Boudir,2012**) 36
Figure 8. Sérum des echantillons (**Photo personnel.,2025**). 37
Figure 9. Réactif de Rose Bengal (**Photo personnel.,2025**). 39
Figure 10. Réactif de Wright (**Photo personnel.,2025**). ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 11. Etapes de la méthode qualitatif (**Photo personnel.,2025**). 41
Figure 12. Résultat Négatif, après 4min d'agitation (Absence d'agglutination) (**Photo personnel.,2025**)..... **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 13. Résultat Positif, après 4min d'agitation (Présence d'agglutination) (**Photo personnel.,2025**)..... **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 14. Arbre décisionnel des résultats en class latente..... 45
Figure 15. Taux de séroprévalence apparente..... 49
Figure 16. Distribution des cas selon l'espèces 53
Figure 17. Distribution des cas selon l'avortement..... 54

Liste des abréviations

ARN	Acide Ribonucléique
B	*Brucella*
BCV	Vacuole Contenant *Brucella*
CD4+	Cluster de différenciation 4
EAT	Épreuve à 1'antigène tamponné
ELISA	Enzyme Linked-Immunosorbent Assay
IFN-γ	Interféron gamma
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
LPS	Lipopolysaccharide
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Prévalence apparente
PCR	Réaction de Polymérisation en Chaine
RB	Rose Bengale
RFC	Réaction de fixation du complément
R-LPS	Lipopolysaccharide Rugueux
SAW	Séroagglutination lente de Wight
Se	Sensibilité
S-LPS	Lipopolysaccharide Lisse
Sp	Spécificité
Spp	Plusieurs espèces
Th1	T helper de type 1
TRBm	Test Rose Bengal modifié
TRBs	Test Rose Bengal standard
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Table des matières

Remérceiment

Dédicace

ملخص

Abstract

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Partie bibliographique

1. Historique 3
2. Définition 3
3. Etiologie 4
   - 3.1 Taxonomie 4
   - 3.1. Caractéristiques 4
     - 3.1.1. Caractéristiques bactériologique 4
     - 3.1.2. Caractéristiques morphologique 5
     - 3.1.3. Caractères génomiques 6
     - 3.1.4. Caractères antigéniques 6
     - 3.1.5. Caractères biochimiques 7
   - 3.2. Étude biologique de *Brucella* 8
     - 3.2.1. Résistance de *Brucella* dans le milieu extérieur 8
     - 3.2.2. Résistance aux agents physiques 9
     - 3.2.3. Résistance aux agents chimiques 9
     - 3.2.4. Résistance aux antibiotiques 9
   - 3.3. Facteurs de virulence 10
4. Epidémiologie 10
   - 4.1. État actuel de la brucellose 10
     - 4.1.1. État actuel de la brucellose à l'échelle mondiale 10
     - 4.1.2. La brucellose en Algérie : une menace persistante et complexe 11
   - 4.2. Les espèces sensibles à la brucellose 12

4.2.1. Réservoirs animaux de la brucellose 12
4.3. Porte d'entrée de l'infection 13
4.3.1. La voie digestive 13
4.3.2. La voie cutanéomuqueuse 14
4.3.3. La voie respiratoire 14
4.4. Sources D'infection 15
4.5. Mode de contamination 15
4.6. Mode de transmission 16
4.6.1. Chez les ruminants 16
4.6.2. Chez l'être humain on distingue 4 modes de transmission : 16
4.7. Facteurs de risque 17
4.7.1. Éléments associés aux animaux 17
4.7.2. Facteurs liés à l'élevage 18
4.7.3. Facteurs liés aux pratiques humaines 18
4.8. L'Impact Socio-Économique de la Brucellose en Algérie 19
4.8.1. Impact Économique 19
4.8.2. Impact Sanitaire et Social 19
5. Pouvoir pathogène 20
5.1. Étude symptomatologique 22
5.1.1. Symptômes chez l'être humain 22
5.1.2. Chez les ruminants 22
5.2. Lésion tissulaire 23
6. Caractéristiques de la réaction immunitaire face à *Brucella* 23
6.1. Réponse immunitaire innée 24
6.2. Réponse immunitaire adaptative 24
6.3. Implications pour la gestion des maladies 24
7. Diagnostic 24
7.1. Diagnostic direct 24
7.1.1. Diagnostic clinique 24
7.1.2. Diagnostic bactériologique 25
7.1.3. Diagnostic moléculaire (PCR) 25
7.2. Diagnostic indirect 25

7.2.1. Diagnostic sérologique 25
7.2.2. Le test de Wright 26
7.2.3. Epreuve à L'antigène Tamponné (E.A.T) ou le test au Rose Bengale (RB) 26
7.2.4. Réaction de fixation du complément (R.F.C) 27
7.2.5. Technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) 27
7.2.6. Réaction d'immunofluorescence 28
7.2.7. Réaction d'hypersensibilité retardée ou Intradermoréaction à la mélitine 28
7.3. Diagnostic allergique 28
8. Prophylaxie 29
8.1. La prophylaxie sanitaire 29
8.2. Prophylaxie médicale 32
8.3. Vaccination 32
1 Matériels et Méthodes 35
1.1. Présentation générale de la région d'étude 35
1.2. Échantillonnage et prélèvements sanguins 35
1.2.1. Élaboration de l'étude et animaux utilisés 35
1.3. Tests sérologiques 37
1.3.1. Réactifs 37
1.3.2. Mode opératoire 40
1.3.3. Interprétation et lecture des résultats : 42
1.4. Organisation, présentation graphique et analyse des données 43
1.4.1. Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance 43
1.5. Analyse statistique concernant les facteurs de risque 43
1.6. Estimation de la prévalence réelle, paramètres intrinsèques et extrinsèques du tests utilisés 43
1.6.1. En utilisant les résultats de deux tests dans deux populations 45
1.6.2. En utilisant trois tests dans une population 46
1.6.3. Calcul des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) 48
1. Résultats 49
1.1 Taux de séroprévalence apparente 49
1.2 Résultats du modèle d'analyse des classes latentes 49
1.2.1 En utilisant les résultats de trois tests sérologiques dans une seule population 49
1.2.2 En utilisant les résultats de deux tests sérologiques dans deux populations 51

1.3 Distribution des résultats en fonction des facteurs de risque 53
1.3.1 Distribution des résultats selon l'espèces 53
1.3.2 Distribution des résultats selon la présence de l'avortement 54
2. Discussion 56
Conclusion
Références Bibliographiques



Introduction

Introduction

Dans un cadre de globalisation des transactions et d'accroissement de la mobilité entre les espèces animales et humaines, certaines pathologies infectieuses prennent une importance spécifique à cause de leur capacité à se propager d'une espèce à l'autre. Comme c'est le cas pour les zoonoses, qui comptent pour près de **75 %** des maladies infectieuses émergentes repérées au cours des dernières décennies **(Cutler *et al*., 2010)**. La brucellose figure parmi ces maladies qui représentent une question de santé publique majeure, surtout dans les pays en développement et les zones où l'élevage est particulièrement actif **(Pappas *et al*., 2006).**

La brucellose est une maladie bactérienne causée par différentes espèces de *Brucella ; B. melitensis, B. abortus* et *B. suis* qui infectent respectivement les petits ruminants, les vaches et les porcs **(Franco *et al*., 2007)**. L'infection chez l'homme se produit en ingérant des produits d'origine animale contaminés, tels que le lait non pasteurisé, ou en étant en contact direct avec des animaux infectés. Selon (**Dean *et al*., 2012)**, les groupes les plus à risque comprennent les éleveurs, les vétérinaires et le personnel des abattoirs.

La détection de la brucellose s'effectue principalement par des tests sérologiques, étant donné que la culture de l'agent pathogène est ardue. Le test de Rose Bengale est efficace et rapide, idéal pour les régions rurales, cependant il peut présenter un manque de spécificité en raison de réactions croisées. Pour sa part, le test de Wright offre une spécificité accrue grâce à la séroagglutination lente, mais il peut produire des résultats faussement négatifs chez les individus en phase d'infection précoce ou présentant une immunodépression **(Al Dahouk *et al*., 2003).**

En Algérie, la brucellose animale est répertoriée parmi les maladies devant être signalées. Elle présente une endémie marquée dans diverses régions, y compris les Hauts Plateaux et les zones steppiques **(Kardjadj, 2017).** Un certain nombre d'études ont été réalisées pour déterminer la séroprévalence chez les animaux et identifier les souches en circulation **(Benkirane *et al*., 2020).**

Dans ce contexte, notre étude suggère un protocole modifié du test Rose Bengale afin d'améliorer ses paramètres intrinsèques (sensibilité et spécificité) et de réduire les résultats faussement positives ou négatives. Elle a aussi pour but d'examiner les liens possibles entre le statut de séropositivité et certains facteurs de risque putatifs au sein de la population animale ciblée.



Partie Bibliographique

1. Historique

La brucellose est une maladie zoonotique bactérienne provoquée par des bactéries appartenant au genre *Brucella*. La première description de cette maladie remonte à 1859 et est l'œuvre du médecin britannique David Bruce. C'est lui qui a isolé la *Brucella melitensis* à partir de patients souffrant de fièvre récurrente à Malte.

Toutefois, des signes de brucellose ont été identifiés depuis l'époque antique : des marques ont été découvertes sur des squelettes humains de l'Âge du Bronze, et des descriptions médicales correspondantes sont présentes dans les écrits d'Hippocrate.

L'infection humaine survient principalement par la consommation de produits laitiers non pasteurisés ou par interaction avec des animaux contaminés, notamment les bovins, les moutons et les chèvres.

La brucellose a été reconnue comme une question de santé publique majeure à la fin du 19 e siècle et au commencement du 20 e siècle, surtout parmi les vétérinaires, les agriculteurs et les soldats déployés dans les zones où la maladie est endémique.

L'instauration de programmes de contrôle, comme la pasteurisation du lait et la vaccination des animaux, a contribué à diminuer sa fréquence dans plusieurs nations développées. Néanmoins, elle demeure endémique dans diverses zones d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie (**Pappas *et al.*, 2006**).

2. Définition

La brucellose, également connue sous le nom de fièvre de Malte, est une affection animale qui peut être transmise à l'homme (zoonose). Elle est causée par des bactéries de la famille *Brucella.*

Cette maladie infectieuse transmise par des bactéries est étendue mondialement et peut toucher l'Homme tout autant que la majorité des espèces de mammifères, y compris les ruminants, qu'ils soient domestiques ou sauvages, sans oublier les suidés (porcs et sangliers).

En règle générale, la brucellose, est une affection considérée comme infectieuse et inscrite sur la liste unique des maladies animales graves de l'Organisation mondiale de la santé animale (**Adamou, 2014**).

3. Etiologie

3.1 Taxonomie

Le genre *Brucella* est classé dans les *Protéobactéries* alpha-2, aux côtés des genres bactériens *Ochrobactrum*, *Agrobacterium*, *Bartonella* et *Rickettsia*, qui font tous partie de l'ordre *Rhizobiales* et de la famille des *Brucellaceae* (**Yanagi & Yamasato, 1993**).

D'après leur séquence d'ARNr 16S, ces organismes forment un groupe monophylétique dont le genre le plus étroitement lié phylogénétiquement est Ochrobactrum. Ce groupe englobe des espèces saprophytes, dont certaines peuvent agir comme des pathogènes opportunistes chez l'humain (**Kampfer *et al*., 2007), (Scholz *et al*., 2008**).

Lors de l'élaboration et de l'évaluation des tests sérologiques et moléculaires pour le diagnostic de la brucellose, il est crucial de tenir compte de cette proximité.

À l'heure actuelle, on reconnaît 12 espèces distinctes **(Fig. 1)** :

- Six espèces « traditionnelles » : *B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. ovis, B. canis et B. neotomae.*
- Les espèces qui ont été identifiées plus récemment : *B. microti, B. ceti, B. pinnipedialis, B. inopinata, B. vulpis, et B. papionis.*

Le nom d'espèce est lié à l'espèce animale à partir de laquelle la bactérie a été isolée la première fois. Cela correspond parfois à son hôte préférentiel, c'est à dire l'espèce chez qui elle est majoritairement isolée.

3.1.Caractéristiques

3.1.1. Caractéristiques bactériologique

Elles ne sont ni sporulées, ni encapsulées. Les *Brucella* sont des organismes facultativement intracellulaires/extracellulaires : elles se reproduisent à l'intérieur de cellules phagocytaires (comme les macrophages et les cellules dendritiques) ainsi que dans des cellules non phagocytaires (telles que les cellules trophoblastiques).

Les bactéries appartenant au genre *Brucella* ont la capacité de synthétiser la catalase, le cytochrome oxydase et la nitrite réductase.

La majorité des espèces ont la capacité de réaliser l'hydrolyse de l'urée (**Scholz *et al*, 2018**). Elles germent en 3-4 jours sur des milieux à base de gélatine à 37°C, qu'ils soient aérobies ou enrichis.

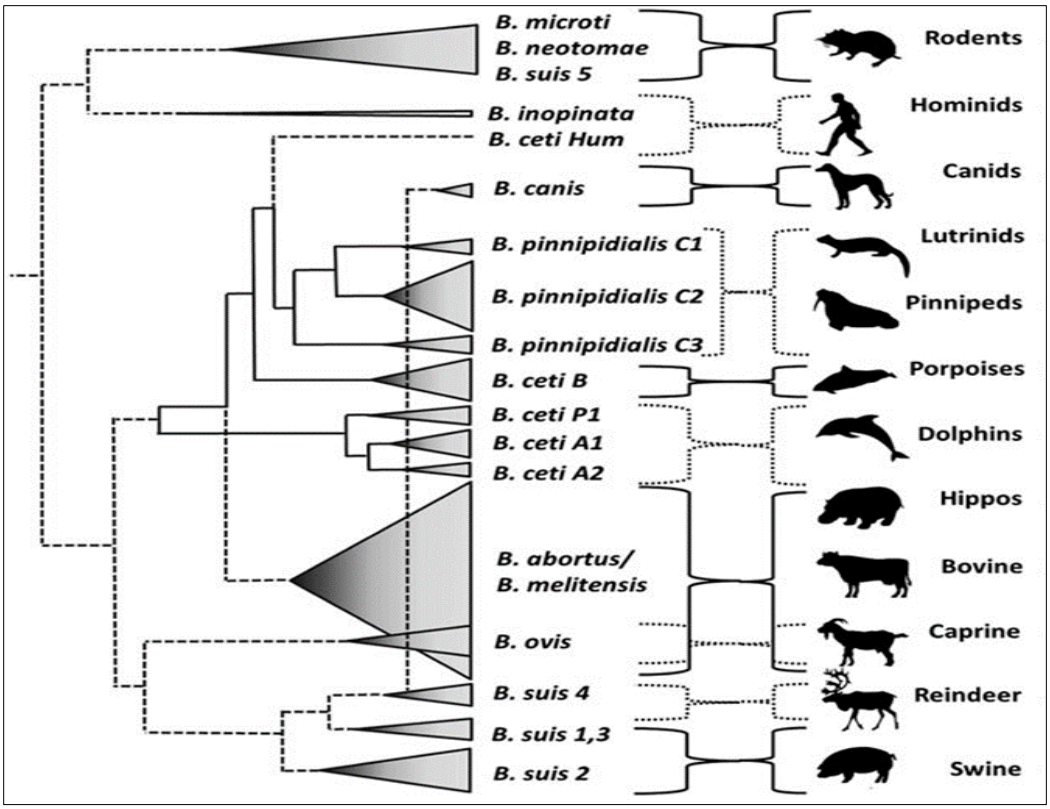


Figure 1 : Dispersion des espèces de *Brucella* selon leur mammifère hôte préféré (**Moreno., 2014**).

3.1.2. Caractéristiques morphologique

Les *Brucella* sont des bactéries aérobies, catalase et oxydase positives (**Murray *et al.*, 1999**). Ce sont de petits coccobacilles à Gram négatif qui mesurent entre 0,6 et 1,5 Mm de longueur pour 0,5 à 0,7 Mm de diamètre.

Ces bactéries ont besoin d'un environnement riche en sang pour se développer. Certaines souches peuvent croître dans une atmosphère contenant entre 5 et 10% de CO2. Leur température idéale de croissance est de 34°C. L'isolement des *Brucella* demande un temps d'incubation spécifique.

L'utilisation de systèmes automatisés pour les hémocultures peut réduire cette durée à moins de cinq jours (**Clin,1999**).

Le génome de la *brucella* est unique car il est composé de deux réplicons circulaires, une structure que l'on retrouve chez toutes les espèces. Ainsi, les *brucelles* ne contiennent pas de plasmide (**Del Vecchio *et al*., 2002**).

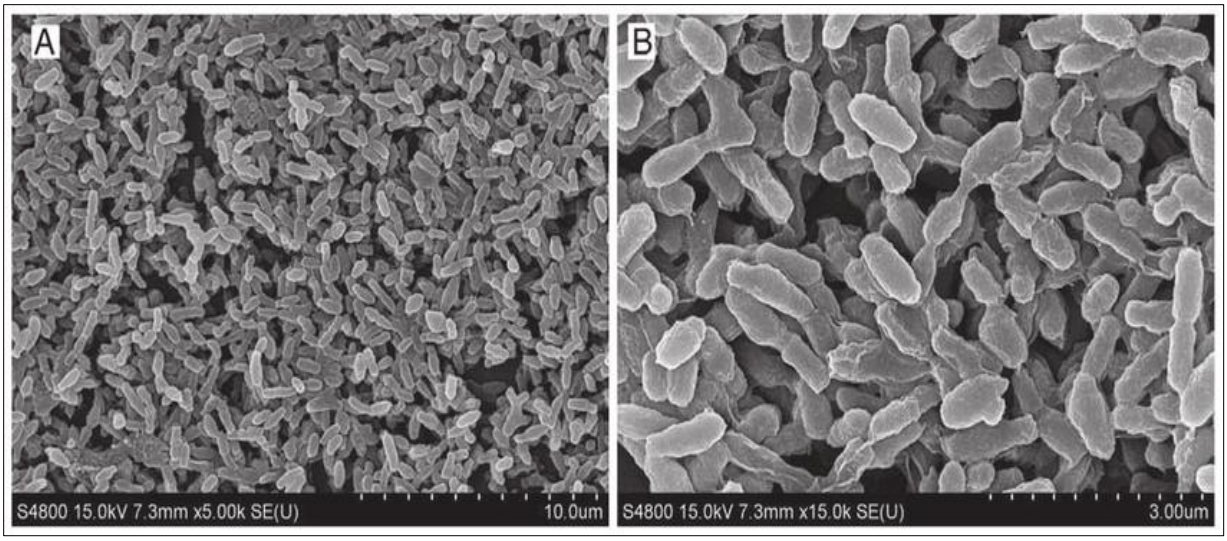


Figure 2 : Images au microscope électronique à balayage du biofilm de l'isolat A3313 de la souche *Brucella abortus*. Grossissements, (A) x1 500 et (B) x4 000. (**Tang *et al*.,2019**).

3.1.3. Caractères génomiques

Le génome des espèces décrites de *Brucella* spp, comprend deux chromosomes circulaires, à l'exception de *B. suis biovar* 3 qui ne dispose que d'un seul chromosome. On a réussi à isoler des bactériophages de *Brucella* (**Corbel, 1987**), cependant, aucun plasmide ni phage lysogénique n'a été détecté.

Le génome a une taille approximative de 3,29 Mb, dont 2,11 Mb et 1,18 Mb pour le chromosome I et le chromosome II respectivement (**DelVecchio *et al*., 2002), (Paulsen *et al*., 2002), (Halling *et al*., 2005**).

3.1.4. Caractères antigéniques

3.1.4.1.Les antigènes de surface

Le lipopolysaccharide (LPS) est le principal antigène de surface des *Brucella*, jouant un rôle clé dans leur identification sérologique. Il comprend les antigènes A et M, présents chez les espèces en phase lisse (*B. melitensis, B. abortus, B. suis*) avec une répartition variable :

- L'antigène A est majoritaire dans certains biotypes de *B. abortus*.
- L'antigène M prédomine dans *B. melitensis*.
- *B. suis* possède les deux antigènes en proportions intermédiaires.

Un sérum anti-*Brucella* peut agglutiner toutes les souches de ces espèces. Toutefois, des sérums spécifiques, anti-A et anti-M, peuvent être obtenus par absorption croisée avec des

bactéries correspondantes. Ainsi, le sérum anti-A agglutine uniquement *B. abortus*, tandis que le sérum anti-M agglutine uniquement *B. melitensis*. Cependant, certains biotypes ne suivent pas ce modèle.

Les antigènes A et M sont associés à un complexe LPS-protéine de haut poids moléculaire, absent des souches rugueuses (R). De nombreuses études ont élucidé sa composition chimique.

Par ailleurs, le polysaccharide B, bien que lié à la paroi bactérienne, ne participe pas à l'agglutination mais précipite dans un milieu contenant l'anti-sérum. Il est commun à toutes les espèces de *Brucella* (formes S et R) et est reconnu par les sérums d'animaux infectés, mais non par ceux des animaux vaccinés.

3.1.4.2.Les antigènes à l'intérieur des cellules

Des recherches récentes ont démontré que l'extrémité des O-polysaccharides de *Brucella* représente un épitope immunodominant, ayant un rôle crucial dans la reconnaissance antigénique et l'élaboration de nouveaux instruments diagnostiques plus précis (**Duncombe *et al.*, 2022**).

Il est donc crucial d'avoir une connaissance approfondie des antigènes de *Brucella*, qu'ils soient à l'extérieur ou à l'intérieur des cellules, pour perfectionner les approches diagnostiques et thérapeutiques contre cette zoonose persistante.

3.1.5. Caractères biochimiques

Les *Brucella* sont des organismes aérobies stricts, catalase positives, et elles réagissent généralement positivement à l'oxydase. La production de l'H2S et l'activité uréasique diffèrent en fonction des espèces.

L'emploi des glucides est progressif et l'acidification n'a généralement pas lieu dans les milieux de culture couramment utilisés, car ceux-ci sont alcalinisés en particulier par la production de l'ammoniac.

On distingue quatre catégories de bactériophages qui agissent sur les *Brucella* en phase S, parmi lesquels se trouvent le phage Tbilissi, qui est actif sur *B. abortus*, et le phage Berkeley, qui cible *B. melitensis*. On a récemment identifié un cinquième groupe actif parmi les souches de Brucella en phase R (**Freney *et al.*, 2000**).

Tableau 1 : Espèces de *Brucella* et leurs hôtes de préférence (**Garin-Bastuji *et al*. 2014, OIE 2016**)

Espèce de *Brucella*	Espèce animale majoritaire (*hôte préférentiel)	Pathogénicité pour l'Homme
***B. abortus* biovar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9**	Bovin domestique* (*Bos taurus*), buffle* (*Bubalus bubalis*), bison* (*Bison spp*.), yak (*Bos grunniens*), élan (*Cervus canadensis*), chameau (*Camelus spp.)*	Modérée
***B. melitensis* biovar 1, 2, 3**	Ovin* (*Ovis spp*.) et caprin* (*Capra spp.*), bovin, chamois (*Rupicapra rupicapra*), bouquetins (*Capra ibex*), chameau	Forte
***B. suis* biovar 1, 2, 3, 4, 5**	**Biovar 1 et 3 :** porc domestique* (*Sus scrofa domesticus*) et sauvage* (*Sus scrofa*). **Biovar 2 :** sanglier* (*Sus scrofa*), lièvre* (*L. europaeus*) **Biovar 4 :** caribou* et renne* (*Rangifer tarandus*) **Biovar 5 :** rongeurs sauvages*	Biovar 1, 3, 5 : forte Biovar 2 : très faible Biovar 4 : modérée
B. ovis	Ovin*,	Nulle
B. canis	Chien* (*Canis lupus familiaris*)	Faible
B. neotomae	Rat du désert (*Neotoma lepida*)	Inconnue
B. microti	Campagnol (*Microtus arvalis*)	Inconnue
B. ceti*, *B. pinnipedialis	Cétacés* et pinnipèdes* resp.	Faible
B. vulpis	Renard roux (*Vulpes vulpes*)	Inconnue
B. papionis	Babouin (*Papio spp*.)	Inconnue
B. inopinata	Humain, grenouilles	Inconnue

3.2.Étude biologique de *Brucella*

3.2.1. Résistance de *Brucella* dans le milieu extérieur

Les *Brucella* peuvent persister de plusieurs semaines à plusieurs mois dans des substances virulentes ainsi que dans l'environnement (matériaux, pâturage, source d'eau, lisier).

3.2.2. Résistance aux agents physiques

Elle est suffisamment robuste face à différents agents externes, sauf pour la lumière solaire directe et la chaleur dépassant 55°C. Les *brucellas* montrent une bonne résistance à la dessiccation (environnement riche en protéines, poussières, sol) et peuvent survivre à des températures basses, y compris au gel.

La lumière du soleil a un effet stérilisant rapide, et la chaleur est très efficace : elle élimine les agents pathogènes en deux heures à 55°C, en 10 à 15 minutes à 60°C. Cependant, le froid et l'humidité prolongent la durée de conservation des exsudats et des agents virulents, même s'ils restent en dehors de l'organisme.

3.2.3. Résistance aux agents chimiques

La majorité des désinfectants montrent une efficacité sur des suspensions aqueuses de *brucella*. Hormis les ammoniums quaternaires utilisés pour la décontamination de la peau, les désinfectants courants sont efficaces.

Les solutions de phénol substitué sont les plus performantes, suivies dans une moindre mesure par les solutions diluées d'hypochlorite, l'éthanol, l'isopropanol ou les iodophores. Un pH faible facilite également leur inactivation : la fermentation est suffisante pour éliminer les brucellas dans les produits laitiers ; cependant, on considère qu'une période de maturation d'au moins trois mois est indispensable pour garantir l'absence totale de risque de persistance de ces bactéries dans un fromage non cuit. (**Ganiere,1980**).

3.2.4. Résistance aux antibiotiques

En laboratoire, les *Brucellas* réagissent positivement à certaines bêta-lactamines : les pénicillines de type A, les céphalosporines de troisième génération (comme le céfotaxime et la ceftriaxone) ainsi que l'imipénème. Les macrolides possèdent une activité modérée, l'azithromycine étant la plus performante dans ce groupe. Le chloramphénicol a une faible activité.

L'activité du cotrimoxazole peut varier selon les souches examinées. Il est prouvé que la rifampicine a une activité bactéricide contre les *Brucella* et que ses associations thérapeutiques surpassent la monothérapie. Par conséquent, contrairement à la rifampicine, l'activité intracellulaire de la streptomycine est moins importante comparée à son activité en dehors des cellules.

Effectivement, la résistance développée contre ces antibiotiques est peu fréquente en cabinet. Pour conclure, malgré son efficacité démontrée in vitro, la fluoroquinolone n'a pas d'activité in vivo en monothérapie (**Maurin, 2005**).

3.3. Facteurs de virulence

Les bactéries du genre *Brucella* ne possèdent pas de facteurs traditionnellement associés à la virulence tels que les capsules, plasmides, formes résistantes, pili et exotoxines. Cependant, ces bactéries peuvent infiltrer et se multiplier au sein des cellules de l'hôte en s'ajustant à un environnement déficient en nutriments et en oxygène, à un pH acide, tout en esquivant le système immunitaire de l'hôte.

On désigne généralement comme « facteurs de virulence » chez *Brucella* les éléments de l'enveloppe cellulaire, les systèmes de sécrétion, les systèmes de régulation, les transporteurs et les effecteurs. Plus précisément, cela inclut : le lipopolysaccharide (LPS), les cycliques Bêta-1,2-glucanes (CβG), le système à deux composants BvrR/BvrS, le système de sécrétion de type 4 T4SS VirB ainsi que certaines protéines membranaires externes.

Le LPS est le principal élément antigénique, qui constitue un composant clé de la membrane externe des bactéries Gram négative. Ce dernier est composé du lipide A, d'un oligosaccharide central et de l'antigène O (une chaîne polysaccharidique) (**Lapaque *et al.*, 2005**). Selon (**Seleem *et al.*, 2008**), le LPS chez les espèces rugueuses est dépourvu de chaîne O-polysaccharides (R-LPS).

4. Epidémiologie

4.1.État actuel de la brucellose

4.1.1. État actuel de la brucellose à l'échelle mondiale

La brucellose reste une maladie endémique dans de nombreux pays, en particulier dans les régions à ressources limitées.

Malgré la reconnaissance de son impact zoonotique, le nombre exact de cas humains annuels demeure incertain en raison du manque de données complètes et représentatives. Les tentatives précédentes pour quantifier cette incidence se sont heurtées à l'insuffisance de preuves documentées ou à l'impossibilité d'obtenir une estimation précise à partir des publications scientifiques disponibles.

Les cas déclarés aux institutions de santé publique internationales ne permettent pas d'évaluer pleinement l'ampleur de la maladie, en raison d'un déficit de représentation géographique.

Pour combler cette lacune, une approche combinant les données de la WOAH et de la Banque mondiale a été utilisée afin d'identifier les populations humaines à risque et d'estimer l'incidence régionale et mondiale de la brucellose humaine.

L'analyse a reposé sur trois méthodes statistiques : l'interpolation par moyenne pondérée, le bootstrap resampling et la modélisation bayésienne hiérarchique. Les résultats obtenus suggèrent que la gravité et l'ampleur de la brucellose humaine ont été largement sous-estimées, soulignant la nécessité d'une meilleure surveillance et de stratégies renforcées de contrôle et de prévention.

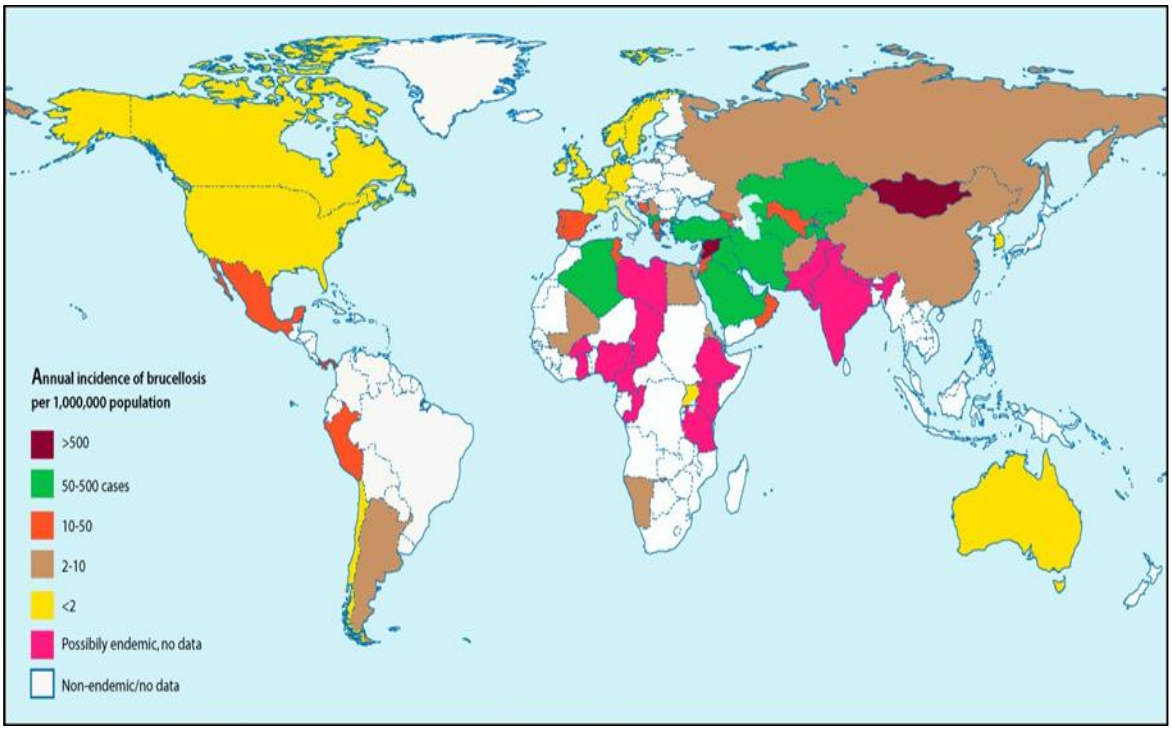


Figure 3 : Incidence mondiale de la brucellose humaine (**Pappas *et al.*, 2006**)

4.1.2. La brucellose en Algérie : une menace persistante et complexe

Malgré les efforts de contrôle mis en place, la brucellose des petits ruminants continue d'être un enjeu de santé prépondérant en Algérie. L'affection persiste toujours dans les exploitations agricoles, présentant des variations de fréquence selon les régions. L'augmentation du nombre d'avortements chez les animaux et chez l'homme indique une continuité de la propagation de la

bactérie. Des recherches récentes ont souligné l'importance d'améliorer le suivi de la maladie, en particulier dans les populations suspectes et durant la période post-natale des animaux.

Une recherche effectuée dans les zones de Médéa et Sidi Bel-Abbés a révélé une prévalence élevée de la brucellose, mettant ainsi en avant l'importance du test sérologique du lait comme méthode complémentaire de diagnostic.

La découverte de la bactérie dans le lait suscite une inquiétude particulière, du fait du danger qu'elle représente pour l'homme via la consommation de produits laitiers non pasteurisés.

4.2.Les espèces sensibles à la brucellose

Variété des espèces de *Brucella* et leur tropisme :

Il existe une douzaine d'espèces au sein du genre *Brucella*, dont certaines peuvent être nuisibles pour l'être humain. Les bactéries les plus souvent associées aux infections chez l'homme sont *B. melitensis, B. abortus, B. suis et B. canis*. Tous ces espèces sont liées à des animaux qui vivent en étroite relation avec l'homme, comme les animaux de ferme, le gibier et les chiens.

Il convient de souligner que des variétés atypiques de *Brucella*, comme *B. inopinata* et certaines encore non identifiées, ont été détectées chez différents animaux ainsi que dans quelques cas d'infections humaines rares. Ces souches inhabituelles peuvent présenter des difficultés diagnostiques, étant donné que les tests classiques de bactériologie et de sérologie ne garantissent pas toujours leur identification, ce qui pourrait mener à une minimisation de leur importance.

4.2.1. Réservoirs animaux de la brucellose

La brucellose est une zoonose, signifiant qu'elle est une maladie qui peut se transmettre des animaux à l'homme. La bactérie *Brucella* trouve principalement son réservoir chez les animaux **(Fig.4).** Plusieurs espèces animales peuvent être sujettes à l'infection, y compris :

- **Animaux de ferme :** Bétail, moutons, porcs, chèvres, chiens.
- **Faune sauvage :** Sangliers, coyotes, cerfs, caribous, élans, camélidés et mammifères marins (cétacés et pinnipèdes).

Il a été signalé, de manière moins fréquente, des infections chez les batraciens, les poissons et les reptiles, impliquant des espèces spécifiques de *Brucella* pour ces groupes.

- L'homme est un hôte fortuit dans le cycle de transmission de la brucellose.

- La transmission d'homme à homme est extrêmement rare.

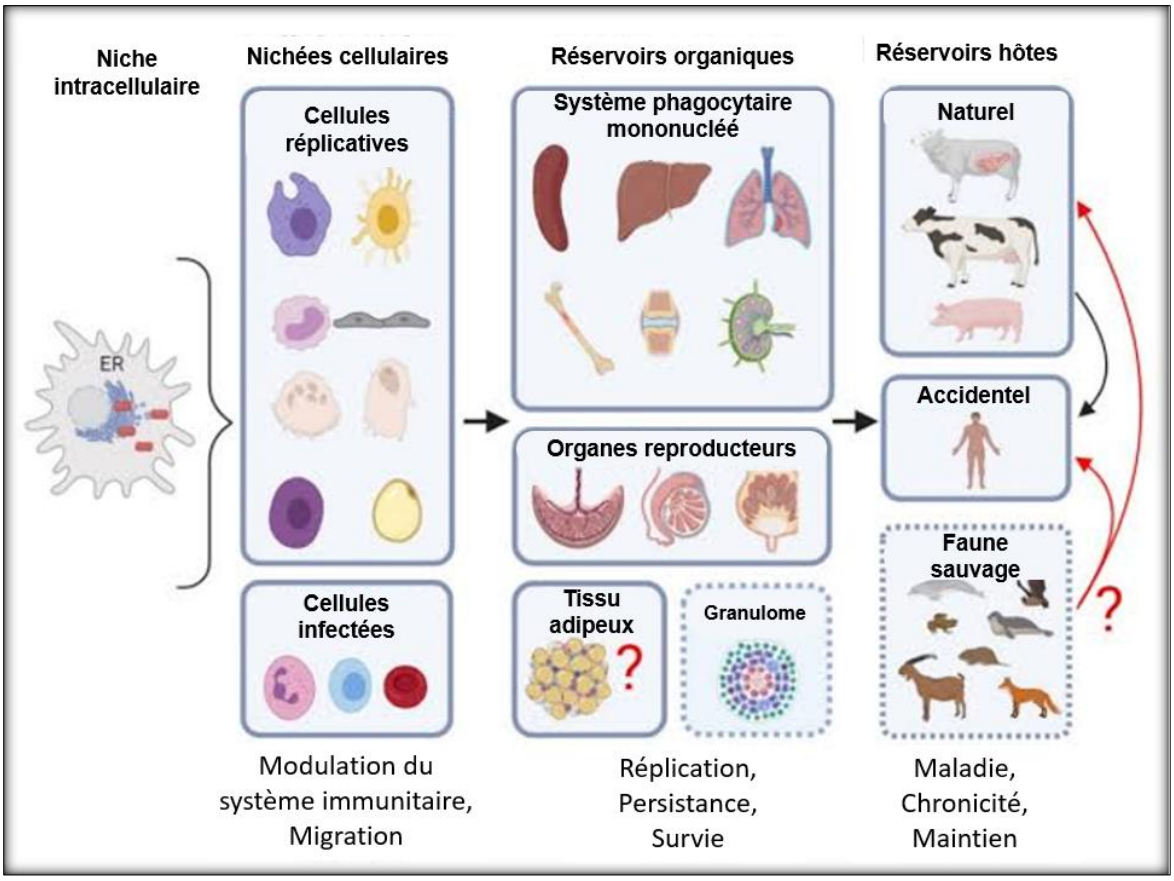


Figure 4 : *Brucella* : Réservoirs et niches chez les animaux et les humains (**Gabriela González-Espinoza *et al*., 2021**)

4.3.Porte d'entrée de l'infection

La brucellose est une maladie zoonotique, signifiant qu'elle peut se transmettre de l'animal à l'homme.

L'homme est principalement contaminé par trois moyens de transmission :

4.3.1. La voie digestive

C'est la voie principale d'infection par la brucellose chez l'être humain. Cela se produit principalement par l'ingestion de produits laitiers non pasteurisés (comme le lait et le fromage) ou de viande mal cuite provenant d'animaux contaminés.

Les bactéries *Brucella* contenues dans ces aliments infectés entrent dans le corps par voie orale et franchissent la barrière de la muqueuse digestive, ce qui leur permet d'accéder au système lymphatique et de se propager dans l'ensemble du corps.

4.3.2. La voie cutanéomuqueuse

Il est aussi possible de contracter la brucellose par un contact direct avec des animaux contaminés ou leurs sous-produits (sang, urine, excréments, produits d'avortement, etc.).

Les bactéries *Brucella* ont la capacité d'infiltrer l'organisme via des blessures cutanées, même insignifiantes, ou par le biais des membranes muqueuses (comme celles des yeux, du nez ou de la bouche).

Cette méthode de transmission est cruciale pour ceux qui travaillent directement avec les animaux, comme les éleveurs, vétérinaires, abatteurs, et autres.

4.3.3. La voie respiratoire

Il est possible d'attraper la brucellose en inhalant des aérosols infectés. Les particules infectieuses de *Brucella* peuvent se retrouver dans l'air, notamment lors de la manipulation de produits d'avortement ou de placentas contaminés, ou dans les espaces d'élevage où sont rassemblés les animaux.

Cette modalité de transmission présente principalement un danger pour le personnel de laboratoire qui manipule des cultures de *Brucella* ou pour les individus œuvrant dans des milieux contaminés.

- **Facteurs favorisant la transmission :** Divers éléments peuvent faciliter la contamination humaine par la brucellose, notamment :
- **L'usage de produits laitiers non pasteurisés :** Le lait non transformé et les produits dérivés du lait cru constituent une source significative d'infection par *Brucella*.
- **Proximité avec des animaux malades :** Les individus qui interagissent avec les animaux (éleveurs, vétérinaires, etc.) sont davantage susceptibles d'être exposés au risque de contagion.
- **L'insuffisance d'hygiène :** L'ignorance des normes d'hygiène élémentaires, telles que le nettoyage des mains suite à un contact avec des animaux ou leurs produits, peut favoriser la propagation de la brucellose.
- **L'agriculture et l'élevage :** Des méthodes telles que l'assistance lors de la mise basse sans protection ou l'élimination inappropriée des produits issus de l'avortement peuvent accroître le danger de propagation.

4.4. Sources D'infection

L'origine principale de l'infection chez les humains et les animaux provient des animaux : les bétails (bovins, petits ruminants, porcins), mais également, bien que plus rarement, certaines espèces sauvages terrestres et marines.

Les animaux peuvent libérer la bactérie, qu'ils présentent ou non des symptômes cliniques, la phase critique se situant autour de la période de mise bas ou d'avortement. L'utérus en grossesse et la région génitale sont les sources principales d'infection lors d'un avortement ou d'une mise-bas, ainsi que les produits d'avortement, les sécrétions vaginales, l'urine, le lait et le colostrum, le sperme et plus occasionnellement les fluides articulaires.

Dans des conditions propices (pH>4, humidité élevée, températures idéales, faible éclairage), les *Brucella* peuvent subsister pendant plusieurs mois dans l'eau, les produits d'avortement, la laine et la paille (**Nicoletti 1980), (Corbel *et al*., 2006), (Falenski *et al*., 2011**).

La pérennité de ces organismes dans le lait et les produits laitiers est conditionnée par le mode de production des fromages (pH, taux d'humidité, flore bactérienne, durée de fermentation). *Brucella* est inactivée par la chaleur (autoclave, pasteurisation (**Davies & Casey 1973**), ainsi que par la majorité des agents décontaminant chimiques.

4.5.Mode de contamination

La plupart du temps, un cheptel sain peut être contaminé par l'introduction d'un animal porteur de la brucellose qui ne manifeste aucun symptôme. C'est pour cette raison que tout animal infecté, qu'il montre ou non des signes de brucellose, doit être perçu comme un risque potentiel d'infection durant toute son existence.

Les principaux vecteurs de l'infection comprennent : le placenta, les sécrétions vaginales, l'avorton, l'urine et le lait d'un animal contaminé qui peuvent contaminer les écuries, le colostrum et le sperme (**Chakroun & Bouzouaia, 2007**) (**Charlotte *et al*., 2006**).

Effectivement, on doit toujours considérer les taureaux infectés comme une menace potentielle car ils peuvent libérer *Brucella abortus*.

Les produits suppuratifs (hygromas), les excréments et les organes infectés n'ont qu'un rôle potentiel dans la contamination humaine (**Ben Khalfallah *et al.*, 2006**).

4.6.Mode de transmission

4.6.1. Chez les ruminants

L'infection se transmet majoritairement de façon directe (**Nicoletti 1980), (Corbel *et al*., 2006**), soit par contact avec des résidus d'avortement ou pendant la mise basse, ou encore lors de l'usage conjoint des pâturages lors des transhumances.

Toutefois, la transmission peut également se produire très tôt : in utero, ou peu après la naissance, ou par la consommation de lait et de colostrum contaminés, ce qui entraîne des infections latentes asymptomatiques sans séroconversion.

En outre, le mode de transmission sexuelle n'a pas une incidence significative sur la diffusion de la brucellose bovine en raison de l'usage prédominant de l'insémination artificielle, contrairement à la brucellose chez les petits ruminants (**Ray *et al*., 1988**).

4.6.2. Chez l'être humain on distingue 4 modes de transmission :

- L'ingestion de lait et de produits laitiers non pasteurisés est une cause principale de brucellose. La pasteurisation du lait élimine les bactéries, cependant, dans de nombreux pays, il est couramment consommé à l'état brut. Par ailleurs, la fabrication de fromage à partir de lait cru contaminé n'assure pas systématiquement l'éradication de la *Brucella*.
- Les interactions avec des animaux porteurs de maladies ou un milieu infecté,
- Il s'agit d'une maladie professionnelle : les éleveurs, vétérinaires, travailleurs des abattoirs et techniciens de laboratoire sont des professionnels qui sont exposés à ces dangers. Selon (**Traxler *et al*.,2013**), c'est la bactérie pathogène la plus couramment associée aux infections en milieu de laboratoire.
- On considère que la transmission entre humains est marginale et n'influence pas l'épidémiologie de la maladie. Les cas exceptionnels documentés parlent d'une transmission par voie transplacentaire, pendant l'allaitement, par contact sexuel, et plus rarement suite à une greffe de moelle osseuse ainsi qu'à une transfusion sanguine (**Tuon *et al*., 2017**).

Dans les pays exempts de brucellose chez les animaux ruminants, on observe peu de cas humains, généralement parmi ceux qui travaillent en laboratoire ou parmi les touristes ayant consommé des produits laitiers non pasteurisés à l'étranger.

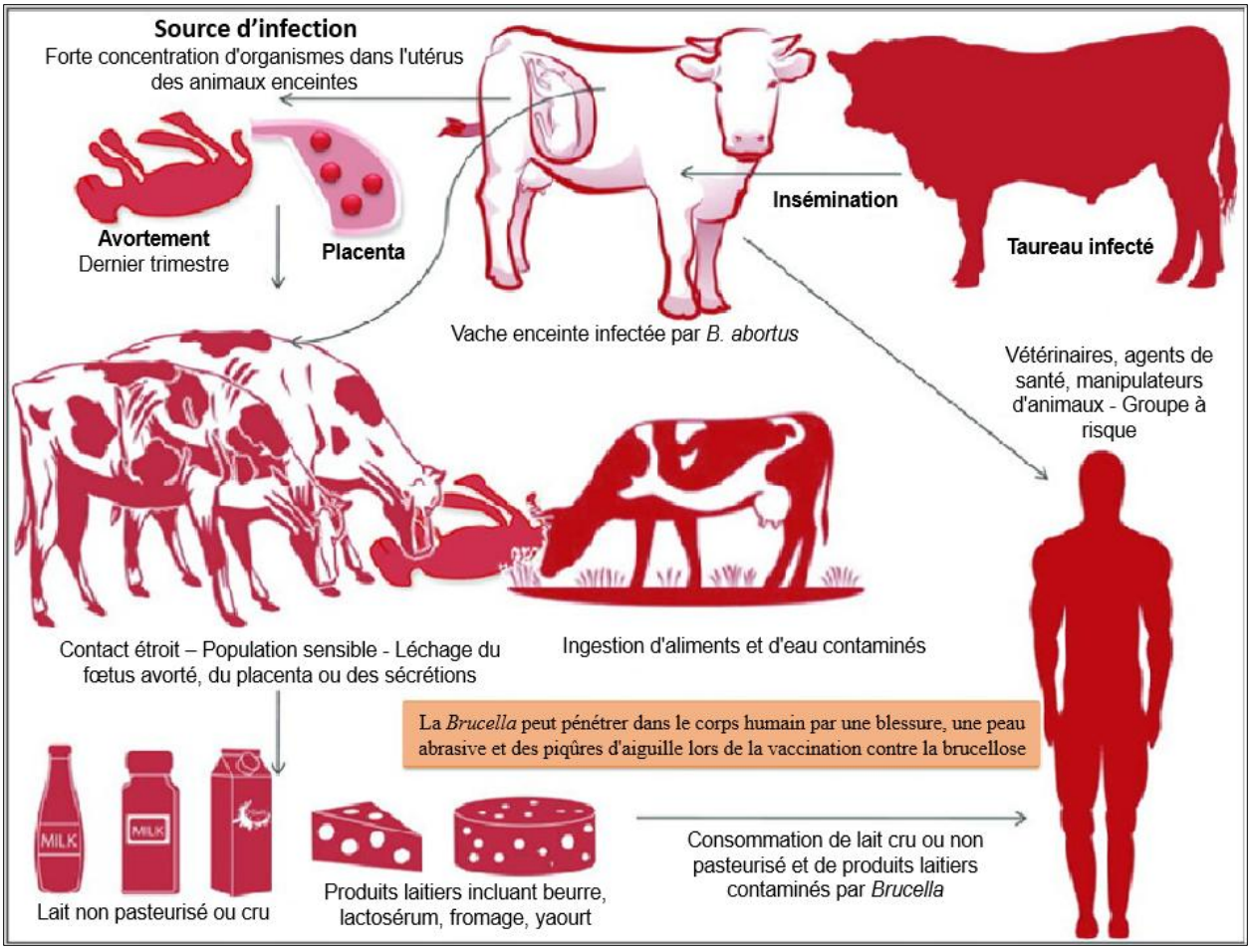


Figure 5 : Transmission de la brucellose à l'homme (**Sandip, 2021**).

4.7.Facteurs de risque

La brucellose est une maladie zoonotique complexe, dont la propagation dépend de nombreux facteurs associés aux animaux, à l'élevage et aux comportements humains. Certains de ces facteurs de risque sont significatifs dans différentes situations.

4.7.1. Éléments associés aux animaux

- **Âge :** Les bovins d'âge avancé présentent un risque plus élevé de développer la brucellose. Cela peut être attribué à une exposition progressive à la bactérie sur une longue période ou à un système immunitaire dégradé chez les animaux plus âgés.

- **Sexe :** Les individus de sexe féminin sont généralement plus affectés que ceux de sexe masculin, possiblement à cause des cycles reproductifs qui pourraient les exposer davantage aux infections. Les interruptions de grossesse, qui surviennent souvent chez les femelles atteintes, contribuent aussi à la dissémination de la maladie.

4.7.2. Facteurs liés à l'élevage

- **Taille du troupeau :** Les grands effectifs présentent un risque accru, car la proximité entre les animaux facilite la propagation de la brucellose.
- **Élevage extensif :** Dans les systèmes d'élevage extensif où les animaux interagissent avec d'autres groupes, le danger de contagion s'accroît. L'absence de contrôle sur les déplacements des animaux et l'insuffisance de mesures appropriées en matière de biosécurité favorisent la diffusion de la maladie.
- **Coexistence avec d'autres espèces animales :** Le risque de brucellose pour les bovins s'accroît en raison de la présence d'ovins et de caprins dans les mêmes zones d'élevage, ces derniers pouvant aussi être des porteurs de la bactérie.

4.7.3. Facteurs liés aux pratiques humaines

- **Non-vaccination :** La vaccination des animaux contre la brucellose est un moyen crucial pour prévenir et gérer la maladie. Néanmoins, dans plusieurs régions, un faible nombre d'éleveurs procède à la vaccination de leurs animaux, les exposant ainsi davantage au risque d'infection.
- **Insuffisance de sensibilisation :** De nombreux éleveurs méconnaissent la brucellose, ses voies de transmission et son impact sur la santé des animaux et des hommes. Cette absence de sensibilisation représente un frein important à l'instauration de mesures efficaces de prévention et de contrôle.
- **Consommation de lait non pasteurisé et interaction avec des animaux contaminés :** L'ingestion de lait non pasteurisé et le contact avec des animaux contaminés ou leurs excréments (sang, urine, matières fécales) représentent des éléments à risque significatifs pour la propagation de la brucellose

.

En somme, la brucellose est une pathologie multifactorielle dont la transmission dépend de facteurs associés aux animaux, à l'élevage et aux comportements humains. Il est crucial de bien comprendre ces éléments de risque pour élaborer des stratégies de prévention et de maîtrise adaptées.

Il est essentiel d'éduquer les éleveurs sur la brucellose, de favoriser la vaccination des animaux, d'améliorer les méthodes d'élevage et de consolider les protocoles d'hygiène afin de minimiser le danger de propagation de cette zoonose.

4.8.L'Impact Socio-Économique de la Brucellose en Algérie

4.8.1. Impact Économique

- **Pertes dans le secteur de l'élevage :**

Les niveaux élevés de séroprévalence détectés dans des zones spécifiques, comme Médéa et Sidi Bel-Abbés, indiquent une influence significative de la maladie sur l'élevage.

L'infection provoque une hausse du taux d'avortements, ce qui a un impact direct sur la profitabilité des fermes. Des recherches ont démontré que la séroprévalence parmi les troupeaux de chèvres dans le nord du pays pouvait monter jusqu'à 31 %, ce qui entrave la production de lait et la commercialisation des chevreaux.

- **Pertes financières pour les éleveurs et l'État :**
  - **Coût des avortements :** diminution du troupeau reproducteur et des naissances.
  - **Effet sur la production de lait :** les animaux contaminés montrent une réduction de la production, avec un taux de positivité important dans le lait (84,6 % des échantillons testés par ELISA).
  - **Coûts vétérinaires :** les services vétérinaires nationaux et les éleveurs doivent faire face à des frais additionnels liés aux diagnostics et vaccinations.

4.8.2. Impact Sanitaire et Social

- **Risques pour la santé humaine :**

Les cas de brucellose chez les humains sont fortement associés aux épizooties et ils surviennent fréquemment à la suite de la consommation de produits laitiers non pasteurisés ou d'un contact direct avec des animaux malades.

L'augmentation des avortements chez les moutons et les chèvres suscite une grande inquiétude parmi les éleveurs et vétérinaires.

- **Conséquences sociales et économiques :**

Diminution de la main-d'œuvre agricole à cause de la maladie des éleveurs. Le traitement médical des cas humains est onéreux. Croissance de la suspicion des consommateurs vis-à-vis des produits dérivés des animaux, en particulier le lait de chèvre.

5. Pouvoir pathogène

Durant une période d'incubation d'environ 15 jours, les bactéries se déplacent par le système lymphatique jusqu'au premier groupe de ganglions où elles se reproduisent. Au stade aigu, la brucellose se manifeste par une septicémie d'origine lymphatique.

Les bactéries créent des foyers intracellulaires dans les organes qu'elles infusent, tels que les ganglions, le foie, la rate, les tissus génitaux, etc. (**Chakroun, 2020**).

La multiplication intracellulaire a lieu au sein d'un autophagosome. C'est durant cette étape que se produisent des symptômes cliniques aigus. Il est établi que les agents pathogènes de *Brucella* ont la capacité d'infecter aussi bien les cellules non-phagocytaires que phagocytaires.

Plusieurs localisations secondaires peuvent par la suite se manifester dans une phase subaiguë. Elles peuvent être de nature ostéoarticulaire, neurologique, testiculaire ou hépatosplénique.

Ainsi, on peut décrire la pathogenèse brucellienne en quatre étapes principales :

- **Pénétration et migration locorégionale :** suite à la pénétration, le microbe se propage par les voies lymphatiques jusqu'au premier relais ganglionnaire où il se reproduit. C'est une étape qui coïncide avec la période d'incubation (de 7 à 15 jours, elle dépasse rarement trois semaines).
- **Phase de dissémination septicémique :** le microbe se propage par voie sanguine vers d'autres ganglions et vers les organes riches en cellules réticulo-histiocytaires (rate, foie, tissu osseux, tissu génital), où des foyers bactériens se forment.
- **Phase de localisations secondaires :** ultérieurement, les foyers brucelliens évolueront vers une forme subaiguë.
- **Phase de parasitisme contrôlé :** cette étape réalise un équilibre entre l'hôte et la bactérie.

D'après Bayramoglu et ces collaborateur (2019), *B. melitensis* est capable de survivre dans le lait frais jusqu'à 5 jours à 4 °C et jusqu'à 9 jours à -20 °C.

Le lipopolysaccharide (LPS) altère la capacité de la cellule infectée à présenter des antigènes étrangers au système de présentation des antigènes. Ce fait suggère que *Brucella* s'est adapté pour préserver sa cellule hôte d'une mort cellulaire anticipée afin de favoriser la survie et la reproduction intracellulaire sur le long terme (**Barquero, 2007**).

Ils emploient divers mécanismes de défense pour gérer le déplacement des BCV (Vacuole Contenant *Brucella*) et empêcher leur fusion avec le lysosome (**Martirosyan *et al.*, 2011**).

Un élément central de la pathogenèse de *Brucella* réside dans sa faculté à persister et à se multiplier au sein des macrophages tout en déjouant le système immunitaire inné. *Brucella* ajuste aussi la réaction immunitaire adaptative, lui offrant une défense contre les thérapies antibiotiques.

Ces aptitudes sont à l'origine de délais d'attente parfois prolongés sur plusieurs années et d'infections sévères de longue durée chez l'homme et les animaux (**Castaño & Solera, 2009**).

Chez les ruminants, la présence persistante de *Brucella* dans leur organisme entraîne l'excrétion de cette bactérie par le lait et les sécrétions vaginales de façon sporadique et sur des durées qui peuvent être étendues. Cela complique le diagnostic précoce et constitue une préoccupation de première importance en matière de santé publique et vétérinaire.

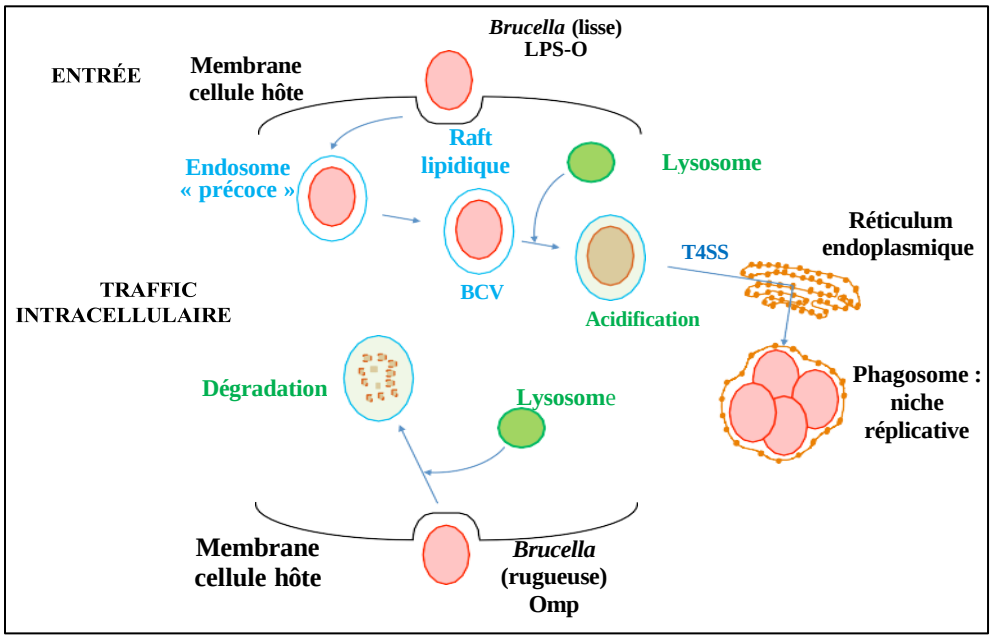


Figure 6 : Trafic intracellulaire des *Brucella* dans la cellule hôte (**Atluri *et al.*, 2011, De Figueiredo *et al.*, 2015**).

5.1.Étude symptomatologique

5.1.1. Symptômes chez l'être humain

La brucellose chez l'homme est aussi appelée fièvre de Malte, fièvre ondulante, fièvre méditerranéenne ou encore fièvre de Crimée.

La période d'incubation peut varier de 1 à 3 semaines et même atteindre plusieurs mois. Bien que la maladie ne soit pas souvent fatale, elle peut provoquer des symptômes affaiblissants qui demandent des séjours prolongés à l'hôpital.

- **Formes aiguës :**

Elles peuvent durer de quelques semaines à plusieurs mois et se manifestent par un syndrome fébrile : fièvre « ondulante », fatigue générale, sueurs nocturnes ayant une odeur distincte, inconfort et anorexie. Des complications peuvent survenir, touchant potentiellement tous les systèmes et organes : ostéo-articulaires, urogénitales, nerveux, hépatiques, cardiovasculaires.

La forme aiguë peut évoluer vers une forme chronique.

- **Formes chroniques :**

Se manifeste lorsque les symptômes perdurent pendant plus de 6 mois (**Holzapfel, 2018**), que ce soit en présence ou en absence de traitement.

5.1.2. Chez les ruminants

- **Signes cliniques :**

Chez l'animal, on identifie des formes aiguës, des formes chroniques et des formes sans symptômes.

- **Formes aigues :**

Suite à une infection, la durée d'incubation peut fluctuer selon l'espèce animale, le type de *Brucella*, le stade de gestation et la condition physiologique de l'animal au moment de l'infection.

Si l'animal est contaminé au début de la gestation, la période d'incubation peut être prolongée (**Corbel *et al*. 2006**).

Durant la phase aiguë, la brucellose cause des avortements pendant le troisième trimestre de la grossesse (entre le 5e et le 8e mois). Les vaches atteintes peuvent aussi donner naissance à des veaux qui sont mort-nés ou très fragiles. En règle générale, les femelles infectées n'avortent qu'une fois et les grossesses subséquentes se passent sans problème (**Carvalho Neta *et al*., 2010**).

L'orchite brucellique chez le mâle peut entraîner des lésions, évoluer vers une orchite chronique et provoquer une fibrose du tissu testiculaire (épididymite), qui pourrait conduire à l'infertilité. On observe également des affections articulaires aiguës telles que l'arthrite.

- **Formes chroniques :**

Quand les veaux sont infectés dès le début (in utero, pendant la mise basse ou en buvant du lait contaminé), ils demeurent séronégatifs jusqu'à l'âge adulte sans manifester de symptômes cliniques (**Aparicia 2013**).

Habituellement, les femelles n'ont qu'un seul avortement. Néanmoins, certains animaux continuent de sécréter la bactérie dans le lait et les sécrétions vaginales lors des gestations suivantes.

Certains auteurs décrivent des cas de « super-excréteurs », capables d'excréter de très grandes quantités de *Brucella*.

La *brucellose* chronique réduit la production de lait chez les troupeaux laitiers et provoque des problèmes de reproduction (**Carvalho *et al*., 2010**).

5.2.Lésion tissulaire

En règle générale, les tissus des animaux décédés de brucellose montrent des modifications histologiques particulières. Une hyperplasie lymphoïde avec adénite locale de la lymphe est systématique (**Sibille, 2006**).

L'intérieur de l'utérus renferme une quantité fluctuante d'exsudat grisâtre, épais ou glu, rempli de particules purulentes dont le volume varie. Les cotylédons de la matrice présentent une nécrose, une couleur gris jaunâtre, et sont tapissés d'un exsudat adhérent, brunâtre et inodore. Selon (**Godfroid *et al*, 2002**), chez le petit avorton, on observe le développement d'un œdème sous-cutané considérable, tandis que les cavités splanchniques se remplissent d'un exsudat séro-sanguinolent.

Les liquides amniotiques peuvent être troubles et parfois présenter une teinte jaunâtre (**Ganiere, 2004**).

6. Caractéristiques de la réaction immunitaire face à *Brucella*

L'interaction du système immunitaire avec *Brucella* est complexe et mobilise des processus aussi bien innés qu'adaptatifs, qui diffèrent selon les étapes spécifiques de la maladie. Il est crucial de saisir ces réponses afin d'élaborer des thérapies efficaces contre la brucellose.

6.1.Réponse immunitaire innée

L'infection par *Brucella* provoque des changements significatifs dans la composition des cellules immunitaires périphériques, ce qui conduit fréquemment à une inflammation marquée par des tempêtes de cytokines, notamment dans les situations aiguës. Cela est médié par les monocytes classiques et la voie de signalement S100A8/A9-TLR4-MyD88 (**Wang *et al.*, 2024**).

L'agent infectieux contournent les défenses immunitaires innées en stimulant la voie régulée de désintégration dépendante de l'IRE1α (RIDD), ce qui dérègle le transport lysosomal et favorise sa pérennité intracellulaire.

6.2.Réponse immunitaire adaptative

Une réponse Th1 déséquilibrée lors d'infections chroniques, se traduisant par une expression diminuée de l'IFN-γ et un accroissement de l'épuisement des lymphocytes T (**Wang *et al.*, 2024**).

Chez les animaux infectés de façon persistante, une baisse de l'activité des lymphocytes T CD4+ et des taux d'IgG élevés illustrent une progression vers l'immunité humorale (**Boggiatto *et al.*, 2024**).

6.3.Implications pour la gestion des maladies

Les tactiques d'évasion immunitaire utilisées par *Brucella* rendent les tentatives de traitement et de vaccination plus difficiles, mettant en évidence le besoin de stratégies thérapeutiques ciblées qui prennent en compte à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives (**Wang *et al.*, 2024**).

7. Diagnostic

La brucellose est identifiée en utilisant des tests sérologiques (des analyses de sang visant à repérer les anticorps produits en réponse à une infection) et des cultures de bactéries (où les bactéries provenant d'échantillons de tissus présumés infectés sont cultivées dans un environnement contrôlé en laboratoire) (**Cheville *et al.*, 1998**).

7.1.Diagnostic direct

7.1.1. Diagnostic clinique

L'infection passe généralement inaperçue ; l'avortement éventuel étant souvent la seule manifestation clinique significative. Malheureusement, il est impossible d'établir de manière incontestable la cause parmi les nombreuses autres (**Goret & Prave, 1984**).

7.1.2. Diagnostic bactériologique

L'identification directe de *Brucella* Spp. Repose sur la culture et l'isolement à partir d'un milieu de sélection. Pour cette identification, on tient compte de la période d'incubation, de la culture en aérobiose ou en anaérobiose, de l'apparence des colonies, de la présence d'hémolyse et du profil d'antibiotique.

L'isolement de *Brucella* Spp est réalisé à partir de diverses sécrétions vaginales, des membranes fœtales en cas d'avortement, du sperme, de l'urine ou du lait qui constituent un bon échantillon biologique initial pour la recherche de *Brucella* sur des milieux de culture spécifiques.

L'introduction d'antibiotiques adaptés dans les milieux de culture aide à supprimer toute contamination potentielle présente dans les échantillons biologiques.

L'incubation se réalise à une température de 37°C, soit en l'absence de CO2, soit avec une présence de 5% (**Sow, 2011**).

7.1.3. Diagnostic moléculaire (PCR)

La méthode de Réaction de Polymérisation en Chaine (PCR) est une procédure précise et délicate qui s'effectue à partir du sang ou du sérum lors de la phase aiguë de la bactériémie, ainsi qu'à partir de biopsies tissulaires ou de suppurations pendant les formes localisées de brucellose.

Les cibles principales employées sont le gène bcsp31, qui code pour une protéine de 31 kDa, et la séquence d'insertion IS711, dont plusieurs exemplaires sont présents dans le génome.

La majorité des méthodes sont propres à chaque genre et ne rendent pas possible l'identification de l'espèce concernée.

Ils présentent un intérêt majeur dans le diagnostic aigu, notamment lorsque la culture est négative lors d'une antibiothérapie empirique ou dans les cas de brucellose focalisée.

En effet, la sensibilité de la PCR s'avère plus élevée que celle de la culture (**Bricker *et al*., 1994**) (**Queipo, 1997**).

7.2.Diagnostic indirect

7.2.1. Diagnostic sérologique

L'invasion des *brucelles* dans l'organisme déclenche une réaction immunitaire caractérisée par la production d'immunoglobulines spécifiques des classes IgG (IgG1, IgG2), IgM et IgA.

Les anticorps induits possèdent une multitude de caractéristiques : action bactéricide, agglutination, opsonisation, fixation du complément ; ainsi, diverses techniques de détection ont pu être employées pour les identifier (**Gassin & Courtie, 1978**).

La sérologie est principalement employée pour la détection de la brucellose chez les animaux. Cependant, les tests en cours ont des restrictions.

L'association de diverses méthodes est requise pour pallier les faiblesses en termes de sensibilité et de spécificité. Selon le contexte et la stratégie de combat, un test de dépistage (extrêmement sensible) devra éventuellement être suivi d'un test de confirmation plus spécifique.

7.2.2. Le test de Wright

Initialement décrite par Wright en 1897, cette dernière a été standardisée par Renoux et Gaumont en 1966 (**Bodelet, 2002**). L'O.M.S. considère cette réaction comme la méthode de référence.

Elle implique la recherche d'une agglutination des *Brucella* lorsqu'elle est en présence d'une dilution du sérum à analyser.

Elle sert à détecter les IgM et IgG, c'est la technique qui donne le premier résultat positif (entre le 10e et le 15e jour) et est donc utile pour diagnostiquer une brucellose aiguë.

Cependant, elle devient vite négative ; par conséquent, elle peut ne pas indiquer la brucellose subaiguë et est presque toujours négative pour la brucellose chronique. On considère le résultat comme positif si le titre dépasse 1/80 (c'est-à-dire, 100 UI).

Cependant, si une agglutination est observée pour un titre inférieur, il est nécessaire de refaire la sérologie dans deux semaines afin d'éviter de passer à côté d'une brucellose naissante. L'agglutination peut maintenir un titre dépassant 1/80 pendant plus de sept mois.

7.2.3. Epreuve à L'antigène Tamponné (E.A.T) ou le test au Rose Bengale (RB)

Le diagnostic de la brucellose peut être posé soit par isolement du microbe à partir du sang ou des excréments, soit par détection d'anticorps spécifiques dans le sérum. Le test de diagnostic, basé sur une réaction d'agglutination sur carte, a été initialement conçu par Nicoletti pour un usage vétérinaire avant d'être adapté pour l'homme.

Cette méthode repose sur l'interaction entre le sérum du patient et une suspension inactivée de *Brucella abortus*, préparée dans un milieu acide (pH 3,6), afin de favoriser l'agglutination par les IgG et limiter les réactions croisées avec les IgM (**Corbel., 1972**) **(Allan *et al*., 1976**) (**Nielsen.,**

2002) (**Poester *et al.*, 2014**). La réaction est ensuite colorée à l'aide de rose Bengale pour faciliter l'interprétation.

Le test permet d'identifier des anticorps IgG et IgM, et présente une sensibilité élevée (> 95%) ainsi qu'une rapidité d'exécution (environ 4 minutes) (**OIE, 2018**). Il est particulièrement adapté pour le diagnostic de la brucellose aiguë, suraiguë et chronique, et est utilisé dans les dépistages de grande envergure. En cas de résultat positif, un test de confirmation quantitatif peut être effectué (**Bodelet, 2002**).

7.2.4. Réaction de fixation du complément (R.F.C)

Ce test quantitatif a une grande sensibilité (**Sow, 2011**). Il est donc tardivement positif et conserve sa positivité plus longtemps.

Selon Kindele (1983), bien que la brucellose semble être suspectée chez les sérums négatifs en agglutination ayant des taux égaux ou supérieurs à 1/10 en fixation du complément, cette réaction pourrait donner un résultat faussement positif dans les mêmes conditions que le sérodiagnostic de Wright.

7.2.5. Technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Il s'agit d'une technique automatisée d'immuno-enzymatique qui offre une excellente reproductibilité, ainsi qu'une spécificité et une sensibilité très appréciables. Elle rend possible l'identification des IgM, IgG et IgA (**Bodelet, 2002**). Il s'agit d'une technique extrêmement sensible et spécifique qui maintient une positivité prolongée.

On effectue le test ELISA entre deux et quatre semaines après le début des symptômes. Ce test est effectué avec du LPS de brucella fixé sur les parois des puits des microplaques en polypropylène.

Les sérums ou laits à analyser sont dilués et placés en incubation dans les puits. Si des anticorps spécifiques sont présents, des complexes LPS/anticorps se créent alors et se fixent sur les parois du puits.

Après le lavage, une immunoglobuline anti anticorps liée à une enzyme est mise à incubée. Ce conjugé se fixe alors sur l'immunocomplexe. Suite à un deuxième nettoyage, le substrat de l'enzyme (tmb) est incorporé dans les puits.

En présence de l'immun complexe, l'enzyme catalyse la conversion du substrat en un composé bleu, qui se transforme en jaune après inhibition. La puissance de la coloration indique le niveau d'anticorps dans l'échantillon. Le seuil de positivité est établi à partir d'un échantillon témoin positif qui doit être introduit sur chaque microplaque (**Sibille, 2006b**).

7.2.6. Réaction d'immunofluorescence

C'est une méthode très particulière, parfois complexe à déchiffrer, qui révèle la présence d'anticorps IgG. Elle donne un résultat positif à la séro-agglutination lente de Wright, et reste positive pendant une période prolongée après que les autres tests deviennent négatifs, ce qui en fait un outil précieux pour les formes chroniques.

Elle présente des réactions croisées avec les sérums de patients touchés par la tularémie ou infectés par le biotype 9 de *Y. Enterocolitica* (**Praud, 2012**).

7.2.7. Réaction d'hypersensibilité retardée ou Intradermoréaction à la mélitine

Elle impliquait l'administration d'une mélitine par voie intradermique (filtrat de culture de Brucella), suivie d'une évaluation 48 heures plus tard (**Debeaumont *et al.*, 2005**). Si une induration et un érythème se manifestaient, cela signifierait que l'individu a déjà été exposé au microbe.

Cet antigène était produit par l'I.N.R. A, un processus qui présentait de nombreux défis techniques. C'est pour cette raison qu'il y a quelques années, cette institution a choisi d'interrompre sa production (**Bodelet, 2002**).

Lors de la maladie, une réaction positive se manifeste par une réaction érythémateuse et un œdème local. L'IDR s'avère positive lors des atteintes chroniques et peut parfois être le seul signe objectif observé. Cette réaction est rarement employée en l'absence de réactif (**Gutierrez *et al.*, 2006**).

7.3. Diagnostic allergique

La technique allergologique, mettant en avant l'hypersensibilité spécifique induite par l'infection, emploie un antigène connu sous différents noms : *abortine, brucelline, melitine*. Par le biais d'une injection intradermique, cette méthode provoque une réaction locale caractérisée par un gonflement, une induration et un épaississement de la peau qui deviennent visibles 24 heures après l'injection et qui persistent pendant plusieurs jours.

La méthode a été perfectionnée grâce à la double intradermoréaction, qui consiste en deux injections espacées de 48 heures, suivies d'une évaluation de l'épaisseur et de l'expansion du derme à 24-48 heures après la seconde injection (**Praud, 2012**).

8. Prophylaxie

Le concept de combat contre la brucellose est partagé par plusieurs maladies infectieuses. La prophylaxie s'appuie sur des actions à la fois animales et humaines. La stratégie de lutte contre la brucellose animale comprend plusieurs actions, notamment le contrôle sérologique des animaux d'élevage, l'élimination des animaux atteints et l'immunisation des jeunes bêtes. (**Chakroun *et al.*, 2007**) Si un programme de lutte contre la brucellose doit être mis en place, plusieurs méthodes pourraient être envisagées.

Les stratégies varient en fonction des buts à court et à long terme, et peuvent comprendre la vaccination, la création de zones de périmètre ainsi que la séparation spatiale et temporelle du bétail (**Cheville *et al.*, 1998**).

8.1.La prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire se fonde sur des dispositifs de contrôle, d'élimination et de suivi qui doivent être précisément définis par les autorités publiques et ajustés à la situation épidémiologique de la zone (**Achraf, 2020**).

Tableau 2 : Principales méthodes de diagnostic sérologique de la brucellose chez les ruminants (**OIE 2016)**)

Méthode	Principe	Matrice	Avantages/inconvénients	Utilisation
Test Rose Bengale (RB)	Agglutination sur lame des antigènes colorés au rose Bengale et des anticorps sériques agglutinants (IgG surtout)	Sérum individuel	Rapide Très sensible	Dépistage
Test d'agglutination en tube (SAT/SAW)	Agglutination en tube des antigènes avec les anticorps sériques, plusieurs dilutions de sérum sont testées	Sérum individuel	Uniquement chez les bovins Test long Manque de sensibilité et de spécificité Robuste	Dépistage l'OIE ne recommande plus son utilisation pour le diagnostic Bovin
Fixation du complément (FC**)**	Détection des IgG1 et IgM par formation de complexes anticorps-antigène et la capacité du complément à réagir avec ces complexes.	Sérum individuel	Très spécifique Moins sensible que le RB et l'ELISA	Confirmation d'un premier test sérologique Positif
ELISA indirect (enzyme-linked immunosorbent assay, i-ELISA) et compétitif (cELISA)	Détection des anticorps spécifiques à *Brucella* 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 individuel Lait	iELISA : 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)
Test de l'anneau sur lait de tank (MRT)	Agglutination des anticorps avec un antigène coloré en bleu visible sous forme d'anneau sous la surface (phase grasse du lait, liée à la fraction Fc des anticorps qui se fixe aux globules gras.	Lait	Uniquement bovin Rapide et peu coûteux Défauts de spécificité en cas de mammite, de présence de colostrum, et si faible prévalence (Rolfe and Sykes 1987)	Dépistage des troupeaux bovins laitiers

Tableau 3 : Fiabilité des épreuves de diagnostic de la brucellose animale (**Ganière, 1990**)

Méthode	Précocité	Persistance	Faux positifs	Faux négatifs
Coloration de STAMP	Variable selon le stade de l'infection	Variable selon le stade de l'infection	Existent : fièvre Q Chlamydiose	Non Rare
Identification bactériologique	Variable selon le stade de l'infection	Variable selon le stade de l'infection	Jamais	Non Rare
E.A.T	+++	+++	Plutôt rares	Très rares
S.A.W	+	+	Plutôt fréquents	Plutôt fréquents
F.C	++	++	Très rares	Très rares
Epreuve allergique (BRUCELINE)	**+++**	**+++**	Jamais sur des troupeaux non vaccinés	Existent

- **Contrôle :** En minimisant la prévalence au maximum. L'application de vaccination de manière rigoureuse, L'instauration d'un dépistage à grande échelle et l'élimination des animaux adultes malades. (La mise en œuvre de ce programme est réalisée dans les zones où la brucellose est endémique) (**Marion, 2021**).
- **Éradication :** impossibilité d'éliminer complètement le pathogène dans une région où sa prévalence est élevée. La vaccination est désormais proscrite. Le dépistage à grande échelle repose sur des analyses plus spécifiques pour confirmation. L'abattage est la mesure

appropriée pour tout individu ou troupeau atteint de maladie. (Ce programme est mis en œuvre dans les zones endémiques qui aspirent à devenir exemptes) (**Marion, 2021**).

- **Surveillance :** Si la maladie est complètement éliminée, il est indispensable de détecter tout nouvel endroit infecté. (Déclaration obligatoire des avortements, surveillance sérologique annuelle).

8.2.Prophylaxie médicale

Lorsque le taux de prévalence de départ du troupeau infecté est supérieur à 1% .et lorsque les structures d'élevage ne permettent pas contrôle suffisamment strict des cheptels et des animaux ont le plus cours à des mesures de prophylaxie médicale reposant sur la vaccination.

Les vaccins les plus utilisés actuellement sont les vaccins B19 et RB51 chez les bovins. Ces vaccins ont prouvé leurs efficacités, car ils réduisent considérablement le nombre des avortements brucellique et diminuent aussi la circulation de l'infection au sien des troupeaux. Cependant, le plus souvent ces vaccins ne permettent pas à eux seuls l'éradicationde l'infection au niveau d'une région.

De plus ils induisent des séquelles sérologiques plus au moins durables. En réalité, la prophylaxie médicale ne peut conduire à elle seule à l'éradication de la brucellose, elle constitue une méthode d'appoint nécessaire en milieu largement infecté.

Toutefois, ces vaccins ne suffisent généralement pas, à eux seuls, à éliminer complètement l'infection dans une région donnée. En outre, ils entraînent des séquelles sérologiques plus ou moins persistantes. En effet, la prophylaxie médicale ne suffit pas à elle seule pour éliminer la brucellose ; elle représente une approche complémentaire indispensable dans un environnement fortement contaminé (**Garin, 1993**).

8.3.Vaccination

L'administration du vaccin contre la brucellose chez les bovins, les ovins et les caprins est actuellement proscrite (à l'exception d'une dérogation pour les petits ruminants). L'immunité acquise reste toujours relative.

Effectivement, le degré de protection accordé peut varier d'un sujet à l'autre et dépend également de la gravité de la contamination naturelle.

L’agent infectieux peut se reproduire à l’intérieur d’un animal vacciné et contaminé, provoquer parfois une brucellose clinique (comme un avortement) et persister chez lui-même en absence de symptômes cliniques, faisant de cet animal un porteur du germe.

La vaccination peut servir d’appoint efficace à la prophylaxie sanitaire (prophylaxie médico-sanitaire) en renforçant la défense des animaux et en réduisant le danger d’avortement. Sa mise en œuvre est envisageable uniquement lorsqu'il est possible d’identifier les bovins infectés et vaccinés, ce qui peut être réalisé avec certaines formulations vaccinales en restreignant la vaccination aux jeunes (de 4 à 6 mois avant la puberté) (**Eves, 2014**).



Matériels et Méthode

1 Matériels et Méthodes

1.1.Présentation générale de la région d'étude

La wilaya de Tébessa située dans le nord-est de l'Algérie, à la frontière avec la Tunisie (**Fig 7**). Elle couvre une superficie de 13 878 km², délimitée au nord par la wilaya de Souk-Ahras, au ouest par les wilayet d'Oum-El Bouaghi et Khenchela, au sud par El-Oued, et à l'est par la République tunisienne.

Elle est constituée de 28 communes organisées en 12 Daïras, selon le découpage administratif réalisé en 1984. Elle se distingue par sa position dans la région frontalière des Hauts Plateaux Est du pays,

La zone de Tébessa est perçue comme une région de transition météorologique, où se manifestent divers phénomènes tels que la gelée, la grêle, les crues et les vents forts. Cette zone appartient aux quatre étages bioclimatiques :

- La zone sub-humide se trouve uniquement dans certaines régions, principalement sur les sommets de quelques chaînes de montagnes comme Djebel-Serdies et Djebel-Bouroumane. On estime que la quantité de précipitation qui y tombe varie entre 400 et 500 mm par an.
- Le semi-aride, qui prédomine dans la partie nord de Tébessa, est caractérisé par des températures fraîches et une pluviométrie estimée entre 300 et 400 mm/an.
- Le Sub-Aride englobe la zone centrale de la wilaya (les plateaux steppiques d'Oum-Ali, Saf-Saf-El-Ouesra, Thlidjene et Bir El-Ater), où les précipitations sont évaluées entre 200 et 300 mm par an.
- L'Aride ou saharien doux débute et se prolonge au-delà de l'Atlas saharien, couvrant les plateaux de Negrine et Ferkane. Ce système est caractérisé par un taux rare de précipitations, inférieur à 200 mm par an.

1.2.Échantillonnage et prélèvements sanguins

1.2.1. Élaboration de l'étude et animaux utilisés

Notre recherche est caractérisée comme une étude transversale, effectuée sur un échantillon de 113 sérums **(Fig 8)**. D'animaux appartenant à deux espèces : 94 ovine et 19 caprine, distribuer dans différents cheptels de la région de Tébessa.

Cette étude a été réalisée pendant une période s'étale entre le mois d'octobre 2024 jusqu'au mois d'avril 2025, comptant la période de collecte des prélèvements sanguins et la

période d'analyse de laboratoire. Pour assurer une traçabilité parfaite, les sérums ont été identifiés et numérotés.

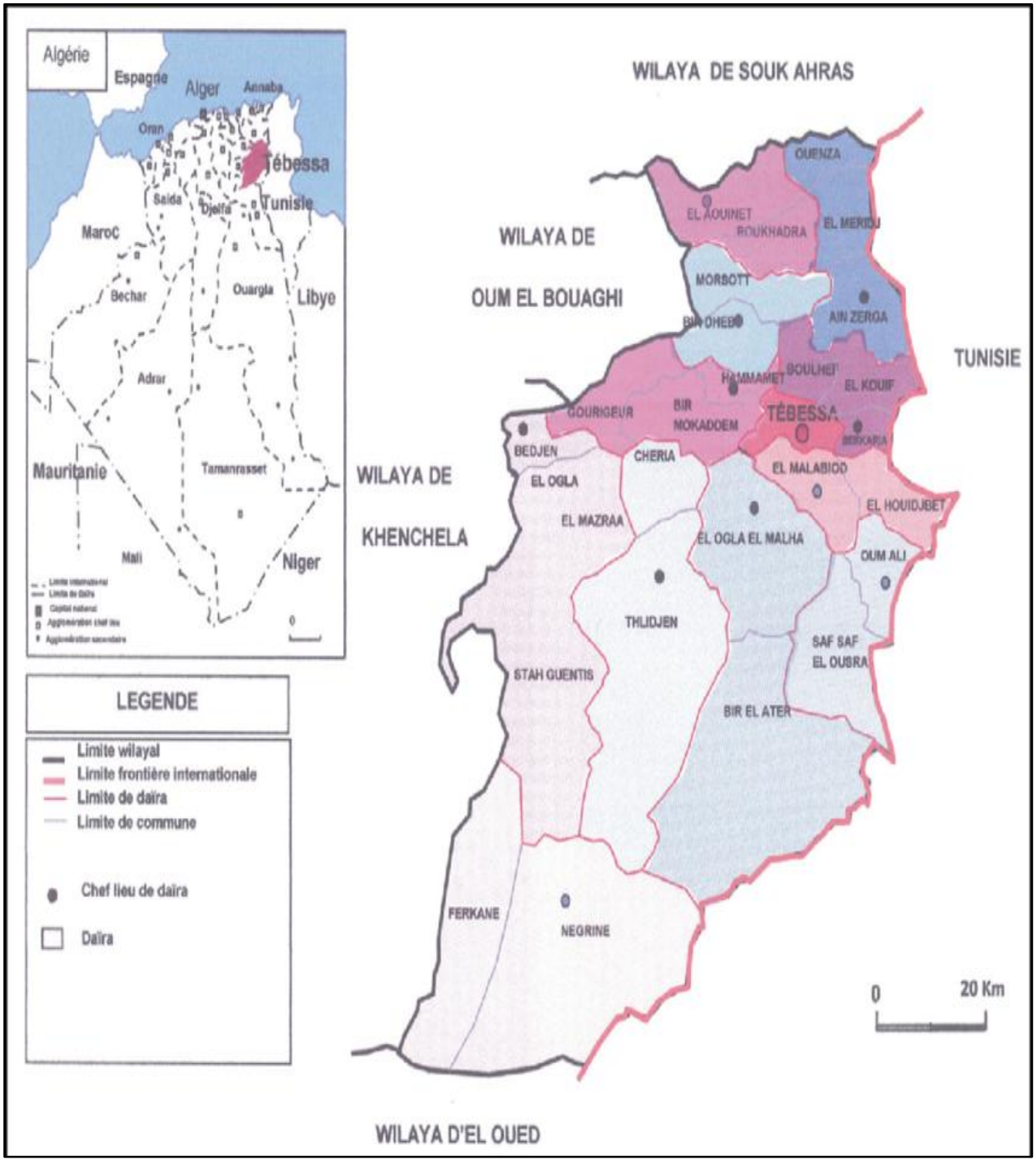


Figure 7: Carte du découpage administratif de la-wilaya de Tébessa (**Hana Medaregnarou Boudir,*2012***)

Les analyses sérologiques de 113 échantillons ont été réalisés au sein de laboratoire de la faculté des Sciences exacts et sciences de la nature et de la vie ; université d'echahid echikh Larbi Tébessi - Tébessa.

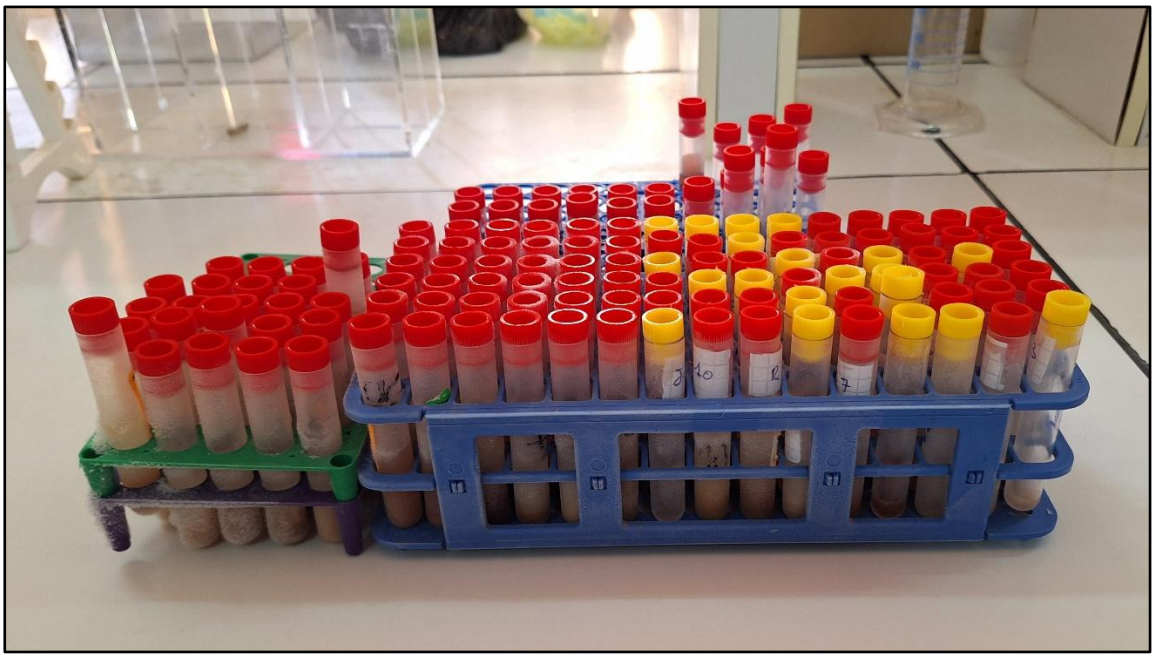


Figure 8 : Sérums collectés (**Photo personnel.,2025**).

1.3.Tests sérologiques

Nous avons effectué deux tests sérologiques sur chaque sérum obtenu, en utilisant trois méthodes différentes :

- Test de Rose Bengale en suivant une procédure standard.
- Un autre test avec une procédure modifiée. (Test sérologique d'agglutination rapide (test RAS) réalisé à l'aide de l'Antigène Rose Bengale Cenogenics (souche *Brucella abortus* **USDA 1119-3**, colorée au *Rose Bengale* et suspendue dans un diluant tamponné), utilisé sans modification pour la détection des agglutinines spécifiques de la *brucellose*).
- Confirmation des résultats avec un test de Wright.

1.3.1. Réactifs

1.3.1.1.Test Rose Bengale Cenogenics

Le Rose Bengal *Brucella* Antigen (**Fig. 9**) de Cenogenics Corporation (Morganville, NJ, USA) certifié **ISO 13485** et marqué **IVD CE**, est un réactif destiné à la détection sérologique des anticorps *anti-Brucella*.

Ce test d'agglutination sur lame permet d'identifier les agglutinines dans le sérum, indiquant une infection actuelle ou antérieure. Le réactif est une suspension concentrée de *Brucella abortus* (souche **USDA 1119-3**) colorée au Rose Bengal, facilitant une lecture rapide et précise des résultats. Cette suspension contient la bactérie inactivée, et non uniquement l'antigène, garantissant une meilleure reconnaissance immunologique lors du test.

Le réactif est prêt à l'emploi, conservé avec 0,5 % de phénol, et doit être stocké entre 2 et 8 °C.

1.3.1.2.Principe du test

Le test Rose Bengal repose sur une réaction d'agglutination entre les anticorps présents dans le sérum et les antigènes de *Brucella*.

Lorsque des anticorps spécifiques sont présents, ils se lient aux antigènes, provoquant ainsi une agglutination visible à l'œil nu. En l'absence d'anticorps, aucune agglutination n'est observée.

La procédure est simple : il suffit de mélanger un volume déterminé (voir mode opératoire) de sérum avec le réactif, d'agiter pendant 4 minutes, puis d'observer à la lumière vive la présence ou l'absence d'agglutination macroscopique.

Cependant, malgré sa fiabilité en dépistage, le test présente des limites : absence d'anticorps en phase précoce d'infection, réactions croisées (par exemple avec Yersinia enterocolitica), ou détection d'anticorps post-vaccination. Il est donc nécessaire de confirmer un résultat positif par d'autres méthodes complémentaires, en tenant compte du contexte clinique et épidémiologique.

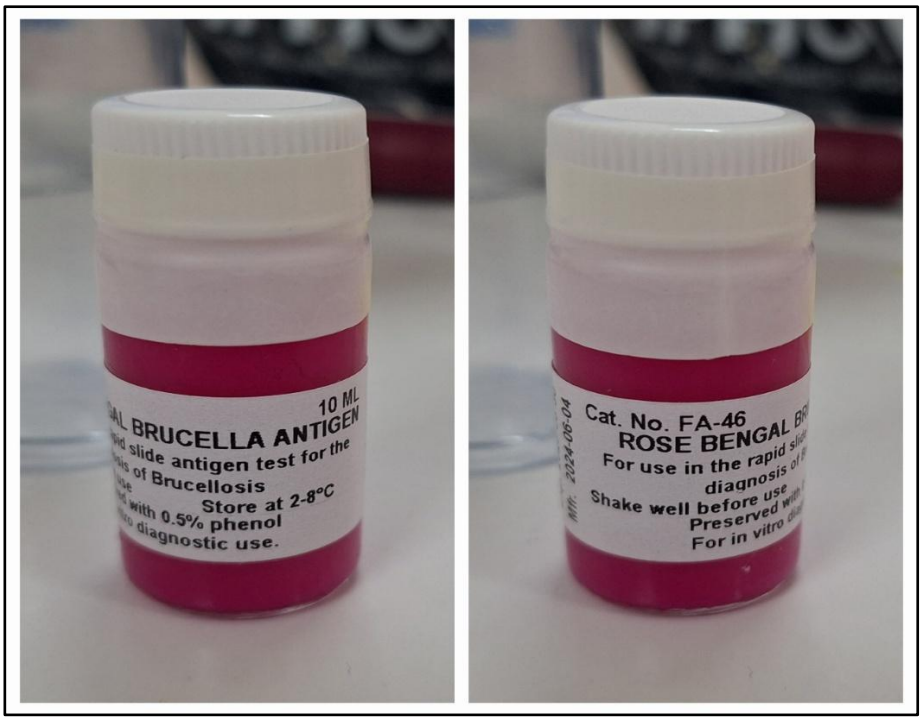


Figure 9 : Réactif de Rose Bengal (**Photo personnel.,2025**).

1.3.1.3.Test de séro-agglutination de Wright

Le test sérologique de Wright est une méthode d'agglutination en tube utilisée pour détecter les anticorps spécifiques dirigés contre les bactéries du genre *Brucella* dans le sérum humain ou animal. Ce test repose sur l'utilisation d'un antigène standardisé, préparé à partir de *Brucella abortus* inactivée, en suspension dans une solution tamponnée.

Le principe repose sur une réaction antigène-anticorps : en présence d'anticorps anti-*Brucella* dans le sérum, ceux-ci se lient aux antigènes de la suspension, formant une agglutination visible après incubation. L'intensité de l'agglutination est proportionnelle au taux d'anticorps, exprimé en dilution.

Le test Wright se réalise généralement en tubes avec des dilutions sériées du sérum. Après ajout de l'antigène, les tubes sont incubés à 37 °C pendant 24 heures. Une lecture visuelle permet d'identifier la dernière dilution présentant une agglutination, indiquant le titre sérologique.

Le réactif est fourni prêt à l'emploi et doit être conservé entre 2 et 8 °C. Comme pour le Rose Bengale, un contrôle positif est recommandé pour valider chaque série.

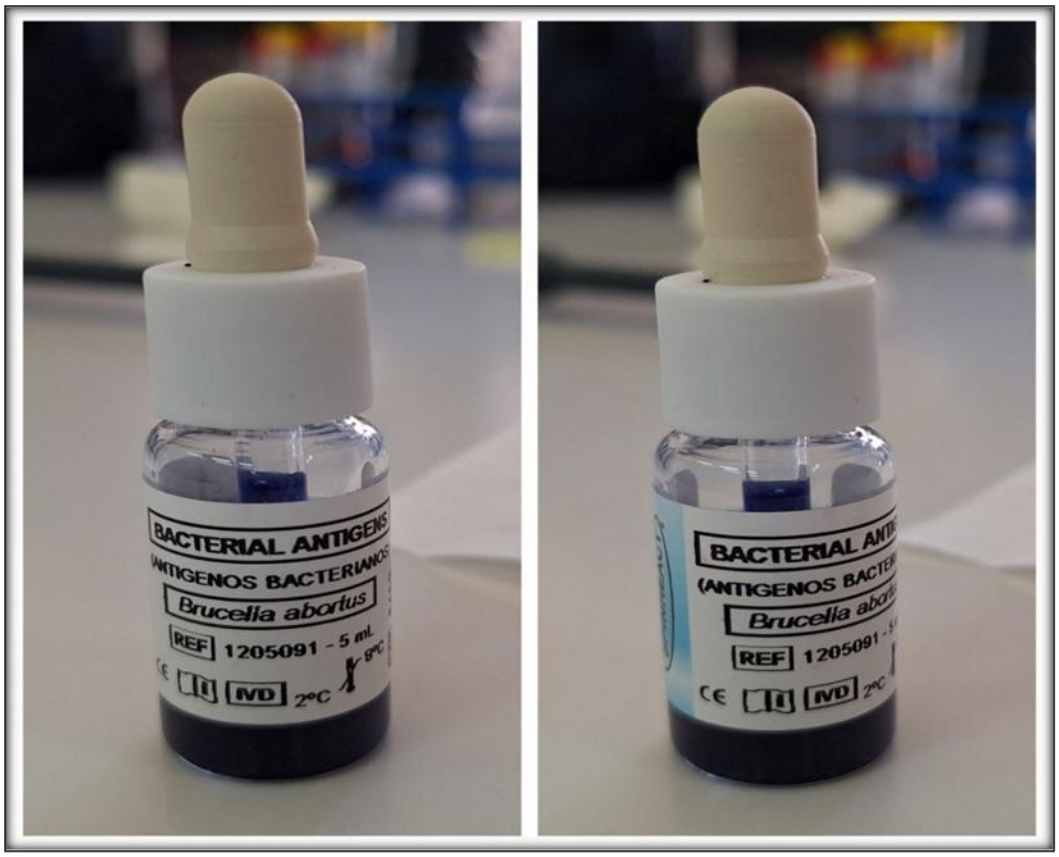


Figure 10 : Réactif de Wright (**Photo personnel.,2025**).

Toutefois, comme tout test sérologique, il peut donner de faux positifs (réactions croisées ou immunité résiduelle), et un résultat isolé ne suffit pas à poser un diagnostic sans corrélation clinique et épidémiologique.

1.3.1.4.Matériel additionnel requis

- Micropipettes délivrant 30 µl.
- Matériaux de support : verres, microplaques, carton ou Bristol.
- Agitateur jetable : fabriqué en bois, verre ou plastique.
- Support de tubes.
- Gants à usage unique.
- Eau distillé.
- Papier absorbant.

1.3.2. Mode opératoire

1.3.2.1.Protocole opératoire de test Rose Bengale standard

1) Placez le réactif et les échantillons à la température ambiante. La sensibilité de l'essai se réduit à des températures basses.

2) Appliquez 30 µL de l'échantillon à tester sur différents cercles d'une lame.
3) Avant utilisation, agitez énergiquement le réactif de RB ou utilisez un agitateur vortex.
4) Déposez une goutte de 30µL à côté de chaque goutte précédente.
5) Incorporer les gouttes à l'aide d'un bâtonnet en veillant à répartir le mélange sur l'ensemble de la surface intérieure du cercle. Utilisez des bâtonnets distincts pour chaque échantillon.
6) Positionnez la lame sur un agitateur rotatif à une vitesse de 80 à 100 tours par minute pendant une durée de quatre minutes. Un temps d'agitation excessif peut entraîner la survenue de faux positifs.

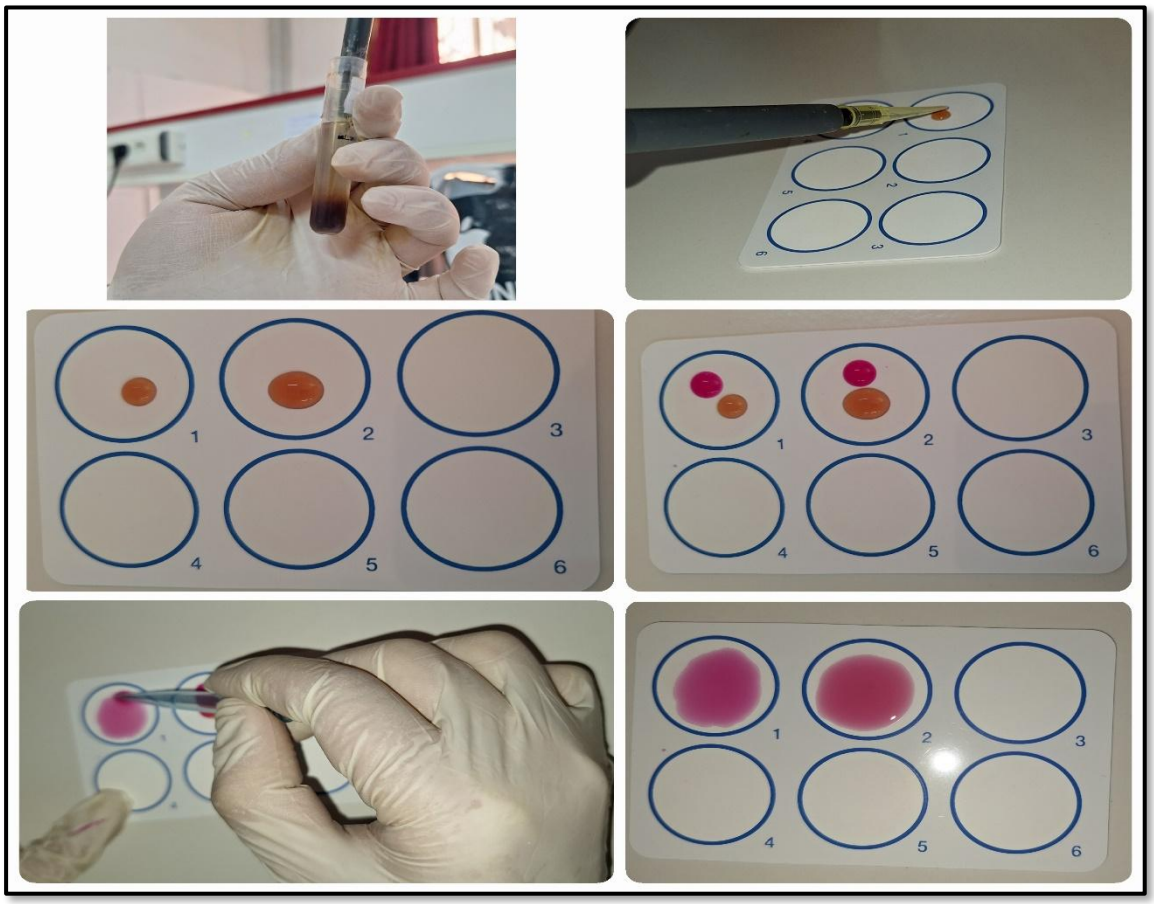


Figure 11 : Étapes de la méthode qualitatif (**Photo personnel., 2025**).

1.3.2.2.Protocole opératoire de test Rose Bengale modifiée

1) Mettre les réactifs (Rose Bengale et Wright) et les échantillons à température ambiante.
→ La sensibilité du test diminue à basse température.
2) Déposer sur une lame:

- Une goutte de 30 µL de l'échantillon dans un premier cercle.

- Une goutte de 60 µL de l'échantillon dans un deuxième cercle.
- Une goutte de 30 µL de l'échantillon dans un troisième cercle.

3) Ajouter:

- Une goutte de 30 µL de réactif Rose Bengale au premier cercle (celui contenant 30 µL).
- Une goutte de 30 µL de réactif Rose Bengale près de la goutte de 60 µL dans le deuxième cercle.
- Une goutte de 30 µL de réactif Wright au troisième cercle pour confirmation.

4) Mélanger chaque cercle avec un bâtonnet propre, en étalant bien le mélange sur toute la surface intérieure du cercle.

5) Placer la lame sur un agitateur rotatif à 80 à 100 rpm. Pendant 4 minutes.
→ Ne pas dépasser ce temps pour éviter les faux positifs.

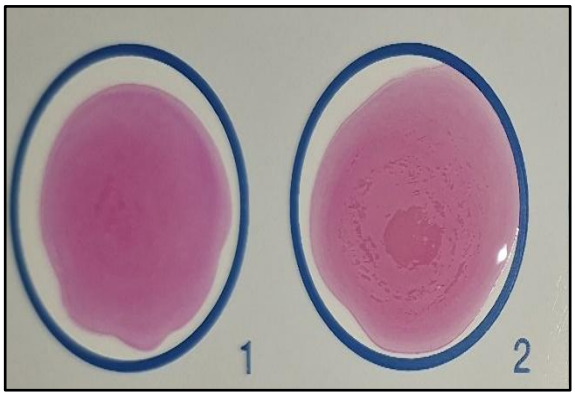


Figure 13 : Résultat Positif, après 4min d'agitation (Présence d'agglutination) (**Photo personnel.,2025**).

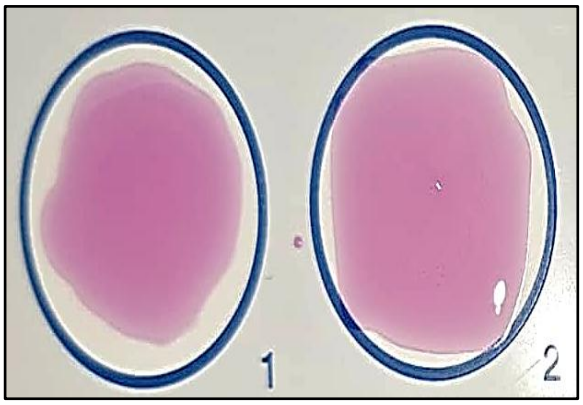


Figure 12 : Résultat Négatif, après 4min d'agitation (Absence d'agglutination) (**Photo personnel.,2025**).

1.3.3. Interprétation et lecture des résultats :

Une fois la lame de l'agitateur enlevée, un examen visuel immédiat permet de vérifier la présence éventuelle d'agglutination. L'objectif principal de cette analyse était de prévenir les faux négatifs en validant une agglutination dans le test modifié, malgré la persistance du résultat négatif dans le test standard.

L'analyse des résultats est réalisée dans un délai de quatre minutes et se répartit comme suit :

- Agglutination en 1 ou 2 minutes (++) : apparition manifeste d'agglutinats, montrant une réaction fortement positive.

- Agglutination en 3 ou 4 minutes (+) : réaction plus lente avec des agglutinats moins marqués, mais toujours positive.
- Pas d'agglutination (-) : aucune formation observable, résultat considéré comme négatif.

1.4. Organisation, présentation graphique et analyse des données

Suite à l'examen des sérums, nous avons mis en place une organisation (calcul de la prévalence individuelle manifeste et du seuil de confiance), une représentation graphique (tableaux et diagrammes) ainsi qu'une analyse statistique des résultats. Ceci a permis d'étudier le lien entre la séropositivité et les facteurs de risque présumés.

1.4.1. Calcul de taux de prévalence apparente et l'intervalle de confiance

Le taux de prévalence individuelle apparente (PA) est le rapport entre le nombre de sujets testés positifs par le test sérologique sur le nombre total de sujets testés (équation 01) :

$$PA = \frac{\textbf{Nombre de sujets testés positifs}}{\textbf{Nombre de sujets testés}}$$

L'intervalle de confiance à 95% de prévalence apparente a été établi à partir de la formule suivante :

$$IC = PA \pm 1.96\sqrt{\frac{PA \times q^A}{n}}$$

D'où :*.**PA** : La prévalence apparente, *.**qA** = (1−PA) et *. n: La taille de l'échantillon.

1.5. Analyse statistique concernant les facteurs de risque

Suite à la collecte et l'organisation de nos données, nous avons réalisé une analyse univariée pour étudier le lien statistique entre la variable dépendante (séropositivité visible) et chacune des variables explicatives (Espèce et présence des avortements au cours du dernière gestation). Un modèle de régression logistique univarié a été utilisé pour examiner l'association statistique.

Les informations ont été structurées sous forme de tableaux croisés et illustrées graphiquement grâce à l'emploi du logiciel Microsoft Excel 2016. L'analyse statistique est réalisée en utilisant le logiciel SPSS 26.

1.6. Estimation de la prévalence réelle, paramètres intrinsèques et extrinsèques du tests utilisés

La culture et l'isolement bactérien sont considérés comme le « test de référence », mais la pratique de ces techniques reste très difficile à appliquer, au regard du manque de personnel

qualifié et la nécessité d'installation de laboratoire sophistiqué avec un confinement de haute sécurité (Rahman *et al*., **2019**). En raison de ceci, les épreuves sérologiques demeurent les tests de choix pour le diagnostic et le dépistage de brucellose en médecine humaine et vétérinaire. Cependant, aucune de ces épreuves sérologiques n'est, à elle seule, appropriée à toutes les situations épidémiologiques. Toutes les épreuves présentent des limites, notamment pour le diagnostic individuel (OIE., **2008**).

Les valeurs intrinséques (Sensibilité et Spécificité) de tous les tests sérologiques sont imparfaites et varient d'un test à l'autre. A cet effet, l'estimation de la prévalence de brucellose dans une popultion donnée via l'utilisation d'un test sérologique, pourrait être sous-estimée ou bien sur-estimée (Padilla *et al.*, **2010** ; Dürr *et al*., **2013 ;** Lim *et al*., **2013 ;** Helman *et al*., **2020**). L'utilisation simultanée d'au moins deux tests sérologiques sur l'ensemble des individus échantillonés devient la meilleur solution. Cependant, l'analyse sérologique d'un même échantillon peut donner des résultats différents d'un test à l'autre, dans ces conditions l'état infectieux réel de l'individu devient inconnu "Latent".

Les résultats des tests sérologiques doivent, par conséquent, être combiné à des méthodes statistiques pour bien éstimer l'exactitude des tests de diagnostic utilisés et la valeur de prévalence réelle (OIE., **2018d**).

Le modèle à classe latente par approche bayésienne est une méthode probabiliste qui permet de combiner différentes sources d'informations intégrant les résultats combinés de plusieurs tests sérologiques d'un grand nombre d'individus testés avec des informations d'experts (informations *à priori*) sur la sensibilités et la spécificités des tests utilisés, à fin d'estimer la sensibilité et la spécificité des tests évalués, ainsi que la prévalence réelle (*a posteriori*) de la maladie dans l'échantillon étudié (Walter et Irwig., **1988** ; Berkvens *et al*., **2006** ; Li *et al*., **2018** ; Cheung *et al*., **2021** ; Schoneberg *et al*., **2021**).

Dans cette étude ; nous avons utilisés deux modèles probabilistes : utilisation des résultats de deux tests (TRBs et TRBm) dans deux population (ovine et caprine) et l'utilisation des résultats de trois tests (TRBs, TRBm et SAW) dans une seule population.

1.6.1. En utilisant les résultats de deux tests dans deux populations

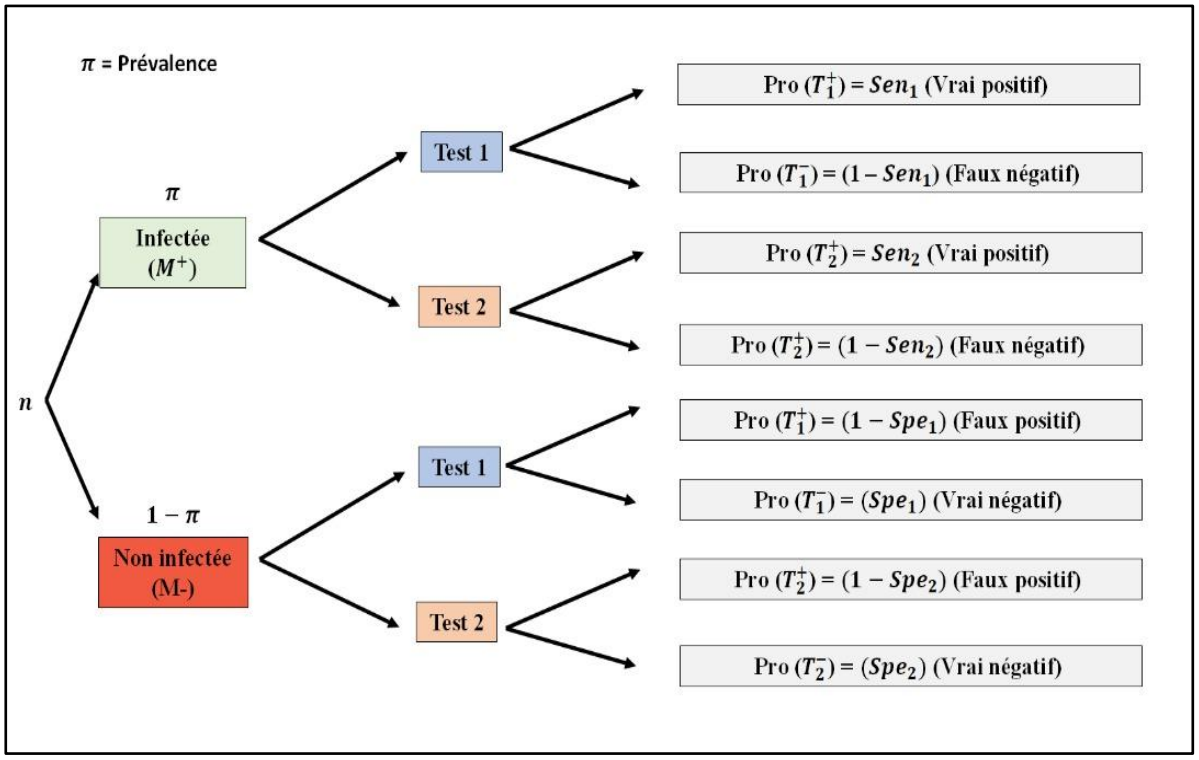


Figure 14 : Arbre décisionnelle des résultats attendus via l'utilisation de deux tests

L'arbre de décisionnelle ci-dessous (**Fig. 15**) illustre les probabilités conditionnelles des résultats attendus du deux tests utilisés dans cette étude. L'individu peut être infecté avec une prévalence réelle π ou non infecté avec une proportion de 1− π. ***(i)*** Pour les individus infectés, chaque test peut donner des résultats positifs (Vrai positif), ce qui présente la sensibilité de ce test (Sen), aussi bien le même test peut donner des résultats négatifs (Faux négatif) ce qui présente une proportion de (1 – Sen). ***(ii)*** Pour les individus sains (non infectés), chaque test peut donner des résultats négatifs (Vrai négatif), ce qui présente la spécificité de ce test (Spe), le même test peut donner aussi des résultats positifs (Faux positif), ce qui présente une proportion de (1 – Spe).

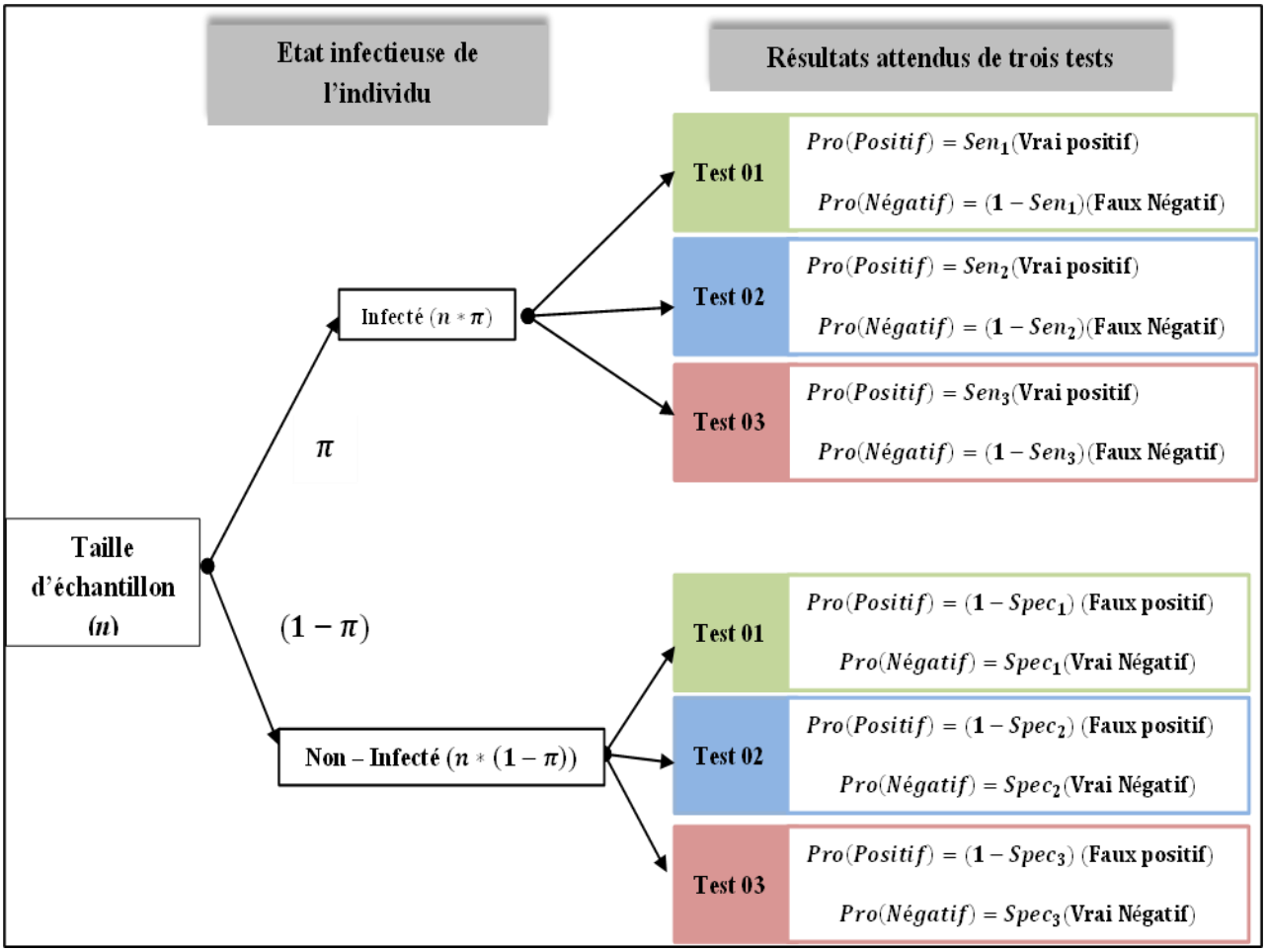


Figure 15 : Arbre décisionnelle des résultats attendus via l'utilisation de trois tests

Les équations globales qui permettent de calculer les probabilités des résultats positifs et négatifs pour chaque test sont les suivantes :

$$P(T_1^+) = (Sen_{T1}) * Pr + (1 - Sp_{T1})(1 - \Pr)$$
$$P(T_1^-) = (1 - Se_{T1}) * Pr + Sp_{T1}(1 - \Pr)$$
$$P(T_2^+) = (Se_{T2}) * Pr + (1 - Sp_{T2})(1 - \Pr)$$
$$P(T_2^-) = (1 - Se_{T2}) * Pr + Sp_{T2}(1 - \Pr)$$

Ces formules permettent d'estimer la performance globale des deux tests en tenant compte de la prévalence (Pr) de la maladie dans la population étudiée. Elles seront utilisées pour comparer la précision diagnostique du TRBs et du TRBm.

1.6.2. En utilisant trois tests dans une population

Dans ce cas, nous avons conjointement exploité les résultats de trois tests (TRBs, TRBm et SAW) effectués sur 40 sérums du deux espèces.

Pour le premier test (**T1**), la probabilité d'obtenir un résultat positif chez un individu est déterminée par la somme de la probabilité d'avoir un diagnostic positif chez une personne

atteinte ($\mathbf{T^+, M^+}$) ou « Vrai positif » et celle d'obtenir un diagnostic positif chez une personne saine ($\mathbf{T^-, M^+}$) ou « Faux positif ».

En utilisant la formule de Bayes (Bayes, 1763), les probabilités d'obtenir un résultat positif ou négatif peuvent être exprimées en tant que fonctions des caractéristiques intrinsèques du test ($\boldsymbol{Se_1}$ **et** $\boldsymbol{Spe_1}$) ainsi que de la prévalence de la maladie dans le groupe étudié (prev) :

$$P(T_1^+) = P(T_1^+/M_1^+) + P(T_1^+/M_1^-)(vrai\ positif\ + faux\ positif)$$

$$P(T_1^+) = prev * Se_1 + (1 - prev)(1 - Sp_1)$$

De la même manière, la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu est égale à la somme de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu indemne ou « vrai négatif» $P(T_1^-/M_1^-)$ et de la probabilité d'obtenir un résultat négatif chez un individu infecté « faux négatif» $P(T_1^-/M_1^+)$

$$P(T_1^-) = P(T_1^-/M_1^-) + P\ (T_1^-/M_1^+)\ (vrai\ positif\ + faux\ negatif)$$

$$P(T_1^-) = prev * Sp_1 + (1 - prev)\ (1 - Se_1)$$

Les probabilités d'obtenir un résultat positif ou négatif au deuxième et troisième test (T_2 et T_3) sont définies de même manière :

$$P(T_1^+) = prev * Se_2 + (1 - prev)\ (1 - Sp_2)$$

$$P(T_2^-) = prev * Sp_2 + (1 - prev)\ (1 - Se_2)$$

$$P(T_3^+) = prev * Se_3 + (1 - prev)\ (1 - Sp_3)$$

$$P(T_3^-) = prev * Sp_3 + (1 - prev)\ (1 - Se_3)$$

Huit profils de diagnostic possibles (attendus) après la combinaison des résultats croisés de trois tests de diagnostic pour plusieurs individus, lesquels :

$$P(T_1^-, T_2^-, T_3^-) = prev\ (1 - Se_1)(1 - Se_2)(1 - Se_3) + (1 - prev)Sp_1Sp_2Sp_3$$

$$P(T_1^-, T_2^-, T_3^+) = prev\ (1 - Se_1)(1 - Se_2)Se_3 + (1 - prev)Sp_1Sp_2(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^-, T_2^+, T_3^+) = prev\ (1 - Se_1)Se_2Se_3 + (1 - prev)Sp_1(1 - Sp_2)(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^-, T_2^+, T_3^-) = prev\ (1 - Se_1)Se_2(1 - Se_3) + (1 - prev)Sp_1(1 - Sp_2)Sp_3$$

$$P(T_1^+, T_2^-, T_3^-) = prev\ Se_1(1 - Se_2)(1 - Se_3) + (1 - prev)(1 - Sp_1)\ Sp_2Sp_3$$

$$P(T_1^+, T_2^+, T_3^-) = prev\ Se_1Se_2(1 - Se_3) + (1 - prev)(1 - Sp_1)(1 - Sp_2)Sp_3$$

$$P(T_1^+, T_2^-, T_3^+) = prev\ Se_1(1 - Se_2)Se_3 + (1 - prev)(1 - Sp_1)Sp_2(1 - Sp_3)$$

$$P(T_1^+, T_2^+, T_3^+) = prev\ Se_1Se_2Se_3 + (1 - prev)(1 - Sp_1)(1 - Sp_2)(1 - Sp_3)$$

L'emploi des outils de comptage (R et Win BUGS) accessibles sur le serveur central de l'application Web (**http://mice.tropmedres.ac**) permet d'effectuer les calculs pour les sept

paramètres de ce modèle à multiples facteurs (Prévalence, Sensibilité et Spécificité pour chacun des trois tests). Il offre aussi la possibilité de déterminer la valeur prédictive positive (**VPP**) et la valeur prédictive négative **(VPN**) pour chaque test.

1.6.3. Calcul des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN)

On a déterminé la valeur prédictive positive (**VPP**) et la valeur prédictive négative (**VPN**) pour chaque test utilisé, en se basant sur les estimations postérieures de la sensibilité (Se), la spécificité (Sp) et la prévalence réelle (pr) :

$$VPP = \frac{Se * pr}{(Sp * pr) + (1 - Sp) * (1 - pr)}$$

$$VPN = \frac{Sp * (1 - pr)}{(Sp * (1 - pr)) + (1 - Se) * pr)}$$



Résultats

1. Résultats

1.1 Taux de séroprévalence apparente

L'analyse des 113 sérums de deux espèces : ovine et caprine, par les deux protocoles ont montré que : 13 sérums (10 d'espèce ovine et 3 d'espèce caprine) ont été testés positifs par le TRBs, soit un taux de prévalence apparente de **11.50%** (**IC 95%** : 5.6% -17.4%) ; et 37 sérums (31 d'espèce ovine et 6 d'espèce caprine) ont été testés positifs par le TRBm, soit un taux de prévalence apparente de **32.74%** (**IC 95% :** 24.09% -41.39%). Cependant ; parmi les 40 cas testés par le SAW, 15 cas ont été testés positifs (tous les cas positifs sont des ovins), soit un taux de prévalence apparente de **13.27%** (**IC 95% :** 7.01% -19.54%) (**Fig. 16**).

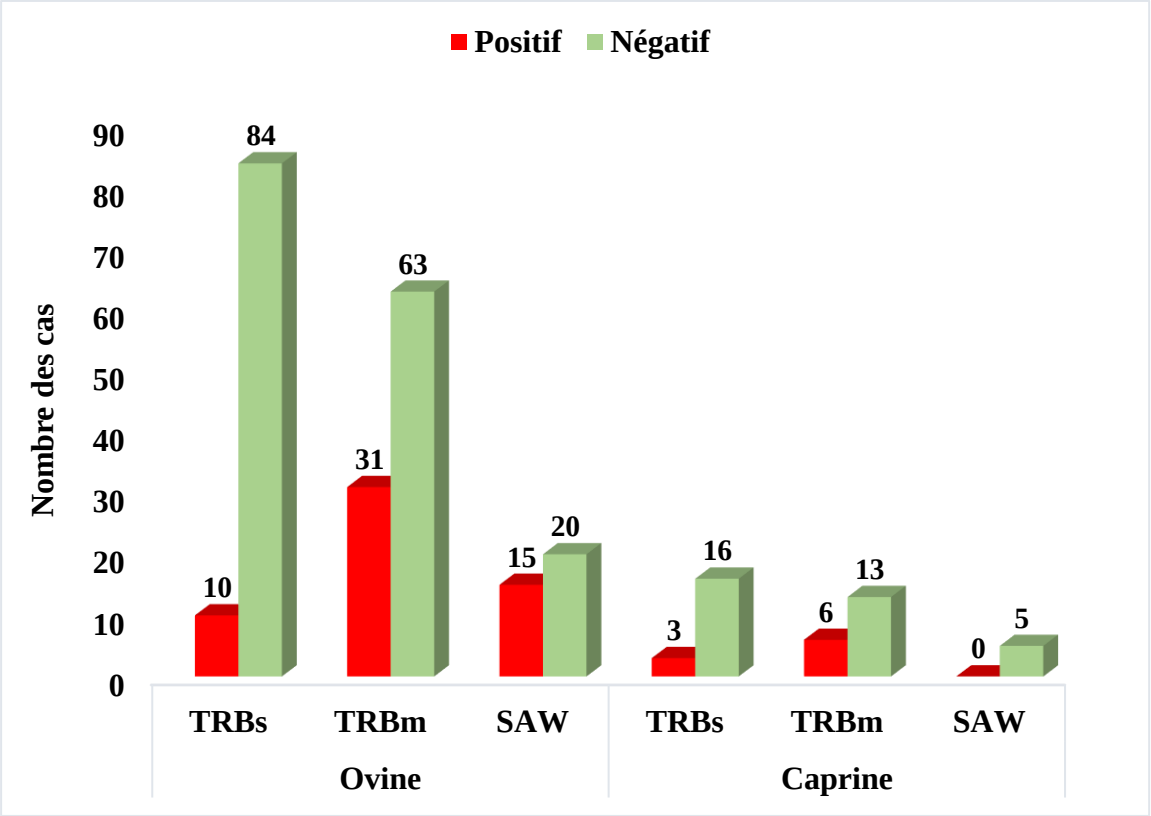


Figure 16 : Taux de séroprévalence apparente

1.2 Résultats du modèle d'analyse des classes latentes

1.2.1 En utilisant les résultats de trois tests sérologiques dans une seule population

Les trois tests analysés ont été réalisés simultanément sur 40 sérums. Les résultats sont de nature binaire (Positif/Négatif), étant donné que la prévalence réelle de la maladie reste indéfinie.

Le tableau 4 présente les résultats obtenus par chacun de trois tests utilisés « en parallèle » (positifs et négatifs) et ainsi les fréquences de huit combinaisons obtenues entre les

trois tests : 5 échantillons étaient positifs par les trois tests, tandis que 24 étaient négatifs par ces trois tests. Cependant, les résultats de 11 échantillons parmi les 40 sérums testés ont été désaccordés entre les trois tests.

Tableau 4 : Combinaison des résultats croisés du TRBs, TRBm et SAW

	TRB s	TRB m	SAW	Nbre de sérum testé
	Positif	**Positif**	**Positif**	**5**
	Positif	**Positif**	**Négatif**	**0**
	Positif	**Positif**	**ND**	**8**
	Positif	**Négatif**	**Positif**	**0**
	Positif	**Négatif**	**Négatif**	**0**
	Positif	**Négatif**	**ND**	**0**
	Négatif	**Négatif**	**Négatif**	**24**
	Négatif	**Négatif**	**Positif**	**1**
	Négatif	**Négatif**	**ND**	**51**
	Négatif	**Positif**	**Négatif**	**1**
	Négatif	**Positif**	**Positif**	**9**
	Négatif	**Positif**	**ND**	**14**
Résultats positifs	**13**	**37**	**15**	**113**
Résultats négatifs	**100**	**76**	**25**	

L'utilisation d'un application web (http://mice.tropmedres.ac) a montré que le modèle statistique multinomial fondé sur le théorème de Bayes a révélé une prévalence réelle de **36,9%** (**IC 95% :** 22,8 - 52,9). Ce modèle montre que le TRBm et le SAW sont plus sensibles, avec des taux de **96.4%** (**IC 95% :** 77.3 - 100) et **96.6%** (**IC 95% :** 77.6 -100) respectivement, par contre le TRBs a montré une faible sensibilité. Cependant, le TRBs est le test le plus spécifique selon le modèle mathématique, avec un taux de spécificité de **99.1%** (**IC 95% :** 90.7 - 100) (**Tab 5**).

Les valeurs prédictives positives (VPP) du trois tests sont très proches ; ils sont des taux de : 95.5%, 95% et 94.9% pour les TRBs, TRB et SAW respectivement. Cependant, les SAW et TRBm ont présente des valeurs prédictives négatives (VPN) augmentés et très proches, 98% et 97.8% respectivement ; alors que, le TRBs présente un VPN proportionnellement faible (72.3%).

Tableau 5 : Paramètres déterminés par le modèle d'analyse de classes latentes à l'aide des méthodes bayésiennes.

Paramètres	Tests Sérologique		
	TRBs	**TRBm**	**SAW**
Prévalence réelle (%) (IC 95%)	**36.9** (22.8 - 52.9**)**		
Sensibilité (%) (IC 95%)	**34.4** (14.2 - 59.3)	**96.4** (77.3 - 100)	**96.6** (77.6 -100)
Spécificité (%) (IC 95%)	**99.1** (90.7 - 100)	**97** (83.7 - 100)	**96.9** (84 - 100)
VPP (%) (IC 95%)	**95.5** (62.2 - 100)	**95** (73.8 - 100)	**94.9** (74 - 100)
VPN (%) (IC 95%)	**72.3** (55.8 - 85.9)	**97.8** (85.8 - 100)	**98** (85.6 - 100**)**

1.2.2 En utilisant les résultats de deux tests sérologiques dans deux populations

Une autre possibilité fournie par l'application web (http://mice.tropmedres.ac), nous a permet d'utiliser les résultats obtenus par deux tests sérologiques (TRBs et TRBm) dans deux populations (Ovine et Caprine).

L'analyse sérologique de 113 sérums par l'utilisation « en parallèle » de deux tests (TRBs et TRBm) ont montré que les résultats croisés ont étaient en accord (testés positive par les deux tests) dans 13 sérums, dont 10 sérums d'espèce ovine et 3 sérums d'espèce caprine. Ainsi, 76 sérums sont testés négatifs par les deux tests (63 d'espèce ovine et 13 d'espèce caprine).

Cependant, les résultats d'analyse sérologique sont désaccordés dans 24 sérums, ces derniers ont été testé positifs par le TRBm et négatifs par le TRBs, dont 21 d'origine ovine et 3 d'origine caprine (**Tab 6**).

Dans l'application Web (**http://mice.tropmedres.ac**), en insérant les résultats de trois tests croisés (**Tab 6**), on peut déterminer les sept paramètres de ce modèle multinomial (prévalence réelle, sensibilité et spécificité de chacun des trois tests utilisés). Cette application permet également de calculer la Valeur Prédictive Positive (**VPP**) et la Valeur Prédictive Négative (**VPN**) pour chaque test.

Tableau 6 : Combinaison des résultats croisés du TRBs et TRBm

	TRBs	TRBm	Nbre des sérums testés		
			Ovine	Caprine	Total
	Positif	**Positif**	**10**	**3**	**13**
	Positif	**Négatif**	**0**	**0**	**0**
	Négatif	**Positif**	**21**	**3**	**24**
	Négatif	**Négatif**	**63**	**13**	**76**
Résultats positif	**13**	**37**	**10**	**6**	**113**
Résultats négatif	**100**	**76**	**84**	**13**	

Les résultats obtenus par ce modèle mathématique (**Tab. 7**) révèlent que les taux de prévalence réelle différent d'une espèce à l'autre, il est **23,1 %** (**IC 95 % :** 6,4 – 50,1) chez l'espèce caprine et de **18,8 %** (**IC 95 % :** 7,2 – 39,3) chez l'espèce ovine.

Le TRBs démontre une spécificité très élevée (**99,7 %** ; **IC 95 % :** 96,6 – 100) et une excellente VPP (**97,9 %** ; IC 95 % : 79 – 100), indiquant qu'un résultat positif au TRBs est hautement fiable. Toutefois, sa sensibilité est plutôt basse (**60,8 % ; IC 95 % :** 26,1 – 99,9), ce qui signifie qu'il peut produire un grand nombre de faux négatifs.

Cependant, le TRBm montre une sensibilité très élevée (**98,3 % ; IC 95 % :** 81,3 – 100) et une valeur prédictive négative (VPN) remarquable (**99,5 % ; IC 95 % :** 93,2 – 100), ce qui en fait un outil efficace dans le cadre de dépistage de cette maladie, étant donné qu'un résultat négatif est particulièrement rassurant. Cependant, sa spécificité (**83,3 % ; IC 95 % :** 69,6 – 99,9) et son VPP (**57,5 % ; IC 95 % :** 25,6 – 99,8) sont moins performants que ceux du TRBs, ce qui indique une probabilité plus grande de faux positifs.

Ainsi, on peut conclure que le TRBm est mieux adapté au dépistage initial afin de ne pas rater les cas positifs, tandis que le TRBs est plus approprié pour la confirmation des cas positifs en raison de sa haute spécificité et de sa forte VPP (**Tab 7**).

Tableau 7 : Paramètres déterminés par le modèle d'analyse de classes latentes à l'aide des méthodes bayésiennes.

Paramètres		Tests Sérologiques	
		TRBs	**TRBm**
Prévalence réelle (%) (IC 95%)	**Pop 1 : caprins**	**23.1** (6.4 - 50.1)	
	Pop 2 : ovins	**18.8** (7.2 - 39.3)	
Sensibilité (%) (IC 95%)		**60.8** (26.1 - 99.9)	**98.3** (81.3 - 100)
Spécificité (%) (IC 95%)		**99.7** (96.6 - 100)	**83.3** (69.6 - 99.9)
VPP (%) (IC 95%)		**97.9** (79 - 100)	**57.5** (25.6 - 99.8)
VPN (%) (IC 95%)		**91.3** (70.1 - 100)	**99.5** (93.2 - 100)

1.3 Distribution des résultats en fonction des facteurs de risque

1.3.1 Distribution des résultats selon l'espèces

Dans le cadre de notre étude, nous avons effectué l'analyse de 94 sérums d'origine ovine, révélant ainsi 31 cas positifs, ce qui correspond à un taux de séropositivité de 32,98%. Parmi 19 sérums caprins, 6 ont montré des résultats positifs, entraînant un taux de séropositivité de 31.58%.

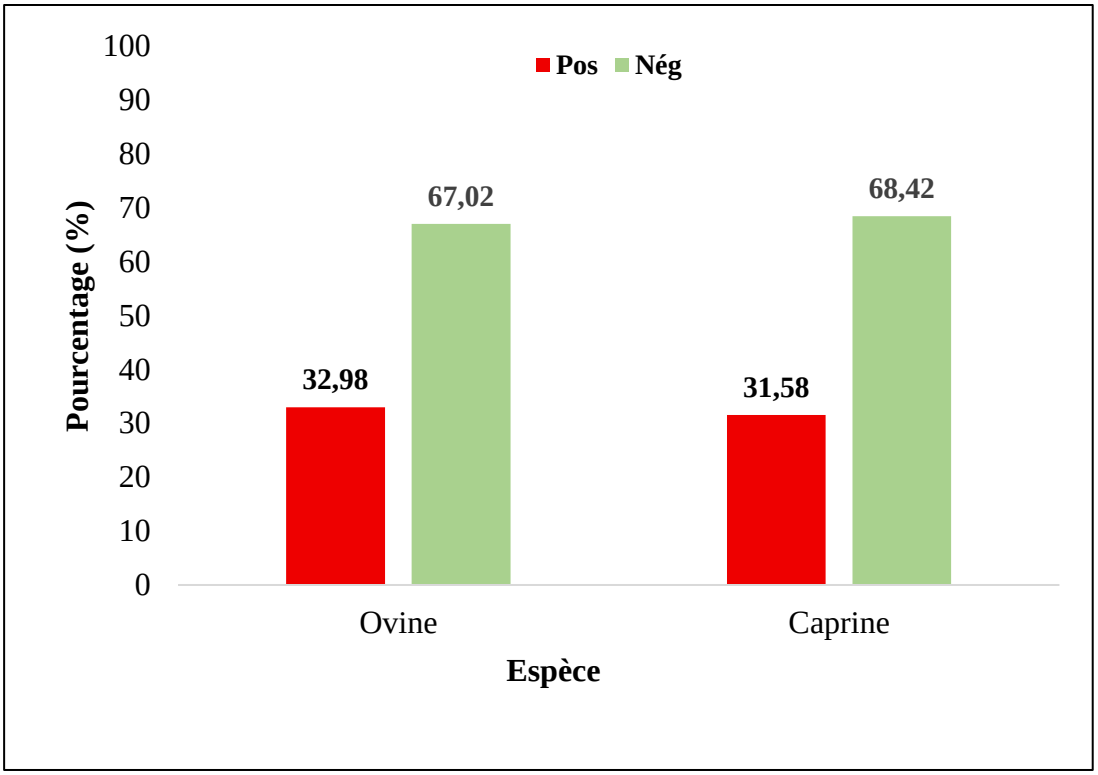


Figure 17 : Distribution des cas en fonction de l'espèces

1.3.2 Distribution des résultats selon la présence de l'avortement

Les analyses sérologiques du TRBm ont montré que parmi 18 animales ayant étaient un avortement antécédant au cours du dernière gestation, cinq animales ont été testé positives ; soit un taux de séropositivité de 27.78%. Cependant, parmi 95 animales n'ont pas un problème d'avortement, 32 animales ont été testé positives ; soit un taux de séropositivité de 33.68% (**Fig. 18**).

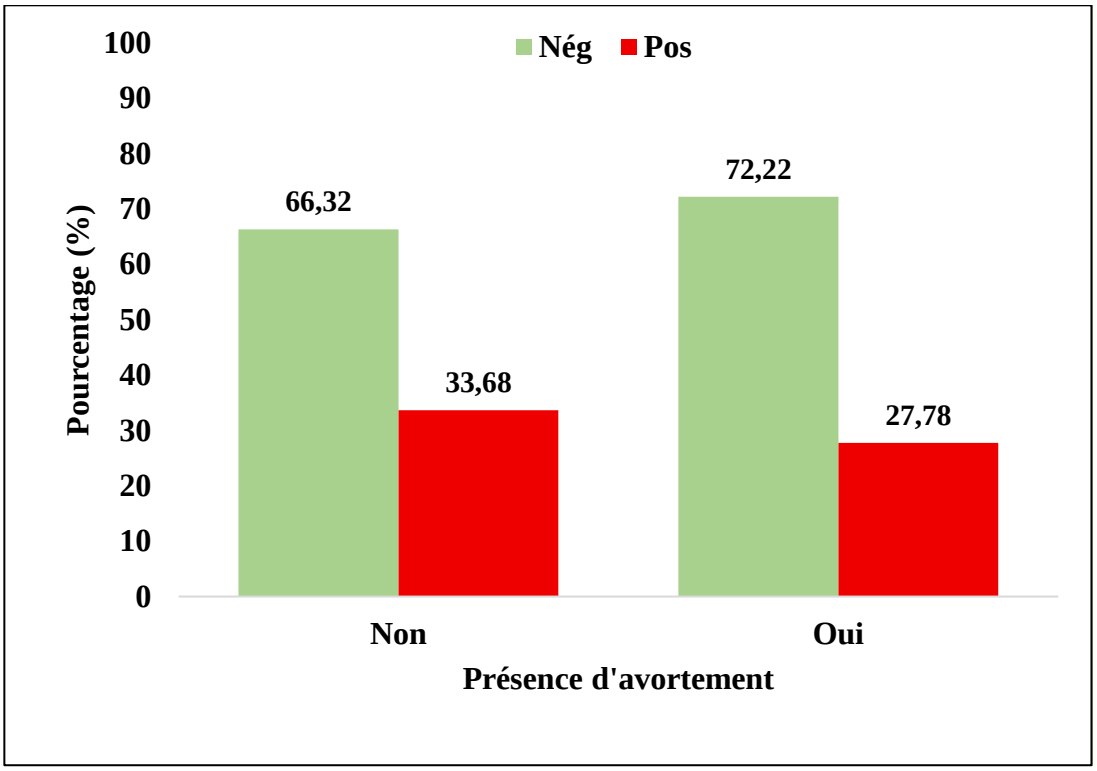


Figure 18 : Distribution des cas positives en fonction de la présence de l'avortement



Discussion

2. Discussion

La brucellose demeure une maladie zoonotique de grande importance en santé publique et en santé animale, en particulier dans les régions d'élevage à forte densité, comme la wilaya de Tébessa. Malgré les campagnes de lutte et les efforts de sensibilisation effectués par les autorités sanitaire (humaine ou vétérinaire), cette zoonose reste difficile à éradiquer en raison de la persistance des foyers humaine et animale et du manque de moyens de diagnostic adaptés au contexte local **(Dean *et al*., 2012 ; Corbel, 2006).**

Bien que le test Rose Bengale reste une méthode simple, rapide et économique pour le dépistage de la brucellose, sa sensibilité peut être optimisée dans certains contextes par des adaptations techniques, comme l'augmentation du volume de sérum utilisé, en raison de l'augmentation de nombre des anticorps, afin de rendre les réactions d'agglutination macroscopique.

Dans cette étude, nous avons utilisé le TRB, dans sa forme standard (30µl de sérum + 30µl de réactif) et ainsi dans une forme modifiée (60µl de sérum et 30µl de réactif), afin d'évaluer la possibilité d'améliorer ses performances (les paramètres intrinsèques et extrinsèques), dans le cadre de l'application de ce test pour le diagnostic de brucellose chez les petits ruminants, source potentielle de contamination humaine **(Nielsen & Yu, 2010)**.

Dans cette étude transversale, nous avons détecté la présence des anticorps anti-*Brucella spp* chez les petits ruminants dans la région de Tébessa, nous avons aussi comparé nos résultats à l'échelle méditerranéen avec les résultats de **(Hakim & Said., 2019)** qui sont réalisées dans l'Algérie, via l'utilisation de test de Rose Bengale (TRB), et les résultats de **(Ferreira *et al*., 2003)** qui sont réalisées au Portugal via l'utilisation du test de Rose Bengale standard et modifiée parmi ces tests utilisées.

Concernant la séroprévalence apparente, un taux de 32.7% a été signalé après l'analyse de 113 sérums des ruminants provenant de différente partie de la wilaya de Tébessa considérant le TRBm, additionnellement au taux de séroprévalence réel d'une valeur de 36.9%, qui a été obtenue depuis le modèle mathématique (http://mice.tropmedres.ac).

Les taux mentionnés dans notre étude réalisée sur une variété des ovins et des caprins est supérieur au taux trouvé par **(Hakim & Said., 2019)** (7,84%).

Effectivement, plusieurs facteurs peuvent expliquer la variation des résultats observés dans différentes études :

- Les facteurs relatifs aux recherches effectuées : la méthode d'échantillonnage et la taille des échantillons peuvent provoquer des résultats divergents.

- Les éléments liés aux bactéries, ainsi que les différentes conditions climatiques et écologiques qui fluctuent selon les régions, peuvent influencer la pérennité et la robustesse de ces bactéries **(Akbarmehr & Ghiyamirad., 2011)**.
- Les composantes liées au test de diagnostic/dépistage : La sensibilité et la spécificité des analyses de laboratoire peuvent varier selon les tests, et même au sein d'un même test, car le niveau de positivité peut être différent d'une étude à une autre. **(Nielsen., 2002)**.

Dans notre recherche, l'absence de test de référence ou gold standard (comme la culture bactérienne ou la PCR, qui requiert un laboratoire de biosécurité de niveau 3 en raison du caractère zoonotique de la brucellose) a entraîné l'utilisation d'une méthode bayésienne pour analyser les classes latentes. Cette approche, qui repose sur l'utilisation de deux ou bien trois tests sérologiques, nous a donné la possibilité d'évaluer la véritable prévalence et les paramètres d'exactitude de chaque test (sensibilité, spécificité, VPP et VPN), en délivrant des mesures plus fidèles et une quantification améliorée des erreurs de classification **(Hui & Walter., 1980) (Nielsen *et al.*, 1969)**, et les comparer avec les résultats de **(Ferreira *et al.*, 2003)**.

Ces résultats ont par la suite été mis en comparaison avec l'étude de **(*Ferreira et al.*, 2003)** ; En tenant compte des résultats du premier modèle (2 tests dans 2 populations) pour avoir une comparaison valide à lire, D'après les résultats de **(Ferreira *et al.*, 2003)**., la sensibilité du TRBS était de 95,0 % et celle du TRBm atteignait 98,6 %, tandis que la spécificité pour les deux tests était de 100 %. En considérant une prévalence réelle de 54,75% (ce qui correspond à 219 cas positifs sur 400), on a déterminé que les valeurs prédictives positives (VPP) étaient de 100% pour les deux tests. La valeur prédictive négatif (VPN) varié cependant entre 94,3 % pour le TRBs et 98,3 % pour le TRBm.

Ces résultats mettent en évidence l'efficacité supérieure du test modifié pour identifier les cas d'infection réels, surtout dans des situations de prévalence modérée à élever, mais en comparaison avec les résultats de cette étude, il est clair que les tests révèlent des différences significatives. Le TRBm, présentant une sensibilité particulièrement haute, comparable à celle du TRBm, s'avère être un excellent choix pour identifier les cas positifs. Toutefois, sa spécificité est considérablement moins élevée que celle des autres tests, ce qui implique une plus grande possibilité de faux positifs. Cependant, le TRBs montre une spécificité presque idéale, comparable à celle des tests RB standard et modifié, mais sa sensibilité est considérablement réduite, entravant son aptitude à détecter avec précision les cas infectés.

Concernant les valeurs prédictives, le TRBs se démarque par une VPP élevée, démontrant une grande fiabilité des résultats positifs, alors que le TRBm présente une VPP nettement plus faible, indiquant une incertitude plus importante en cas de résultat positif au test. Dans le cas des résultats négatifs, le TRBm propose une valeur prédictive négative supérieure légèrement à celle du TRBm, ce qui en fait un outil de confiance pour écarter la maladie. En comparaison, le TRBm présente une valeur de VPN légèrement inférieure à celle du TRBs. Donc si l'intention est de maximiser la détection des cas, le TRBm sont à favoriser, malgré un risque supérieur de faux positifs. Pour minimiser les erreurs de diagnostic, le TRBs ou est plus approprié. Il apparaîtrait que les tests RB aient de meilleures performances globales, néanmoins, les intervalles de confiance étendus dans vos résultats laissent supposer une variabilité potentielle liée à la taille de l'échantillon.

L'emploi de deux modèles distincts (deux tests dans deux populations différentes et trois tests dans une population) offre la possibilité d'apprécier les performances diagnostiques des tests dans divers contextes, ce qui enrichit l'analyse et consolide la validité des conclusions. Le premier modèle analyse deux examens (TRBs et TRBm) dans deux groupes distincts, soulignant leurs sensibilité, spécificité et valeurs prédictives dans divers contextes. À l'inverse, le second modèle utilise trois tests (TRBs, TRBm et SAW) sur une même population, ce qui facilite une comparaison directe de leurs performances dans un environnement identique, et même avec d'autres travaux similaires.

Cette méthode binaire fournit une perspective plus exhaustive et détaillée des capacités diagnostiques des examens, en considérant simultanément la variabilité entre les populations et la constance au sein d'une même population. Elle autorise aussi la détermination des tests les plus appropriés en fonction du contexte clinique ou épidémiologique, ou bien selon la nécessité de la situation de la santé animale.



Conclusion

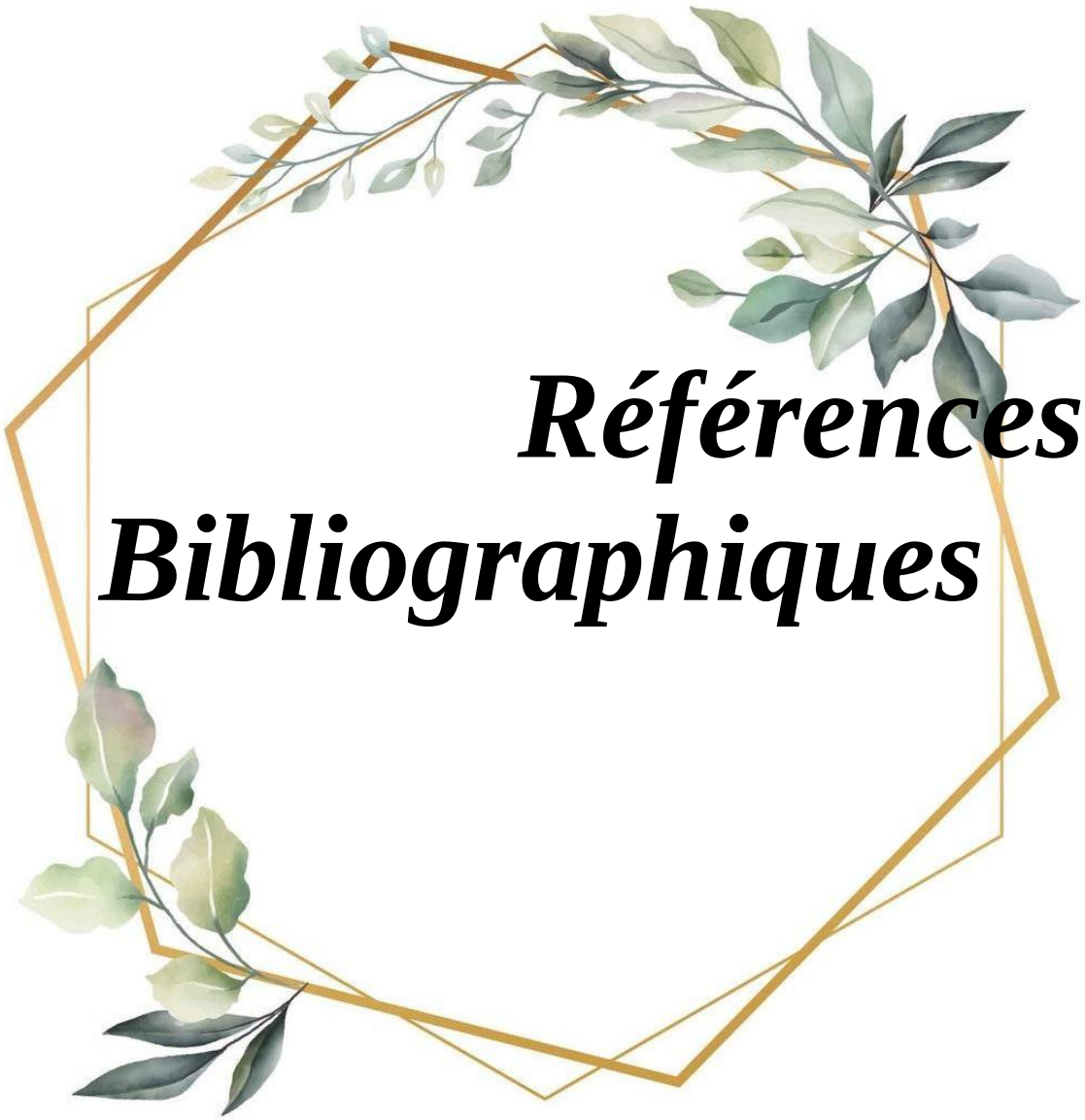
Conclusion

Pour conclure, le choix de faire deux tests a été fait dans un souci de limiter les faux négatifs et d'adapter l'analyse aux conditions réelles du terrain. La comparaison entre le TRBs, le TRBm et le SAW nous a permis d'évaluer les paramètres intrinsèques et extrinsèques de ces trois tests, via l'utilisation d'un modèle d'analyse des classes latentes par approche bayesienne, bien qu'il soit impératif de répéter cette approche avec des autres études stricts avec un plus grand nombre d'échantillons, une étude longitudinale, l'utilisation des autres tests (test de fixation de complément) et l'utilisation de témoins certifiés, seront nécessaires pour confirmer les résultats et proposer une standardisation du protocole modifié, au même temps l'intégration de sérums de référence afin d'assurer la fiabilité des résultats **(OIE, 2018).** Cette étude souligne l'importance primordiale de la sélection des tests sérologiques dans le diagnostic de la brucellose chez les animaux dans la région d'étude. Le test de Rose Bengal, employé comme analyse habituelle, se démarque par sa simplicité, sa célérité et son aisance d'exécution, même dans des laboratoires disposant de ressources limitées. Cependant, le test de séro-agglutination de Wright, qui est considéré comme un test de confirmation, nécessite des conditions techniques plus rigoureuses et une compétence plus poussée, ce qui restreint son utilisation dans les conditions de terrain en médecine vétérinaire.

En outre, l'évaluation de l'impact de l'emploi des tests standard ou modifiés se doit d'être effectuée en fonction de l'épidémiologie de la maladie. Dans les régions où la brucellose est fortement ancrée, le choix du test modifié permet une détection maximale des cas positifs, même au prix d'une certaine génération de faux positifs. Cette approche est recommandée quand il s'agit de maîtriser efficacement la diffusion de la maladie, notamment en procédant à l'abattage des animaux infectés. En revanche, dans les zones à faible prévalence, le recours au test standard est préférable pour éviter l'élimination superflue d'animaux sains, protégeant ainsi nos ressources animales et économiques.

Ainsi, cette étude met l'accent sur l'importance d'ajuster les procédures de diagnostic aux circonstances épidémiologiques locales, en considérant simultanément les ressources techniques disponibles et les défis sanitaires et économiques.

Il est aussi essentiel de souligner que cette recherche ne doit pas être la dernière en actualité ; elle devrait être renouvelée et mise en parallèle avec d'autres études pour approfondir les savoirs existants et obtenir des conclusions plus solides et valorisées.



Références Bibliographiques

- Achraf. M. (2020). Brucellose humain : Actualités diagnostiques et thérapeutiques. These de doctorat universite Mohamed 5 de rabat : 30-36.
- Adamou, 2014 ―Evaluation de Trois Tests de Déistage de La Brcullose Bovine Pour Une Aide Déisionnelle de Contrôe de La Maladie Dans Le Bassin Laitier de Niamey (Niger).
- Akakpo AJ, Têko-Agbo A, Koné P. L'impact de la brucellose sur l'économie et la santé publique en Afrique. Paris : OIE ; 2009 p. 71-84. Report No. : Conférence OIE 2009
- Al Dahouk, S., Tomaso, H., Nöckler, K., Neubauer, H., & Frangoulidis, D. (2003). Laboratory-based diagnosis of brucellosis–a review of the literature. *Part I: Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clinical Laboratory*, 49(9–10), 487–505.
- Allan et al, 1976, « A quantitative comparison of the sensitivity of serological tests for bovine brucellosis to different antibody classes », 19.
- Aparicia, E. D. (2013). "Epidemiology of brucellosis in domesticanimalscaused by *Brucella*
- Atluri, V. L., M. N. Xavier, M. F. de Jong, A. B. den Hartigh and R. M. Tsolis (2011). "Interactions of the human pathogenic Brucella species with their hosts." Annu Rev Microbiol 65: 523-541 DOI: 10.1146/annurev-micro-090110-102905.
- Barquero.E., Chaves.E., Weiss. D., Guzmán. V., Chacón. D., Rucavado. A., Moriyón.I. 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): 631.
- Bauriaud et al, 1977, « Diagnoslic s rolo ique de la tiSvre de lalle. L, ude comparalive des lesls classiques el d ' un test rapide (Rose Bengale) * », p. 323-327
- Bayramoglu. G., Ozalp. V., Oztekin. M., Arica. M. (2019). Rapid and label
- Ben Khalfallah A, Ousji M, Annabi N, Ajili F, Tlili R (2006) : Endocarditebrucellienne : particularités cliniques et modalités thérapeutiques. Ann CardiolAngéiologie 2006 ;55 :157.
- Benkirane, A., Boukraa, R., & Aggad, H. (2020). Brucellosis in North Africa: History and current status. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 39(1), 111–121. https://doi.org/10.20506/rst.39.1.3073
- Berkvens D., Speybroeck N., Praet N., Adel A., Lesaffre E., 2006, « Estimating disease prevalence in a Bayesian framework using probabilistic constraints », *Epidemiology*, 17, 2, p. 145-153.

- Bodelet V., 2002, « Brucellose et grossesse : revue de la littérature à propos d'un cas », p. non renseigné.
- Bricker et al, 1994, « Differentiation of Brucella abortus ».
- Brucella spp. (B. abortus, B. canis, B. melitensis, B. suis)4. Fiche techniques santé-sécurité Matières infectieuses. Agence de la Santé Publique du Canada,
- Carvalho Neta, A. V., J. P. Mol, M. N. Xavier, T. A. Paixao, A. P. Lage and R. L. Santos (2010). "Pathogenesis of bovine brucellosis." Vet J 184(2): 146-155 DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.04.010.
- Castaño, M. J. and J. Solera (2009). "Chronic Brucellosis and Persistence of *Brucella melitensis* DNA." J Clin Microbiol 47(7): 2084, http://jcm.asm.org/content/47/7/2084.abstract.
- Chakroun M., Bouzouaia N (2007): La brucellose: une zoonose toujours d'actualitebrcellosisatopilzoonosis.service des maladies infectieuses.EPSfattouma Bourguiba–monastirRevTunlnfectiol. Avril 07. Vol 1. N2. 1-10. P2.
- CHAKROUN. M., BOUZOUAIA. N. (2020). La brucellose : une zoonose toujours d'actualités, 1(2) :1-5.
- Charlotte Bervas et Cécile Gutierrez et Sébastien Lesterle, 2006, point sur les risques liés à la présence de brucella dans l'environnement, Génie sanitaire, école nationale de la santé publique.
- Cheung A., Dufour S., Jones G., Kostoulas P., Stevenson M.A., Singanallur N.B., Firestone S.M., 2021, « Bayesian latent class analysis when the reference test is imperfect », *OIE Revue Scientifique et Technique*, 40, 1, p. 271-286.
- Cheville NF., et al. Brucellosis in the greater Yellowstone area.Nationa academy press 2101 constitution Ave., N.W.Washington, D.C.20418. 1998.
- Christopher G. Laine, Valen E. Johnson, H. Morgan Scott, and Angela M. Arenas-Gamboa. Texas A&M University, College Station, Texas, USA
- Corbel, M. J., Food and Agriculture Organization of the United Nations, W. H. Organization and W. O. f. A. Health (2006). Brucellosis in humans and animals.
- Cutler, S. J., Fooks, A. R., & Van der Poel, W. H. (2010). Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerging Infectious Diseases*, 16(1), 1–7. https://doi.org/10.3201/eid1601.081467
- Davies, G. and A. Casey (1973). "The survival of Brucella abortus in milk and milk products." BrVet J 129(4): 345-353.

- De Figueiredo, P., T. A. Ficht, A. Rice-Ficht, C. A. Rossetti and L. G. Adams (2015). "Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions." Am J Pathol 185(6): 1505-1517 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.03.003.
- Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(10), e1865. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001865
- Del Vecchio.V.G., Kapatral.V., Redkar. R. J., Patra. G., Miyer. C., Los. T et al (2002). The génome séquence of the facultative intra cellulaire pathogène brucella melitensis. Porc. Natl. Acad . Sci. U.S.A, 99. PP: 443-448.
- Duncombe, L., Howells, L., Haughey, A., Taylor, A. V., Kaveh, D., Erdenliğ Görbilek, S., Dell, A., Hitchen, P. G., Haslam, S. M., Mandal, S. S., Ganesh, N. V., Bundle, D. R., & McGiven, J. (2022). The Tip of Brucella O- Polysaccharide Is a Potent Epitope in Response to Brucellosis Infection and Enables Short Synthetic Antigens to Be Superior Diagnostic Reagents. Microorganisms, 10(4), 708. https://doi.org/10.3390/microorganisms10040708
- Eves Alfort, maladies reputus contagieuses des ruminants, ressources/content/0/poly20% brucellose, 2014. Dictionnaire Médicale 2006.
- Franc KA, Krecek RC, Häsler BN, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. BMC Public Health. janv 2018;18(1):125.
- Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. (2007). Human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(12), 775–786. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4
- Freney et all 2000 *Précis de bactériologie clinique (January 1, 2000 edition) _ Open Library*, Paris, ESKA, 1420 p.
- Gabriela González-Espinoza ,Vilma Arce-Gorvel ,Sylvie Mémet ,Jean-Pierre Gorvel *Pathogens* 2021,vol *10*,*no*(2), p186; https://doi.org/10.3390/pathogens10020186
- Ganiere, 2004, « La brucellose animale », Août.
- Ganiere., « Brucellose animale. Maison Alfort, France, édit 1990. P 144., ».
- Garin, 1993, « Brucelloses bovine, ovine et caprine_ contrôle et prévention _ Semantic Scholar ».
- Garin-Bastuji, B., J. Hars, A. Drapeau, M. A. Cherfa, Y. Game, J. M. Le Horgne, S. Rautyreau, E. Maucci, J. J. Pasquier, M. Jay and V. Mick (2014). "Reemergence of

Brucella melitensis in Wildlife, France." Emerging Infectious Diseases 20(9): 1570-1571 DOI:10.3201/eid2009.131517.

- Gassin M,Courtieu A.L., Diagnostic sérologique de la brucellose humain.volet de biologie,Vol XIX n° 102.PP.41,44. 1978.
- Gaye, A., Arada Izzedine, A-a., Bongo Naré Ngandolo, R., Djoukzoumka, S., Zachée, B., Dah, I., Wade, A. et Awah-Ndukum, J. (2023) 'Prévalence et facteurs de risque de la brucellose bovine dans les provinces de Batha et Guéra au Tchad', Journal of Animal & Plant Sciences, 57(1), pp. 10425-10436.
- Gilles Bourdeau, 1997, « Les formes atypiques de la brucellose ».
- Godfroid et al, 2002, « Comment justifier l'éradication de la brucellose bovine lorsque des réactions sérologiques aspécifiques surviennent au cours des tests de brucellose. Microbiologie vétérinaire ».
- Gutierrez et al, 2006, « Point sur les risques lies a la presemce de brucella »,.
- Halling, S. M., B. D. Peterson-Burch, B. J. Bricker, R. L. Zuerner, Z. Qing, L. L. Li, V. Kapur, D. P. Alt and S. C. Olsen (2005). "Completion of the genome sequence of Brucella abortus and comparison to the highly similar genomes of Brucella melitensis and Brucella suis." J Bacteriol 187(8): 2715-2726.
- Hana Medaregnarou Boudir 2012. Retrospective et analyse demographique de la dynamique urbaine du système wilayal tebessi
- Holzapfel M (2018). Thèse de doctorat
- Hull, N.C. and Schumaker, B.A. (2018) Comparisons of Brucellosis between Human and Veterinary Medicine. Infection Ecology & Epidemiology, 8, Article ID: 1500846.
- Kampfer, P., D. M. Citron, E. J. Goldstein and H. C. Scholz (2007). "Difficulty in the identification and differentiation of clinically relevant Ochrobactrum species." J Med Microbiol 56(Pt 11): 1571-1573 DOI: 10.1099/jmm.0.47350-0.
- Kardjadj, M. (2017). Sero-epidemiological survey of brucellosis in cattle in Algeria. *Veterinary World*, 10(11), 1361–1366. https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1361-1366
- Lapaque, N., I. Moriyon, E. Moreno and J. P. Gorvel (2005). "Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor." Curr Opin Microbiol 8(1): 60-66 DOI: 10.1016/j.mib.2004.12.003.

- Lavigne JP, Mailles A, Sotto A - Brucellose. Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses 8-038-A-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2017 : 16 p
- literature review of laboratory-acquired brucellosis." J Clin Microbiol 51(9): 3055-3062 DOI:10.1128/JCM.00135-13.
- Maurin, M. (2005) : La brucellose à l'aube de 21eme siècle, Médecine et Maladies infectieuses, 35, 6-16
- McDermott J, Grace D, Zinsstag J. Economics of brucellosis impact and control in low-income countries. Rev Sci Tech. avr 2013;32(1):249-61.
- Mohamed 5 de rabat : 30-36. Marion. H. (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, Thèse de doctorat universite paris est ecole doctorale abies : 20-28.
- MORENO E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis.*Front. Microbiol.,* 2014, 5, 213. doi: 10.3389/fmicb.2014.00213.
- Murray. P. R, Baron. E. J, P Faller, F. C. Te nover. F. C, Yolken.R.H. (1999).Manual of clinical microbiologie, Washington (DC) 1999, PP. 625-631.
- N. G. S. B. T. Tourab D.J., « Etude de la brucellose professionnelle à Annaba. Séminaire sur les brucelloses 14, 15 novembre 1990, Ghardaïa».
- Nabi I, Achek R, Karim A, Melzer F, Brangsch H, Elschner MC, Neubauer H and El-Adawy H (2025) Serological, phenotypic and molecular characterization of brucellosis in small ruminants in northern Algeria.
- Nicoletti, P. (1980). "The epidemiology of bovine brucellosis." Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine 24: 69-98.
- Nielsen, 2002, « Diagnosis of brucellosis by serology ScienceDirect ».
- OIE (2016). Brucellosis (B*rucella abortus, B. melitensis and B. suis*) (Infection with *B. abortus, B.melitensis* and *B. suis*). OIE Terrestrial Manual.
- Paola M. Boggiatto, Helena Sterle, Shollie M. Falkenberg, Kaitlyn Sarlo-Davila, Ellie J. Putz, Steven C. Olsen 26 Jul 2024 - Frontiers in Veterinary Science (Frontiers Media) - Vol. 11
- Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2006). Brucellosis. *The New England Journal of Medicine, 352*(22), 2325-2336.

- Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2006). The new global map of human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(2), 91–99. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6
- Poester F.P., Nielsen K., Samartino L.E., Yu W.L., 2014, « Diagnosis of Brucellosis », p. 46-60.
- Praud, A., (2012). Apport de l'épidémiologie dans le choix des outils d'aide à la prise de Décision sanitaire en santé animale : Evaluation des tests de dépistage en santé animale : Thèse Med. Vet : Paris Sud XI, 2012.P 271-276
- Qureshi, K.A., Parvez, A., Fahmy, N.A., Abdel Hady, B.H., Kumar, S., Ganguly, A., Atiyah, A., Elhassan, G.O., Alfadly, S.O., Parkkila, S. et Aspatwar, A. (2023) 'Brucellose : épidémiologie, pathogenèse, diagnostic et traitement – une revue complète', Annales de médecine, 55(2), p. 2295398. doi : 10.1080/07853890.2023.2295398
- Rehouni, Sofiane. Etude bibliographique du coût de la brucellose animale et humaine en Algérie. 2017. INSTITUT DES SCIENCE VETERINAIRE -université blida 1, Thesis. di.univ-blida.dz, https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/1626
- Sandip. K., Anju. S., Ruchi. T., Minakshi. P., Baldev. G., Muhammad. Z., Rajesh. C., Kumaragurubaran. K., Shailesh. K., Mamta. P., Mohd. I., Vivek. K., Kuldeep. D., Ranjit. S., Wanpen. C. (2021). Bovine brucellosis – a comprehensive review,41(1): 64-78.
- Scholz, H. C., M. Banai, A. Cloeckaert, P. Kämpfer and A. M. Whatmore (2018). Brucella. Bergey'sManual of Systematics of Archaea and Bacteria: 1-38.
- Seleem, M. N., S. M. Boyle and N. Sriranganathan (2008). "Brucella: a pathogen without classic virulence genes." Vet Microbiol 129(1-2): 1-14 DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.11.023.
- Sibille.C.M., 2006a, « Contribution à l ' étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l ' Arkhangaï (Mongolie) »
- Sibille.C.M., 2006b, « Contribution à l ' étude épidémiologique de la brucellose dans la province de l ' Arkhangaï (Mongolie) », p. 1-149.
- Sow, I., (2011) Evaluation du risque de brucellose lie à la consommation du lait frais dans la commune rurale de cinzana. Thèse, Med, Vet, Nants, 2011, p :64.
- Tang, T., Chen, G., Guo, A., Xu, Y., Zhao, L., Wang, M., Lu, C., Jiang, Y., & Zhang, C. (2019). Comparative proteomic and genomic analyses of Brucella abortus biofilm

and planktonic cells. Molecular Medicine Reports, 21, 1–10. https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10888

- Traxler, R. M., M. W. Lehman, E. A. Bosserman, M. A. Guerra and T. L. Smith (2013). "A
- Tuon, F. F., R. B. Gondolfo and N. Cerchiari (2017). "Human-to-human transmission of Brucella - a systematic review." Trop Med Int Health 22(5): 539-546 DOI: 10.1111/tmi.12856.
- Walker, R. L. (2002): Brucella, In « Veterinary Microbiology », éditionBlackwel Science, USA, pp: 105-112
- Yanagi, M. and K. Yamasato (1993). "Phylogenetic analysis of the family Rhizobiaceae and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequences." FEMS Microbiol Lett 107(1): 115-120
- Yi Wang, Siyuan Yang, Bing Han, Xiu-Fang Du, Huali Sun, Yufeng Du, Y Liu, Panpan Lu, Jiangli Di, Laurence Don Wai Luu, Le Xiao, Songnian Hu, Linghang Wang, Rongmeng Jiang ("Author response: *Brucella* activates the host RIDD pathway to subvert BLOS1-directed immune defense", 2022).
- Zairi R *et al*, 2022, « Utilisation de test de l ' épreuve de l ' antigène tamponné (EAT) pour détecter les anticorps anti - *Brucella* spp. Chez l ' Homme dans la région de Tébessa », Tébessa.