

LA BRUCELLOSE : UNE ZONOSE TOUJOURS D'ACTUALITE

BRUCELLOSIS : A TOPICAL ZONOSIS

M. CHAKROUN, N. BOUZOUAIA

Service des Maladies Infectieuses. EPS Fattouma Bourguiba - Monastir
E-mail : mohamed.chakroun@rns.tn

I- INTRODUCTION

La brucellose, connue historiquement sous le nom de fièvre de Malte ou mélitococcie, est une zoonose due à des bactéries du genre *Brucella*. Son extension est mondiale avec une prédominance dans le pourtour du bassin méditerranéen et les pays en voie de développement où elle pose encore un véritable problème de santé publique et représente un surcoût économique important [1, 2, 3]. La prévention de la maladie est essentielle compte tenu de son risque pour la santé humaine et son impact économique important.

II- EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie de la maladie humaine est étroitement liée à l'infection animale. Les espèces de *Brucella* fréquemment responsables d'infections humaines sont *B. melitensis*, *B. abortus* et *B. suis*.

1- La brucellose animale

Les *Brucella* infectent, essentiellement, les ruminants (bovins, caprins et ovins) et les porcins qui sont à l'origine de la quasi-totalité des contaminations humaines. Ce réservoir animal s'est étendu aux mammifères aquatiques (dauphins, phoques et certains poissons de rivières) [4]. L'adaptation préférentielle d'une espèce bactérienne à une ou plusieurs espèces animales n'est que relative [1]. Toutefois, *B. melitensis*, espèce la plus fréquemment impliquée en pathologie humaine, est largement prédominante chez les ovins et les caprins [1]. La brucellose porcine due à *B. suis* est fréquente dans les pays scandinaves et en Grande-Bretagne [2]. En Amérique du sud, *B. suis* semble se répandre de manière importante chez les

autres animaux, en particulier, les bovins [1]. Au Moyen-Orient et en Afrique, les camélidés contaminés dans une proportion de 15 à 20%, jouent un rôle important dans la transmission de la maladie à l'homme [1]. En Tunisie, on rencontre surtout le genre *B. melitensis*, exceptionnellement *B. abortus*. Le taux de brucellose animale est de 3% au cours des dernières décennies. La vaccination des petits ruminants par le vaccin B19 à partir de 1970 a contribué à la baisse du taux des animaux infectés, autrefois estimé entre 8 et 9%. Depuis 1989, la maladie a connu une recrudescence chez les animaux et les hommes dans certaines régions du centre et du sud ouest [3, 5].

Les produits d'excrétion génitale, les urines ainsi que le lait des animaux sont riches en *Brucella*. L'élimination des *Brucella* par les animaux infectés peut être prolongée à l'origine d'une contamination du milieu extérieur, en particulier, le sol et les crudités. La brucellose animale est souvent chronique, bien tolérée, mais responsable chez les femelles d'avortements à répétition. La baisse de fertilité et le risque sanitaire lié à la brucellose chronique chez les bovidés rendent compte de l'importance de l'impact économique de la maladie [4].

2- La brucellose humaine

La fréquence de la maladie humaine est difficile à évaluer en raison de son polymorphisme clinique et de la sous déclaration [3]. Si l'incidence de la maladie est en nette régression dans les pays développés, il n'en est pas de même dans les pays en voie de développement où elle peut atteindre des taux préoccupants [1].

La brucellose est une zoonose à répartition mondiale, prédominant dans le pourtour de la

méditerranée, en Amérique centrale (Mexique) et du sud (Pérou), au Moyen-Orient, en Asie (Inde, Chine) et en Afrique noire. A l'échelle mondiale, la brucellose atteint encore plus de 500 000 individus chaque année [1, 2, 4, 5]. L'incidence de la maladie est variable selon les pays et les régions allant de 0,125 à 200 cas pour 100000 habitants [1, 2]. En Tunisie, la brucellose demeure endémique dans certaines régions. Avant 1989, l'endémicité était faible avec une moyenne annuelle de déclaration de 5 cas [3, 6, 7, 8]. L'insuffisance des mesures préventives et l'introduction d'animaux infectés à partir des pays limitrophes étaient à l'origine de l'épidémie de 1991-1992 totalisant plus de 500 cas dans les régions du Sud-Ouest [3]. Depuis, l'endémicité de la maladie persiste dans ces régions avec une incidence actuelle de l'ordre de 2 à 3,5 pour 100000 habitants. Au cours des trois dernières années, le nombre des cas déclarés varie entre 128 en 2003, 354 en 2004 et 284 en 2005, 80% des cas sont déclarés dans les gouvernorats de Gafsa, Kasserine, Tozeur et Kébili [7, 8]. Une nouvelle recrudescence de la maladie est survenue au cours de l'année 2006 avec la notification de 460 cas et surtout la survenue d'une épidémie dans la région du grand Tunis (87 cas).

La brucellose survient à tous les âges avec une prédominance chez l'adulte jeune de sexe masculin. En Tunisie, les adultes âgés de 20 à 59 ans représentent 65% des cas déclarés avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,45). Certains professionnels sont exposés au risque de brucellose tels que les vétérinaires, éleveurs, agriculteurs, bergers, employés d'abattoirs et bouchers.

L'homme se contamine principalement par voie digestive ou cutanéomuqueuse. La contamination digestive par ingestion de lait cru ou de ses dérivés frais (fromage, lait caillé) provenant d'animaux infectés, de plus en plus fréquente, est devenue la principale voie de contamination aussi bien en milieu urbain que rural [3]. La contamination peut également être due à la consommation de crudités contaminés et consommés crus [1]. La contamination cutanéomuqueuse, secondaire à un contact direct avec le bétail, est plus fréquente en milieu rural et chez les personnes professionnellement exposées. Elle est souvent cutanée liée à la présence

d'excoriations même minimales, parfois conjonctivale, rarement respiratoire par inhalation de poussières infectées [1, 3]. Elle intéresse les personnes manipulant les produits d'avortements ou de mise bas des animaux infectés (avortons, annexes foetales, placenta, lochies, sécrétions génitales) ou encore le sol et le fumier contaminés [1, 3]. La contamination accidentelle au laboratoire, par voie cutanéomuqueuse, lors de la manipulation des cultures est possible. Il en est de même pour les vétérinaires lors de la manipulation de vaccins animaux [4]. La transmission interhumaine de la brucellose est exceptionnelle, elle peut avoir lieu par voie sexuelle, transplacentaire ou par allaitement maternel [1, 4].

III- PATHOGENIE

La brucellose est une maladie chronique dont la physiopathologie fait intervenir plusieurs phases successives. Au cours de la période d'incubation qui dure en moyenne 15 jours, les bactéries migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où elles se multiplient. La brucellose se caractérise dans sa phase aiguë par une septicémie d'origine lymphatique, les bactéries colonisent les organes riches en cellules réticulo-histiocytaires (ganglions, foie, rate, tissus osseux, génital..) où vont se constituer des foyers bactériens intra-cellulaires entourés d'une réaction inflammatoire histiocytaire et lymphocytaire [1, 2, 4]. La multiplication intracellulaire a lieu dans un autophagosome [4]. Au cours de cette phase, surviennent des manifestations cliniques aiguës de la maladie et les hémocultures sont positives. L'apparition d'anticorps sériques et spécifiques (Ig G, Ig M, Ig A), à partir de la deuxième semaine va s'opposer, en partie, au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser. La maladie peut évoluer ensuite vers une phase subaiguë avec la possibilité d'apparition d'une ou rarement plusieurs localisations secondaires. Celles-ci peuvent être ostéo-articulaires, neurologiques, testiculaires, hépatospléniques, etc. [1, 4, 9, 10]. L'infection tissulaire se traduit par une réaction cellulaire entraînant l'apparition de granulomes limités par une réaction cellulaire lympho-plasmocytaire disposée en couronne,

certaines cellules peuvent se transformer en cellules géantes multi nucléées donnant à l'ensemble un aspect tuberculoïde et réalisant le classique granulome de Bang. Rarement, la fusion de ces granulomes donne naissance à des lésions à centre caséifié appelées « brucellome ». Les lésions suppurées et nécrotiques sont exceptionnelles chez l'homme [1].

Une virulence exceptionnelle de la souche et un terrain déficient sont susceptibles de déterminer une atteinte polyviscérale maligne. La brucellose chronique se définit par une évolution prolongée au-delà d'un an, avec ou sans découverte d'une localisation secondaire [1]. Les *Brucella* sont des bactéries intracellulaires facultatives qui sécrètent un facteur empêchant l'apoptose des macrophages infectés expliquant leur persistance dans l'organisme [1].

IV- ETUDE CLINIQUE

1- Brucellose aiguë

La brucellose se caractérise par son polymorphisme avec des manifestations cliniques peu spécifiques, surtout au début. La forme commune correspond à la brucellose aiguë ou fièvre sudoro-algique, devenue actuellement, rare.

Après une incubation silencieuse de 15 jours en moyenne (8-21 jours), le début est classiquement progressif et insidieux, rarement brutal. Il est souvent marqué par un tableau pseudo-grippal associant une fièvre, une asthénie, des algies diffuses et un malaise général amenant le malade à consulter.

A la phase d'état, la symptomatologie associe trois symptômes majeurs : fièvre, sueur et algies. La fièvre ondulante est la plus typique mais devenue rare. Elle prend plus fréquemment un aspect en plateau, rémittent, ou pseudo palustre. Elle s'accompagne de sueurs profuses, à prédominance nocturne, d'odeur caractéristique « paille mouillée » et d'algies diffuses à type de céphalée, myalgies et d'arthralgies mobiles et fugaces. L'état général reste longtemps conservé, l'amaigrissement est tardif. L'examen physique peut montrer une splénomégalie modérée, une hépatomégalie, des adénopathies cervicales et axillaires et des râles bronchiques. A cette phase, deux

localisations viscérales sont évocatrices de la brucellose. Il s'agit de l'orchépididymite et de la sacro-iliite [1, 2, 4].

Devant ce tableau, la présence d'arguments épidémiologiques tels que la notion d'épidémie, l'exposition professionnelle ou la consommation de produits laitiers frais permet d'orienter le diagnostic.

A côté de cette forme, la majorité des brucelloses aiguës peuvent être asymptomatiques ou pauci symptomatiques. La maladie passe souvent inaperçue et le diagnostic ne peut être posé qu'à l'occasion d'une sérologie demandée après une exposition avérée. Les formes pseudo typhoïdiques réalisent un tableau proche de la fièvre typhoïde. Les formes polyviscérales malignes, de mauvais pronostic, s'observant chez les sujets tarés et immunodéprimés sont devenues exceptionnelles. Chez la femme enceinte, la brucellose peut être responsable d'avortements, d'accouchements prématurés et de mort in utero. Chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, la maladie ne présente pas de particularités cliniques [1, 4]. L'évolution spontanée de la forme commune se caractérise par la persistance de la fièvre, de l'asthénie et des sueurs pendant quelques semaines et la possibilité de survenue de localisations secondaires qui font toute la gravité de la maladie.

2- Brucelloses focalisées

Elles sont caractérisées par l'apparition de localisations viscérales au cours de la phase aiguë ou au décours d'une brucellose aiguë non diagnostiquée ou insuffisamment traitée. Les localisations secondaires les plus fréquentes sont ostéo-articulaires.

2.1- Les localisations ostéo-articulaires

Elles sont secondaires à une dissémination des bactéries par voie hématogène et peuvent être présentes à tous les stades de la maladie. Elles sont plus fréquentes au cours de la phase post bactériémique, réalisant de véritables métastases septiques. Elles représentent 69 à 75% des brucelloses focalisées et peuvent être révélatrices de la maladie [1, 10, 12]. La fréquence des manifestations ostéo-articulaires est plus

élevée dans les pays en voie de développement [1, 2, 4, 10]. L'atteinte initiale est habituellement osseuse, l'extension articulaire survient par contiguïté [1]. Les localisations ostéo-articulaires au cours de la brucellose sont très variées : on distingue les arthrites aiguës périphériques uniques ou pluri focales, les sacro-iliites, les ostéites et les spondylodiscites.

Les spondylodiscites sont parmi les localisations les plus fréquentes [10, 11, 14]. Elles peuvent être isolées ou associées à des localisations périphériques [10]. Elles intéressent surtout les hommes au delà de la quatrième décade [10, 15]. Leur incidence croît avec la durée d'évolution de la maladie et la présence de lésions rachidiennes préexistantes, dégénératives ou traumatiques [10]. La spondylodiscite siège plus souvent au niveau lombaire (69%) que dorsale (19%) ou cervical (12%) [10]. Au niveau lombaire, l'atteinte se localise préférentiellement au niveau des vertèbres L4-L5. L'atteinte rachidienne brucellienne se distingue des autres spondylodiscites infectieuses par son caractère plurifocal [10, 15]. Des abcès paravertébraux sont observés dans 10 à 20% des cas, particulièrement, en cas de diagnostic tardif [10, 14]. Des complications neurologiques secondaires à une épidurite sont possibles et semblent être plus fréquentes à l'étage cervical [10, 15].

La sacro-iliite, très évocatrice de la brucellose, peut survenir à la phase aiguë ou focalisée de la maladie [1, 17]. Elle représente 10 à 45 % des manifestations articulaires [10, 18]. Elle est plus fréquente chez l'adulte jeune (15 à 45 ans) [10, 12]. Elle est souvent unilatérale et peut coexister avec une spondylodiscite ou une coxite [10, 15].

Les arthrites périphériques sont fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune de moins de 30 ans [10]. Il s'agit, le plus souvent, d'une monoarthrite, plus rarement d'une polyarthrite [10, 15, 20]. L'arthrite coxo-fémorale décrite par Gillot sous le nom de pseudocoxalgie méditerranéenne est la plus fréquente. Les autres localisations (genou, cheville, épaule, poignet, coude) sont plus rares [10, 11, 19, 20].

Les ostéites isolées sont rares [1, 10]. Elles prédominent au niveau de la région sterno-claviculaire, localisation évocatrice de la

brucellose, et aux épiphyses des os longs (humérus, fémur, tibia) [10]. Elles peuvent être précoces, lors de la phase septicémique, réalisant un tableau d'ostéite aiguë ou plus fréquemment tardives réalisant un tableau subaigu ou chronique [1, 10].

Quelque soit la localisation ostéo-articulaire, le recours aux différents examens radiologiques (radiographie standard, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie) selon la situation clinique permet de confirmer le diagnostic de l'atteinte ostéo-articulaire.

2.2- Les localisations neurologiques

Représentent environ 2 à 10% des formes focalisées et peuvent se présenter sous différents tableaux cliniques. Il peut s'agir de méningo-encéphalite, de méningite lymphocytaire hypoglycorachique avec possibilité d'isolement de *Brucella* dans le LCR, d'abcès cérébraux ou cérébelleux, de méningo-myélo-radculite ou de radiculo-névrite.

2.3- Les localisations cardiaques

Sont dominées par l'endocardite maligne caractérisée par des lésions ulcéro-végétantes entraînant un délabrement valvulaire important. Elles surviennent dans 1 à 2% des cas, habituellement sur une valvulopathie préalable et intéressent surtout la valve aortique [3, 4]. Les endocardites brucelliennes représentent la première cause de décès en zone d'endémie [4]. Les autres localisations cardiaques sont exceptionnelles, il peut s'agir de péricardite ou de myocardite.

2.4- Les localisations génito-urinaires

Chez l'homme, l'orchi-épididymite uni ou bilatérale est très évocatrice. Elle évolue favorablement en quelques jours sans suppuration ni atrophie. La pyélonéphrite aiguë et la prostatite sont plus rares. Chez la femme, on peut observer rarement un abcès tubo-ovarien, une salpingite, une endométrite ou une mammite [4].

2.5- Les autres localisations

Sont rares, il peut s'agir de :

- Localisations hépatospléniques : l'hépatite granulomateuse est fréquente au cours de la phase aiguë, d'expression surtout biologique. L'hépatosplénite subaiguë hémorragique est devenue exceptionnelle, elle peut évoluer vers la guérison ou l'ictère grave et la cirrhose.
- Localisations pleuropulmonaires : pneumonies, broncho-pneumonies, abcès du poumon ou de pleurésie.
- Localisations digestives : iléite, colite, péritonite spontanée.
- Localisations cutanées : dermites ulcéreuses ou érythémateuses, érythème noueux.

3- Brucellose chronique

Elle peut survenir en l'absence de tout épisode antérieur ou suivre, immédiatement ou à distance, une brucellose aiguë ou subaiguë. Elle touche surtout les personnes soumises à des contacts antigéniques fréquents. Son expression clinique est essentiellement fonctionnelle. C'est la patraquerie brucellienne caractérisée par une asthénie profonde, physique, psychique et sexuelle, des névralgies, des douleurs musculaires et ostéo-articulaires [1, 4]. La persistance intracellulaire des *Brucella* dans le tissu osseux et les bourses séreuses péri articulaires rend compte de la survenue de foyers ostéo-articulaires peu évolutifs et de bursites olécraniennes ou pré rotuliennes (hygroma) [13]. L'examen clinique est habituellement normal, en dehors d'un fébricule transitoire de quelques jours. Ces symptômes peuvent s'accompagner de la persistance de foyers quiescents ou peu évolutifs (osseux, articulaires, neuro-méningés) et de manifestations d'allergie à type d'érythème noueux, de pyodermite, d'infiltrats pulmonaires labiles, d'irido-cyclite, de rhumatismes inflammatoires ou de manifestations neurologiques.

V- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Au plan biologique, la brucellose s'accompagne d'une leuco neutropénie ou d'une leucocytose normale, parfois d'une thrombopénie, d'un syndrome inflammatoire modéré ou franc (élévation de la vitesse de sédimentation ou de la protéine C réactive sérique) et d'une cytolysse modérée.

Le diagnostic de brucellose est confirmé par l'isolement de *Brucella* ou la sérologie.

1- La mise en évidence du germe

L'isolement de *Brucella* en culture demeure la technique de référence pour établir un diagnostic de certitude. Devant une suspicion de brucellose, le laboratoire doit être averti de la demande de mise en culture des produits pathologiques du fait de certaines exigences de la bactérie (utilisation de milieux enrichis au sang, température optimale de 34 à 37°C, atmosphère enrichie à 10% de CO₂ pour *B. abortus*, temps d'observation prolongé des cultures) et surtout du risque élevé de contamination du personnel. Les cultures de *Brucella* doivent être réalisées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 [1, 2, 4].

1.1- Les hémocultures sont réalisées en cas de fièvre ou de foyers secondaires. La croissance des *Brucella* est lente (5 à 10 jours ou plus) sur les milieux classiques [1, 4]. L'utilisation de systèmes automatisés pour les hémocultures permet de raccourcir le délai de croissance à moins de 5 jours [4]. Les hémocultures sont positives dans 70 à 80% des cas au cours de la phase septicémique et 20 à 45% des cas dans les formes focalisées [2, 4, 11]. La positivité semble être plus fréquente au cours des spondylodiscites [11]. La positivité des hémocultures diminue nettement (25%) en cas d'antibiothérapie préalable [12]. L'identification des *Brucella* repose sur un ensemble de caractères biochimiques. L'espèce bactérienne et le biovar seront précisés dans un but épidémiologique. La sensibilité aux antibiotiques de la souche isolée sera systématiquement étudiée.

1.2- Les cultures peuvent être également réalisées à partir de prélèvements divers tels qu'un LCR, un liquide synovial, un pus articulaire, une biopsie disco-vertébrale ou osseuse, un prélèvement opératoire [10, 13, 14].

2- La recherche des anticorps

Repose sur différentes techniques sérologiques :

- *Le sérodiagnostic de Wright (SW)* : est la réaction de référence de l'OMS et la plus utilisée en pratique courante.

Le SW met en évidence par une technique de séro-agglutination des anticorps de type Ig G et Ig M. Il se positive précocement, 7 à 15 jours après le début des signes cliniques (en moyenne vers le 12^{ème} jour) et devient en revanche assez rapidement négative en cas de guérison [2]. Le taux minimal significatif est 1/80 (100 unités internationales). La persistance d'un titre d'anticorps supérieur ou égal à 1/80 un an après le début clinique doit faire penser à un possible foyer profond. La présence d'anticorps monovalents dit bloquants peut donner une réaction faussement négative. A l'inverse, une réaction faussement positive, à un titre faible ou moyen, est possible après une vaccination anticholérique, une yersiniose à *Yersinia enterocolitica* O9, une tularémie, une infection à *Escherichia coli* O:157 [1, 4]. De même, chez un ancien malade apparemment guéri, une remontée du titre des anticorps est possible au cours de maladies inflammatoires ou néoplasiques (réaction anamnestic) [1].

- La réaction à l'antigène tamponné ou test au Rose Bengale (*Card-test*) est un excellent test de dépistage. C'est une réaction simple, rapide, sensible et spécifique, qui reste pendant longtemps positive [1, 2]. C'est une réaction qualitative, la positivité est exprimée en croix (de 1 à 4) [1].

- La réaction de fixation du complément peu sensible est, actuellement, abandonnée au profit de réactions plus récentes et plus utiles pour le diagnostic des localisations ostéo-articulaires [10].

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) et la réaction immuno-enzymatique par la technique ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) sont très sensibles et très spécifiques, elles restent longtemps positives et permettent la détection des différentes classes d'anticorps (Ig G, Ig M et Ig A). Leur seuil de signification est d'environ 1/60. Les anticorps de type Ig M disparaissent en 3 à 6 mois, leur présence témoigne d'une infection récente [1, 10]. Un taux élevé d'anticorps de type Ig A serait évocateur d'un foyer profond évolutif [1]. Comme pour le SW, les mêmes réactions croisées, faussement positives, peuvent être observées mais de façon transitoire et à des titres plus faibles [1, 10].

Au cours des brucelloses ostéo-articulaires, la présence d'anticorps anti-brucelliens dans le liquide synovial, mise en évidence par les différentes réactions sérologiques, confirme le diagnostic [13]. Des titres d'anticorps plus élevés dans le liquide synovial que dans le sérum témoignent d'une synthèse locale d'anticorps spécifiques liée à la présence ou la persistance de *Brucella* au sein de l'articulation ou dans les bourses séreuses péri-articulaires [13].

3- Les techniques d'amplification génique

Ces techniques ne sont pas encore de pratique courante et restent réservées à certains laboratoires. La technique la plus couramment utilisée est la PCR [4]. Cette technique, sensible et spécifique, est particulièrement utile en cas d'antibiothérapie préalable empêchant l'isolement de *Brucella*. La PCR permet un diagnostic plus rapide (en 24 heures) que les hémocultures, au cours de la phase aiguë septicémique, par la détection de l'ADN de *Brucella* à partir du sang ou du sérum [4]. Au cours des brucelloses focalisées, la détection de l'ADN de *Brucella* à partir du pus ou de diverses biopsies est plus sensible que la culture [4]. La plupart des tests actuellement disponibles sont spécifiques de genre et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause [4].

4- Les autres méthodes

L'immunofluorescence directe (IFD) effectuée sur une coupe histologique d'un prélèvement biopsique ou suite à un geste chirurgical peut reconnaître la présence du germe [1].

La recherche d'une hypersensibilité retardée au cours de la brucellose chronique n'est plus pratiquée par manque de disponibilité de l'antigène (fraction phénol soluble) [1]. Il en est de même pour le test de transformation lymphoblastique qui a une signification superposable à l'intradermo-réaction [1].

L'étude de la production spontanée d'anticorps spécifiques par les lymphocytes spécifiques ou IVAP (*in vitro* antibodies production) est exceptionnellement pratiquée. Elle permet quand elle est positive d'affirmer une infection évolutive, même focalisée [1].

Tableau I : Intérêt des examens complémentaires de pratique courante au cours des différentes phases de la maladie.

	Phase aiguë septicémique	Phase de focalisation	Phase chronique
Hémocultures	+++	+	—
Culture de foyer infectieux	—	++	—
Sérodiagnostic de Wright	+++	+	—
IFI ou ELISA	++	+++	++
Amplification Génique	++	++	—

En pratique, le diagnostic repose sur le séro-diagnostic de Wright, le card-test et les hémocultures (tableau I).

VI- TRAITEMENT

1- Traitement curatif

Le traitement curatif de la brucellose repose essentiellement sur l'antibiothérapie. Son but est de traiter la maladie et d'éviter la survenue de complications et de rechutes.

▪ Les antibiotiques :

Les antibiotiques prescrits doivent être actifs sur *Brucella*, avoir une bonne diffusion intracellulaire et une activité conservée en intracellulaire. Les antibiotiques les plus actifs sont les cyclines (oxytétracycline et

doxycycline), les aminosides (streptomycine et gentamicine) et la rifampicine.

Tous ces antibiotiques sont bactéricides in vitro vis-à-vis de *Brucella*. Les cyclines et la rifampicine conservent leur activité en milieu intracellulaire et en pH acide, alors que les aminosides ont surtout une activité extracellulaire (tableau II).

La prescription des phénicolés est, actuellement, abandonnée en raison de leur faible activité (CMI : 1,5 à 3 mg/l) et leur hématotoxicité (surtout le chloramphénicol) [1]. Les fluoroquinolones, molécules récentes dans cette indication, ont une bonne biodisponibilité orale et une bonne diffusion intracellulaire. Le tableau III résume les modalités de prescription, les effets indésirables et les éléments de surveillance des principaux antibiotiques.

Tableau II : Activité des principaux antibiotiques [1, 4, 21]

Familles	Molécules	CMI (mg/l)	Activité
Cyclines	Oxytétracycline	0,001-0,6	Activité bactéricide. Antibiotiques actifs au pH acide des phagolysosomes
	Doxycycline	0,01-0,25	
Aminosides	Streptomycine	0,5-8	Rapidement bactéricides. Antibiotiques surtout actifs en secteur extra-cellulaire. Synergique en association avec les cyclines.
	Gentamicine	0,25-1	
Rifamycines	Rifampicine	0,5-2	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Activité bactéricide en intracellulaire et en pH acide. Synergique en association avec les cyclines.
Sulfamides	Triméthoprime Sulfaméthoxazole	0,4-12,5	Bonne diffusion intracellulaire uniquement pour le triméthoprime. Activité variable en fonction des souches testées.
Fluoroquinolones	Ofloxacin	0,3-2,5	Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire. Diminution nette de leur activité et faible pouvoir bactéricide en pH acide.
	Ciprofloxacine	0,5-2,5	

Tableau III : Principaux antibiotiques prescrits au cours de la brucellose

Familles	Molécules	Posologies adulte et voies d'administration	Effets Indésirables	Précautions d'emploi
Cyclines	Oxytétracycline	35 mg/kg/j PO	Photosensibilité	Contre indication : femme enceinte et enfant < 8 ans
	Doxycycline	200 mg/j PO		
Aminosides	Streptomycine	1 g/j IM	Néphro et ototoxicité	Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale
	Gentamicine	5 mg/kg/j IM		
Rifamycines	Rifampicine	15 mg/kg/j PO	Coloration rouge des urines Manifestations immuno-allergiques (prise discontinuée)	
Sulfamides	Triméthoprime Sulfaméthoxazole	8 mg/kg/j 40 mg/kg/j PO	Leucopénie, anémie Allergie	Surveillance NFS Contre indication : femme enceinte
Fluoroquinolones	Ofloxacin	400 mg/j	Photosensibilité Tendinopathie	
	Ciprofloxacine	1,5 g/j		

L'expérience clinique a permis de montrer que la prescription d'une monothérapie et/ou d'un traitement de courte durée s'accompagne d'un taux élevé d'échecs thérapeutiques et de rechutes à l'arrêt du traitement [4]. De ce fait, l'antibiothérapie de la brucellose repose obligatoirement sur une association d'antibiotiques pendant une durée prolongée afin d'éviter les rechutes [1, 4, 12, 21, 22, 23, 24]. La prescription d'une association comportant une cycline est la plus recommandée [1, 4, 21]. L'association cycline + aminoside se montre plus efficace que l'association cycline + rifampicine, particulièrement au cours des spondylodiscites et s'accompagne d'un taux de rechute plus faible [21]. La rifampicine, puissante inductrice enzymatique, diminue nettement les taux sériques résiduels de la doxycycline et pourrait expliquer la moindre efficacité de cette association [1].

L'association du cotrimoxazole avec la streptomycine ou une cycline s'avère moins efficace [21].

Les fluoroquinolones sont insuffisamment efficaces en monothérapie, leur association avec la rifampicine est aussi ou moins efficace que l'association cycline + rifampicine [1, 4]. Une étude récente portant sur 64 malades et comparant l'efficacité de l'association doxycycline + rifampicine pendant 45 jours et l'association ofloxacin + rifampicine pendant 30 jours a conclu à une équivalence entre les deux schémas thérapeutiques [24]. Les fluoroquinolones peuvent avoir un intérêt au cours de la neurobrucellose en raison de la mauvaise diffusion des cyclines dans le LCR [4]. Le tableau IV compare les fréquences des rechutes en fonction des protocoles thérapeutiques utilisés. Ces données émanent de méta-analyses, d'études multicentriques ou portant sur un grand nombre de malades

Tableau IV : Fréquence des rechutes en fonction du schéma thérapeutique [1, 3, 4, 21, 23, 24, 26, 27]

Protocoles thérapeutiques	Taux de rechute
Doxycycline (45 jours) + streptomycine (45 jours)	4,5 - 6,5%
Doxycycline (45 jours) + rifampicine (45 jours)	8,4 - 16%
Oxytétracycline (45 jours) + rifampicine (30 jours)	9%
Cotrimoxazole (90 jours) + streptomycine (21 jours)	9,7%
Tétracycline (90 jours) + cotrimoxazole (21 jours)	10,4%
Ofloxacin (30 ou 45 jours) + rifampicine (30 ou 45 jours)	5,7 - 6,5%*
Cycline en monothérapie	20%
Rifampicine en monothérapie (60 jours)	10%
(21 jours)	25%
Ciprofloxacine en monothérapie (45 jours)	21%
(21 jours)	25%

* Données disponibles à partir de séries incluant un faible nombre de malades.

(> 300). Les études concernant les fluoroquinolones portent sur un nombre de malade généralement faible (< 100).

▪ La conduite du traitement figure sur le tableau V. Elle est fonction du stade de la maladie et du terrain. Le protocole préconisé par l'OMS repose sur l'association doxycycline ou oxytétracycline, pendant 6 semaines + streptomycine, pendant les deux premières

semaines, avec comme deuxième alternative l'association doxycycline + rifampicine pendant 6 semaines [1]. Le schéma national Tunisien préconise l'association oxytétracycline pendant 6 semaines et rifampicine pendant 3 semaines [3]. Au cours de la brucellose chronique, l'antibiothérapie n'est indiquée qu'en cas de foyer persistant.

Tableau V : Propositions thérapeutiques [1, 3, 4, 21]

Stades de la maladie et terrains	Protocoles thérapeutiques	Durée du traitement
Brucellose aigue	cycline + aminoside <u>ou</u> cycline + rifampicine	45 jours (14 à 21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine, 21 à 45 jours pour la rifampicine)
Brucellose ostéo-articulaire	cycline + rifampicine + aminoside	3 à 6 mois (21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine)
Endocardite brucelienne	cycline + rifampicine + aminoside	6 à 12 semaines (21 à 30 jours pour la streptomycine, 15 jours pour la gentamicine). Durée plus longue si prothèse valvulaire.
Brucellose neuroméningée	rifampicine + cotrimoxazole + aminoside <u>ou</u> rifampicine + fluoroquinolone + aminoside	8 à 12 semaines (21 jours pour la streptomycine, 8 à 15 jours pour la gentamicine).
Femme enceinte	Rifampicine seule ou rifampicine + cotrimoxazole	45 jours. Arrêt du cotrimoxazole 8 à 15 jours avant terme.
Enfant < 8 ans	cotrimoxazole + rifampicine <u>ou</u> cotrimoxazole + aminoside	45 jours (21 jours pour la streptomycine, 7 jours pour la gentamicine)
Sujet âgé	cycline + rifampicine	45 jours.

Un traitement chirurgical est souvent indiqué en cas d'endocardite délabrante (remplacement valvulaire). En cas de localisation ostéo-articulaire, le recours à un traitement chirurgical est nécessaire dans 10 à 15% des cas [28].

Sous antibiothérapie, l'apyrexie est rapidement obtenue et les signes d'accompagnement disparaissent en quelques jours. Le suivi du malade doit être régulier, clinique et biologique, jusqu'à l'arrêt du traitement puis à 3 mois et à 9 mois pour s'assurer de l'absence de rechutes. Les rechutes s'observent le plus souvent au cours des 3 à 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Elles sont difficiles à différencier des réinfections dans les groupes exposés au risque. Le traitement de la rechute repose sur la reprise du traitement initial car la sensibilité du germe ne se modifie pas [1]. Il n'existe pas d'arguments objectifs de la guérison définitive,

le recul du temps de quelques années reste encore un critère valable.

2- Prophylaxie

Elle repose sur des mesures animales et humaines. La lutte contre la brucellose animale comporte certaines mesures telles que la surveillance sérologique des animaux d'élevage, l'abattage des animaux infectés et la vaccination des jeunes animaux.

Les mesures humaines reposent sur la déclaration obligatoire de la maladie, l'hygiène des manipulations (port de gants, lavage des mains), l'éducation sanitaire et la consommation de produits laitiers pasteurisés [1, 3, 4]. La vaccination des personnes exposées par fraction PI est actuellement abandonnée.

VII- CONCLUSION

La brucellose est une maladie professionnelle à déclaration obligatoire. Devant son extrême polymorphisme clinique, il faut savoir l'évoquer afin de demander les examens complémentaires qui permettront d'affirmer le diagnostic. La gravité de la brucellose est liée à l'apparition de localisations secondaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitant une prolongation de l'antibiothérapie et parfois le recours à la chirurgie. Le meilleur traitement est préventif basé sur des mesures d'hygiène, la sensibilisation de la population, l'éviction de la consommation des produits laitiers non pasteurisés et la vaccination du cheptel.

REFERENCES

- 1- Janbon F. Brucellose. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-038-A-10 ; 2000 : 11 p.
- 2- Vanderkerckhove C, Stahl J.P. Brucellose. Données épidémiologiques et thérapeutiques. Rev Prat 1993 ; 7 : 47-52.
- 3- Bouzouaia N, Chakroun M, Rachdi J, Rachdi T. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques de la brucellose en Tunisie. Tunisie Médicale 1995 ; 11 : 443-8.
- 4- Maurin M. La brucellose à l'aube du 21^{ème} siècle. Méd Mal Infect 2005 ; 35 : 6-16.
- 5- Garin Bastuji B, Delcuelle F. Les brucelloses humaine et animale en France en l'an 2000. Situation épidémiologique – programme de contrôle et d'éradication. Méd Mal Infect 2001 ; 31 suppl 2 : 202-216.
- 6- Anonyme. Brucellose. Bulletin Epidémiologique du Ministère de la Santé Publique 1992 ; N° spécial : 2-17.
- 7- Anonyme. Brucellose. Bulletin Epidémiologique du Ministère de la Santé Publique 2005 ; 2 : 6.
- 8- Anonyme : Brucellose. Bulletin Epidémiologique du Ministère de la Santé Publique 2005 ; 4 : 9.
- 9- Lifeso R.M, Harder E, Mc Corkell S.J. Spinal brucellosis. J Bone and Joint Surgery 1985 ; 67 : 345-51.
- 10- Arcos-Lahuerta B, Ramuz M, Combe B. Manifestations ostéo-articulaires de la brucellose. Encycl Méd Chir, Appareil locomoteur, 14-182-A-10 ; 1996 : 8 p.
- 11- Mousa A.M, Muhtaseb S.A, Almudallal D.S, Khodeir S.M, Marafie A.A. Osteoarticular complications of brucellosis. A study of 169 cases. Rev Infect Dis 1987 ; 9 : 531-43.
- 12- Gür A, Geylik M.F, Dikici B et al. Complications of brucellosis in different age groups : A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003 ; 44 (1) : 33-44.
- 13- Portier H, Lucht F, Bugnon P, Duez J.M. Hygroma brucellien. A propos de deux observations. Méd Mal Infect 1985 ; 15 : 73-5.
- 14- Sornay-Rendu E, Colson F, Noel E, Tebib J, Bouvier M. Pseudo-pott mélitococcique avec abcès des psoas. Rev Rhumat 1990 ; 57 : 496-8.
- 15- Hamza M, Elleuch M, Amara A et al. Brucellose pelvirachidienne. Sem Hôp Paris 1990 ; 66 : 1939-43.
- 16- Ladeb M.F, Chakroun M, Chelli-Bouaziz M. Les spondylodites brucelliennes. Rachis 2005 ; 4 : 22-23.
- 17- Smith J.W, Piercy E.A. Infectious arthritis. Clinical Infect Dis 1995 ; 20 : 225-31.
- 18- Gagnerie F, El Hayek T, Euller-Ziegler L, Bernard E, Dellamonica P, Ziegler G. Sacroiliites infectieuses. A propos de vingt observations. Sem Hôp Paris 1988 ; 64 : 1961-5.
- 19- Grosbois B, Pawlotsky Y, Oger J, Edan G, Torte J.J, Morel H, Lebon P. Sécrétion intra-synoviale d'anticorps anti-brucelliens. Nouv Presse Méd 1979 ; 8 : 3752.
- 20- Larget Piet B. Arthrites septiques. Rev Prat 1989 ; 39 : 67-75.
- 21- Rolain J.M, Maurin M. Le traitement des brucelloses. Antibiotiques 2000 ; 2 : 101-9.
- 22- Geylik M.F, Gür A, Nas K et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups : a study of 195 cases. Swiss Med WKLY 2002 ; 132 : 98-105.
- 23- Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geigo P et al. Doxycycline-rifampicin versus Doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39(9) : 2061-7.
- 24- Karabay O, Sencan I, Kayas D, Sahin I. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis : a randomized clinical trial. BMC Infectious Disease 2004 ; 4 : 1-6.
- 25- Hall W.H. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev Infect Dis 1990 ; 12 : 1060-1099.
- 26- Akova M, Uzun O, Akalin H.L et al. Quinolones in treatment of human brucellosis : comparative trial of ofloxacin-rifampicin versus doxycycline-rifampicin. Antimicrob Agents Chemother 1993 ; 37 : 1831-4.
- 27- Doganay M, Aygen B. Use of ciprofloxacin in treatment of brucellosis. Eur Journal of Clin Microbiol Infect Dis 1992 ; 11 : 74-5.
- 28- Colmenero J.D, Reguera J.M, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 1991 ; 50 (1) : 23-6.