



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 163

BRUCELLOSE HUMAINE: ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Monsieur Achraf MOUSSA

Né le 07 Novembre 1994 à Casablanca

Médecin Interne au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI- Marrakech

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Anthropozoonose - Antibiothérapie - Brucella - Infection bactérienne - Sérodiagnostic

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMA CIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUP2RIEUR :

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LA..CHKAR Hassan	Médecine Interne
----------------------	------------------

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
--------------------	------------

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPT</u>
---------------------	--

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
---------------------------------	------------

Janvier et Novembre 1 990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr.BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr.BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie - <u>Dir. du Centre Nationil PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	GastrEntérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr.EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr.FELIAT Rokaya	Cardiologie



Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doven de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du C HIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohamed V*



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Arrazi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abu/cassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoub_ida

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-physiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-physiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
GastrEntérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie Réanimation
Neurologie



Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie



Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACH!Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELIAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*

Chirurgie -Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Si na M*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa "**
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AIJAbdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufù.< *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *
* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryern
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



- Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
 Pr.BOUCHEIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
 Pr.HARDIZI Houyam
 Pr. HASSAN! Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah •
 Pr. JEA.IDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OUIAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie·Embryologie.Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Génécologie-Obstétriq



DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
 Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELIAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. DOBLALI Taoufik
 Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. IAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES I

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

''' Enseignants Militaires'''

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR


RABAT
Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALED



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

À Allah

Tout puissant

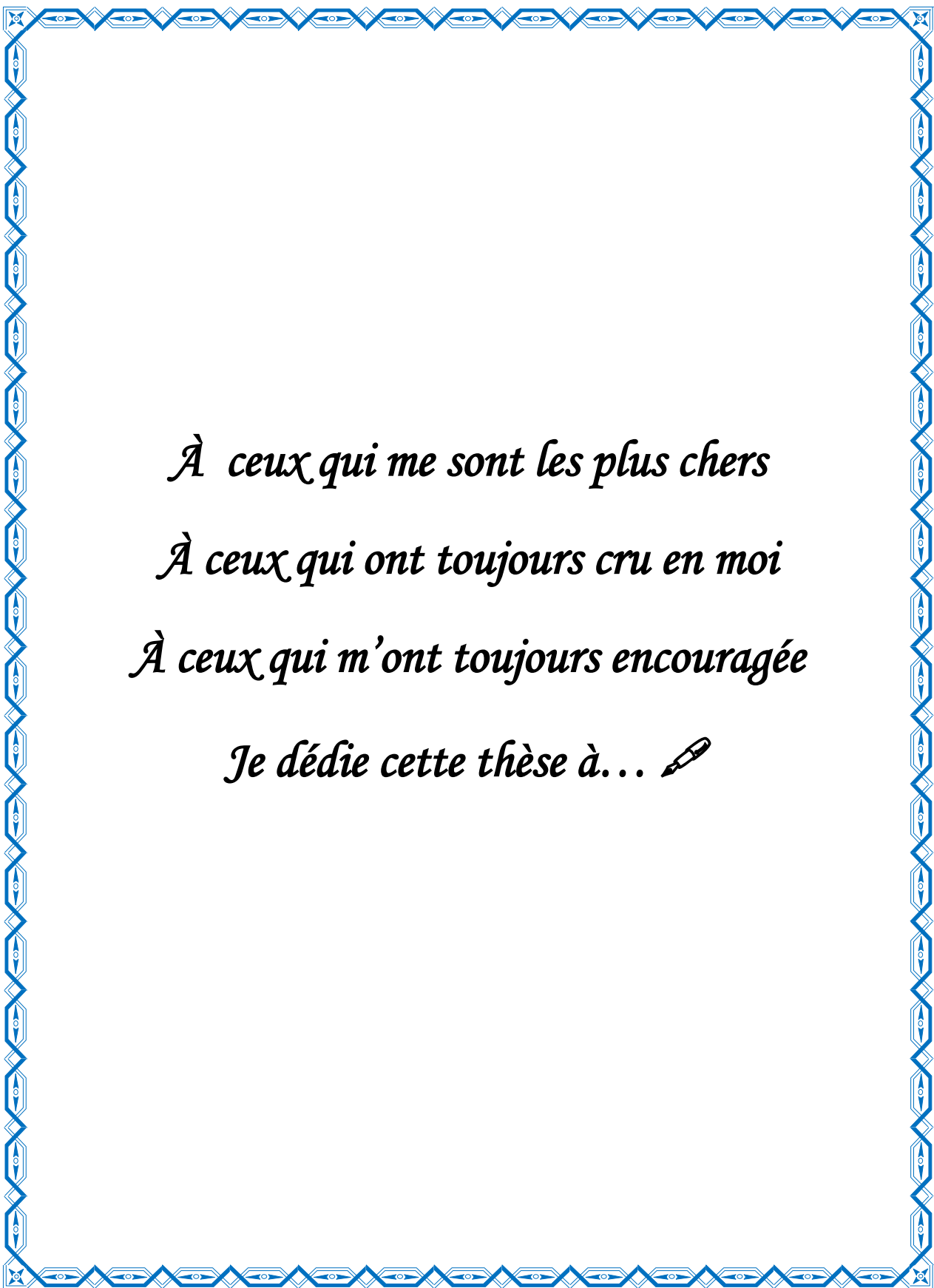
Qui m'a inspiré


Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



À ceux qui me sont les plus chers
À ceux qui ont toujours cru en moi
À ceux qui m'ont toujours encouragée
Je dédie cette thèse à... 

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.



À

TOUÏE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdellatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire.

Médecin chef de L'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

EL Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie.

Médecin chef de l'HMIMV – Rabat

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohamed EL BAAJ

Professeur en médecine interne

Médecin chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel

Taoufiq AMEZIANE

Professeur en Médecine Interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération.



À

Monsieur le Médecin Colonel

Abderrahmane EL MATAR

Commandant le Groupement Formation et Instruction de L'ERSM

En témoignage de nôtre grand respect, et notre profonde considération.

À

ma chère mère Mme KMITI Khadija

Tu es ma raison d'exister, ma joie, mon bonheur, tu as marqué chaque moment de mon existence, tu étais chaque année, chaque jour et chaque seconde, cœur et âme présente pour me donner soutient et éclairer mon chemin, tu m'as procuré force et courage, tu m'as donné ton tout, tu étais le refuge pendant mes moments de détresse.

Des profondeurs de mon cœur, je te suis reconnaissant pour ton amour immesurable, pour tes prières durant les longues nuits. Je suis ce que je suis, après Dieu tout puissant, grâce à toi. Merci Allah de m'avoir donné une mère si tendre, si dévouée, si forte qui m'as éduqué et qui as épaulé durant toutes mon existence de près et de loin. Mon amour pour toi est sans fins.

Ce modeste travail t'est dédié, bien que quoique je fasse, quoique je dise, rien ne suffira pour te rendre ce que tu m'as offert, rien ne suffira pour décrire mon admiration et amour envers toi.

Qu'Allah te protège, te procure longue vie et préserve ta santé

JE T'AIME MAMAN

À

À mon cher père Mr MOUSSA Mohammed

À l'homme qui a fait de moi un homme, mon exemple à suivre, mon idole, mon protecteur, tu es pour moi le père idéal, l'ami et le conseiller.

Tu as tout mon amour, respect et admiration, ainsi que ma considération pour toutes tes peines et tes sacrifices pour m'élever et m'éduquer. Merci pour tes prières pour moi auprès de Dieu tout puissant, Merci tout simplement d'être présent à mes côtés pendant mes joies et mes chagrins. J'espère de toutes mes profondeurs que je sois le fils que tu as toujours rêvé d'avoir, j'espère que ce moment tant attendu te rendra fier de moi, car tout le temps j'étais fier de toi.

Je te dédie ce modeste travail, bien que rien sur terre ne saurait exprimer mon amour, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Qu'Allah tout puissant te protège, te procure longue vie, santé et miséricorde.

JE T'AIME PAPA



À

mon cher frère Anass

Je ne trouve pas les mots pour exprimer mon amour, mon affection et pensées, en souvenir d'une enfance agréable, et en mémoire des plus beaux souvenirs que nous avons partagé, tu es pour moi le frère, et le meilleur ami.

Merci pour ton soutien durant ce long chemin, merci pour tes encouragements qui ont été pour moi d'un grand réconfort, et Merci d'avoir cru en moi, je t'en suis reconnaissant.

Ce travail est un témoignage de mon attachement et amour.

JE T'AIME mon frère



À

toute la famille MOUSSA et à toute la famille KMITI

*Que ce modeste travail, soit un témoignage de mon affection, et mes
pensées, je vous le dédie, et je vous souhaite plein de bonheur et de santé,
que notre famille soit toujours prospère.*

À

mes compagnons et mes chers amis

Doghmi, Sabil, Azzouzi, Aziz, Aouad, Sanae Jb, Ahlame, Imane:

Les mots me trompent pour vous exprimer mon affection, mes pensées, et ma gratitude, vous êtes ceux qui m'ont apporté joie et bonheur durant ce long voyage, je vous dois les meilleurs souvenirs de mon existence.

En mémoire des années passés à vos côtés, en mémoire du chemin commun qui nous a réuni, et en témoignage de mon respect, affection et amour, je vous dédie ce travail. Que Dieu tout puissant, vous accorde santé, bonheur et prospérité. Je vous souhaite une vie joyeuse et glorieuse.

*À tous mes camarades de l'École Royale du Service de Santé Militaire,
promotion 2012*

*À tous mes collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de
Rabat, promotion 2012*

À la 3ème promotion 2018 des internes militaire Marrakech

*The fantastic 8 : Simo Biadi, Ayoub Dhiwa, Ahmed Amine
Adida, Manoula Belmokadem, Jamal Oujaber, Ismail Maayti, Simo
Reej*

*À la 1ère et 2ème promotion des internes militaire Marrakech
Kaakoua, haouane, aznag, hadari , boui, tayane, zineddine, karmouch, hd
adiya, Idrissi, nabil*

*À la 18ème promotion de l'association des médecins interne de
Marrakech*

Que Dieu vous aide à exercer ce noble métier avec dignité, et bonne foi

Je vous souhaite plein de bonheur et de joie dans votre vie.



À tous ceux qui me sont chers

À tous les patients qui me seront confiés...

À tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail...

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social...*

*À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce
modeste travail...*



REMERCIEMENTS





À

notre maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Mimoun ZO'UHDI

Professeur de microbiologie

Vous nous avez honoré en acceptant de présider le jury de cette thèse

*Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement
professionnel sans limites sont l'objet de notre admiration, et un exemple
dans l'exercice de la profession*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de
notre profonde estime.*

À

notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

*Vous nous avez honoré par votre confiance en nous confiant un sujet de
cette ampleur*

*Nous vous remercions pour votre bonté, votre modestie, votre patience,
votre disponibilité et vos encouragements.*

*Votre sérieux et rigueur, ainsi que vos qualités humaines sont pour nous un
exemple à emprunter aussi bien comme exemple à suivre dans notre vie
quotidienne que pour l'exercice la profession*

*Veillez accepter ici, cher maitre, l'expression de notre gratitude et profonde
reconnaissance*



À

notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de
notre reconnaissance.*



À

notre Maître et Juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Nous nous estimons fiers de vous compter parmi les membres de notre jury. Vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération



*LISTE DES
ABREVIATIONS*



AC	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
CRP	: Protéine Réactive C
EAI	: Epreuve de l'Antigène Tamponné
ELISA	: Enzym Linked Immuno Sorbent Assay
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
IFN-γ	: Interféron Gamma
INH	: Institut National d'Hygiène
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LPS	: LipoPolySaccharide
NSB3	: Niveau de Sécurité Biologique 3
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
R-LPS	: Lipopolysaccharide Rugueux
SAW	: Séro-Agglutination de Wright
S-LPS	: Lipopolysaccharide Lisse
TDM	: Tomodensitométrie



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : David BRUCE	4
Figure 2 : Principales espèces de Brucella et hôtes de prédilection.....	8
Figure 3 : Hémoculture coloration de Gram	9
Figure 4 : Caractère oxydase et uréase positif.....	9
Figure 5 : Colonies S/R colorées selon la technique colorimétrique de White et Wilson	10
Figure 6 : Représentation de la structure du LPS se type lisse et du LPS de type rugueux (KDO:2-Keto-3Deoxy-Octanoate).....	10
Figure 7 : Transmission de la brucellose chez l'Humain	15
Figure 8 : Cycle de vie et modes de transmissions de la brucellose	17
Figure 9 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006	18
Figure 10 : Incidence annuelle moyenne de la brucellose humaine dans 5 pays de l'UE sur la période 1995-2000.....	22
Figure 11 : Incidence humaine de la brucellose en France, 1976-2014.....	23
Figure 12 : Distribution des cas de brucellose humaine par région, Maroc, 2002-2017.....	26
Figure 13 : Mise en place des réponses immunitaires cellulaire et humorale suite à l'infection par brucella (MΦ :Macrophage ; APC : Cellule présentatrice d'antigène)	28
Figure 14 : Présentation classique de la maladie	30
Figure 15 : Présentation clinique de la brucellose	32
Figure 16 : Arbre décisionnel de la neurobrucellose	35

Figure 17 : IRM cérébrale-coupe axiale T1 : épaissement et réhaussement anormal des espaces méningés (pachyméningite) dans la neurobrucellose ...	41
Figure 18 : IRM médullaire –coupe sagittale T1 : épaissement et rehaussement des espaces périmédullaires réalisant un aspect en rail de la moelle (arachnoidite) dans la neurobrucellose.....	41
Figure 19 : Images IRM en T1 (A) et en T2 (B) chez un patient de 63 ans atteint d'une spondylodiscite, d'une sacroiliite et d'un abcès du psoas dans le cadre d'une brucellose.....	42
Figure 20 : TDM abdominale montre l'aspect caractéristique de brucellose hépatique	42
Figure 21 : Séquence IRM en inversion montrant une bursite de l'olécrane.	43
Figure 22 : Échocardiographie transthoracique, incidence longitudinale grand axe, grosses végétations bourgeonnantes accolées sur les sigmoïdes aortiques.	43
Figure 23 : schéma du triple emballage	46
Figure 24 : aspects culturels à 37°C après 48 h (haut) et 72 h d'incubation (bas)	48
Figure 25 : Cinétique d'évolution des anticorps au cours de la brucellose ...	52
Figure 26 : Séroagglutination en tube	53
Figure 27 : Test au rose Bengale ou épreuve à l'antigène tamponné	54
Figure 28 : Arbre décisionnel. Intérêts des différents prélèvements microbiologiques dans le diagnostic des brucelloses.....	61
Figure 29 : Arbre décisionnel. Techniques microbiologiques dans le diagnostic des brucelloses.	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Présentation des différentes espèces de brucella,leur biovars,leur répartition géographique,leur hôte préférentiel et leur pathogénicité pour l'homme.....	7
Tableau II : Réservoir des espèces de Brucella et leur pathogénicité pour l'homme.....	11
Tableau III : Espèces et biovars, caractéristiques épidémiologiques, hôte animal préférentiel, pouvoir pathogène chez l'homme.....	13
Tableau IV : Survie des brucella dans l'environnement	14
Tableau V : Symptomes et signes de la Brucellose (> 900 observations) au france	37
Tableau VI : (A)(B)Les différents profils sérologiques rencontrés : épreuves sérologiques.....	58
Tableau VII : Antibiotiques actifs in vitro et efficacités in vivo sur <i>Brucella spp</i>	71
Tableau VIII : Traitement préconisé des brucelloses en fonction des situations cliniques.	81
Tableau IX : Molécules ,leurs dosages et leurs effets indésirable.....	82



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I. HISTORIQUE	4
II. EPIDEMIOLOGIE	6
1. Agent pathogène	6
1.1. Taxonomie et classification	6
1.2. Caractères morphologiques et cultureux	8
1.3. Caractères immunologiques	9
2. Réservoir	11
3. Modes de transmission	15
4. Facteurs favorisants	17
5. Incidence et répartition géographique	18
5.1. Situation mondiale	18
5.2. Aux Etats-Unis	19
5.3. En Europe	21
5.4. Au Maroc	24
III. PHYSIOPATHOLOGIE	26
IV. CLINIQUE	30
1. Incubation	30
2. Primo invasion	31
3. Brucellose focalisée tardive	31
3.1. Atteintes ostéo-articulaires	32
3.2. Atteintes cardiaques	33
3.3. Atteintes hépatospléniques et digestives	34
3.4. Atteintes neurologiques	34
3.5. Atteintes pulmonaires	36
3.6. Atteintes génitales	36

4. Brucellose chronique afocale	38
5. Infection récidivante	39
V. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA BRUCELLOSE	40
1. Diagnostic non spécifique	40
1.1. Biologique	40
1.2. Radiologique	40
2. Diagnostic bactériologique direct	44
2.1. Prélèvements	44
2.2. Examen direct	47
2.3. Culture	47
2.4. Diagnostic biochimique	48
2.4.1. Caractères biochimiques	48
2.4.2. Classification des espèces	49
2.5. Biologie moléculaire	50
3. Sérodiagnostic	51
3.1. Technique d'agglutination en tube ou séroagglutination de Wright ..	53
3.2. Technique d'agglutination sur lame ou épreuve de l'antigène tamponné (EAT) (ou test au rose Bengale)	54
3.3. Autres techniques sérologiques disponibles :	55
4. Interprétation des résultats	58
4.1. Pendant la première invasion	58
4.2. Durant la phase d'état	59
4.3. Pendant la phase chronique	59
5. Confirmation du cas	60

VI. EVOLUTION ET COMPLICATION	64
1. Evolution	64
2. Complications	64
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	67
VIII. TRAITEMENT	70
1. Buts du traitement	70
2. Moyens du traitement	70
2.1. Molécules utilisées.....	70
2.2. Aminosides	72
2.3. Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprim)	72
2.4. Fluoroquinolones	73
2.5. Rifampicine	73
2.6. Tétracyclines	74
3. Schémas thérapeutiques	75
3.1. Brucellose aigue	75
3.2. Brucellose focalisée	78
3.2.1. Endocarditebrucelliene	78
3.2.2. Brucellose ostéoarticulaire	78
3.2.3. Brucellose neuro-méningée	79
3.2.4. Autres localisations	80
3.3. Brucellose chronique	80
IX. SURVEILLANCE	83
X. PROPHYLAXIE	84
1. Prophylaxie individuelle et collective	84
2. Place de La vaccination humaine.....	85
3. Maîtrise de la brucellose animale	85

CONCLUSION.....	86
RESUMES.....	88
BIBLIOGRAPHIE	92



INTRODUCTION



La brucellose également appelée fièvre de Malte, fièvre sudoro-algique, fièvre ondulante, mélitococcie ou fièvre méditerranéenne, est une anthroponose due à des coccobacilles du genre *Brucella* transmise à partir de diverses espèces animales à l'homme qui est un hôte accidentel, soit par voie cutanéomuqueuse (contact avec un animal infecté ou un objet contaminé) soit par voie digestive (ingestion d'aliments contaminés tels produits lactés, fromages...).

Seules 4 espèces sont pathogènes pour l'homme: *Brucella melitensis* (transmise surtout par les caprins et les ovins), *Brucella abortus* (bovin), *Brucella suis* (porcins) et *Brucella canis* (canins).

Sa survenue chez l'homme dépend en grande partie du réservoir animal et la plus forte incidence d'infection chez l'homme a lieu si l'infection existe chez le mouton et la chèvre.

Elle est devenue rare dans les pays ayant instauré une politique d'éradication de la maladie chez les animaux, en particulier les bovidés, notamment par la vaccination. Elle demeure endémique dans le Bassin méditerranéen, le Moyen Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique latine.

Certaines professions étant particulièrement exposées tels agriculteurs, éleveurs, vétérinaires et personnel d'abattoir, il s'agit d'une maladie professionnelle à déclaration obligatoire au Maroc.

La fièvre représente le principal symptôme de la brucellose lors de la phase aiguë.

Diagnostic biologique spécifique de la brucellose reste classiquement limité le traitement de la brucellose doit associer deux antibiotiques actifs (doxycycline et rifampicine) pendant au moins six semaines brucellose reste une maladie pouvant entraîner des complications graves si un traitement n'est pas rapidement mis en place. Comme pour toute maladie infectieuse, la prévention (surveillance et éradication de la maladie chez le bétail) reste le meilleur moyen de lutte.

L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la brucellose humaine, rapporter son aspect clinique et ses actualités diagnostiques et thérapeutiques.

I. HISTORIQUE :



Figure 1 : David BRUCE[1]

La brucellose a été caractérisée comme entité nosologique, au XIXe siècle, par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte[2]

Ainsi, la première description clinique fiable de la brucellose est attribuée à Allen Jeffery Marston en 1859, et l'agent causal (nommé initialement *Micrococcus melitensis*) de cette maladie est isolé en 1886 par David Bruce, à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malte.[3]

En 1897 Almroth Wright décrit le test diagnostique par séroagglutination en tube.

Le rôle de la chèvre comme réservoir de l'agent de la brucellose sur l'île de Malte est décrit en 1905 par Themistocles Zammit, suite décrite dans de nombreux autres sites, sous des dénominations variables : fièvre de Crimée, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre de Crète, fièvre de Constantinople etc. [3]

Parallèlement, Bernard Bang, vétérinaire danois, isole en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacillus abortus*. La relation entre *Micrococcus melitensis* et *Brucella abortus* n'est établie qu'en 1917 par Alice Evans, bactériologiste américain, qui propose la création du genre *Brucella* (et des espèces *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*) en l'honneur des travaux de Bruce. [3]

Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *Brucella suis* en 1914 isolée par Traum chez des truies présentant des avortements ; *Brucella canis* reconnue en 1966 par Carmichael comme agent d'avortements chez la chienne de race Beagle ; *Brucella ovis* isolée de moutons en 1953 ; et *Brucella neotomae* espèce isolé de rats du désert (*N. lepida*) dans l'Utah (États-Unis) en 1957. En fait, de nombreux mammifères terrestres constituent un réservoir pour les bactéries du genre *Brucella* [3]

Plus récemment, en 1994, un cas d'avortement chez un dauphin en captivité lié à une infection par des *Brucella* différentes des espèces précédemment caractérisées est rapporté en Californie (États-Unis) [4]

D'autres souches semblables sont ensuite isolées chez des dauphins, mais également chez d'autres mammifères marins, tel que des phoques ou des marsouins [5]

Cette découverte a relancé l'intérêt médical pour ces bactéries, notamment depuis la description de cas probables d'infections humaines liées à ces nouvelles *Brucella* [6].

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

1.1. Taxonomie et classification :

Les bactéries du genre *Brucella* appartiennent au groupe alpha des *Proteobacteria* (sous-groupe $\alpha 2$) et maintenant à la famille des *Rhizobiaceae*[7].

Les espèces bactériennes, phylogéniquement les plus proches, sont les *Bartonella*, autres bactéries responsables de zoonoses; des bactéries de l'environnement, d'autres rarement isolées chez l'homme comme *Ochrobactrum anthropi*, *Afipia felis*.....) ; et enfin des bactéries pathogènes ou symbiotes de plantes comme *Rhizobium*, *Agrobacterium*. [8]

Le genre a été divisé en, au moins, six espèces, séparées en biovars ou biotypes alors qu'au plan génomique, une seule espèce existe: *B. melitensis*[9].

Le génome des *Brucella* est constitué de deux chromosomes circulaires de 1,15 mégabases (Mb) et 2,1 Mb pour la souche de *B. melitensis* 16M[10]. alors que *B. suis* biovar 2 représente la seule espèce qui ne comprend qu'un seul chromosome de 3,2 Mb[11] .

Tableau I : Présentation des différentes espèces de brucella, leur biovars, leur répartition géographique, leur hôte préférentiel et leur pathogénicité pour l'homme [3]

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

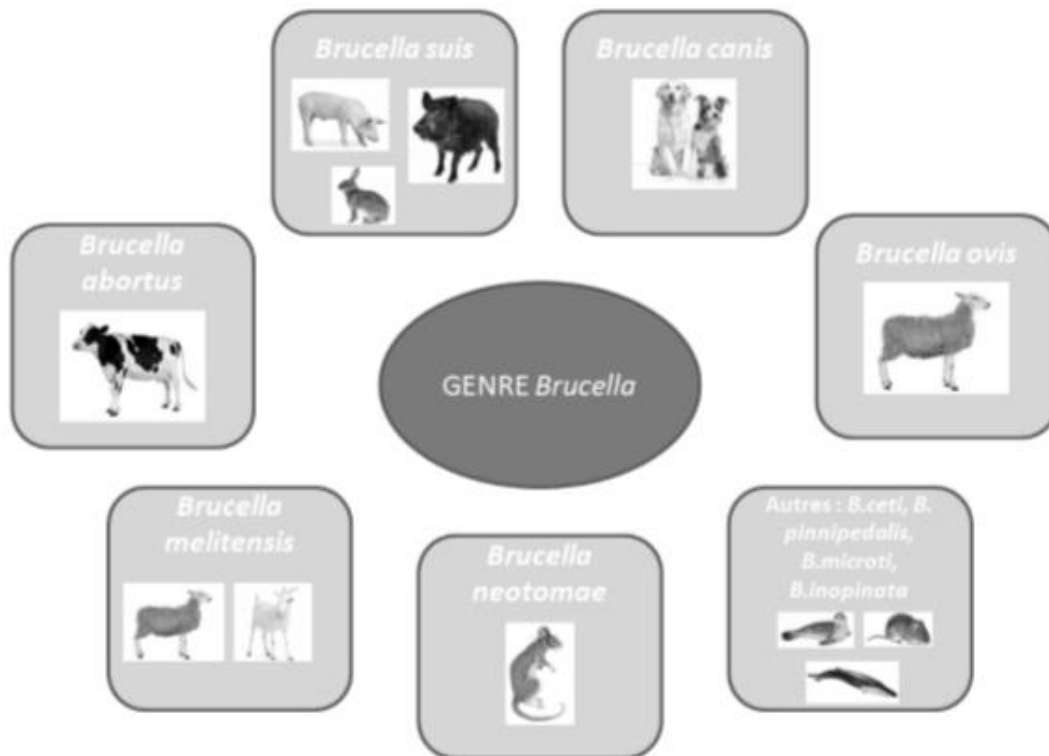


Figure 2 : Principales espèces de *Brucella* et hôtes de prédilection[12]

1.2. Caractères morphologiques et culturels :

Brucella est un très petit coccobacille à Gram négatif de 0,5-0,7 x 0,6-1,5 μm (7,5 μm pour un globule rouge). La bactérie est immobile, non encapsulée, non sporulée, aérobie stricte et intracellulaire facultative.[13]

Leur croissance nécessite l'utilisation de milieux enrichis au sang, et certaines souches se développent mieux en atmosphère contenant 5 à 10 % de CO_2 . La température de croissance optimale est 34°C. L'isolement des *Brucella* en primo culture nécessite classiquement des temps d'incubation prolongés, de deux à trois semaines en moyenne et parfois plus[3], L'utilisation des systèmes automatisés pour les hémocultures permet de réduire ce temps à moins de cinq jours [14].

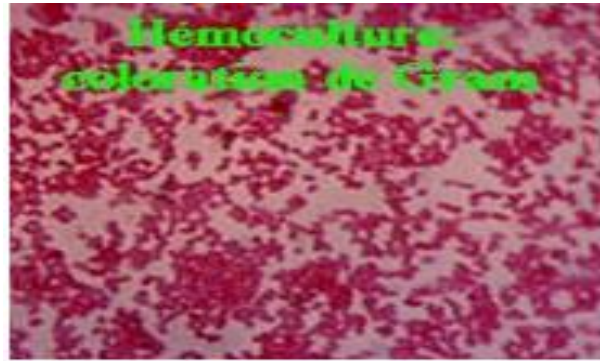


Figure 3 : Hémoculture coloration de Gram[8]

Les Brucella sont des bactéries aérobies strictes, catalase positive, oxydase habituellement positive[15]. La plupart des souches isolées en pathologie humaine produisent une uréase d'action rapide et intense. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile.

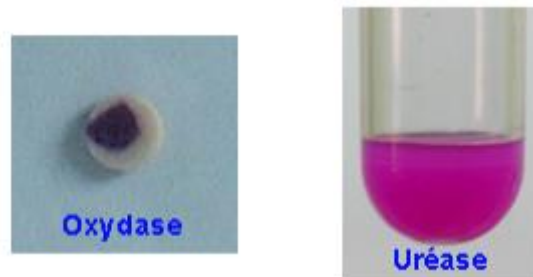


Figure 4 : Caractère oxydase et uréase positif[8]

1.3. Caractères immunologiques :

Le lipopolysaccharide (LPS), antigène le plus immunogène est caractérisé par une variation de phase avec les phénotypes suivants: lisse ou "smooth" (S-LPS) et rugueux ou "rough" (R-LPS)[16,17]. Le S-LPS est retrouvé à l'état sauvage chez la plupart des espèces et biovars.

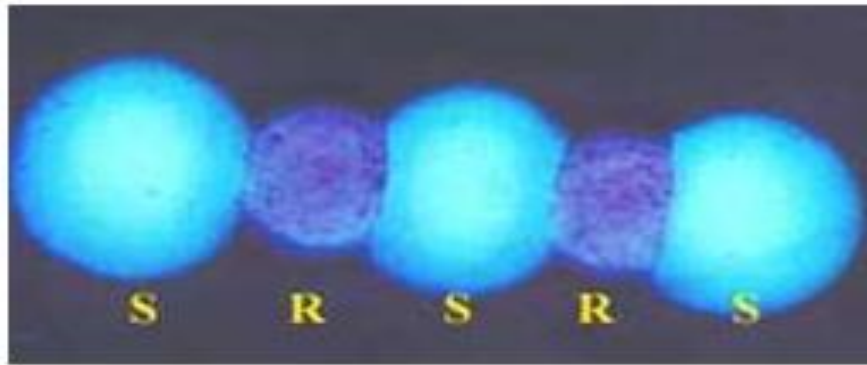


Figure 5 : Colonies S/R colorées selon la technique colorimétrique de White et Wilson [8]

Les chaînes latérales polysaccharidiques (antigène « O ») du S-LPS sont constituées d'un homopolymère comprenant environ 100 résidus de 4-formamido-4,6-didéoxy-D-mannopyranosyl, support principal des

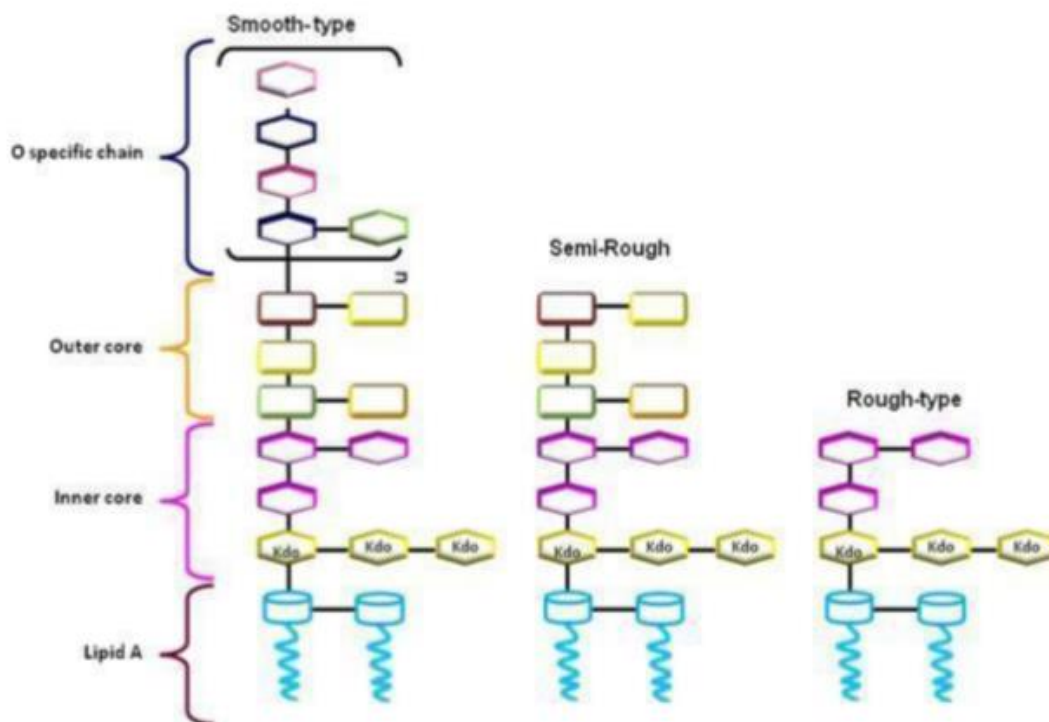


Figure 6 : Représentation de la structure du LPS de type lisse et du LPS de type rugueux (KDO:2-Keto-3-Deoxy-Octanoate)[18]

réactions croisées entre *Brucella spp.*, *Yersinia enterocolitica* sérovar O : 9, *Francisella tularensis*, ou encore *Vibrio cholerae* O :1.....

L'immunogénicité des protéines membranaires, périplasmiques ou cytoplasmiques est inférieure à celle du LPS.[17,19]

2. Réservoir :

Les réservoirs du germe sont d'abord les ovins, et les brebis, ensuite les bovidés, enfin les caprins ou chèvres.

Ovins et caprins sont contaminés par *Brucella melitensis*. C'est l'espèce de *Brucella* la plus courante, la plus pathogène et la plus invasive pour l'homme (80% des brucelloses humaines). La bactérie responsable de la maladie chez les bovins est *Brucella abortus*. On la trouve surtout en Afrique et en Amérique du Sud.

Tableau II : Réservoir des espèces de *Brucella* et leur pathogénicité pour l'homme [20]

Espèce	Biovars	Réservoir	Pathogénicité pour l'Homme
<i>B. melitensis</i>	1-3	Caprins, ovins, camélidés	Très forte
<i>B. abortus</i>	1-6 ; 9	Bovins, camélidés, yacks, buffles	Forte à très forte
<i>B. suis</i>	1-5	Suidés (1-3), lièvres (2), caribous et rennes (4), rongeurs sauvages (5)	Forte pour les biovars 1 et 3, modérée pour le biovar 4, faible pour le biovar 2 et inconnue pour le biovar 5
<i>B. canis</i>	-	Canidés	Faible
<i>B. ovis</i>	-	Ovins	Non pathogène
<i>B. neotomae</i>	-	Rongeurs	Inconnue
<i>B. pinnipediae</i> et <i>B. cetaceae</i>	-	Baleine, dauphins, phoques, morses	Forte pour certaines espèces, inconnue pour les autres

La bactérie responsable de la maladie chez les suidés est *Brucella suis*. On la trouve surtout en Amérique du Nord et au centre de l'Europe.

La bactérie responsable de la maladie chez les canidés est *Brucella canis*.

Un cycle infectieux entre animaux domestiques et sauvages existe, ces derniers peuvent constituer des réservoirs de germes non négligeables.

Cette zoonose peut atteindre à peu près tous les animaux domestiques et sauvages. On ne connaît pratiquement pas d'espèce animale résistante à l'infection par brucellose et c'est évidemment la raison de la dispersion mondiale de la maladie. L'introduction d'animaux nouveaux dans une exploitation continue à entretenir l'infection.

Les sources d'infection sont le sang, l'urine, le lait, et spécialement le placenta, les sécrétions vaginales et le fœtus provenant de l'avortement d'un animal infecté qui vont souiller le sol des étables et des jardins.

L'excrétion des brucellas par les animaux infectés peut durer très longtemps, notamment chez la chèvre. De même que les caprins, les bovins restent généralement infectés toute leur vie. Bien que les brebis aient une tendance naturelle à se stériliser dans un délai moyen de 6 mois, on estime que 20 % environ des animaux infectés restent porteurs du germe pendant un temps bien plus long. Les animaux adultes brucelliques peuvent excréter la bactérie toute leur vie dans le lait, l'urine, les sécrétions génitales. Cette excrétion est maximale au moment de l'avortement ou de la mise bas.

Chez l'animal, il existe une transmission directe qui est soit fœto-maternelle, soit génitale, soit digestive par absorption d'aliments contaminés (lait, placenta) et une transmission indirecte par l'environnement.

La contamination inter-animale se fait donc essentiellement par contact avec des tissus (avorton, placenta...) ou sécrétions (sécrétions génitales, lait, urine...) de l'animal infecté, par contact ou inhalation d'aérosols d'un environnement souillé et non désinfecté, par voie sexuelle. La transmission de la mère au fœtus ou au nouveau-né est possible. [21]

Tableau III : Espèces et biovars, caractéristiques épidémiologiques, hôte animal préférentiel, pouvoir pathogène chez l'homme[8]

Espèce	Biovars	Répartition	Hôte animal habituel	Pathogénicité homme
<i>B. abortus</i>	1 - 6, 9	Ubiquitaire	Bovins, ongulés sauvages	Modérée
<i>B. melitensis</i>	1 - 3	Bassin méditerranéen, Moyen Orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages	Forte
<i>B. suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	Suidés	Forte
<i>B. suis</i>	2	Europe centrale et occidentale	Suidés, lièvres	Faible *
<i>B. suis</i>	4	Amérique du Nord, Russie	Rennes	Modérée
<i>B. suis</i>	5	Russie	Rongeurs sauvages	Forte
<i>B. canis</i>		Ubiquitaire (fréquence élevée en Amérique du sud)	Chiens	Faible
<i>B. ovis</i>		Bassin méditerranéen	Ovins	Nulle
<i>B. neotomae</i>		Utah (États-Unis)	Rongeurs du désert	?
<i>B. cetaceae</i>		?	Cétacés (dauphins)	?
<i>B. pinnipediae</i>		?	Pinnipèdes (phoques, otaries)	? **

* Rares cas d'infections humaines rapportés dans la littérature

** Deux cas d'infection humaine, rapportés chez des patients péruviens, émigrés récemment aux États-Unis, et présentant une atteinte neurologique et comme facteurs de risque, une consommation régulière de fromages frais et de fruits de mer crus, ainsi qu'un cas de contamination au laboratoire en Grande-Bretagne..

Tableau IV : Survie des brucella dans l'environnement[22]

MILIEU	TEMPERATURE/ CONDITIONS	TEMPS DE SURVIE
Rayonnement solaire direct	<31°C	4h30
Sol	Sec Humide Froid	4 jours 2 mois 5-6 mois
Eau	-4°C 37°C	4 mois <1 jour
Fœtus	A l'ombre	6 mois
Urine	37.5 °C 8°C	16 heures 6 jours
Fumier	Été 25°C Hiver (-3 à 8 °C)	1 jour 1 mois 2 mois-lan
Purin Lisier	Été-hiver 10-15°C en tonne	3-6 mois 1,5-8 mois
Laines	En entrepôt	4 mois
Foin		Quelques jours à quelques mois
Poussières de rue Barrière d'enclos ou sol en bois		3 à 44 jours 4 mois
Pâturage	Ensoleillée Ombragée	15 jours 35 jours
Lait	72°C 35-37°C 0°C	5-15 secondes 1 jour 18 mois
Fromages	Selon le type	6 jours à 6 mois

Les Brucella sont sensibles aux agents physico-chimiques tels que les rayons UV, les désinfectants, les antiseptiques et l'acidification mais résistent aux ammoniums quaternaires. La décontamination par la chaleur reste la plus efficace. Les Brucella sont détruites en une heure à 60°C et par la pasteurisation. Dans des conditions favorables de pH (supérieur à 4), de basses températures et dans la matière organique, les Brucella peuvent survivre plusieurs mois. Par contre, dans la viande la survie des Brucella est courte, ainsi la contamination humaine à partir de carcasses est très rare. Ces bactéries survivent plus longtemps dans le fromage de vache que dans le fromage de chèvre et survivent peu dans le lait caillé, le beurre et les fromages fermentés affinés plus de trois mois. Les pâtures restent contaminées plusieurs mois.

Elles peuvent être mises en cultures pour éviter que les bovins y pâturent, ou un épandage de cyanamide calcique peut être réalisé pour les assainir[22,23].

3. Modes de transmission :

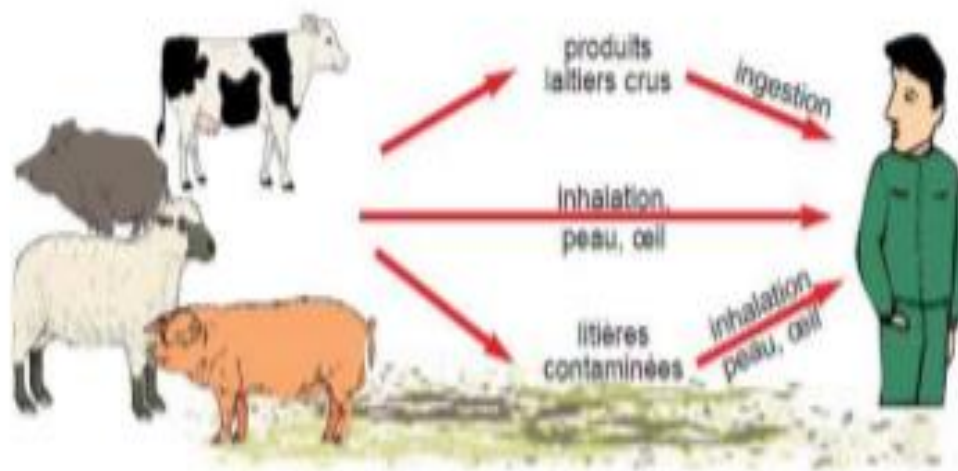


Figure 7 : Transmission de la brucellose chez l'Humain[24]

La transmission de l'animal à l'homme se fait donc le plus souvent par contact direct avec les produits d'animaux infectés urine, lait, sang, sécrétions vaginales, placenta, produit d'avortement. La transmission indirecte par des objets contaminés par ces mêmes produits est également possible.

La contamination directe représente 75% des cas. Elle peut s'effectuer par voie cutanée ou muqueuse (favorisée par des blessures ou des excoriations), par contact direct avec les liquides organiques et les tissus d'animaux, avec des animaux malades infectés vivants ou morts, des carcasses, des produits d'avortement, des produits souillés (litière, fumier...) ou par ingestion de produits laitiers non pasteurisés (lait ou produits laitiers infectés) ou de viande insuffisamment cuite provenant d'animaux infectés, ou par contact accidentel avec des prélèvements dans un laboratoire (manipulation de culture).

La contamination indirecte (25% des cas) est réalisée par l'ingestion de crudités souillées par du fumier, par des mains contaminées par des produits souillés (par ingestion accidentelle de *Brucella* en portant à la bouche un objet souillé (cigarette ...), par inhalation (de la poussière de litière, dans une étable vide, de poussières lors de la manipulation de produits souillés, d'aérosol contaminé dans les laboratoires ou les abattoirs), par contact accidentel avec une souche vaccinale lors de la vaccination d'ovins (ou de caprins).

Plus rarement, l'homme peut se contaminer par voie conjonctivale (par contact direct avec des mains contaminées ou par aérosol).

La transmission interhumaine est exceptionnelle. Elle se fait alors par voie sexuelle et transplacentaire ou par allaitement maternel [25].

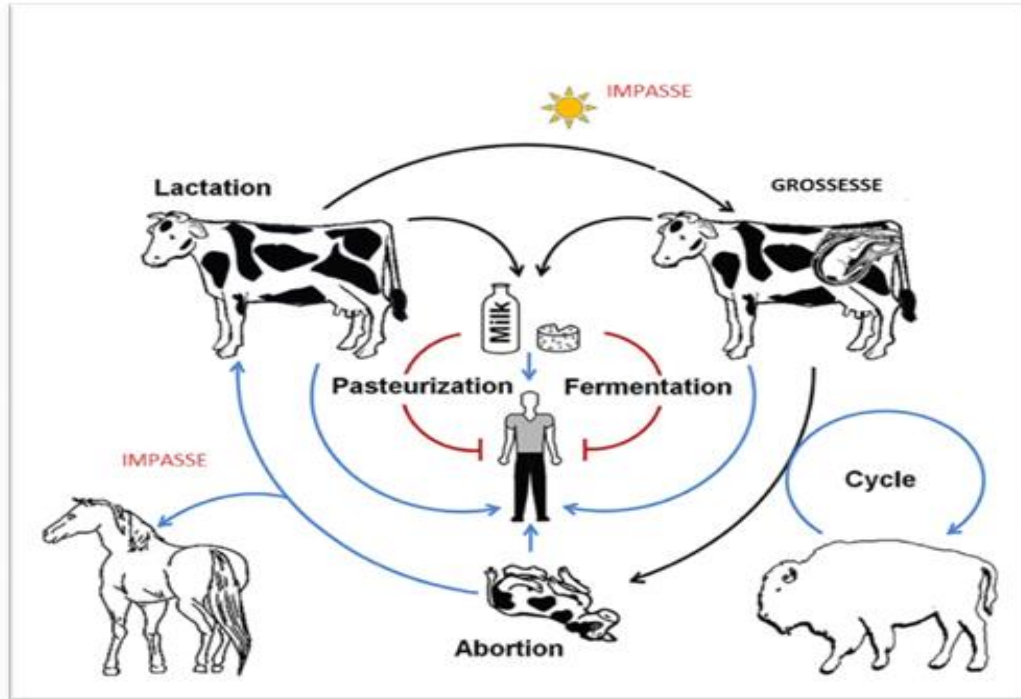


Figure 8 : Cycle de vie et modes de transmissions de la brucellose[26]

4. Facteurs favorisants :[20]

- Groupes à risque de développer la maladie :

Les éleveurs, les fermiers, les vétérinaires, et les travailleurs des abattoirs sont professionnellement exposés à la maladie. La brucellose peut être contractée de façon accidentelle chez le personnel de laboratoire lors de la manipulation de cultures de *Brucella* ou de prélèvements biologiques contaminés. Un exemple inhabituel de contamination est celui d'artisans venant travailler dans une étable ou bergerie infectée bien que vide (pour cause de transhumance) ou lors de l'inoculation transcutanée par piqûre accidentelle d'un vaccin vivant de type B19, Rev-1..... Chez les vétérinaires, et plus rarement les éleveurs.

- Groupes à risque de développer des formes graves :

Les personnes atteintes de valvulopathies cardiaques ont un grand risque de développer des formes graves de brucellose (endocardites).

- Grossesse et allaitement :

Chez la femme enceinte, la brucellose peut être à l'origine d'avortements, d'accouchements prématurés ou de morts in utero, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse. De rares cas de transmission à des nourrissons par allaitement maternel ont été rapportés.

5. Incidence et répartition géographique :

5.1. Situation mondiale :

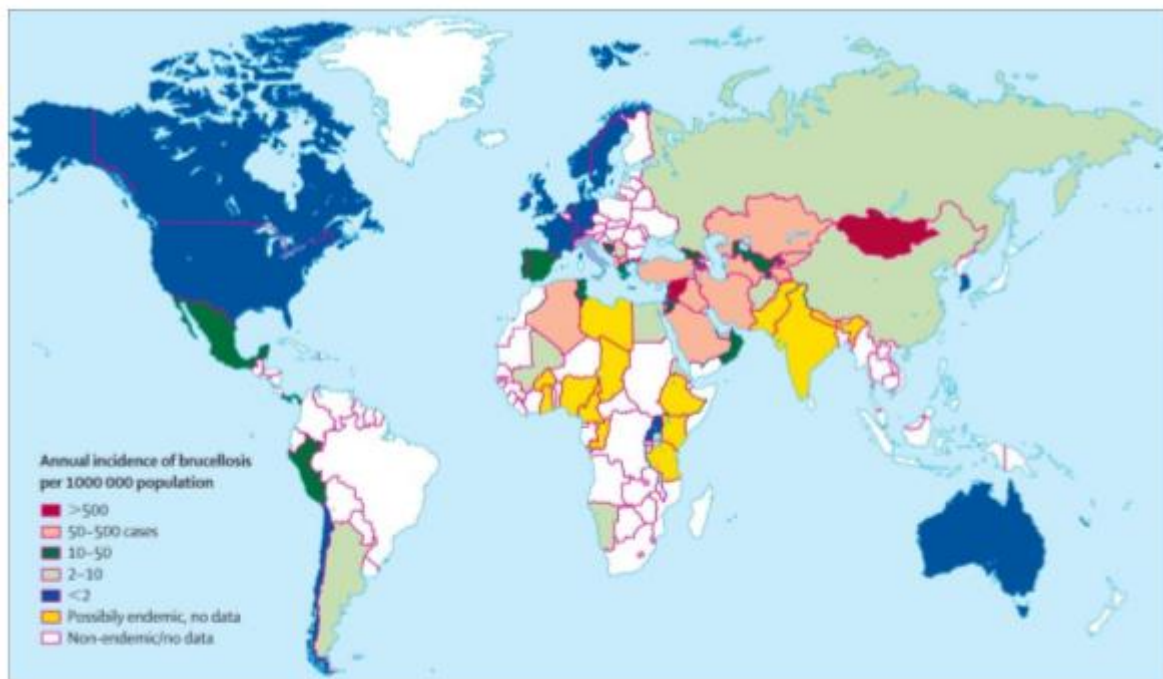


Figure 9 : Incidence annuelle de la brucellose chez l'Homme dans le monde en 2006 [20]

Selon l’OMS, la brucellose est une maladie de répartition mondiale qui infecterait, chaque année, 500 000 nouvelles personnes. [27] Son incidence varie fortement d’un pays à l’autre. Ainsi, selon les régions du monde, elle toucherait, chaque année, entre 0,025 et 200 personnes sur 100 000 [28].

À l’instar de la France, de nombreux pays « économiquement développés » ont réussi à combattre efficacement la brucellose grâce à des mesures de gestion drastiques.

Aux États-Unis par exemple, l’incidence de la brucellose humaine n’est plus que de 0,036 cas pour 100 000 habitants.

Les pays ayant moins de ressources financières n’ont généralement pas les moyens de mettre en place de larges programmes de lutte contre la « fièvre de Malte » ; si bien qu’à l’échelle mondiale, la brucellose demeure endémique dans les Balkans, au Moyen-Orient, en Asie de l’Ouest, dans des régions d’Afrique ou encore en Amérique latine... Dans certains pays enzootiques, l’incidence rapportée demeure faible en raison de l’insuffisance des systèmes de surveillance [29].

5.2. Aux Etats-Unis :

Amérique du Nord :

Les cas de brucellose humaine aux États-Unis ont été réduits de plus de 6000 en 1945 [30] à 116 en 2004 . Le taux d’incidence actuel est de 0,02-0,09 pour 100 000 bien qu’on estime que seulement 3,5 à 10% des infections aux États-Unis sont détectées et signalées [30,31].

La Californie et le Texas représentent 50 à 60 % des cas présentant des facteurs de risque d’infection, notamment l’appartenance à l’ethnie hispanique et

la l'ingestion de produits laitiers non pasteurisés, à savoir des fromages à pâte molle importés du Mexique où la brucellose est endémique.

Bien que les études épidémiologiques récentes fassent défaut, *B. melitensis* a traditionnellement été la principale cause de l'infection humaine au Mexique [32].

Une augmentation relative des cas de *B. abortus* dans la population hispanique de San Diego, Californie, pourrait toutefois suggérer une augmentation de la circulation de cette espèce de *Brucella* au Mexique [30].

Les données de surveillance recueillies passivement indiquent que 2000 personnes ont été testées positives pour la brucellose au Mexique en 2008 [33].

L'incidence réelle de la maladie est probablement beaucoup plus élevée.

Bien qu'un programme de lutte contre la brucellose caprine soit en place au Mexique depuis 1971, la prévalence de la maladie chez les chèvres reste élevé.

Une récente étude de surveillance transversale sur les chèvres dans deux États mexicains a révélé que des individus et des prévalences au niveau des troupeaux de 19 % et 71 %, respectivement[33].

En Amérique centrale, *B. melitensis* n'est répandue qu'au Guatemala ; cependant, les bovins et les porcs La brucellose est répandue dans toute la région[34].

Les données sur les cas humains sont également limitées. La prévalence chez les bovins est estimée à 4-8%. Avec 10-25% des troupeaux infectés.

Les programmes de contrôle sporadiques dans les pays d'Amérique centrale ont échoué réduire la prévalence de la brucellose.

Amérique du sud[35,36] :

La brucellose reste une zoonose majeure en Amérique du Sud, bien que certains pays, comme l'Uruguay et le Chili a presque atteint le statut de pays exempt de maladie.

Les deux pays ont réussi à éradiquer *B. melitensis* et *B. suis*, et chez les bovins est bien inférieure à 1 %.

La brucellose est endémique en Argentine, avec 2,1 % de bovins individuels et 12,4 % des troupeaux de bovins infectés. Si la prévalence chez les porcs est mal connue, *B. suis* est plus communément isolée sur des patients humains en Argentine que *B. abortus*. Les bovins peuvent également être une source d'infection par *B. suis*. Au Brésil, *B. abortus* est plus répandu que *B. suis*, avec la présence de *B. ovis* et *B. canis*.

Brucella melitensis n'a jamais été isolée au Brésil.

La prévalence de la brucellose est assez variable, avec 0,3 % des troupeaux infectés dans le sud et 41 % des troupeaux séropositifs dans le centre du Brésil.

En Équateur, deux études récentes de surveillance active des humains, des bovins et de la brucellose caprine indique des taux de séroprévalence de 1,9 % chez l'homme (4,8 % chez les travailleurs des abattoirs), de 7,2 % chez et 17,8% chez les chèvres (8 à 9 % de chèvres positives en culture).

5.3. En Europe :

La brucellose est en déclin dans l'Union européenne (UE), avec 352 cas humains signalés par les États membres en 2011 (Autorité européenne de sécurité des aliments, 2013). Parmi les cas officiellement signalés en 2011, 80 % provenaient de Grèce, l'Italie, le Portugal et l'Espagne où la brucellose reste endémique.

Brucella melitensis est la plus préoccupante dans ces pays.

Le nombre de cas officiellement déclarés dans l'UE est probablement une grande sous-estimation de la maladie réelle fardeau. Par exemple, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (2013) a signalé l'incidence annuelle des maladies en Grèce en 2011 à 0,81 cas pour 100 000 personnes.

Données infranationales collectées en Grèce centrale de 2003 à 2005 indiquent une incidence de la maladie de 32,5 pour 100 000 [37].

Environ la moitié des États membres de l'UE sont officiellement exempts de *B. abortus* et de *B. melitensis*. Parmi les États membres de l'UE les pays exempts de brucellose sont les pays scandinaves et l'Allemagne, avec des cas humains dans ces pays occasionnellement diagnostiquée chez des immigrants de Turquie et d'autres régions où la brucellose est endémique.

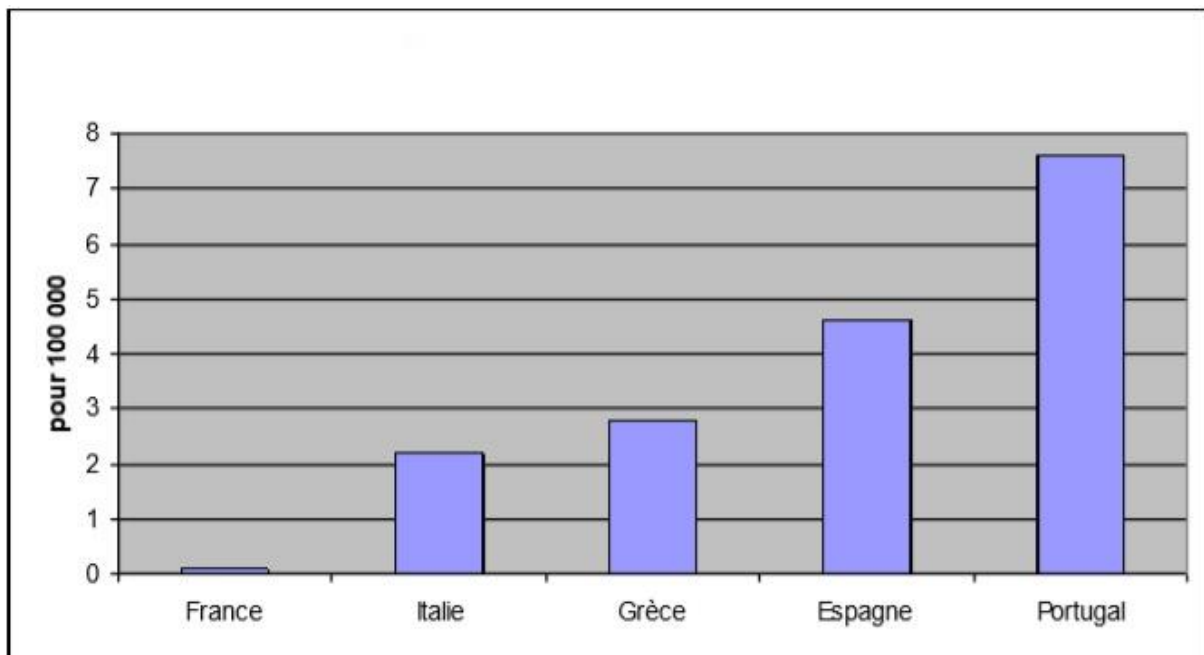


Figure 10 : Incidence annuelle moyenne de la brucellose humaine dans 5 pays de l'UE sur la période 1995-2000[38]

L'Irlande du Nord sera le dernier pays à avoir été déclaré indemne de maladies bovines la brucellose, rendant ainsi le Royaume-Uni entièrement exempt de cette maladie (2015).

La France a réussi à éradiquer *B. abortus* et *B. melitensis* en 2003, bien qu'une épidémie localisée chez les bovins et les humains se soit produite en 2012 à la suite d'un débordement de la faune [39].

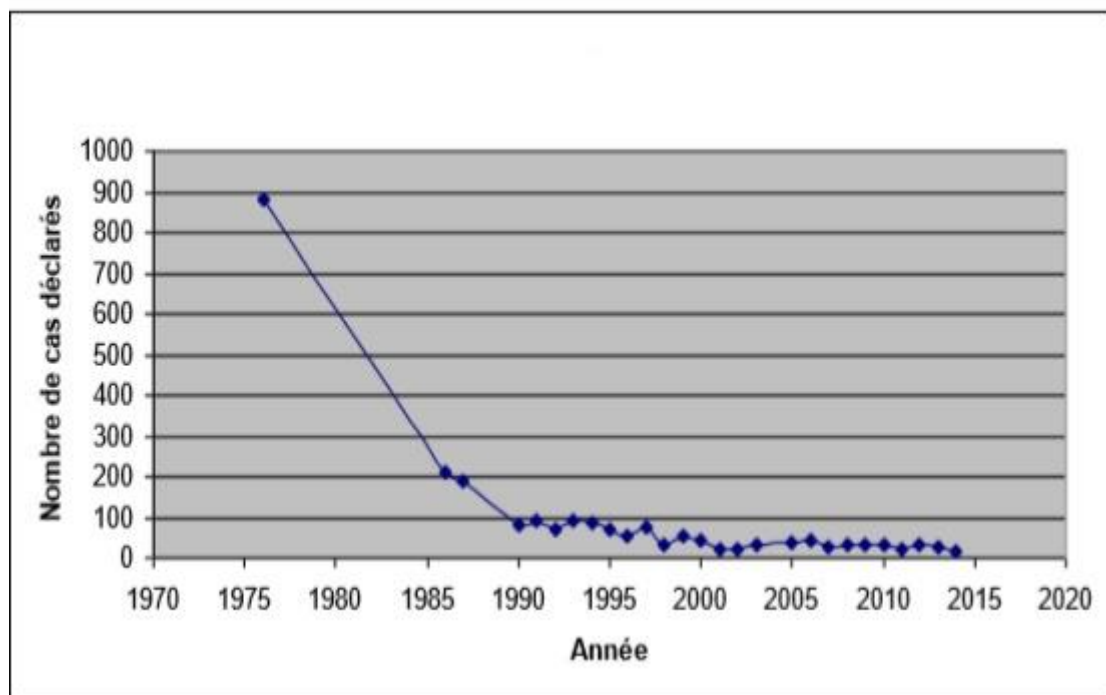


Figure 11 : Incidence humaine de la brucellose en France, 1976-2014[38]

L'Espagne, le Portugal et l'Italie continuent de progresser vers l'éradication de la brucellose chez les bovins et les petits ruminants (Autorité européenne de sécurité des aliments, 2013)[40]. Dans Outre *B. abortus* et *B. melitensis*, *B. suis* biovar 2 infecte occasionnellement le bétail dans l'Union européenne.

Si la brucellose est en recul dans l'UE, elle reste une zoonose majeure dans

d'autres régions d'Europe, notamment la péninsule balkanique et la Turquie. La prévalence de la brucellose est liée au statut socio-économique en Europe.

L'Europe du sud-est a souffert de la guerre des Balkans, de la chute du communisme et de la récession économique.

Cela a conduit à la réapparition de la brucellose en Macédoine, en Serbie, en Albanie, en Bosnie et en Herzégovine, et la Bulgarie parmi d'autres pays de la Région[41]. La Bulgarie, par exemple, avait été déclarée sans brucellose en 1958. Cependant, de 2005 à 2007, 105 cas humains et 635 cas chez les animaux d'élevage ont été enregistrés.

5.4. Au Maroc :

La brucellose est incluse dans la liste des maladies à déclaration obligatoire.

Obligatoire en vertu du décret royal n° 554-65 du 17 Rabii I 1387, et fait rage depuis plusieurs décennies dans plusieurs les régions du territoire national.

Compte tenu du nombre de cas signalés entre les années 2000 et 2006, il est peut considérer que l'incidence de la brucellose humaine au Maroc n'est pas très important. Cependant, un nombre assez élevé de cas a été enregistré entre janvier et juillet 2007.

La province du Sud du Maroc (province de Lâayoune avec 21 cas).

En outre, en raison du manque de spécificité du tableau clinique de la maladie, on soupçonne une sous-déclaration, d'autant plus que Les foyers de brucellose animale (principalement la brucellose bovine) ont été détectés par les services vétérinaires. Néanmoins, une étude de séroprévalence de la brucellose humaine dans les zones rurales, réalisée en 1996 par le ministère de la santé sur une échantillon représentatif de 2 870 personnes dans 11 ont révélé une

prévalence de 1,5 % (95 % IC 1,0 - 2,3) avec un variant entre 0 et 3,3 % selon les régions.

Les principaux la conclusion de cette enquête suggère que la brucellose chez l'homme dans le Maroc rural n'est pas une maladie grave.

Entre 2009 et 2011, des cas de brucellose ont intéressé principalement dans la région de l'Oriental avec 14 cas à Oujda, 24 cas à Cas Jerada et Figuig 10.

En 2017, un foyer de brucellose humain a été notifié dans la région de Laâyoune-Saguia Al Hamra, surtout dans la province de Laayoune.

L'analyse des données épidémiologiques montre que deux régions a enregistré 99 % des cas de brucellose entre 2002 et 2017.

Il s'agit de à savoir les régions de Laâyoune-Saguia Al Hamra avec 74,5% des cas et la région de l'Oriental avec 24,3 %.[42]

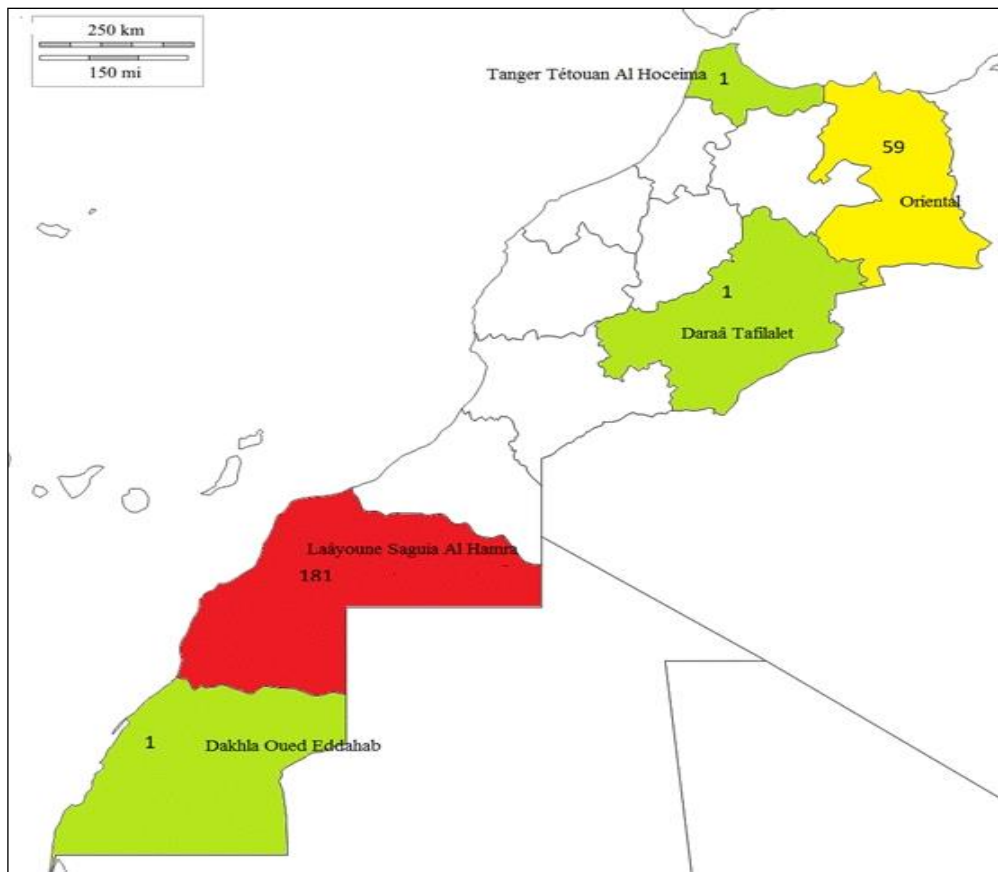


Figure 12 : Distribution des cas de brucellose humaine par région, Maroc, 2002-2017[42]

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les *Brucella* sont des bactéries intracellulaires facultatives du monocyte-macrophage.

La brucellose réalise une bactériémie à point de départ lymphatique qui évolue en 4 phases :

- **1ère étape lymphatique** : c'est la phase d'incubation souvent silencieuse.
- **2ème étape** : phase bactérienne caractérisée par la positivité des hémocultures, l'apparition décalée des anticorps ; elle correspond à l'infection aiguë.

• **3ème étape :** phase de focalisation marquée par l'apparition de localisation secondaires ; elle correspond à l'infection subaiguë.

• **4ème étape :** phase de chronicité caractérisée par des signes subjectifs, parfois de focalisation mais également de phénomènes de type hypersensibilité retardée.

Les Brucella pénètrent l'organisme par plusieurs voies: cutanée, digestive ou respiratoire, puis gagnent par voie lymphatique le premier relais ganglionnaire.

Elles se multiplient et disséminent dans tout l'organisme par voie lymphatique et sanguine (bactériémie).

Ces germes sont phagocytés plus ou moins rapidement par les macrophages puis détruits avec libération d'antigène et d'endotoxine.

Ce sont des parasites intracellulaires facultatifs du système réticulo-histocytaire (splénomégalie, hépatomégalie).

Il y a réponse immunitaire par production d'anticorps permettant le sérodiagnostic de la maladie. Leur rôle protecteur semble réel mais secondaire par rapport à l'immunité cellulaire. L'immunité à médiation cellulaire est essentielle pour la défense de l'organisme contre l'infection. Les lymphocytes T spécifiques interviennent au cours de la primo-infection en augmentant l'activité bactéricide intrinsèque des macrophages (activation macrophagique) et en provoquant un afflux local de cellules mononuclées provenant de la moelle osseuse (recrutement des monocytes).

Dans la majorité des cas ces évènements sont observés dans la brucellose et conduisent à la destruction des bactéries au sein du granulome caractéristique d'une infection à parasite intracellulaire (présente des cellules épithéloïdes, de cellules géantes, de cellules T). Cependant, la brucellose se présente parfois comme une maladie d'évolution prolongée, avec des rechutes fréquentes malgré

un traitement antibiotique adapté et des « réactivations » toujours possibles à partir d'un foyer jusque-là quiescent.

Les *Brucella* sont parfois capables d'échapper aux mécanismes immunitaires spécifiques qui devraient aboutir à leur élimination.

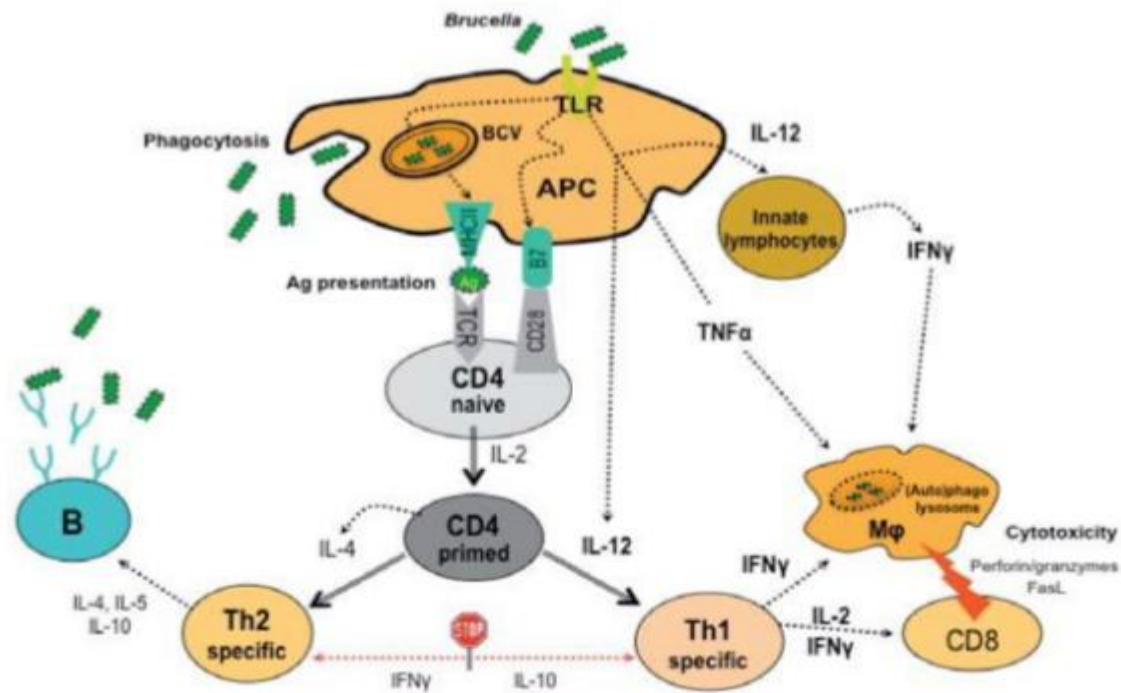


Figure 13 : Mise en place des réponses immunitaires cellulaire et humorale suite a l'infection par brucella (MΦ :Macrophage ; APC : Cellule présentatrice d'antigène)[43]

Les mécanismes de cette résistance restent obscurs, mais les macrophages infectés par les brucelles semblent capables d'empêcher l'action des cellules T spécifiques de mobilisées dans les foyers infectieux. Cet effet inhibiteur sur les cellules T locales aboutirait essentiellement à un défaut de recrutement des monocytes médullaires. Par ailleurs, l'induction des cellules T spécifiques lors de la primo-infection permettent de protéger l'hôte contre des réinfections par des brucelles. Cette véritable mémoire immunologique n'apparaît qu'après l'introduction de bactéries vivantes dans l'organisme. La vaccination contre la brucellose requiert donc en théorie l'emploi de vaccin "atténués" (type *B.*

abortus souche B 19) pour obtenir une protection efficace et de longue durée.

Une réaction immunologique à titre des IgA suit habituellement une cinétique similaire à celle du taux des IgG. Enfin, des IgE spécifiques peuvent être mises en évidence chez des personnes présentant des rashes cutanés lors d'expositions répétées aux brucelles (vétérinaires...). Si les anticorps ne semblent jouer aucun rôle protecteur lors d'une primo-infection par les brucelles, ils pourraient intervenir dans la résistance acquise contre ces germes. En théorie, des molécules purifiées comme des protéines de membrane externe peuvent donc être utilisées comme antigènes vaccinant en suscitant l'apparition d'anticorps protecteurs. Ce pendant, ces antigènes doivent être administré en association avec des adjuvants pour amplifier la réponse humorale et en prolonger la durée.

Leur persistance intra macrophagique entraine un état d'hypersensibilité retardée participant aux effets de la brucellose tertiaire ou chronique [44].

IV. CLINIQUE :

Dans 90% des cas, la brucellose est asymptomatique. Globalement, cette pathologie se caractérise par son important polymorphisme avec des manifestations cliniques peu spécifiques, surtout au début de la maladie.

Classiquement, la brucellose évolue en trois phases et la clinique est présentée de façon un peu arbitraire en fonction de ces phases, qui par ailleurs, peuvent être pauci-symptomatique, voire asymptomatique[20].

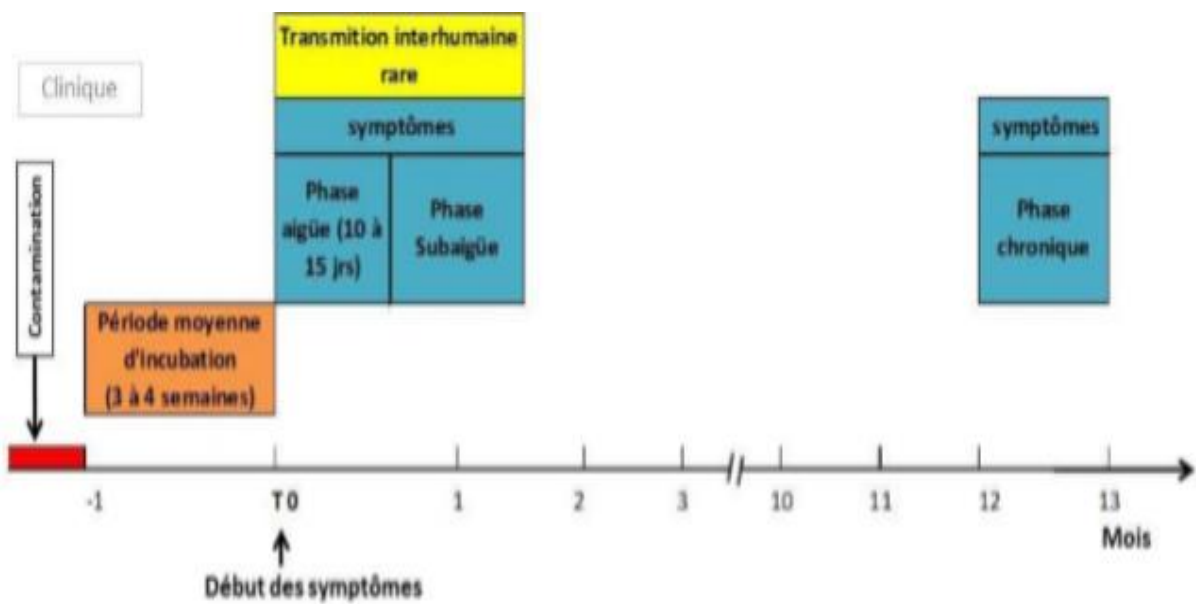


Figure 14 : Présentation classique de la maladie [20]

1. Incubation :

Elle correspond à la multiplication du germe dans le premier ganglion lymphatique rencontré. Cette période peut varier de 1 à 4 semaines[45].

2. Primo invasion :[20]

Cette phase est aussi appelée brucellose aiguë, infection généralisée avec état septicémique ou fièvre sudoro-algique. Elle correspond à la dissémination par voie sanguine du germe vers d'autres ganglions lymphatiques et vers les organes du système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle osseuse, organes génitaux...) où leur position intracellulaire dans les globules blancs les met relativement à l'abri des défenses naturelles ou artificielles. Une fièvre ondulante est observée. La température du malade augmente par paliers de 0,5 °C jusqu'à 39 °C ou elle se maintient pendant une quinzaine de jours pour redescendre graduellement. Chaque onde fébrile est séparée de la suivante par une période où la température se normalise pendant environ une semaine. Sans traitement, les ondes s'espacent de plus en plus jusqu'à leur disparition. Des sueurs abondantes sont présentes. Elles ont une odeur caractéristique de paille mouillée et sont surtout nocturnes. Il existe aussi un état de malaise avec courbatures, asthénie, douleurs mobiles.

L'examen clinique peut retrouver un gros foie (hépatomégalie, une grosse rate splénomégalie ou des adénopathies.

3. Brucellose focalisée tardive :

Cette phase survient 6 mois après la septicémie en l'absence de traitement ou lorsque celui-ci a été insuffisant. Ces foyers peuvent être ostéo-articulaires (75 %), neurologiques, hépatiques, génitaux ou cardiaques (mortels dans 80 % des cas).

L'évolution spontanée de la brucellose se caractérise par la possibilité de survenue de localisations secondaires, ou brucellose localisée, qui fait la gravité de la maladie.

La présence de localisations viscérales multiples au cours de la brucellose est exceptionnelle. Le rôle du germe (surtout *B. melitensis* et *B. suis*) doit être discuté : il peut être direct, sous forme de lésions abcédées multiples, ou indirect, par le biais d'une pathologie des complexes immuns circulants. Après plusieurs mois d'évolution (6 mois), il y a constitution de foyers infectieux isolés ou multiples localisations :

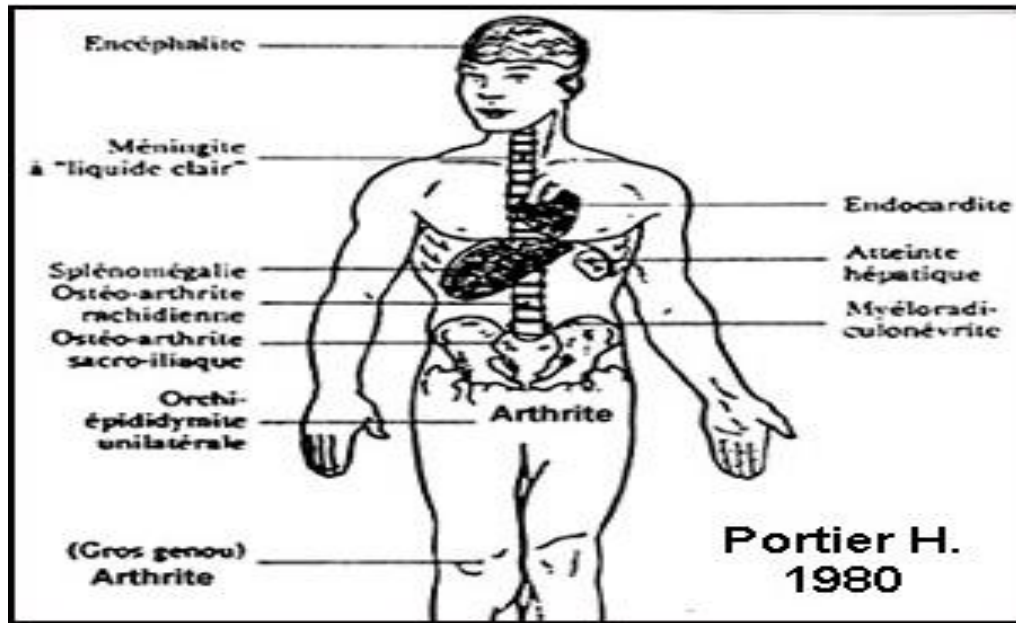


Figure 15 : Présentation clinique de la brucellose [8]

3.1. Atteintes ostéo-articulaires[46]

L'atteinte ostéoarticulaire est la complication la plus fréquente de la brucellose et peut survenir chez 10 à 85 % des patients infectés par la maladie.

Elle se manifeste généralement par polyarthrites, surtout spondylodiscites, une sacro-ilite, une spondylarthrite, une ostéomyélite, une arthrite périphérique, une bursite et une ténosynovite de diagnostic radiologique tardif, d'où l'intérêt du scanner et de l'IRM.

Le type d'atteinte squelettique dépend principalement de l'âge du patient, Cet éventail de manifestations peut amener les patients à consulter d'abord des médecins généralistes, puis des spécialistes en orthopédie et en rhumatologie.

Des caractéristiques cliniques variables et l'absence de symptômes spécifiques entraînent souvent un retard dans le diagnostic de la brucellose ostéoarticulaire.

3.2. Atteintes cardiaques : [47]

Péricardite, myocardite, surtout endocardite, localisation la plus préoccupante, habituellement sur valvulopathie préalable, L'endocardite brucellienne est une localisation rare mais grave de la brucellose, la fréquence de l'atteinte endocardique est de l'ordre de 2 ‰. Elle représente la principale cause de mortalité au cours de la brucellose. Dans les séries historiques au cours des années 1960 le taux de mortalité avoisine les 80 %. Les signes cliniques d'endocardite sont généralement tardifs par rapport à la phase septicémique de la maladie. L'insuffisance cardiaque gauche est souvent révélatrice de l'atteinte endocardique. L'échocardiographie permet souvent de suspecter le diagnostic devant un contexte clinique évocateur mais la confirmation est toujours bactériologique. Actuellement avec les progrès de la chirurgie cardiaque le pronostic est favorable, la guérison est désormais possible dans 88 % des cas, selon les séries les plus récentes. La brucellose peut toucher outre l'endocarde, les différentes tuniques du cœur, l'atteinte péricardique et myocardique est possible.

3.3. Atteintes hépatospléniques et digestives :[48,49]

Une infection ancienne peut évoluer vers de véritables abcès froids hépatiques ou spléniques, comptant jusqu'à plusieurs centimètres, et dont la découverte est parfois fortuite sur les clichés radiographiques standards : la périphérie de l'abcès est calcifiée

Le brucellome hépatique (encore appelé abcès hépatique brucellien ou granulomatose nécrosante pseudo-tumorale brucellienne) est une complication rare (1–7 %) de la brucellose. Seulement 60 cas ont été décrits dans la littérature depuis 1904.

L'atteinte hépatique de la brucellose est constamment granulomatose, mais peut avoir deux types de présentation clinico-biologique :

Granulomatose hépatique généralement asymptomatique ou granulomatose nécrosante pseudo-tumorale, communément appelée brucellome hépatique, se présentant comme un abcès hépatique fébrile d'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée comme ce fut le cas chez notre patient.

Le BH est une complication sévère de brucellose nécessitant un traitement urgent combinant une antibiothérapie prolongée et parfois un drainage chirurgical.

3.4. Atteintes neurologiques :[50]

Elle atteint le système nerveux central et/ou périphérique dans 4 % des cas. Le polymorphisme clinique de la neurobrucellose fait de cette maladie un diagnostic différentiel de nombreuses affections neurologiques. La surdité due à une atteinte de nerf VIII représente la complication la plus fréquente. Les autres complications primaires sont :

La méningite brucellienne à liquide clair, la méningoencéphalite, la polyradiculonévrite chronique, l'épilepsie, les troubles psychiatriques, l'abcès de cerveau, et l'hypertension intracrânienne idiopathique ou secondaire à une thrombose veineuse cérébrale. Les formes secondaires sont des myélopathies compressives par spondylodiscite ou arachnoïdite et des infarctus cérébraux par embolie d'origine endocarditique ou par vascularite cérébrale. Il faut savoir évoquer la neurobrucellose devant toute manifestation neurologique centrale ou périphérique en zone d'endémie, car la précocité du traitement est le seul garant d'une évolution favorable.

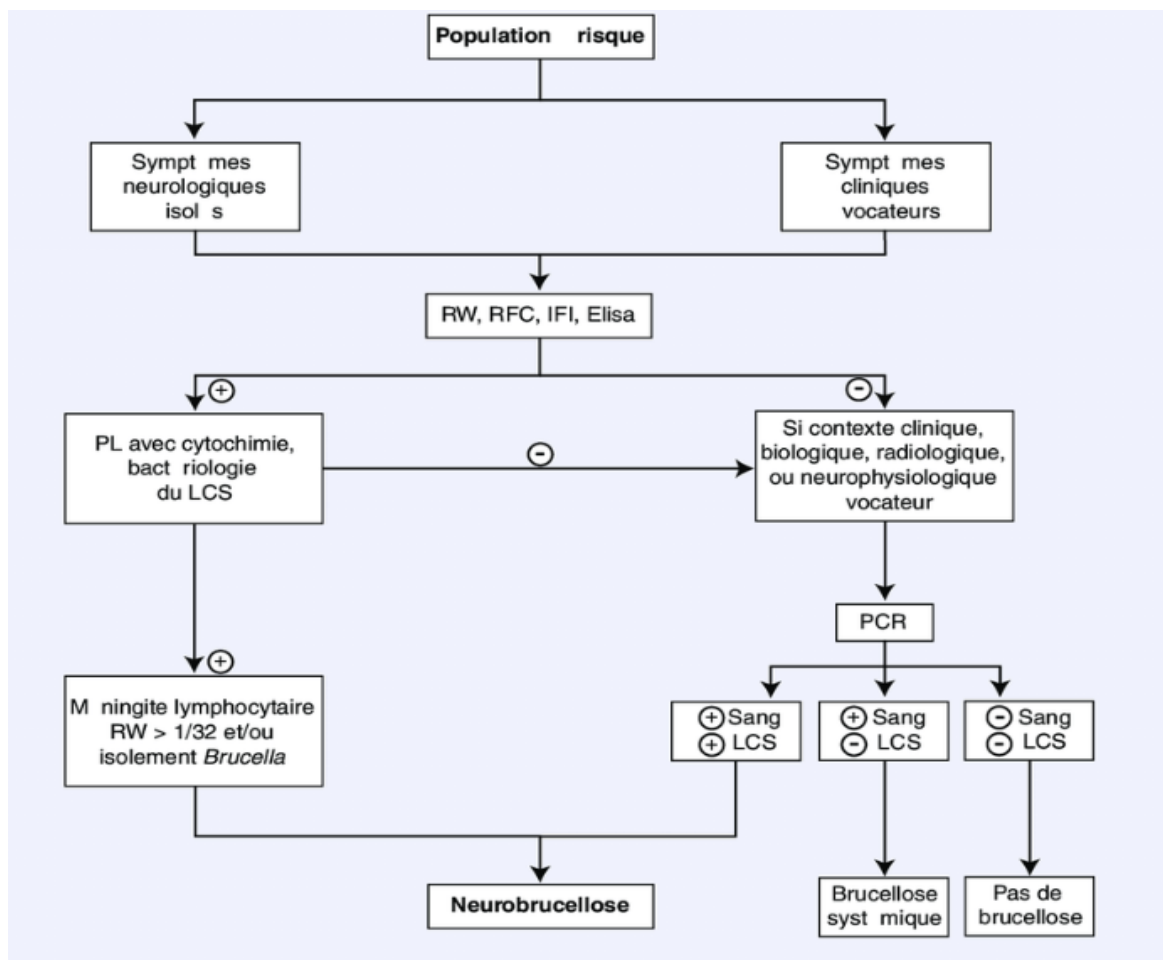


Figure 16 : Arbre décisionnel de la neurobrucellose[50]

Démarche diagnostique. RW : réaction de Wright ; RFC : réaction de fixation du complément ; IFI : immunofluorescence indirecte ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay ; PL : ponction lombaire ; LCS : liquide cébrospinal ; PCR : polymerase chain reaction[51]

3.5. Atteintes pulmonaires :[52]

L'atteinte pulmonaire est un événement rare au cours de la brucellose, mais le taux pourrait être supérieur aux estimations actuelles.

Des nodules parenchymateux et Des abcès pulmonaires, des épanchements pleuraux chroniques ont été rapportés.

Dans les régions endémiques, la brucellose doit être considérée comme un agent causal chez les patients présentant des symptômes pulmonaires.

En outre, les médecins de soins de santé primaires doivent être alertés des résultats cliniques et de laboratoire des complications de Brucella.

3.6. Atteintes génitales :[53]

La localisation génito-urinaire de la brucellose focalisée est rare. Elle représente 2 à 10% des cas de brucellose. L'atteinte génitale touche les deux sexes mais elle prédomine chez l'homme pouvant atteindre 90,2%. Elle touche le sujet jeune entre 20 et 40 ans.

Chez l'homme, les principales localisations génito-urinaires de la brucellose sont scrotale et prostatique. Pour la localisation scrotale, l'orchépididymite est l'atteinte génitale masculine la plus fréquente.

Dans la littérature, elle représente 2 à 20% de toutes les infections brucelliennes et 58% des atteintes génitales de l'homme. Elle touche l'homme

jeune entre 20 et 40 ans. L'atteinte génitale peut être une orchite isolée dans 31,8% ou une épидидymite isolée dans 3,1% des cas

Chez la femme, l'infection des trompes ou ovarienne peut provoquer des lésions granulomateuses chroniques.

Tableau V : Symptômes et signes de la Brucellose (> 900 observations) au France[8]

Symptômes (S)	%	Signes	%
Fièvre	98	Hépto-splénomégalie	41^a
S. généraux*	94	Héptomégalie	38
Sueurs	85	Splénomégalie	22
Frissons	79	Ostéo-articulaires	23
Arthralgies	53	Bradycardie relative	21^b
S. gastro-intestinaux**	51^a	Adénopathie	9
Céphalées	42^a	Neurologie/SNC*****	8
Douleurs lombaires	39	Orchite-épididymite	6^a
Myalgies	35	Cutanés	3^b
Tous/dyspnée	19^a		
Perte pondérale	18^a		
S. neurologiques***	14^a		
Douleur testiculaire	5		

* Anorexie, asthénie, fatigue, faiblesse, malaise « patraquerie brucellienne»; ** Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, vomissements; *** Anxiété, confusion, dépression, insomnie; ***** Paralysie, rigidité nuque, œdème papillaire; **a**, 400 observations; **b**, 530 observations

4. Brucellose chronique afocale :[54]

Non obligatoire, elle se révèle longtemps après une contamination (plus de 6 mois) dont la datation est parfois difficile. Elle peut être inaugurale si l'infection initiale a été inapparente. Trois types de manifestations la caractérisent :

La patraquerie brucellienne : asthénie physique, intellectuelle, sexuelle pouvant évoluer vers un état dépressif et des polyalgies. Un décalage thermique et des sueurs sont observés lors de l'activité physique. Cependant, la non spécificité des signes décrits, l'état général du patient souvent bon et l'examen somatique normal font qu'il est extrêmement difficile de lier ces symptômes à la brucellose ; des localisations septiques secondaires peuvent s'associer aux manifestations subjectives mais leur expression est souvent discrète et leur évolutivité très lente. Ces foyers osseux, ostéoarticulaires (surtout rachidiens), ou viscéraux (abcès froids pseudo-tuberculeux du foie, de la rate ou du rein parfois dénommés «brucellomes») doivent être recherchés. Leur traitement est susceptible d'améliorer le syndrome subjectif. des phénomènes immuno-allergiques peuvent se voir tels qu'un érythème noueux, une uvéite ou une irido-cyclite.

Cette phase doit être différenciée d'une évolution prolongée de la phase de convalescence, caractérisée par des troubles fonctionnels non spécifiques (asthénie, anorexie, algies diffuses, dépression), une élévation persistante des IgG anti-Brucella sériques mais une absence de signes cliniques objectifs, une négativité des cultures et une inefficacité du traitement antibiotique (sauf en cas de foyer localisé secondaire identifié).

5. Infection récidivante :[55,56]

10% des patients atteints de brucellose rechutent après le traitement.

Les organismes sont protégés des mécanismes de défense de l'hôte donc La localisation intracellulaire des organismes de Brucella prédispose à la récurrence, et les agents antimicrobiens peuvent être impuissants de pénétrer convenablement efficacement pour tuer les bactéries.

La résistance acquise aux antibiotiques est un autre facteur pouvant conduire à l'échec du traitement. Les rechutes révèlent habituellement de 3 à 6 mois après la fin du traitement, mais peuvent être observées jusqu'à 2 ans après le traitement initial.

L'infection récurrente est difficile à différencier de la réinfection dans les groupes à haut risque avec une exposition continue.

Les rechutes sont associées à une thérapie antimicrobienne inadaptée ou insuffisante, à une élévation sur des hémocultures lors de la présentation initiale et à un début aigu de la maladie.

V. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA BRUCELLOSE :

1. Diagnostic non spécifique :

1.1. Biologique : [57]

La brucellose s'accompagne généralement dans le plan hématologique d'une absence d'hyperleucocytose, voire d'une neutropénie, et rarement d'une thrombopénie. Un syndrome inflammatoire franc est habituellement remarqué, avec notamment une augmentation de la protéine C réactive (CRP) sérique. Une augmentation des transaminases hépatiques peut être notée.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) au cours des méningites brucelliennes peut montrer une hyperleucocytose modérée à prédominance lymphocytaire, une hypoglycorachie et une hyperprotéïnorachie.

Lors d'une atteinte articulaire, l'analyse de ponction du liquide synovial au cours des arthrites brucelliennes peut montrer un taux élevé des leucocytes (environ 10 000 éléments/mm³) avec une dominance modérée de polynucléaires neutrophiles.

1.2. Radiologique :[57]

Les techniques d'imagerie, généralement la scintigraphie osseuse, la TDM et IRM sont indispensables pour le diagnostic des complications. Les atteintes les plus spécifiques se localisent au niveau de la colonne vertébrale et du bassin (sacro-iléite, spondylodiscite). Des abcès spléniques ou hépatiques peuvent être vus avec des images de calcifications.

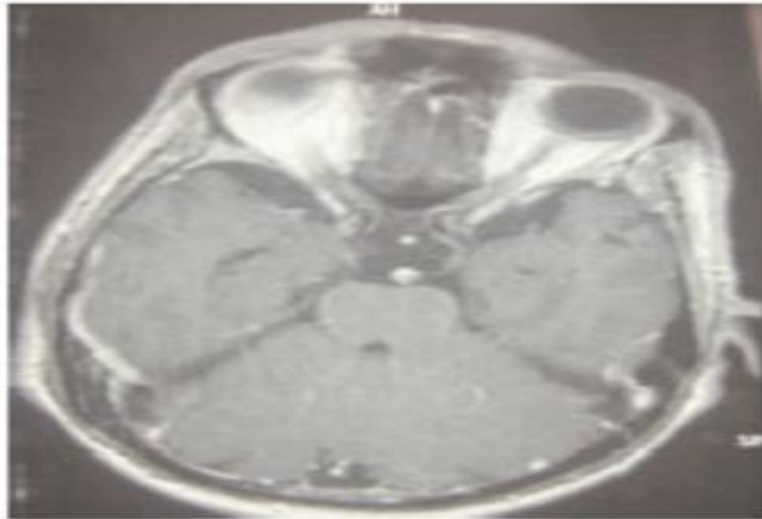


Figure 17 : IRM cérébrale-coupe axiale T1 : épaissement et réhaussement anormal des espaces méningés (pachyméningite) dans la neurobrucellose[58]

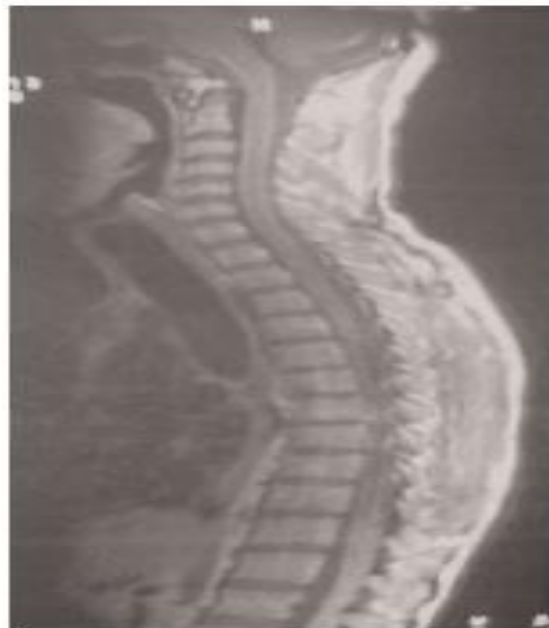


Figure 18 : IRM médullaire –coupe sagittale T1 : épaissement et rehaussement des espaces péri-médullaires réalisant un aspect en rail de la moelle (arachnoidite) dans la neurobrucellose[58]

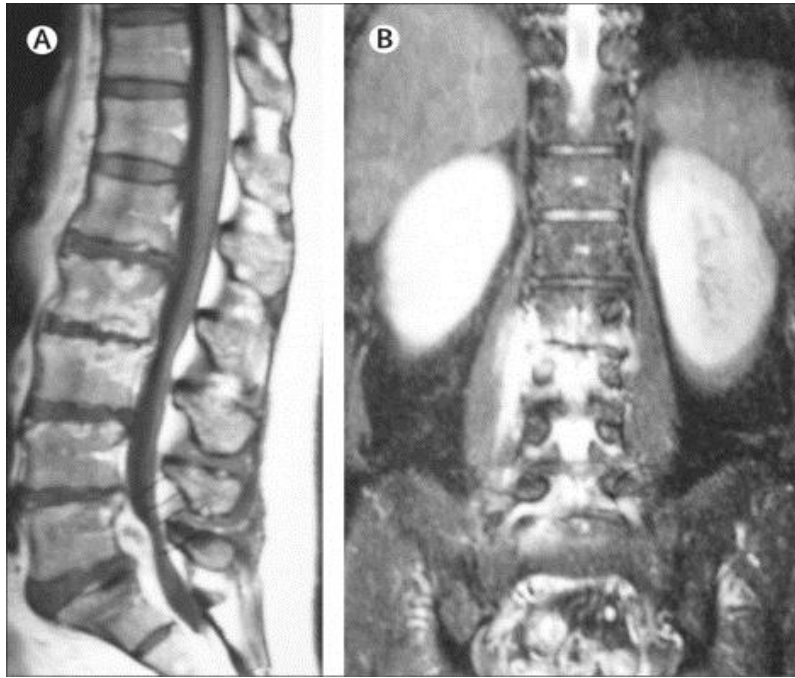


Figure 19 : Images IRM en T1 (A) et en T2 (B) chez un patient de 63 ans atteint d'une spondylodiscite, d'une sacroiliite et d'un abcès du psoas dans le cadre d'une brucellose.[59]

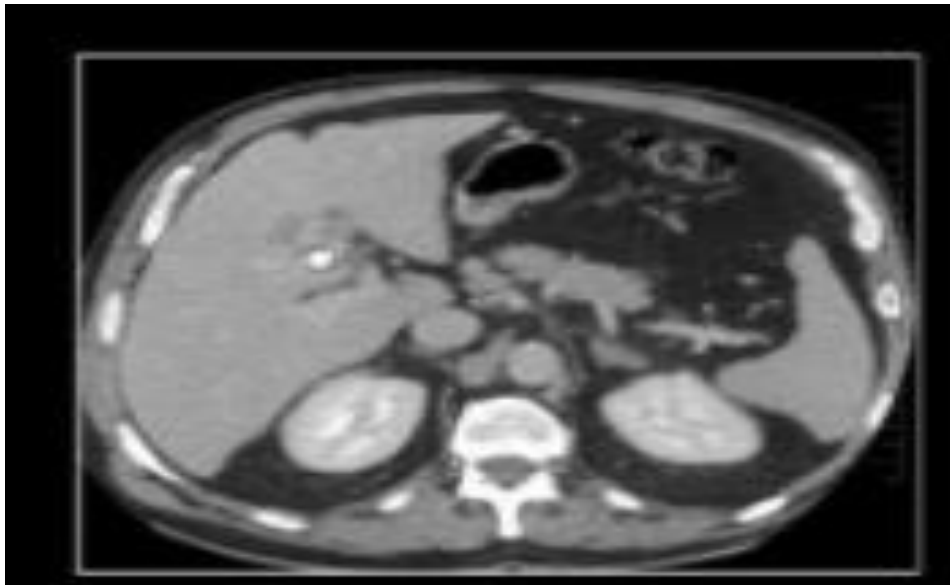


Figure 20 : TDM abdominale montre l'aspect caractéristique de brucellome hépatique [60]

Deux présentations radiologiques sont possibles de la brucellose hépatique :

-soit des granulomes calcifiés diffus d'aspect aspécifique.

-soit un brucellome: il s'agit d'une lésion d'aspect évocateur ,constituée de logettes liquidiennes avec une calcification focale grossière ou arrondie.[60]



Figure 21 : Séquence IRM en inversion montrant une bursite de l'olécrane[61]

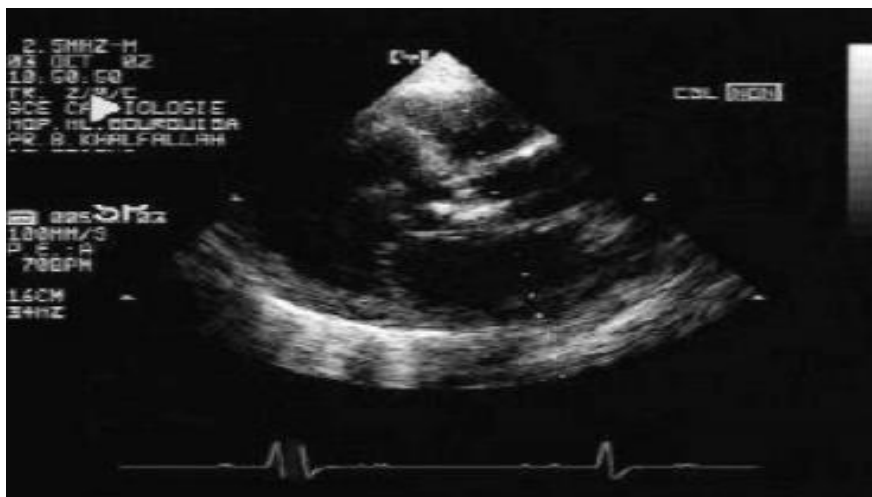


Figure 22 : Échocardiographie transthoracique, incidence longitudinale grand axe, grosses végétations bourgeonnantes accolées sur les sigmoïdes aortiques.[47]

2. Diagnostic bactériologique direct :

2.1. Prélèvements :

Le diagnostic de la brucellose établi sur l'isolement en culture des *Brucella*.

Pour ça, l'achèvement d'hémocultures aérobies au cours des accès fébriles de la phase aiguë est la technique de référence. L'isolement de *Brucella* nécessite habituellement nombreux jours d'incubation des cultures.

Mais, cet isolement est réalisé en moins de cinq jours dans les systèmes automatisés d'hémoculture présents. Il n'est donc pas obligatoire de continuer l'incubation des hémocultures plus de 14 jours.[62]

La sensibilité des hémocultures dans la phase aiguë de la maladie est supérieure à 80 %, mais inférieure à 50 % dans la phase subaiguë et inférieure à 5 % dans la phase chronique, ou si une antibiothérapie a été donnée avant prélèvement (< 10 %). Néanmoins, cela nécessite un remplissage ajusté des flacons d'hémocultures (8–10 ml par flacon, 40 ml minimum par épisode)[62,63].

L'isolement de *Brucella* est possible dans la phase subaiguë, à partir d'urines (dans environ 50 % des cas d'atteintes urogénitales) ou à partir du liquide de ponction articulaire

Les *Brucella* sont plus rarement isolées d'autres prélèvements, biopsies de ganglion, de tissu hépatique, d'os, végétations cardiaques, culture de la moelle osseuse, LCR.

Il est obligatoire aussi de noter que les prélèvements nécessitent être réalisés avant tout traitement par antibiotique.

Le transport des prélèvements doit être rapide vers le laboratoire.

La culture de brucella est classée comme matière infectieuse de catégorie A(UN2814) par l'OMS.

les matières infectieuses catégories A ont la nécessité d'être transportées dans des kits d'emballage adéquats, les instructions d'emballage P620 recommandent l'utilisation d'un triple emballage composé de :[64]

1. l'emballage primaire : habituellement constitué du "tube de prélèvement" qui contient la matière infectieuse à transporter.

2. l'absorbant : destiné à absorber la matière infectieuse en cas de fuite accidentelle de l'emballage primaire.

3. l'emballage secondaire : il s'agit d'un sachet, d'un pot en plastique ou d'un tube plastique rigide destiné à recevoir l'emballage primaire ; en fonction des modèles.

4. l'emballage tertiaire : habituellement constitué d'une boîte en carton sur laquelle les mentions réglementaires sont imprimées.

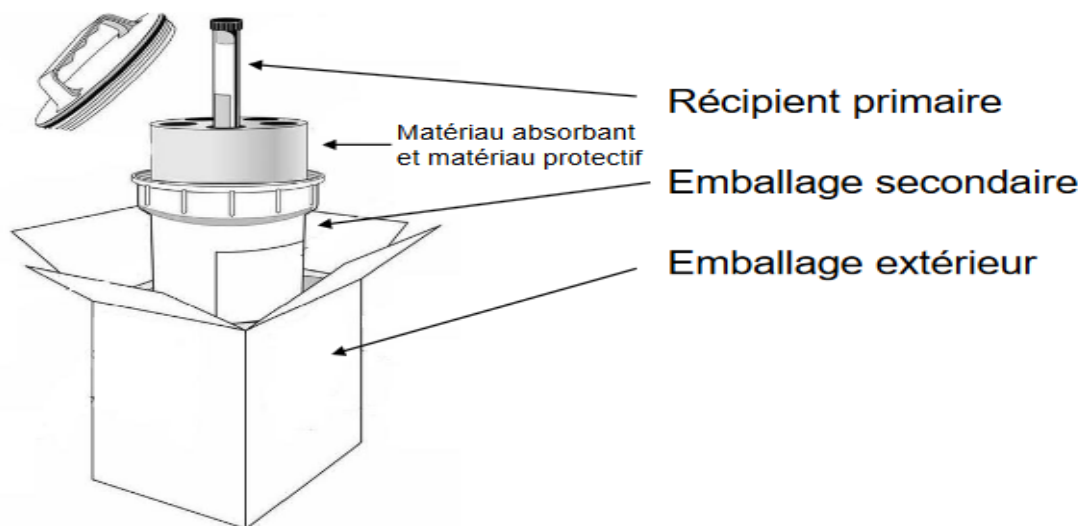


Figure 23 : schéma du triple emballage [64]

Quand les cultures sont négatives ou non effectuées, un prélèvement sanguin doit être effectué pour les sérologies. Elles doivent être refaites quatre semaines après pour confirmer un diagnostic car elles manquent de spécificité et de sensibilité avec des faux positifs du fait de nombreuses réactions sérologiques croisées.

Toute suspicion clinique de brucellose doit être nécessairement signalée aux techniciens et biologistes du laboratoire effectuant la mise en culture des prélèvements biologiques parce que le risque de contamination est élevé pour les personnels techniques.

L'isolement des *Brucella* nécessite des conditions de sécurité et de culture spécifiques pour éviter la transmission par voie transconjonctivale ou respiratoire de la maladie chez les personnels de laboratoire.

Ces cultures doivent être effectuées en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (NSB3).

2.2. Examen direct :

La coloration de Gram (obligeant de doubler ou de tripler le temps de recoloration à la fuchsine) montre des coccobacilles à Gram négatif, de petite taille (0,5–1,5 µm de long ; 0,5–0,7 µm de diamètre), immobiles, non sporulés, non capsulés, isolés ou en paire [65].

2.3. Culture :[57]

Un prélèvement (généralement sanguin) est mis en culture sur un milieu enrichi en sang, à une température comprise entre 34 et 37 °C, dans une atmosphère enrichie en CO₂. La durée d'incubation nécessaire est de 2 à 3 semaines.

L'isolement de *Brucella*, à partir de cette culture, est la technique de référence pour établir un diagnostic de certitude. Cependant, l'identification de *Brucella* est difficile, car ces bactéries ont une faible réactivité biochimique, si bien que des erreurs sont parfois commises. Lorsqu'une souche bactérienne est isolée, le genre *Brucella* peut être suspecté si plusieurs caractères cultureux sont réunis : colonies non hémolytiques de coccobacilles à Gram négatif, de croissance lente en milieu enrichi.

C'est généralement l'utilisation d'un sérum agglutinant anti-*Brucella* qui confirme l'identification. Lors d'une brucellose aiguë, la sensibilité du diagnostic par hémoculture est d'environ 80 % ; ce chiffre chute à 50 % pour une forme subaiguë, et à 10 % pour une forme chronique.

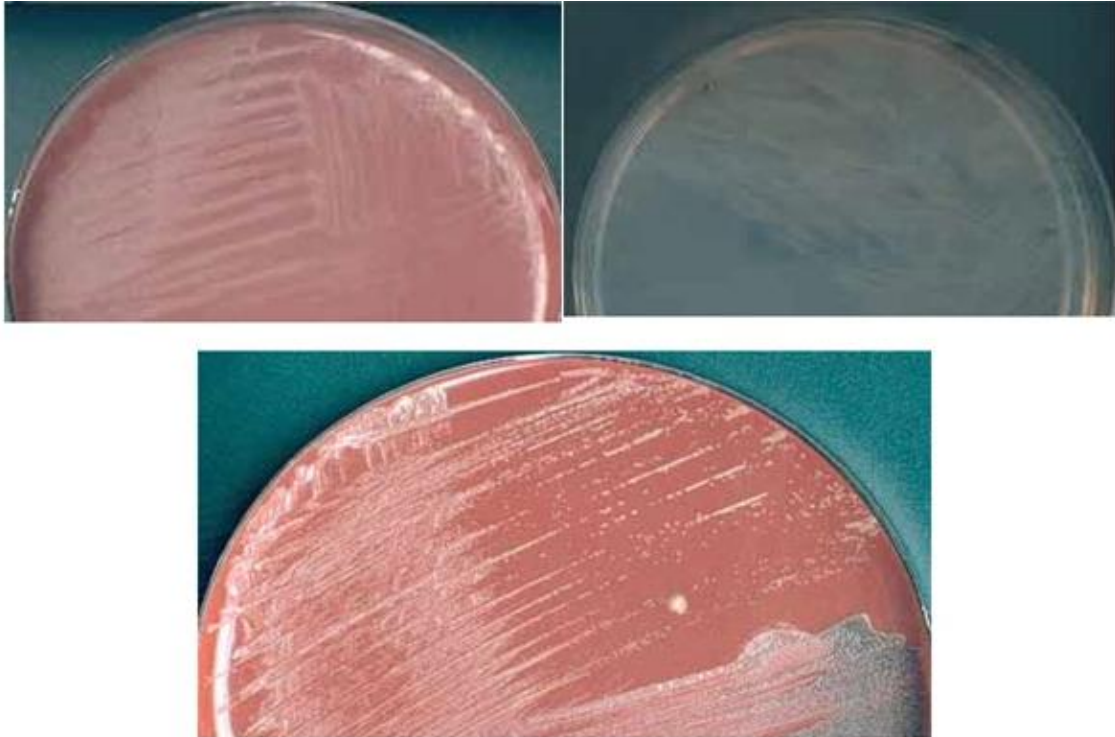


Figure 24 : aspects cultureux à 37°C après 48 h (haut) et 72 h d'incubation (bas)[66]

2.4. Diagnostic biochimique :

2.4.1. Caractères biochimiques :[65,67]

Si le diagnostic de genre pour *Brucella* est absolument facile, le diagnostic d'espèce relève d'un laboratoire de référence. Les souches doivent être ultérieurement éliminées et détruites (car elles appartiennent aux micro-organismes et toxines hautement pathogènes).

Dans le cas d'isolation d'une souche bactérienne, le genre *Brucella* peut être suspecté sur certains caractères biochimiques. *Brucella* spp. ont une catalase et sont aérobies strictes (à ne effectuer que sous un poste de sécurité microbiologique) et une oxydase (sauf *B. ovis* et *B. neotomae*). Ces bactéries ne

fermentent pas les sucres. La majorité des autres caractères métaboliques sont négatifs : réaction de Voges-Proskauer, production d'indole, citrate de Simmons, etc. En revanche, *Brucella* spp. ont une nitrate réductase sauf *B. ovis*.

En raison d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques habituelles n'est pas facile. L'utilisation de galeries d'identification de type API[®]-NE (BioMérieux) peut mener à une fausse identification de *Moraxella phenylpyruvica*. De plus, elle expose le technicien à des aérosols.

Enfin, la technique d'agglutination avec les sérums polyvalents est mono-spécifiques (sérum agglutinant anti *Brucella* polyvalent) permettait de diriger le diagnostic. Cette méthode, dangereuse pour les techniciens en raison des risques de contamination élevée, ne doit plus être effectuée.

2.4.2. Classification des espèces :[57]

L'identification d'espèce reposait sur :

- La production d'hydrogène sulfuré (H₂S), qui est changeant selon les espèces ;
- L'hydrolyse de l'urée grâce à l'action plus ou moins intense d'une uréase visible chez toutes les *Brucella* à l'exception de *B. ovis*;
- La lysotypie en évaluant la sensibilité à différents bactériophages (Tb, Wb, Bk, etc.) ;
- L'étude de l'oxydation des acides aminés des glucides et l'étude de l'action bactériostatique de la fuchsine basique et de la thionine.

Ces techniques sont maintenant écartées au profit des outils de biologie moléculaire.

2.5. Biologie moléculaire :[2]

La PCR est un outil pratique pour le diagnostic de la brucellose humaine qui peut améliorer la sensibilité par rapport à la culture.

Plusieurs systèmes de PCR spécifiques au genre utilisant des paires d'amorces qui ciblent les séquences d'ARN 16S et les gènes de différentes protéines de la membrane externe ont été développés.

Chacun de ces systèmes PCR produit un produit d'ADN discret, dont la longueur est identique et spécifique à toutes les espèces de *Brucella*.

Queipo-Ortuno et ses collègues ont trouvé une sensibilité de 100% et une spécificité de 98-3% en utilisant la paire d'amorces B4/B5 amplifiant un fragment de 223-bp du gène *bcs31*, contre une sensibilité de 70% pour l'hémoculture. Des comparaisons adéquates des différents systèmes PCR et des amorces font toujours défaut, et les résultats peuvent vraisemblablement dépendre de la nature de l'échantillon clinique, de la procédure de préparation de l'échantillon, ainsi que de la durée et du stade de la maladie.

Par exemple, Zerva et ses collègues ont rapporté que la sensibilité de la paire d'amorces B4/B5 s'est améliorée de 61% à 94% lorsque des échantillons de sérum au lieu de sang total ont été utilisés. Cependant, en utilisant un système de détections modifiées, Vrioni et ses collègues 104 n'ont constaté aucune amélioration du taux de détection en testant des échantillons de sang entier.

L'incorporation d'une méthode robuste d'extraction de l'ADN, telle que la méthode de l'isothiocyanate de diatome-guanidinium, qui élimine efficacement les inhibiteurs couramment présents dans divers échantillons cliniques, peut améliorer la sensibilité et la reproductibilité.

En effet, en utilisant un kit de préparation d'échantillon disponible dans le commerce, basé sur l'isothiocyanate de guanidinium pour la lyse de l'échantillon et l'extraction de l'ADN, et une matrice solide pour lier et isoler l'ADN purifié, Mitka et ses collègues 106 ont constaté une sensibilité de presque 100% pour chacun des quatre systèmes PCR en testant soit des échantillons de sérum, de couche leuco-plaquettaire ou de sang total provenant de 200 patients atteints de brucellose aiguë dont 74% ont été confirmés par culture.

La PCR pourrait être particulièrement utile chez les patients présentant des complications spécifiques telles que la neurobrucellose ou d'autres infections localisées, car les tests sérologiques échouent souvent chez ces patients.

Toutefois, comme ces systèmes de PCR sont complexes, prennent du temps et présentent un risque élevé de contamination, ils sont moins adaptés aux diagnostics de routine ; des systèmes de PCR en temps réel ont été mis au point, qui sont plus rapides et moins sujets à la contamination et sont donc plus utiles sur le plan clinique.

Une analyse comparative des différentes PCR en temps réel est nécessaire pour évaluer leur valeur diagnostique.

Toutefois, le coût élevé de ces tests limitera leur utilisation.

3. Sérodiagnostic :

La mise en évidence des AC est à faire lors de la brucellose aiguë, chronique ou lorsqu'on suspecte une infection passée inaperçue.

Du fait de la parenté antigénique entre les espèces de *brucella melitensis*, *abortus* et *suis*, on s'adresse aux mêmes réactions sérologiques (agglutination de wright, fixation du complément, immunofluorescence indirecte, épreuve

d'antigène tamponné E.A.T. sans oublier la recherche des IgM d'abord et des IgG ensuite), s'agissant de ces derniers, disons qu'on assiste à une augmentation parallèle des 2 types d'IgM puis les IgG prédominent à la fin de la phase aiguë et subaiguë.

Dans la brucellose chronique, les IgG disparaissent alors que les IgA apparaissent (AC bloquants).

Notons que dans la brucellose subclinique, des IgM peuvent persister. Abordons maintenant les réactions sérologiques proprement dites, leur évolution et leur interprétation.[68]

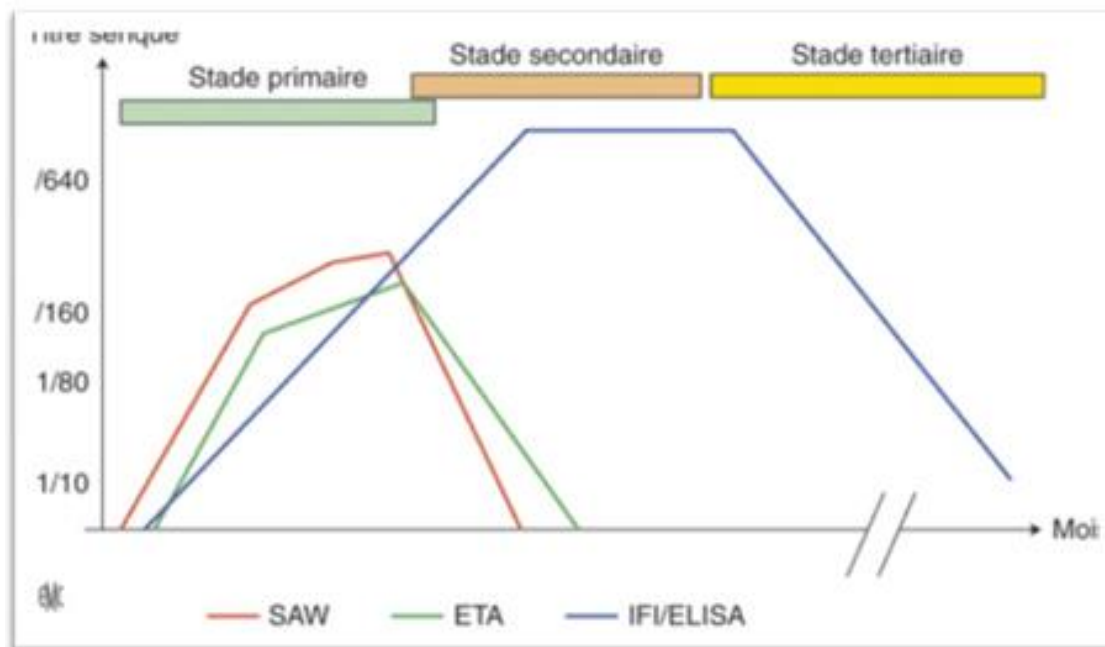


Figure 25 : Cinétique d'évolution des anticorps au cours de la brucellose.[8]

SAW : séroagglutination de Wright ; **ETA** : épreuve de l'antigène tamponné ; **IFI** : immunofluorescence indirecte ; **Elisa** : enzyme linked immunosorbent assay

3.1. Technique d'agglutination en tube ou séroagglutination de Wright :[69]

C'est la réaction sérologique le plus précocement positif car elle met en évidence les IgM et les IgG.

La réaction de Wright est donc une bonne méthode de diagnostic de la brucellose aiguë humaine, mais elle est parfois défailante et en particulier se négative rapidement, parfois dans la brucellose subaiguë et toujours dans la brucellose chroniques et chez anciens brucellisés.

De ce fait, elle n'est utilisable ni pour les enquêtes épidémiologiques ni pour le diagnostic de la brucellose chronique.

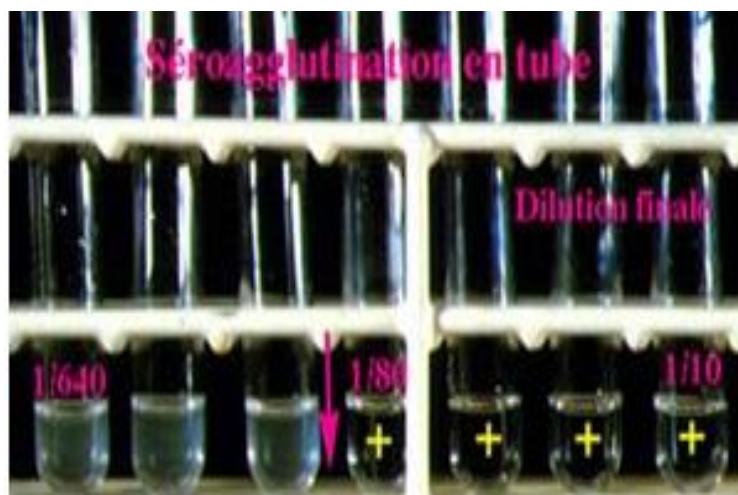


Figure 26 : Séroagglutination en tube [8]

Les IgM peuvent être vues dans les deux à trois semaines d'après l'infection suivies par les IgG. Après traitement, les IgG peuvent durer pendant plus d'un an. Un taux élevé et persistant doit faire rechercher un foyer en évolution, les IgM se négatives assez rapidement. Une augmentation du titre sous traitement doit faire rechercher une complication.

Toute positivité, même à 1/10, a valeur de très forte présomption .on exprime Parfois le titre du sérum du malade en unités internationales, ce qui permet de Comparer des résultats obtenus dans des laboratoires différents.

Le titre minimal significatif est de 50 UI, mais les taux inférieurs ne doivent pas être négligés.

Une réaction faussement positive (à un taux faible ou moyen) est possible après vaccination anticholérique, yesiniose, tularemie.... ; de même chez un brucellisé ancien apparemment guéri ,une remontée du taux des Anticorps est possible après injection d'antigène brucellien ou au cours de maladie inflammatoire ou néoplasique.

3.2. Technique d'agglutination sur lame ou épreuve de l'antigène tamponné (EAT) (ou test au rose Bengale) :[69]

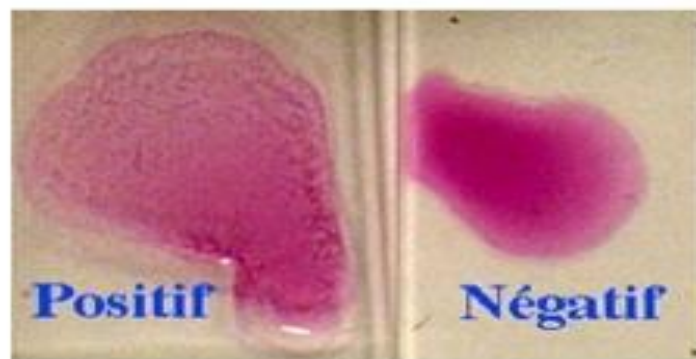


Figure 27 : Test au rose Bengale ou épreuve à l'antigène tamponné[8]

C'est une réaction d'agglutination rapide sur plaque ou sur carton .elle permet de déceler la présence des anticorps anti brucelliques au moyen d'un antigène acide, tamponné et coloré au rose Bengale.

Elle permet la détection d'anticorps agglutinants de type IgG et IgM. La réponse est positive précocement (2 à 3 semaines) et la sensibilité de la technique est très élevée (> 95 %).

Cependant, hormis au tout début de la maladie, elle est également très utile pour le diagnostic des brucelloses aiguës. Très sensible et spécifique, elle reste positive plus longtemps, notamment assez souvent dans la brucellose chronique.

Sa très grande simplicité, sa rapidité (le résultat est obtenu en quelques minutes) en font une bonne réaction pour les enquêtes épidémiologiques.

3.3. Autres techniques sérologiques disponibles :

Elles comprennent essentiellement la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI), la technique de contre-immunoelectrophorèse, la réaction de fixation du complément, les tests de microagglutination, les tests de Coombs indirect et les tests Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*)

La plupart de ces tests sérologiques utilisent comme antigène des suspensions inactivées de *B.abortus*, et détectent principalement les anticorps anti-LPS. Les tests Elisa ont été développés plus récemment, et sont mal standardisés.

Toutefois, des tests Elisa « maison » permettent de détecter spécifiquement des anticorps anti-LPS ou des anticorps anti protéines cytoplasmiques de *Brucella*. Ces tests présenteraient une meilleure spécificité, notamment par diminution des réactions sérologiques croisées. Des titres en anticorps spécifiques > 80 en SAW ou > 160 en IgG-IFA sont habituellement considérés comme seuils. Toutefois, la persistance prolongée des anticorps après infection ne permet pas d'interpréter de façon fiable un titre sérologique unique. On

recherche donc une séroconversion ou une multiplication par 4 au moins des titres sérologiques entre deux sérums, l'un prélevé en phase aiguë et l'autre en phase de convalescence.

L'immunofluorescence indirecte (IFI), utilisant comme réactifs une suspension de *Brucella abortus* B 19 tué et des solutions de globulines anti-globulines humaines totales et spécifiques (anti-IgG, anti-IgM et anti-IgA), est pratique, Montpellier depuis Longtemps ; l'expérience acquise au fil des années permet aujourd'hui d'en apprécier les avantages et les limites. Se positivant un peu plus tard que l'agglutination de Wright, elle permet en premier lieu de reconnaître et de suivre l'ascension des IgM ; un taux au moins égal à 1/80 e témoigne en principe d'une infection en cours ou récente, datant au plus de 4 à 5 mois ; leur présence peut cependant être plus fugitive ou au contraire plus longue (en principe leur disparition est totale après un an d'évolution). En cas de rechute septicémique ou de focalisation révélée dans un deuxième temps, une réapparition ou une réascension des IgM est fréquente. Cette technique peut aussi mettre en évidence des IgA dont la valeur diagnostique sera discutée ci-après. [70]

La technique ELISA a été appliqué au diagnostic de la brucellose après l'IFI. Elle utilise les mêmes réactifs que cette dernière ; ses résultats peuvent être appréciés de manière qualitative (en mesurant la densité optique de la réaction colorée) ou quantitative (en effectuant la réaction sur plusieurs dilutions du sérum étudié). Elle peut être utilisée une grande échelle comme méthode de dépistage mais surtout, comme l'IFI, pour juger du stade évolutif de l'infection. Elle détecte parfaitement les IgM et mieux encore les IgA ; ces dernières peuvent être considérées comme de bons témoins d'évolutivité ou de focalisation

même Lorsque celle-ci n'est pas encore symptomatique (expérience personnelle). De même que pour les IgM et comme avec l'IFI, cette I 'évolution des taux dans le temps qui paraît la plus utile[70].

La réaction de fixation des compléments : Elle détecte des immunoglobulines de type IgG. Elle se positive plus tardivement que la séroagglutination de Wright mais persiste plus longtemps et est donc utile dans le diagnostic des localisations viscérales focalisées. Le titre est maximal au 3^e mois et se négative 12 mois après la guérison clinique[71].

L'intradermo-réaction à la métiline : Elle met en évidence l'hypersensibilité retardée d'un individu à l'antigène brucellien. La lecture s'effectue 24 à 48 heures après l'injection intradermique. Au cours de la maladie, elle se positive environ 4 semaines après le début des signes cliniques et demeure positive de nombreuses années. Son intérêt se situe essentiellement dans le diagnostic de la brucellose chronique, mais il sera souvent difficile de distinguer une vraie brucellose chronique d'une brucellose guérie. Ce test n'est cependant plus réalisable en raison de l'arrêt de la fabrication de l'antigène spécifique[71].

La détection des anticorps spécifiques se fait en moyenne deux à trois semaines après infection par Brucella. Les techniques IFA et Elisa sont mieux adaptées au titrage spécifique des IgG et des IgM anti-Brucella.

L'IFA est classiquement plus tardive que la SAW ou l'EAT, mais demeure positive au cours des formes chroniques de brucellose, alors que les autres techniques peuvent être négatives à ce stade.

Tableau VI : (A)(B)Les différents profils sérologiques rencontrés : épreuves sérologiques[71]

Phase	Hémoculture	SAW	EAT	FC	IFI	IDR à la mélitine
Initiale	+	+	-	-	-	-
Aiguë état extinction	+	++	+	+	+	+
	-	+/-	+/-	+/-	+	++
Subaiguë focalisée	+/-	+	+	+	+	++
Chronique	-	-	-	+/-	+	++

(A)

Réactions utilisées	Classe d'anticorps mise en évidence			Sensibilité	Spécificité	Utilisation	Remarques
	IgM	IgG	IgA				
Séroagglutination de Wright (SAW)	+++	+	+	60 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	Se négative rapidement * faux positifs (réactions croisées) * faux négatifs → recherche d'Ac bloquants
Épreuve à l'antigène tamponné au rose Bengale (EAT)	+	+++		80 %	90 %	Formes aiguës et dépistage	À faire suivre d'un SAW pour quantification si résultat positif
Fixation du complément (FC)	+	+++		60 %	95 %	Stade tardif et formes locales	Positif plus tardivement mais plus longtemps que les Ac agglutinants (SAW et EAT)
Immunofluorescence indirecte (IFI)	Toutes selon l'antiglobuline utilisée			90 %	95-100 %	Tout au long de l'évolution	Se positive tôt et le reste au moins 18 mois
Intradémoréaction à la mélitine (IDR)	Exploration de l'immunité cellulaire					Formes chroniques	* Se positive 4 semaines après le début des signes cliniques * Distinction parfois difficile entre brucellose chronique et brucellose guérie

(B)

4. Interprétation des résultats :

4.1. Pendant la première invasion :

- L'hémogramme peut indiquer une neutropénie, la protéine C-réactive peut être normale, la vitesse de sédimentation est légèrement élevée et les hémocultures sont positives.

- La sérologie de Wright et le test de l'antigène tamponné commencent à être positifs.

- Immunofluorescence indirecte ou ELISA :[72]

- IgM : positif, indiquant une infection récente et en cours.
- IgG : commence à être positif dès 30 jours, indiquant le rétablissement du patient.
- IgA : sont plutôt les témoins d'une focalisation persistante et progressive, il est possible qu'ils apparaissent au début de l'infection montrant une focalisation dans la phase aiguë.

4.2. Durant la phase d'état :

La vitesse de sédimentation et les protéines réactives sont toujours supérieures à la normale.

- Les hémocultures deviennent consécutivement négatives.
- Le test de l'antigène tamponné est positif à 2-3 croisements et la sérologie de Wright atteint son maximum dans cette phase.
- Immunofluorescence indirecte ou ELISA :
- Le taux d'Ig M diminue.
- Ig G en grande abondance.
- Les Ig A restent positives si les foyers persistent.[72]

4.3. Pendant la phase chronique :

- La vitesse de sédimentation, la protéine C-réactive et les hémocultures deviennent négatives.
- un test de l'antigène tamponné croisé et la sérologie de Wright à 1/80.
- Immunofluorescence indirecte ou ELISA :

- La brucellose a une localisation non focalisée. Les Ig M et Ig A sont négatives, tandis que les Ig G sont négatives pendant une longue période.

- Les brucelloses avec des foyers osseux ou viscéraux Ig G et Ig A restent élevées et peuvent même augmenter à nouveau.

5. Confirmation du cas [57] :

Un cas de brucellose est actuellement défini par l'association d'un contexte et/ou d'un tableau clinique évocateur de brucellose avec :

- cas probable : preuve de la présence d'anticorps à titre élevé dans un seul sérum ;

- cas confirmé : au moins une des constatations suivantes :

o Isolement de *Brucella* spp. Dans un échantillon clinique ;

o multiplication par quatre au moins du titre d'anticorps entre un

Sérum prélevé dans la phase aiguë et un sérum prélevé deux à trois semaines plus tard ;

o Amplification génique positive.

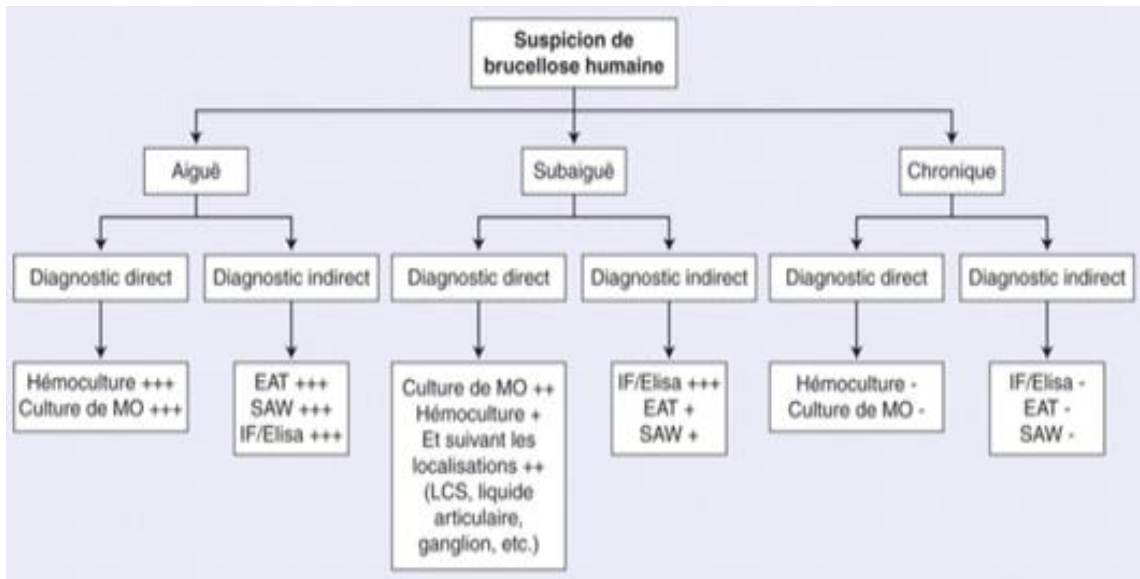


Figure 28 : Arbre décisionnel. Intérêts des différents prélèvements microbiologiques dans le diagnostic des brucelloses.[73]

MO : moelle osseuse ; EAT : épreuve de l'antigène tamponné ; SAW : séroagglutination de Wright ; IF : immunofluorescence ; Elisa : enzyme linked immunosorbent assay ; LCS : liquide cébrospinal.

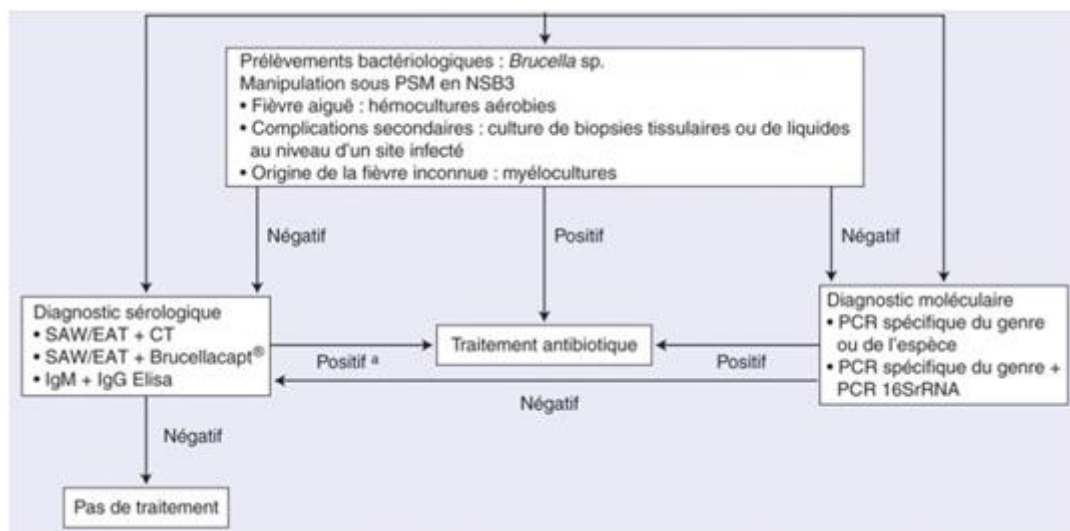


Figure 29 : Arbre décisionnel. Techniques microbiologiques dans le diagnostic des brucelloses.[73]

Si les échantillons microbiologiques sont négatifs, des tests sérologiques doivent être demandés dans un premier temps, suivis d'un diagnostic moléculaire si nécessaire.

Si les échantillons microbiologiques sont positifs, les colonies suspectes sont envoyées au Centre national de référence (CNR) pour la détermination du genre et de l'espèce par biologie moléculaire.

MSP : station de sécurité microbiologique ; NSB3 : laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 ; SAW : test de sérageglutination de Wright ; EAT : test du rose bengale ; CT : test d'antiglobuline de Coombs ; Ig : immunoglobulines Elisa : test d'immunosorption enzymatique ; PCR : réaction en chaîne par polymérase ; 16SrRNA : acide ribonucléique 16S.

aSAW \geq 1/160 ou EAT + (\geq 1/4) - CT/Brucellacapt® \geq 1/320 - IgG \pm IgM Elisa positif - séroconversion quatre fois le titre à 3-4 semaines de suivi.

Nouvelle Définition de cas de l'ECDC (European Centre for Disease

Prevention and Control)[20]

- **Critère de diagnostic :**

Critères cliniques

Toute personne présentant de la fièvre et au moins un des sept symptômes suivants :

- Sueurs (abondantes, malodorantes, surtout nocturnes) ;
- Frissons ;
- Arthralgies ;
- Faiblesse ;

- Dépression ;
- Céphalées ;
- Anorexie.

Critères de laboratoire

Au moins un des deux critères suivants :

- Isolement de *Brucella* spp. à partir d'un échantillon clinique ;
- Formation d'anticorps spécifiques de *Brucella* (test d'agglutination standard, test de fixation du complément, test ELISA).

Critères épidémiologiques

Au moins un des quatre liens épidémiologiques suivants :

- Exposition à des aliments contaminés/de l'eau de boisson contaminée ;
- Exposition à des produits dérivés d'un animal contaminé (lait ou produits laitiers) ;
- Transmission de l'animal à l'homme (sécrétions ou organes – tels que l'écoulement vaginal et le placenta – contaminés) ;

- Cas possible :

N/A.

- Cas probable :

Toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique.

-Cas confirmé : Toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire.

VI. EVOLUTION ET COMPLICATION :

1. Evolution :[74]

Le taux de mortalité est faible (moins de 2 %), même sans traitement.

Les cas les plus graves concernent l'endocardite ou la méningite à *B. Melitensis*. La réponse au traitement antibiotique est bonne, mais le traitement doit être prolongé, avec un taux de rechute inférieur à 10 %.

Les signes systémiques peuvent persister plusieurs semaines ou mois après le début du traitement, mais la symptomatologie disparaîtra dans un délai d'un an.

2. Complications :[75]

Les *brucella* sont transportées dans le système lymphatique et peuvent se répliquer dans la rate, le foie, les reins, les tissus mammaires et les articulations pour provoquer des infections localisées et systémiques. L'infection du système reproductrice peut provoquer l'avortement du fœtus.

En raison de leur faible virulence, de leur faible toxicité et des multiples mécanismes qui les protègent du système immunitaire, les brucellae peuvent survivre et se reproduire dans presque tous les tissus ou organes.

Un an après l'infection, la maladie peut se transformer en brucellose chronique qui peut encore provoquer une ou plusieurs complications dans un organe ou dans l'ensemble du corps.

Il existe sept grands types de complications liées à l'infection à *Brucella*.

- **L'endocardite** : Les *Brucella* peuvent infecter la paroi interne du cœur, ce qui peut détruire les valves cardiaques et, si elles ne sont pas traitées, entraîner la mort du patient.

- **Méningite et encéphalite** : Les *brucella* peuvent infecter le système nerveux central et provoquer une inflammation du cerveau, des membranes entourant le cerveau et de la moelle épinière.

Cette maladie est mortelle si le patient n'est pas traité à temps.

- **L'arthrite** : L'arthrose causée par une infection à *Brucella* est généralement associée à une douleur, une raideur et un gonflement des articulations, telles que les genoux, les hanches, les chevilles, les poignets, la colonne vertébrale, les épaules, les coudes, les sternoclavicules et les petites articulations.

La spondylarthrite causée par les *brucella* se caractérise par une inflammation des articulations entre les vertèbres de la colonne vertébrale ou entre la colonne vertébrale et le pelvis.

La spondylarthrite est difficile à traiter et peut causer des dommages durables.

Ces complications ostéoarticulaires sont les formes cliniques les plus couramment observées.

- **Epididymite et orchépididymite** : Les *brucella* peuvent infecter l'épididyme et provoquer un gonflement et une douleur du testicule.

- **Complications cutanées** : Les *brucella* peuvent infecter la peau et provoquer des lésions, des éruptions cutanées, des nodules, un érythème noueux, des papules, des pétéchies et un purpura.

- **Complications respiratoires** : L'inhalation de *brucella* peut entraîner une infection pulmonaire, qui peut déboucher sur une pneumonie, une bronchopneumonie, un épanchement pleural avec prédominance d'infiltrats monocytaires ou lymphocytaires, et une toux sèche paroxystique.

- **Complications hématologiques** : Les taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) peuvent être élevés et sont associés à une douleur dans le quadrant supérieur droit ou à un ictère.

Les complications sont fréquentes chez les patients atteints de brucellose. Les jeunes patients ont tendance à présenter des complications cutanées, hématologiques et respiratoires.

Les patients adultes ont tendance à présenter des complications ostéo-articulaires et cardiaques.

Les patients d'âge moyen ont tendance à développer des complications génito-urinaires, neurologiques et gastro-intestinales.

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Comme la brucellose humaine imite les symptômes de nombreuses autres maladies, les complications de la maladie varient d'un patient à l'autre, et le temps de latence entre l'exposition et l'apparition des symptômes est irrégulier et relativement long, ce qui rend le diagnostic différentiel fastidieux et difficile.

C'est pourquoi, avant le diagnostic, les réponses à trois questions peuvent aider à restreindre le champ d'action à la brucellose[75] :

- Le patient a-t-il eu un contact direct avec des petits ou des grands ruminants, leurs carcasses ou leurs produits ?
- Le patient a-t-il consommé des produits laitiers non pasteurisés ?
- Le patient vit-il ou se rend-il dans des régions où la brucellose est endémique chez l'homme ou épidémique chez les animaux ?

Malgré les difficultés de diagnostic de la brucellose, certaines caractéristiques cliniques peuvent encore être utilisées pour distinguer la brucellose d'autres maladies infectieuses.

Si elle n'est pas traitée, la fièvre de la brucellose présente un profil ondulé.

Chez environ 50% des patients, la fièvre de la brucellose est associée à des symptômes musculo-squelettiques ; cependant, ces symptômes sont rarement observés dans les cas de fièvre typhoïde et de malaria.

Chez les patients atteints d'hépatosplénomégalie ou de lymphadénopathie, le diagnostic différentiel comprend des maladies glandulaires ressemblant à la fièvre, telles que l'infection à cytomégalovirus (CMV), l'infection à virus Epstein-Barr (EBV), l'infection à VIH, la toxoplasmose et la tuberculose (TB).

Les patients atteints de CMV peuvent développer des anticorps contre le virus.

En outre, dans la phase active de l'infection, le CMV peut être détecté dans le sang, la salive, l'urine ou d'autres tissus corporels.

Ces indices peuvent être utilisés pour différencier l'infection à CMV de la brucellose.

Les patients atteints d'EBV présentent un nombre élevé de globules blancs, un nombre total de lymphocytes plus élevé et plus de 10 % de lymphocytes atypiques, mais les patients atteints de brucellose présentent généralement une diminution du nombre de globules blancs.

L'infection par le VIH peut induire des anticorps contre le VIH, et les tests virologiques peuvent détecter les antigènes ou l'ARN du VIH.

L'infection par le VIH peut être confirmée par un test supplémentaire de détection des anticorps, comme le Western blot et le test d'immunofluorescence indirecte. Les sérums des patients atteints de brucellose ne présentent aucune réaction lors de ces tests.

Pour les patients atteints de toxoplasmose, les titres d'immunoglobulines IgG et IgM sériques peuvent être utilisés pour détecter si le patient est infecté par le *Toxoplasma*.

Pour les patients tuberculeux, un test cutané ou un test sanguin spécial pour la tuberculose peut être utilisé pour le diagnostic, et d'autres tests tels qu'une radiographie du thorax et un échantillon d'expectorations provenant des profondeurs des poumons peuvent être utilisés pour la confirmation.

Chez les patients souffrant d'ostéomyélite ou d'arthrite septique, le diagnostic alternatif le plus important est la tuberculose.[75]

Chez les patients atteints d'orchépididymite, aiguë, le diagnostic différentiel comprend les oreillons et les problèmes chirurgicaux, comme la torsion.

Pour les patients atteints d'oreillons, des échantillons de frottis buccal sont prélevés pour la détection virale par culture du virus dans des lignées cellulaires ou par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel (RT-PCR) pour détecter l'ARN viral des oreillons.

Pour la torsion testiculaire chez l'homme, un examen échographique du cordon spermatique peut fournir des informations précieuses pour savoir si le patient doit être opéré d'urgence.[75]

VIII. TRAITEMENT :

1. Buts du traitement :

- Faire disparaître les manifestations cliniques,
- Eviter la survenue de formes focalisées et les rechutes précoces ou tardives.

2. Moyens du traitement :

Il repose avant tout sur l'antibiothérapie. Les foyers chronique et/ou suppurés peuvent bénéficier d'une ponction ou d'une chirurgie évacuatrice suivie d'antibiothérapie.

2.1. Molécules utilisées

Selon les caractéristiques des Brucella (bactéries intracellulaires présentes dans les monocytes et les macrophages au sein d'autophagosomes très acides), les antibiotiques utilisés doivent répondre à ces critères :

- Avoir une activité in vivo (intra- et extracellulaire) et une bonne diffusion tissulaire et cellulaire.
- Avoir moins de toxicité pour l'utilisation prolongée dans la prévention des rechutes.

Tableau VII : Antibiotiques actifs in vitro et efficacités in vivo sur *Brucella spp*[57]

Familles d'antibiotiques actives in vitro	Efficacité in vivo	Molécules à utiliser
Bêtalactamines	+	Pénicilline A, céphalosporines de 3 ^{ème} génération (céfotaxime, ceftriaxone), imipénème
Macrolides	+	Azithromycine, érythromycine
Chloramphénicol	+	Chloramphénicol
Sulfamides	Va	Cotrimoxazole
Aminosides	+++	Gentamicine b , streptomycine b , tobramycine
Tétracyclines	++++	Doxycycline b
Rifampicine	+++	Rifampicine b
Fluoroquinolones	++	Ciprofloxacin b, ofloxacin

Va : variable en fonction des espèces : Antibiotiques recommandés par l'Organisation mondiale de la santé.

Les tétracyclines et la rifampicine restent le traitement de base au regard de leur activité sur *brucella spp*. Une association avec les aminosides est souvent indiquée car même si peu diffusibles en intracellulaire, ils sont très actifs sur les bactéries circulantes. Cette association est celle qui réduit le plus le taux de rechute.

Le cotrimoxazole et les fluoroquinolones sont considérés comme des antibiotiques de réserve [57].

Nous avons donc par ordre alphabétique :

2.2. Aminosides :[76]

Les aminosides ont été découverts en 1944 avec la streptomycine, ceux qui restent commercialisées sont la gentamycine, streptomycine, amikacine et tobramycine. Ils sont des antibiotiques d'intérêt majeur pour le traitement des infections graves. Leur mode d'action repose sur la fixation de la sous-unité 30S du ribosome entraînant une altération de la synthèse protéique. Seule la voie parentérale est possible

Ils sont remarquablement actifs sur les bacilles gram négatif aérobiques et ils ont une bactéricide concentration dépendante, intense, rapide avec un effet post-antibiotique et sans effet inoculum .On cite notamment la streptomycine et la gentamycine elles ont l'avantage d'une action synergique avec les tétracyclines et peuvent grâce aux lysosomes pénétrer dans les cellules.

Les deux principaux effets secondaires sont : la néphrotoxicité par nécrose tubulaire aigue et la toxicité cochléovestibulaire cumulative

2.3. Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprim) : [72]

La Cotrimoxazole est un produit combiné de triméthoprim et de sulfaméthoxazole dans un rapport fixe de 1:5. Ce rapport de dosage produit des concentrations sériques de 1:20, qui optimisent l'activité antibactérienne contre certains organismes. Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont tous deux des antagonistes du folate synthétique qui sont des antimicrobiens efficaces en tant qu'agents individuels .Ils possèdent une bonne pénétration intracellulaire surtout pour triméthoprim, mais toujours inférieure à celle des tétracyclines.

2.4. Fluoroquinolones : [77]

La classe des fluoroquinolones (FQ), premiers antibiotiques produits de manière entièrement synthétique, est sans doute l'une des classes d'antibiotiques à avoir subi le plus d'évolution ces dernières années. Leur facilité d'utilisation, leur bon profil global de tolérance, leur bonne diffusion tissulaire et leur large spectre antibactérien leur procurent une place de choix dans la prescription antibiotique de ville. Elles retrouvent de leurs intérêts dans la poly-thérapie nécessaire dans le traitement des endocardites brucelliennes.

2.5. Rifampicine : [78]

Elle possède une bonne diffusion tissulaire (os, liquide céphalorachidien...) et une bonne pénétration intra-cellulaire, la CMI est de 0,5 à 2 mg/ml.

Elle possède 3 avantages :

- une bonne synergie avec la doxycycline, chacune renforçant leur action mutuelle.
- elle est utilisable par voie orale.
- elle est permise chez l'enfant et la femme enceinte.

Par contre elle a 3 défauts :

- 20 % des brucellas lui sont résistantes ou peu sensibles.
- c'est un inducteur enzymatique elle accélère donc la dégradation d'autres molécules comme les tétracyclines.
- rappelons que dans les pays en voie de développement il existe unrisque de sélection du bacille de la tuberculose lorsqu'elle est utilisée en mono-thérapie.

Elle doit être prescrite en association avec un autre antibiotique afin de prévenir l'émergence de mutants résistants. Son hépatotoxicité est à craindre en cas d'hépatopathie et/ou de prise d'autres médicaments hépatotoxiques comme l'isoniazide et le pyrazinamide au sein des associations d'antituberculeux.

L'association rifampicine + doxycycline est synergique in vitro sur la plupart des souches de brucelles. In vivo, cette association permet de réduire le risque de rechute observé avec la monothérapie par doxycycline.

2.6. Tétracyclines :[79]

La première tétracycline, la chlortétracycline a été découverte en 1948. Depuis cette date, d'autres molécules ont été isolées ou synthétisées. Actuellement les plus utilisées sont la doxycycline et la minocycline. Les recherches pour trouver des analogues des tétracyclines ont conduit au développement des glycylicyclines dont la tigécycline est le premier agent, commercialisé en 2005. L'utilisation intensive des cyclines, aussi bien en clinique humaine que dans l'alimentation animale, a été associée rapidement à l'émergence de résistance au sein des bactéries, décrite dès 1953 chez *Shigelladysenteriae*. Cependant, les tétracyclines, à fort pouvoir de pénétration tissulaire et intracellulaire, conservent une excellente activité sur les infections à bactéries intracellulaires (infections sexuellement transmissibles, maladie de Lyme, leptospirose, fièvre Q, rickettsioses, brucellose, etc.). La doxycycline est aussi utilisée dans la prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* ainsi que le traitement des formes résistantes.

Les tétracyclines entrent dans la bactérie de deux façons : par diffusion passive et par un système de transport actif énergie-dépendant. Une fois à l'intérieur de la bactérie, les tétracyclines inhibent la synthèse protéique

bactérienne en se liant au site A de haute affinité de la sous-unité ribosomale 30S bloquant ainsi l'entrée de l'acide aminé apporté par l'acide ribonucléique (ARN) de transfert, dans la chaîne d'élongation peptidique . Cela conduit à un effet bactériostatique.

Au cours de la brucellose aiguë, les tétracyclines sont associées soit à la rifampicine, soit à la streptomycine.

3. Schémas thérapeutiques :

3.1. Brucellose aiguë :

Le traitement de référence repose sur deux associations d'antibiotiques connues :

Association tétracycline et rifampicine : Doxycycline à 200 mg/ jour
+ Rifampicine à 15mg/Kg/ jour en une prise orale le matin pendant 6 à 8 semaines : L'avantage de ce schéma est une meilleure observance du fait de la prise orale.

Association tétracycline et aminoside :Doxycycline à 200 mg/ jour en une prise pendant 6 à 8 semaines +Streptomycine à 15 mg/kg/j (soit environ 1g/jour) en une fois en intramusculaire pendant 2 à 3 semaines, ou gentamycine à 5mg/kg/j en une dose unitaire journalière pendant une à deux semaines par voie IM :les rechutes se situent entre 0 et 10 %

⇒ Chez les adultes, la combinaison de doxycycline + streptomycine pendant 3 semaines a montré un taux de guérison plus élevé et une rechute plus faible que l'ofloxacine plus la rifampicine et la doxycycline plus la rifampicine [80]

⇒ Une méta-analyse publiée en Janvier 2018, incluant 1383 patients atteints de brucellose issus 14 essais cliniques, bases sur des recherches systématiques dans PubMed, EmBase, et la Cochrane Library, dont L'objectif était de résumer les preuves disponibles et comparer la rifampicine et la streptomycine dans la brucellose aigue avec la doxycycline comme traitement de fond. Ils ont constaté le même constat que les patients qui ont reçu un traitement à la rifampicine présentaient un risque plus élevé d'échec global (RR : 2,36 ; IC à 95 % : 1,72-3,23; P<0,001) et de rechute (RR : 2,74 ; IC 95% : 1,80-4,19 ; P<0,001) par rapport à la streptomycine.[81]

***Deux cas particuliers :**[82]

●**Pour l'enfant de moins de 8 ans :** les tétracyclines sont contre-indiquées du fait du risque de troubles de la croissance osseuse et d'une coloration jaune-brun définitive des dents, on utilise alors le schéma associant:

Cotrimoxazole entre 30 et 60 mg/kg/j+Rifampicine 15 mg/kg/jour par voie orale et pendant 45 jours.

●**Pour la femme enceinte :** compte tenu de la contre-indication des tétracyclines et des aminosides du fait du risque du retard de croissance osseuse du fœtus, deux possibilités sont offertes:

- l'O.M.S. propose depuis 1986 une utilisation de Rifampicine seule avec les réserves citées précédemment pour les régions d'endémie de tuberculose, (bien que la monothérapie ne soit pas recommandée en raison de la forte incidence de rechute et de résistance)

- Sinon on associe:Cotrimoxazole (1 cp de BactrimFortematin et soir), Rifampicine (900 mg le matin) et de l'acide folique afin de compenser l'inhibition de la synthèse des folates par le Cotrimoxazole a un fort effet protecteur contre l'avortement (l'apport d'acide folique doit être arrêté une semaine avant l'accouchement.). Rappelons aussique la Rifampicine est un inducteur enzymatique, elle diminue donc la synthèse de la vitamine K. Cette baisse de vitamine K peut-être responsable d'hémorragie chez la mère dans les 24 heures qui suivent l'accouchement, c'est pourquoi lors du dernier trimestre il est recommandé d'administrer 20 mg par jour de vitamine K1 par voie orale chez la mère. De même il faut administrer systématiquement 1 à 2 mg de vitamine K1 au nouveau-né dans le cadre de la prophylaxie des hémorragies du nouveau-né.

*** Nouvelles données sur le traitement de la brucellose aigue :[83,84]**

- Une étude randomisée, publiée en 2017, pour évaluer l'effet de l'hydroxychloroquine sur le traitement de la brucellose aigue, a inclut 177 patients en les divisant en 2 groupes : groupe traite par par la doxycycline +Streptomycine (DS) et l'autre groupe traite par DS + hydrochloroquine. Elle a conclu que l'addition de l'hydrochloroquine a augmenté l'efficacité du traitement et a accéléré l'amélioration des symptômes cliniques avec une diminution significative du taux de rechute de la brucellose.
- Une nouvelle conception, publiée en 2019 dans *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, présente une méthodologie pour des nouvelles thérapies pour le traitement de la brucellose basée sur l'inhibition des anhydrases carboniques, qui sont des métalloprotéines, enzymes à forte inhibition dans les traitements antibactériens.

3.2. Brucellose focalisée

Le traitement des formes cliniques focalisées repose sur les mêmes associations d'antibiotiques.

3.2.1. Endocardite brucellienne : [82]

Le principal schéma est: Doxycycline + Rifampicine + Cotrimoxazole en intraveineux pendant 9 à 12 semaines; il n'est pas rare d'y associer un aminoside

(Comme la Streptomycine) en intra-musculaire pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement.

Un remplacement valvulaire en urgence est souvent nécessaire compte tenu des perturbations hémodynamiques consécutives à l'atteinte des différentes tuniques du cœur (insuffisance aortique aiguë, nécrose myocardique après obstruction des ostiums coronaires ...).

3.2.2. Brucellose ostéoarticulaire :[85]

Il n'existe pas de traitement standard pour la brucellose ostéoarticulaire et les médecins prescrivent des médicaments en fonction de leur expérience et de l'état de la maladie (le site concerné, et le fait d'être compliqué ou non). Un triple régime contenant de la streptomycine (1 g par jour) plus de la doxycycline (100 mg deux fois par jour) plus de la rifampicine (15 mg/kg par jour) sur 6 mois a eu une efficacité de 100% sur la spondylarthrite brucellique [86]. Des résultats similaires ont été trouvés en utilisant ce régime. En revanche, la double thérapie avec la doxycycline et la rifampine a été associée à des rechutes [87]. En ce qui concerne la spondylarthrite brucellaire, les patients ont besoin d'un médicament antibactérien à long terme (généralement au moins trois mois), visant principalement à prévenir les rechutes. Les patients qui ont échoué à

l'antibiothérapie ou qui présentent un déficit neurologique progressif, ont besoin d'une intervention chirurgicale.

Le taux de drainage chirurgical dans la brucellose spinale a été rapporté dans une fourchette de 7,6 % à 33 % .En cas d'abcès chez les patients atteints de spondylodiscite, la durée du traitement sera prolongée et une intervention chirurgicale pourra être nécessaire

3.2.3. Brucellose neuro-méningée :

Au cours des neurobrucelloses : Il n'existe pas de consensus établi pour le traitement d concernant le type d'antibiotique, la dose et la durée du traitement [88]. La doxycycline, la rifampicine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine ou le ceftriaxone représentent les antibiotiques de première intention les plus utilisés du fait de leur bonne diffusion neuroméningée, leur tolérabilité, leur forte absorption gastro-intestinale et leur action synergique [89]. Ces antibiotiques sont indiqués en association (combinaison de trois ou quatre antibiotiques). La durée de l'antibiothérapie varie en fonction de la réponse thérapeutique de huit semaines à deux ans [90]. L'OMS recommande une durée minimale de 6 à 8 semaines qui peut être prolongée, en fonction de l'évolution clinique. Le traitement des anévrismes mycotiques est encore débattu. Selon plusieurs auteurs, un traitement antibiotique pendant 4–6 semaines serait suffisant pour la régression des anévrismes mycotiques [91]. En cas d'augmentation de la taille de l'anévrisme et/ou d'une complication hémorragique, le traitement est chirurgical ou endovasculaire.

3.2.4. Autres localisations : [82]

Les abcès de grande taille symptomatiques ou nécrosants peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical encadré par un traitement associant deux antibiotiques, Doxycycline + Rifampicine ou Doxycycline + Streptomycine pendant 6 semaines.

3.3. Brucellose chronique :[92]

Dans le cadre de la brucellose chronique, aucune antibiothérapie ne doit être prescrite sauf si un foyer infectieux est détecté. Un traitement symptomatique peut être proposé.

Une antigénothérapie était proposée et demeurait le seul traitement. Cette dernière utilisait la fraction phénol insoluble de *Brucella Abortus* 819 (appelé aussi vaccin brucellique PI), sa production est actuellement suspendue pour des difficultés techniques de réalisation. Elle entraînait une amélioration des symptômes subjectifs chez plus de 70% des patients ainsi qu'une moindre intensité des réactions d'hypersensibilités retardées.

Devant le nouveau vide thérapeutique pour cette phase chronique il convient donc d'agir dès la phase aiguë et focalisée pour éviter tout passage à la chronicité.

Tableau VIII : Traitement préconisé des brucelloses en fonction des situations cliniques. [57]

Patients	Traitement recommandé	Alternative
Brucellose aiguë (adulte et enfant de plus de 8 ans)	Doxycycline p.o. 45 j + streptomycine i.m. 14–21 j Doxycycline p.o. 45 j + gentamicine i.m. ou i.v. 7–14 j Doxycycline p.o. 45 j + rifampicine p.o. 45 j	Rifampicine p.o. 42 j + fluoroquinolone p.o. 42 j (ofloxacine ou ciprofloxacine) Doxycycline p.o. 2 mois + cotrimoxazole p.o. 2 mois Doxycycline seule p.o. 6–8 semaines Minocycline seule p.o. 6–8 semaines
Brucellose et enfant de moins de 8 ans	Cotrimoxazole p.o. 45 j + gentamicine i.v. 7 j Rifampicine p.o. 45 j + gentamicine i.v. ou i.m. 7 j	
Brucellose et femme enceinte	Rifampicine p.o. 45 j en monothérapie	Rifampicine p.o. 45 j + cotrimoxazole p.o. 45 j
Brucellose focalisée secondaire	Doxycycline p.o. 45 j à plusieurs mois + rifampicine p.o. 45 j à plusieurs mois + streptomycine i.m. 14–21 j ou gentamicine i.v. ou i.m. 14–21 j	En relais de la doxycycline ou de la rifampicine : cotrimoxazole, ciprofloxacine ou ofloxacine p.o.
Rechute	Répéter le même traitement antibiotique	
Brucellose chronique	Pas de traitement antibiotique	

Le choix du traitement et de la durée doit être basé sur la présence de foyers localisés et si des conditions sous-jacentes contre-indiquent certains traitements antibiotiques. L'administration des aminosides ou des quinolones doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Tableau IX : les molécules ,leurs dosages et leurs effets indésirable[75]

Molécules	Dosage adulte	Dosage pédiatrique	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatocellulaire	Effets indésirables
DOXYCLINE	100 mg PO tous les 12h	2.2–4.4 mg/kg ³ PO tous les 12h (>8 ans)	Pas de changement	Pas de changement	Vertiges, céphalées, photo-sensitivité, nausées, diarrhées, anémie hémolytique et hépatotoxicité
RIFAMPICINE	600 à 900 mg PO tous les 12h	20 mg/kg PO (ne pas dépasser 600mg par jour)	Pas de changement	Modérée :précaution Sévère : éviter	Brûlures d'estomac, dyspepsie, anorexie, nausées, flatulences, crampes, dysfonctionnement du foie, jaunisse
STREPTOMYCINE	15mg/kg IM par 24h ou 1g IM pdt 2 a 3 semaines	20–40 mg/kg IM /Jour (ne pas dépasser 1 g/jr)	Nécessaire	Pas de changement	Nausées, vomissements, vertiges, paresthésies du visage, éruptions cutanées, fièvre, urticaire, angio-œdème, éosinophilie
TRIMETHOPRIMSU LFAMETHOXAZOLE (TMP-SMX) (BACTRIM	(160 mg TMP/800 mg SMX) ! cp PO tous les 12h	8–12 mg/kg TMP PO tous les 12 heures	Nécessaire éviter utilisation a DFG < a 15mL/min	Pas de changement	Nausées, vomissements, anorexie, éruptions cutanées, urticaire
GENTAMICINE	2 mg/kg ³ IM/IV tous les 8h ou 5 mg/kg IM/IV /24h1ou 240 mg /24h	2.5 mg/kg tous les 12h IM/IV	Nécessaire	Pas de changement	Néphrotoxicité, étourdissements, vertiges, acouphènes, perte d'audition, engourdissements, picotements de la peau, contractions musculaires, convulsions

IX. SURVEILLANCE :

Après le début de l'antibiothérapie, les patients sont périodiquement suivis par les médecins afin d'évaluer si le régime thérapeutique est efficace et s'il y a rechute.

Étant donné que la rechute est indiquée par la récurrence d'un résultat positif d'hémoculture pendant la période post-thérapeutique ou par des signes et symptômes d'infection brucellose, l'examen de routine du patient comprend une culture de sérum pour l'organisme *Brucella* et une évaluation des symptômes de la brucellose après la phase de traitement.

En plus de la surveillance des symptômes de la brucellose, les médecins et les patients doivent surveiller tout effet indésirable des médicaments.

Par exemple, les effets indésirables du TMP-SMX se produisent chez 50 à 100 % des patients atteints du sida, contre environ 14 % des patients non atteints du sida. Jusqu'à 57 % des patients atteints du sida traités avec le TMP-SMX 1 nécessitent un changement de thérapie en raison des effets indésirables.

En général, les patients atteints de brucellose doivent être suivis cliniquement pendant une période allant jusqu'à 2 ans pour détecter une rechute.

Les patients doivent être surveillés afin de vérifier s'ils ont repris du poids.

Les anticorps IgG doivent être contrôlés par un test d'agglutination sérique pour les niveaux qui restent dans la plage de diagnostic pendant plus de 2 ans.

Les titres de fixation du complément doivent revenir à la normale dans l'année qui suit le traitement.

La rechute doit répondre à un traitement prolongé de la même thérapie utilisée à l'origine.

X. PROPHYLAXIE :

1. Prophylaxie individuelle et collective :[93]

Il est très important de maintenir des habitudes d'hygiène pour éviter l'infection à Brucella.

Il s'agit notamment de ne consommer que du lait et du fromage pasteurisés.

La viande doit être bien cuite avant d'être consommée.

À cet égard, l'éducation est bénéfique pour prévenir l'infection par cet agent pathogène.

Les personnes qui manipulent des animaux ou des produits d'origine animale doivent porter un équipement de protection individuelle, notamment des lunettes, des gants en caoutchouc et des vêtements pour protéger la peau et les yeux contre l'exposition ou le contact direct.

Les travailleurs de laboratoire doivent utiliser une installation de niveau de biosécurité 3 (BSL-3) pour manipuler les organismes Brucella et travailler selon les procédures opérationnelles standard du laboratoire.

Des programmes d'immunisation des animaux doivent être maintenus partout dans le monde afin de couper la chaîne de transmission du bétail aux humains.

En outre, les médecins de premier recours doivent connaître les résultats cliniques et de laboratoire des symptômes et des complications de la brucellose.

2. Place de La vaccination humaine :[93]

Vaccination préventive humaine : en France, aucun vaccin n'est plus commercialisé depuis longtemps.

3. Maîtrise de la brucellose animale :[93]

La source quasi exclusive de contamination humaine est animale. C'est pourquoi, au-delà de la pasteurisation, la meilleure prévention de la brucellose humaine repose sur le contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage. Dans la suite de cette thèse, nous constaterons qu'ayant fait ses preuves dans de nombreux pays, ce contrôle est couramment axé sur le dépistage, les abattages ciblés et la vaccination.

La brucellose est réputée infecter essentiellement la faune domestique, mais comme nous le verrons, certaines espèces sauvages peuvent constituer, de façon locale ou endémique, d'importants réservoirs de *Brucella*, susceptibles de contaminer, voire de re-contaminer, le bétail. Le cas échéant, la prévention humaine de la brucellose doit idéalement commencer en amont des élevages, par une éradication de l'agent pathogène dès son réservoir sauvage.

Quel que soit le contexte (cas humains, animaux domestiques ou sauvages), la compréhension et la maîtrise d'une épidémie de brucellose repose en grande partie sur un outil à plusieurs facettes, avec lequel nous allons faire plus ample connaissance : le test de dépistage.



CONCLUSION



La brucellose fait partie des infections à déclaration obligatoire, est une zoonose mondialement répandue et peut se transmettre à l'homme dans certaines circonstances.

C'est une infection systémique caractérisée par un important polymorphisme clinique et avec des manifestations peu spécifiques mais qui peut entraîner des complications graves nécessitant souvent une hospitalisation, des traitements longs et contraignants. Des formes chroniques peuvent également survenir chez certains patients. Les réservoirs classiques de la bactérie sont les animaux d'élevage (bovins, caprins, ovins et porcins), mais ils se sont toutefois étendus à certains mammifères sauvages et marins.

La prévention de la brucellose chez l'homme est aisée et implique, comme pour une majorité d'agents zoonotiques, des pratiques alimentaires raisonnées, avec une consommation de produits laitiers pasteurisés et de viandes cuites à cœur.



RESUMES



Résumé

Titre : Brucellose humaine: actualités diagnostiques et thérapeutiques.

Auteur : MOUSSA achraf

Directeur : Pr SEKHSOKH yassine

Mots clés : Anthroozoonose - Antibiothérapie - Brucella - Infection
bactérienne- Sérodiagnostic

La brucellose est une maladie contagieuse des animaux aussi une anthroozoonose qui se transmet très facilement à l'homme, elle est souvent appelée fièvre ondulante ou fièvre de Malte.

La brucellose a une répartition mondiale avec une prédominance dans le bassin Méditerranéen, l'Asie de l'ouest, le Moyen-Orient, l'Amérique du sud, l'Amérique centrale et l'Afrique noire, elle a un important impact sur la santé.

C'est une maladie à déclaration obligatoire caractérisée par son polymorphisme avec des manifestations cliniques peu spécifiques, surtout au début, mais la létalité est essentiellement liée aux endocardites occasionnées par *brucella melitensis*.

Le diagnostic biologique dépend du stade de l'infection et de l'isolement de la bactérie à partir d'un échantillon biologique.

On utilise le Sérodiagnostic dans 95% des cas, mais il est nécessaire de combiner les tests.

La Brucellose humaine est un problème de santé publique car elle nécessite souvent une hospitalisation et un traitement long et astreignant.

La prévention de la brucellose chez l'homme est aisée et implique comme pour une majorité d'agents zoonotiques, des pratiques alimentaires raisonnées.

Abstract

Title: Human brucellosis: news about diagnostics and therapy

Author: achraf MOUSSA

Director: Pr SEKHSOKH YASSINE

Key words: Anthroozoonosis- Antibiotic therapy- Bacterial infection-
Brucella- Serodiagnosis

Brucellosis is a contagious disease of animals. also an anthroozoonosis which is very easily transmitted to humans, it is often referred to as waving fever or Malta fever.

Brucellosis has a worldwide distribution with a predominance in the basin Mediterranean, West Asia, the Middle East, South America, Central America and Black Africa, it has a significant impact on health.

It is a notifiable disease characterized by its polymorphism, with non-specific clinical manifestations, especially in the early stages, but the Lethality is mainly related to endocarditis caused by *B. melitensis*.

Biological diagnosis Depends on stage of infection and isolation of the bacteria from a biological sample. Serodiagnosis is used in 95% of the cases, but it is necessary to combine the tests.

Human Brucellosis is a public health problem because it often requires a combination of tests. long and demanding hospitalization and treatment.

The prevention of brucellosis in humans is easy and involves as for a majority of zoonotic agents, sensible feeding practices.

ملخص

العنوان: داء البروسيلات البشري: المستجبات التشخيصية والعلاجية .

المؤلف: أشرف موسى

تحت إشراف: البروفيسور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: بروسيلا . التشخيص المصلي . العلاج بالمضادات الحيوية. عدوى بكتيرية. مرض بشري حيواني

داء البروسيلات هو مرض معد لحيوانات، أيضا داء بشري حيواني ينتقل بسهولة إلى البشر وغالبًا ما يشار إليه باسم حمى التلويح أو حمى مالطا.

داء البروسيلات له توزيع عالمي مع انتشاره في البحر الأبيض المتوسط ، غرب آسيا، الشرق الأوسط، أمريكا الجنوبية ، أمريكا الوسطى وأفريقيا السوداء ، وله تأثير كبير على الصحة .

إنه مرض وجب التصريح الاجباري عنه و يتميز بتعدد أشكاله و مظاهره السريرية ، وخاصة في المراحل المبكرة ، ولكن التهاب الشغاف هو اهم اعراض هذا المرض الناتج عن عصيات بروسيلا.

يعتمد التشخيص البيولوجي على مرحلة الإصابة و عن عزل البكتيريا من عينة بيولوجية.

يستخدم التشخيص المصلي في 95 ٪ من الحالات ، ولكن من الضروري الجمع بين الاختبارات.

يعد داء البروسيلات البشري مشكلة صحية عامة لأنه يتطلب في كثير من الأحيان مجموعة من الاختبارات. ايضا الاستشفاء والعلاج الطويل .

الوقاية من داء البروسيلات عند البشر أمر سهل وتتضمن ، كما هو الحال بالنسبة للأغلبية مجموعة من العوامل الحيوانية ، وممارسات التغذية المعقولة.



BIBLIOGRAPHIE



- [1] **David Bruce** (biologiste). Wikipédia 2019.
- [2] **Debeaumont C, Falconnet PA, Maurin M.** Real-time PCR for detection of *Brucella* spp. DNA in human serum samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:842–5. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0064-0>.
- [3] **Maurin M.** La brucellose à l'aube du 21e siècle. *Médecine Mal Infect* 2005;35:6–16. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2004.08.003>.
- [4] **Ewalt DR, Payeur JB, Martin BM, Cummins DR, Miller WG.** Characteristics of a *Brucella* Species from a Bottlenose Dolphin (*Tursiops Truncatus*). *J Vet Diagn Invest* 1994;6:448–52. <https://doi.org/10.1177/104063879400600408>.
- [5] **Bricker BJ, Ewalt DR, MacMillan AP, Foster G, Brew S.** Molecular Characterization of *Brucella* Strains Isolated from Marine Mammals. *J Clin Microbiol* 2000;38:1258–62.
- [6] **Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen AW, Wong JD, et al.** Human Neurobrucellosis with Intracerebral Granuloma Caused by a Marine Mammal *Brucella* spp. *Emerg Infect Dis* 2003;9:485–8. <https://doi.org/10.3201/eid0904.020576>.
- [7] **DelVecchio VG, Kapatral V, Redkar RJ, Patra G, Mujer C, Los T, et al.** The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella melitensis*. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:443–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.221575398>.

- [8] **BRUCELLA n.d.** <http://www.microbes-edu.org/professionnel/brucellavf.html> (accessed January 24, 2020).
- [9] **VERGER J-M, GRIMONT F, GRIMONT PAD, GRAYON M.** Brucella, a Monospecific Genus as Shown by Deoxyribonucleic Acid Hybridization. *Int J Syst Evol Microbiol* 1985;35:292–5. <https://doi.org/10.1099/00207713-35-3-292>.
- [10] **Moreno E, Moriyón I.** Brucella melitensis: A nasty bug with hidden credentials for virulence. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:1–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.022622699>.
- [11] **Jumas-Bilak E, Michaux-Charachon S, Bourg G, O’Callaghan D, Ramuz M.** Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus Brucella. *Mol Microbiol* 1998;27:99–106. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00661.x>.
- [12] **Corbel, M., & Brinley-Morgan, W. Genus Brucella.** In W. Hensyl (Ed.), *Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology* (Vol. 1, pp. 377-388). Baltimore, USA: Williams & Wilkins - 1984.
- [13] **Brucellose — Wikipédia n.d.** <https://fr.wikipedia.org/wiki/Brucellose> (accessed January 22, 2020).
- [14] **Yagupsky P.** Detection of Brucellae in Blood Cultures. *J Clin Microbiol* 1999;37:3437–42.

- [15] **Finke E-J, Tomaso H, Frangoulidis D.** Bioterrorismus, infektiologische Aspekte. In: Darai G, Handermann M, Sonntag H-G, Zöller L, editors. *Lex. Infekt. Menschen Erreg. Symptome Diagn. Ther. Prophyl.*, Berlin, Heidelberg: Springer; 2012, p. 76–392. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17158-1_3.
- [16] **Freer E, Rojas N, Weintraub A, Lindberg AA, Moreno E.** Heterogeneity of *Brucella abortus* lipopolysaccharides. *Res Microbiol* 1995;146:569–78. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(96\)80563-8](https://doi.org/10.1016/0923-2508(96)80563-8).
- [17] **Michaux-Charachon S, Foulongne V, O’Callaghan D, Ramuz M.** *Brucella* à l’aube du troisième millénaire : organisation du génome et pouvoir pathogène. *Pathol Biol* 2002;50:401–12. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(02\)00313-9](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(02)00313-9).
- [18] **Karunaratne DN.** *The Complex World of Polysaccharides.* BoD – Books on Demand; 2012.
- [19] **Ko J, Splitter GA.** Molecular Host-Pathogen Interaction in Brucellosis: Current Understanding and Future Approaches to Vaccine Development for Mice and Humans. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:65–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.65-78.2003>.
- [20] **Brucellose.pdf** n.d.
- [21] **Jahans KL, Foster G, Broughton ES.** The characterisation of *Brucella* strains isolated from marine mammals. *Vet Microbiol* 1997;57:373–82. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(97\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(97)00118-1).

- [22] **La brucellose ovine et caprine** - Le Point Vétérinaire n° 235 du 01/05/2003 n.d. <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-235/la-brucellose-ovine-et-caprine.html> (accessed May 31, 2020).
- [23] **Collin, E et Dufour, B. Collin, E et Dufour, B. Les brucelloses, zoonoses.** bulletin des GTV. avril 2007, pp. 107-109 - n.d.
- [24] **brucellose transmission n.d.**
<http://www.topclinique.ma/blog/article.php?p=1&article=569> (accessed May 31, 2020).
- [25] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human exposure to *Brucella abortus* strain RB51-Kansas, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998 - n.d.
- [26] **MORENO E.** Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 2014, 5(213) n.d.
- [27] **CHAKROUN M., BOUZOUAIA N.** La brucellose : une zoonose toujours d'actualité. *Rev Tun Infectiol*, 2007, 1(2) : - n.d.
- [28] **MAILLES A., VAILLANT V.** Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire, 2007 - n.d.
- [29] **MAURIN M., BRION J.-P.** Brucellose. In : *Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses*. Éd. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009, 8-038-A-10 n.d.

- [30] **Troy, S. B., L. S. Rickman and C. E. Davis.** Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine*, 84, 174-187 2005.
- [31] **Dean, A. S., L. Crump, H. Greter, E. Schelling and J. Zinsstag.** Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS neglected tropical diseases*, 6, e1865 - 2012.
- [32] **Lucero, N. E., S. M. Ayala, G. I. Escobar and N. R. Jacob,** 2008: *Brucella* isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. *Epidemiology and infection* n.d.
- [33] **Oseguera Montiel, D., K. Frankena, H. Udo, N. M. Keilbach Baer and A. van der Zijpp.** Prevalence and risk factors for brucellosis in goats in areas of Mexico with and without brucellosis control campaign. *Tropical animal health and production* 2013.
- [34] **Moreno, E.** Brucellosis in Central America. *Veterinary microbiology* n.d.
- [35] **Aznar MN, Samartino LE, Humblet M-F, Saegerman C.** Bovine brucellosis in Argentina and bordering countries: update. *Transbound Emerg Dis* 2014;61:121–33. <https://doi.org/10.1111/tbed.12018>.
- [36] **Borba MR, Stevenson MA, Gonçalves VSP, Neto JSF, Ferreira F, Amaku M, et al.** Prevalence and risk-mapping of bovine brucellosis in Maranhão State, Brazil. *Prev Vet Med* 2013;110:169–76. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.11.013>.

- [37] **Minas M, Minas A, Gourgulianis K, Stournara A.** Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece. *Jpn J Infect Dis* 2007;60:362–6.
- [38] **GODFROID J., KASBOHRER A.** Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. *Veterinary Microbiology*, 2002, 90 (1-4) : 135-145 n.d.
- [39] **B G-B, J O, Y R, J G.** Isolation of *Brucella melitensis* biovar 3 from a chamois (*Rupicapra rupicapra*) in the southern French Alps. *J Wildl Dis* 1990;26:116–8. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-26.1.116>.
- [40] **Mancini FR, Bella A, Graziani C, Marianelli C, Mughini-Gras L, Pasquali P, et al.** Trends of human brucellosis in Italy, 1998–2010. *Epidemiol Infect* 2014;142:1188–95. <https://doi.org/10.1017/S0950268813002227>.
- [41] **Hotez PJ, Gurwith M.** Europe’s neglected infections of poverty. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2011;15:e611-619. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.006>.
- [42] Service des maladies épidémiques. Direction de l’Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies n.d.
- [43] **Martirosyan, A., Moreno, E. et Gorvel, J.-P.** An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunological reviews*. Vol. 240, pp. 211-234 2011.

- [44] **Physiopathologie** n.d. <http://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/physiopathologie.html?PHPSESSID=2411fce070ac6aa90def05a571903239> (accessed January 22, 2020).
- [45] **Masson E.** Brucellose :dc clinique. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/53606/brucellose> (accessed June 1, 2020).
- [46] **Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR.** Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop* 2019;10:54–62. <https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i2.54>.
- [47] **Ben Khalfallah A, Ousji M, Annabi N, Ajili F, Tlili R.** Endocardite brucellienne : particularités cliniques et modalités thérapeutiques. *Ann Cardiol Angéiologie* 2006;55:157–60. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2005.04.013>.
- [48] **Roche G, Canton Ph, Gerard A, Neiman JL, Schooneman F, Dureux JB.** La Brucellose polyviscérale subaiguë maligne. A propos d’une observation. *Médecine Mal Infect* 1982;12:266–74. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(82\)80026-7](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(82)80026-7).
- [49] **Turki Jaidane E, Ben Chrifa L, Zayani R, Zine El Abiddine A, Abdessaied M, Ben Mansour I, et al.** Le brucellome hépatique : à propos d’un cas. *Rev Médecine Interne* 2015;36:A182. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.03.225>.
- [50] **Dammak M, Kacem I, Farhat N, Gouider R, Mhiri C.** Neurobrucellose. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:S162. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.02.010>.

- [51] Arbre décisionnel. Neurobrucellose. Démarche diagnostique. RW :... | Download Scientific Diagram n.d. https://www.researchgate.net/figure/Arbre-decisionnel-Neurobrucellose-Demarche-diagnostique-RW-reaction-de-Wright-RFC_fig2_275388246 (accessed June 1, 2020).
- [52] **Uluğ M, Can-Uluğ N.** Pulmonary Involvement in Brucellosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012;23:e13–5. <https://doi.org/10.1155/2012/164892>.
- [53] **Smaoui F, Koubaa M, Hammami B, Mnif F, Marrakchi C, Sellali K, et al.** Localisation génitale de la brucellose. *Ann Endocrinol* 2014;75:330. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.206>.
- [54] **Brucellose chronique n.d.** <http://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/brucellose-chronique.html?PHPSESSID=e356b84e52fca70b510f573fa446bfb9> (accessed April 29, 2020).
- [55] **El-Sayed A, Awad W.** Brucellosis: Evolution and expected comeback. *Int J Vet Sci Med* 2018;6:S31–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.01.008>.
- [56] **Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N.** Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 2010;140:392–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.06.021>.
- [57] **Lavigne J-P, Mailles A, Sotto A.** Brucellose humain. *Datatraitesmc08-73732* 2017.

- [66] **BRUCELLA** n.d. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/brucella.html> (accessed January 22, 2020).
- [67] **Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E.** Prevention of laboratory acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:119–22 n.d.
- [68] **M.A.ALAOUI.** BACTERIOLOGIE-brucellose-page 282 1991.
- [69] **Minor LL, Véron M.** Bactériologie médicale. Sciences Flammarion; 1989.
- [70] **Janbon F.** Aspects actuels des brucelloses. *Rev Médecine Interne* 1993;14:307–12. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)81305-0](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)81305-0).
- [71] **Jambon F.** Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses 2000 ; 8-038-A-10, 11 p. n.d.
- [72] **Janbon F.** Brucellose. In: AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris :Elsevier Masson ; 1999 - n.d.
- [73] Brucellose- ClinicalKey n.d.
<https://www.clinicalkey.fr/#!/content/book/3-s2.0-B9782294763069504427?scrollTo=%23h10000098> (accessed May 18, 2020).
- [74] **Masson E.** Brucellose évolution. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/53606/brucellose> (accessed June 4, 2020).

- [75] Brucellosis- ClinicalKey n.d.
<https://www.clinicalkey.fr/#!/content/book/3-s2.0-B9780323711845001166?scrollTo=%23hl0000399> (accessed May 15, 2020).
- [76] **S. Alfandari et O. Cannesson** Traité de médecine AKOS, EMC Aminocyclitolés , Volume 19, Numéro 2, Pages 1-4, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS n.d.
- [77] **M. Revest et P. Tattevi.** Traité de médecine AKOS, EMC , Fluoroquinolones 2014-01-01, Volume 17, Numéro 1, Pages 1-7, Copyright © Elsevier Masson SA 2013.
- [78] **M. Dutertre, G. Martin-Blondel et B. Marchou.** Traité de médecine AKOS, EMC Rifampicine , Volume 20, Numéro 1, Pages 1-5, Copyright © Elsevier Masson SAS 2016.
- [79] **E. Botelho-Nevers, A. Gagneux-Brunon et F. Lucht.** EMC Tétracyclines Maladies infectieuses,, Volume 33, Numéro 4, Pages 1-13, Copyright © Elsevier Masson SAS - 2016.
- [80] **Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al.** Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e247-e251 n.d.
- [81] **Meng F, Pan X, Tong W** (2018) Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 13(2):e0191993. 2018.

- [82] **Bodelet V.** Brucellose et grossesse [Thèse de doctorat en médecine]. Nancy: Université Henri Poincaré – faculté de médecine; 2002 n.d.
- [83] **Ničković VP, Mitić NR, Krdžić BD, Krdžić JD, Nikolić GR, Vasić MZ, Ranković G, Babović P, Sokolović D, Veselinović AM - J. Biomol.** Design and development of novel therapeutics for brucellosis treatment based on carbonic anhydrase inhibition. *Struct. Dyn.* - April 1, 2020; 38 (6); 1848-1857 - n.d.
- [84] **Hamadan, Iran b, Mohammad Mahdi Majzoubi a, a** Brucellosis Research Centre, Hamadan University of Medical Sciences, 2017 n.d.
- [85] **Seyed Mokhtar Esmailnejad-Ganji, :** Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review , Published online Feb 18, 2019 n.d.
- [86] **Smailnejad Gangi SM, Hasanjani Roushan MR, Janmohammadi N, Mehraeen R, Soleimani Amiri MJ, Khalilian E.** Outcomes of treatment in 50 cases with spinal brucellosis in Babol, Northern Iran. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6:654-659 - n.d.
- [87] **Ulu-Kilic A, Karakas A, Erdem H, Turker T, Inal AS, Ak O, Turan H, Kazak E, Inan A** Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O75-O82 n.d.
- [88] **Güven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al.** Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis* 2013;56:1407–12 - n.d.

- [89] **Yetkin AM, Bulut C, Erdinc FS, Oral B, Tulek N.** Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. *Int J Infect Dis* 2006;10:446–52 n.d.
- [90] **Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP.** Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297–301 n.d.
- [91] **Malhi AB, Ridal M, Bouchal S, Belahsen MF, El Alami MN.** La neurobrucellose: une cause curable de surdité neurosensorielle à ne pas méconnaître. *Pan Afr Med J* 2015;22:122 n.d.
- [92] **Valentin Bodelet.** Brucellose et grossesse: revue de la littérature à propos d' un cas. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2002. ffhal-01739078f n.d.
- [93] **Eussen BGM, Schaveling J, Dragt MJ, Blomme RJ.** Stimulating collaboration between human and veterinary health care professionals. *BMC Vet Res* 2017;13:174. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1072-x>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول.
- < وألا أفشى الأسرار المعهودة إى.
- < وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
- < وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سىاسى اجتماعى.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وألا أستعمل معلوماتى الطبية بطرىق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقىت من تهدىد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختىار ومقسما بشرفى.

والله على ما أقول شهىد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 163

سنة: 2020

داء البروسيلات البشري: المستجدات التشخيصية والعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرفه:

السيد أشرف موسى

المزاداد في 07 نونبر 1994 بالدار البيضاء

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية- الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: بروسيلات - التشخيص المصلي - العلاج بالمضادات الحيوية - عدوى بكتيرية - مرض بشري حيواني

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة مريمة شادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة