

UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT  
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT

ANNEE : 2018

THÈSE N° : 147

**LA NEUROBRUCELLOSE**  
**À PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA**  
**LITTÉRATURE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le:.....*

PAR

**Mlle MEHDI YOUSRA**

Née le 30 Juin 1992 à Tétouan

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Brucella – Neurobrucellose – Zoonose – Bactériologie

**MEMBRES DE JURY**

**Pr M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**PRÉSIDENT**

**Pr M. CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Pr Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Pr S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**Pr M. NAZIH**

Professeur d'Hématologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"وعلمك ما لم تكن تعلم

وكان فضل الله عليك عظيما"

سورة النساء الآية 112

صَبَّحَهُ بِذِكْرِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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 Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b><u>Doyen de la FMPR</u></b>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
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. HADRI Larbi\*

Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

**Décembre 1992**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

**Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

#### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

#### **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. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie



**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
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. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**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

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique



Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah

Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique



Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Saïd\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 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

Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie



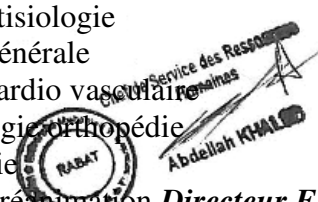
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**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. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhousain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
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

Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie



**Directeur ERSM**

Pr. TOUATI Zakia

**Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

**Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*

Pr. TAHIRI My El Hassan\*

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGDR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

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. CHAKOUR Mohammed \*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. L'KASSIMI Hachemi\*

Pr. LAMSAOURI Jamal\*

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*

Cardiologie

Ophthalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine interne



Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
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

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Physiologie  
ORL  
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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie



Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI 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. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 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\*

**Avril 2013**

Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 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  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie



Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

*\*Enseignants Militaires*

**MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

*\*Enseignants Militaires*

**DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

*\*Enseignants Militaires*

**AOÛT 2015**

Meziane meryem

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

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

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.

Dermatologie



Tahri latifa

Rhumatologie

**JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

**2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

**PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naïma  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*

# *Dédicaces*



*Je dédie cette thèse à ...*

# *A mes très chers parents*

*Sakina Alami et Abdelkader Mehdi*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

## *A ma très chère sœur Dina*

*A toi, ma sœur bien-aimée, ma confidente de toujours, ma meilleure amie, je ne saurais jamais te remercier pour le soutien que tu m'as apporté durant ces longues années.*

*Mon parcours n'aurait pas été le même sans ton humour et ta générosité. Merci de m'avoir supporté inlassablement.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je te porte.*



*A ma très chère sœur Dalal et son époux Mohamad*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

*Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A tous les membres de ma famille petits et grands*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A ma chère grand-mère maternelle Touria et ma tante Khadija*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*



*A La mémoire de mes grands-parents paternel,*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie  
aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille  
dans son éternel paradis.*

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines*

*Je vous remercie toutes et tous pour votre soutien et pour votre  
présence.*

*A mes très chers (chères) ami(e)s*

*Laina Ibn Mansour, Hayat el Boukari, Wissal Ibn Mansour, Amal  
oulad Ali, Soukaina Bendriss, Hajar Eddukar, Jihane Mayou,  
Hounaida Mahfoud, Manal Mahmoudi, Sofia Manta, Salma Asrih,  
Nihad Takhrifa...*

*Saad Ajbar, Abdelilah El barrichi, Youssef Nmili, Taha el alami..*

*Merci d'avoir toujours été là pour moi, vous tenez une place particulière  
dans mon cœur.*



# *Remerciements*



*À notre maître et président de thèse  
Monsieur le Professeur Mimoune ZOUHDI  
Professeur de Microbiologie à l'hôpital Avicenne*

*Vous nous faites le grand honneur  
De bien vouloir accepter de présider et juger  
Notre thèse.*

*Votre gentillesse et votre accueil très aimable ont suscité notre  
Admiration.*

*Veillez agréer, professeur,  
L'expression de nos sincères  
Remerciements.*



*À notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame le Professeur Mariama CHADLI*

*Professeur de Microbiologie*

*À L'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat*

*Nous vous remercions, Professeur, d'avoir accepté à diriger ma thèse.*

*Nous vous remercions pour votre sympathie, votre disponibilité, votre soutien, votre aide ainsi pour vos remarques afin de réussir ce travail*

*Veillez trouver ici la marque de notre plus profonde gratitude.*

*Merci, Professeur de m'avoir transmis votre passion pour la chirurgie plastique et réparatrice.*



*À notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur A Yassine SEKHSOKH*  
*Professeur de Microbiologie*  
*A L'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat*

*Nous vous remercions d'avoir accepté*  
*Avec enthousiasme de juger notre travail.*  
*Nous sommes toujours impressionnées*  
*Par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Nous vous assurons*  
*Notre entière considération*  
*Et notre profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse*

*Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI*

*Professeur de Microbiologie*

*A l'Hôpital Militaire D'instruction Mohamed V - Rabat*

*Je suis particulièrement touchée par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.*



*A notre maître et Juge de thèse  
Madame le Professeur Mouna NAZIH  
Professeur d'Hématologie à  
A l'Hôpital Militaire D'instruction Mohamed V - Rabat*

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

*Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*





# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**



## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

- ADN** :Acide désoxyribonucléique
- API** : Analytical profile index
- ARM** : Angiographie par résonance magnétique
- ARN** : Acide ribonucléique
- CT-Scan** : Computerizedtomography scan
- EDTA** : Éthylène Diamine Tétracétique
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- H<sub>2</sub>S** : Sulfure d'hydrogène
- LCR** : Liquide céphalo-rachidien
- LPS**: Lipopolysaccharide
- Mb** : Mégabase
- NFS** :Numération formule sanguine
- PCR** :Polymerasechainreaction
- PSM** :Poste de sécurité microbiologique
- VPP** :Valeur prédictive positive

## LISTE DES FIGURES :

**Figure 1 :** David Bruce (29 mai 1855 – 27 novembre 1931)

**Figure 2 :** *Brucella melitensis* (coloration de Gram)

**Figure 3 :** Schémas simplifié du LPS

**Figure 4 :** Structure de la paroi des bacilles à gram négatif

**Figure 5 :** Colonies de brucella sur gélose au sang

**Figure 6 :** Cycle épidémio-écologique des principales espèces de *Brucella* en France.

**Figure 7 :** Voies de contamination de l'Homme par la brucellose.

**Figure 8 :** Bovine placenta *Brucella placentitis* (*B. abortus*).

**Figure 9 :** Incidence annuelle de la brucellose humaine dans le monde pour 100000 de la population.

**Figure 10 :** Evolution du nombre de cas de Brucellose, Maroc, 2000-2016

**Figure 11 :** Schéma résumant la pathogénie de la brucellose et la réponse immunitaire de l'hôte.

**Figure 12 :** Imagerie par résonance magnétique cérébrale : prise de contraste en séquence pondérée T1 avant le traitement (haut) et disparition de la prise de contraste au niveau la dure-mère après traitement (bas).

**Figure 13 :**

- A. CT-scan sans, puis avec injection de contraste, montrant un petit hémato-me subthalamique gauche avec une prise de contraste périvasculaire (gauche) et un infarctus du noyau caudé gauche avec hypodensité périventriculaire diffuse de la substance blanche (droite).
- B. CT-scan après 4 mois de traitement montrant une disparition de l'hémato-me et de la prise de contraste périvasculaire et la persistance de l'infarctus du noyau caudé et des anomalies de la substance blanche.
- C. Imagerie par résonance magnétique en séquence FLAIR montrant un hypersignal étendu périventriculaire de la substance blanche.

**Figure 14 :** Arbre décisionnel. Neurobrucellose. Démarche diagnostique.

**Figure 15 :** Examen direct après coloration de gram à partir de la culture : petits bacilles à gram négatif.

**Figure 16 :** Catalase positif.

**Figure 17 :** Oxydase positive.

**Figure 18 :** Uréase rapide positive.

**Figure 19 :** Manifestations clinique de la brucellose.

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau 1 :** Classification de *Brucella melitensis*.

**Tableau 2 :** Espèces et biovars du genre *Brucella*, caractères épidémiologiques et pouvoirs pathogène chez l'homme.

**Tableau 3 :** Différentiation des biovars des espèces du genre *Brucella*.

**Tableau 4 :** Intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose.

**Tableau 5 :** Antibiotiques utilisés dans le traitement de la neurobrucellose.

**Tableau 6 :** Les modes de contamination de la brucellose.

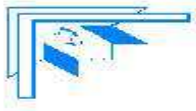


# SOMMAIRE



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>4</b>
<b>A-Historique</b> : .....	<b>5</b>
<b>B-Taxonomie</b> : .....	<b>8</b>
<b>C-Epidémiologie</b> : .....	<b>10</b>
1-Agent pathogène : .....	10
a-Caractères morphologiques : .....	10
b-Caractères biochimiques, métaboliques et génomiques : .....	11
c-La paroi bactérienne et les composantes antigéniques : .....	12
d-Caractères cultureux : .....	14
2-Réservoir : .....	15
3-Transmission : .....	18
4-Incidence et répartition géographique : .....	21
<b>D-Risque biologique</b> : .....	<b>24</b>
<b>E-Immunologie</b> : .....	<b>25</b>
<b>F-Physiopathologie</b> : .....	<b>26</b>
<b>G-Manifestations cliniques</b> : .....	<b>28</b>
1-Formes primaires de la neurobrucellose : .....	29
2-Formes secondaires de la neurobrucellose : .....	31
<b>H-Diagnostic positif</b> : .....	<b>33</b>
1-Diagnostic non spécifique : .....	33
a-Hématologie : .....	33
b-Biochimie : .....	33
c-Radiologie : .....	34
d-Autres examens non spécifiques : .....	37
2-Diagnostic spécifique : .....	38

a-Prélèvements : .....	38
b-Méthodes : .....	38
c-Interprétation : .....	41
I-Traitement : .....	45
1-Sensibilité de Brucella aux antibiotiques : .....	45
2-Mode d'action des différents antibiotiques : .....	45
3-Traitement de la neurobrucellose : .....	46
4-Précautions d'emploi, interactions et contre-indications : .....	48
J-Prophylaxie : .....	49
<b><i>PARTIE PRATIQUE</i></b> .....	<b>52</b>
<b>A-Observation</b> : .....	<b>53</b>
<b>B-Discussion</b> : .....	<b>58</b>
1-Répartition entre l'âge et le sexe : .....	58
2-Mode de contamination : .....	58
3-Agent pathogène : .....	59
4-Clinique : .....	60
5-Le diagnostic : .....	62
6-Le traitement : .....	63
<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	<b>65</b>
<b><i>RESUMES</i></b> .....	<b>67</b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i></b> .....	<b>71</b>



# INTRODUCTION



La brucellose est la zoonose ubiquitaire la plus répandue dans le monde avec plus d'un demi-million de nouveaux cas estimés chaque année [1,2]. Elle demeure endémique dans certains pays y compris le bassin méditerranéen et elle est considérée encore comme un problème de santé publique dans les pays en voie de développement [3]. Elle est souvent sous-diagnostiquée à cause de son polymorphisme clinique[4]. Au Maroc, elle est classée maladie à déclaration obligatoire depuis 1967.[5]

La brucellose a été rapportée pour la première fois au XIXe siècle par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte, puis décrite et rattachée au *micrococcus melitensis* en 1886, isolé à partir de rates de militaires décédés à Malte[1], et ainsi différentes appellations ont été proposées à cette maladie à savoir : fièvre méditerranéenne, fièvre de chypre, de Gibraltar, de Malte, de Crimée, de Crète, Constantinople ou de Rock, maladie de Bang, ou fièvre ondulante.[1]

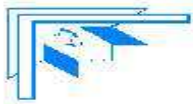
La brucellose est causée principalement par l'une des trois espèces du genre *Brucella* : *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*. Ses principaux réservoirs d'agents pathogène sont représentés par les bovins, les ovins et les caprins et la transmission se fait essentiellement par la consommation de produits laitiers non pasteurisés.[6]

L'atteinte du système nerveux central ou neurobrucellose est estimée entre 1.7 et 10%[1] de l'ensemble des cas, elle touche rarement les enfants[7], et peut survenir à la phase aiguë ou chronique de la maladie[8]. Cette atteinte peut avoir des manifestations largement variables centrales et/ou périphériques[9], cependant l'atteinte de la VIIIe paire crânienne reste la plus fréquente, pouvant être la manifestation majeure de la maladie[4].

Le diagnostic repose sur la biologie par l'isolement en culture des *Brucella* et/ou le diagnostic de Wright dans le sang et le liquide céphalorachidien ainsi que l'amplification de l'acide désoxyribonucléique de *Brucella* par PCR qui est très sensible et spécifique. La radiologie dont le scanner et l'IRM joue un rôle important dans l'établissement du diagnostic.

Son traitement repose sur l'association de deux ou trois antibiotiques à bonne pénétration intracellulaire et diffusion cérébrospinale, pendant au moins 3 mois[1]. La précocité du traitement est le seul garant d'une évolution favorable[9], car la neurobrucellose peut être responsable d'une morbidité définitive en cas de retard diagnostique et thérapeutique.[1]

L'ensemble de ces éléments, nous ont poussé à rapporter dans ce travail une observation d'un cas qui présente une Neurobrucellose diagnostiquée en 2016 à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat et discuter les données récentes de la littérature.



# **PARTIE THÉORIQUE**



## **A-HISTORIQUE :**

La brucellose a des racines historiques lointaines que nous n'aurons sans doute jamais fini d'explorer, ainsi des recherches paléontologiques suggèrent qu'en Afrique, un australopithèque, dont le squelette est vieux de plus de deux millions d'années, a été déjà atteint d'une déformation vertébrale brucellique.

Avant le début de l'antiquité, la brucellose infectait des êtres humains en Égypte, en Jordanie et en Palestine et l'expansion de la maladie dans ces pays semble coïncider avec la domestication des moutons et des chèvres[10].

À Herculaneum et Pompéi, villes romaines qui furent recouvertes par une gangue volcanique suite à l'éruption du Vésuve en 79 après J.-C., l'analyse du reste d'un fromage a permis d'observer (au microscope électronique à balayage) de probables traces de *Brucella*, et des fouilles ont révélé que sur une ancienne plage d'Herculaneum, 17% environ des squelettes trouvés présentaient des signes de brucellose osseuse (spondylite brucellienne) [10,11].L'analyse d'ADN d'ossement a démontré également qu'au Moyen Age, la brucellose touchait des humains en Albanie, en Espagne et en Norvège.

L'Amérique était *a priori* indemne de la brucellose au moins jusqu'en 1492, et c'est vraisemblablement l'introduction d'animaux provenant d'Europe qui a été à l'origine de l'apparition de la brucellose sur le continent outre-Atlantique [12].

En 1859, Allen Jeffery Marston décrit cliniquement une maladie fiévreuse sévissant sur la petite île de Malte et à la même époque, des scientifiques assimilent, pour la première fois, certains micro-organismes à des agents infectieux, notamment grâce aux travaux de Louis Pasteur. Quelques années plus tard, les rates de soldats décédés suite à l'étrange « fièvre de Malte » ont été étudiées par Davis Bruce isolant un agent infectieux qu'il nomma *Micrococcus melitensis*.

À la fin du XIXe siècle, cette maladie a été décrite dans de nombreux pays du bassin méditerranéen, et prendra des dénominations variables telles que fièvre de Constantinople, fièvre de Crète ou encore fièvre de Gibraltar [13,14].

En 1905, Themistocles Zammit, un bactériologiste maltais, était le premier à comprendre, d'une part, que cette bactérie peut se transmettre de la chèvre à l'homme par la

consommation de lait et ainsi le caractère zoonotique de la brucellose a été mis en lumière.[15]

Parallèlement, Danois Bernhard Bang étudie des avortons bovins, et en isole une nouvelle bactérie, qu'il nomme *Bacille abortus*. En 1917, Alice Evans, bactériologiste américaine, met en lien *M. melitensis* et *B.abortus*, et propose la création du genre *Brucella* en l'honneur des travaux de David Bruce [13,14].

Tout au long du XXe siècle, de nombreuses espèces de *Brucella* ont été identifiées, souvent suite à des avortements de femelles d'animaux. En 1914, *Brucella suis* a été isolée chez des porcins ; en 1953, *Brucella ovis* chez des moutons ; en 1957, *Brucella neotomae* chez des rats du désert de l'Utah (USA) ; en 1966, *Brucella canis* chez des chiens ; en 1994, *Brucella cetaceae* chez des dauphins, puis *Brucella pinnipediae* chez des phoques [12, 13,14].



**Figure 1** : David Bruce (29 mai 1855 – 27 novembre 1931)[16]

## **B-TAXONOMIE :**

La brucellose est une maladie infectieuse, contagieuse, commune à de nombreuses espèces animales et à l'homme.

Elle est due à des bactéries du genre *Brucella*. Ce genre appartient au groupe alpha des *Proteo-bacteriaet* à la famille des *Rhizobiaceae*.

Les espèces bactériennes les plus proches sur le plan phylogénique sont notamment *Bartonella*, autres bactéries responsables de zoonoses, des bactéries de l'environnement rarement isolées chez l'homme (*Ochrobactrum anthropi*, *Afipia*, *Bosea*) et des bactéries pathogènes ou symbiotes de plantes (*Rhizobium*, *Agrobacterium*).[17]

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

**Tableau 1 :**Classification de *Brucella melitensis* (Wikipedia, *Brucella melitensis* en ligne)

Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Brucella>

[Consulté le 26 Février 2018]

Le genre *Brucella* a été anciennement divisé en 6 espèces, elles-mêmes séparées en biovars, en fonction notamment d'une spécificité de l'hôte animal naturel : *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Brucella neotomae*, *Brucella ovis* ; seules les quatre premières sont pathogènes pour l'homme.

Des noms d'espèces ont été également proposés pour les souches récemment isolées des mammifères marins : *Brucella cetaceae* (espèce isolée des dauphins) et *Brucella pinnipediae* (pinnipèdes, notamment phoques, otaries et morses)[1].

La distinction des espèces est basée sur des épreuves de digestion par des phages et des tests biochimiques simples (oxydase, uréase, etc.), par la suite, l'identification des biovars est permise par quatre tests principaux : la dépendance au dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), la production de sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S), la fixation d'un colorant (fushine basique et thionine) et l'agglutination avec des anticorps A et M monospécifiques.

Concernant *B. melitensis*, l'identification du biovar 3, et plus particulièrement sa distinction du biovar 2, reste délicate par manque de spécificité des anticorps employés. Ainsi, à plusieurs reprises, des souches identifiées dans un premier temps comme appartenant au biovar 2 de *B. melitensis* ont été finalement assimilées au biovar 3, le plus fréquemment isolé autour du bassin Méditerranéen [18].

Espèces	Première description	Biovars	Hôte animal	Répartition géographique	Pathogénie chez l'homme
<i>Brucella melitensis</i>	Bruce, 1887	1-3	Chameaux, caprins, ovins, ongulés sauvages	Bassin méditerranéen, Moyen-Orient	Forte
<i>Brucella abortus</i>	Bang, 1897	1-6, 9	Bovins, chameaux, bisons	Ubiquitaire	Modérée
<i>Brucella suis</i>	Traum, 1914	1-5	Cochons (biovar 1-3)	Amérique, Asie, Océanie	Forte
			Lièvres (biovar 2)	Europe centrale et occidentale	Faible
			Rennes (biovar 4)	Amérique du Nord, Russie	Modérée
			Rongeurs sauvages (biovar 5)	Russie	Forte
<i>Brucella canis</i>	Carmichael, 1968	-	Chiens	Ubiquitaire	Faible
<i>Brucella ovis</i>	Van Drimmelen, 1953	-		Bassin méditerranéen	Nulle
<i>Brucella neotomae</i>	Stoenner, 1957	-	Rongeurs (rats du désert)	Utah (États-Unis)	Non connue
<i>Brucella pinnipediae</i>	Ewalt et Ross, 1994	-	Pinnipèdes (phoques, otaries)	Non connue	Non connue
<i>Brucella cetaceae</i>	Ewalt et Ross, 1994	-	Cetaceae (dauphins)	Non connue	Non connue

**Tableau 2 :** Espèces et biovars du genre *Brucella*, caractères épidémiologiques et pouvoirs pathogène chez l'homme.[1]

Les études fondées sur l'hybridation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou sur la séquence du gène codant pour l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S ont montré que le matériel génétique du genre *Brucella* est monospécifique comprenant une seule espèce : *Brucella melitensis*, les autres espèces étant ramenées au rang de sous-espèces ou nomenclatures.

Les gènes de la membrane externe de *Brucella melitensis* sont situés au niveau du chromosome 1. Ils sont liés à la virulence du germe [1].

## C-EPIDEMIOLOGIE :

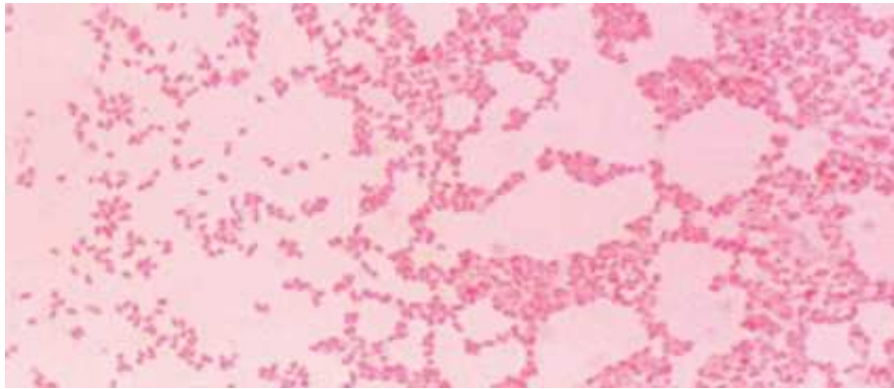
### 1-Agent pathogène :

#### *a-Caractères morphologiques :*

L'identification d'un germe quelconque fait toujours appel à ses caractères morphologiques grâce à son observation à l'état frais ou après colorations spéciales.

Les *Brucella* se présentent sous la forme de petits coccobacilles à gram négatif, intracellulaires facultatifs, de 0.6 à 1.5 µm de long et 0.5 à 0.7 µm de diamètre [19], souvent

coccoïdes *Brucella* était considérée comme non flagellée, avant que des travaux de recherche mettent en évidence l'existence de gènes flagellaires dans son génome. Récemment, un flagelle a d'ailleurs été observé chez *Brucella melitensis* au microscope électronique [20].



**Figure 2 :** *Brucella melitensis* (coloration de Gram)[21]

#### ***b-Caractères biochimiques, métaboliques et génomiques :***

Les *Brucella* sont des bactéries aérobies strictes, catalase positif, oxydase habituellement positif. La plupart des souches isolées en pathologie humaine produisent une uréase d'action rapide et intense [17]. La production d'H<sub>2</sub>S s'observe de façon variable chez les différents biovars de *B.abortus*, chez le biovar 1 de l'espèce *B.suis*, et chez *B.neotomae*. [22].

Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile. De plus, l'utilisation de galeries d'identification de type API-NE peut conduire à une fausse identification de *Moraxella phenylpyruvica*[1].

Espèces	Biovar	Dépendance en CO2	Production de sulfures H <sub>2</sub> S	Production d'Uréase	Croissance en présence de colorant <sup>a</sup> :		Agglutination par les sérums monospécifiques		
					Thionine	fuchisine Basique	A <sup>h</sup>	M <sup>h</sup>	R <sup>h,i</sup>
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	+	+	+	-	+	-
	2	-	-	+	+	+	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	+	-
<i>B. abortus</i>	1	+ <sup>b</sup>	+	- <sup>g</sup>	-	+	+	-	-
	2	+ <sup>b</sup>	+	+	-	-	+	-	-
	3	+ <sup>b</sup>	+	+	+	+	+	-	-
	4	+ <sup>b</sup>	-	+	-	+ <sup>c</sup>	-	+	-
	5	-	-	+	+	+	-	+	-
	6	-	+	+	+	+	+	-	-
	9	+ ou -	-	+	+	+	-	+	-
<i>B. suis</i>	1	-	+	+	+	- <sup>d</sup>	+	-	-
	2	-	-	+	+	-	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	-	-
	4	-	-	+	+	- <sup>e</sup>	+	+	-
	5	-	-	+	-	-	-	+	-
<i>B. neotomae</i>		-	+	+	- <sup>f</sup>	-	+	-	-
<i>B. ovis</i>		+	-	-	+	- <sup>e</sup>	-	-	+
<i>B. canis</i>		-	-	+	+	- <sup>e</sup>	-	-	+
<i>B. ceti</i>		-	-	+	+	+	+	- <sup>e</sup>	-
<i>B. pinnipedialis</i>		+	-	+	+	+	+	- <sup>e</sup>	-
<i>B. microti</i>		-	-	+	+	+	-	+	-

<sup>a</sup>Concentration finale du colorant : 20 µg/ml, <sup>b</sup>en général positif lors de l'isolement primaire, <sup>c</sup>quelques souches ne croissent pas, <sup>d</sup>quelques souches résistantes à la fuchisine ont été isolées, <sup>e</sup>négatif pour la plupart des souches, <sup>f</sup>croissance à la concentration de 10 µg/ml de thionine, <sup>g</sup>la souche 544 (*B. abortus* biovar 1) et quelques souches de terrain sont négatives. <sup>h</sup>A : sérum anti-*Brucella* obtenu à partir de *B. melitensis*, M : sérum anti-*Brucella* obtenu à partir de *B. abortus*, R : sérum anti-*Brucella* en phase R. <sup>i</sup>*B. canis* et *B. ovis* possèdent naturellement un phénotype rugueux (R-LPS) et les autres espèces possèdent à l'état sauvage un phénotype lisse (S-LPS).

**Tableau 3 :** Différentiation des biovars des espèces du genre *Brucella* [18].

Le génome de *brucella* est constitué de deux réplicons circulaires avec un ratio guanine cytosine de 57 à 58%.

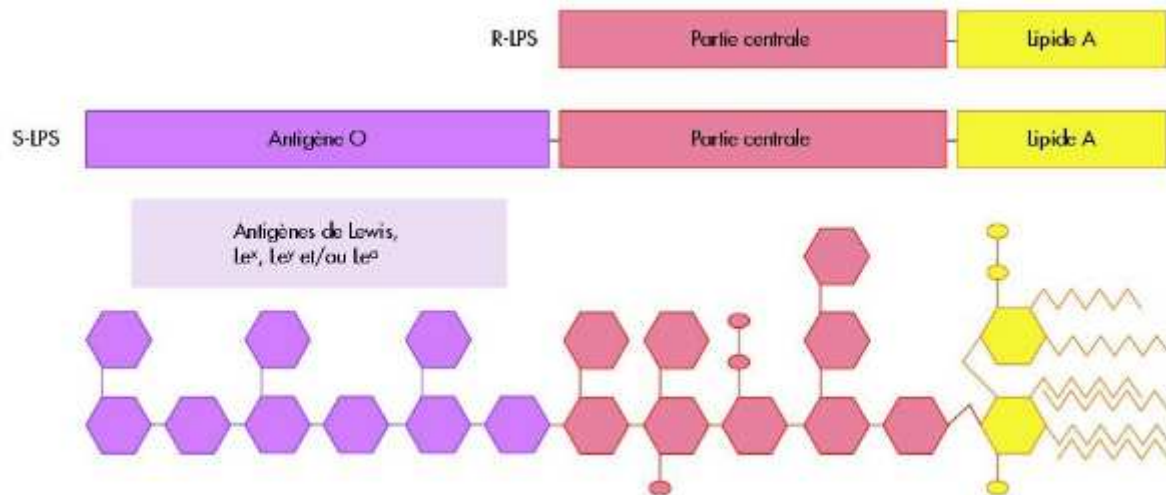
Le génome de *brucella melitensis* 16M comprend deux chromosomes circulaires de 1,17 mégabases (Mb) et 2,11 Mb. Cette organisation a été retrouvée chez *brucella abortus* (2,12 et 1,16 Mb) et *brucella suis* 1330 (2,10 et 1,20 Mb). Cependant un seul chromosome circulaire de 3,2 Mb a été observé pour *brucella suis* biovar 3[1].

### ***c-La paroi bactérienne et les composantes antigéniques :***

La *Brucella* a une paroi fine constituée d'une membrane externe qui entoure le peptidoglycane et d'un espace péri plasmique.

La membrane externe est formée d'un feuillet interne essentiellement phospholipidique et d'un feuillet externe majoritairement formé de lipopolysaccharides, celui-

ci comprends : une partie lipidique (lipide A), liée à un polysaccharide central, qui porte des chaînes de 3 à 6 sucres tournées vers l'extérieur (appelées «l'antigène O ») [23].



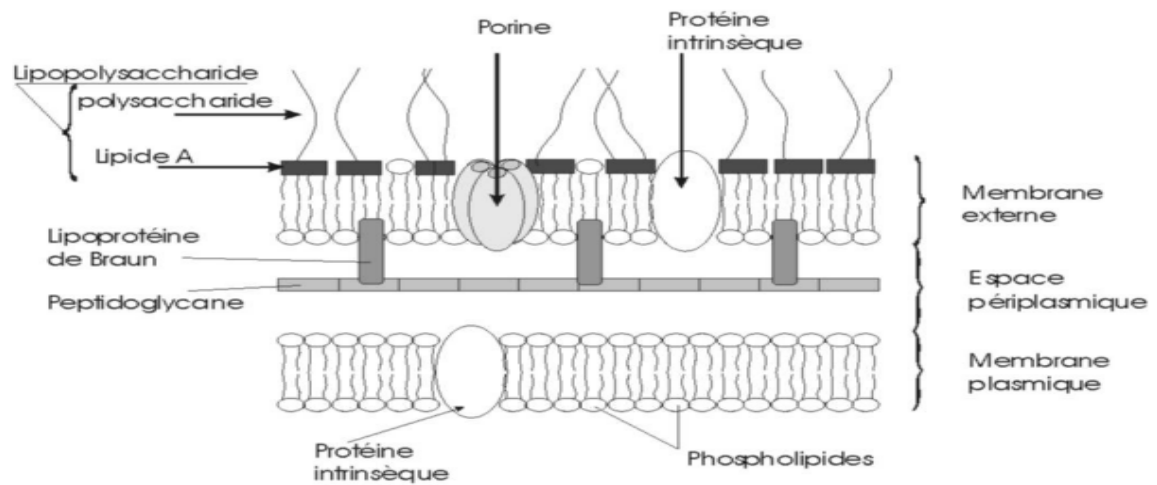
**Figure 3** : Schémas simplifié du LPS[24].

On distingue deux formes différentes de LPS chez *Brucella* : le LPS-S pour les *Brucella Smooth* (S) caractérisées par un aspect lisse des colonies poussant à la surface de milieux solides et le LPS-R pour les *Brucella Rough* (R) caractérisé par un aspect rugueux.

*Brucella ovis* et *Brucella canis* sont des espèces qui se trouvent naturellement à l'état rugueux.

Le LPS-S est constitué de trois entités: le lipide A, le noyau et la chaîne O (appelée aussi antigène O), alors que le LPS-R ne contient pas la chaîne O. Le lipide A enchâssé dans la membrane externe, représente la partie proximale du LPS, le noyau est sa partie médiane, et la chaîne O est sa partie distale « libre » dans le milieu extérieur.

Plusieurs rôles biologiques sont associés à la chaîne O comme la protection vis-à-vis de la lyse médiée par le complément, ou encore la survie et la réplication de *Brucella* chez l'hôte [25].



**Figure 4 :**Structure de la paroi des bacilles à gram négatif[24].

***d-Caractères cultureux :***

La culture des *Brucella* est exigeante, et nécessite notamment de la thiamine, du niacinamide, de la biotine, et une atmosphère enrichie de 5 à 10% de CO<sub>2</sub> pour certaines souches[22].

La température optimale de croissance est de 34°C, mais la température tolérée peut varier entre 20 et 40°C sur un milieu adéquat, bien que les *Brucella* soient habituellement cultivées à 37°C. Le pH exigé pour la croissance varie entre 6,6 et 7,4 avec un pH optimal de 6,8. Ils serontensemencés sur gélose au sang et gélose chocolat.

Les milieux enrichis au sang frais sont habituellement utilisés pour l'isolement de ces bactéries à partir de prélèvements humains. Cet isolement *des Brucella* nécessite un temps d'incubation d'au moins 3 à 4 jours.

Les colonies sont translucides, rondes à bords réguliers. La culture en milieu liquide présente un trouble léger [25].



**Figure 5:** Colonies de brucella sur gélose au sang[26].

## **2-Réservoir :**

Répartie à travers les cinq continents et deux océans du globe terrestre, *Brucella* est une grande famille des bactéries, divisée en plusieurs espèces, pouvant elles-mêmes se subdiviser en plusieurs biovars. Chaque espèce a un ou plusieurs réservoirs animaux préférentiels [13, 14,27] Les principaux réservoirs de ces espèces sont :

- Le chien pour *B.canis*
- Les ovins du bassin méditerranéen pour *B.ovis*
- Les rats du désert de l'Utah (USA) pour *B.neotomae*
- Les bovins pour *B.abortus*
- Les ovins et les caprins pour *B.melitensis*

*B. melitensis* est retrouvée principalement dans le bassin méditerranéen et au Moyen-Orient, *B. abortus* et *B. canis* sont ubiquitaires, *B. ovis* provoque l'épididymite contagieuse du bélier.

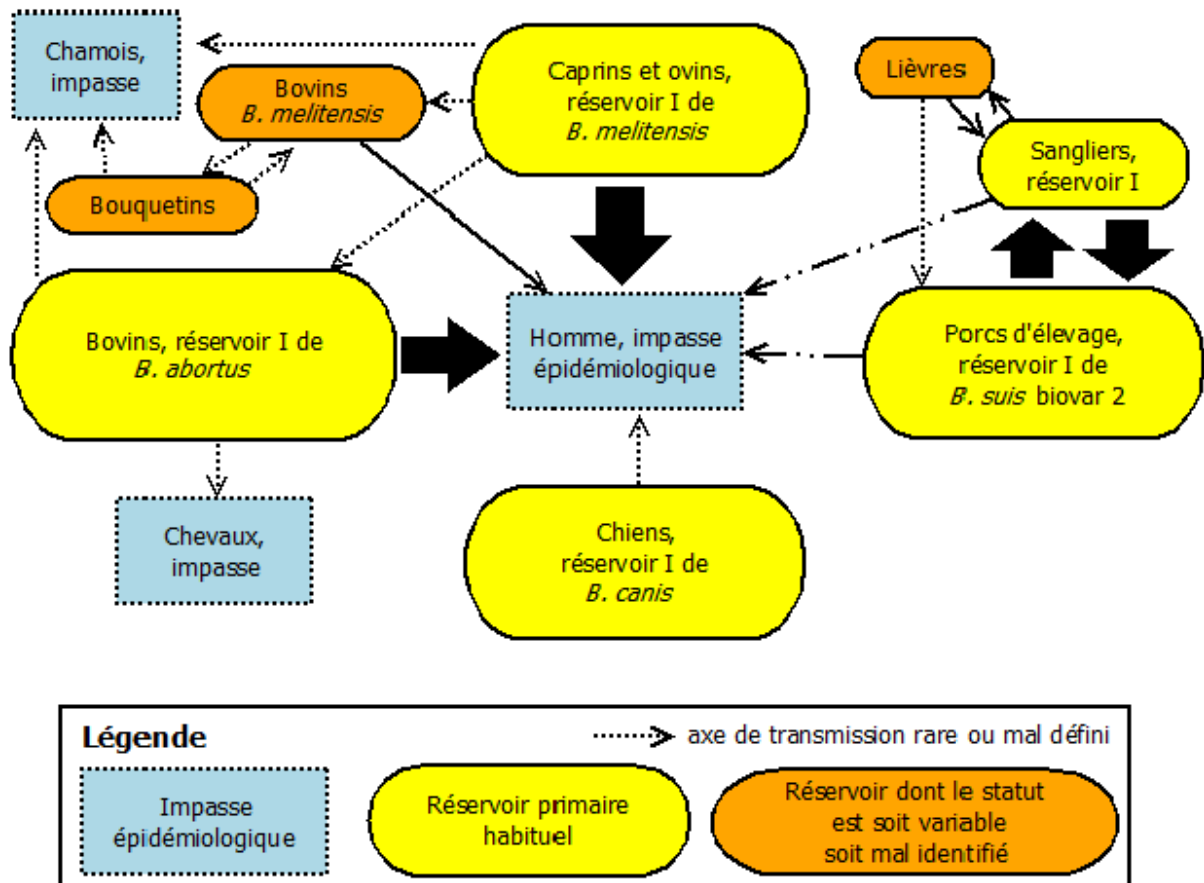
Quant à *Brucella suis*, ses réservoirs animaux habituels sont très différents d'un biovar à l'autre, ce sont :

- Les suidés (sangliers, porcins) pour les biovars 1 et 3
- Les suidés et les lièvres d'Europe pour le biovar 2
- Les rennes et les caribous des régions arctiques pour le biovar 4
- Les rongeurs sauvages de Russie pour le biovar 5.

Au-delà de ces réservoirs habituels, le spectre du pouvoir pathogène des différentes espèces de brucelles est très large. Chaque espèce peut infecter marginalement des hôtes moins spécifiques. À titre d'exemple, *Brucella abortus* est loin de « se cantonner » aux bovins, et a déjà été détectée chez des ovins, des caprins, des rennes, des bisons, des zébus, des buffles, des cerfs, des chamois, des sangliers, des chevaux, des chiens et des rongeurs.

Le rôle de certaines espèces animales dans l'épidémiologie de la brucellose est mal connu. Ainsi, *Brucella melitensis* a récemment été isolée chez des poissons-chats dans le delta du Nil, évoluant dans un fleuve souillé par des ruminants infectés, ces poissons d'eau douce auraient localement un rôle de réservoir, et seraient une source potentielle d'infection pour les autres espèces.

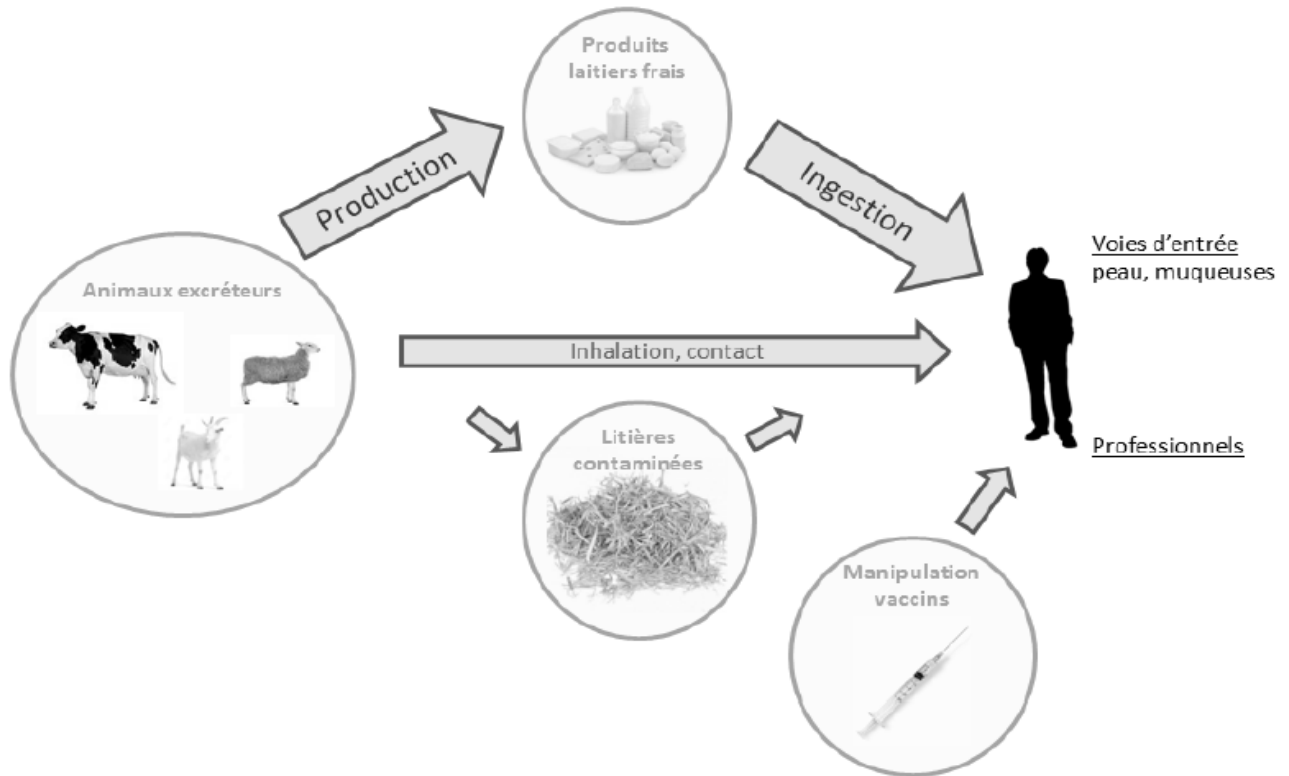
Dans les années 1990, des souches de *Brucella* ont été isolées chez des mammifères marins. Elles sont nommées *Brucella maris*, et se divisent en *Brucella cetaceae* (isolée chez les dauphins) et *Brucella pinnipediae* (isolée chez des phoques). Certaines de ces bactéries pourraient être pathogènes pour l'homme, et seraient à l'origine de rares cas de contamination humaine.



**Figure 6 :** Cycle épidémiologique des principales espèces de *Brucella* en France.[28]

### 3-Transmission :

#### i. Les différents modes de contamination :



**Figure 7 :** Voies de contamination de l'Homme par la brucellose[18].

La pénétration de la bactérie dans l'organisme humain peut s'effectuer par voie orale, cutanée, conjonctivale ou aérienne [14, 29, 30]. *Brucella* peut survivre jusqu'à deux ans dans le milieu extérieur si les conditions lui sont favorables (température basse, absence de lumière), mais seulement quelques heures en l'absence de matrice organique et sous la lumière directe du soleil [28].

On distingue deux grands types de contamination : la contamination par contact direct avec un environnement souillé et la contamination par ingestion d'aliments [28,29].

La **contamination par contact direct** s'effectue de trois façons :

- 1) par pénétration cutanée de la bactérie (excoriation) ;
- 2) par la muqueuse digestive (manu portage) ;
- 3) par voie aéroportée ou par voie conjonctivale (une simple projection des bactéries contenues dans les poussières peut suffire à générer une infection) [28, 29, 30].

Suite à un avortement ou à une mise-bas, les produits issus du tractus génital des femelles (eaux fœtales, avorton, placenta, lochies) représentent la matière virulente essentielle, et ils sont très contaminants, beaucoup plus que les urines ou les fèces [29,31].

Des animaux peuvent être porteurs asymptomatiques et excréteurs de la bactérie (notamment les chèvres dont le lait peut être riche en brucelles)[18].



**Figure 8 :** Bovine placenta (*B.abortus*)[32].

La **contamination par ingestion d'aliments** est généralement provoquée par la consommation de lait non pasteurisé, de produits qui en sont dérivés ou de viande peu cuite [13, 29, 30].

La transmission interhumaine de la bactérie est considérée, selon les études, soit exceptionnelle soit inexistante [14, 30].

## **ii. Les professionnels exposés à la contamination directe :**

### **• Le personnel de laboratoire :**

La brucellose est l'infection bactérienne la plus fréquemment acquise dans les laboratoires, elle est reconnue comme maladie professionnelle [28, 29].

Devant une suspicion de brucellose, le médecin doit prévenir le laboratoire d'analyses parce qu'en absence de précautions particulières, la manipulation de tels prélèvements est à risque.

En effet, les cultures brucelliennes forment très facilement des aérosols, le simple fait d'ouvrir une boîte peut créer un appel d'air contaminant. De ce fait, l'analyse du prélèvement s'effectue, conformément à la loi, dans des laboratoires de confinement L3. Ces laboratoires doivent être maintenus en dépression par rapport aux zones voisines, et équipés d'une alarme signalant tout changement de pression. Leur accès doit s'effectuer par un sas et être réglementé et l'air doit y être filtré.

Ce sont généralement des souches « non encore identifiées » qui sont à l'origine des contaminations en laboratoire [28].

### **• Les agriculteurs, les bergers, les bouchers et les vétérinaires :**

La brucellose se manifeste souvent par des avortements chez les animaux. « Chargés » d'un grand nombre de brucelles, ces produits d'avortement sont très contaminants pour l'homme, et tout particulièrement pour les professionnels s'occupant de la mise-bas.

Les litières et les sécrétions génitales peuvent aussi être riches en *Brucella*. Un simple contact avec un animal infecté, de la laine de mouton ou du fumier peut être contaminant [29, 30].

La brucellose est donc une maladie touchant plus fréquemment les professionnels directement en contact avec les animaux, comme les agriculteurs, les bergers ou les vétérinaires. Les équarisseurs et les employés d'abattoirs peuvent, quant à eux, se contaminer en manipulant des carcasses infectées [29, 30].

## **iii. Contamination alimentaire :**

La contamination par la consommation de viande peu cuite, d'eau ou de légumes souillés par du fumier est possible mais marginale. La principale source de contamination alimentaire est le lait cru [13, 14, 28, 29].

20 à 60 % des vaches séropositives, sans symptôme de brucellose, éliminent la bactérie dans leur lait. Après un avortement brucellique, ce taux s'élève à plus de 70 % [33].

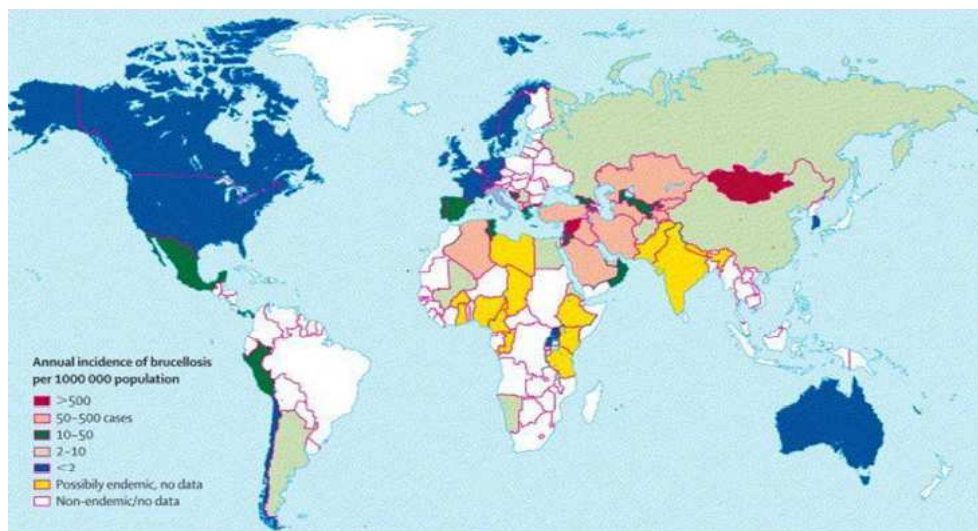
Chez les ruminants domestiques, la quantité de brucelles éliminées dans le lait d'une femelle contaminée est irrégulière. Le niveau d'excrétion semble plus faible chez les bovins que chez les petits ruminants (ovins et caprins)[33].

Les bovins sont généralement contaminés par *Brucella abortus*, souche modérément pathogène pour l'homme, alors que les petits ruminants sont plus souvent infectés par *Brucella melitensis*, souche fortement pathogène pour l'humain. Pour cette raison, la consommation « accidentelle » de lait bovin contaminé peut être considérée comme moins dangereuse que l'ingestion de lait contaminé provenant d'ovins ou de caprins [33].

#### 4-Incidence et répartition géographique :

Selon l'OMS, la brucellose est une maladie de répartition mondiale qui infecterait, chaque année 500 000 nouvelles personnes [30]. Son incidence varie fortement d'un pays à l'autre [29]. Ainsi, selon les régions du monde, elle toucherait, chaque année, entre 0,025 et 200 personnes sur 100 000 [29, 30, 34].

L'Afrique du Nord a toujours été classiquement considérée comme zone endémique pour la brucellose [6].



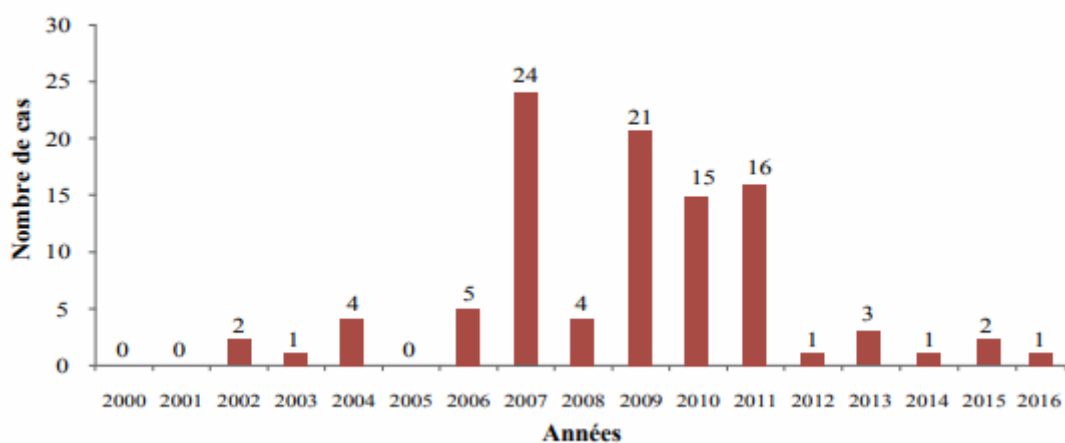
**Figure 9 :** Incidence annuelle de la brucellose humaine dans le monde pour 100000 de la population [35].

- **Au Maroc :**

La séroprévalence de la brucellose paraît basse comme elle a été observée en surveillance épidémiologique de routine, et estimée par une enquête du Ministère de la Santé en 1999 à 1,5% en milieu rural, ceci serait dû au manque de spécificité du tableau clinique de la maladie qui ferait d'elle une maladie sous déclarée [36].

Selon l'analyse des données de surveillance de routine sur la période 2000-2013, la maladie évolue sous forme endémo-épidémique. Au total, seulement 96 cas de brucellose ont été déclarés sur cette période, les provinces de l'est et du sud sont les plus à risque de la maladie (Laayoune, Jerada, Oujda, Figuig).

Un seul cas de brucellose a été enregistré durant l'année 2016, au niveau de la province de Jerada.



**Figure 10 :** Evolution du nombre de cas de Brucellose, Maroc, 2000-2016. [37]

Le 02/06/2017, la Délégation du Ministère de la Santé à la Province de Laayoune a signalé à la DELM l'existence de 24 cas groupés de brucellose humaine. L'investigation épidémiologique a été menée et a montré un total de 77 cas dont 21 ont été confirmés par l'INH[37].

La maladie connaît une nette prédominance masculine avec 63,3% des cas enregistrés, 54,4 % de ces cas ont été déclarés en milieu urbain. Il convient toutefois de signaler que tous ces cas ont été déclarés par des structures hospitalières du secteur public [38].

### ***Chez l'animal :***

La surveillance épidémiologique de la brucellose animale effectuée par les autorités vétérinaires durant les 10 dernières années, a révélé que cette maladie sévit à l'état enzootique dans différentes régions du pays avec des prévalences variables selon les catégories d'élevage.

Selon l'enquête sur la brucellose animale réalisée par l'Office National de Sécurité Sanitaire des Produits Alimentaires (ONSSA) en 2010, les résultats globaux ont révélés des prévalences sérologiques moyennes de 4,92% et 2,15 % respectivement au niveau des élevages et chez les bovins [39].

- **En Afrique :**

La prévalence de la brucellose bovine dépasserait les 12,5 % au Burkina Faso, au Sénégal, au Soudan et au Tchad, et serait même comprise entre 18 et 25 % en Côte d'Ivoire, au Mali, au Niger, au Rwanda, au Togo et en Zambie [40]. Au Mali, 53 % des cheptels bovins seraient infectés, et ce chiffre s'élèverait à 96 % en périphérie de Dakar au Sénégal [28].

La zoonose affecte de nombreuses autres espèces : 15 à 20 % des camélidés (chameaux et dromadaires) du continent sont contaminés par *Brucella* [30].

Cette forte prévalence africaine de la brucellose animale est à l'origine d'une importante contamination de l'homme, chez qui, la séroprévalence est estimée à 13,1 % en Ouganda, 6,2 % en Tanzanie, 3 % en Égypte et 2,6 % en Éthiopie [41].

- **Au Moyen-Orient :**

L'incidence humaine observée semble supérieure aux valeurs maximales rencontrées en Europe.

En Arabie Saoudite, en Iran, en Turquie et en Irak, elle est d'environ 25 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants ; et s'élèverait à 160/100 000 en Syrie. L'OMS estime qu'au Moyen-Orient, l'incidence réelle est 10 à 25 fois supérieure à l'incidence observée [34].

- **En Europe :**

Le contraste épidémiologique est très marqué d'un territoire à l'autre. Les incidences observées semblent dépendre des politiques sanitaires menées par les différents pays.

Entre 1995 et 2000, la France dénombre 330 cas de brucelloses humaines contre 7584 pour l'Italie, 1799 pour la Grèce, 11102 pour l'Espagne, 4589 pour le Portugal, et zéro pour le Danemark[42]. Soit, pour 100 000 habitants, une incidence annuelle moyenne de : 0,1 cas en France, 2,2 cas en Italie, 2,8 cas en Grèce, 4,6 cas en Espagne et 7,6 cas au Portugal.

### **D-Risque biologique :**

L'inhalation par voie aérienne de dix à cent bactéries brucelliennes peut suffire à déclencher une infection chez un être humain [13, 28, 29]. Ce qui explique en grande partie que les États-Unis assimilent cette bactérie à « un pathogène potentiellement utilisable à des fins de bioterrorisme » [13, 43].

*Brucella* pourrait, de surcroît, être utilisée comme arme dans le cadre d'une guerre bactériologique, classée dans la catégorie B du CDC (*Center for Disease Control and Prevention*, États-Unis).

Des bombes contenant *B. suis* ont d'ailleurs été produites par l'US Air Force en 1955 [13, 14]. L'utilisation de souches résistantes aux antibiotiques pourrait augmenter la dangerosité de telles armes.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'une dissémination par avion de 50 kg de *Brucella* au-dessus d'une ville de 500 000 habitants pourrait contaminer 100 000 personnes et en tuer 500. Le pouvoir infectieux de *Brucella* est l'un des plus élevés « du monde bactérien ». Cependant, « le pouvoir létal » de cette bactérie est beaucoup moins grand que celui de *Bacillus anthracis* ou que celui de *Francisella tularensis* (agents pathogènes respectivement à l'origine de la maladie du charbon et de la tularémie) [13, 28].

L'impact d'une utilisation malveillante de ces bactéries serait toutefois vraisemblablement limité par certains facteurs : une incubation variable de la maladie, un grand nombre de patients exposés pouvant demeurer asymptomatiques, une quasi absence de transmission inter humaine, et l'existence d'un traitement antibiotique efficace [17]

## **E-Immunologie :**

L'infection brucellienne induit à la fois une immunité humorale et cellulaire. L'immunité à médiation cellulaire semble plus importante dans la résistance à l'infection brucellienne, les anticorps circulants contribuent à la protection et sont utiles dans le diagnostic sérologique, surtout lorsque la culture est stérile.

La réponse anticorps initiale de type immunoglobuline M diminue avec l'évolution de la maladie, alors que les immunoglobulines G augmentent, mais des taux significatifs d'immunoglobulines M peuvent persister pendant plusieurs années.

Les anticorps immunoglobulines G diminuent rapidement après la mise sous traitement et sont donc considérés comme marqueurs d'une infection active.

Dans le sérodiagnostic de Wright, l'agglutination peut être due à des immunoglobulines M, à des immunoglobulines G ou aux deux.

L'adjonction de 2-mercaptoéthanol (2-ME test) détruit les anticorps immunoglobulines M à activité agglutinante, ce test ne mesure donc que les anticorps immunoglobuline G. Dans le liquide cérébro-spinal, il peut constituer un test diagnostique et thérapeutique.

Le test de fixation du complément mesure les immunoglobulines M et les immunoglobulines G et le test de Coombs mesure les immunoglobulines M, les immunoglobulines G et les immunoglobulines A.

Les tests *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) détectent de faibles concentrations d'Anticorps antibrucelliens de type immunoglobuline M, immunoglobuline G et immunoglobuline A et constituent dans le liquide cérébro-spinal un test sensible et spécifique de la neurobrucellose.

La détection des anticorps immunoglobulines M et immunoglobulines G par dot-ELISA serait une méthode de dépistage sensible, économique et rapide pour la brucellose, particulièrement dans les zones endémiques.

Le dosage de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) dans le liquide cérébro-spinal a été proposé comme une méthode simple et rapide pour le diagnostic de la neurobrucellose. L'augmentation de l'activité de l'ADA est présente dans d'autres types de

méningites (tuberculeuse, cryptococciques, listérienne et virale) et un dosage de ses deux isoenzymes ADA 1 et ADA 2 dans le liquide cérébro-spinal serait plus utile [1].

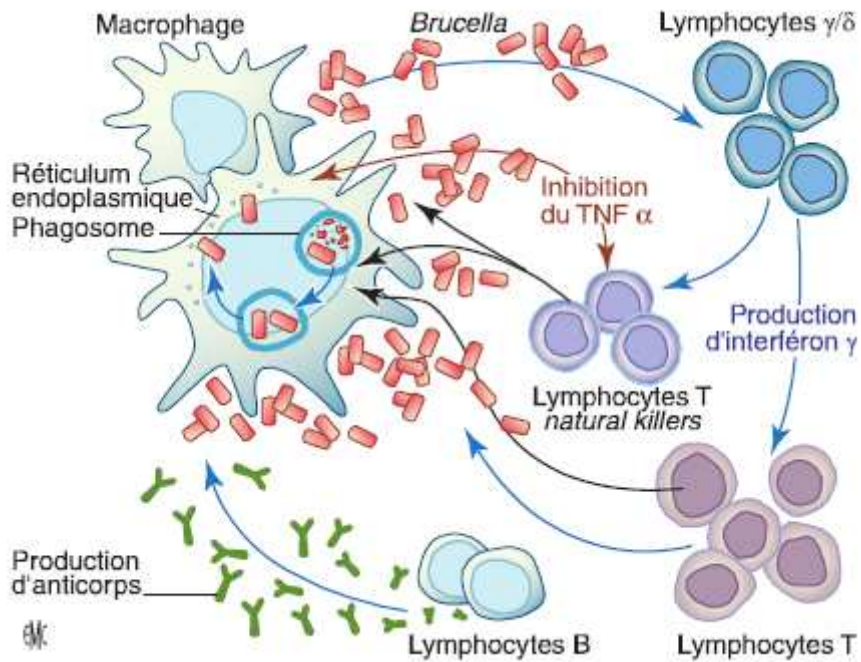
### **F-Physiopathologie :**

La pénétration de la bactérie se fait généralement via les muqueuses orales, du nasopharynx, des conjonctives, par voie génitale et parfois, par des lésions cutanées. Au cours de la période d'incubation, les bactéries migrent par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire où elles se multiplient. Ensuite, ces brucelles se disséminent (par voie lymphatique et par voie sanguine) jusqu'aux organes riches en cellules réticulo-histiocytaires : autres ganglions, foie, rate, moelle osseuse, organes génitaux. Puis, rapidement, le système immunitaire s'active, exerce sa réponse *innée* : les macrophages reconnaissent les *Brucella* et les internalisent [30, 44].

Mais contrairement à la plupart des agents pathogènes, les *Brucella* ne sont pas détruites par les macrophages : elles peuvent y survivre durablement et s'y multiplier. Pour cela, elles sécrètent un facteur empêchant l'apoptose des macrophages infectés. Les brucelles sont donc des bactéries intracellulaires facultatives [13, 14, 30, 44].

Il y a alors constitution de foyers bactériens intracellulaires entourés d'une réaction inflammatoire. Au cours de cette phase, des symptômes cliniques aigus peuvent se manifester, notamment une hyperthermie et des sueurs caractérisant la typique fièvre ondulante sudoroalgique [30, 44].

Après 10 à 15 jours d'évolution, le système immunitaire lance son second assaut : c'est la réponse immunitaire *adaptative*. Les lymphocytes B produisent des anticorps (d'abord des IgM), puis se transforment en plasmocytes sécrétant IgG et IgA. Les lymphocytes T CD4+ sont activés, et les lymphocytes CD8+ détruisent les cellules infectées [44, 45, 46]. Dès lors, cette réponse immunitaire s'oppose au développement de l'infection qui, même en l'absence de traitement, va cliniquement s'apaiser [30].



**Figure 11 :** Schéma résumant la pathogénie de la brucellose et la réponse immunitaire de l'hôte. *Brucella* pénètre dans les macrophages, où elle survit et se multiplie à l'intérieur du réticulum endoplasmique. *Brucella* inhibe le *tumornecrosis factor* (TNF) $\alpha$  et annule ainsi l'effet bactéricide des lymphocytes T *natural killers* (NK) et des macrophages. L'interféron  $\gamma$  induit un effet bactéricide par NK et lymphocytes T. La production d'anticorps par les lymphocytes B joue un rôle moins important dans la réponse immunitaire. Les lymphocytes T (*helper* et *suppresseur*) jouent un rôle majeur. Flèche rouge : effet négatif ; flèche bleue : effet positif ; flèche noire : effet tueur.[1]

Après cette phase, des foyers bactériens peuvent se développer au niveau neurologique, ostéo-articulaire, testiculaire ou hépatique...[13, 33, 40].

Le mécanisme exact par lequel la bactérie atteint le système nerveux est incertain, il peut être dû soit à une action directe des bacilles, des endotoxines et des cytokines, soit à une réaction allergique ou antigénique croisée à l'infection brucellienne. Il semble qu'elle envahit les méninges et entraîne une méningite chronique qui peut être, au début, asymptomatique. Quand l'immunité de l'hôte diminue, *Brucella* prolifère puis envahit les autres structures nerveuses [1].

## **G-Manifestations cliniques :**

Généralement comprise entre deux semaines et trois mois, la durée d'incubation de la brucellose est variable.[29]

Une contamination par *Brucella* peut rester asymptomatique ou pauci symptomatique chez l'humain. Dans de tels cas, le diagnostic ne peut être établi que de façon fortuite : par exemple, au cours d'une enquête sérologique menée après une exposition avérée [13, 44].L'incidence de la « brucellose asymptomatique »est difficile à estimer ; elle varie selon les souches en cause, et semble relativement importante. Quoi qu'il en soit, l'infection par *Brucella* se manifeste fréquemment par des signes cliniques plus ou moins marqués.

La brucellose aiguë se traduit souvent par une fièvre ondulante, parfois accompagnée de sueurs nocturnes abondantes ayant une « odeur d'étable » [12, 29, 44]. Ces symptômes sont majoritairement peu spécifiques, ce qui complique le diagnostic clinique de la brucellose [14].

Chez 10 à 40 % des patients, la brucellose aiguë, infection systémique, évolue vers une brucellose subaiguë, qui se manifeste par une persistance des symptômes cliniques atténués. Cette phase est surtout caractérisée par la possible survenue d'une (ou de plusieurs) complication(s) infectieuse(s) focalisée(s), les plus fréquentes sont neurologiques, ostéo-articulaires, cardiaques, pulmonaires, digestives, urogénitales, cutanées [28].

Lorsque la maladie devient chronique (symptômes qui persistent plus de 6 à12 mois), une « patraquerie brucellienne » peut être observée : le patient se sent physiquement et intellectuellement fatigué, ce qui peut le rendre dépressif [13, 14 ,44]. Cette « patraquerie » post brucellose peut survenir en l'absence de signes cliniques objectifs, sans que le germe soit mis en évidence [28].

Les localisations neurologiques constituent un signe de gravité de la maladie, elles s'observent chez 1,7 à 10 % des patients et peuvent apparaître en dehors d'un contexte fébrile.

La Neurobrucellose peut être primaire (due à une atteinte directe des tissus nerveux) ou secondaire (due à une atteinte initialement systémique telle qu'une atteinte ostéo articulaire et cardiaque)[1].

### ***1-Formes primaires de la neurobrucellose :***

#### **✓ Méningo-encéphalite :**

Elle constitue la moitié des cas de la neurobrucellose [47]. Elle combine, à des degrés variables, des troubles mentaux et une altération des fonctions cognitives. Rarement d'installation aiguë [48], elle est le plus souvent subaiguë ou chronique.

La forme la plus typique se manifeste, après un épisode aigu de brucellose, par une fièvre intermittente irrégulière, des céphalées, une léthargie, des troubles de l'humeur, une irritabilité, une somnolence, pendant quelques jours, suivis par une aggravation des céphalées qui prennent un caractère latéralisé et pulsatile avec photophobie et parfois crises d'épilepsie [49] faisant craindre un syndrome d'hypertension intracrânienne. Une altération des fonctions cognitives allant des troubles de la concentration, du langage ou de la mémoire jusqu'au coma peut survenir. Une hémiparésie, un parkinsonisme [50], une chorée [51], une athétose, une narcolepsie ou une cataplexie sont rares. Un syndrome méningé est habituellement retrouvé. Une arachnoïdite de la base dans la fosse postérieure peut se compliquer d'une hydrocéphalie [47]. Un épyème sous-dural [52] ou un abcès cérébral peuvent également être observés [53].

#### **✓ Neuropathie et radiculopathie périphérique inflammatoire :**

Elle touche les nerfs crâniens et spinaux et constitue 20% des cas de neurobrucellose [47]. Elle est due, dans la plupart des cas, à une inflammation du périnèvre ou de l'axone, rendant compte plus d'une lésion axonale que d'une démyélinisation.

L'atteinte primitive des nerfs crâniens touche essentiellement le nerf auditif [49]. La surdité constitue un important critère pour le diagnostic de la neurobrucellose. Le plus souvent modérée est bilatérale, elle peut être régressive ou permanente. Tous les autres nerfs crâniens peuvent être touchés, en particulier les nerfs oculomoteurs, le trijumeau, le nerf abducens, le nerf facial, la branche motrice du glossopharyngien, le vague, le nerf accessoire, et le nerf hypoglosse. Une mono névrite multiplex peut par ailleurs toucher les nerfs des membres et du tronc ; la prédominance motrice a fait évoquer, dans certaines observations, la maladie de la corne antérieure. Le nerf sciatique et ses branches sont le plus souvent touchés ; une radiculite due à une compression par hernie discale ou par une pathologie osseuse doit être éliminée. L'installation rapide des troubles, l'âge relativement jeune du patient et

l'absence d'onde F sont en faveur du diagnostic de mononévrite multiplex. En cas de doute, le CT-scan, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire ou la myélographie éliminent l'atteinte disco vertébrale.

D'autres nerfs peuvent être atteints : circonflexe, intercostal, radial, système nerveux autonome causant un syndrome de Claude Bernard-Horner, des troubles vaso-moteurs et/ou trophiques[1].

✓ **Syndromes démyélinisant encéphaliques inflammatoires aigus :**

Ils constituent 10% des cas de neurobrucellose[49]. Ils comportent des poussées et des rémissions simulant une encéphalomyélite aigue disséminée (EMAD) ou une sclérose en plaque (SEP), au point que certains auteurs ont évoqué un rôle étiologique de la brucellose dans la SEP. Ils se manifestent par un syndrome pyramidal, des troubles de la sensibilité, une névrite optique rétrobulbaire, une papillite, une ataxie, des signes d'atteintes du tronc cérébral et des troubles cognitifs.

Un tableau clinique associant une névrite optique, une ataxie, une quadri ou para parésie est assez fréquent.[1]

✓ **Œdème papillaire ou papillite isolée :**

Environ 5% des cas de neurobrucellose se limitent à un œdème papillaire ou à une papillite sans autres signes de localisation neurologique. La mesure de la pression intracrânienne peut être élevée dans 25% des cas[54] pouvant faire parfois discuter le diagnostic de cryptococcose méningée.

✓ **Méningomyélite inflammatoire :**

Elle associe des signes méningés, des troubles mentaux, une atteinte des voies longues notamment motrices, et des troubles sphinctériens. Elle constitue environ 5% des cas de neurobrucellose. Elle résulte d'une invasion directe des *Brucella*. Elle doit être distinguée de la myélite secondaire à une arachnoïdite, un granulome du canal spinal, une spondylodiscite brucellienne ou une myélopathie vasculaire ischémique ou hémorragique [1].

### ✓ **Syndromes de la fosse postérieure :**

Ils constituent 5% des cas de la neurobrucellose. Ils comportent un syndrome cérébelleux, une atteinte des fonctions du tronc cérébral et des syndromes nucléaires des nerfs crâniens[55] pouvant toucher les pupilles, l'oculomotricité, la motricité ou la sensibilité faciale, la déglutition, l'élocution ou d'autres fonctions.

Ils se distinguent des névrites crâniennes périphériques par leur association à des signes de « voisinage » ou des voies longues [1].

### ✓ **Syndrome neuropsychiatrique :**

La neurobrucellose peut se présenter sous la forme d'un syndrome neuropsychiatrique isolé dans moins de 5% des cas[47]. Il peut s'agir de troubles du comportement et de l'humeur, d'apathie, de dépression majeure aiguë ou chronique avec tentative de suicide ou de syndrome psychotique.

Ces symptômes sont beaucoup plus rares dans la littérature récente [1].

### ✓ **Manifestations musculaires :**

Si les douleurs musculaires sont fréquentes, les cas documentés de myosite avec granulome brucellien sont rares.

Wasserheit et al. [56] ont rapporté, en 1984, une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale et myoglobulinurie chez un patient infecté par *brucella melintensis*.

### **2-Formes secondaires de la neurobrucellose :**

Elles résultent de l'atteinte brucellienne chronique primitive d'un autre organe.

Elles peuvent être classées en deux catégories :

### ✓ **Myélopathies et radiculopathies compressives :**

Elles sont dues à une atteinte osseuse, articulaire ou des structures molles adjacentes ou des espaces extra-axiaux du système nerveux central.

Les atteintes radiculaires secondaires à la brucellose ostéo articulaire du rachis sont plus fréquentes que toutes les formes primitives de la neurobrucellose. Environ 84% des cas d'ostéomyélite vertébrale brucellienne touchent les vertèbres lombosacrées, 7% les vertèbres cervicales et 9% les vertèbres thoraciques [47].

Dans les formes localisées, les corps vertébraux de L4 et L5 sont les plus touchés, l'infection diffuse au disque intervertébral et aux tissus mous avoisinants, mais épargne généralement le canal spinal et le foramen.

Dans les formes diffuses, une compression médullaire et radiculaire, est possible par hernie discale ou fragmentation discale. Une granulomatose extradurale diffuse vers la dure-mère et les racines nerveuses et comprime la moelle épinière.

La myélo radiculite secondaire à une ostéomyélite ou à une spondylodiscite évolue sur plusieurs mois, voire années. Elle est généralement asymétrique, révélée par un syndrome radiculaire ressemblant à une sciatique, suivi d'une atteinte motrice à type de monoparésie, monoplégie ou paraparésie. L'atteinte sensitive est variable. Un début brutal avec mono- ou paraparésie, niveau sensitif et troubles sphinctériens constitue une urgence chirurgicale nécessitant une décompression de la moelle [1].

#### ✓ **Syndromes cérébro-vasculaires :**

La bactérie provoque une vasculite inflammatoire ou une infection endovasculaire par embolie septique. La vasculite peut être localisée ou diffuse aboutissant à une panartérite[57].

Les manifestations cliniques sont très variées à type de coma, de crises épileptiques partielles ou généralisées, d'une atteinte des voies longues, d'une aphasie, de mouvements anormaux, de troubles mentaux [17].

Quelle que soit la vasculopathie, elle prédispose à la survenue d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'accidents ischémiques constitués (AIC) par mécanisme embolique ou thrombotique.

La progression de la vasculopathie ulcérée aboutit à une invasion bactérienne profonde de la paroi vasculaire et à la formation d'anévrisme mycotique qui peut se rompre et provoquer une hémorragie intracérébrale ou sous-arachnoïdienne.[1]

## **H-Diagnostic positif :**

Il peut être évident chez un patient présentant des signes de brucellose systémique et une symptomatologie neurologique ne pouvant être rattachée à d'autres étiologies. Ailleurs le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et microbiologiques [1].

### *1-Diagnostic non spécifique :*

#### **a-Hématologie :**

La brucellose ne s'accompagne pas d'hyperleucocytose ; il existe plutôt une neutropénie, et parfois une thrombopénie.

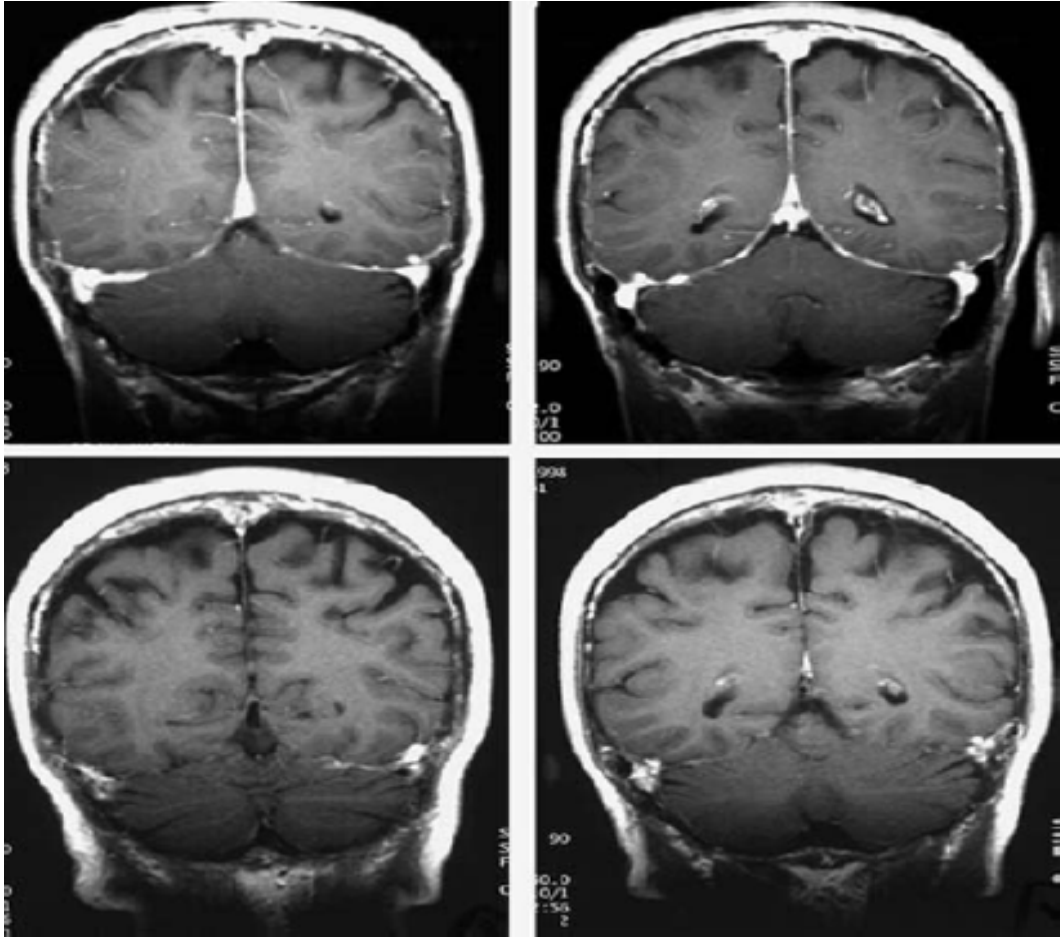
Rarement, les manifestations hématologiques, au premier plan, peuvent mimer une maladie hématologique primitive [1].

La vitesse de sédimentation (VS) peut être normale ou accélérée.

#### **b-Biochimie :**

Un syndrome inflammatoire franc est fréquent avec notamment une élévation de la protéine C réactive sérique (CRP) et peut s'accompagner d'une élévation modérée des transaminases hépatiques [1].

**c-Radiologie :**



**Figure 12 :**Imagerie par résonance magnétique cérébrale : prise de contraste en séquence pondérée T1 avant le traitement (haut) et disparition de la prise de contraste au niveau la dure-mère après traitement (bas) [49].

Le CT-scan cérébral et l'IRM peuvent montrer, à la phase aiguë de la neurobrucellose, des signes de turgescence cérébrale avec des ventricules collabés.

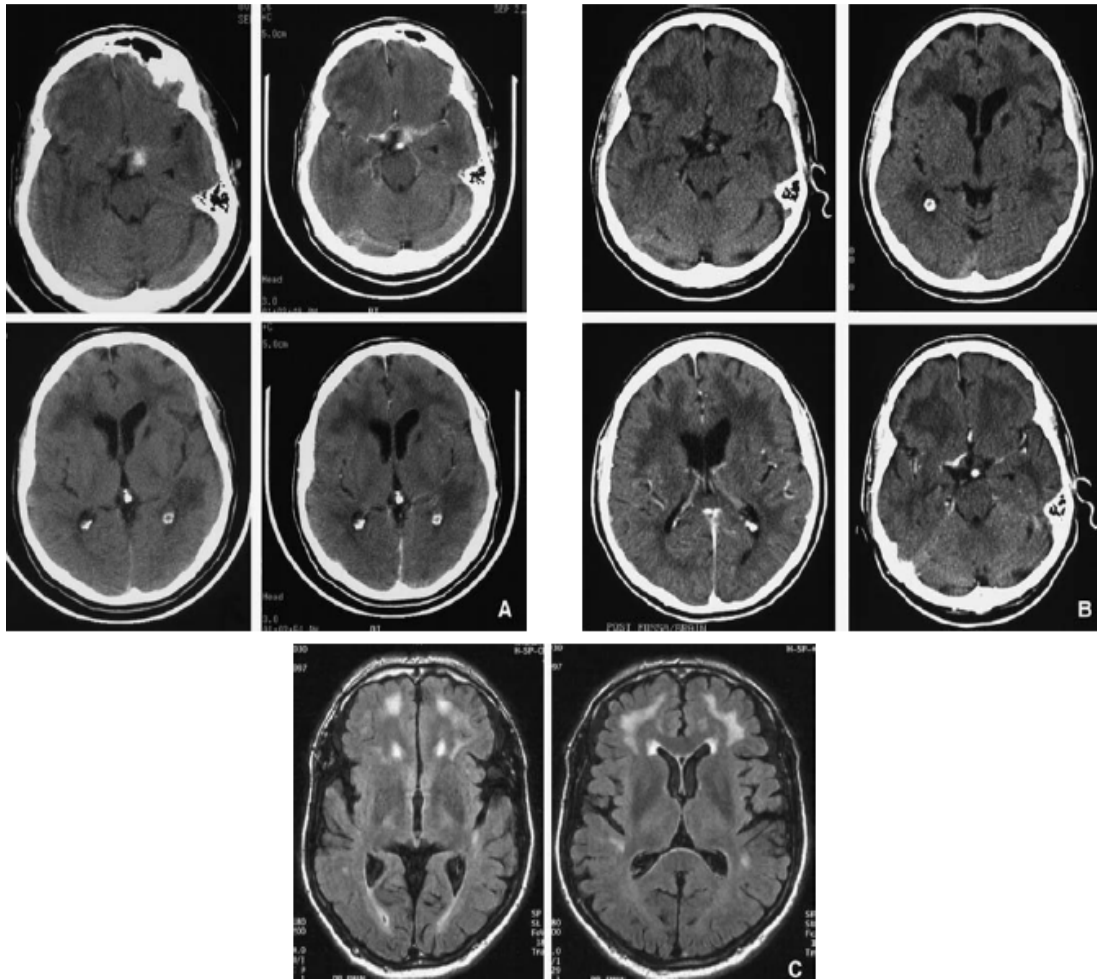
En cas de méningo-encéphalite ou de méningite associée, une prise de contraste peut être notée, notamment au niveau des citernes de la base. A la phase chronique de la maladie, le CT-scan ou l'IRM mettent en évidence selon l'atteinte : une prise de contraste méningée

basale, des signes de saignement péri- ou sous-dural, des images d'abcès[55], d'empyème, d'arachnoïdite, des signes de granulomatose crânien, d'hydrocéphalie obstructive, de lésion pseudo tumorale sellaire ou supra-sellaire, des anomalies diffuses de signal en séquence T1 et T2 de la substance blanche péri ventriculaire ou sous-corticale, des signes d'infarctus ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra parenchymateuse par rupture d'anévrisme mycotique, des signes d'ostéo arthrites notamment du rachis.

L'angiographie cérébrale classique ou l'angiographie par résonance magnétique (ARM) peuvent mettre en évidence des anomalies vasculaires évocatrices de vasculite ou d'anévrisme mycotique artériel [57].

Le CT-scan et l'IRM-ARM de la moelle peuvent retrouver différentes anomalies : signes d'infarctus médullaire, de myélite transverse ou de myélopathie, d'arachnoïdite, de granulome extradural compressif, d'abcès ou granulome péri-dural, de granulomatose des nerfs spinaux, de démyélinisation ou d'inflammation des racines nerveuses.

Le CT-scan associé à la myélographie est une méthode sensible pour l'évaluation des lésions disco vertébrales et des tissus avoisinants et l'extension péri-durale de la brucellose. Ils permettent également de détecter des granulomes ou des fragments osseux ou discaux ou une hernie discale à l'intérieur du canal spinal, une radiculopathie due à une compression d'une racine nerveuse.[1]



**Figure 13 :**

- A.** CT-scan sans, puis avec injection de contraste, montrant un petit hématome subthalamique gauche avec une prise de contraste périvasculaire (gauche) et un infarctus du noyau caudé gauche avec hypodensité périventriculaire diffuse de la substance blanche (droite).
- B.** CT-scan après 4 mois de traitement montrant une disparition de l'hématome et de la prise de contraste périvasculaire et la persistance de l'infarctus du noyau caudé et des anomalies de la substance blanche.
- C.** Imagerie par résonance magnétique en séquence FLAIR montrant un hypersignal étendu périventriculaire de la substance blanche[49].

#### **d-Autres examens non spécifiques :**

##### **✓ Electroencéphalogramme :**

Il doit être pratiqué chez tout patient ayant une brucellose avec des troubles de la conscience ou des crises comitiales. Il met le plus souvent en évidence un ralentissement global, rarement une activité paroxystique diffuse ou focalisée [47].

##### **✓ Electromyogramme :**

L'étude de l'EMG et de la conduction nerveuse met en évidence des anomalies chez les patients présentant une myéloradiculopathie ou une neuropathie périphérique brucellienne.

Il peut s'agir de signes de dénervation, d'allongement de latence de l'onde F et d'un ralentissement modéré de la conduction nerveuse. Les nerfs moteurs sont plus touchés que les nerfs sensitifs [1].

##### **✓ Potentiels évoqués visuels :**

Ils mettent en évidence, en cas de papillite ou de nevrite optique rétrobulbaire, un allongement de la latence de l'onde P100 [1].

##### **✓ Potentiels évoqués auditifs :**

Ils détectent un ralentissement au niveau des voies auditives du tronc cérébral, chez des patients ayant une baisse ou une perte de l'audition, mais aussi chez des patients cliniquement indemnes.

L'enregistrement des PEA ne semble pas être une méthode sensible pour le diagnostic de la brucellose à la phase aiguë [1].

##### **✓ Biopsie :**

Pratiquée au niveau d'une adénopathie ou de la moelle osseuse ou d'autres tissus atteints par la maladie, elle met en évidence des lésions inflammatoire caractéristiques de la brucellose : des cellules épithélioïdes, des cellules géantes de type Langhans, des lymphocytes, des plasmocytes, ainsi que des granulomes non caséux de *brucella melitensis* ou *abortus*, ou caséux de *brucella suis* [1].

## ***2-Diagnostic spécifique :***

### **a-Prélèvements :**

La démarche diagnostique de la brucellose varie en fonction du stade de la maladie. Dans les pays de faible endémie, il est impératif que les prélèvements à visée diagnostique soient accompagnés de renseignements cliniques précisant la suspicion de la maladie, la date de début et la nature des signes cliniques, la notion de voyage en pays d'endémie de brucellose. Il est cependant à noter que les bactériémies survenant au retour d'un voyage en zone d'endémie sont souvent diagnostiquées de façon fortuite.

Les hémocultures sont le prélèvement de choix pour l'isolement des *Brucella*. Si la bactériémie est quasi-continue en période aigüe de la maladie, elle devient ensuite intermittente. Il est donc nécessaire de pratiquer des hémocultures le plus tôt possible et de façon itérative.

Des prélèvements spécifiques peuvent être réalisés pour la culture et les tests de PCR, notamment en cas de localisations secondaires : sang (tube avec EDTA), myéloculture, liquide céphalo-rachidien, ponctions de tissus, ganglion, liquide articulaire, biopsie osseuse, végétation d'endocardite.

Un prélèvement de sérum permet la réalisation des différents tests sérologiques à renouveler 3 à 4 semaines plus tard.

### **b-Méthodes :**

#### **❖ Analyse biochimique du LCR :**

Elle révèle une hyperprotéinorrhachie et parfois une hypoglycocyrrachie ; la chlorurachie est souvent normal [1].

#### **❖ Examen direct :**

Il permet d'évoquer une *Brucella* sur les caractéristiques morphologiques. Les *Brucella* se présentent sous forme ovale caractéristique des coccobacilles. Lors de la coloration de Gram, elles apparaissent roses, et font donc partie des bactéries Gram négatif. Elles mesurent entre 0,6 et 1,5 µm de long pour 0,5 à 0,7 µm de large.

### ❖ **Mise en culture et identification bactérienne :**

Les bactéries du genre *Brucella* sont exigeantes, de croissance lente, nécessitant pour leur primo-isolement l'utilisation de milieux riches (gélose au sang frais, gélose au sang cuit avec facteurs de croissance), incubés à environs 35°C, en atmosphère contenant 5% de CO<sub>2</sub>, pendant 3 à 4 semaines.

Les systèmes automatisés d'hémocultures permettent un isolement de la plupart des souches de *Brucella* en 5 jours, mais une incubation plus longue peut être nécessaire pour certaines souches. Il est donc prudent, en cas de suspicion de Brucellose, d'incuber ces hémocultures 2 semaines.

La sensibilité du diagnostic de Brucellose par hémoculture est estimée à plus de 80% en phase aiguë de la maladie, mais diminue rapidement en phase subaiguë (<50%) et en phase chronique ou en cas d'administration d'une antibiothérapie avant le prélèvement (<10%).

Il faut rappeler l'obligation actuelle d'examiner les cultures bactériennes sous un poste de sécurité microbiologique de type II, seule mesure prophylactique efficace pour éviter les infections aéropartées chez le personnel de laboratoire.

Le genre *Brucella* peut être suspecté sur les critères suivants : coccobacilles à gram négatif, donnant des colonies à catalase positive (à réaliser sous PSM-2), oxydase positive (sauf *Brucella ovis*), à activité uréasique rapide et intense. Les systèmes d'indentification phénotypique ne sont pas adaptés à l'identification des *Brucella*. Ils peuvent entraîner de fausses identifications et exposant les techniciens à des aérosols.

Toutes les souches doivent être envoyées au centre national de référence (CNR) des *Brucella* pour confirmation du diagnostic en respectant la législation existante pour ce micro-organisme de classe 3. Une identification d'espèce et de biovar, voire un génotypage, peuvent être obtenus par méthodes moléculaires.

### ❖ **Techniques moléculaires :**

Les techniques moléculaires sont du ressort du CNR des *Brucella*. Les techniques d'amplification génique diagnostiques ciblent habituellement le gène codant pour une protéine de surface BCSP31, et la séquence d'insertion IS711. Il n'est pas rare qu'une identification du genre *Brucella* soit obtenue de façon inattendue lors de l'identification

moléculaire d'un petit bacille à Gram négatif par amplification et séquençage du gène codant l'ARNr16S.

#### ❖ **Sérologie :**

Les tests sérologiques détectent principalement les anticorps anti-LPS. Aucun de ces tests ne permet un diagnostic de certitude de Brucellose. En effet, il existe de nombreuses réactions sérologiques croisées, en particulier entre *Brucella* et *Yersinia enterocolitica* O : 9. Le western-blot ne permet pas de différencier la réponse anticorps vis-à-vis des antigènes de ces deux bactéries. La pratique de la sérologie de *Yersinia enterocolitica* O : 9 (YOP) de type ELISA permet cependant de détecter spécifiquement les anticorps anti-protéines membranaires de cette espèce.

#### ▪ **Séro-agglutination de Wright (SAW) :**

C'est l'agglutination du sérum du patient en présence d'une suspension standardisée de *B.abortus*. C'est la seule technique pouvant actuellement être standardisée par l'utilisation d'un sérum étalon titré à 1000 UI. La SAW détecte les immunoglobulines de type IgM. Elle est positive précocement, en 2 à 3 semaines, mais peut ensuite devenir négative, surtout en phase chronique de la maladie. Un titre à 160 est actuellement considéré comme le seuil de positivité en zone non endémique.

La SAW peut être faussement négative du fait de la présence d'anticorps bloquants (à rechercher systématiquement par ajout d'un sérum témoin positif à la réaction) ou du fait d'un phénomène de zone (d'où la nécessité de tester d'emblée plusieurs dilutions du sérum). La SAW peut être faussement positive du fait de réactions sérologiques croisées, surtout avec *Yersinia enterocolitica* O : 9, mais aussi avec *Francisella tularensis*, *vibrio cholerae* (souche vaccinale notamment), *E.Coli* 0 :157, *Coxiella burnetii*, et des espèces appartenant aussi à l'ordre des Rhizobiales ou lors de contextes dysimmunitaires.

#### ▪ **Antigène tamponné (EAT) ou test au rose Bengale :**

Cette technique d'agglutination sur lame détecte de façon semi-quantitative (+ à +++) la présence 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%). Elle reste positive plus longtemps que la SAW. Ce test est très utile en zone d'endémie mais présente les mêmes limites que la SAW (réaction croisées) et ne permet pas d'établir un titre sérologique.

▪ **La méthode d'immunofluorescence indirecte et l'ELISA :**

La méthode d'immunofluorescence indirecte n'est pas standardisée. Elle permet cependant de titrer les IgM et les IgG séparément.

Des titres de 80 en IgM et 160 en IgG sont habituellement considérés comme seuils de positivité en zone non endémique, mais ces seuils peuvent varier d'un laboratoire à un autre.

Un profile particulier correspondant à un taux très élevé en IgG et faible ou négatif en IgM s'observe chez les patients présentant une infection chronique à *Brucella* (notamment au cours des brucelloses hépatiques ou spléniques). Comme les autres méthodes, les réactions sérologiques croisées sont à l'origine de faux positifs, en particulier pour *Yersinia enterocolitica* O : 9.

La méthode ELISA est coûteuse et manque également de spécificité. Elle est réservée aux enquêtes séro-épidémiologiques pour lesquelles un grand nombre d'échantillons du sérum sont testés.

**c-Interprétation :**

➤ **Diagnostic formel de brucellose :**

L'isolement d'une souche de *Brucella*, d'une hémoculture, du LCS ou de tout autre prélèvement, est une confirmation formelle du diagnostic de brucellose. La détermination de l'espèce et du biovar est réalisée par le CNR. Son intérêt est diagnostique, épidémiologique (réservoir probable, mode de transmission) et pronostique car *B.melitensis* est responsable des formes les plus graves de brucellose.

➤ **Intérêt du diagnostic sérologique et modalités :**

Le diagnostic sérologique de la brucellose n'a d'intérêt que si la culture n'est pas réalisée ou mis en défaut, par exemple en phase subaiguë ou chronique de la maladie.

Les tests sérologiques doivent être combinés, le plus souvent un EAT et une SAW, en particulier dans les pays où l'incidence de brucellose est faible. En cas de positivité, la confirmation est établie par le CNR des *Brucella*. Il est indispensable d'analyser deux sérums prélevés entre 3 à 4 semaines d'intervalle avant de conclure. L'interprétation des tests sérologiques est toujours difficile et ne peut se faire qu'en fonction du contexte clinique et épidémiologique.

L'EAT et le SAW deviennent habituellement positifs 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques. L'immunofluorescence indirecte détecte des IgM à ce stade, puis des IgG 1 à 2 semaines plus tard. Une sérologie négative n'élimine pas formellement le diagnostic de Brucellose. Il peut s'agir d'un patient prélevé en phase précoce de la maladie, et la répétition des tests 3 à 4 semaines plus tard montre une séroconversion ou une augmentation significative d'un facteur 4 des titres sérologiques. Habituellement, les titres des anticorps atteignent un maximum (jusqu'à 5120 ou plus) 2 à 3 mois après le début des signes cliniques, puis diminuent progressivement. En phase chronique, on peut observer la persistance des IgG spécifique par technique d'immunofluorescence, alors que le SAW est négative. Par ailleurs, certains patients ont une réponse humorale faible voire négative malgré plusieurs semaines d'évolution de la maladie, alors même qu'une souche de *Brucella* est isolée.

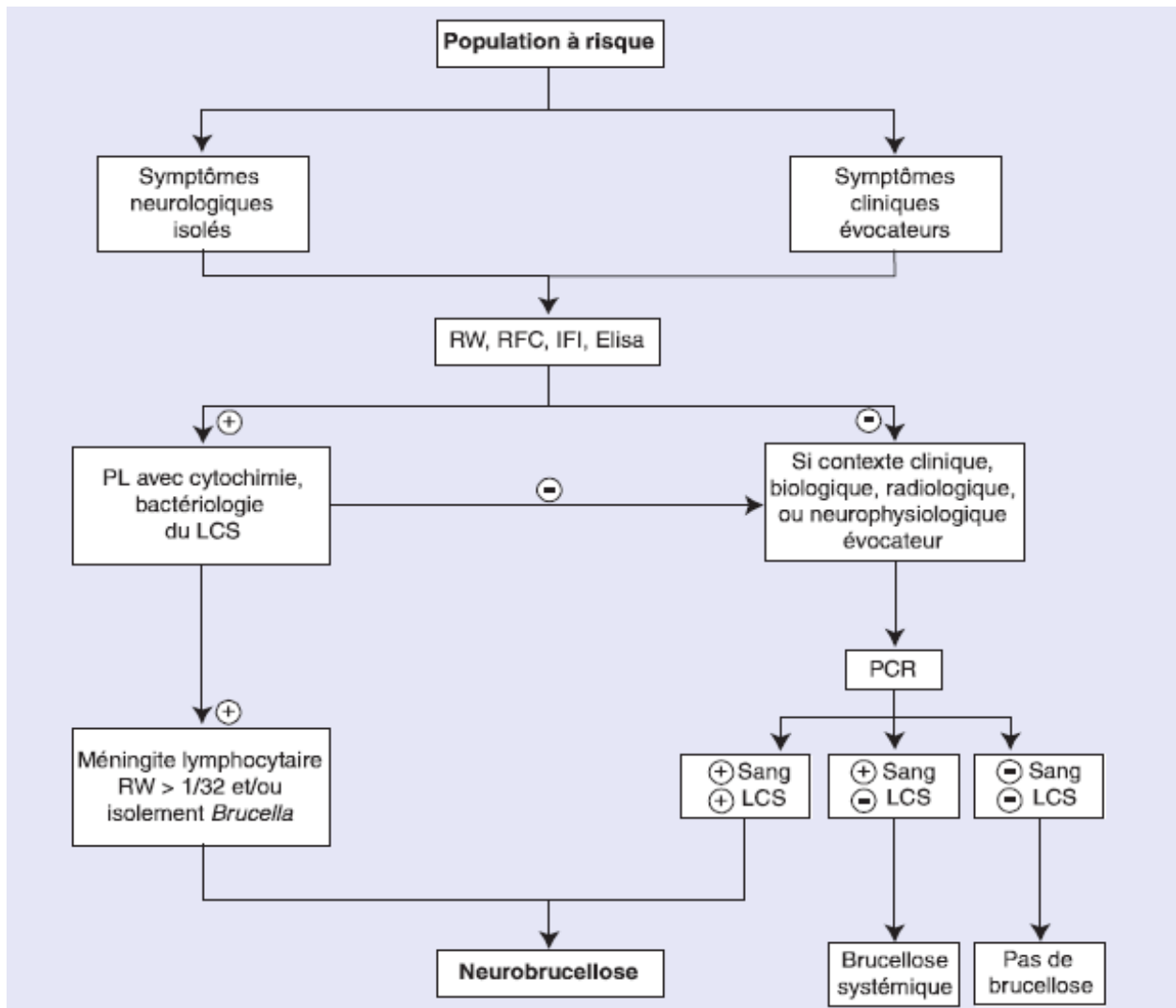
La limite majeure du diagnostic sérologique est son manque de spécificité. Du fait des nombreuses réactions sérologiques croisées et de la possibilité de persistance prolongée des anticorps après infection, la découverte d'un titre sérologique significatif sur un sérum isolé ne suffit pas à confirmer une Brucellose. Une séroconversion ou une multiplication par 4 ou plus des titres sérologique sur deux sérums prélevés à au moins deux semaines d'intervalle est plus spécifique, mais cela n'élimine pas formellement une réaction sérologique croisée en particulier avec *Yersinia enterocolitica* O : 9. La VPP du diagnostic sérologique est très faible en zone non endémique, en particulier en France où le nombre de Yersiniose est supérieure à celui de Brucelloses.

Les tests sérologiques doivent donc toujours être interprétés avec les données cliniques et épidémiologiques.

La notion d'un voyage récent en zone d'endémie ou d'un risque professionnel (technicien de laboratoire) est essentielle, mais la contamination peut parfois remonter à plusieurs mois [58].

Méthode	Brucellose			commentaire
	aiguë	focalisée	chronique	
<b>Culture</b>				
Hémoculture	+++	+	-	Spécificité ~100 % identification de l'espèce et du biovar en cause
Myéloculture	+++	++	-	Intérêt not. Si antibiothérapie préalable
Culture du foyer infectieux	-	++	-	Sensibilité souvent faible
<b>Sérologie</b>				
EAT	+++	+	-	détecte IgG, précoce réactions croisées +++
SAW	+++	+	-	référence OMS détecte IgM + IgG réactions croisées +++
IF / ELISA	++	+++	++	détecte IgM et IgG plus tardif / SAW réactions croisées +++
<b>Amplification génique</b>				
PCR <i>bcs</i> p31	++ (sang, sérum)	++ (pus, tissu)	-	sensible, spécifique [53] identification du genre
PCR IS711	++ (sang, sérum)	++ (pus, tissu)	-	gène multicopies détermination du biovar (AMOS PCR) [63]

**Tableau 4 :**Intérêt de différentes méthodes diagnostiques de la brucellose [1].



**Figure 14 :** Arbre décisionnel. Neurobrucellose. 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* [1].

## **I-Traitement :**

### ***1-Sensibilité de Brucella aux antibiotiques :***

La détermination de la sensibilité des *Brucella* aux antibiotiques nécessite l'utilisation de techniques adaptées aux exigences de croissance de ces bactéries. Elle est réalisée en laboratoire équipé de niveau 3 de sécurité biologique [1].

*In vitro*, les *Brucellas* sont sensibles à plusieurs bêta-lactamines : les pénicillines A, les céphalosporines de troisième génération (notamment la ceftriaxone) et l'imipénème. Les macrolides sont modérément actifs (l'azithromycine est le plus actif d'entre eux). L'activité du cotrimoxazole (=triméthoprim + sulfaméthoxazole) est variable d'une espèce bactérienne à l'autre [13, 14, 28].

Les antibiotiques les plus efficaces sont les aminosides (streptomycine et gentamycine), les tétracyclines (doxycyclines) et la rifampicine. La résistance à l'un de ces trois antibiotiques est rarement observée en clinique. Toutefois, des mutants résistants à la rifampicine sont aisément sélectionnables *in vitro*. Les cyclines et la rifampicine sont généralement efficaces contre les *Brucellas* intracellulaires [13, 30, 44].

Les aminosides ont globalement une faible activité sur les *Brucellas* intracellulaires situés dans les macrophages. Bien qu'inefficace contre la brucellose humaine en monothérapie, les aminosides sont souvent prescrits, du fait de leur grande activité sur les bactéries extracellulaires [28, 30, 44].

### ***2-Mode d'action des différents antibiotiques :***

Les **aminosides** pénètrent la membrane externe des *Brucella* par des pores, puis se fixent à la membrane cytoplasmique de la bactérie, et sont transportés par mécanisme actif jusqu'aux ribosomes. Ils se fixent ensuite sur la sous-unité 30S du ribosome, et provoquent une transcription incorrecte de l'information des codons de l'ARN messager. Il en résulte la formation de protéines anormales, provoquant la mort de la bactérie. Les aminosides ont donc une action bactéricide [28, 45].

Les **tétracyclines** inhibent la croissance de la bactérie et ont donc une action bactériostatique. Elles pénètrent la bactérie par un mécanisme semblable à celui des

aminosides, et se fixent également sur la sous-unité 30S du ribosome. Une fois fixées, elles empêchent la liaison de l'ARN transfert à l'ARN messager, et perturbent donc la synthèse protéique, nécessaire à la croissance de la bactérie [28, 45].

La **rifampicine** a un caractère lipophile, traverse facilement les membranes cellulaires, et peu diffuser dans la quasi-totalité des tissus du corps humain. Elle se fixe sur l'ARN polymérase, et bloque la transcription de l'ADN en ARN. En l'absence d'ARN, la bactérie ne peut plus synthétiser de protéines et meurt (action bactéricide). Il suffit d'une seule mutation d'acide aminé de l'ARN polymérase pour que la rifampicine perde son activité antibiotique ; ce qui explique que des phénomènes de résistance soient parfois observés [28, 59].

Les **sulfamides antibactériens** (sulfaméthoxazole) ont une action bactériostatique axée sur le blocage de la synthèse de l'acide folique (précurseur des bases azotées composant de l'ADN et l'ARN). Les sulfamides inhibent la dihydrofolate-synthétase, une des enzymes nécessaires à la synthèse de l'acide folique.

Les **diaminopyrimidines** (triméthoprime) inhibent la dihydrofolate-réductase, un autre enzyme nécessaire à la synthèse de l'acide folique.

L'association de sulfaméthoxazole et triméthoprime (nommée cotrimoxazole) a un effet synergique et un pouvoir bactéricide [28, 45].

### ***3-Traitement de la neurobrucellose :***

Le choix de l'antibiothérapie doit porter sur l'association de molécules ayant une bonne pénétration intracellulaire au niveau des différents sites systémiques et dans le système nerveux central.

Ce traitement doit être précoce et comporter deux à trois antibiotiques synergiques et spécifiques.

La durée de l'antibiothérapie doit être supérieure à 3 mois. Elle est poursuivie jusqu'à 6 mois, voire même 2 ans si le LCR reste perturbé.

Le traitement optimal de la neurobrucellose reste à établir. L'association d'antibiotiques contenant la rifampicine et une fluoroquinolone est préconisée au cours de la neurobrucellose du fait de leur bonne pénétration intracérébrale, mais sans qu'une supériorité clinique réelle ait été démontrée.

Les antibiotiques utilisés par voie orale sont :

- La rifampicine à la dose de 20mg/kg/j chez l'enfant et de 600 à 1200 mg/j chez l'adulte, en deux prises, 1 heure avant ou 2 heures après les repas ;
- Le triméthoprime-sulfaméthoxazole à la dose de 20mg/kg/j chez l'enfant et de 960 mg/j chez l'adulte en deux prises.

Les aminosides (streptomycine : 0.5-1g en intramusculaire pendant les 6 premières semaines) ou les tétracyclines (doxycyclines : 100 à 200 mg/j pendant 3 mois) ont été proposés en association avec les deux premiers, mais leur pénétration dans le liquide cébrospinal serait faible.

La dexaméthasone pendant une brève durée peut être prescrite en cas d'hypertension intracrânienne, d'œdème papillaire isolé ou d'arachnoïdite.

Une chirurgie décompressive ou un drainage d'abcès peuvent être indiqués en fonction de la forme clinique de la neurobrucellose, associée au traitement médical [1].

Antibiotiques	Dose	Combinés à	
		en bithérapie	en trithérapie
Rifampicine	600 à 1 200 mg/j en deux prises × 3 mois minimum	+ doxycycline (ou ofloxacine ou ciprofloxacine)	+ doxycycline + streptomycine (ou triméthoprime)
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	960 mg/j en deux prises × 3 mois minimum	+ doxycycline (ou rifampicine ou streptomycine)	+ doxycycline + streptomycine (ou rifampicine)
Doxycycline	100 à 200 mg/j en une prise × 3 mois minimum	+ streptomycine (ou rifampicine ou gentamicine ou ciprofloxacine)	+ streptomycine + rifampicine (ou triméthoprime) Ou bien + rifampicine + triméthoprime
Streptomycine	15 mg/kg en intramusculaire × 6 semaines	+ doxycycline	+ doxycycline + rifampicine (ou triméthoprime)
Ofloxacine	400 mg/j en deux prises × 3 mois minimum	+ rifampicine	-
Ciprofloxacine	500 mg/j en deux prises × 3 mois minimum	+ doxycycline (ou rifampicine)	-

**Tableau 5 :** Antibiotiques utilisés dans le traitement de la neurobrucellose[1].

#### **4-Précautions d'emploi, interactions et contre-indications :**

Un patient prenant de la **doxycycline** doit éviter de s'allonger dans l'heure suivant la prise, afin de limiter le risque d'ulcération œsophagienne. La doxycycline est fréquemment photo-sensibilisante. Elle provoque une coloration des dents et une hypoplasie de l'émail chez les jeunes enfants. Son association aux rétinoïdes est contre-indiquée. Cette molécule est contre-indiquée chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 8 ans et chez des personnes souffrant d'hypertension intra crânienne [60].

La **rifampicine** une résorption digestive presque totale, qui est toutefois réduite par les aliments. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, elle doit donc être prise de préférence à jeun. La rifampicine colore les urines, ainsi que les larmes. Elle peut être hépatotoxique, d'où la nécessité d'une surveillance hépatique lors du traitement. Son association aux contraceptifs oraux, aux antis protéases ou à l'atovaquone est contre indiquée [60].

Le **cotrimoxazole** est une combinaison de deux molécules (sulfaméthoxazole et triméthoprime) ayant une bonne résorption digestive. Il peut induire des troubles hématologiques, principalement des neutropénies. Son utilisation sur une période prolongée doit s'accompagner d'une surveillance de la NFS. Chez 1 à 8% des patients, le sulfaméthoxazole (classe des sulfamides) peut induire des réactions allergiques. Les sulfamides sont également photo-sensibilisants. L'association de ce médicament avec le méthotrexate est contre indiquée. Le cotrimoxazole peut interagir avec les sulfamides hypoglycémisants. En l'absence d'alternative, le cotrimoxazole est à utiliser avec précaution chez la femme enceinte, particulièrement lors du premier trimestre de la grossesse (surveillance échographique avant 10 semaines d'aménorrhée ; suppléments en acide folique) [60, 61].

Les **aminosides** (gentamycine, streptomycine) sont administrés presque exclusivement par voie injectable, car leur résorption *per os* est très faible. Les administrations répétées par voie injectable peuvent être « lourdes à vivre » pour un patient. Ils peuvent être ototoxiques, en particulier lors d'un traitement chronique ou prolongé. Les aminosides peuvent être néphrotoxiques. Leur posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale [60].

Il ne doit pas être oublié que d'une manière générale, les antibiotiques détruisent la flore bactérienne intestinale, productrice de vitamine K, ce qui peut déséquilibrer l'INR chez les patients traités par les anticoagulants appartenant à la famille de l'antivitamine K (AVK) [60].

### **J-Prophylaxie :**

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, principalement bovins, ovins et caprins. Ce contrôle est à la fois médical (vaccination) et sanitaire (dépistage et abattage des animaux infectés)[28].

La prophylaxie vaccinale repose sur l'utilisation de vaccins vivant atténués : *B.abortus* souche S19 ou souche RB51 pour la vaccination des bovins, *B.melitensis* souche Rev1 pour la vaccination des ovins et caprins [17].

En France, la vaccination a été rendue obligatoire en 1975 pour les bovins, en 1977 pour les caprins et en 1981 pour les ovins. La poursuite du dépistage après la vaccination est nécessaire, car dans une faible proportion, des animaux vaccinés peuvent, par la suite, devenir infectés. Or, un animal vacciné produit des anticorps semblables aux anticorps produits par un animal infecté, si bien que le vaccin a l'inconvénient de fausser certains tests de dépistage sérologique, « de créer de nombreux faux positifs ».

Etant donné que la vaccination perturbe fortement le dépistage des animaux contaminés, *le fait d'arrêter la vaccination* permet une identification et une éradication plus rapides des sources infectieuses restantes.

C'est pourquoi, en 1984, les autorités sanitaires françaises décident de passer de l'obligation vaccinale à l'interdiction vaccinale des bovins. Dès lors, la lutte contre la brucellose ne repose plus que sur la surveillance clinique et sérologique des cheptels.

La prophylaxie sanitaire repose sur une surveillance clinique portant sur des symptômes évocateurs rapportés par les éleveurs et les vétérinaires qui jouent un rôle prophylactique crucial. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : l'avortement chez les femelles; et dans une moindre mesure, l'orchite chez les mâles et l'arthrite chronique. Il repose

également sur surveillance sérologique programmée afin de détecter le plus précocement possible tout nouveau foyer de brucellose.

Au **Maroc**, les grands axes du programme de contrôle et de lutte contre la brucellose sont définis comme suit :

- **Dépistage des élevages**
- **Marquage et abattage** des bovins reconnus atteints de brucellose ;
- **Désinfection des exploitations** infectées selon les procédures prévues ;
- **Indemnisation** des éleveurs touchés ;
- **Vaccination des bovins** (vêles et femelles adultes), lorsque cette mesure est décidée par l'ONSSA ;
- **Dépistage régulier** de la maladie chez les autres animaux jusqu'à assainissement de l'exploitation ;
- Mise en place et respect des **règles de biosécurité au niveau des élevages** (rotoluves à l'entrée de l'exploitation, pédiluves au niveau des bâtiments, hygiène du personnel, restriction des visites, précautions à l'achat de nouveaux animaux, etc.)[62].

La brucellose peut être reconnue comme maladie professionnelle chez les éleveurs, les agriculteurs, les vétérinaires, les travailleurs des abattoirs et les personnels des laboratoires réalisant la culture de ce pathogène [14].

La prévention de la brucellose chez les personnes au contact direct d'animaux potentiellement infectés nécessite des mesures spécifiques de protection évitant la contamination par voie respiratoire, cutanée ou conjonctivale.

En cas d'exposition avérée à *Brucella*, l'administration prophylactique de doxycycline (200mg/j) associé à la rifampicine (600mg/j) pendant au moins trois semaines a été recommandée récemment.

Le cotrimoxazole (160/800mg 2 fois/jours de triméthoprime/sulfaméthoxazole) est préconisé pendant trois semaines chez la femme enceinte. Dans tous les cas, un suivi sérologique prolongé (trois mois minimum) est recommandé.

Il n'existe pas à ce jour de vaccin efficace et bien toléré chez l'homme et l'utilisation de vaccins animaux peut induire une brucellose liée à la souche vaccinale. Les approches

vaccinales modernes, notamment des vaccins peptidiques ou à ADN, permettent d'espérer le développement prochain de nouveaux vaccins efficaces chez l'homme [1].



# **PARTIE PRATIQUE**



## **A-OBSERVATION :**

Il s'agit d'un jeune patient âgé de 17 ans, habitant Laâyoune au sud du Maroc et sans antécédents pathologiques notables, hospitalisé pour des céphalées intenses avec hypoacousie progressive.

Le début de la symptomatologie remonte à Février 2016 par l'installation des céphalées en casques intenses avec vomissements en jet sans crises épileptiques, associé à une hypoacousie progressive, sans déficit sensitivomoteur ni troubles de l'équilibre. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 39°C. L'interrogatoire a noté la notion de consommation de lait cru.

Le patient a été admis aux urgences en Novembre 2016 et son examen clinique a trouvé un patient altéré sur le plan général, bien orienté dans le temps et dans l'espace avec une nuque raide, il tient le barré aux membres supérieurs et le Mingazinni aux membres inférieurs, la force musculaire est de 5/5 aux quatre membres, les réflexes ostéo tendineux sont présents au niveau des membres supérieurs et vifs diffus poly cinétiques au niveau des membres inférieurs, signe de Babinski bilatérale, pas de troubles de la sensibilité superficielle ni profonde, pas de niveau sensitif, pas de troubles de coordination, fonctions supérieures conservés.

Une ponction lombaire a été réalisée, de même qu'un bilan de débrouillage fait d'une NFS qui a objectivé une anémie à 10,4 g/dl et d'un ionogramme sanguin qui était sans particularité.

L'IRM cérébro-médullaire a montré une leptoméningite du tronc cérébral, du cône médullaire et de la fosse cérébrale postérieure. L'electroencéphalogramme a objectivé une souffrance hémisphérique gauche avec enregistrement de pointes lentes en temporal gauche.

Les résultats de l'examen bactériologique du LCR sont comme suit : un liquide jaune citrin avec une réaction cellulaire estimée à 90 éléments/mm<sup>3</sup> (56% PNN, 44% Lymphocytes), une hyperprotéinorachie à 4,11 g/L et une hypoglycocrachie à 0.11 g/L.

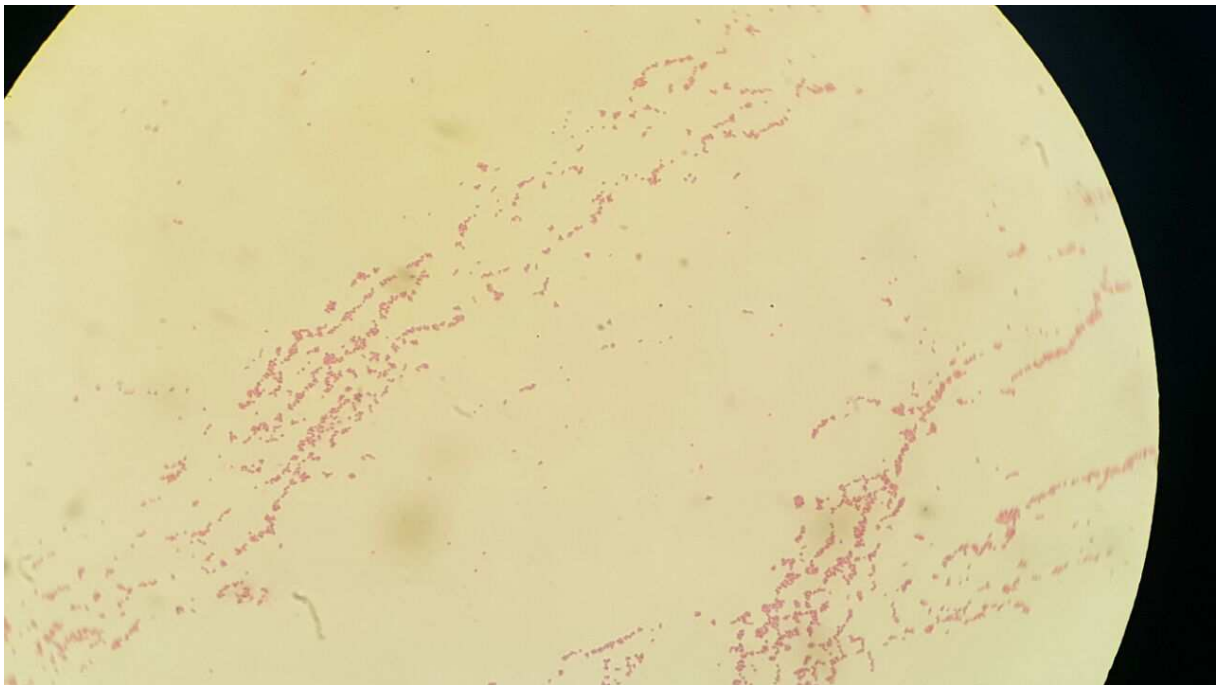
L'examen direct après coloration de Gram trouvait une flore bactérienne faite de bacilles à Gram négatif. L'enrichissement sur flacon aérobie s'est positif alors que l'enrichissement sur flacon anaérobie était négatif. La culture en anaérobiose sur gélose au sang frais à partir de l'enrichissement positif a objectivé des colonies lisses, translucides, non

hémolytiques. Le Gram réalisé à partir de la culture trouvait toujours des petits bacilles à Gram négatif. Il s'agit de bacilles catalase positif, oxydase positif et qui possèdent une uréase rapide. Selon le contexte épidémiologique on conclue qu'il s'agit du genre *Brucella*. La souche a ensuite été adressée au laboratoire spécifique pour complément d'identification.

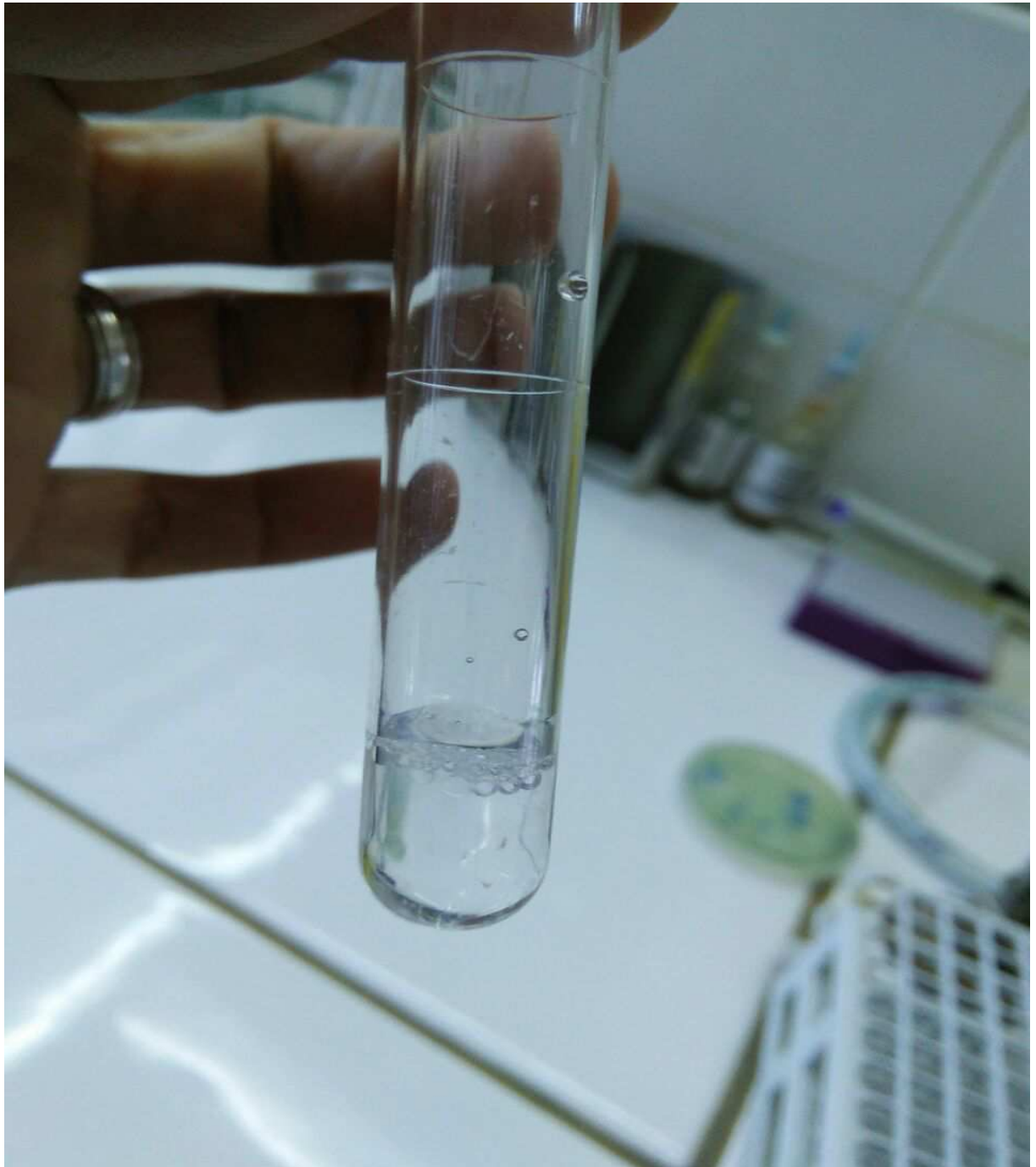
La sérologie de Wright dans le sang était positive à 1/640 pour *Brucella*.

Une recherche de localisations secondaires a été faite, c'est ainsi qu'une échographie transthoracique et transoesophagienne a été réalisée à la recherche d'endocardite et qui revendu normal, l'examen ophtalmologique était sans anomalies notables.

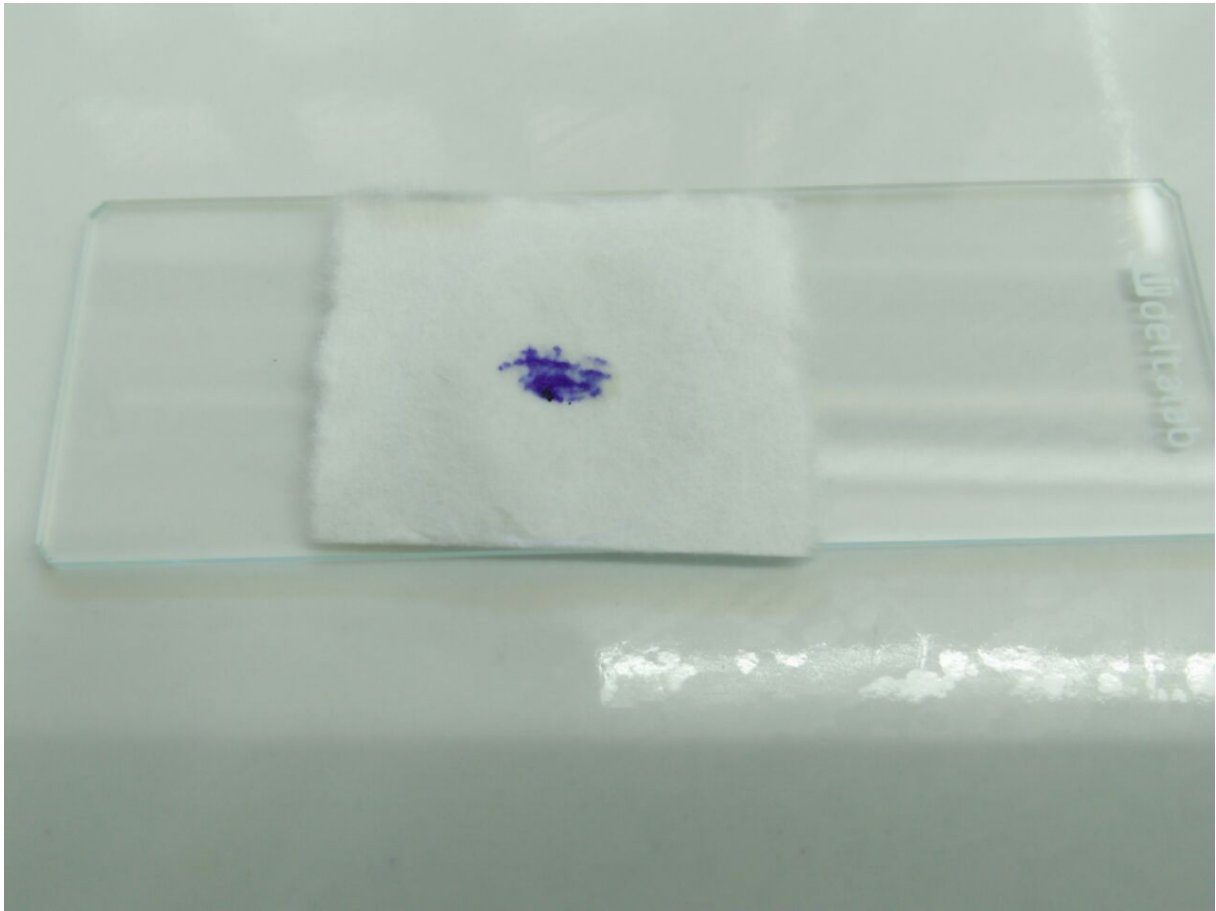
Le patient a été mis sous Rifampicine 900 mg/j, Doxycycline 200 mg/j, Oedes 20mg/j. L'évolution a été marquée par une nette amélioration sur le plan clinique et biologique



**Figure 15 :** Examen direct après coloration de gram à partir de la culture : petits bacilles à gram négatif [63]



**Figure 16** : Catalase positif [63]



**Figure 17 :** Oxydase positive [63].



**Figure 18 :** Uréase rapide positive [63].

## **B-DISCUSSION :**

Nous allons comparer notre cas avec ceux publiés dans la littérature sur plusieurs plans.

### **1-Répartition entre l'âge et le sexe :**

La brucellose est une zoonose majeure fréquente dans le monde, touchant plus de 500000 cas par an.

Tous les groupes d'âge sont concernés mais il existe une prédominance de cas chez les adultes jeunes de sexe masculin.

Dans une étude en Turquie sur 48 cas entre 2002 et 2005, l'âge médian était 42 ans (13-77 ans), 67% des hommes [8].

Dans une autre étude en Tunisie sur 13 cas entre 1997-2013, l'âge médian était 31,6 ans (20-72 ans), 69% des hommes [64].

La prédominance masculine peut être due au contact direct avec les animaux infectés surtout chez les agriculteurs, les bergers, les bouchers, les éleveurs et les employés d'abattoir vu que ce sont des métiers qui sont surtout occupés par les hommes.

L'infection semble rare chez l'enfant mais décrite dans une étude en Tunisie entre 2005 et 2009 [65]. L'explication la plus vraisemblable est l'absence de contact directe avec les animaux infectés.

Notre cas est compatible avec les données de la littérature.

### **2-Mode de contamination :**

La transmission de *Brucella* à l'homme se fait principalement par contact direct avec le bétail, en général par voie cutanéomuqueuse ou indirectement par voie digestive ; la contamination est alors liée aux habitudes alimentaires (lait cru, fromage frais, crème non pasteurisée). La contamination interhumaine est exceptionnelle [17].

Dans une étude de 184 cas faite chez les professionnels des abattoirs de la région du Grand Casablanca en 2014, un seul cas séropositif pour la brucellose. L'activité du patient au sein de l'abattoir le met quotidiennement en contact avec les bovins et ovins, ainsi qu'avec leurs viscères et les produits d'avortements. Le contact avec le sang et les sécrétions génitales se fait par la peau, le risque de projection dans l'œil ou la bouche est également présent. En

dehors de l'abattoir, la transmission se fait non pas par la consommation de viandes mal cuites, mais par l'intermédiaire d'ingestion des dérivés de lait non pasteurisé (beurre, leben)[6].

	Cas	Mode de contamination
Tunisie 2009[66]	45	28 cas : ingestion de lait ou de produits laitiers non pasteurisés
		15 cas : éleveurs du bétail avec notion d'avortement dans le chaptel
		2 cas : personnel de laboratoire
Tunisie 2016[64]	13	10 cas : consommation de produits laitiers non pasteurisés
		3 cas : contact direct (pénétration cutanée de la bactérie)
Turquie 2012 [8]	48	42 cas : consommation de fromage dérivé de produits laitiers non pasteurisés.
Notre cas		Consommation de lait non pasteurisé

**Tableau 6 :** Les modes de contamination de la brucellose.

Devant ces cas de revue de la littérature on peut conclure que le mode transmission le plus fréquent est la consommation de produits laitiers non pasteurisés.

Notre cas répond aux données de la littérature, ce qui peut être expliqué par nos habitudes alimentaires d'ingestion de fromage et de lait crus non pasteurisés, mais aussi à certaines pratiques artisanales de fabrication.

### **3-Agent pathogène :**

Nos souches avaient les caractères morphologiques, biochimiques et cultureux classiques de *Brucella* : petits coccobacilles à gram négatif, catalase positif, oxydase positif, uréase rapide.

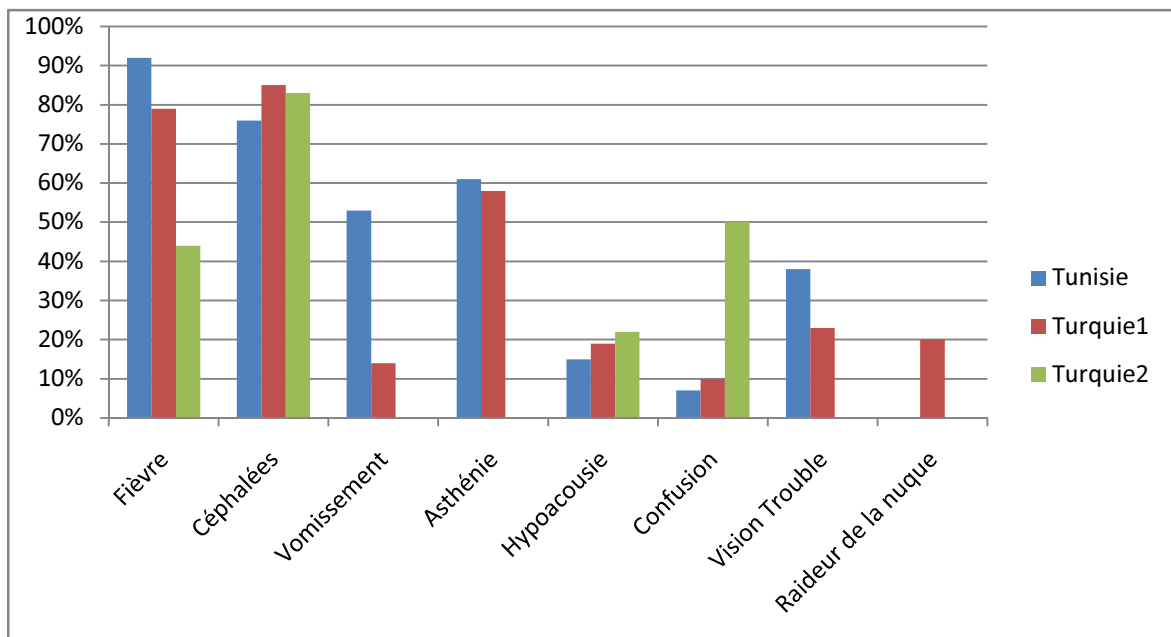
*Brucella melitensis*, *Brucella suis* et *Brucella abortus* sont les espèces le plus souvent en cause de pathologie humaine ; *Brucella melitensis* étant responsable des infections les plus graves[1].

#### 4-Clinique :

La neurobrucellose est une infection fréquente dans le bassin méditerranéen mais elle est sous diagnostiquée à cause de son polymorphisme clinique. Son principal diagnostic différentiel dans notre contexte est la tuberculose.

La figure 19 compare les signes cliniques de 3 séries :

- ✓ La première est une étude en Tunisie [64] sur 13 cas entre 1997 et 2013 ;
- ✓ La deuxième est une étude en Turquie [75] 2002 et 2008 ;
- ✓ La troisième est une étude en Turquie [8]aussi sur 48 cas entre 2002 et 2005.



**Figure 19** : Manifestations clinique de la brucellose.

Les symptômes les plus fréquents sont :

- Fièvre
- Céphalées
- Asthénie
- Vomissements
- Confusion

Dans notre cas clinique, le patient présentait :

- Une fièvre
- Des céphalées
- Des vomissements
- Une hypoacousie
- Une asthénie
- Une raideur de la nuque

Les manifestations cliniques de la brucellose sont peu spécifiques. Elles peuvent survenir sur un mode aigu, ou être plus insidieuses. Son évolution spontanée se caractérise surtout par la possibilité de survenue de localisations secondaires qui font la gravité de la maladie [3]. La neurobrucellose est la deuxième présentation la plus fréquente de la maladie après l'atteinte osseuse et articulaire [64]. Il peut s'agir de méningite, de méningo-encéphalite aiguë ou chronique, d'hypertension intracrânienne, de méningomyélite, de compression médullaire par spondylodiscite, de syndrome cérébro-vasculaire, d'atteinte de nerfs crâniens ou de polyradiculonévrite [3].

La méningo-encéphalite est la présentation la plus fréquente de la neurobrucellose[64]. Ce qui est le cas chez notre patient.

L'hypoacousie neurosensorielle semble être un signe fréquent de la méningo-encéphalite brucellienne chronique (19 cas d'hypoacousie dans la série de 23cas d'Al-Sous et al)[49]. Le tropisme particulier de cette maladie pour les voies auditives est confirmé par plusieurs publications [67][68][69]. Yacub et al. avaient même trouvé des anomalies des potentiels évoqués auditifs chez leur huit patients atteints de méningite brucellienne. [70]

Une étude faite en Tunisie en 2016 à propos d'un mode de révélation atypique de la neurobrucellose par les manifestations psychiatriques ainsi que par une complication assez rare qui est la thrombose veineuse cérébrale[71].

### **5-Le diagnostic :**

Le diagnostic de la neurobrucellose est souvent retardé de 2 à 12 mois après les premiers symptômes, et il repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques.

Les critères nécessaires pour établir le diagnostic d'une neurobrucellose englobent :

- Des critères épidémiologiques (exposition professionnelle),
- Des critères cliniques (présence de signes cliniques neurologiques),
- Des critères biologiques (des anomalies du LCR avec prédominance lymphocytaire et hyperprotéinorrhachie, la mise en évidence du germe au niveau du LCR après culture ou sérologie brucellienne positive),
- Une réponse favorable au traitement[71].

Dans notre cas, tous les critères suscités sont présents.

Les anomalies en imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central le plus souvent observées dans la neurobrucellose sont de 3 types :

- ✓ Lésions inflammatoires
- ✓ Anomalies de signal de la substance blanche
- ✓ Lésions vasculaires ischémiques [3].

L'IRM de notre patient avait montré une leptoméningite du tronc cérébral, du cône médullaire et de la fosse cérébrale postérieure.

Dans une étude faite en Turquie en 2012, 8/13 patients avaient de telles anomalies de prise de contraste leptoméningée [64].

Sur le plan biologique, des anomalies de la formule biochimique du LCR ont été rapportées par les études de série de cas de neurobrucellose avec surtout une hyperprotéinorrhachie et une hypoglycorrhachie et qui représentent pour certains des critères de diagnostic positif de la maladie [1]. Ce qui est le cas de notre observation.

L'isolement des *Brucella* en culture est la technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose [17]. *Brucella* est souvent isolée du sang (hémoculture) [1] et plus rarement du LCR (dans 30 à 50% des cas) [17].

Dans une étude faite en Turquie en 2014, on a isolé *Brucella* à partir du LCR chez 7/48 des patients [8]. Une autre étude faite en Tunisie en 2014 sur 15 cas, *Brucella* était isolée à partir du LCR chez 5 patients [72].

Chez notre malade, *Brucella* fut isolée également du LCR.

Les méthodes sérologiques sont nombreuses. La technique de séroagglutination de Wright est la première technique sérologique décrite, et demeure la référence préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé du fait de sa standardisation. Les autres techniques sérologiques développées incluent notamment la technique d'agglutination sur lame ou l'épreuve de l'antigène tamponnée, la réaction de fixation du complément, la technique d'immunofluorescence indirecte, et les tests Elisa. Quel que soit le test sérologique, des réactions croisées sont observées avec des infections par *Yersinia enterocolitica* O9, *Vibrio cholerae* et *Francisella tularensis*. [3]

Chez notre patient, la sérologie de Wright était positive à 1/640.

## **6-Le traitement :**

Il n'y a pas de consensus sur le choix de l'antibiotique, la dose et la durée de traitement de la neurobrucellose [8]. Les rapports récents recommandent l'utilisation d'un protocole combinant trois ou quatre antibiotiques [73].

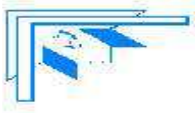
Le traitement de la neurobrucellose doit être précoce, basé sur des antibiotiques ayant une bonne diffusion à travers la barrière hémato encéphalique et en intracellulaire [17]. La résistance aux antibiotiques de *Brucella* est rare. Aucune souche isolée n'était résistante à la rifampicine alors que des souches de sensibilité diminuée à l'association triméthoprime-sulfométhoxazole ont été décrites par Turkmani et al. [74].

Les antibiotiques les plus actifs sont les aminosides, les tétracyclines, la rifampicine et les fluoroquinolones. L'association d'au moins deux antibiotiques est la règle pendant une durée minimum de 3 mois [17]. Les rechutes sont rares, surviennent généralement dans la première année du traitement et elles sont dues à une mauvaise observance du traitement [74].

Si le LCR est encore anormal, les patients doivent continuer à recevoir une telle association jusqu'à 6 mois de traitement, voir 2 ans. L'association la plus utilisée est Rifampicine/Doxycycline[64].

En ce qui concerne notre patient, il a été mis sous Rifampicine/Doxycycline avec l'oméprazole vu le risque d'ulcération œsophagienne que présente la doxycycline.

On note que l'évolution était favorable que ce soit sur le plan clinique ou biologique.



## CONCLUSION



La brucellose est une zoonose ubiquitaire la plus répandue dans le monde, l'atteinte neurologique représente 1,7 à 10% des cas.

C'est une maladie à déclaration obligatoire reconnue comme maladie professionnelle pour les individus au contact de ruminants infectés ainsi que pour les personnels de laboratoire.

La transmission à l'homme se fait principalement par contact direct avec le bétail ou indirectement par voie digestive.

Le spectre clinique de la neurobrucellose étant très hétérogène, la maladie peut facilement être confondue avec beaucoup d'autres maladies neurologiques, neurochirurgicales, voire psychiatriques.

La diversité clinique et les complications engendrées par la brucellose rendent son diagnostic clinique difficile.

La brucellose pose un problème de santé publique dans les pays à niveau socioéconomique bas. Les antibiotiques restent encore actifs, mais on n'est pas à l'abri d'une émergence du fait de l'utilisation de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose et comme alternative thérapeutiques dans de nombreuses pathologies.

Le meilleur traitement actuel de la brucellose humaine reste la prévention de la brucellose animale à un niveau primaire, au niveau de la sphère agricole et vétérinaire, par l'éducation des personnes utilisant et commercialisant les produits laitiers ; mais l'éradication de cette maladie n'est pas aisée du fait de ses multiples facettes sociales et économiques.



# RESUMES



## **RESUME**

**Titre :** Neurobrucellose à propos d'un cas et revue de la littérature

**Auteur :** Yousra MEHDI

**Mots-clés :** Brucella – Neurobrucellose – Zoonose – Bactériologie

### **Introduction :**

La brucellose est une zoonose ubiquitaire la plus répandue dans le monde, elle est due à des bactéries du genre *Brucella*.

*Brucella* est une bactérie aérobie à gram négatif, l'atteinte neurologique représente 1,7 à 10% des cas. Le diagnostic est difficile du fait de la diversité clinique et les complications engendrées par la brucellose.

Le présent travail fait le point sur cette pathologie habituellement sous diagnostiquée et caractérisée par un polymorphisme clinique.

Il s'agit d'un cas de Neurobrucellose, colligé au service de neurologie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

### **Observation :**

Il s'agit d'un patient de 17 ans, sans antécédents pathologiques notables et qui rapporte une consommation de lait cru, présentant des céphalées intense avec hypoacousie progressive, l'évolution a été marquée par une altération de l'état générale et l'examen clinique orientait vers un syndrome pyramidal au membres inférieurs. L'imagerie par résonance magnétique objectivait une leptoméningite du tronc cérébrale, du cône médullaire et de la fosse cérébrale postérieure. Une ponction lombaire a été réalisée et qui a confirmé le diagnostic par le biais de l'examen bactériologique qui a permis d'identifier *Brucella*. Le patient a été mis sous traitement médical avec une bonne amélioration clinique et biologique.

### **Conclusion :**

Le but de cette observation est de rappeler les aspects épidémiologiques, radiologiques et thérapeutiques de la Neurobrucellose qui peut être grave en absence du traitement.

Le meilleur traitement actuel est la prévention de la brucellose animale.

## ***ABSTRACT***

**Title :** Neurobrucellosis about a case and review of the literature

**Author :** Yousra MEHDI

**Key words :** Brucella - Neurobrucellosis - Zoonosis - Bacteriology

### **Introduction :**

Brucellosis the most wide spread ubiquitous zoonosis in the world, It is caused by the bacteria of genus Brucella.

Brucella is a gram-negative aerobic bacterium, the neurological involvement represents 1.7 to 10% of cases. The diagnosis is difficult by reason of the clinical diversity and complications caused by brucellosis.

The present work reviews this pathology usually under diagnosed and characterized by a clinical polymorphism.

It is a case of Neurobrucellosis, collected at the neurology department of the Mohamed V Military Training Hospital in Rabat.

### **Observation :**

It is about a 17-year-old patient, with no significant pathological history and report on raw milk consumption, presenting severe headache with progressive hearing loss, the evolution was marked by an alteration of the general state and the clinical examination directed towards a pyramidal syndrome of the lower limbs. Magnetic resonance imaging revealed leptomeningitis of the brain stem, medullary cone and posterior cerebral fossa. A lumbar puncture was performed which confirmed the diagnosis through the bacteriological examination that identified Brucella.

The patient had been put on medical treatment with good clinical and biological improvement.

### **Conclusion :**

The purpose of this observation is to recall the epidemiological, radiological and therapeutic aspects of Neurobrucellosis, which can be serious in the absence of treatment.

The best treatment today is the prevention of animal brucellosis

## المخلص

**العنوان:** داء البروسيلات العصبي بصدد حالة واحدة ومقالات طبية.

**المؤلفة:** يسرا مهدي

**الكلمات المفتاحية:** بروسيلا – داء البروسيلات العصبي -مرَضٌ حَيَوَانِيٌّ المَصْدَرُ – البَاكْتَرِيُولُوجِيَا (علم الجراثيم)

**المقدمة:**

يعتبر داء البروسيلات مرضا حيواني المصدر واسع الانتشار في العالم، تسببه جرثومة من نوع بروسيلا. تعد البروسيلا جرثومة حيوانية سلبية الغرام، وتمثل الإصابة العصبية من 1.7 إلى 10% من الحالات. يصعب التشخيص بسبب التنوع السريري والمضاعفات المولدة من داء البروسيلات. نستعرض في هذا العمل، الاعتلال تحت المشخص المتميز بتعدد الشكل السريري. يتعلق الأمر بحالة واحدة من داء البروسيلات العصبي، جمعت بمصلحة طب الجهاز العصبي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

**الملاحظة:**

يتعلق الأمر بمرريض ذي 17 عاما، بدون سوابق مرضية تذكر، يستهلك الحليب الخام، يعاني من صداعات شديدة وضعف السمع تدريجي، تطورت حالته لتصل إلى حد اختلال الحالة العامة. وجهنا الفحص السريري إلى متلازمة هرمية بالأطراف السفلى. أظهر الفحص بالرنين المغناطيسي التهاب السحايا الرقيقة على مستوى جدع الدماغ، و المَحْرُوط النُخَاعِيّ و الحُقْرَةَ القَحْطِيَّةَ الخَلْفِيَّةَ. قمنا ببزل قطني أكد التشخيص عن طريق الفحص الجرثومي الذي مكن من تحديد البروسيلا. وُضع المريض تحت علاج طبي ولُوحظ تحسن سريري وبيولوجي.

**الخلاصة:**

يتجلى الهدف من هذه الملاحظة التذكير بالمظاهر الوبائية والإشعاعية والعلاجية لداء البروسيلات العصبي الذي قد يكون وخيما في حالة غياب علاج. تعتبر الوقاية من داء البروسيلات الحيواني العلاج الأمثل حاليا.



# BIBLIOGRAPHIE



- [1]. Ben Hamouda I., Gouider.R, Mrabet.A. Neurobrucellose. EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris), Neurologie, 17-051-B-50, 2007.
- [2]. Georgios P., Institute of Continuing Medical Education of Ioannina, Head, Zoonoses Working Group, International Society of Chemotherapy, Editor, Clinical Microbiology and Infection, 2012.
- [3]. Malhi A., Ridal M., Bouchal S. et al. La neurobrucellose: une cause curable de surdité neurosensorielle à ne pas méconnaître. *Pan African medical journal*, 2015.
- [4]. Bouchal S., Razzouki H., Rachdi L., et al. La neurobrucellose pathologie curable à ne pas méconnaître :   propos de 3 cas. *Revue Neurologique* Volume 171, Supplément 1, April 2015, Page A138.
- [5]. Ministère de la santé publique, 2014. Arrêté du ministre de la santé publique n  683-95 du 30 chaoual 1415 (31 mars 1995).
- [6]. ABADANE Zakia, 2014. *Séroprévalence et facteurs de risque de la brucellose chez les professionnels des abattoirs de la région du Grand Casablanca*. Mémoire de fin d'étude. CYCLE DE SPECIALITE EN ADMINISTRATION SANITAIRE ET SANTE PUBLIQUE. Rabat.
- [7]. E.Bennett, R.Dolin et M.Blaser, «Principles and Practice of Infectious Diseases,» Churchill Livingstone USA, pp. 2669-2674, 2005.
- [8]. Guven T., Ugurlu K., Ergonul O. et al. Neurobrucellosis : Clinical and diagnostic features. *clinical infectious diseases*. 2013 May;56(10):1407-12.
- [9]. Chaari D., Bouzidi N., Haj Kacem H., et al. Les manifestations cliniques de neurobrucellose :   propos de 6 observations. *Revue neurologique*. Volume 173, Suppl ment 2, March 2017, Page S158.
- [10]. D'ANASTASIO R., STANISCIA T., MILIA M.L., MANZOLI L., CAPASSO L. Origin, evolution and paleoepidemiology of brucellosis. *Epidemiology and Infection*, 2011, 139 : 149-156.
- [11]. CAPASSO L. Bacteria in two-millennia-old cheese, and related zoonoses in Roman populations. *J. Infect.*, 2002, 45(2) : 122–127.

- [12]. MORENO E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 2014, 5(213) : 1-18.
- [13]. MAURIN M. Brucella. In : FRENEY J., RENAUD F., LECLERCQ R., RIEGEL P. *Précis de Bactériologie Clinique*. Éd. ESKA, Paris, 2007 : 1377-1385.
- [14]. MAURIN M., BRION J.-P. Brucellose. In : *Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC), Maladies infectieuses*. Éd. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009, 8-038-A-10.
- [15]. WYATT H.V. How Themistocles Zammit found Malta Fever (brucellosis) to be transmitted by the milk of goats. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2005, 98 (10) :451-454.
- [16]. Wikipedia, disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/David\\_Bruce\\_\(biologiste\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/David_Bruce_(biologiste)) , consulté le 22 Février 2018.
- [17]. Maurin M., la brucellose à l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle. *Médecine et maladies infectieuses*. 35 (2005) 6–16.
- [18]. FREYCON Pauline, 2015. *ROLE DU BOUQUETIN CAPRA IBEX DANS L'EPIDEMIOLOGIE DE LA BRUCELLOSE A BRUCELLA MELITENSIS EN HAUTE SAVOIE*. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Lyon.
- [19]. Reyes, R. E., et al. The complex World of Polysaccharides, Chapter 3 : Mechanisms of O Antigen Structural Variation of Bacterial Lipopolysaccharide (LPS). *Desiree Nedra Karunaratne*, 2012. pp. 71-98.
- [20]. FERROOZ J. Le flagelle de *Brucella melitensis*: caractérisation de la structure et de la régulation flagellaire. *Dissertation en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences*. Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur, 2009.
- [21]. Agence nationale de sécurité sanitaire (ANSES), «Brucella spp,» 2014.
- [22]. Vidal D., De Revel T., Gourmelon P., et al. 2006. *Menace terroriste : approche médicale: Menace terroriste, nucléaire, radiologique, biologique, chimique*. John Libbey.
- [23]. Bouskraoui M., Said Z., Soraa N., et al. *Guide pratique des bactéries pathogènes*. 2017. Société marocaine d'infectiologie pédiatrique et de vaccinologie.
- [24]. Veron B. *Microbiologie médicale*. [En ligne] Disponible sur : <http://www.microbiologie-medicale.fr/microbiologie-generale/structure-bacterienne.html> Consulté le 10 Mars 2018.

- [25]. Bounaadja Lotfi, 2010. *DEVELOPPEMENT D'UNE PCR EN TEMPS REEL POUR LA DETECTION DES BRUCELLA ET RELATIONS AVEC LE GENRE OCHROBACTRUM*. THESE Présentée pour l'obtention du DIPLOME DE DOCTORAT Spécialité : Biologie des organismes. Nantes.
- [26]. Microcosm. *Brucella : A Laboratory Hazard*. [En ligne] Disponible sur : <http://10minus6cosm.tumblr.com/post/108530677866/brucella-a-laboratory-hazard>. Consulté le 11 Mars 2018.
- [27]. HANSEN W., RAMUZ M. Brucella. In : FRENEY J., RENAUD F., HANSEN W., BOLLET C. Précis de bactériologie clinique. Éd. ESKA, Paris, 2000 : 1414-1423.
- [28]. Matthieu Jouan. 2017. *PROPHYLAXIE DE LA BRUCELLOSE HUMAINE : VERS UNE VACCINATION CIBLÉE DE LA FAUNE SAUVAGE ? ÉTUDE DU CAS DES BOUQUETINS DU MASSIF DU BARGY*. THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Grenoble.
- [29]. MAILLES A., VAILLANT V. Étude sur les brucelloses humaines en France métropolitaine, 2002-2004. Institut de Veille Sanitaire, 2007.
- [30]. CHAKROUN M., BOUZOUAIA N. La brucellose : une zoonose toujours d'actualité. *RevTunInfectiol*, 2007, 1(2) : 1-10.
- [31]. LAABERKI M.H., GANIERE J.P. et al. La brucellose animale. Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Écoles Nationales Vétérinaires françaises, Merial, Lyon, 2014.
- [32]. R. Jakowski, *Tufts OpenCourseWare*. [En ligne] Disponible sur : <http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362325/1369051/1379144>. Consulté le 12 Février 2018.
- [33]. ANSES, *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail*, 2013.
- [34]. HASANJANI ROUSHAN M.R., EBRAHIMPOUR S. Human brucellosis: An overview. *Caspian J Intern Med*, 2015, 6(1) : 46-47.
- [35]. G. Pappas, P. Papadimitriou et N. e. al., «The new global map of human brucellosis,» *Lancet Infect Dis*, pp. 91-99, 2006.
- [36]. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. (DELM), Bulletin épidémiologique N°49.1 er Trimestre, 2002.
- [37]. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. DELM, Bulletin d'épidémiologie et de santé publique, 2017.

- [38]. MINISTERE DE LA SANTE, Données du système de surveillance des zoonoses, 2013.
- [39]. Site officiel de l'Office National de Sécurité Sanitaire des produits alimentaires, «Les brucelloses animales,» [En ligne]. Disponible sur: [http://www.onssa.gov.ma/fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=176&Itemid](http://www.onssa.gov.ma/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=176&Itemid). Consulté le 20 Janvier 2018.
- [40]. BOUKARY A., SAEGERMAN C., ADEHOSSI E., MATTHYS F., VIAS G., YENIKOYE A., THYS E. La brucellose en Afrique subsaharienne. *Ann. Méd. Vét.*, 2014, 158 : 39-56.
- [41]. DAO S., TRAORE M., SANGHO A., DANTOUME K., OUMAR A.A., MAIGA M., BOUGOUDOOGO F. Séroprévalence de la brucellose humaine à Mopti, Mali. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*, 2009, 2 : 24-26.
- [42]. 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.
- [43]. CARUS W.S. Bioterrorism and biocrimes, The illicit Use of Biological Agents Since 1900. National Defense University, Washington D.C., 2001.
- [44]. RAPP C., PULCINI C., TATTEVIN P. et al. E. Pilly 2016. *Maladies infectieuses Et tropicales*. Éd. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales AlineaPlus, Paris, 2015.
- [45]. BROCK T., MADIGAN M., MARTINKO J. *Biologie des micro-organismes*. 11<sup>e</sup> édition. Éd. Pearson, Paris, 2007.
- [46]. SKENDROS P., BOURA P. Immunity to brucellosis. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 2013, 32(1) : 137-147.
- [47]. W. T. Rust R., «Brucellosis,» *E-Medecine Neurology*, 2006.
- [48]. P. A. D. S. Banerjee TK., «Neurobrucellosis presenting as acute meningoencephalitis» *Neurol India.*, p. 160, Jun 1999.
- [49]. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:395–401.
- [50]. M. J. C. A. Molins A., «Parkinsonism in neurobrucellosis» *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, décembre 1987.
- [51]. A. A. M. S. e. a. Mantur BG., «Childhood brucellosis--a microbiological, epidemiological and clinical study» *J Trop Pediatr.*, pp. 153-7, june 2004.

- [52]. P. M. M. A. Pera M., «ChronicSubduralEmpyema: A New Presentation of Neurobrucellosis,» *Clin infect dis*, p. 400, 1996.
- [53]. F. G. H. M. e. a. Miguel PS., «Neurobrucellosismimickingcerebraltumor: case report and literaturereview,» *ClinicalNeurology and Neurosurgery*, pp. 404-406, june 2006.
- [54]. I. H. R. M. e. a. Karaman O., «Isolatedintracranial hypertension a rare presentation of neurobrucellosis,» *Microbes Infect*, 2004.
- [55]. K. E. O. O. Solaroglu I., «Solitary extra-axial posteriorfossaabscess due to neurobrucellosis» *J Clin Neurosci*, Nov 2003.
- [56]. D. D. A. J. Wasserheit JN., «Rhabdomyolysis and acute renalfailure: a new presentation of acute brucellosis.» *J Infect Dis.*, Nov 1984.
- [57]. A. S. G. B. Adaletli I., «Vasculopathic changes in the cerebralarterial system withneurobrucellosis.» *AJNR Am J Neuroradiol.*, Feb 2006.
- [58]. J.-p. Lavigne et M. Maurin, *Brucella spp.*, Remic, 2015.
- [59]. STETTLER R., TRAMPUZ A. La « deuxième vie » de la rifampicine. *Rev. Med.Suisse*, 2014, 10 : 670-672.
- [60]. Anonymes. VIDAL. Le Dictionnaire. Éd. Vidal, Paris, 2015.
- [61]. Anonyme(s). Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.
- [62]. Office nationale de sécurité sanitaire des produits alimentaire (ONSSA), les brucelloses animales. Disponible sur: <http://www.onssa.gov.ma/fr/sante-animale/programme-de-prophylaxie/brucelloses>
- [63]. Service de bactériologie, Hôpital militaire d'instruction Mohamed V, 2017
- [64]. Oueslati I., Berriche A., Ammari L., et al., «Epidemiological and clinicalcharacteristics of neurobrucellosis case patients in Tunisia,» *Médecine et maladies infectieuses*, 2016 May;46(3):123-30.
- [65]. Matoussi N., Labasi A., Fitouri Z.; etal., «La brucellose de l'enfant : étude de 7 observations,» *Archives de Pédiatrie*, Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Page 169.
- [66]. Zribi.M, Ammari.L et Masmoudi A. et. al., «aspects cliniques, microbiologiques et thérapeutiques de la brucellose étude de 45 cas,» *Pathologie Biologie*, Volume 57, Issue 5, July 2009, Pages 349-352.

- [67]. Awada A., Korri.H et Issa A., et. al., «paraparésie et sudité progressives avec leuco-encéphalopathie révélant une neurobrucellose chronique,» *Revue neurologique*, Volume 167, Issue 2, February 2011, Pages 181-184.
- [68]. Showkat HI, Sarmast AH, Lone L, Hussain I, Kotwal S. Neurobrucellosiswithbilateralsensorineuralhearingloss and ataxia, a case report. *Schweizer archive fürneurologieund psychiatrie*. 2012; 163 (6):226-7.
- [69]. ValenzaG, Kallmann B, Berend A, Mlynski R, Nöckler K, Kurzai O, Frosch M, Abele-Horn M. Isolation of Brucellamelitensisfrom a patient withhearingloss. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jan;25(1):67-8.
- [70]. Yacub B, Kabiraj MM, Shamena A, Al-Bunyan M, Daif AK, Tahan A. Diagnostic role of brain-stem evokedpotentials in neurobrucellosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 84(6):549-52.
- [71]. Feki I., Abbes W., SakkaS., et. al., «des troubles psychiatriques révélateurs d'une neurobrucellose,» *la presse médicale*, Volume 45, n° 12P1, pages 1197-1200 (décembre 2016).
- [72]. Smaoui F., KoubaaM., Hachicha T., etal., «La neurobrucellose: étude de 15 cas,» *Médecine et maladies infectieuses*, Volume 44, Issue 6, Supplement, June 2014, Page 63.
- [73]. Bektas O., Ozdemir H., Yilmaz A., et al. «An unusual case of neurobrucellosispresenting as demyelinationdisorder,» *The turkish journal of pediatrics*, 2013 Mar-Apr;55(2):210-3.
- [74]. Turkmani A., Ioannidis A., Christidou A., et al., «In vitro susceptibilities of Brucella melitensisisolates to elevenantibiotics,» *Ann Clin MicrobiolAntimicrob*, 2006 Oct 2;5:24.
- [75]. Ceran N., Turkoglu R., Erdem I., et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeuticfeatures and outcome. Unusualclinicalpresentations in an endemicregion.*Braz J Infect Dis*.2011 Jan-Feb;15(1):52-9.

## *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:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

# داء البروسيلات العصبي

بصدد حالة واحدة ومقالات طبية.

## أطروحة:

..... قدمت ونوقشت علانية يوم.....

## من طرفه

الآنسة : يسلم مهدي

المزادة في 30 يونيو 1992 بتطوان

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بروسيلا - داء البروسيلات العصبي - مَرَضٌ حَيَوَانِيٌّ الْمَصْدَرُ - البَاكْتِيرِيُولُوجِيَا (علم الجراثيم)

## تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم البكتيريا

مشرف

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم البكتيريا

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم البكتيريا

أعضاء

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم البكتيريا

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم