

## Brucellose Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 04/05/2017

### 1. Généralités

Décrite dans l'île de Malte en 1859, la brucellose est une anthroponose due à des coccobacilles du genre *Brucella*. Elle est devenue rare dans les pays ayant instauré une politique d'éradication de la maladie chez les animaux, en particulier les bovidés, notamment par la vaccination. Elle demeure endémique dans le Bassin méditerranéen, le Moyen Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique latine. L'incidence mondiale est de 500 000 cas et la prévalence supérieure à 10/100 000 dans certains pays comme la Chine dans la province de Shanxi où le développement de l'élevage s'est accéléré au cours des dernières années.

### 2. Bactériologie

Les brucelles sont des petits coccobacilles à Gram négatif, de croissance lente en milieu enrichi (milieu gélosé enrichi en sang), donnant des colonies oxydase positive, catalase positive et à activité uréasique rapide. Elles sont d'identification difficile par les méthodes phénotypiques ou en spectrométrie de masse, plus facilement identifiées par les méthodes moléculaires. Leur culture est à risque, à effectuer en laboratoire NSB3. Les brucelles sont des agents de risque biologique de classe 3, arme potentielle du bioterrorisme.

### 3. Epidémiologie

Le réservoir animal est constitué par de nombreux animaux terrestres. Les principales espèces de *Brucella* sont :

- *Brucella melitensis*, agent causal principal [*B. melitensis* biotype 3 : 90,7% des souches identifiées] : ovins, caprins (Bassin méditerranéen, Moyen-Orient),
- *Brucella abortus* : bovidés (ubiquitaire)
- *Brucella suis* : suidés (Amérique, Asie, Océanie).

La brucellose est l'infection zoonotique la plus fréquente au monde, avec chaque année plus de 500 000 nouveaux cas déclarés (OMS).

A partir des animaux, la contamination humaine est :

- directe, cutanéomuqueuse (1 cas sur 2), dans certaines professions exposées comme les éleveurs, les fermiers, les travailleurs des abattoirs et les vétérinaires (avortements, mises bas du bétail), contamination surtout par voie cutanée (peau saine, plaies), plus rarement muqueuse (conjonctivale) ou aérienne,
- indirecte, digestive (1 cas sur 2), en cas de comportements à risques : consommation de lait cru, de fromages artisanaux.

Cette situation peut être rencontrée chez des touristes qui voyagent en partageant le mode de vie des populations locales, en particulier sur le plan alimentaire.

En France métropolitaine, la pasteurisation du lait et la lutte contre la brucellose animale ont entraîné une chute des cas de brucellose humaine. Les cas rapportés sont importés du Portugal, d'Espagne, d'Algérie (consommation de lait cru) ou sont des contaminations de laboratoire. Une quarantaine de cas sont rapportés en France chaque année (*B. melitensis*).

On décrit actuellement d'autres réservoirs animaux terrestres et marins et d'autres espèces de *Brucella* : *B. ovis* chez les moutons, *B. canis* chez les chiens, *B. ceti* chez les dauphins, *B. pinnipedalis* chez les phoques et les marsouins, *B. microti* chez les campagnols et les renards, etc...

### 4. Pathogénie

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

- une première étape lymphatique : c'est la phase d'incubation souvent silencieuse,
- une deuxième phase bactériémique avec positivité des hémocultures et l'apparition des anticorps : c'est l'infection aiguë,
- une troisième phase de focalisation marquée par l'apparition des localisations secondaires : c'est l'infection subaiguë,
- une quatrième phase de chronicité caractérisée par des signes subjectifs, parfois des localisations et une hypersensibilité retardée.

## 5. Clinique

**5.1. L'incubation** a une durée moyenne de 15 jours. Les manifestations cliniques peuvent apparaître brutalement en 48 heures ou progressivement en une semaine. L'incubation est asymptomatique dans 90% cas et les manifestations, quand elles existent, sont peu spécifiques.

### 5.2. La phase aiguë : c'est la brucellose aiguë de primo-invasion.

C'est classiquement une fièvre prolongée, ondulante, sudoro-algique avec bon état général, sueurs profuses nocturnes malodorantes (odeur de paille mouillée), arthromyalgies erratiques, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, ou une primo-invasion à minima pseudo grippale, voire silencieuse, ou, au contraire, une forme dite typhoïdique avec fièvre en plateau, ballonnement abdominal, pouls dissocié, pouvant entraîner la confusion avec la fièvre typhoïde.

### 5.3. La phase subaiguë

Elle correspond à une atténuation des symptômes cliniques, mais est caractérisée par la survenue possible de localisations septiques secondaires.

La brucellose focalisée fait la gravité de la maladie. Dans 20 à 40% des cas, les localisations secondaires réalisent la brucellose focalisée :

- ostéo-articulaires, les plus fréquentes (75% des cas) : polyarthrites, surtout spondylodiscites et sacro-iléites de diagnostic radiologique tardif, d'où l'intérêt du scanner ou de l'IRM,
- cardiaques : péricardite, myocardite, surtout endocardite, localisation la plus préoccupante, habituellement sur valvulopathie préexistante,
- neurologiques : neurobrucellose associant des manifestations neurologiques centrales et périphériques, méningite, méningo-encéphalite, arachnoïdite, myélite, atteinte des nerfs crâniens ou des nerfs périphériques, abcès cérébraux ou cérébelleux,
- hépatique : abcès hépatiques, hépatite granulomateuse,
- uro-génitales : orchite-épididymite, salpingite, endométrite, abcès tubo-ovariens, pyélonéphrite.
- digestives : nausées, vomissements, constipation, diarrhée.
- hématologiques : anémies, leucopénie, thrombopénies.

Les autres complications sont plus rares : pulmonaires (pneumonie, abcès pulmonaire), oculaires après inoculation conjonctivale (kératite, uvéite, endophtalmie, ulcère cornéen), cutanées (éruptions maculo-papuleuses, purpura, abcès cutané ou sous-cutané, érythème noueux).

La mise en évidence d'un foyer nécessite la recherche d'autres foyers : échographie abdominale, échographie cardiaque, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM rachidien et cérébral.

### 5.4. La phase chronique

La brucellose chronique évolue pendant plus de six mois, avec ou sans localisation secondaire identifiable. Trois types de manifestations la caractérisent :

- la brucellose dite afocale qui, précédée d'une brucellose aiguë et après une longue évolution (plus d'un an), associe asthénie, fébricule, sueurs avec bon état général : c'est la « patraquerie brucellienne ».
- les localisations septiques secondaires d'expression souvent discrète et d'évolution très lente : atteintes osseuses, ostéo-articulaires, viscérales : abcès du foie, de la rate, du rein
- des phénomènes immuno-allergiques tels qu'érythème noueux, uvéite ou iridocyclite.

## 6. Diagnostic

De nombreux diagnostics différentiels sont à discuter en phase aiguë : yersiniose, fièvre Q, tuberculose, tularémie...

### 6.1. Diagnostic non spécifique

- syndrome inflammatoire franc avec élévation de la CRP,
- élévation inconstante des transaminases,

- liquide synovial (en cas d'arthrite) : taux élève de leucocytes ( $> 10\ 000/\text{mm}^3$ ) avec prédominance de polynucléaires neutrophiles
- LCR (en cas de méningite) : présence de leucocytes (prédominance de lymphocytes) et protéinorachie élevée.

### 6.2. Diagnostic spécifique

- isolement des brucelles par cultures (technique de référence) : hémocultures en phase aiguë et sub-aiguë, culture d'un foyer infectieux, culture d'une biopsie tissulaire, permettant l'antibiogramme,
- sérologie : séro-agglutination de Wright qui est la technique de référence de l'OMS; immunofluorescence indirecte (IFI), technique ELISA qui détectent IgM et IgG, mais réactions croisées entre *Brucella spp* et autres espèces bactériennes (en particulier *Yersinia enterocolitica*)
- amplification génique : PCR (sang, sérum, pus, tissus), sensible, spécifique, permettant l'identification du genre.

### 6.3. Définition des cas

Un cas de brucellose est défini par l'association d'un tableau clinique évocateur de brucellose avec :

- cas probable : mise en évidence d'anticorps à titre élevé dans un seul sérum,
- cas confirmé : au moins un des résultats suivants :
  - isolement de *Brucella spp* dans un prélèvement,
  - multiplication par 4 au moins du titre d'anticorps entre un sérum prélevé à la phase aiguë et un sérum prélevé 15 jours plus tard,
  - PCR positive.

## 7. Traitement

L'objectif du traitement est d'abrèger la durée des symptômes, de prévenir les récives et d'éviter les complications. Les *brucella* sont des germes intracellulaires nécessitant un traitement antibiotique associant au minimum deux antibiotiques.

Le traitement varie suivant la période clinique :

### 7.1. Brucellose aiguë et subaiguë non focalisée

**7.1.1. Bithérapie** associant doxycycline 200 mg/j per os pendant 6 semaines + streptomycine 1g/j en IM pendant 2 à 3 semaines ; doxycycline 200 mg/j + rifampicine 600 à 900 mg/j pendant 6 semaines; rifampicine 900 mg/j + fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine) 400 mg/ pendant 6 semaines.

L'association doxycycline + rifampicine est la plus classique

Quel que soit le schéma prescrit, la durée du traitement est de 6 semaines au minimum.

### 7.1.2 Alternatives

- cotrimoxazole + rifampicine chez la femme enceinte (doxycycline contre-indiquée),
- cotrimoxazole + gentamycine chez l'enfant de moins de 8 ans (doxycycline contre-indiquée),

### 7.2. Brucellose aiguë ou subaiguë focalisée

Mêmes antibiotiques, mais durée du traitement prolongée de 3 mois minimum. Une trithérapie par doxycycline + rifampicine + aminoglycoside (gentamycine) peut être discutée selon la symptomatologie. Un traitement chirurgical est éventuellement associé au traitement antibiotique.

### 7.3. Brucellose chronique

Pas d'antibiothérapie, sauf si un foyer infectieux est détecté. En l'absence de foyer infectieux, traitement symptomatique seul.

## 8. Prophylaxie

La brucellose est une maladie animale : les mesures vétérinaires et les campagnes de vaccination du cheptel dans les pays industrialisés ont fait régresser la brucellose (France métropolitaine : 800 cas en 1970, moins de 50 cas en 2005). Le contrôle est à la fois médical (vaccination des animaux) et sanitaire (dépistage et abattage des animaux infestés).

La prophylaxie humaine repose sur la pasteurisation du lait, le port de gants, le lavage des mains (en milieu rural et vétérinaire), et en cas d'exposition accidentelle avérée, l'administration prophylactique de doxycycline (200 mg/j) + rifampicine (600 mg/j) pendant au moins 3 semaines.

Il n'y a pas de vaccin efficace et bien toléré chez l'homme.

## Références

- Wade B., Arteaga C., Morillon M., Kraemer P., Maslin J., Molinier S., Perret J.P. Brucellose d'importation : un nouveau risque pour le voyageur. *Med. Trop.*, 1998, 58, 205-206.
- Maurin M. La brucellose à l'aube du 21<sup>ème</sup> siècle. *Médecine et maladies infectieuses*, 2005, 35, 6-16.

- Pappas G, PapadiMitriou P., Akritidis N., Christou L., Tsianos E.V. The global map brucellosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, 6, 91-99.
- Skalsky K., Yahav D., Bishara J; et coll. Treatment of human brucellosis: systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2008, 336, 701-704.
- Maurin M., Brion J.P. Brucellose. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Maladies infectieuses, 8-038-A-10, 2009, 12 p.
- Solis Garcia del Pozo J., Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS ONE*, 2012, 7, e32090.
- Chen Q, Lai S, Yin W et coll. Epidemic characteristics, high-risk townships and space-time cluster of human brucellosis in Shanki Province of China, 2005-2014. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 760.
- Lavigne J-P, Mailles A, Sotto A. Brucellose. EMC – Maladies infectieuse 2017 : 1-10 [Article 8-038-A-10].