

Neurobrucellose

I. Ben Hamouda, R. Gouider, A. Mrabet

La brucellose est une zoonose ubiquitaire touchant en particulier les pays méditerranéens et le Moyen-Orient. Brucella melitensis est l'espèce la plus pathogène pour l'homme. Le réservoir est habituellement un mammifère terrestre. Les séquences génomiques de certaines espèces de Brucella sont établies. L'immunité humorale induite par l'infection permet un diagnostic sérologique. La lésion anatomopathologique évocatrice est le granulome non caséux. L'atteinte du système nerveux, estimée entre 1,7 et 10 %, peut survenir à la phase aiguë ou chronique de la maladie. Le mécanisme est incertain : effet direct de Brucella ou de ses endotoxines sur la myéline, réaction allergique ou antigénique croisée, ou vasculaire. Les formes primaires sont dominées par la méningoencéphalite, les neuropathies avec atteinte préférentielle du nerf auditif et les atteintes démyélinisantes aiguës. Les formes secondaires sont des myélopathies compressives par spondylodiscite ou arachnoïdite et des infarctus cérébraux par embolie d'origine endocarditique ou par vascularite cérébrale. Le diagnostic repose sur l'isolement en culture des Brucella et/ou le diagnostic de Wright dans le sang (supérieur à 1/80) et le liquide cébrospinal (supérieur à 1/32). L'amplification de l'acide désoxyribonucléique de Brucella par polymérase chain reaction est très sensible et spécifique. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique peuvent être normaux malgré la présence des signes cliniques de neurobrucellose. Le traitement repose sur l'association de deux ou trois antibiotiques à bonne pénétration intracellulaire et dans le système nerveux central, pendant au moins 3 mois ; parfois une cure chirurgicale d'un foyer infectieux compressif est nécessaire. La prophylaxie repose sur la vaccination et/ou le dépistage et l'abattage des animaux infectés, le contrôle des infections d'origine alimentaire et notamment la pasteurisation du lait et des mesures de protection des professions exposées. L'évolution est marquée par le risque de récurrence de la maladie ou de séquelles neurologiques.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Neurobrucellose ; *Brucella melitensis* ; Méningoencéphalite ; Méningo-radiculo-neuropathie ; Méningite lymphocytaire ; Nerf auditif ; Sérodiagnostic de Wright ; PCR

Plan

■ Introduction	1
■ Historique	1
■ Épidémiologie	2
■ Microbiologie	2
Bactériologie	2
Taxonomie	2
Modes de contamination	3
Immunologie	3
« Brucella » et risque biologique	3
■ Pathogénie et neuropathologie	3
■ Physiopathologie	4
■ Manifestations cliniques	4
Formes primaires de neurobrucellose	4
Formes secondaires de neurobrucellose	5
■ Diagnostic	6
Diagnostic positif	6
Diagnostic différentiel	9
■ Traitement	9
Traitement curatif	9

■ Évolution et pronostic	10
■ Conclusion	10

■ Introduction

La brucellose est la zoonose la plus fréquente dans le monde [1]. Elle est transmissible à l'homme à partir d'animaux réservoirs infectés. Différentes appellations ont été proposées pour cette maladie : fièvre méditerranéenne, fièvre de Chypre, ou de Gibraltar, ou de Malte ou de Crimée ou de Crète ou de Constantinople ou de Rock, ou maladie de Bang, ou fièvre ondulante etc. Considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une zoonose majeure, la brucellose sévit dans de nombreux pays, engendrant d'importants coûts de santé. Les atteintes neurologiques peuvent être responsables d'une morbidité définitive en cas de retard diagnostique et thérapeutique [2].

■ Historique

Rapportée pour la première fois au XIX^e siècle par des médecins militaires anglais installés sur l'île de Malte [3], la brucellose

a d'abord été décrite par Marston en 1859 [4], puis rattachée à un agent infectieux initialement nommé *Micrococcus melitensis* par Bruce en 1886 [5], isolé à partir de rates de militaires décédés de cette maladie à Malte. Wright décrit en 1897 le test de séroagglutination en tube. La même année, Hughes [6] isole *Brucella melitensis* à partir des méninges d'un patient décédé de méningoencéphalite. Parallèlement, Bang [7], vétérinaire danois, isole en 1895 chez des bovins présentant des avortements à répétition une nouvelle bactérie qu'il nomma *Bacillus abortus*. Charles Nicolle, en 1905 [8], fit une description clinique, sérologique et bactériologique de cette maladie à partir d'une observation personnelle et de cas rapportés en Tunisie et en Algérie. En 1917, Alice Evans, bactériologiste américain, établit la relation entre *Micrococcus melitensis* et *Bacillus abortus* et proposa la création du genre *Brucella* (et des espèces *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*) en l'honneur des travaux de Bruce [9]. Lemaire, en 1924 [10], précisa les anomalies cytochimiques du liquide cébrospinal (LCS). Roger et Poursines en 1938 [11] publièrent une monographie détaillée de la neurobrucellose. Quatre autres espèces sont ensuite caractérisées : *Brucella suis* en 1914 à partir de produits d'avortement de truies (Traum [7]). Sanders, en 1931 [12], rapporta le premier cas de culture de *Brucella suis* chez un patient présentant une méningoencéphalite et qui décéda plus tard d'une rupture d'un anévrisme cérébral mycotique ; *Brucella canis*, en 1966, chez des chiennes de race Beagle (Carmichael [7]) ; *Brucella ovis*, en 1953, chez des moutons ; *Brucella neotomae* chez les rats du désert de l'Utah (États-Unis) en 1957. Plus récemment, en 1994, une brucelle différente a causé un avortement chez un dauphin en captivité en Californie [13]. D'autres souches semblables ont été ensuite isolées chez des dauphins et d'autres mammifères marins [14].

■ Épidémiologie

Brucella melitensis, *Brucella suis* et *Brucella abortus* sont les espèces le plus souvent en cause en pathologie humaine [7, 15, 16] ; *Brucella melitensis* étant responsable des infections les plus graves [17]. La brucellose est plus fréquente en été qu'en hiver. La brucellose et la neurobrucellose sont très rares chez l'enfant [18, 19]. C'est une maladie ubiquitaire, touchant en particulier le Bassin méditerranéen et le Moyen-Orient [20-22]. Elle demeure endémique dans certains pays d'Europe, tels que la Grèce, le Portugal, l'Espagne, ou l'Italie [23], dans certains pays d'Asie de l'Ouest [24] et dans certaines régions d'Afrique [25] et d'Amérique latine [15, 16]. Parmi les prévalences les plus élevées de brucellose humaine à *Brucella melitensis* est celle des bédouins du Koweït avec plus de 540 cas pour 100 000 de séroprévalence pour les anticorps (Ac) brucelliens [26]. Des modifications considérables sont survenues dans l'épidémiologie de la neurobrucellose durant les dernières décennies, avec le déclin de la prévalence dans certaines régions, suite au renforcement de la surveillance sanitaire, et l'augmentation de cette prévalence dans d'autres régions à cause de conditions socioéconomiques (pauvreté, famine) ou politiques (instabilité, guerres régionales) ou la réduction de la vigilance au cours de programmes de contrôle, ainsi que les voyages internationaux et les échanges internationaux de produits agricoles contaminants. La maladie est considérée comme éradiquée dans certains pays d'Europe, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande et au Japon. En revanche, la Corée du Sud, la Syrie et différents pays d'Asie centrale connaissent actuellement une recrudescence de la maladie [26]. L'OMS évalue le nombre de nouveaux cas de brucellose à plus de 500 000/an dans le monde (Pappas 2006) avec des taux d'incidence élevés dans plusieurs pays (Tableau 1). En France, la surveillance de la brucellose, maladie à déclaration obligatoire, est organisée depuis octobre 2002, avec une incidence actuellement inférieure à 0,1/100 000 habitants [27]. Toutefois, la France n'est toujours pas considérée comme pays officiellement brucellosis free (OBF) ni officiellement *Brucella melitensis* free (ObmF) par le laboratoire de référence européen (Community Reference Laboratory ou CRL, Europe) [23]. En Tunisie, la maladie également à déclaration obligatoire a marqué une baisse d'incidence déclarée au cours de l'année 2005 (284 cas) par rapport à l'année 2004 (354 cas) [28].

Tableau 1.
Incidence de la brucellose dans le monde.

Pays	Incidence /100 000 habitants	Pays	Incidence /100 000 habitants
Syrie	1 603,4	Turkménistan	51,5
Mongolie	605,9	Liban	49,5
Kirghizstan	362,2	Émirats arabes unis	41
Irak	278,4	Oman	35,6
Turquie	262,2	Pérou	34,9
Iran	238,6	Tunisie	34,5
Arabie saoudite	214,4	Koweït	33,9
Tadjikistan	211,9	Arménie	31,3
Macédoine	148	Mexique	28,7
Kazakhstan	115,8	Géorgie	27,6
Algérie	84,3	Jordanie	23,4
Albanie	63,6	Grèce	20,9
Azerbaïdjan	52,6	Bosnie-Herzégovine	20,8

La neurobrucellose touche 1,7 à 10 % des patients atteints de brucellose [29]. Elle est souvent associée aux autres signes systémiques, mais peut être inaugurale [30, 31]. Elle peut être observée à la phase aiguë septicémique ou à la phase chronique de la maladie [32].

■ Microbiologie

Bactériologie

Brucella appartient au groupe alpha des *Proteo-bacteria* [33] et à la famille de *Rhizobiaceae* [34]. C'est un petit coccobacille, à Gram négatif, de 0,6-1,5 µm de long et 0,5-0,7 µm de diamètre [35], non mobile, non encapsulé, aérobic strict, catalase-positif, oxydase habituellement positif [35]. Sa croissance nécessite des milieux enrichis au sang, contenant 5 à 10 % de CO₂ et une température de croissance optimale de 34 °C. Du fait d'une faible réactivité biochimique, l'identification de ces bactéries par les méthodes phénotypiques usuelles est difficile. Le lipopolysaccharide (LPS) est l'antigène le plus immunogène [36], avec deux phénotypes : lisse (S-LPS) et rugueux (R-LPS). Certaines protéines sont responsables de réactions sérologiques croisées entre *Brucella* et d'autres membres de la famille des *Rhizobiaceae* [37]. Le génome de *Brucella* est constitué de deux réplicons circulaires, avec un ratio GC de 57-58 %. Le génome de *Brucella melitensis* 16M comprend deux chromosomes circulaires de 1,17 et 2,11 Mbp [38]. Cette organisation a été retrouvée chez *Brucella abortus* (2,12 et 1,16 Mbp) et *Brucella suis* 1330 (2,10 et 1,20 Mbp) respectivement en 2005 [39] et 2002 [40]. Cependant, un seul chromosome circulaire de 3,2 Mbp a été observé pour *Brucella suis* biovar 3 [41].

Taxonomie

Sur le plan taxonomique, le genre *Brucella* a été anciennement divisé en six espèces, en fonction notamment d'une relative spécificité de l'hôte animal naturel (Tableau 2) : *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 de mammifères marins [14] : *Brucella cetaceae* (espèces isolées de dauphins) et *Brucella pinnipediae* (pinnipèdes, notamment phoques, otaries et morses) [42, 43]. Les études fondées sur l'hybridation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou sur la séquence du gène codant pour l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16 S 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 nomen-species [44]. Les gènes de la membrane externe (ou OMP = outer

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

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>	Stoener, 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	-	<i>Cetaceae</i> (dauphins)	Non connue	Non connue

membrane protéines) de *Brucella melitensis* sont situés au niveau du chromosome 1 [45]. Ils sont liés à la virulence du germe. Les *Brucella* ne possèdent pas de plasmide [9].

Modes de contamination

Les animaux à réservoir sont, pour *Brucella melitensis*, la chèvre, le mouton et le chameau ; pour *Brucella abortus*, la vache ; pour *Brucella suis*, le cochon ; pour *Brucella canis*, le chien (Tableau 2). *Brucella melitensis*, espèce la plus fréquente et la plus virulente au cours de la neurobrucellose, sévit dans les pays méditerranéens, l'Amérique latine, l'Asie et le Moyen-Orient [17]. La transmission de cette infection animale à l'homme est étroitement liée aux méthodes d'élevage, aux niveaux d'hygiène et aux habitudes alimentaires. Les animaux infectés essaient les bactéries dans l'environnement par leurs fèces, ou les produits d'avortement chez les femelles infectées. L'homme se contamine directement au contact d'animaux infectés, par voie cutanée, conjonctivale ou aérienne ; ou indirectement, par voie alimentaire, après ingestion de lait ou de produits laitiers contaminés. La pasteurisation du lait réduit considérablement le risque d'infection mais ne l'élimine pas. Les bergers, les éleveurs, les fermiers, les vétérinaires et les travailleurs des abattoirs sont professionnellement exposés à la maladie. La transmission interhumaine, exceptionnelle, se fait habituellement par voie sexuelle [46]. D'autres modes de transmission plus rares ont été rapportés : ventriculopéritonéal [47], intra-utérin [48] ou même par l'allaitement [49]. Le personnel de laboratoire peut accidentellement contracter la maladie lors de la manipulation des cultures de *Brucella* (maladie professionnelle) [50] ; et les vétérinaires et les éleveurs par inoculation transcutanée (piqûre accidentelle) ou conjonctivale de vaccins animaux [51]. Le réservoir animal des *Brucella* s'est étendu récemment aux mammifères marins [14, 52] vivant dans les mers et océans entourant l'Europe et l'Amérique. Trois cas de neurobrucellose humaine potentiellement liée à une souche de *Brucella* de mammifère marin ont été décrits [53, 54].

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 Ac circulants contribuent à la protection et sont utiles dans le diagnostic sérologique, surtout lorsque la culture est stérile [2]. La réponse Ac initiale de type immunoglobuline (Ig) M diminue avec l'évolution de la maladie, alors que les IgG augmentent, mais des taux significatifs d'IgM peuvent persister pendant plusieurs années. Les Ac IgG diminuent rapidement après la mise sous traitement et sont donc considérés comme des marqueurs d'une infection active [55]. Dans le sérodiagnostic de Wright, l'agglutination peut être due à des IgM, à des IgG ou

aux deux. L'adjonction de 2-mercaptoéthanol (2-ME test) détruit les Ac IgM à activité agglutinante. Ce test ne mesure donc que les Ac IgG. Dans le LCS, il peut constituer un test diagnostique et thérapeutique [56]. Le test de fixation du complément mesure les IgM et les IgG et le test de Coombs mesure les IgM, IgG et IgA. Les tests *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) détectent de faibles concentrations d'Ac antibrucellens de type IgM, IgG et IgA [57] et constitueraient, dans le LCS, un test sensible et spécifique de la neurobrucellose [58]. La détection des Ac IgM et IgG par dot-Elisa serait une méthode de dépistage sensible, économique et rapide pour la brucellose, particulièrement dans les zones endémiques [59]. Le dosage de l'activité de l'adénosine désaminase (ADA) dans le LCS a été proposé comme une méthode simple et rapide pour le diagnostic de neurobrucellose [60]. L'augmentation de l'activité de l'ADA est présente dans d'autres types de méningites (tuberculeuse, cryptococcique, listérienne et virale) et un dosage de ses deux isoenzymes ADA 1 et ADA 2 dans le LCS serait plus utile [61].

« Brucella » et risque biologique

Les *Brucella* ont été récemment classées comme agent potentiel de bioterrorisme, dans la catégorie B du Center for Disease Control and Prevention (CDC, États-Unis) [62]. Après la Première Guerre mondiale, des programmes de production d'armes bactériologiques ont été lancés dans de nombreux pays : États-Unis, ex-URSS, Japon, Allemagne, Angleterre, France [9], etc. Les programmes ont utilisé des agents infectieux à effet létal dont *Brucella*. L'impact d'une utilisation malveillante de ces bactéries serait toutefois limité par certains facteurs : une incubation variable de la maladie, un grand nombre de patients exposés pouvant demeurer asymptomatiques, une quasi-absence de transmission interhumaine, et l'existence d'un traitement antibiotique efficace [63].

■ Pathogénie et neuropathologie

La voie de contamination principale au cours de la brucellose est digestive. Après une période d'incubation variable survient la phase aiguë de la maladie qui correspond à une septicémie d'origine lymphatique au cours de laquelle les bactéries colonisent les cellules du système réticuloendothélial [64]. Elle se traduit au plan clinique par une fièvre ondulante, correspondant aux décharges bactériémiques. La maladie évolue ensuite vers une phase subaiguë, avec possibilité de localisations secondaires : neuroméningées, cardiaques, ostéoarticulaires, hépatospléniques ou génitales notamment. Les formes chroniques sont définies par une évolution prolongée au-delà de 1 an, avec ou sans découverte d'un foyer infectieux focalisé [16]. Le mécanisme exact par lequel la bactérie atteint le système

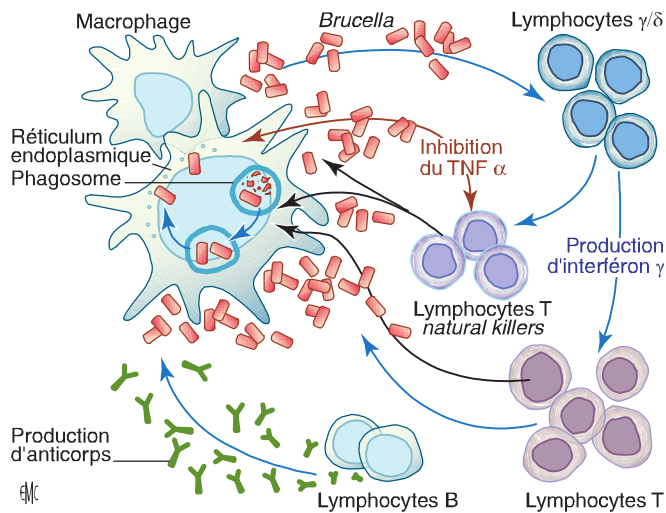


Figure 1. Schéma résumant la pathogénie de la brucellose et la réponse immunitaire de l'hôte. *Brucella* pénètre dans les macrophages, où elle survit et se multiplie à l'intérieur du réticulum endoplasmique. *Brucella* inhibe le *tumor necrosis factor* (TNF) α et annule ainsi l'effet bactéricide des lymphocytes T *natural killers* (NK) et des macrophages. L'interféron γ 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. D'après [71] (modifié). Avec la permission de l'éditeur et du docteur Pappas.

nerveux est incertain mais 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.

Les *Brucella* sont des bactéries intracellulaires facultatives des macrophages. Leur S-LPS est moins toxique pour les macrophages, moins pyogène et moins inducteur de sécrétion d'interféron gamma que celui des entérobactéries. Les *Brucella* sécrètent également un facteur empêchant l'apoptose des macrophages infectés [65]. La multiplication intracellulaire a lieu dans les phagosomes (Fig. 1).

Le granulome non caséux est la lésion anatomopathologique évocatrice de la brucellose ; du caséum est observé uniquement pour *Brucella suis*. En 1951, Nichols [66] classa les anomalies neuropathologiques en :

- une atteinte méningée inflammatoire diffuse ;
- un œdème du cortex avec une infiltration périvasculaire de cellules arrondies et une encéphalomalacie ;
- une infiltration vasculaire chronique lymphocytaire et macrophagique responsable d'une panartérite ;
- une infiltration vasculaire aiguë par des polynucléaires avec nécrose et formation anévrysmale ;
- des infiltrats cellulaires inflammatoires dans le périnèvre des racines nerveuses, responsables de lésions radiculaires ou d'atteinte des nerfs crâniens.

De Villafane Lastra (1963) [67] rapporta des lésions de ramollissement cérébral, d'infiltration méningée, d'infiltration périvasculaire et d'hématome intracérébral étendu. Des aspects de démyélinisation au niveau des racines, de la moelle et de la substance blanche cérébrale ont été aussi décrits [17, 67]. Seidel [68] et Koussa [69] ont récemment décrit des cas de leucoencéphalopathie au cours d'une neurobrucellose ; la biopsie du cortex cérébral et de la substance blanche a mis en évidence une méningoencéphalite non granulomateuse avec une microgliose et une astrogliose réactionnelle. L'infiltrat inflammatoire était composé de lymphocytes T et surtout de cellules T cytotoxiques.

Les lésions médullaires ou radiculomédullaires peuvent être dues à une atteinte brucellienne diffuse par méningoencéphalite ou localisée par arachnoïdite segmentaire ou vasculite.

■ Physiopathologie

La physiopathologie de la neurobrucellose n'est pas complètement résolue. Les brucelles ne produisent pas d'exotoxines mais des endotoxines puissantes [70]. L'atteinte du système nerveux peut être due soit à une action directe des bacilles, des endotoxines et des cytokines [71], soit à une réaction allergique [32] ou antigénique croisée [2] à l'infection brucellienne. Par ailleurs, les expérimentations animales avec l'endotoxine brucellienne ont démontré que le revêtement endothélial peut être le siège d'une réaction vasculaire et périvasculaire. La production intrathécale d'Ac serait responsable des lésions neuronales au cours des pachyméningites chroniques et des leptoméningites brucelliennes [72]. La myéloradiculopathie pourrait résulter d'une arachnoïdite infectieuse de la moelle, d'une ostéite brucellienne qui, en lésant le corps vertébral, comprime directement ou entraîne secondairement une hernie discale [73], ou d'une vasculite responsable d'infarctus médullaire [22]. Un important facteur de virulence est leur capacité de survie intracellulaire à l'intérieur des phagosomes [74]. Dans les formes aiguës, le germe a un effet direct sur le système nerveux, mais il peut rester longtemps en intracellulaire et à l'occasion d'une baisse de l'immunité, il peut proliférer et entraîner des manifestations subaiguës ou chroniques. Dans les formes chroniques, ce mécanisme s'associerait à un dysfonctionnement immunitaire comme le suggèrent les rares cas de démyélinisation du système nerveux central, des racines ou des nerfs périphériques [75]. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules de la microglie jouerait un rôle immunopathogénique dans les rares cas de leucoencéphalopathie brucellienne [68]. Les lymphocytes T sensibilisés lors d'un premier contact avec *Brucella* seraient responsables de phénomènes d'hypersensibilité retardée [75].

■ Manifestations cliniques

Au cours de la brucellose, la survenue de manifestations neurologiques constitue un signe de gravité de la maladie [15, 16]. Elles peuvent apparaître en dehors d'un contexte fébrile [71]. 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 ostéoarticulaire ou cardiaque).

Formes primaires de neurobrucellose

Elles comportent par ordre de fréquence décroissant : les méningoencéphalites, les neuropathies et radiculopathies périphériques inflammatoires, les syndromes démyélinisants encéphaliques inflammatoires aigus, les œdèmes papillaires ou papillites isolés, les méningomyélites inflammatoires, les syndromes de la fosse postérieure, les syndromes neuropsychiatriques et les syndromes musculaires.

Méningoencéphalite

Elle constitue la moitié des cas de neurobrucellose [26, 76]. Elle combine, à des degrés variables, des troubles mentaux et une altération des fonctions cognitives. Rarement d'installation aiguë [47, 77], elle est le plus souvent subaiguë ou chronique [11]. La forme la plus typique se manifeste, après un épisode aigu de brucellose, par une fièvre intermittente irrégulière, une céphalée, une léthargie, des troubles de l'humeur, une irritabilité, une somnolence, pendant quelques jours, suivis par une aggravation de la céphalée qui prend un caractère latéralisé et pulsatile avec photophobie et parfois crises d'épilepsie [78] 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 [31] peut survenir. Une hémiparésie, un parkinsonisme [79], une chorée [18], une athétose, une narcolepsie ou une cataplexie [80] sont rares. Un syndrome méningé est habituellement retrouvé. Une arachnoïdite de la base dans la fosse postérieure peut se compliquer d'une hydrocéphalie [26]. Un empyème sous-dural [81] ou un abcès cérébral peuvent également être observés [54].

Neuropathie et radiculopathie périphérique inflammatoire

Elle touche les nerfs crâniens [171] et spinaux et constitue 20 % des cas de neurobrucellose [26]. 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. Rarement une atteinte inflammatoire aiguë démyélinisante similaire à un syndrome de Guillain-Barré est notée [82].

L'atteinte primitive des nerfs crâniens touche essentiellement le nerf auditif [30, 78]. La surdité constitue un important critère pour le diagnostic de neurobrucellose. Le plus souvent modérée et bilatérale, elle peut être régressive ou permanente [83]. 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 mononévrite multiplex peut par ailleurs toucher les nerfs des membres et du tronc ; la prédominance motrice a fait évoquer, dans certaines observations, une maladie de la corne antérieure [84]. Le nerf sciatique et ses branches sont le plus souvent touchés [85] ; 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 discovertébrale. D'autres nerfs peuvent être atteints : circonflexe, intercostal, radial, système nerveux autonome causant un syndrome de Claude Bernard-Horner [84], des troubles vasomoteurs et/ou trophiques. La mononévrite multiplex brucellienne répond bien au traitement antibiotique de la brucellose avec une réapparition de l'onde F [26].

Syndromes démyélinisants encéphaliques inflammatoires aigus

Ils constituent 10 % des cas de neurobrucellose [26]. Ils comportent des poussées et des rémissions simulant une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) ou une sclérose en plaques (SEP), au point que certains auteurs ont évoqué un rôle étiologique de la brucellose dans la SEP [86]. Ils se manifestent par un syndrome pyramidal, des troubles de la sensibilité, une névrite optique rétrobulbaire, une papillite, une ataxie, des signes d'atteinte du tronc cérébral et des troubles cognitifs [71]. Un tableau clinique associant une névrite optique, une ataxie, une quadri- ou paraparésie est assez fréquent [26].

Œdème papillaire ou papillite isolée

Environ 5 % des cas de neurobrucellose se limitent à un œdème papillaire ou une papillite sans autre signe de localisation neurologique. La mesure de la pression intracrânienne peut être élevée dans 25 % des cas [87] 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 [21]. Elle constitue environ 5 % des cas de neurobrucellose [26]. Elle résulte d'une invasion directe des *Brucella* [88]. 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.

Syndromes de la fosse postérieure

Ils constituent 5 % des cas de neurobrucellose [26]. Ils comportent un syndrome cérébelleux, une atteinte des fonctions du tronc cérébral et des syndromes nucléaires des nerfs crâniens [89] 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.

Syndromes neuropsychiatriques

La neurobrucellose peut se présenter sous la forme d'un syndrome neuropsychiatrique isolé dans moins de 5 % des cas [26]. Il peut s'agir de troubles du comportement et de l'humeur [11, 80], d'apathie, de dépression majeure aiguë ou chronique avec tentatives de suicide ou de syndromes psychotiques [71]. Ils sont beaucoup plus rares dans la littérature récente.

Manifestations musculaires

Si les douleurs musculaires sont fréquentes, les cas documentés de myosite avec granulome brucellien sont rares [90]. Wasserheit et al. [91] ont rapporté, en 1984, une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale et myoglobulinurie chez un patient infecté par *Brucella melitensis* ; l'évolution sous antibiothérapie était favorable.

Formes secondaires de neurobrucellose

Elles résultent de l'atteinte brucellienne chronique primitive d'un autre organe. Elles peuvent être classées en deux catégories dans un ordre approximatif de fréquence : les myélopathies et radiculopathies compressives et les syndromes cérébrovasculaires.

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 ostéoarticulaire du rachis sont plus fréquentes que toutes les formes primitives de neurobrucellose [26]. Environ 84 % des cas d'ostéomyélite vertébrale brucellienne touchent les vertèbres lombosacrées, 7 % les vertèbres cervicales et 9 % les vertèbres thoraciques [26]. Dans les formes localisées, les corps vertébraux de L4 et L5 sont les plus touchés [71], 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 [71]. Une granulomatose extradurale diffuse vers la dure-mère et les racines nerveuses et comprime la moelle épinière [92]. La myéloradiculite secondaire à une ostéomyélite ou une spondylodiscite évolue sur plusieurs mois, voire années. Elle est généralement asymétrique, révélée par un syndrome radiculaire ressemblant à une sciatique [32], 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. Une arachnoïdite cloisonnante ou un granulome, avec ou sans ostéomyélite brucellienne associée, touchent le plus souvent la fosse postérieure ou le canal spinal. Il en résulte des signes neurologiques variés dus à la compression ou la distorsion des tissus nerveux [93], ou une obstruction sur le trajet du LCS aboutissant à une hydrocéphalie.

Syndromes cérébrovasculaires

La bactérie provoque une vasculite inflammatoire ou une infection endovasculaire par embolie septique [94]. La vasculite peut être focalisée ou diffuse aboutissant à une panartérite [95]. 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 [9, 75]. Quelle que soit la vasculopathie, elle prédispose à la survenue d'accident ischémique transitoire (AIT) [71] ou d'accident ischémique constitué (AIC) par mécanisme embolique ou thrombotique [74]. La progression de la vasculopathie ulcérée aboutit à une invasion bactérienne profonde de la paroi vasculaire et la formation d'anévrisme mycotique qui peut se rompre et provoquer une hémorragie intracérébrale ou sous-arachnoïdienne [71, 96]. L'endocardite brucellienne subaiguë peut aussi se compliquer d'abcès du système nerveux central [97]. Les thrombophlébites cérébrales sont exceptionnelles [98].

■ Diagnostic

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 [21, 31, 32, 75]. Le bilan biologique de routine est souvent normal ou non spécifique. Le risque d'expansion de l'infection, les difficultés de l'isolement de *Brucella* ne font pas de la culture l'investigation de choix pour le diagnostic de neurobrucellose. Les cliniciens optent donc pour des preuves indirectes de l'infection : la détection d'Ac spécifiques dans le sérum [70, 99] et le LCS.

Diagnostic non spécifique

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. La vitesse de sédimentation (VS) peut être normale ou accélérée [100]. Un syndrome inflammatoire franc est fréquent avec notamment une élévation de la protéine C réactive sérique. Une élévation modérée des transaminases hépatiques peut être notée [9]. L'analyse du LCS au cours des méningites brucelliennes révèle une lymphocytose, une hyperprotéïnorachie et parfois une hypoglycorachie ; la chlorurachie est souvent normale [17, 23]. Une dissociation albuminocytologique peut s'observer en cas de polyneuropathie chronique. La pression du LCS est souvent

élevée [87]. L'électrophorèse des protéines du LCS met en évidence une augmentation des gammaglobulines, témoignant d'une synthèse intrathécale. Le profil immunologique, évalué par des tests quantitatifs, montre parfois un index IgG LCS/sérum positif. Cette positivité n'est pas spécifique de neurobrucellose, elle peut être retrouvée au cours de la SEP, de la neuroborréliose, de la panencéphalite sclérosante subaiguë ou d'une sarcoïdose. Le taux de protéine basique myélinique peut être élevé dans le LCS, ainsi que les lactates [26].

Diagnostic spécifique

Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement en culture des *Brucella* à partir du sang ou du LCS (Fig. 2). La sérologie est utile lorsque la culture est négative ou non réalisée, ce qui néanmoins représente la majorité des cas. Les techniques utilisées sont nombreuses et manquent parfois de spécificité : faux positifs par réactions sérologiques croisées. Le diagnostic direct de brucellose par amplification génique est réalisé dans certains laboratoires de référence. Le développement d'une *polymerase chain reaction* (PCR) spécifique est une avancée récente [101].

Culture

C'est la technique de référence pour établir un diagnostic certain de brucellose [35]. Du fait du risque élevé de contamination du personnel technique, la culture de *Brucella* doit être réalisée en laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (P3) [9]. Les *Brucella* sont le plus souvent isolées à partir du sang, par hémoculture. L'isolement de *Brucella* à partir du LCS est possible dans 30 à 50 % des cas, nécessitant parfois des techniques

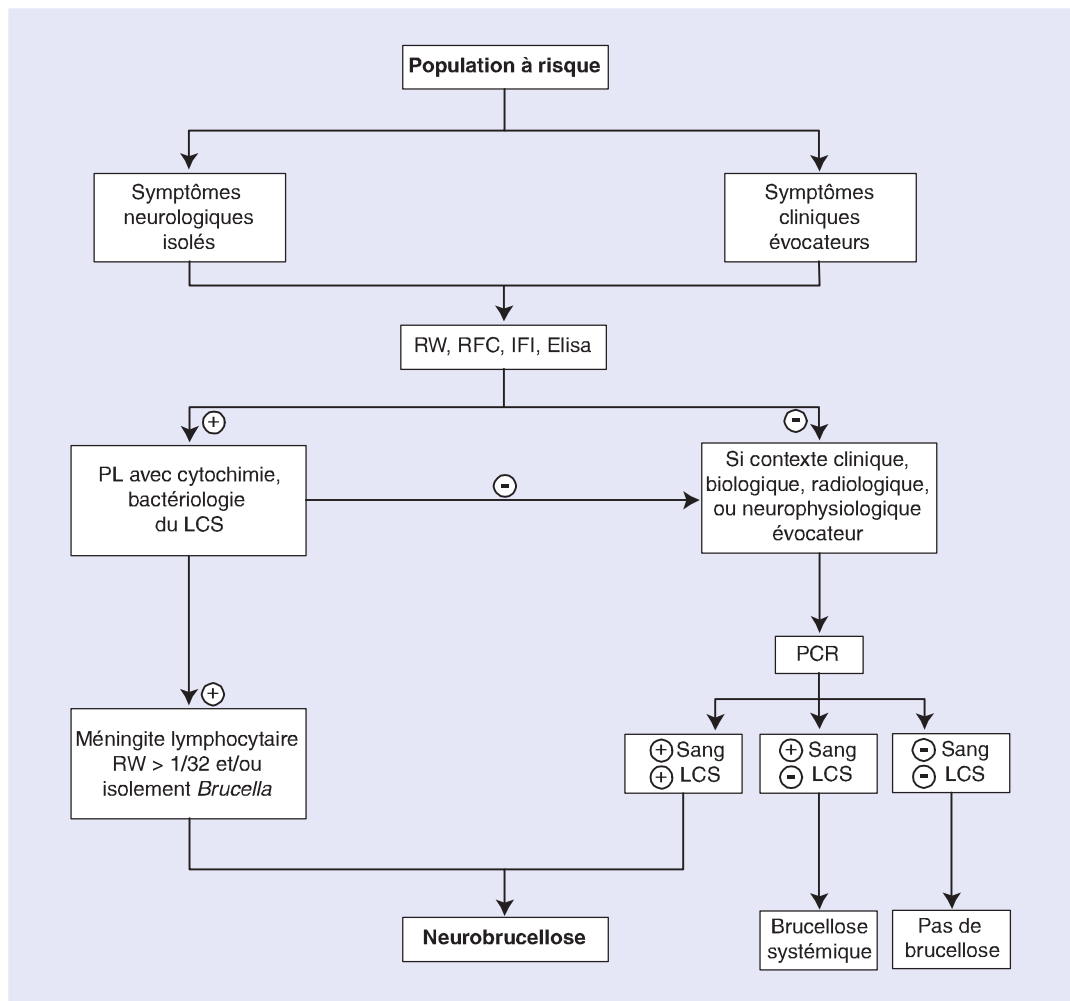


Figure 2. Arbre décisionnel. Neurobrucellose. Démarche diagnostique. RW : réaction de Wright ; RFC : réaction de fixation du complément ; IFI : immunofluorescence indirecte ; Elisa : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; PL : ponction lombaire ; LCS : liquide cérébrospinal ; PCR : *polymerase chain reaction*.

d'ensemencement particulières [31] et plusieurs semaines d'incubation ; elle est réalisée en moins de 5 jours dans les systèmes automatisés [102]. Elle permet d'effectuer un antibiogramme. La sensibilité des hémocultures, supérieure à 80 % en phase aiguë de la maladie [35, 102], est inférieure à 50 % en phase subaiguë ou chronique ou si une antibiothérapie a été administrée avant prélèvement.

Détection des Ac brucelliens

Du fait de sa standardisation, la technique d'agglutination en tube de Wright demeure la référence préconisée par l'OMS. De faux négatifs sont observés par phénomènes de zone en excès d'Ac, ou du fait de la présence d'Ac bloquants [9]. La détection des Ac anti-*Brucella* en zone d'endémie ne signifie pas toujours une brucellose active [2]. Un titre d'agglutination > 1/80 est considéré comme significatif chez un patient symptomatique vivant dans une zone non endémique. Cependant, dans les zones d'endémie, ces chiffres doivent être de 1/320 à 1/640 ou plus pour être significatifs. Le diagnostic de Wright dans le LCS est positif lorsque le titre d'agglutination est supérieur à 1/32 [98]. Les autres techniques sérologiques incluent notamment la technique d'agglutination sur lame ou épreuve de l'antigène tamponné (EAT) (dont le test au rose Bengale), la réaction de fixation du complément (RFC), la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) et les tests Elisa [35]. La détection des Ac spécifiques se fait en moyenne 2 à 3 semaines après infection par *Brucella* [9]. Les techniques IFI et Elisa sont mieux adaptées au titrage spécifique des IgG et des IgM anti-*Brucella*. L'IFI est classiquement plus tardive que la séroagglutination de Wright ou l'EAT, mais demeure positive au cours des formes chroniques de brucellose, alors que les autres techniques peuvent être négatives à ce stade [9]. La limite essentielle au diagnostic sérologique de la brucellose est représentée par la fréquence des réactions croisées entre *Brucella* et d'autres espèces bactériennes dont *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia*, *Salmonella* [103] etc. La négativité possible de ces tests n'élimine pas le diagnostic de neurobrucellose.

Techniques d'amplification génique

La détection de l'ADN de *Brucella* est rapide, sensible, spécifique et particulièrement utile lorsqu'une antibiothérapie empirique administrée empêche l'isolement des *Brucella*. Elle peut être réalisée en phase aiguë à partir du sang, du LCS ou d'autres tissus infectés [104] permettant un diagnostic plus précoce (24 h) que l'hémoculture [102-105]. Des faux négatifs dus à la présence d'inhibiteurs de l'ADN polymérase sont possibles. Plus rarement des réactions d'amplification croisées peuvent induire des faux positifs. La plupart des tests PCR utilisés sont spécifiques de genre, et ne permettent pas de déterminer l'espèce en cause. La technique PCR en temps réel (*real-time* PCR) récemment rapportée dans le diagnostic de brucellose [106, 107] sera probablement le *gold standard* pour le diagnostic, offrant des possibilités de résultats en 30 minutes. PCR Elisa et d'autres nouvelles variétés de PCR sont prometteuses, mais une meilleure compréhension de la signification clinique de leurs résultats est nécessaire.

Identification bactérienne

Lorsqu'une simple identification du germe est suffisante (diagnostic d'une brucellose humaine ou vérification d'une contamination alimentaire), une détection rapide du genre par PCR en temps réel est pratiquée [107]. Lorsque l'identification de l'espèce du germe est nécessaire (enquêtes épidémiologiques, programmes d'éradication), les tests sont plus complexes et plus difficiles à réaliser (tests multiplex). Ils sont indiqués lorsque les autres arguments microbiologiques ne sont pas concluants [108]. L'identification phénotypique d'espèce et de biovar est classiquement obtenue par l'étude de la sensibilité à certains colorants, par la technique de lysotypie, ou par l'utilisation de sérums agglutinants monospécifiques. Le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16 S permet une identification moléculaire de genre [44].

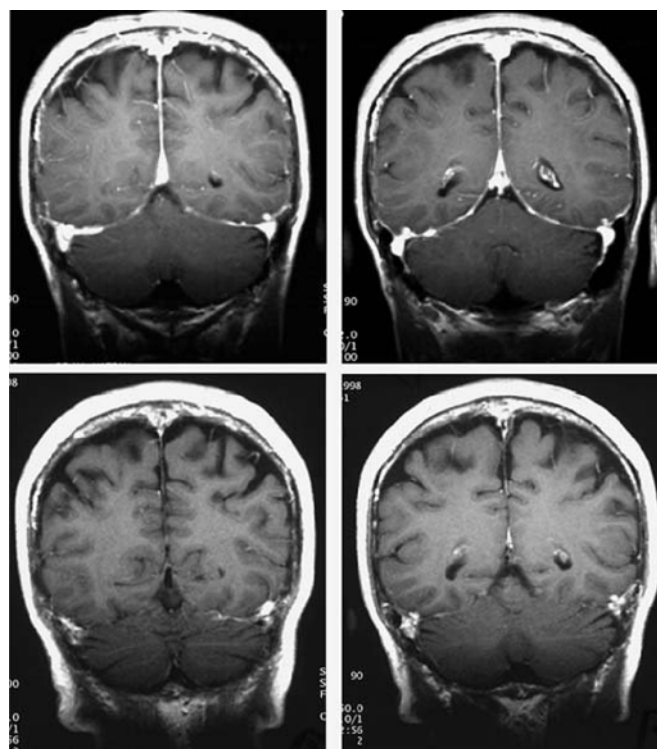


Figure 3. Imagerie par résonance magnétique cérébrale : prise de contraste en séquence pondérée T1 avant le traitement (haut) et disparition de la prise de contraste au niveau de la dure-mère après traitement (bas). D'après [78]. Avec la permission de l'éditeur et du docteur M. Walid Al-Sous.

Radiologie

Le CT-scan cérébral et l'IRM cérébrale peuvent montrer, à la phase aiguë de la neurobrucellose, des signes de turgescence cérébrale avec des ventricules collabés. En cas de méningoencéphalite ou de méningite associée, une prise de contraste peut être notée, notamment au niveau des citernes de la base (Fig. 3) [78]. À 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 [109], d'empyème, d'arachnoïdite, des signes de granulomatose crânienne, d'hydrocéphalie obstructive, de lésion pseudotumorale sellaire ou suprasellaire, des anomalies diffuses de signal en séquence T1 et T2 de la substance blanche périventriculaire ou sous-corticale [78] (Fig. 4), des signes d'infarctus ou d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intraparenchymateuse par rupture d'anévrisme mycotique [78], des signes d'ostéoartrite 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 [95]. 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 [93], de granulomatose des nerfs spinaux, de démyélinisation ou d'inflammation des racines nerveuses [110] etc. Le CT-scan associé à la myélographie est une méthode sensible pour l'évaluation des lésions discovertébrales 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. Cependant, une myélographie normale n'exclut pas une atteinte spinale. L'IRM musculaire peut mettre en évidence des signes de myosite [26]. Les radiographies standards peuvent être

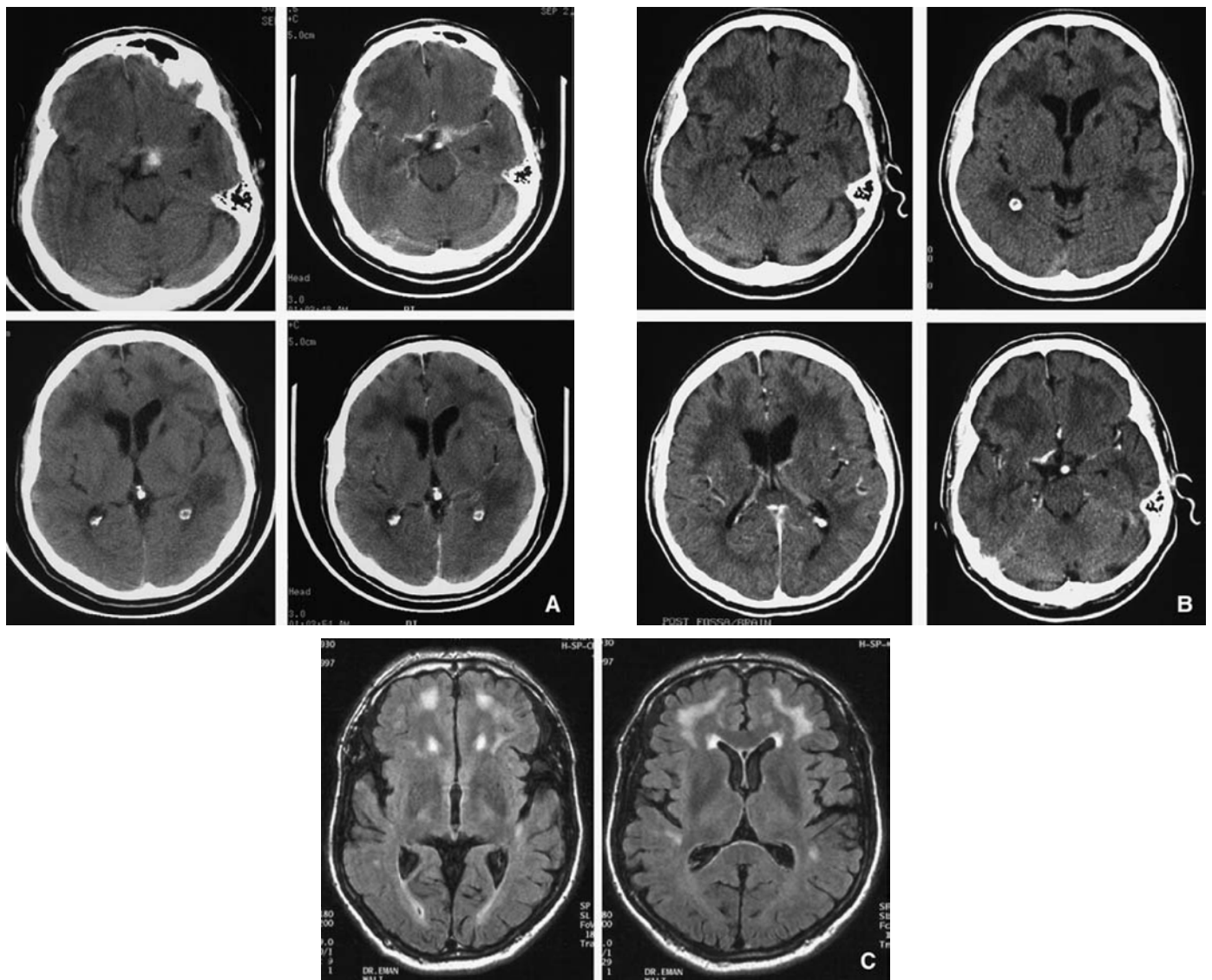


Figure 4.

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 (IRM) en séquence *fluid attenuated inversion recovery* (Flair) montrant un hypersignal étendu périventriculaire de la substance blanche. D'après [178]. Avec la permission de l'éditeur et du docteur M. Walid Al-Sous.

utiles pour montrer des anomalies ostéoarticulaires touchant particulièrement la région lombosacrée (sacro-iliite, spondylodiscite).

D'autres examens radiologiques non neurologiques peuvent révéler des anomalies pertinentes pour le diagnostic de neurobrucellose à la recherche de granulomatoses calcifiées de la rate, du foie ou des reins, d'une cardiomégalie etc.

Électroencéphalogramme (EEG)

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 [26].

Électromyogramme (EMG)

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 la latence de l'onde F [17, 30] et d'un ralentissement modéré de

la conduction nerveuse [21]. Les nerfs moteurs sont plus souvent touchés que les nerfs sensitifs [84].

Potentiels évoqués visuels (PEV)

Ils mettent en évidence, en cas de papillite ou de névrite optique rétrobulbaire [75], un allongement de la latence de l'onde P100.

Potentiels évoqués auditifs (PEA)

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 [62]. L'enregistrement des PEA ne semble pas être une méthode sensible pour le diagnostic de la neurobrucellose à la phase aiguë [111].

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 inflammatoires caractéristiques de la

brucellose [26] : des cellules épithélioïdes, des cellules géantes type Langhans, des lymphocytes, des plasmocytes, ainsi que des granulomes non caséux de *Brucella melitensis* ou *abortus*, ou caséux de *Brucella suis*.

Au total, le diagnostic de neurobrucellose repose sur les arguments suivants.

- Une notion d'exposition telle que le contact avec des animaux (bovins, ovins, caprins, chameaux), la fabrication de dérivés laitiers ou la consommation de lait cru ou de ses dérivés.
- L'existence de symptômes en rapport avec une brucellose systémique (fièvre sudoroalgique, hépatosplénomégalie, douleurs articulaires) et/ou dysfonctionnement neurologique non expliqué par d'autres maladies neurologiques.
- La positivité du sérodiagnostic de Wright dans le sang (titres d'agglutination d'IgG supérieurs à 1/80) et le LCS (supérieurs à 1/32) et/ou mise en évidence de *Brucella* dans le LCS.
- Une hyperprotéïnorachie avec lymphocytose.
- Une réponse rapide au traitement spécifique.

Diagnostic différentiel

Les divers modes de présentation clinique de la neurobrucellose et les données du LCS et de l'imagerie permettent de soulever une multitude de diagnostics différentiels.

- En cas de méningite à liquide clair ou méningoencéphalite : la méningite tuberculeuse, virale, aseptique, herpétique, mycosique, parasitaire ou carcinomateuse, dont le tableau clinique et les anomalies du LCS peuvent être similaires, mais la notion d'exposition ainsi que l'atteinte de la VIII^e paire crânienne avec altération des PEA orientent vers la neurobrucellose.
- En cas d'atteinte diffuse de la substance blanche : l'EMAD, la SEP, le lupus érythémateux disséminé (LED), le neuro-Behçet, la *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke* (MELAS), la neurosarcoïdose.
- En cas d'hypertension intracrânienne isolée : une thrombose veineuse cérébrale secondaire à un neuro-Behçet ou une hypertension intracrânienne idiopathique ; les anomalies du LCS et l'absence de thrombose à l'imagerie redressent le diagnostic.
- En cas d'hypertension intracrânienne avec signes de localisation neurologique : un gliome du tronc, un lymphome primitif du système nerveux central.
- En cas d'hémicrânie : une migraine, une maladie de Horton.
- En cas de confusion mentale ou de troubles cognitifs : une démence.
- En cas d'encéphalite : l'encéphalite paranéoplasique.
- Le sida avec infection ou néoplasie opportuniste du système nerveux central ou polyneuropathie sidéenne, ainsi que la maladie de Whipple peuvent également être évoqués dans d'autres contextes.

Tableau 3.
Antibiotiques utilisés dans le traitement de la neurobrucellose.

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 + thriméthoprime
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)	-

- En cas d'AIC : un infarctus d'origine athéromateuse ou par cardiopathie emboligène ou par trouble de l'hémostase.
- En cas d'anévrisme mycotique : une malformation vasculaire artérioveineuse, un anévrisme cérébral, une dissection artérielle.
- Devant une atteinte des nerfs crâniens : une paralysie faciale a frigore, un syndrome du sinus caverneux.
- Devant une polyneuropathie : une origine toxique, un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Devant une mononévrite multiplex : une maladie de Churg et Strauss, une périartérite noueuse (PAN), une lèpre, une maladie de Lyme, une neuropathie paranéoplasique.
- Devant une polyradiculopathie : un syndrome de Guillain-Barré, un syndrome de la queue de cheval.
- Devant une vasculite : une artérite syphilitique ou tuberculeuse.
- Devant une atteinte cérébelleuse : une cérébellite paranéoplasique.
- Devant une atteinte motrice des membres et un syndrome de Claude Bernard-Horner : une syringomyélie.
- Devant une atteinte visuelle : une neuropathie optique ischémique notamment une maladie de Horton.

Traitement

Traitement curatif

Sensibilité 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. In vitro, les antibiotiques les plus actifs sont : les aminosides (streptomycine et gentamicine), les tétracyclines, la rifampicine, et les fluoroquinolones [112]. Akova et al. [113] ont montré que, en milieu de culture acide (pH ≈ 5), seule la doxycycline et la rifampicine conservent leur activité bactériostatique vis-à-vis de *Brucella*, alors que la streptomycine, les macrolides ou les fluoroquinolones sont inactives [113]. Or les *Brucella* se multiplient en milieu intracellulaire à l'intérieur de phagosomes acides. On peut donc émettre l'hypothèse d'une inactivation de certains antibiotiques en milieu intracellulaire liée à cette acidité.

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 (Tableau 3). 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 LCS reste perturbé [20].

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 [114, 115] 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 20 mg/kg/j chez l'enfant et de 600 à 1 200 mg/j chez l'adulte, en deux prises, 1 heure avant ou 2 heures après les repas ;
- le triméthoprime-sulfaméthoxazole à la dose de 20 mg/kg/j chez l'enfant et de 960 mg/j chez l'adulte en deux prises.

Les aminosides (streptomycine : 0,5-1 g en intramusculaire pendant les 6 premières semaines) ou les tétracyclines (doxycyclines : 100-200 mg/j pendant 3 mois) ont été proposés en association avec les deux premiers, mais leur pénétration dans le LCS serait faible. La dexaméthasone pendant une brève durée peut être prescrite en cas d'hypertension intracrânienne, d'œdème papillaire isolé ou d'arachnoïdite [22, 32]. Une chirurgie décompressive ou un drainage d'abcès peuvent être indiqués en fonction de la forme clinique de la neurobrucellose [32], associée au traitement médical [116].

Traitement préventif

La meilleure prophylaxie collective de la brucellose humaine est le contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage, principalement bovins, ovins et caprins : médical (vaccination) et sanitaire (dépistage et abattage des animaux infectés). La prophylaxie vaccinale repose sur l'utilisation de vaccins vivants atténués ; elle est devenue obligatoire en France depuis 1975 pour les bovins, en 1977 pour les caprins et en 1981 pour les ovins. Cette vaccination n'est plus obligatoire actuellement, et a été remplacée par le dépistage sérologique des animaux infectés et leur abattage. En Tunisie, la vaccination animale n'est pas obligatoire mais le dépistage est quasi systématique. La prophylaxie de la brucellose humaine repose également sur le contrôle des infections d'origine alimentaire et notamment la pasteurisation du lait, et des mesures spécifiques de protection chez les personnes exposées professionnellement. L'administration prophylactique de tétracycline a été proposée en cas d'exposition vaccinale accidentelle, qui survient le plus souvent chez des éleveurs ou vétérinaires [117]. Plus récemment, l'administration prophylactique de doxycycline (200 mg/j) associée à la rifampicine (600 mg/j) pendant au moins 3 semaines a été recommandée en cas d'exposition accidentelle du personnel de laboratoire, notamment lors de la manipulation de cultures sans précautions adaptées [50]. Le cotrimoxazole (160/800 mg × 2/j de triméthoprime-sulfaméthoxazole) est préconisé pendant 3 semaines chez la femme enceinte. Dans tous les cas, un suivi sérologique prolongé (3 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.



“ Points forts

- Zoonose la plus fréquente dans le monde, réservoir habituel : animal mammifère terrestre.
- Contamination directe par contact avec animal infecté ou indirecte par voie digestive (consommation de lait et produits laitiers contaminés).
- *Brucella melitensis* : espèce la plus virulente pour l'homme.
- Immunité humorale et cellulaire induite par l'infection.
- Lésion anatomopathologique caractéristique : granulome non caséux le plus souvent.
- Atteinte du système nerveux soit par action directe des *Brucella*, de leur endotoxine ou des cytokines, soit par mécanisme immunoallergique ou vasculaire.
- La neurobrucellose peut être primaire (par atteinte directe des tissus nerveux) ou secondaire (due à une atteinte initialement systémique).
- Manifestations neurologiques parfois inaugurales.
- Méningoencéphalite fréquente (50 % des cas de neurobrucellose).
- Atteinte du nerf auditif très évocatrice.
- Devant un syndrome cérébrovasculaire : rechercher une endocardite brucellienne associée.
- Étude du LCS : mise en évidence d'une méningite lymphocytaire.
- Première étape du diagnostic : recherche d'anticorps antibrucelliens dans le sang et le LCS par la réaction de Wright mais aussi par d'autres tests (RFC, IFI, Elisa). PCR si contexte clinique évocateur et sérologie négative.
- Diagnostic de certitude : isolement de *Brucella* dans le sang et le LCS, facilité par les méthodes automatisées.
- Imagerie : elle peut aider à distinguer les formes primaires des formes secondaires.
- Biopsie d'une lésion granulomateuse en cas de doute.
- Multitude de diagnostics différentiels, mais certains signes sont très évocateurs : méningite lymphocytaire, surdité, profession exposée, consommation de lait cru ou de ses dérivés.
- Traitement curatif : association de deux ou trois antibiotiques pendant 6 mois, voire 2 ans si persistance des anomalies du LCS.
- Antibiotiques les plus utilisés : aminosides, tétracyclines, rifampicine, fluoroquinolones.
- Prophylaxie : contrôle de l'infection chez les animaux d'élevage par la vaccination, le dépistage et l'abattage des animaux infectés.
- Collaboration internationale nécessaire pour faire reculer l'endémie dans les pays les plus touchés.

■ Évolution et pronostic

Malgré une antibiothérapie multiple, la récurrence est estimée de 5 à 40 % des patients avec réapparition d'une brucellose aiguë, l'année suivante, selon l'antibiothérapie et la durée du traitement [118]. La plupart des patients ont une évolution favorable avec des séquelles neurologiques mineures [71], mais le décès ou les séquelles graves sont fréquentes dans les formes avec atteinte diffuse du système nerveux central [100].

■ Conclusion

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 PCR en temps réel est une nouvelle technique d'amplification automatisée, dont la haute sensibilité et spécificité associées à sa rapidité en font un élément essentiel qui peut être considéré comme le nouveau *gold standard* pour le diagnostic de neurobrucellose.

La recherche d'une neurobrucellose doit être ajoutée au bilan d'investigations d'une démyélinisation du système nerveux central, surtout en milieu endémique et en présence d'une méningite lymphocytaire chronique.

Une meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie, l'élaboration d'un vaccin humain et une approche postgénomique ouvriraient la voie à de nouvelles mesures de prévention. Des moyens d'agir sur l'acidité intracellulaire environnante où prolifèrent les brucelles seraient un adjuvant pharmacologique utile.

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 ; d'où la nécessité d'une collaboration internationale faisant intervenir l'OMS, la Food Agricultural Organisation (FAO), ainsi que les pays d'endémie voisins.



Références

- [1] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:91-9.
- [2] Al Deeb MS, Yaqub BA. Neurobrucellosis. In: *Tropical neurology*. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 1-42.
- [3] Sarinas PS, Chitkara RK. Brucellosis. *Semin Respir Infect* 2003;**18**: 168-82.
- [4] Marston JA. Report on fever (Malta). *Army Med Dept Rep* 1861;**3**:486.
- [5] Bruce D. Note on the discovery of a microorganism in Malta fever. *Practitioner* 1887;**39**:161-70.
- [6] Hughes ML. *Mediterranean, Malta or Undulant fever*. London: MacMillan; 1897.
- [7] Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;**352**:2325-36.
- [8] Nicolle C, Triolo M. La fièvre méditerranéenne en Tunisie. *Presse Med* 1905;**15**:113-5.
- [9] Maurin M. La Brucellose à l'aube du 21^e siècle. *Med Mal Infect* 2005; **35**:6-16.
- [10] Lemaire G. Méningite à méliocoques. Altérations importantes du liquide céphalo-rachidien. *Bull Soc Méd* 1924;**48**:1636-44.
- [11] Roger H, Poursines Y. In: *Les méningo-neuro-brucelloses*. Paris: Masson; 1938. p. 1-24.
- [12] Sanders WE. Undulant fever meningitis. *J Iowa Med Soc* 1931;**21**: 510-1.
- [13] Ewalt DR, Payeur JB, Martin BM, Cummins DR, Miller WG. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Invest* 1994;**6**:448-52.
- [14] Bricker BJ, Ewalt DR, MacMillan AP, Foster G, Brew S. Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1258-62.
- [15] Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997;**3**:213-21.
- [16] Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**: 283-90.
- [17] Al Deeb MS, Yaqub BA, Sharif HS, Al Rajeh MS. Neurobrucellosis. *Microbiol Dis* 1988;**8**:581-601.
- [18] Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV. Childhood brucellosis—a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004;**50**:153-7.
- [19] Tohme A, Hammoud A, el Rassi B, Germanos-Haddad M, Ghayad E. Human brucellosis. Retrospective studies of 63 cases in Lebanon. *Presse Med* 2001;**30**:1339-43.
- [20] Al Eissa YA. Clinical and therapeutic features of childhood neurobrucellosis. *Scand J Infect Dis* 1995;**27**:339-43.
- [21] Bashir R, Al Kawi MZ, Harder EJ, Jinkins J. Nervous system brucellosis: diagnosis and treatment. *Neurology* 1985;**35**:1576-81.
- [22] Pascual J, Combarros O, Polo MJ, Berciano J. Localized CNS brucellosis: report of 7 cases. *Acta Neurol Scand* 1988;**78**:282-9.
- [23] Godfroid J, Kasbohrer A. Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. *Vet Microbiol* 2002;**90**: 135-45.
- [24] Fallatah SM, Oduloju AJ, Al-Dusari SN. Human brucellosis in Northern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2005;**26**:1562-6.
- [25] Badiaga S, Imbert G, La Scola B. Imported Brucellosis associated with *Plasmodium falciparum* malaria in a traveler returning from the tropics. *J Travel Med* 2005;**12**:282-4.
- [26] Rust RS, Worrell TE. Brucellosis. E-Medicine Neurology 2006. <http://www.emedicine.com/neuro/topic42.htm>.
- [27] Durr U, Valenciano M, Vaillant V. La brucellose humaine en France de 1998 à 2000. Surveillance Nationale des maladies infectieuses. Institut de Veille Sanitaire. Rapport (1998-2000); 2003.
- [28] Bulletin épidémiologique 2005; page 9. Direction des Soins de Base. Ministère de la Santé Publique. République Tunisienne.
- [29] Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;**36**: 297-301.
- [30] Gouider R, Samet S, Triki C, Fredj M, Gargouri A, El Bahri F, et al. Manifestations neurologiques révélatrices de brucellose. *Rev Neurol* 1999;**155**:215-8.
- [31] Shakir RA, Al Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis: a report of 19 cases. *Brain* 1987;**110**:213-23.
- [32] Al Deeb MS, Madkour MM. Neurobrucellosis. In: *Brucellosis*. London: Butterworth; 1989. p. 160-79.
- [33] Moreno E, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H. *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class Proteobacteria. *J Bacteriol* 1990;**172**:3569-76.
- [34] Yanagi M, Yamasato K. Phylogenetic analysis of the family *Rhizobiaceae* and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol Lett* 1993;**107**: 115-20.
- [35] Shapiro DS, Wong JD. *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1999. p. 625-31.
- [36] Michaux-Charachon S, Foulongne V, O'Callaghan D, Ramuz M. *Brucella* à l'aube du troisième millénaire : organisation du génome et pouvoir pathogène. *Pathol Biol* 2002;**50**:401-12.
- [37] Cloeckaert A, Tibor A, Zygmunt MS. *Brucella* outer membrane lipoproteins share antigenic determinants with bacteria of the family *Rhizobiaceae*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;**6**:27-9.
- [38] DelVecchio VG, Kapatral V, Redkar RJ, Patra G, Mujer C, Los T, et al. The genome sequence of the facultative intracellular pathogen *Brucella meliitensis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:443-8.
- [39] Halling SM, Peterson-Burch BD, Bricker BJ, Zuerner RL, Qing Z, Li LL, et al. Completion of the genome sequence of *Brucella abortus* and comparison to the highly similar genomes of *Brucella meliitensis* and *Brucella suis*. *J Bacteriol* 2005;**187**:2715-26.
- [40] Paulsen IT, Seshadri R, Nelson KE, Eisen JA, Heidelberg JF, Read TD, et al. The *Brucella suis* genome reveals fundamental similarities between animal and plant pathogens and symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:13148-53.
- [41] Jumas-Bilak E, Michaux-Charachon S, Bourg G, O'Callaghan D, Ramuz M. Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus *Brucella*. *Mol Microbiol* 1998;**27**:99-106.
- [42] Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M, Paquet JY, Garin-Bastuji B, Foster G, et al. Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus. *Microbes Infect* 2001;**3**:729-38.
- [43] Cloeckaert A, Grayon M, Grepinet O, Boumedine KS. Classification of *Brucella* strains isolated from marine mammals by infrequent restriction site-PCR and development of specific PCR identification tests. *Microbes Infect* 2003;**5**:593-602.
- [44] Gandara B, Merino AL, Rogel MA, Martinez-Romero E. Limited genetic diversity of *Brucella* spp. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:235-40.
- [45] Cloeckaert A, Vizcaino N, Paquet JY, Bowden RA, Elzer PH. Major outer membrane proteins of *Brucella* spp.: past, present and future. *Vet Microbiol* 2002;**90**:229-47.
- [46] Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person-to-person transmission of *Brucella meliitensis*. *Lancet* 1991;**337**:14-5.
- [47] Bouza E, Torr GT, Paras F, Guerrero A, Rodriguez CM, Gobernardo J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:810-22.
- [48] Hagebush OE, Frei CF. Undulant fever in children. *Am J Clin Pathol* 1941;**11**:497-515.
- [49] Cataldo F, Scotto E, De Gregorio T. Brucellosis in five month-old infant infected by mother. *Acta Mediatr Pathol Trop* 1983;**2**:29-33.
- [50] Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:119-22.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human exposure to *Brucella abortus* strain RB51--Kansas, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;**47**:172-5.
- [52] Godfroid J. Brucellosis in wildlife. *Rev Sci Tech* 2002;**21**:277-86.
- [53] Sohn AH, Probert WS, Glaser CA, Gupta N, Bollen AW, Wong JD, et al. Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:485-8.
- [54] Miguel PS, Fernandez G, Vasallo FJ, Hortas M, Lorenzo JR, Rodriguez I, et al. Neurobrucellosis mimicking cerebral tumor: case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;**108**:404-6.
- [55] Gutierrez J, Rodriguez M, Maroto MC. Relacion entre el tiempo de evolucion de la brucelosis humana y la aivez de anticuerpos IgG especificos. *Rev Med Chil* 1995;**123**:819-22.
- [56] Buchanan TM, Faber LC. 2-mercapto-ethanol *Brucella* agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. *Clin Microbiol* 1980;**11**:691-3.

- [57] Araj GF. Enzyme-linked immunosorbent assay, not agglutination, is the test of choice for the diagnosis of neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:942.
- [58] Baldi PC, Araj GF, Racaro GC, Wallach JC, Fossati CA. Detection of antibodies to *Brucella* cytoplasmic proteins with neurobrucellosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;**5**:756-9.
- [59] Barbudde SB, Yadava VK, Singh DK. Detection of IgG antibodies against *Brucella* by dot-ELISA in humans. *J Comm Dis* 1994;**26**:1-5.
- [60] Abduljabbar MS. Adenosine deaminase concentration in cerebrospinal fluid during *Brucella* meningitis. *J Infect* 1994;**29**:41-4.
- [61] Da Cunha S, Gaspar E, Meliço-Silvestre A, Azlvedo-Bernarda R, Da Costa C. Neurobrucellosis: another cause of increased adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1990;**161**:156-7.
- [62] Hilleman MR. Overview: cause and prevention in biowarfare and bioterrorism. *Vaccine* 2002;**20**:3055-67.
- [63] Brouillard JE, Terriff CM, Tofan A. Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy* 2006;**26**:3-14.
- [64] Ko J, Splitter GA. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clin Microbiol Rev* 2003;**16**:65-78.
- [65] Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, Liautard JP, Dornand J. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect Immun* 2000;**68**:342-51.
- [66] Nichols E. Meningo-encephalitis due to brucellosis with report of a case in which *B. abortus* was recovered from the cerebrospinal fluid and a review of the literature. *Ann Intern Med* 1951;**35**:673-93.
- [67] De Villafane Lastra T. Epidemiology and neurological manifestations of brucellosis. In: Van Bogart L, Kafer JP, Poch GF, editors. *Tropical neurology*. Buenos Aires: Lopez Libreros; 1963. p. 302-25.
- [68] Seidel G, Pardo CA, Newman-Toker D, Olivi A, Eberhart CG. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy: the role of cytotoxic T lymphocytes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;**127**:374-7.
- [69] Koussa S, Chemaly R. Neurobrucellosis presenting with diffuse cerebral white matter lesions. *Eur Neurol* 2003;**50**:121-3.
- [70] Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, Shubhakararan, Aseri S, Sharma BV, Rastogi A. Meningoencephalitis in brucellosis. *Neurol India* 2000;**48**:170-3.
- [71] Koussa S, Tohme A, Ghayad E, Nasnas R, El Kallab K, Chemaly R. Neurobrucellose : étude clinique et thérapeutique de 15 patients. *Rev Neurol* 2003;**159**:1148-55.
- [72] Bukasa KS, Sincic CJ, Limet JN, Laterre C. Antibody activity of CSF oligoclonal IgG in infectious neurological diseases. Detection using immunoblotting. *Acta Neurol Belg* 1988;**88**:203-20.
- [73] Tur BS, Suldur N, Ataman S. Brucellar spondylitis: a rare cause of spinal cord compression. *Spinal Cord* 2004;**42**:321-4.
- [74] Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002;**32**:485-93.
- [75] Morin B, Tournilhac M, Grellet C, Rey M. La neurobrucellose. *Nouv Presse Med* 1980;**9**:871-5.
- [76] Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB. Clinical profile of neurobrucellosis-a report of 12 cases from Bikaner (north-west India). *J Assoc Physicians India* 2000;**48**:376-80.
- [77] Banerjee TK, Pal AK, Das S. Neurobrucellosis presenting as acute meningoencephalitis. *Neurol India* 1999;**47**:160.
- [78] 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.
- [79] Molins A, Montalban J, Codina A. Parkinsonism in neurobrucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;**50**:1707-8.
- [80] Spink WW. In: *The nature of brucellosis*. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1956. p. 145-90.
- [81] Pera M, Pera M, Moreno A. Chronic subdural empyema: a new presentation of neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1996;**23**:400-1.
- [82] Namiduru M, Karaoglan I, Yilmaz M. Guillain-Barré syndrome associated with acute neurobrucellosis. *Int J Clin Pract* 2003;**57**:919-20.
- [83] Hugon J, Lagarde C, Gaudin Leman JP, Vallat JM, Dumas M. Neurobrucellose. Aspects diagnostiques, évolutifs et thérapeutiques (à propos de 2 cas). *Lyon Med* 1980;**243**:339-43.
- [84] Bahemuka M, Shemena RA, Panayiotopoulos CP, Al Aska AK, Obeid T, Daif AK. Neurological syndromes of brucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:1017-21.
- [85] Sahs AL. Brucellosis (Malta fever, undulant fever). *Handbook Clin Neurol* 1978;**33**:305-26.
- [86] Murrell TG, Matthews BJ. Multiple sclerosis--one manifestation of neurobrucellosis? *Med Hypotheses* 1990;**33**:43-8.
- [87] Ozisik HI, Ersoy Y, Refik Tevfik M, Kizkin S, Ozcan C. Isolated intracranial hypertension: a rare presentation of neurobrucellosis. *Microbes Infect* 2004;**6**:861-3.
- [88] Krishnan C, Kaplin AI, Graber JS, Darman JS, Kerr DA. Recurrent transverse myelitis following neurobrucellosis: immunologic features and beneficial response to immunosuppression. *J Neurovirol* 2005;**11**:225-31.
- [89] Solaroglu I, Kaptanoglu E, Okutan O, Beskonakli E. Solitary extra-axial posterior fossa abscess due to neurobrucellosis. *J Clin Neurosci* 2003;**10**:710-2.
- [90] Bofill D, Gomez A, Vilanova MA, Serrano S, Grav A, Simo E. Miositis granulomatosa brucelar. Revision de la literatura a proposito de un caso. *Med Clin (Barc)* 1982;**78**:450-2.
- [91] Wasserheit JN, Dugdale DC, Agoiti JN. Rhabdomyolysis and acute renal failure: a new presentation of acute brucellosis. *J Infect Dis* 1984;**150**:782-3.
- [92] Tekkok IH, Berker M, Ozcan OE, Ozgen T, Akalin E. Brucellosis of the spine. *Neurosurgery* 1993;**33**:838-44.
- [93] Vajramani GV, Nagmoti MB, Patil CS. Neurobrucellosis presenting as an intra-medullary spinal cord abscess. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;**4**:14.
- [94] Al-Harhi SS. Association of *Brucella* endocarditis with intracerebral haemorrhage. *Int J Cardiol* 1987;**16**:214-6.
- [95] Adaletli I, Albayram S, Gurses B, Ozer H, Yilmaz MH, Gulsen F, et al. Vasculopathic changes in the cerebral arterial system with neurobrucellosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;**27**:384-6.
- [96] Tuncer Ertem G, Tulek N, Yetkin MA. Case report: subdural hemorrhage in neurobrucellosis. *Mikrobiyol Bul* 2004;**38**:253-6.
- [97] Kizilkilic O, Turunc T, Yildirim T, Demiroglu YZ, Hurcan C, Uncu H. Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infect* 2005;**51**:77-80.
- [98] Zaidan R, Al Tahan AR. Cerebral venous thrombosis: a new manifestation of neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:399-400.
- [99] Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab (Zaragoza)* 2003;**49**:577-89.
- [100] Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997;**53**:245-56.
- [101] Bricker BJ. PCR as a diagnostic tool for brucellosis. *Vet Microbiol* 2002;**90**:435-46.
- [102] Yagupsky P. Detection of *Brucellae* in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3437-42.
- [103] Erdenebaatar J, Bayarsaikhan B, Watarai M, Makino S, Shirahata T. Enzyme-linked immunosorbent assay to differentiate the antibody responses of animals infected with *Brucella* species from those of animals infected with *Yersinia enterocolitica* O9. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;**10**:710-4.
- [104] Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzalez JJ, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3743-6.
- [105] Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Garcia-Ordóñez MA, Cardenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:144-8.
- [106] Newby DT, Hadfield TL, Roberto FF. Real-time PCR detection of *Brucella abortus*: a comparative study of SYBR green I, 5'-exonuclease and hybridization probe assays. *Appl Environ Microbiol* 2003;**69**:4753-9.
- [107] Colmenero JD, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Baeza G, Salazar JA, Morata P. Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;**76**:1025-7.
- [108] Bogdanovich T, Skurnik M, Lubeck PS, Ahrens P, Hoorfar J. Validated 5' nuclease PCR assay for rapid identification of the genus *Brucella*. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2261-3.
- [109] Solaroglu I, Kaptanoglu E, Okutan O, Beskonakli E. Solitary extra-axial posterior fossa abscess due to neurobrucellosis. *J Clin Neurosci* 2003;**10**:710-2.
- [110] Goktepe AS, Alaca R, Mohur H, Coskun U. Neurobrucellosis and a demonstration of its involvement in spinal roots via magnetic resonance imaging. *Spinal Cord* 2003;**41**:574-6.
- [111] Coskun O, Ertem GT, Ergun U, Kutlu G, Tulek N, Inan LE, et al. Evaluation of brainstem auditory potential in brucellosis patients with and without neurological involvement. *Int J Neurosci* 2005;**115**:717-23.

- [112] Trujillano-Martin I, Garcia-Sanchez E, Martinez IM, Fresnadillo MJ, Garcia-Sanchez JE, Garcia-Rodriguez JA. In vitro activities of six new fluoroquinolones against *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:194-5.
- [113] Akova M, Gur D, Livermore DM, Kocagoz T, Akalin HE. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against *Brucella melitensis* at neutral and acidic pHs. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;**43**:1298-300.
- [114] Al Sibai MB, Halim MA, ElShaker MM, Khan BA, Qadri SM. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of *Brucella melitensis* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:150-2.
- [115] Pappas G, Christou L, Akritidis N, Tsianos EV. Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:823-5.
- [116] Katonis P, Tzermiadianos M, Gikas A. Surgical treatment of spinal brucellosis. *Clin Orthop Relat Res* 2006;**444**:66-72.
- [117] Mccullough NB. Medical care following accidental injection of *Brucella abortus*, strain 19, in man. *J Am Vet Med Assoc* 1963;**143**:617-8.
- [118] Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodriguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect* 1998;**36**:85-92.

I. Ben Hamouda, Médecin spécialiste principale.

Service de neurologie, Établissement public de santé Charles Nicolle, boulevard du 9 Avril, Tunis 1006, Tunisie.

R. Gouider, Professeur, chef de service.

Service de neurologie, Établissement public de santé Razi, Manouba 2010, Tunisie.

A. Mrabet, Professeur, chef de service (amel.mrabet@rns.tn).

Service de neurologie, Établissement public de santé Charles Nicolle, boulevard du 9 Avril, Tunis 1006, Tunisie.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ben Hamouda I., Gouider R., Mrabet A. Neurobrucellose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-051-B-50, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations