

ARTICLE ORIGINAL

Profil clinique et bactériologique de la brucellose ostéoarticulaire

Clinical and bacteriological profile of osteoarticular brucellosis

Yomna Ben Lamine^{1,2}
Salma Kaoual^{1,2}
Amal Rekik^{1,2}
Sahar Sallem³,
Noureddine Bouzouaya³
Dhia Kaffel⁴
Wafa Hamdi⁴,
Khalil Habboubi⁵
Mondher Mestiri⁵
Sophia Bouhalila Besbes^{1,2}

¹ Laboratoire de Biologie Médicale, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Tunis, Tunisie

² Faculté de Pharmacie de Monastir, Université de Monastir, Tunisie

³ Service Infectieux, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Tunis, Tunisie

⁴ Service Rhumatologie, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Tunis, Tunisie

⁵ Service Orthopédie Adulte, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie, Tunis, Tunisie

Auteur correspondant :
Pr Yomna Ben Lamine

Laboratoire de Biologie Médicale, Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie

Courriel :
yomnabenlamine@yahoo.fr

Résumé

La brucellose est une anthroponose qui demeure toujours endémique en Tunisie. L'atteinte ostéo-articulaire est la complication la plus fréquente. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects épidémiocliniques de la brucellose ostéo-articulaire ainsi que l'apport des différentes méthodes de diagnostic. Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les cas de brucellose ostéo-articulaire pris en charge à l'Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie de 2011 à 2018. Nous avons colligé 30 cas (23 Hommes et 7 Femmes) d'âge moyen 46,73 ans. La notion de consommation de produits laitiers non pasteurisés a été rapportée chez 63,3%. La rachialgie a été constamment présente (80%) associée à une fièvre dans 60% des cas. Le recours à la TDM et à l'IRM a été respectivement dans 19 et 13 cas. L'épreuve à l'antigène tamponné a été toujours positive (100%). Le sérodiagnostic de Wright a été positif pour 96,9% des cas avec des titres allant de 120 à 3840 UI/L. Les hémocultures ont été positives pour 2 cas/7, les cultures ont été positives pour 3 cas/6. Le diagnostic génomique a été positif pour les deux cas étudiés. L'évolution a été favorable dans 86,4% des cas sous l'association rifampicine et doxycycline. Nous avons observé 2 rechutes et une résistance. La confirmation du diagnostic tient compte d'un ensemble d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et bactériologiques. La brucellose reste un diagnostic à évoquer devant une affection ostéo-articulaire particulièrement rachidienne.

Mots-clés : Brucellose, Ostéoarticulaire, Epidémiologie, Diagnostic bactériologique.

Abstract

Brucellosis is an anthroponosis that remains endemic in Tunisia. Osteoarticular involvement is the most common complication. The aim of this work was to study the epidemiological and clinical aspects of osteoarticular brucellosis and the contribution of different diagnostic methods. This is a retrospective study of cases of osteoarticular brucellosis treated at the Mohamed Kassab Institute of Orthopedics from 2011 to 2018. We collected 30 cases (23 males and 7 females), with a mean age of 46.73 years. The consumption of unpasteurized dairy products was reported in 63.3%. Spinal pain was consistently present (80%) associated with fever (60%). CT and MRI were used respectively in 19 and 13 cases. The Rose Bengal test was positive in all cases (100%). Wright's serodiagnosis was positive for 96.9% of cases with titers ranging from 120 to 3840 IU/L. The blood cultures were positive for 2 cases/7, the cultures were positive for 3 cases/6. The genomic diagnosis was positive for the two studied cases. The evolution was favorable in 86.42% of cases under the combination rifampicin and doxycycline. We observed 2 relapses and 1 resistance. The confirmation of the diagnosis takes into account a set of epidemiological, clinical, radiological and bacteriological arguments. Brucellosis remains a diagnosis to be evoked in the face of a particularly spinal osteoarticular disease.

Keywords: Brucellosis, Osteoarticular, Epidemiology, Bacteriological diagnosis.

INTRODUCTION

La brucellose ou fièvre de Malte est l'une des anthroponoses les plus répandues dans le monde (1). Elle est causée par une bactérie du genre *Brucella* (*B.*), un petit coccobacille à croissance intracellulaire qui infecte une large variété de mammifères, dont l'homme. Les espèces les plus impliquées dans la pathologie sont *B. abortus*, *B. melitensis* et *B. suis* (1, 2). Cette maladie constitue encore de nos jours une source de préoccupation croissante dans les pays en voie de développement et particulièrement ceux dont l'alimentation et l'économie dépendent en partie de l'élevage (3). En Tunisie, la brucellose sévit toujours à l'état endémique et pose un problème de santé publique vu sa recrudescence ces dernières années en rapport avec une contamination plus importante du cheptel qui échappe à la vaccination (4). La fréquence de la maladie humaine est difficile à évaluer en raison de son polymorphisme clinique et de la sous-déclaration (5). La gravité de la brucellose est liée à l'apparition de localisations secondaires dont l'atteinte ostéo-articulaire qui est la plus fréquente pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitant une prolongation de l'antibiothérapie et parfois le recours à la chirurgie. L'objectif de notre étude consiste à étudier les particularités épidémiocliniques de la brucellose ostéo-articulaire ainsi que les différentes méthodes de diagnostic utilisées notamment bactériologiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique réalisée au laboratoire de biologie médicale de l'Institut Mohamed Kassab d'Orthopédie sur une période allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2018. Tous les patients hospitalisés ou pris en charge en consultation externe et ayant un diagnostic de brucellose ostéo-articulaire établi ont été retenus. Les patients pour lesquels les dossiers médicaux sont incomplets ont été exclus de la population étudiée. Le diagnostic microbiologique direct a été réalisé soit à partir des hémocultures pour certaines formes fébriles soit à partir des cultures des liquides articulaires ou des biopsies osseuses. La subculture des flacons aérobies détectés positifs par le BacT/Alert[®] a été effectuée sur gélose au sang cuit et

sur gélose au sang frais. L'identification des souches de *Brucella* a été basée sur la coloration de Gram, le métabolisme respiratoire, les recherches de la catalase, l'oxydase, l'uréase et la nitrate réductase. La PCR en temps réel a été réalisée sur un tube EDTA pour 2 patients choisis aléatoirement et a consisté en une amplification des gènes codant pour la protéine de surface BCSP 31 et la séquence d'insertion IS711. L'extraction de l'ADN a été faite à l'aide du kit Bug's and Beads[®] et l'amplification a été assurée par le kit Brucella Real-TM de SACA-CE[®]. Pour la sérologie, deux réactions ont été réalisées sur un seul sérum : le test au Rose Bengale ou épreuve à l'antigène tamponné (EAT) et la séroagglutination de Wright (SAW) Bio-RAD[®] (seuil de positivité $\geq 1/80$). L'étude statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 23 en utilisant le test χ^2 et Fisher. Le seuil de significativité est fixé à 5% ($p < 0,05$).

RÉSULTATS

Caractéristiques et contextes épidémiologiques

Au total, 30 cas de brucellose ostéo-articulaire ont été étudiés. La fréquence annuelle moyenne de la brucellose était de 5 cas/an avec un pic de 9 cas en 2017. Le *sex-ratio* homme/femme a été de 3,28. L'âge moyen des patients a été de 46 ans avec des extrêmes allant de 10 à 71 ans. Les patients dont l'âge était supérieur à 40 ans (n=22) représentaient 73,3% des cas. Près de la moitié des patients (46,7%) ont été hospitalisés dans le service de chirurgie septique et seulement 6,7% ont été vus en consultation externe. Les patients qui provenaient d'un milieu rural représentaient 83,3% (n=25).

Treize cas (43,3%) ont eu des contacts avec des animaux potentiellement infectés. Ces mêmes patients avaient une profession à risque de brucellose ; 5 éleveurs de bétails, 3 bergers, 4 agriculteurs et un gardien dans une ferme. Dix-neuf cas (63,3%) ont rapporté la notion de consommation de produits laitiers non pasteurisés (fromage blanc, ricotta, lait cru). Nous n'avons pas relevé chez 17 patients (56,7%) des affections et / ou un traitement associé qui pourrait fragiliser le système immunitaire, seulement 13 patients ont présenté des facteurs associés (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des patients en fonction des facteurs associés

Facteurs associés	Nombre	Pourcentage (%)
Diabète non insulinodépendant	3	10
Insuffisance rénale chronique	1	3,3
Polyarthrite rhumatoïde	2	6,7
Traitement immunosuppresseur (*)	5	16,7
Tabac	4	13,3

(*) : corticothérapie au long court (n=2) , chimiothérapie (n=1), Méthotrexate + Prednisone (n=2)

Manifestations cliniques

Le délai moyen de consultation a été de 4,92 mois avec des extrêmes allant de 10 jours à 12 mois (Figure 1). La maladie a été diagnostiquée pendant la phase localisée chez tous les patients. La symptomatologie clinique était polymorphe. Les douleurs rachidiennes et la fièvre ont été observées chez respectivement 80% et 60% des patients. L'hépatosplénomégalie a été signalée chez 10% des malades. Deux cas parmi les sept patients chez

lesquels une hémoculture a été réalisée, étaient encore en phase bactériémique. Un passage au stade chronique a été observé chez un seul cas. Les différents sites anatomiques de brucellose ostéoarticulaire ont été dominés par la spondylodiscite dans 80,2% (Figure 2). Une co-infection tuberculose-brucellose a été retrouvée dans 2 cas. Concernant les lésions rachidiennes, le rachis lombaire a été le site le plus fréquemment touché (80,8% des cas, Figure 3). La répartition des atteintes rachi-

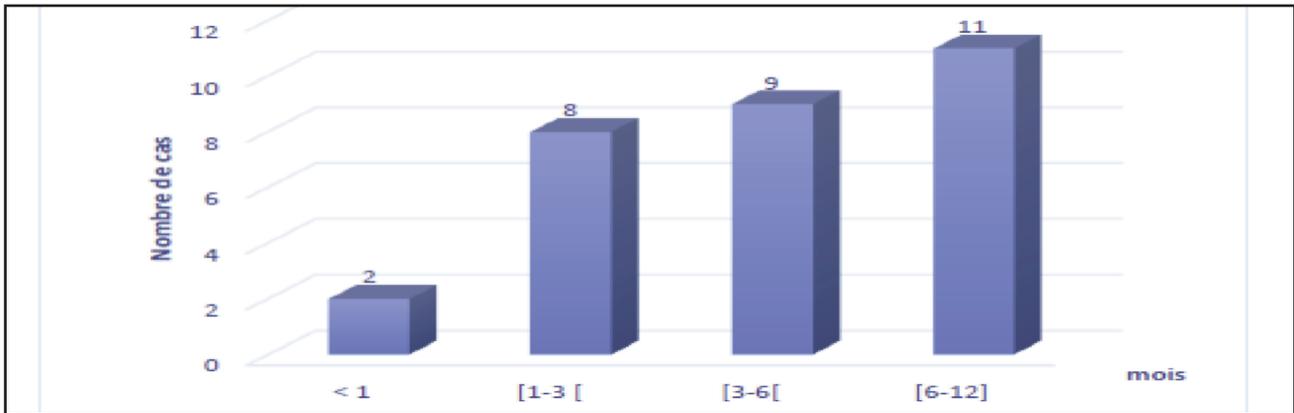


Figure 1: Délai de consultation après le début des symptômes

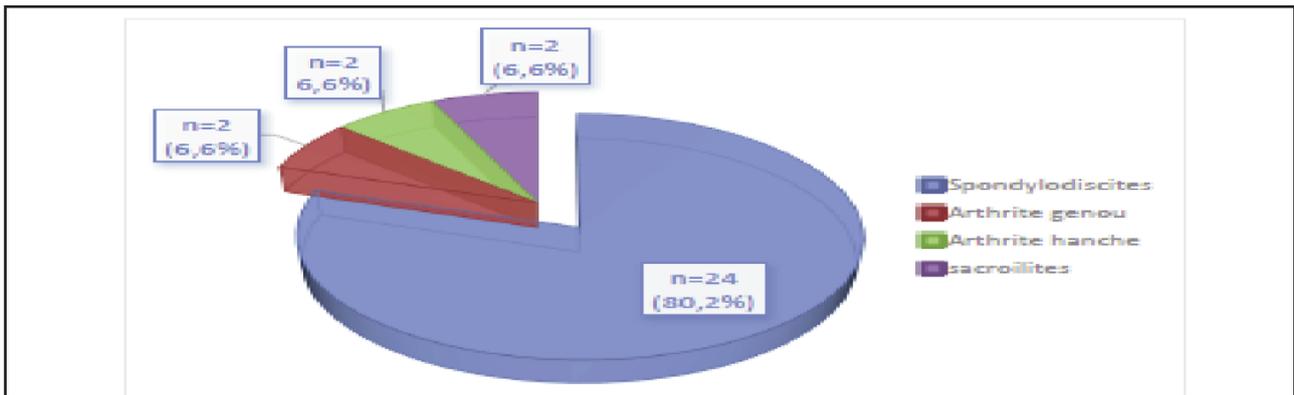


Figure 2: Sièges de la brucellose ostéoarticulaire

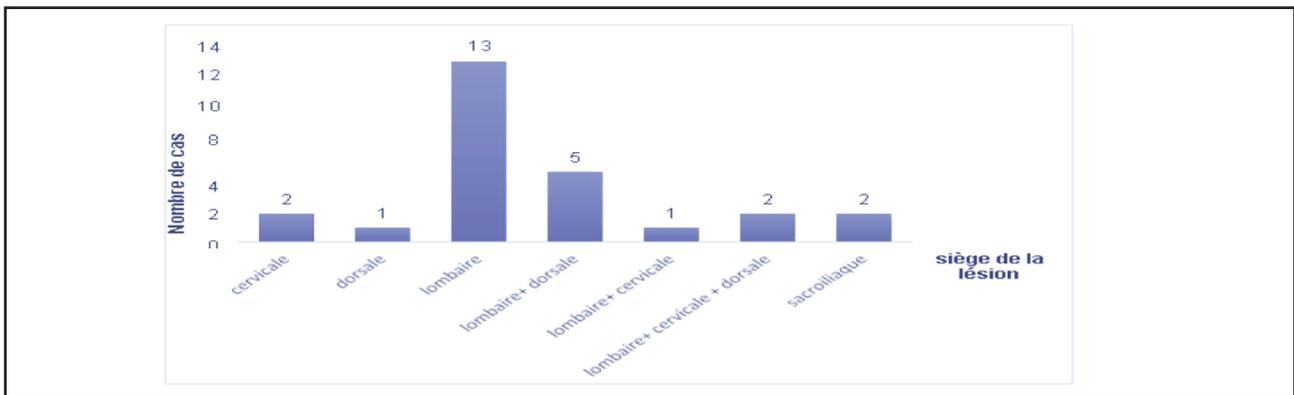


Figure 3: Sièges des lésions rachidiennes

diennes mono et multi-étagées en fonction du délai de consultation s'est avérée non significative ($p=0,831$). Toutefois, la répartition en fonction de l'âge a montré

que les atteintes multi-étagées (8/26 soit 30,8%) ont été retrouvées chez les patients de 40 ans et plus (Tableau 2).

Tableau 2 : Atteintes rachidiennes (n=26) mon et multi-étagées selon l'âge

Age (années)	Effectif (n)	Atteinte rachidienne		P
		Monoétagée	Multiétagée	
<20	1	1	0	0,005
[20-30[2	2	0	
[30-40[3	3	0	
[40-50[4	2	2	
[50-60[9	6	3	
[60-70[6	4	2	
≥70	1	0	1	

Imagerie médicale

L'IRM a été en faveur d'une brucellose ostéoarticulaire dans 89,5% des cas.

Etude biologique

A l'admission, un syndrome inflammatoire biologique a été recherché. La CRP et la VS ont été souvent élevées respectivement chez 96,4% et 92,8% des patients. Les moyennes respectives 54,11 (3-427) mg/L et 52,74 (6-140) mm/1^{ère} h. Une hyperleucocytose a été observée seulement chez 4 patients. La leucopénie, la thrombopénie et l'anémie n'ont pas été rapportées dans notre série. L'EAT a été positif dans tous les cas et la SAW a été positive chez 29 cas (96,7%). Le titre des anticorps pour les patients qui ont consulté à un délai ne dépassant pas 1 mois a été de 120 UI/L pour deux cas. Des titres élevés ≥ 3840 UI/L ont été rapportés pour la moitié des patients

qui ont consulté à un délai supérieur à 6 mois. Les titres des anticorps pour le sérodiagnostic de Wright en fonction du délai de consultation se sont avérés non significatifs avec un $p=0,355$. Les hémocultures ont été pratiquées pour 7 patients. Seulement 2 ont été positives à *Brucella spp.* Les prélèvements pour culture bactériologique de type ponction biopsie disco vertébrale, ponction de pus articulaire ou ponction biopsie synoviale du genou ont été pratiqués pour 6 patients. Seulement 3 ont été positives à *Brucella spp.* La PCR a été positive pour les 2 patients inclus (Ct= 23,4 et Ct= 28,4), pour lesquels les délais de consultation ont été respectivement de 2 et 4 mois dans le contexte respectif d'une arthrite du genou et d'une spondylodiscite.

La confirmation diagnostique d'une brucellose ostéo-articulaire a été effectuée pour les 30 patients selon un faisceau d'arguments clinico-biologiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Différents arguments diagnostiques utilisés pour la confirmation des brucelloses ostéoarticulaires

Arguments	Nombre	Pourcentage (%)
Sérologie + clinique	2	6,7
Sérologie + clinique+ PCR	1	3,3
Sérologie + clinique+ imagerie	5	16,7
Sérologie + clinique+ imagerie+ contexte épidémiologique	13	43,3
Sérologie + clinique+ imagerie+ contexte épidémiologique + hémoculture	1	3,3
Sérologie + clinique+ imagerie+ contexte épidémiologique + hémoculture+ PCR	1	3,3
Sérologie + clinique+ imagerie + contexte épidémiologique + anatomopathologie	4	13,4
Sérologie + clinique+ imagerie+ contexte épidémiologique + culture + anatomopathologie	3	10

Prise en charge et évolution :

Tous les patients ont bénéficié d'une double antibiothérapie à base de rifampicine (600-1800 mg/jour) et de doxycycline (175-300 mg/jour), les posologies les plus élevées ont été prescrites au cours des sacro-iliites. La durée du traitement variait entre 4 mois pour une spondylodiscite jusqu'à 6 mois pour la sacro-iliite. La durée moyenne du traitement a été de 5,47 mois chez tous les malades. Les deux patients qui ont présenté une co-infection «brucellose-tuberculose » ont bénéficié d'une quadrithérapie anti-tuberculeuse. Les patients ayant présenté un déficit neurologique (n=2), ont bénéficié d'une rééducation fonctionnelle pour une durée de 3 mois. L'immobilisation rachidienne par la mise en place d'un corset a été pratiquée chez 6 patients. Un cas d'arthrite de la hanche chez un garçon âgé de 13 ans a bénéficié d'un traitement chirurgical.

L'évolution après traitement n'a été rapportée que pour 22 patients. Elle a été favorable pour 19 cas (86,4%), une rechute a été observée chez deux cas (9,1%) et une résistance au traitement chez un cas. Aucun cas de décès n'a été rapporté.

DISCUSSION

La brucellose demeure encore à l'état endémique en Tunisie. La recrudescence des cas de brucellose ces dernières années a été confirmée par les données nationales de la Direction de Soins de Santé de Base (DSSB). Depuis 2014, le nombre de cas déclarés ne cesse d'augmenter pour passer de 334 cas à 1022 cas en 2017 (6). Ces données confirment la réémergence de la brucellose en 2017 et témoignent d'un relâchement dans les moyens de prévention et de contrôle dans la chaîne de transmission.

Une prédominance masculine a été retrouvée au sein de notre population. Ce constat concorde avec d'autres études menées au bassin Méditerranéen et en Asie (7-9) confirmant le caractère masculin de la maladie.

L'âge moyen a été de 46 ans avec une prédominance dans la tranche d'âge de 40 à 70 ans. Nos résultats rejoignent ceux de différentes études. (10-12).

Le contexte de contagion a été souvent (63,3% des cas) lié à une contamination digestive concordant avec une étude récente menée par Zribi *et al.*; (52%) (13). Ce mode de contamination est probablement dû aux habitudes tunisiennes de consommation de produits laitiers non pasteurisés et à certaines pratiques artisanales de fabrication (7). En Tunisie, la présence de l'ADN de *Brucella spp.* dans les produits laitiers artisanaux non pasteurisés a montré des taux de contamination élevés de 75 % (14). La brucellose demeure une maladie professionnelle par excellence qui touche les éleveurs et agriculteurs en pays endémiques souvent en contact avec les animaux infectés (15-17).

Cliniquement, la maladie associe des signes peu spécifiques tels que la fièvre, les sueurs nocturnes, l'amaigrissement et les polyarthralgies (18). La douleur rachidienne est le symptôme le plus précoce et le plus important chez les patients atteints de spondylodiscite brucellienne (19). Le diagnostic de brucellose doit être alors évoqué chez les patients consultant pour des rachialgies surtout en zone d'endémie (20). Un déficit neurologique est observé chez 10% à 43% des patients (21).

Les os semblent être des structures de support métaboliquement inertes et résistantes à l'infection par des agents pathogènes. Cependant, *Brucella* a un tropisme pour une telle localisation et la brucellose ostéoarticulaire est la complication la plus fréquente chez les humains infectés par *Brucella* (40 % du total des complications) (1). La spondylodiscite est la localisation la plus commune de la brucellose ostéoarticulaire. Sa prévalence est cependant incertaine, variant d'une étude à une autre de 2% à 65%. Les différences sont dues en grande partie au manque d'études prospectives et à la diversité des critères utilisés pour le diagnostic des complications ostéoarticulaires (20- 22). Dans cette étude, la spondylodiscite a représenté 86,7% des cas observés. Un tel pourcentage a été retrouvé dans une autre étude tunisienne où les spondylodiscites représentaient 79% (13). Cette localisation touche principalement les groupes d'âges supérieurs à 40 ans et est corrélée avec des complications ostéo-articulaires qui augmentent avec l'âge ($p = 0,005$) (23). Les atteintes rachidiennes siègent préférentiellement au niveau de la région lombaire suivies par la région cervicale puis thoracique (19, 24, 25).

En raison des symptômes cliniques variables et non spécifiques chez l'homme, le diagnostic microbiologique est crucial pour l'identification des cas humains et leur prise en charge ultérieure (26).

Les examens biologiques usuels ont peu d'intérêt diagnostique. La CRP a été souvent augmentée, jusqu'à 100% des patients dans les brucelloses ostéoarticulaires (27). La VS est augmentée dans plus de 80% des infections ostéoarticulaires (13).

Bien que le diagnostic de certitude de la brucellose repose sur l'isolement de *Brucella spp.* à partir du sang ou d'autres prélèvements, la culture manque de sensibilité notamment au cours de la brucellose focalisée (26, 28). L'hémoculture réalisée chez 7 patients parmi 30 a été positive dans deux cas. La sensibilité des hémocultures est supérieure à 80% en phase aiguë mais diminue rapidement en phase subaiguë (<50%) et en phase chronique ou en cas d'antibiothérapie préalable (<10%) (29). Certains auteurs suggèrent que la localisation ostéoarticulaire de *Brucella* agit comme un réservoir de bactéries pour progresser vers la chronicité du fait qu'elle inhibe l'apoptose dans certaines cellules ou les utilise comme vecteur pour se propager à d'autres organes (1).

Les examens spécifiques pour le diagnostic sérologique de la brucellose ont été réalisés chez tous les patients par les deux tests sérologiques EAT et SAW. L'EAT a une sensibilité importante de 99% surtout en phase aiguë de la maladie. Ce test perd son intérêt au cours des brucelloses chroniques ou récurrentes (28, 30). Les directives actuelles de l'OMS recommandent la confirmation de l'EAT par d'autres tests tels que la SAW qui restent le standard de référence pour la confirmation sérologique de la brucellose avec une spécificité de 99% en milieu endémique (28, 31). Le sérodiagnostic de Wright a été négatif chez 1 seul patient soit un taux de positivité de 96,6%. Des résultats comparables en phase subaiguë ont été retrouvés par Bouattour *et al.*, Koubâa *et al.* avec respectivement 91,66% et 100% (12, 32). Une brucellose active a été retenue sur la base d'une SAW avec un titre supérieur ou égal à 1/80 (120 UI/L). Dans d'autres études, un titre supérieur ou égal à 1/160 (240 UI/L) a été considéré comme seuil de positivité (28,30). Cette différence de seuils retenus est fonction de l'endémicité. Un titre à 1/160 est actuellement considéré comme le seuil de positivité en zone non endémique (29). Le résultat négatif de la SAW obtenu pour un patient malgré la positivité de l'EAT, chez qui le délai de diagnostic a été de 4 mois, est associé à un titre initial éventuellement bas. La sérologie pose le problème du manque de spécificité lié à la fréquence de faux négatifs dans la SAW. Devant un sérodiagnostic négatif et une forte suspicion, un phénomène de zone pourrait être suspecté et la recherche d'anticorps bloquants doit être réalisée en systématique (33). A l'inverse, des réactions croisées avec un résultat faussement positif sont possible, à un titre faible ou moyen, entre *Brucella* et *Yersinia enterocolitica* O9, *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O157, *Salmonella* O30. Ces fausses positivités peuvent être évitées en diluant systématiquement les sérums au-delà de 1/320 lors de l'utilisation de la SAW (33,34). Des tests ELISA sont également sensibles en toutes phases de la maladie. Cependant, en raison de la spécificité relativement faible (60,9%) (35), le « Centers for Diseases Control and prevention » (CDC) américain recommande de ne pas les utiliser pour confirmer des cas de brucellose (36).

Il a été prouvé que les techniques de diagnostic moléculaire sont plus sensibles que la culture pour les patients avec une brucellose localisée et particulièrement utiles dans le contexte d'une antibiothérapie préalable (37). Certaines études rapportent une sensibilité et une spécificité respectives de 100% et de 83,3% (38).

Les analyses moléculaires ciblant l'élément d'insertion IS711 retrouvé en plusieurs copies dans les chromosomes de *Brucella*, améliorent également la sensibilité analytique qui peut être encore augmentée en utilisant

des tests PCR en temps réel (39).

Dans cette étude, la sérologie a été réalisée pour tous les patients et 50% des patients ont bénéficié de l'association d'au moins deux méthodes de diagnostic parmi la sérologie, la culture ou la biologie moléculaire. En effet le diagnostic sérologique de la brucellose n'a d'intérêt que si la culture n'est pas réalisée ou mise à défaut en phase subaiguë ou chronique de la maladie (29). Un diagnostic bactériologique peut être réalisé en utilisant trois approches et procédures microbiologiques différentes : le diagnostic direct par culture, le diagnostic indirect par des tests sérologiques et le diagnostic rapide par des méthodes basées sur la PCR moléculaire (26).

Un cas de brucellose est actuellement défini selon le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (33), par l'association d'un contexte et/ou clinique évocateur à :

- cas probable: une mise en évidence d'anticorps à titre élevé dans un seul sérum
- cas confirmé: au moins l'un des résultats suivants :
 - Isolement de *Brucella spp.* dans un prélèvement Clinique
 - Multiplication par 4 au moins du titre d'anticorps entre un sérum prélevé à la phase aiguë et un sérum prélevé 2 à 3 semaines plus tard
 - Amplification génique positive.

L'association doxycycline-rifampicine a été la bithérapie prescrite. La durée moyenne du traitement a été de 5,47 mois. La durée optimale du traitement de la brucellose ostéoarticulaire est inconnue, mais une durée d'au moins 3 à 6 mois est recommandée (19). Ce traitement s'est avéré insuffisant chez 13,6% des patients chez qui la survenue ultérieure d'une rechute ou une résistance a été suspectée. Selon une étude Turque, le taux de rechute avec cette association est de 11 à 17% et peut augmenter jusqu'à 30% chez les patients présentant une faible compliance (40). Une proportion plus élevée de rechutes de 59,3% a été observée chez des patients traités pendant 5 mois ou moins, contre 7,9% chez ceux traités pour une durée supérieure à 5 mois.

L'association de la doxycycline administrée pendant plus de 12 semaines à la streptomycine (1 g/jour en intramusculaire pendant 21 jours) serait une alternative thérapeutique plus performante diminuant le risque de rechutes à 5-7% (36).

CONCLUSION

La brucellose sévit toujours à l'état endémique dans les régions de la méditerranée et du Moyen-Orient. La consommation de produits laitiers non pasteurisés produits par des animaux infectés reste le principal facteur de risque pour la maladie qui peut être invalidante et engager le pronostic vital. Devant toute affection ostéo-

articulaire notamment rachidienne le diagnostic de brucellose ostéo-articulaire doit être évoqué par le clinicien. Le meilleur traitement reste la prévention par la vaccination du cheptel et l'éducation sanitaire des personnes.

L'objectif est d'utiliser une approche multidisciplinaire pour obtenir la meilleure santé possible pour les humains, les animaux et l'environnement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, Gorvel JP. Brucella: Reservoirs and Niches in Animals and Humans. *Pathogens*. 2021;10(2):186.
2. Young EJ. Brucella Species (Brucellosis). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editor. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Amsterdam: Elsevier; 2018.p.886-9.
3. Touaref A, Bentorki AA, Gouri A, Yakhlef A. Etude de la brucellose humaine à Guelma (Algérie): A propos de 51 cas. *Rev Tun Infectiol*. 2014;8:57-64.
4. Gharbi A, Souissi A, Chebbi M, El Euch D, Dhaoui A, Doss N, *et al*. Brucellose en Tunisie : on en a vu de toutes les couleurs. *Rev Med Interne*. 2017;38:A243-4.
5. Chakroun M, Bouzouaia N. La Brucellose: une zoonose toujours d'actualité brucellosis: atypical zoonosis. *Rev Tun Infectiol*. 2007;1(2):1-10.
6. Direction des Soins de Santé de Base (DSSB). Bulletins épidémiologiques 2014,2016, 2017. Tunis: Ministère de la Santé; 2018.
7. Battikh H, Berriche A, Zayoud R, Ammar L, Abdelmalek R, Kilani B *et al*. Clinical and laboratory features of brucellosis in a university hospital in Tunisia. *Infect Dis Now*. 2021; 51(6):547-551.
8. Islam MA, Khatun MM, Werre SR, Sriranganathan N, Boyle SM. A review of Brucella seroprevalence among humans and animals in Bangladesh with special emphasis on epidemiology, risk factors and control opportunities. *Vet Microbiol*. 2013;166:317-26.
9. Pericherla S, Gupta N, Saravu K. Clinical profile and treatment outcomes of patients with brucellosis: a hospital-based cohort study from Southern India. *Infez Med*. 2021; 29(1):65-69
10. Ye HY, Xing FF, Yang J, Lo SK, Lau RW, Chen JH *et al*. High index of suspicion for brucellosis in a highly cosmopolitan city in southern China. *BMC infectious diseases*. 2020; 20(1), 22.
11. Patra S, Ke V, Tellapragada C, Mukhopadhyay C. Human brucellosis: Experience from a tertiary care hospital in southern India. *Trop Doct*. 2018;48:368-72.
12. Bouattour Y, Marzouk S, Garbaa S, Jallouli M, Frikha F, Loukil H, *et al*. La Brucellose en milieu de médecine interne: étude de 12 observations. *Rev Med Interne*. 2018;39:A139.
13. Zribi M, Ammari L, Masmoudi A, Tiouiri H, Fendri C. Aspects cliniques, microbiologiques et thérapeutiques de la brucellose : étude de 45 cas. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:349-52.
14. Béjaoui A, Ben Abdallah I, Maaroufi A. Brucella spp. Contamination in Artisanal Unpasteurized Dairy Products: An Emerging Foodborne Threat in Tunisia. *Foods*. 2022;11(15):2269.
15. Roushan MR, Kazemi S, Rostami FF, Ebrahimpour S. A Study of Brucella infection in humans. *Caspian J Intern Med*. 2015;6:46-7.
16. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 33(1):e00073-19.
17. Khezzani B, Aouachria AN, Khechekhouche EA, Djaballah S, Djedidi T, Bosilkovski M. Caractéristiques épidémiologiques de la brucellose humaine dans la province d'El-Oued, sud-est algérien. *Santé Publique*. 2021; 33(2):275-284.
18. Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, Arenas-Gamboa AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13 (1):e0007112.
19. Koubâa M, Mâaloul I, Marrakchi C, Lahiani D, Znazen A, Hammami B, *et al*. Brucellar spinal epidural abscesses. Single center experience of nineteen patients and review of the literature. *Egypt Rheumatol*. 2013;35:15-20.
20. Koubaa M, Maaloul I, Marrakchi C, Lahiani D, Hammami B, Mnif Z, *et al*. Spinal brucellosis in South of Tunisia: review of 32 cases. *Spine J*. 2014;14:1538-44.
21. Tali ET, Koc AM, Oner AY. Spinal Brucellosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2015; 25:233-45.
22. Li T, Li W, Du Y, Gao M, Liu X, Wang G, *et al*. Discrimination of pyogenic spondylitis from brucellar

spondylitis on MRI. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97:11195.

23. Guler S, Kokoglu OF, Ucmak H, Gul M, Ozden S, Ozkan F. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8:581-8.

24. Tu L, Liu X, Gu W, Wang Z, Zhang E, Kahar A, *et al*. Imaging-assisted diagnosis and characteristics of suspected spinal brucellosis: A retrospective study of 72 cases. *Med Sci Monit*. 2018;24:2647-54.

25. Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop*. 2019; 10(2):54-62.

26. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. *Pathogens*. 2021; 10(12):1623-1637.

27. Patra S, Ke V, Tellapragada C, Mukhopadhyay C. Human brucellosis: Experience from a tertiary care hospital in southern India. *Trop Doct*. 2018;48:368-72.

28. Shenoy B, Jaiswal A, Vinod A. Lab diagnosis of brucellosis. *Pediatr Infect Dis*. 2016;8:40-4.

29. Référentiel en Microbiologie Médicale (Rémic) de la Société Française de Microbiologie Référentiel en microbiologie médicale: volume 6.2. 5ème édition. Paris: Société Française de Microbiologie; 2018.

30. Koçman EE, Erensoy MS, Taşbakan M, ÇiçekliOğlu M. Comparison of standard agglutination tests, enzyme immunoassay, and Coombs gel test used in laboratory diagnosis of human brucellosis. *Turk J Med Sci*. 2018;48:62-7.

31. Hanci H, Igan H, Uyanik MH. Evaluation of a new and rapid serologic test for detecting brucellosis: Brucella coombs gel test. *Pak J Biol Sci*. 2017;20:108-12.

32. Koubâa M, Lahiani D, Mâaloul I, Hammami B,

Marrakchi C, Elleuch E, *et al*. Les spondylodiscites brucelliennes. *Rev Med Interne*. 2011;32: S128-9.

33. Lavigne JP, Maille A, Sotto A. Brucellose. EMC - Maladies Infectieuses 2017:1-12 (Article 8-038-A-10).

34. Bio-Rad. Détection des anticorps anti-brucella. Notice du produit 63241_881167_FR.pdf. (En Ligne). (Consulté le 18 Aout 2022) , disponible à l'URL : https://commerce.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/63241_881167_FR.pdf.

35. Potter ME. Brucellosis. In: Glenn Morris J Jr, editor. *Foodborne Infections and Intoxications*. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 239-50.

36. Rubach MP, Halliday JEB, Cleaveland S, Crump JA. Brucellosis in low- income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:404-12.

37. Sanodze L, Bautista CT, Garuchava N, Chubinidze S, Tsertsvadze E, Broladze M, *et al*. Expansion of brucellosis detection in the country of Georgia by screening household members of cases and neighboring community members. *BMC Public Health*. 2015;15:459.

38. Hekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, Mollaabedin M, Sazmand A. Comparison of PCR, Wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients. *Pak J Biol Sci*. 2013;16:1589- 92.

39. Al Dahouk S, Sprague LD, Neubauer H. New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans. *Rev Sci Tech*. 2013;32:177-88.

40. Torkaman Asadi F, Hashemi SH, Alikhani MY, Moghimbeigi A, Naseri Z. Clinical and Diagnostic Aspects of Brucellosis and Antimicrobial Susceptibility of *Brucella* Isolates in Hamedan, Iran. *Jpn J Infect Dis*. 2017;70:235-8.