

Situation actuelle et problèmes posés par la brucellose humaine

A. Rodriguez-Torres¹

RODRIGUEZ-TORRES (A.), Situation actuelle et problèmes posés par la brucellose humaine. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, 40 (4) : 335-339.

Les progrès et les problèmes d'ordre pratique posés par la brucellose humaine se réfèrent à différents domaines :

— **Étiologie** : des expériences d'hybridation de l'ADN tendent à proposer l'existence d'une seule espèce de *Brucella*. L'auteur conseille cependant de s'en tenir, pour le moment, à la taxonomie classique.

— **Epidémiologie** : la fréquence des infections asymptomatiques est soulignée, ainsi que l'importance des facteurs socio-économiques et culturels.

— **Pathologie** : les progrès portent sur la connaissance des antigènes communs aux souches avirulentes, sur l'activation du complément par le L.P.S., sur l'adhésion des brucelles aux lymphocytes et sur les fonctions des macrophages et polynucléaires.

— **Clinique** : les problèmes sont notamment liés au polymorphisme de la maladie et à l'existence des rechutes.

— **Diagnostic sérologique** : l'inexistence de critères sérologiques de guérison constitue un handicap sérieux pour, par exemple, l'évaluation de l'efficacité des traitements.

Les données concernant le traitement sont abordées dans un exposé ultérieur. **Mots clés** : Homme - Brucellose - Étiologie - Epidémiologie - Diagnostic.

INTRODUCTION

Lors du 3^e symposium international sur la brucellose qui s'est tenu en Algérie en 1983, a été présenté un rapport sur la brucellose humaine centré sur les progrès réalisés dans ce domaine en matière de recherche biomédicale (9).

Dans le cadre de cette réunion interdisciplinaire des pays africains d'expression francophone, il serait bon de compléter ce rapport en y incorporant les dernières données et les problèmes posés actuellement par la brucellose humaine, en mettant l'accent plus particulièrement sur les aspects pratiques.

1. Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Espagne.

PROGRES ET PROBLEMES

Seront traités successivement les progrès et les problèmes qui ont trait à l'étiologie, à l'épidémiologie, à la pathogénie, à la clinique et au diagnostic.

Étiologie

En ce qui concerne l'étiologie, RENOUX en 1958 (7) remettait déjà en question la notion d'espèce dans le genre *Brucella*, en faisant remarquer la similitude existante entre les espèces connues. En 1985, VERGER et des spécialistes en taxonomie de l'Institut Pasteur (13), après des expériences d'hybridation d'ADN ont proposé que le genre *Brucella* ne soit considéré que comme une seule espèce, laquelle devrait s'appeler *B. melitensis*. Les autres espèces ne seraient alors que des biovars. Cette proposition, qui sans aucun doute repose sur de solides bases scientifiques, doit cependant être acceptée avec de grandes réserves. En effet, les trois espèces majeures actuellement acceptées, *B. melitensis*, *B. abortus* et *B. suis*, qui toutes provoquent la brucellose humaine, présentent :

— Une distribution géographique différente. En Espagne, et dans tous les pays méditerranéens, le problème est associé à *B. melitensis* ; en Côte-d'Ivoire l'agent causal est *B. abortus*.

— Une spécificité d'espèce animale très caractéristique, bien que non exclusive.

— Une action pathogène sur l'homme différente quant aux processus asymptomatiques, à la gravité et à certains caractères cliniques.

Pour toutes ces raisons, il paraît souhaitable de conserver les dénominations spécifiques classiques.

Un autre progrès concernant le genre *Brucella* se réfère aux biotypes connus et admis. Depuis 1978, les biotypes 7 et 8 de *B. abortus* ont été écartés de sorte qu'actuellement on ne reconnaît que 7 biotypes (13).

La détermination de l'espèce et du biotype de *Brucella* responsable présente, en plus de son intérêt strictement bactériologique, une grande importance épidémiologique (12).

A. Rodriguez-Torres

Un autre domaine qui a particulièrement attiré l'attention ces dernières années, est la recherche de marqueurs épidémiologiques des souches de *Brucella*. Sous cet aspect, le genre *Brucella* est particulièrement pauvre (12). Aucun phagotype n'a été décrit, et il n'existe pas d'antibiogrammes. Les découvertes ont concerné la description de variations dans certaines activités métaboliques. C'est ainsi que le groupe de Valladolid (4) et VERGER (12) ont écrit que les souches de *B. melitensis* d'origine ibérique, espagnoles et portugaises, ont une activité uréadéhydrolase précoce et intense qui les rapproche de *B. suis* et les distingue nettement des souches de *B. melitensis* autochtones en France.

Récemment, le groupe de Montpellier (1) a proposé l'étude de certains aspects du métabolisme oxydatif qui pourrait être utile pour délimiter l'épidémiologie des cas. Ces études ne semblent que préliminaires et exigent confirmation.

Epidémiologie

Dans le domaine de l'épidémiologie, ces dernières années plusieurs révisions ont été publiées, parmi lesquelles il faut signaler celle de ROUX en 1979 (11) qui rassemble et expose les différents aspects du sujet.

De plus, il faut signaler trois aspects, particulièrement importants :

La fréquence des infections asymptomatiques a été confirmée dans l'exposition professionnelle à *B. abortus*. Mais, déjà en 1973, RENOUX (8) avait signalé l'importance générale des affections inapparentes et FOULON et collab. (3) en 1981 ont souligné sa fréquence dans l'infection humaine par *B. melitensis*.

Les expériences du groupe espagnol (10) ont appris qu'il n'est pas rare de détecter la présence de *B. melitensis* dans le sang lors des périodes asymptomatiques ; toutefois, ces détectations se réfèrent à des phases asymptomatiques vérifiées, dans la période d'observation qui suit le traitement. Selon cette expérience, jusqu'à 8,4 p. 100 de l'ensemble des patients traités, et suivis bactériologiquement pendant une période d'un an, présentent des phases bactériémiques asymptomatiques ; ces phases se produisent en général entre 1 mois et 4 mois après la fin du traitement, bien que l'hémoculture ait été positive dans certains cas jusqu'à 10 mois après la guérison clinique du malade.

Ces données indiquent, d'une part, une caractéristique peu connue de la brucellose humaine, à savoir la tendance à la guérison spontanée ; il convient de ne pas perdre ceci de vue lors de l'évaluation critique des traitements. Mais, d'autre part, elles renforcent la preuve qu'il existe des infections non apparentes avec

n'importe quelle espèce.

Il semble évident qu'une bonne connaissance de l'incidence de l'infection humaine (plus encore dans les pays où *B. abortus* est l'espèce causale comme c'est le cas en Côte-d'Ivoire) exige que soient généralisées les enquêtes orientées vers la détection des infections infracliniques et non diagnostiquées.

Un autre aspect, qui semble devoir être souligné est l'importance des aspects sociaux et du système de production dans le secteur de l'élevage, dans l'épidémiologie de la brucellose. S'il n'en est pas tenu compte, tout programme de contrôle et d'éradication sera voué à l'échec.

Dans la brucellose, la notion de multicausalité épidémiologique est fondamentale. La chaîne-type de l'infection (animal malade, mécanisme de transmission et personne réceptive) ne constitue qu'une partie du problème et peut ne pas en être la plus importante. La maladie survient, se maintient et s'étend à travers une série de facteurs variant quant à leur présence et leur importance relative d'un pays à l'autre, et aucun doute que les multiples facteurs causant la maladie en Espagne sont différents de ceux de la Côte-d'Ivoire. Il appartient aux épidémiologistes de le préciser sur place. Sans prétendre en épuiser la liste, citons :

— parmi les facteurs sociaux : l'émigration des populations rurales vers les villes, le vieillissement de la population rurale, la commercialisation marginale des produits laitiers, le niveau de vie du secteur primaire, etc.

— parmi les facteurs économiques : la taille des exploitations d'élevage, l'état d'entretien des bergeries et des locaux, la rénovation externe du bétail, la crise de l'élevage due à l'industrialisation, la pression des industries alimentaires multinationales, etc.

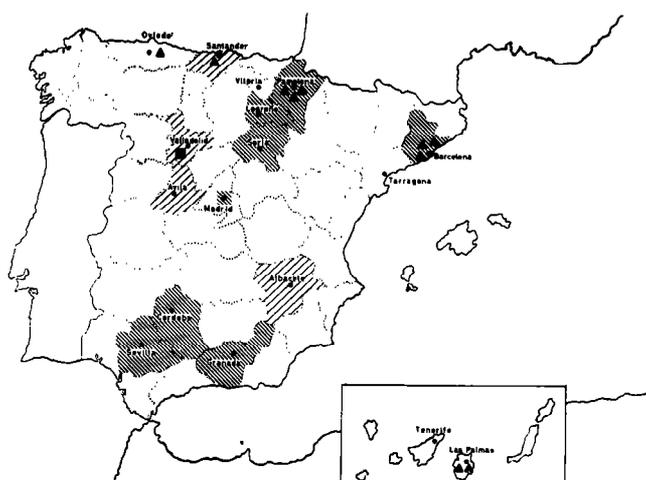
— parmi les facteurs culturels : les habitudes en matière d'hygiène, le nomadisme, l'éducation de la population, les convictions en matière de consommation des produits laitiers, etc.

Les interventions des pouvoirs publics sur tous ces facteurs ont une grande importance sur le développement de la brucellose animale et par là-même sur la brucellose humaine.

A titre indicatif, on pense que la libération de l'importation de laine en Espagne, qui a eu lieu en 1962, a eu une nette répercussion sur la diffusion de la brucellose dans les années 60 à 70, par suite du passage des élevages d'ovins, d'une production lainière à une production de lait et de viande (5).

Enfin, l'étude épidémiologique serait grandement favorisée par une connaissance adéquate des espèces et biotypes causaux. Cela exige l'isolement des souches et leur typage dans un centre de référence, ce qui permet d'établir des cartes épidémiologiques

comme celle qui concerne l'incidence variable des espèces et biotypes en Espagne (Carte 1).



Carte 1 : Espèces et biotypes de *Brucella* en Espagne. Distribution de 1 038 souches d'origine humaine étudiées au laboratoire de Valladolid de 1974 à 1985.

/// Prédominance du biotype 1 de *B. melitensis*

/// Prédominance du biotype 3 de *B. melitensis*

▲ Cas de *B. abortus* biotype 1

■ Cas de *B. abortus* biotype 3

Pathogénie

En 1983 (2) les derniers progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénie et de l'immunité de la brucellose ont été révisés. Les données les plus remarquables se concrétisent de la façon suivante :

— présence d'antigènes communs aux souches virulentes qui ne se trouvent pas dans les souches avirulentes,

— capacité limitée d'activation du système complément par le LPS de *Brucella* (par rapport aux endotoxines d'entérobactéries),

— capacité d'adhésion des *Brucella* pathogènes pour l'homme aux lymphocytes B.

Ces dernières années, les fonctions des macrophages et des polynucléaires dans la brucellose expérimentale et dans la brucellose humaine ont retenu particulièrement l'attention.

Dans ce domaine, le groupe de Valladolid (6) a étudié le comportement des polynucléaires de malades atteints de brucellose et de sujets sains vis-à-vis de différents antigènes de *B. melitensis*. Les résultats

obtenus indiquent que *B. melitensis* inhibe le système bactéricide de la myéloperoxydase H_2O_2 des polynucléaires, ce qui pourrait jouer un rôle important dans la survie à l'intérieur de ces cellules phagocytaires. La mobilité des polynucléaires varie selon le groupe de patients étudiés, ce qui permet de suggérer qu'il existe des différences dans leur mobilité selon l'état de la maladie.

Clinique

Quant à la clinique de la brucellose humaine, il semble nécessaire de souligner avant tout quelques caractéristiques (Tabl. I).

Il faut tenir particulièrement compte du polymorphisme de la maladie. En ce sens, l'expérience a appris qu'environ 30 p. 100 des patients ne présentent pas de fièvre ou présentent simplement une légère fiébrilité.

Aujourd'hui, les brucelloses dites chroniques sont rares grâce à l'administration de traitements adéquats.

Quant aux rechutes, dont la fréquence est largement influencée par le traitement suivi, selon l'expérience, elles se produisent en général dans les trois mois qui suivent le début du traitement mais presque jamais au-delà de six mois.

TABLEAU I Caractéristiques cliniques de la brucellose chez l'homme.

Infection asymptomatique fréquente
Polymorphisme
Tendance à la guérison spontanée
Tendance à la focalisation
Fréquence des rechutes

Diagnostic

En ce qui concerne le diagnostic biologique, il semble nécessaire de souligner l'importance du diagnostic par isolement qui, en plus de son degré de certitude permet l'étude épidémiologique de l'infection. Mais il est évident que l'isolement n'est pas toujours possible, d'où l'importance du diagnostic par sérologie.

Au laboratoire, à côté des tests classiques (séro-agglutination, Rose Bengale et test de Coombs anti-*Brucella*) on étudie la validité de nouvelles techniques sérologiques, afin de trouver des déterminations qui évitent les limites des méthodes classiques. La plus importante de ces limites est l'inexistence de critères sérologiques permettant de définir la guérison d'une brucellose. De plus, dans les milieux endémiques, il est difficile d'établir les limites de signification des titres.

A. Rodriguez-Torres

La technique ELISA, utilisant comme antigènes le LPS ou même des antigènes protéïques, cytoplasmiques ou de membrane, ouvre des perspectives encourageantes. Toutefois on ne dispose pas encore de données définitives.

A l'heure actuelle, c'est du moins l'opinion unanime des groupes espagnols qui ont une grande expérience en sérologie de la brucellose, on n'a pas obtenu avec d'autres techniques des résultats améliorant ceux que l'on obtient avec l'agglutination et le test de Coombs.

Le test de l'antigène tamponné au Rose Bengale s'est généralisé ces dernières années dans le dépistage, en raison de sa simplicité et sa concordance avec l'agglutination (2). Après expérience, le Rose Bengale a montré une concordance avec l'agglutination dans 97,1 p. 100 des cas nouveaux confirmés et dans 91,2 p. 100 des cas anciens au cours de contrôles périodiques. Dans aucun cas le Rose Bengale ne fut positif lorsque l'agglutination était négative.

La combinaison de l'agglutination et du test de Coombs ne présente pas de faux résultats négatifs selon l'expérience. L'évolution des anticorps dans ces tests ne permet pas, comme indiqué précédemment, de tirer de conclusions sur la guérison qui soient exclusivement sérologiques.

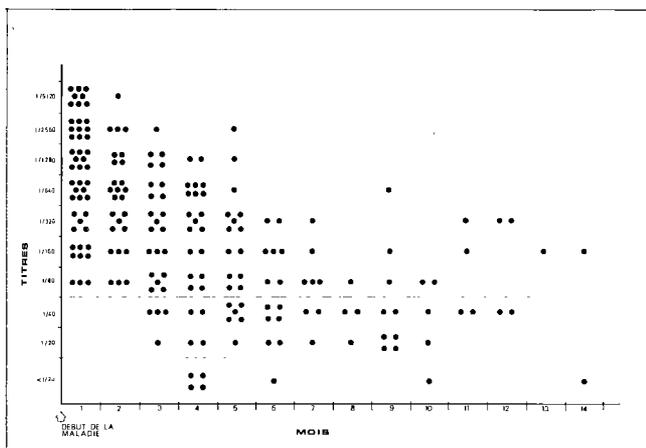


Fig. 1 : Evolution des titres de la séro-agglutination de Wright dans la brucellose aiguë. Résultats de 197 sérums appartenant à 53 cas.

RODRIGUEZ-TORRES (A.). Present situation and problems posed by human brucellosis. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (4) : 335-339.

The progress and the practical problems posed by human brucellosis are linked to different fields :

Sur la figure 1, on peut observer l'évolution des titres de séro-agglutination sur 53 patients atteints de brucellose aiguë correctement traités et sans rechute tout au long de 14 mois. Au bout de 10 et 14 mois on peut encore trouver des titres de 1/320 et 1/160.

Sur la figure 2, on peut apprécier l'évolution des titres du test de Coombs sur 31 patients dont la maladie a persisté pendant plus de six mois. Les titres supérieurs ou égaux à 1/320 se maintiennent dans certains cas jusqu'à trois ans après le premier épisode de la maladie.

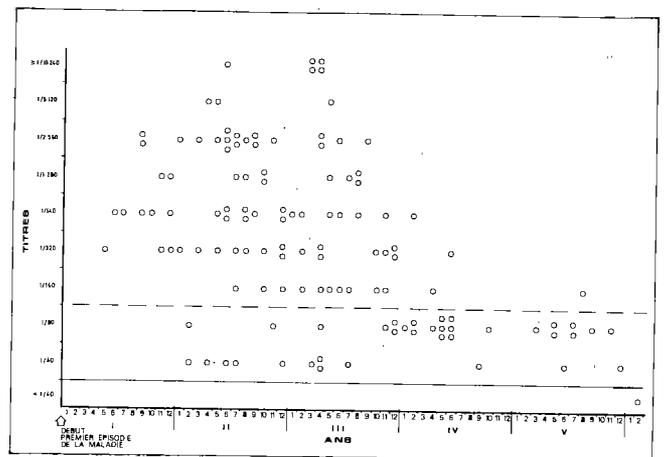


Fig. 2 : Evolution des titres du test de Coombs dans la brucellose de plus de six mois d'évolution clinique active. Résultats de 124 sérums appartenant à 31 cas.

CONCLUSION

Ces faits étayent deux conclusions pratiques :

— Pour évaluer la guérison possible d'une brucellose, il est nécessaire d'émettre un jugement médical en utilisant les données sérologiques et l'absence de symptomatologie.

— En l'absence de symptômes, la persistance de titres importants ne justifie pas de nouveaux traitements.

RODRIGUEZ-TORRES (A.). Situación actual y problemas planteados por la brucelosis humana. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (4) : 335-339.

Los progresos en cuanto a la brucelosis humana y los problemas prácticos que plantea conciernen diferentes asuntos :

— Etiology : DNA hybridation experiments tend to indicate the existence of a single species of *Brucella*. However, the author recommended keeping to the classic taxonomy for the moment.

— Pathology : advances have been made regarding knowledge of the antigens common to the avirulent strains, the activation of the complement by the L.P.S., the adhesion of the brucellae to the lymphocytes, and the macrophagic and polynuclear functions.

— Epidemiology : asymptomatic infections frequency is underlined, as well as importance of social, economical and cultural factors.

— Clinical aspects : the problems are mainly linked to the disease's polymorphism and the existence of relapses.

— Serological diagnosis : the absence of serological criteria for recovery is a serious handicap, for example, in the evaluation of the effectiveness of treatment.

Information concerning treatment is dealt with in a later article. Key words : Man - Brucellosis - Etiology - Epidemiology - Diagnosis.

— Etiología : experiencias de hibridación del ADN tienden a proponer la existencia de una sola especie de *Brucella*. Sin embargo el autor aconseja de utilizar, por ahora, la taxonomía clásica ;

— Epidemiología : se insiste en la frecuencia de las infecciones asintomáticas, y en la importancia de los factores sociales-económicos y culturales ;

— Patología : los progresos conciernen el conocimiento de los antígenos idénticos para las cepas avirulentas ; la activación del complemento por el LPS, la adhesión de las brucelas a los linfocitos ; y las funciones de los macrófagos y de los polinucleares.

— Clínica : los problemas son ligados con el polimorfismo de la enfermedad y con la existencia de recaídas ;

— Diagnóstico serológico : la inexistencia de criterios serológicos de curación constituye una desventaja para, por ejemplo, la estimación de la eficacia de los tratamientos.

Se tocan los datos sobre el tratamiento en un informe ulterior. Palabras claves : Hombre - Brucelosis - Etiología - Epidemiología - Diagnóstico.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNAUD (C.). Distribution géographique des biovars de *Brucella melitensis* en France. C.r. Colloque « La rage et la brucellose », Montpellier, 1985. Lyon, Fondation M. Mérieux, 1986. Pp 221-224. (Coll. Fondation M. Mérieux).
2. DIAZ (R.). Valor de la prueba de Rosa de Bengala y la demostración de anticuerpos anti-proteína de *Brucella* en el diagnóstico serológico de brucelosis y yersiniosis. *Medna clin.*, 1977, **63** : 463-466.
3. FOULON (G.), ADRIAMBOLOLONA (L.), NGUYEN (B. K.), DURANDE (J. B.), ROUX (J.), MARTIN BOUYER (G.). Epidémiologie des brucelloses. Essai d'évaluation de l'incidence des formes cliniques et infracliniques. *Revue Epidém. Santé publ.*, 1981, **29** : 389-398.
4. HERNANDEZ-MEJIA (R.), LANDINEZ (R.), RODRIGUEZ-TORRES (A.). Estudio de los biotipos de *Brucella* aislados en España. *An. Acad. Med. Cir.*, 1979, **12** : 25-32.
5. MARTINEZ-NAVARRO (J. F.), FUENTES (L.), CATALA (E. J.), RABADAN (A.), NAJERA (E.). Estudio epidemiológico de la brucelosis en España. *Revta Sanid. Hig. públ.*, 1978, **52** : 1177-1230.
6. ORDUNA (A.), RINON (M.), ABAD (R.), RODRIGUEZ-TORRES (A.). Locomotion et activité du système myélopéroxydase des polynucléaires chez des malades atteints de brucellose et chez des sujets sains. C.r. Colloque « La rage et la brucellose », Montpellier, 1985. Lyon, Fondation M. Mérieux, 1986, Pp 271-276. (Coll. Fondation M. Mérieux).
7. RENOUX (G.). La notion d'espèce dans le genre *Brucella*. *Annl. Inst. Pasteur, Paris*, 1958, **94** : 179-209.
8. RENOUX (G.). Actualité de la brucellose. Importance des brucelloses latentes ou méconnues. Une esquisse de leur prophylaxie. *Bull. Acad. nat. Méd., Paris*, 1973, **157** : 137-142.
9. RODRIGUEZ-TORRES (A.). Progrès récents et situation actuelle de la brucellose humaine. 3rd International Symposium on Brucellosis, Alger, Algérie, 1983. In : *Dev. Biol. Standard*, 1984, **56** : 523-529.
10. RODRIGUEZ-TORRES (A.), LANDINEZ (R.), ABAD (R.). Progresos recientes y situación actual de la brucelosis humana. In : RODRIGUEZ-TORRES (A.) ed. Aspectos actuales en biología y medicina. Libro homenaje al Prof. A. Pumarola. Valladolid, Sever-Cuesta, 1984. Pp 145-154.
11. ROUX (J.). Epidémiologie et prévention de la brucellose. *Bull. Wld Hlth Org.*, 1979, **57** : 179-194.
12. VERGER (J. M.). Identification et typage des *Brucella*. Intérêt épidémiologique. Primera Reunión Nacional sobre brucelosis. Conferencias. Valladolid, Sever-Cuesta, 1977. Pp 69-91.
13. VERGER (J. M.), GRIMONT (F.), GRIMONT (P. A. D.), GRAYON (M.). *Brucella*, a monospecific genus as shown by deoxyribonucleic acid hybridization. *Int. J. Syst. Bact.*, 1985, **35** : 292-295.