

## A. Rodríguez-Torres<sup>1</sup> ■ Traitement de la brucellose humaine

**RODRIGUEZ-TORRES (A.)**, Traitement de la brucellose humaine. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, 40 (4) : 373-379.

Le traitement de la brucellose humaine constitue un problème non encore définitivement résolu. L'évaluation de l'efficacité clinique d'un traitement exige une définition claire des critères de diagnostic, un suivi clinique, bactériologique et sérologique approfondi et prolongé (1 an) et une explication de ce que l'on considère comme échec thérapeutique (intolérance, échec vrai, rechute). Les conclusions portées sur les différents essais d'antibiotiques sont actuellement les suivantes :

- nécessité d'une thérapie associée,
  - efficacité du traitement tétracycline (2 g/j) ou doxycycline (200 mg/j) associé à la streptomycine (1 g/j),
  - alternative possible avec l'association rifampicine (900 mg/j) et tétracycline ou doxycycline,
  - inutilité de l'association de la sulfadiacine avec d'autres antibiotiques,
  - efficacité insuffisante du cotrimoxazol chez l'adulte,
  - possibilité d'utilisation, chez les enfants et les femmes enceintes, pour lesquels la tétracycline est contre-indiquée, de la rifampicine.
- Mots clés : Homme - Brucellose - Chimiothérapie - Antibiotique.

### INTRODUCTION

Le traitement de la brucellose humaine constitue un problème qui n'est pas définitivement résolu. Au cours des dernières décennies, une multitude de travaux consacrés à ce sujet ont été publiés, mais l'examen de cette abondante bibliographie révèle que bon nombre de ces expériences sont discutables :

- quelques séries publiées portent sur un nombre insuffisant de patients pour permettre de tirer des conclusions valables ;
- le suivi des malades après traitement n'est pas suffisamment long pour tenir compte des rechutes ;
- les contrôles, tant cliniques que bactériologiques et sérologiques, ne sont pas précisés avec la rigueur

nécessaire, aussi bien pour l'inclusion des malades comme pour leur suivi.

En outre, les travaux sont difficilement comparables en raison des différents médicaments, des dosages, des modalités de traitement et de la durée du traitement. Cependant, on dispose déjà d'une information suffisante, accumulée surtout ces dix dernières années, sur l'efficacité des différents traitements préconisés et il existe des modalités thérapeutiques acceptables.

Sans aucun doute, l'espèce causale a une influence sur l'efficacité du traitement. Les infections par *B. abortus* semblent plus faciles à contrôler. Par ailleurs, les travaux les plus rigoureux de ces dernières années ont été publiés par des auteurs de pays méditerranéens, surtout espagnols et français, et portent sur des cas provoqués par *B. melitensis*. On peut valablement supposer que ce qui est applicable à cette espèce, l'est aussi à l'infection causée par *B. abortus* qui provoque une maladie plus bénigne.

Pour une bonne évaluation du traitement, il semble nécessaire de tenir compte de certaines caractéristiques de l'infection brucellique (Tabl. I). Il faut encore ajouter que l'on ne connaît pas la résistance aux antibiotiques et ses mécanismes dans le genre *Brucella*.

L'étude du traitement de la brucellose comprend trois étapes méthodologiques :

- étude de la sensibilité *in vitro*
- étude de l'efficacité dans l'infection expérimentale
- étude de l'efficacité clinique.

**TABLEAU I** Quelques caractéristiques de la brucellose humaine, importantes pour l'évaluation des traitements.

Fréquence de l'infection asymptomatique
Tendance à la guérison spontanée
Multiplication intracellulaire
Polymorphisme clinique
Focalisation
Rechutes
Inexistence de critères définis de guérison (cliniques ou sérologiques)
Possibilité de réinfections dans un milieu endémique

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

## A. Rodriguez-Torres

## SENSIBILITE AUX ANTIMICROBIENS *IN VITRO*

Les études sur l'activité *in vitro* des antimicrobiens face à *Brucella* ne sont pas très nombreuses (18, 30). Le nombre réduit d'expériences publiées est probablement dû aux dangers du travail avec les brucelles en laboratoire.

En général, les *Brucella* sont sensibles aux aminoglycosides, au chloramphénicol, aux tétracyclines et à la rifampicine. Parmi les bêtalactamines la sensibilité est variable, de même avec les sulfamides. Les brucelles sont résistantes au triméthoprime mais sont sensibles à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazol ou cotrimoxazol.

**TABLEAU II** Sensibilité de 28 souches de *Brucella* vis-à-vis des agents antibactériens les plus utilisés.

	CMI 100 p. 100 (mcg/ml)
Tétracycline	0,5
Streptomycine	2
Rifampicine	1
Co-Trimoxazol (TMP-SMZ 1 : 20)	5,25-10,5
Sulfadiazine	64-128

**TABLEAU III** CMI's maxima face à *Brucella* obtenues par différents auteurs, taux sérique (mcg/ml) et mode d'action.

	CMI	Taux sérique	Action intracellulaire	Action bactéricide
Tétracycline	1,4	2	oui	non
Streptomycine	5	25-30	non	oui
Rifampicine	1	7-20	oui	oui
TMP-SMZ	10,5	TMP 2-4 SMZ 60-140	oui	oui
Sulfadiazine	128	100	non	non

Sur le tableau II apparaît la sensibilité de 28 souches de *Brucella* (25 *B. melitensis* et les 3 souches types des espèces majeures) (20) face aux antibactériens les plus fréquemment utilisés en clinique.

Sur le tableau III figurent les CMI maxima obtenues par différents auteurs, avec la concentration sérique

qu'on obtient par le traitement habituel et le mode d'action de ces antibactériens (pénétration intracellulaire et action bactéricide). Voilà donc les cinq antimicrobiens qui ont largement été introduits dans le traitement. Auparavant, on avait utilisé en monothérapie (28) d'autres agents (Tabl. IV), mais leur pourcentage d'inefficacité s'est avéré trop élevé.

**TABLEAU IV** Autres antibactériens utilisés pour le traitement.

Agents antibactériens	Inefficacité
Sulfamides	40-70 p. 100
Streptomycine	40-70 p. 100
Chloramphénicol	22-70 p. 100
Ampicilline	70 p. 100
Erythromycine	73 p. 100

## EVALUATION DE L'EFFICACITE CLINIQUE

L'évaluation de l'efficacité clinique d'une modalité de traitement, exige d'abord une définition claire des critères de diagnostic sur lesquels repose l'inclusion d'un malade dans le protocole d'étude. S'il n'y a pas d'antécédents de brucellose, ces critères peuvent être ceux que certains auteurs espagnols ont adoptés depuis maintenant cinq ans (Tabl. V) (17).

Cette évaluation exige également une définition claire et préalable de ce que l'on considère comme traitement inefficace et qui recoupe 3 aspects :

- abandon dû à l'intolérance au médicament,
- échec thérapeutique, qui peut être défini comme dans le tableau VI,
- la rechute, qui peut être définie comme dans le tableau VII.

Finalement, toute évaluation d'un traitement de la brucellose doit comprendre un suivi clinique, bactériologique et sérologique portant sur 6 mois minimum et mieux encore, sur un an.

Tous les travaux cités dorénavant ont généralement tenu compte des conditions exposées ci-dessus. On passera en revue l'efficacité des 5 antimicrobiens utilisés en monothérapie ou dans différentes associations.

TABLEAU V Critères diagnostiques.

Chez les malades présentant un tableau clinique compatible avec la maladie, le diagnostic de confirmation est établi si l'un ou plusieurs des critères suivants sont vérifiés :

1. Isolement de *Brucella* par hémoculture
2. Présence dans le sérum de titres élevés et persistants d'anticorps anti-*Brucella* : séro-agglutination  $\geq 1/160$  ou test de Coombs  $\geq 1/320$
3. Séroconversion, c'est-à-dire variation de quatre fois au moins du titre des anticorps, sur une période d'observation ne dépassant pas 8 semaines. La séroconversion n'était admise que si à un moment donné les titres indiqués auparavant étaient atteints.

TABLEAU VI Echec thérapeutique.

Existence d'un ou de plusieurs des critères suivants :

1. Persistance ou détérioration du tableau clinique, 15 jours après le début du traitement.
2. Réapparition, un mois après la fin du traitement, d'un tableau clinique compatible avec la brucellose.
3. Isolement de *Brucella* dans le mois suivant la fin du traitement.

TABLEAU VII Rechute.

Apparition de l'une ou des deux circonstances suivantes chez le patient :

1. Apparition à partir du deuxième mois, après la fin du traitement, d'une symptomatologie clinique ou de lésions focales suggérant une brucellose.
2. Isolement de *Brucella* à partir du deuxième mois, après la fin du traitement.

## MONOTHÉRAPIE

La **tétracycline** est l'antibiotique le plus utilisé dans le traitement de la brucellose. Son efficacité est sans aucun doute en rapport avec son excellente pénétration intracellulaire et a été vérifiée dans des modèles expérimentaux. Sauf quelques cas décrits par BERTRAND en 1978 (10), il semble qu'il n'existe pas de souches de *Brucella* résistantes. Sur le tableau VIII figurent les résultats obtenus par différents auteurs avec utilisation de la tétracycline seule (1, 8). L'efficacité augmente avec la durée du traitement, allant de 30 p. 100 d'inefficacité au bout de 21 jours à 10 p. 100 à 45 jours. Le traitement avec la tétracycline seule n'a pas permis de réduire les échecs ou les rechutes en dessous de 10 p. 100.

La **doxycycline** présente la même activité *in vitro* et son administration beaucoup plus facile permet de

TABLEAU VIII Tétracycline.

Durée en jours	Inefficacité	Références
21	30 p. 100	Feiz <i>et al.</i> , 1973
30	17,6 p. 100	Rodríguez-Torres <i>et al.</i> , 1983
42	15 p. 100	Magill and Killough, 1953
45	10 p. 100	Bertrand <i>et al.</i> , 1980

TABLEAU IX Rifampicine.

Durée en jours	Inefficacité	Références
21*	25 p. 100	Llorens-Terol and Busquets, 1980
30	20 p. 100	Rodríguez-Creixems <i>et al.</i> , 1980
60	10 p. 100	Bertrand <i>et al.</i> , 1979

\* Enfants.

l'utiliser plus souvent que la tétracycline. Pour le moment, aucune donnée ne permet de conclure que 200 mg/j de doxycycline aient le même effet que 2 g/j de tétracycline en monothérapie ou dans des traitements associés. Les expériences en cours ont pour but de résoudre cette interrogation.

La **rifampicine** a été récemment introduite dans le traitement de la brucellose. Théoriquement elle réunit les caractéristiques adéquates, puisqu'elle a une bonne pénétration intracellulaire et s'avère efficace dans l'infection expérimentale (23). Le tableau IX recueille les résultats obtenus avec la rifampicine en monothérapie (9, 21). Plus le traitement est long, plus le pourcentage des échecs et des rechutes diminue, allant de 25 p. 100 au bout de 21 jours à 10 p. 100 au bout de 60 jours de traitement. Ces résultats démontrent qu'avec un traitement de 30 à 45 jours, la rifampicine donne des résultats inférieurs à la tétracycline.

## A. Rodriguez-Torres

TABLEAU X Tétracycline (ou doxycycline) + streptomycine.

Durée en jours*	Inefficacité	Références
21	14 p. 100	Magill and Killough, 1953
21	14 p. 100	Farid <i>et al.</i> , 1961
21	15 p. 100	Feiz <i>et al.</i> , 1973
21	14,8 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1985
30	10,8 p. 100	Rodríguez-Torres <i>et al.</i> , 1983
30	7,1 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1985
45	3,7 p. 100	Bertrand <i>et al.</i> , 1974
45	4,7 p. 100	Rodríguez-Zapata <i>et al.</i> , 1985
45	1 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1985

\* Streptomycine 14 à 28 jours.

## POLYTHÉRAPIE

Compte tenu des pourcentages d'inefficacité obtenus avec les différentes monothérapies, et des caractéristiques pathogéniques de la brucellose, en particulier la multiplication intracellulaire des *Brucella*, différentes associations ont été testées.

L'association la plus utilisée et devenue la plus classique est celle de la tétracycline et de la streptomycine. Assez fréquemment, une sulfamide (généralement sulfadiazine) y est associée. Cette addition n'est pas justifiée en raison de la fréquente résistance de *Brucella in vitro* aux sulfamides et de la pénétration intracellulaire nulle des sulfamides.

Les résultats obtenus avec l'association tétracycline (ou doxycycline) plus streptomycine administrée entre 14 et 28 jours à raison d'un gramme par jour (6, 14, 16, 22), montrent qu'il semble inutile de l'administrer pendant plus de 21 jours car, selon ARIZA (2, 6), les résultats ne sont pas meilleurs que ceux obtenus en 14 jours (Tabl. X).

Comme on peut l'observer, la durée du traitement avec la tétracycline réduit progressivement le pourcentage d'échecs et de rechutes, de 15 p. 100 au bout de 21 jours à moins de 4 p. 100 au bout de 45 jours. L'expérience récente d'ARIZA (2, 6) et celle du groupe espagnol laissent penser que 45 jours de traitement donnent des pourcentages d'inefficacité inférieurs à 1 p. 100.

L'association triméthoprim-sulfaméthoxazol ou cotrimoxazol, introduite au début des années 70, donne de bons résultats (13).

Dans le tableau XI (4, 11, 26, 29) on observe que le

TABLEAU XI Triméthoprim + sulfaméthoxazol.

Durée	Inefficacité	Références
30 jours	31,4 p. 100	Rodríguez-Torres <i>et al.</i> , 1983
45 jours	46,6 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1985
3-6 mois	0 p. 100	Velasco <i>et al.</i> , 1978
3-6 mois	37 p. 100	Buzon <i>et al.</i> , 1985

TABLEAU XII Rifampicine + triméthoprim.

Durée en jours	Inefficacité	Références
30	13 p. 100	Daikos <i>et al.</i> , 1978
30	50 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1982

traitement de 30 à 45 jours donne des pourcentages d'inefficacité absolument inadmissibles. Il a été proposé de prolonger le traitement entre 3 et 6 mois, ce qui reste très discutable puisqu'il existe des traitements efficaces en 6 semaines.

L'expérience de VELASCO *et al.* (29) qui rapportent d'excellents résultats n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (11) qui, même au bout de 6 mois de traitement, obtiennent de très mauvais résultats. En 1985, ARIZA *et al.* (4) ont publié des résultats, comparés au traitement classique tétracycline-streptomycine, ce qui clôt définitivement le débat puisque le cotrimoxazol ne constitue pas une alternative valable pour le traitement de la brucellose.

Compte tenu de la pénétration intracellulaire du triméthoprim et de la prétendue efficacité du cotrimoxazol, un essai d'association rifampicine-triméthoprim a été étudié. Les résultats sont médiocres (Tabl. XII) (3, 12).

Finalement, l'association la plus utilisée reste celle de la rifampicine avec la tétracycline ou doxycycline. Elle est sans doute plus commode que l'association classique tétracycline-streptomycine surtout si l'on utilise la doxycycline.

Les résultats rigoureusement contrôlés qui existent à l'heure actuelle sont colligés dans le tableau XIII (5, 8, 11, 27). Pour obtenir des pourcentages acceptables d'échecs et de rechutes il semble nécessaire de prolonger le traitement pendant 45 jours avec 900 mg/j de rifampicine et 2 g/j de tétracycline (ou 200 mg/j de doxycycline). Cette association semble constituer une alternative valable et pratique, mais pour l'instant elle ne dépasse pas le traitement par la tétracycline associée à la streptomycine. Les études

**TABLEAU XIII Rifampicine + tétracycline (ou doxycycline).**

Durée en jours	Inefficacité	Références
30	15,6 p. 100	Buzon <i>et al.</i> , 1985
30	38,8 p. 100	Ariza <i>et al.</i> , 1985
45	5 p. 100	Rodríguez-Zapata <i>et al.</i> , 1985
45-60	10 p. 100	Bertrand <i>et al.</i> , 1980

en cours pourront préciser sa place dans le traitement de la brucellose.

## PERSPECTIVES

Avant de terminer ce tour d'horizon, on peut souligner les perspectives futures.

Certains antibiotiques nouveaux du groupe des céfalosporines de la troisième génération (18) et les quinolones inhibiteurs de la gyrase ont une excellente activité *in vitro* contre les *Brucella*.

Le tableau XIV récapitule les nouveaux agents antibactériens comme la tiénamycine, le ceftriaxone et la ciprofloxacine. Apparemment il n'en existe pas d'études expérimentales et aucune étude clinique n'est en cours.

Un espoir pour l'avenir, particulièrement intéressant dans le traitement des maladies de localisation intracellulaire comme la brucellose, repose sur l'utilisation de liposomes comme véhicule pour les médicaments déjà utilisés ou à l'étude.

**TABLEAU XIV Perspectives thérapeutiques.**

Nouveaux agents antibactériens :
N-Formimidoyl-Tiénamycine
Ceftriaxone
Ciprofloxacine
Nouvelles méthodes :
Liposomes comme véhicule

**RODRIGUEZ-TORRES (A.).** Treatment of human brucellosis. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (1) : 373-379.

The treatment of human brucellosis is a problem which has not yet been definitively resolved. The evaluation of the clinical effectiveness

## CONCLUSION

Pour terminer ce panorama de la problématique du traitement de la brucellose, on peut tirer quelques conclusions pratiques résumant les faits déjà vérifiés :

- 1 - la brucellose exige une thérapie associée, la monothérapie n'étant pas efficace ;
- 2 - le traitement par la tétracycline (ou doxycycline) associée à la streptomycine représente un excellent traitement (selon les modalités figurant sur le tableau XV) ;
- 3 - l'association rifampicine-tétracycline ou doxycycline est une alternative valable, dans la modalité indiquée sur le tableau XVI. C'est un traitement commode mais plus cher que le traitement classique ;
- 4 - le cotrimoxazol n'est pas un traitement adéquat pour la brucellose ;
- 5 - chez les enfants et les femmes enceintes, pour qui l'administration de tétracycline est contre-indiquée, on peut essayer un traitement avec la rifampicine.

**TABLEAU XV Traitement tétracycline + streptomycine.**

Chlorhydrate de tétracycline ou Doxycycline	oral/2 g/jour (0,5 g x 4)	45 j
+ Streptomycine	oral/200 mg/jour (100 mg x 2)	
	I.M./1 g/jour	14 j

**TABLEAU XVI Traitement rifampicine + doxycycline.**

Rifampicine	oral/900 mg/jour	45 jours
+ Doxycycline	oral/200 mg/jour (100 mg x 2)	45 jours

**RODRIGUEZ-TORRES (A.).** Tratamiento de la brucelosis humana. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (4) : 373-379.

El tratamiento de la brucelosis humana constituye un problema no resuelto todavía. La evaluación de la eficacia clínica de un tratamiento

## A. Rodriguez-Torres

of a treatment requires a clear definition of the criteria for diagnosis, and thorough, long-term (1 year) clinical, bacteriological and serological follow-up. It also requires an explanation of what is considered as therapeutical failure (intolerance, real failure, relapse). The conclusions resulting from the testing of various antibiotics are presently as follows :

- necessity of associated therapy,
- effectiveness of tetracyclin treatment (2 g/day) or doxycyclin (200 mg/day) associated with streptomycin (1 g/day),
- possible alternative with the association of rifampicin (900 mg/day) and tetracyclin or doxycyclin,
- The uselessness of associating sulfadiazin with other antibiotics,
- insufficient effectiveness of cotrimoxazol in adults,
- possibility of using rifampicin for children and pregnant women, for whom tetracyclin should be avoided. *Key words* : Man - Brucellosis - Chemotherapy - Antibiotic.

exige una definición clara de los criterios de diagnóstico, una observación seguida clínica, bacteriológica y serológica profundizada y prolongada (1 año) y una explicación de lo que se considera como un fracaso terapéutico (intolerancia, fracaso verdadero, recaída). A partir de varios ensayos de antibióticos son las conclusiones actualmente las siguientes :

- necesidad de una terapia asociada ;
- eficacia del tratamiento tetraciclina (2 g/día) o doxiciclina (200 mg/día) asociada con la estreptomina (1 g/día) ;
- alternativa posible con la asociación rifampicina (900 mg/día) y tetraciclina o doxiciclina ;
- inutilidad de la asociación de la sulfadiazina con otros antibióticos ;
- eficacia insuficiente del cotrimoxazole en el adulto ;
- posibilidad de utilización de la rifampicina en los niños y las mujeres embarazadas para los cuales es contraindicada la tetraciclina. *Palabras claves* : Hombre - Brucelosis - Quimioterapia - Antibiótico.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ARIZA (J.). Tratamiento antimicrobiano actual de la brucelosis. *Medna clín.*, 1983, **81** : 870-876.
2. ARIZA (J.). Brucelosis 1985. *Medna clín.*, 1985, **86** : 60-62.
3. ARIZA (J.), GUDIOL (F.), FERNANDEZ-VILADRICH (P.), GARAU (J.), RUFÍ (G.), LIÑARES (J.). Comparative trial of rifampicine-trimethoprim *versus* tetracycline-streptomycin in acute brucellosis. 3rd Mediterranean Congress of Chemotherapy, Dubrovnik, 1982. (Abstract 54,442).
4. ARIZA (J.), GUDIOL (F.), PALLARES (R.), RUFÍ (G.), FERNANDEZ-VILADRICH (P.). Comparative trial of cotrimoxazole *versus* tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. *J. infect. Dis.*, 1985, **152** : 1358-1359.
5. ARIZA (J.), GUDIOL (F.), PALLARES (R.), RUFÍ (G.), FERNANDEZ-VILADRICH (P.). Comparative trial of rifampicin-doxycycline *versus* tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985, **28** : 548-551.
6. ARIZA (J.), GUDIOL (F.), RUFÍ (G.), FERNANDEZ-VILADRICH (P.), PALLARES (R.). Tratamiento de la brucelosis con la combinación clásica de tetraciclina y estreptomina. *In* : BAQUERO (F.), BUZON (L.), eds. Encuentro internacional sobre brucelosis, Madrid 85. Madrid, 1985. Pp 91-96.
7. BERTRAND (A.). Aspects actuels du traitement antibiotique de la brucellose. *Méd. Afr. noire*, 1974, **21** : 449-457.
8. BERTRAND (A.), JAMBON (F.), JOURDAN (J.). Le traitement antibiotique de la brucellose à la clinique des maladies infectieuses de Montpellier de 1960 à 1980. 2nd Mediterranean Congress of Chemotherapy. Nice, 1980. (Abstract 121.90).
9. BERTRAND (A.), ROUX (J.), JAMBON (F.), JOURDAN (J.), JONQUET (O.). Traitement de la brucellose par la rifampicine. *Nouv. Presse méd.*, 1979, **8** : 3635-3639.
10. BERTRAND (A.), ROUX (J.), JONQUET (O.). Place de la rifampicine dans le traitement de la brucellose. *In* : BAQUERO (F.), ed. Proceedings of the 1st Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1978. Pp 785-791.
11. BUZON (L.), MARTIN-MORENO (S.), EZPELETA (C.), MORENO-GUILLEN (S.), REVERTE (D.). Estudio comparativo de la utilización de la asociación rifampicina + tetraciclina *versus* cotrimoxazole en el tratamiento de la brucelosis humana *In* : BAQUERO (F.), BUZON (L.), eds. Encuentro internacional sobre brucelosis, Madrid 85. Madrid, 1985. Pp. 153-158.
12. DAIKOS (G. K.), PAPAPOLYZOS (N.), KOSMIDIS (J.), TSELENTIS (J.), TZACHRIS (K.), GALEAS (T.), BANTEKAS (A.). The combination rifampicin-trimethoprim in the treatment of brucellosis. *In* : BAQUERO (F.), ed. Proceedings of the 1st Mediterranean Congress of Chemotherapy, Madrid, 1978. Pp. 799-801.
13. DAIKOS (G. K.), PAPAPOLYZOS (N.), MARKETOS (N.), MOCHLAS (S.), KASTANAKIS (S.), PAPASTERIADIS (E.). Trimethoprim-sulphamethoxazole in brucellosis. *J. infect. Dis.*, 1978, **128** (suppl) : 731-733.

14. FARID (Z.), MIALE (A.), OMAR (S.), VAN PEENEN (P. F. D.). Antibiotic treatment of acute brucellosis caused by *Brucella melitensis*. *J. trop. Med. Hyg.*, 1961, **64** : 157-163.
15. FARRELL (I. D.), HINCHLIFFE (P. M.), ROBERTSON (L.). Sensitivity of *Brucella* spp to tetracycline and its analogues. *J. clin. Path.*, 1976, **29** : 1097-1100.
16. FEIZ (J. M.), SABBAGHIAN (H.), SOHRABI (F.). A comparative study of therapeutic agents used for treatment of acute brucellosis. *Br. J. clin. Pract.*, 1973, **27** : 410-413.
17. Grupo de Trabajo sobre Brucelosis. Protocolo para el estudio colaborativo del tratamiento antimicrobiano de la brucelosis humana. Mesa Redonda de la Reunión Internacional de actualización en Medicina Interna, Salamanca, 1981.
18. GUTIERREZ (A.), DIEZ (M.), PEÑA (P.), CAMPOS (A.). *In vitro* activity of N-formimidoyl thienamycin against 98 clinical isolates of *Brucella melitensis* compared with those of cefoxitin, rifampicin, tetracycline and cotrimoxazole. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, **21** : 501-503.
19. HALL (W. H.), MANNION (R. E.). *In vitro* susceptibility of *Brucella* to various antibiotics. *Appl. Microbiol.*, 1970, **20** : 600-604.
20. LANDINEZ (R.), HERNANDEZ MEJIA (R.), YAÑES (B.), RODRIGUEZ-TORRES (A.). Sensibilidad a los antibacterianos y CMI's frente a cepas de *Brucella* de origen humano. *An. Acad. Med. Cir., Valladolid*, 1979, **17** : 127-138.
21. LLORENS-TEROL (J.), BUSQUETS (R. M.). Brucellosis treated with rifampicin. *Archs Dis. Childh.*, 1980, **55** : 486-488.
22. MAGILL (G. B.), KILLOUGH (J. H.). Oxytetracycline-streptomycin therapy in brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Archs intern. Med.*, 1953, **91** : 204-211.
24. PHILIPPON (A.), PLOMMET (M. G.), KAZMIERCZAK (A.), MARLY (J. L.), NEVOT (P. A.). Rifampicin in the treatment of experimental brucellosis in mice and guinea pigs. *J. infect. Dis.*, **136** : 482-488.
24. ROBERTSON (L.), FARRELL (I. D.), HINCHLIFFE (P. M.). The sensitivity of *Brucella abortus* to chemotherapeutic agents. *J. Med. Microbiol.*, 1973, **6** : 549-557.
25. RODRIGUEZ-CREIXEMS (M.), BUZON (L.), MESEGUER (A.), MARTINEZ, BELTRAN (J.), BOUZA (E.). Rifampicin as a single agent in the treatment of acute brucellosis in humans. *Current Chemotherapy and Infectious Diseases*, 1980. Washington, American Society for Microbiology, 1980. Pp. 1064-1066.
26. RODRIGUEZ-TORRES (A.), LANDINEZ (R.), ABAD (R.). Evaluation du traitement de la brucellose humaine. 3rd International Symposium on Brucellosis, Alger, Algérie. 1983. *In : Dev. biol. Standard*, 1984, **56** : 587-592.
27. RODRIGUEZ-ZAPATA (M.), GAMO (A.), DE LA MORENA (J.). Estudio controlado prospectivo en la brucelosis aguda. *In : BAQUERO (F.), BUZON (L.), eds. Encuentro internacional sobre brucelosis, Madrid 85. Madrid 1985. Pp. 143-152.*
28. SALATA (R. A.), RAVDIN (J. J.). *Brucella* species (brucellosis). *In : MANDELL (G. L.), GORDON DOUGLAS (R.), BENNETT, eds. Principles and practice of infectious diseases*, 2nd ed. New-York, John Wiley and Sons, 1985. Pp. 1283-1290.
29. VELASCO (A. C.), GUTIERREZ (A.), RODRIGUEZ-NORIEGA (A.). Tratamiento de la brucelosis con sulfametoxazol-trimetoprim : evaluación de los resultados en 40 pacientes. *In : BAQUERO (F.), ed. Proceedings of the 1st Mediterranean Congress of Chemotherapy. Madrid, 1978. Pp. 765-768.*
30. YOW (E. M.), SPINK (W. W.). Experimental studies on the action of streptomycin, aurcomycin and chloromycetin on *Brucella*. *J. clin. Invest.*, 1949, **28** : 871-885.