

# **Le séminaire « Point sur la Brucellose : Epidémiologie, diagnostic et traitement »**

**29 Octobre 2015**

**à l'Amphithéâtre de L'Institut Pasteur d'Algérie :**

**Organisé par le Réseau Algérien de la Surveillance de la résistance aux antibiotiques (AARN)**

## **Recommandations**

Ces recommandations ont été faites à la suite du séminaire sur le thème : « Point sur la brucellose : épidémiologie, diagnostic et traitement » qui s'est déroulé le 29 Octobre 2015 à l'amphithéâtre de l'Institut Pasteur d'Algérie (Dely Ibrahim).

Les organisateurs ont décidé de rédiger des recommandations et des propositions, qui seront transmises à la tutelle et aux collègues microbiologistes, infectiologues et épidémiologistes.

Ces recommandations concernent 4 volets

### **❖ Surveillance épidémiologique**

La fréquence de la brucellose humaine est difficile à évaluer en raison de son polymorphisme clinique et de la sous déclaration.

- il serait souhaitable de renforcer le système de déclaration des cas cliniques et ceux confirmés au laboratoire par la sérologie et la culture. Cette déclaration concerne les établissements publics (EPH) et privés (cabinets médicaux et les laboratoires d'analyses médicales).

La déclaration des cas cliniques doit préciser la profession du patient et la phase de la maladie (brucellose aiguë, sub aiguë ou chronique).

Les laboratoires des CHU, des EPH et des laboratoires régionaux doivent adresser l'ensemble des souches isolées au laboratoire de référence pour une identification complète de la *Brucella*, à savoir le genre, l'espèce et le biovar, permettant ainsi d'identifier les souches circulant en Algérie.

Cette surveillance va nous permettre d'apprécier l'ampleur de la pathologie et son épidémiologie dans notre pays.

- souches circulantes
- Amélioration de la déclaration des cas humains (clinique, sérologie positive et culture positive à *Brucella*)

### ❖ Diagnostic clinique

La brucellose est caractérisée par son polymorphisme permettant de distinguer différentes formes cliniques :

- Brucellose aiguë septicémique avec une fièvre ondulante et des sueurs nocturnes caractéristiques de la maladie ou une forme inapparente ou frustrée.
- Brucellose sub aiguë avec des fièvres intermittentes et des atteintes (ostéo-articulaires, neurologiques, cardiaques, pulmonaires, digestives, urogénitales, cutanées).
- Brucellose chronique : asthénie physique et psychique avec myalgies, arthralgies, suées à l'effort.

Il faut sensibiliser les cliniciens à déclarer systématiquement toute suspicion de brucellose et à effectuer les prélèvements sérologiques et **surtout les hémocultures** avant d'entamer la thérapeutique (diagnostic de confirmation).

-Sensibiliser les cliniciens au diagnostic de brucellose professionnelle suite à la campagne de vaccination du petit ruminant par la souche vaccinale atténuée, les vétérinaires peuvent présenter des formes cliniques frustrées et atypiques.

### ❖ Diagnostic au laboratoire

Il existe deux types de diagnostic de la brucellose au laboratoire :

- ✓ Le diagnostic bactériologique : c'est le diagnostic de certitude permettant l'isolement la souche.
- ✓ Le diagnostic sérologique (Epreuve à l'antigène tamponné, le sérodiagnostic de Wright et l'ELISA ou IFI) : diagnostic important dans les zones endémo-épidémiques malgré son manque de spécificité.

**Le diagnostic bactériologique** est possible au niveau des différents laboratoires des EPH et CHU équipés de PSM-2 à partir des différents prélèvements hémocultures, pus, LCR ...).

Ces laboratoires peuvent isoler, identifier le genre *Brucella* et rendre ainsi une réponse aux cliniciens.

Par contre l'identification de l'espèce et du biovar est l'apanage du laboratoire de référence puisque cela nécessite l'utilisation de bactériophages. Toute souche isolée au niveau de ces structures doit être acheminée au laboratoire de référence (laboratoire de Bactériologie Médicale à l'Institut Pasteur d'Algérie) pour une

identification complète des souches (genre, espèce, biovar) et une identification différentiel entre les souches vaccinales et les souches sauvages de *Brucella*.

Le laboratoire de référence devrait mettre en place le diagnostic par PCR de la brucellose pour l'identification du genre *Brucella* à partir du sang dans le cas d'une brucellose aiguë et à partir des tissus pour une brucellose focalisée.

**Diagnostic sérologique :** est le plus réalisé en Algérie, il faut l'associer systématiquement avec les flacons d'hémocultures, car la technique manque de spécificité sauf dans les zone endémo-épidémiques.

L'épreuve à l'antigène tamponné (EAT ou rose Bengale) et le sérodiagnostic de Wright peuvent être réalisés sur le sérum de patient atteint de brucellose aux différents stades de la maladie. Cependant , pour la brucellose chronique et focalisée, les techniques d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou l'ELISA sont indiquées.

#### **Création de laboratoires de diagnostic régionaux**

-Améliorer le diagnostic bactériologique et sérologique dans les hauts plateaux-zones pré-steppiques par la création de laboratoires régionaux dans les régions à forte endémicité de la pathologie par exemple à l'EPH de Naama ou d' El Bayadh pour les Wilayas de l'ouest , à l'EPH de Djelfa pour les Wilayas du centre et enfin à l'EPH de Tébessa ou EPH de Khenchela pour les Wilayas de l' Est .

Ces laboratoires doivent être équipés en matériel (hotte à flux laminaire verticale de type PSM 2, automate pour hémoculture, chaine ELISA ) pour une meilleure prise en charge des patients atteints de brucellose dans ces Wilayas.

Le patient bénéficiera ainsi d'un diagnostic bactériologique (isolement des souches à partir des hémocultures ou autres prélèvements LCR, pus. ) et sérologique en fonction du stade de la maladie (épreuve à l'antigène tamponné, sérodiagnostic de Wright , ELISA ).

Tous les prélèvements positifs : sérums, souches bactériennes devront être confirmés au laboratoire de référence de l'Institut Pasteur d'Algérie.

## ❖ Traitement

Il existe peu de molécules d'antibiotiques actives vis à vis de la brucellose, la bactérie est souvent intra- cellulaire. Les molécules d'antibiotiques actives sont la rifampicine, la doxycycline, la gentamicine, la streptomycine, le cotrimoxazole. Les fluoroquinolones et la tigécyclines sont à éviter dans le traitement de la brucellose, en raison du risque important de rechute.

Les schémas thérapeutiques proposés par le groupe d' Eurosurveillance « Bichat Guidelines for Clinical Management of brucellosis and bioterrorisme related Brucellosis » ( 2004) chez l'adulte et chez l'enfant dont le poids est supérieure à 45 Kg ce sont les associations ( doxycycline + rifampicine , doxycycline + gentamicine, doxycycline + streptomycine).

Les deux premiers schémas thérapeutiques sont les mêmes que ceux utilisés en Algérie chez l'adulte et les enfants de 7 à 15 ans. Cependant en Algérie, le 3<sup>ème</sup> schéma thérapeutique c'est l'association rifampicine + gentamicine. La streptomycine n'étant pas utilisée dans le schéma thérapeutique en Algérie (tableaux pages 5 et 6)

Pour la femme enceinte, le groupe d'Eurosurveillance préconise un seul schéma thérapeutique : l'association cotrimoxazole + rifampicine. En Algérie, il existe deux schémas thérapeutiques (amoxicilline + rifampicine , cotrimoxazole + rifampicine).

Il faut savoir que l'amoxicilline ne pénètre pas dans les cellules infectées par la brucelle, cet antibiotique est à proscrire dans le schéma thérapeutique de la brucellose de la femme enceinte car elle favorise les rechutes et le risque de sélection de mutants résistants à la rifampicine. Le traitement de choix est le second schéma thérapeutique algérien à savoir l'association cotrimoxazole + rifampicine préconisé par le groupe Eurosurveillance (tableau page 6).

En ce qui concerne les enfants dont l'âge est inférieur à 8 ans, Le groupe d'Eurosurveillance propose l'association cotrimoxazole + rifampicine qui est totalement différent des schémas thérapeutiques algériens qui préconisent les associations amoxicilline + rifampicine et amoxicilline + gentamicine.

Les deux schémas thérapeutiques algériens posent problème car l'amoxicilline n'est pas un traitement de choix contre la brucellose. Il serait souhaitable de revoir la thérapeutique chez les enfants de moins de 8 ans (tableau page 7).

Tableau comparatif entre les schémas thérapeutiques du groupe d' Eurosurveillance ( 2004) et celui du Ministère de la santé

	<b>Eurosurveillance Guidelines (2004)</b>	<b>Ministère de la santé</b>	<b>Propositions</b>
<b>adulte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Premier schéma</b> <b>Doxycycline</b> 100 mg en IV suivie par 100 mg per os + <b>Rifampicine</b> 10-15 mg/Kg /jour en 1 ou 2 doses suivi par 600-900 mg per os 1 X/J. Durée du traitement : 6 semaines</li> <li><b>Deuxième schéma</b> <b>Doxycycline</b> 100 mg en IV suivie par 100 mg per os (6 semaines) + <b>Gentamicine</b> 3.5 mg/Kg en <b>IV</b> en 1 fois ou 1.5 - 2.5 mg/Kg en 2 x/J. (<b>2 semaines</b>)</li> <li><b>Troisième schéma</b> <b>Doxycycline</b> 100 mg en IV suivie par 100 mg per os (6 semaines) + <b>Streptomycine</b> 1g en IM une ou 2 fois par jour (<b>2 semaines</b>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Premier schéma</b> <b>Doxycycline</b> 200 mg / j en une <b>seule prise</b> + <b>Rifampicine</b> 900 mg / j en une seule prise Durée du traitement : 6 semaines</li> <li><b>Deuxième schéma</b> <b>Doxycycline</b> 200 mg / J ou Oxytétracycline ( 2 g / J )( 6 semaines) + <b>Gentamicine IM</b> (80 mg x 2 / J ) (<b>3 semaines</b>)</li> <li><b>Troisième schéma :</b> <b>Rifampicine:</b> 900 mg / en une seule prise , (<b>6 semaines</b>) + <b>Gentamicine IM</b> : 80 mg x 2 / j (<b>3 semaines</b>)</li> </ul>	<p>Il est à noter que l'administration de la doxycycline est de deux doses par rapport au schéma thérapeutique en Algérie qui est en une seule dose.</p> <p>La gentamicine est administrée par voie IV en Europe par rapport au schéma thérapeutique Algérien avec une administration par voie IM.</p> <p>Durée du traitement des aminosides est de 2 semaines dans le schéma thérapeutique d'Eurosurveillance par rapport au schéma thérapeutique algérien qui est de 3 semaines</p>

	<b>Eurosurveillance Guidelines (2004)</b>	<b>Ministère de la santé 2010</b>	<b>Propositions</b>
<b>Enfant -15 ans ou 8 ans</b>	<p align="center"><b>Enfant &gt; 8 ans</b></p> <p><b>Doxycycline</b> &gt;45 Kg : posologie adulte &lt; 45 Kg : 2.2 mg/Kg/IV 2 X/J suivi par 2.2 mg/Kg per os 2 X /J +</p> <p><b>Rifampicine</b> (10-15 mg/Kg/J) en 1 ou 2 doses suivi par 10-15 mg/Kg/J per os en 1 ou 2 doses</p> <p align="center"><b>Ou</b></p> <p><b>Gentamicine</b> 1-2.5 mg/Kg IV 3 x /J ( max 2 semaines)</p> <p align="center"><b>Ou</b></p> <p><b>Streptomycine</b> 15 mg /Kg IM 1 ou 2 X/J (Max 2 g/J , max 2 semaines)</p>	<p align="center"><b>Enfant de 7 à 15 ans (même associations que l'adulte)</b></p> <p><b>Rifampicine</b> : 25 mg / kg / j en une seule prise (6 semaines)</p> <p><b>Doxycycline</b> : 50 mg / kg / J en une seule prise (6 semaines)</p> <p><b>Gentamicine</b> : 2 à 3 mg / kg / j en 2 injections IM (3 semaines)</p>	

	<b>Eurosurveillance Guidelines (2004)</b>	<b>Ministère de la santé (2010)</b>	<b>Propositions</b>
<b>Femme enceinte</b>	<p><b>Triméthoprime ( 6-8 mg/Kg/j) + sulfaméthoxazole</b> (40 mg/Kg/J) en IV en 1 ou 2 doses fractionnées suivi par Triméthoprime ( 6-8 mg/Kg/j)+ sulfaméthoxazole (40 mg/Kg/J) per os en 1 ou 2 doses fractionnées.</p> <p>+</p> <p><b>Rifampicine</b> 10-15 mg/Kg/J en 1 ou 2 doses suivi par 600-900 mg per os /J.</p>	<p><b>Rifampicine</b> : 900 mg / j en une seule prise +</p> <p><b>Amoxicilline</b> : 2 à 4 g / J en 4 prises</p> <p><b>Ou</b></p> <p><b>Rifampicine</b> : 900 mg / j en une seule prise +</p> <p><b>Cotrimoxazole</b> (30 mg/kg/J) Durée : 6 semaines</p>	<p><b>Amoxicilline n'étant pas actif sur les bactéries intracellulaires, il est conseillé d'utiliser le traitement Cotrimoxazole +Rifampicine</b></p>

	<b>Eurosurveillance Guidelines (2004)</b>	<b>Ministère de la santé (2010)</b>	<b>Propositions</b>
<b>Enfants &lt;6 ou 8 ans</b>	<p align="center"><b>Enfant &lt; 8 ans</b></p> <p><b>Triméthoprime (6-8 mg/Kg/j) + sulfaméthoxazole</b> (30-40 mg/Kg/J) en IV en 1 ou 2 doses fractionnées suivi par triméthoprime (6-8mg/Kg/j)+ sulfaméthoxazole (30-40 mg/Kg/J) per os en 1 ou 2 doses fractionnées.</p> <p>+</p> <p><b>Rifampicine</b> 10-15 mg/Kg/J en 1 ou 2 doses suivi par 10-15 mg/Kg per os en 1 ou 2 doses /J.</p>	<p align="center"><b>Enfants &lt; 6 ans</b></p> <p><b>Rifampicine</b> 25 mg / kg / j en une seule prise ( 6 semaines)</p> <p>+</p> <p><b>Amoxicilline</b> 50 mg / kg / j en 4 prises (6 semaines)</p> <p align="center"><b>Ou</b></p> <p><b>Amoxicilline</b> 50 mg / kg / j en 4 prises ( 6 semaines)</p> <p>+</p> <p><b>Gentamicine</b> 2 à 3 mg/kg/j en IM durée (7 jours)</p>	<p><b>Amoxicilline n'étant pas actif sur les bactéries intracellulaires, il est conseillé d'utiliser le traitement Cotrimoxazole + Rifampicine</b></p>

Malgré de nombreuses similitudes dans les schémas thérapeutiques (mêmes associations d'antibiotiques) nous notons des différences :

- Dans les doses de la doxycycline qui sont fractionnées en deux dans le traitement en Europe au lieu d'une prise unique en Algérie, probablement afin de maintenir une concentration continue d'antibiotique afin d'atteindre les bactéries intracellulaires.
- La durée de traitement est de 15 jours pour les aminosides dans le traitement Européen au lieu de 3 semaines dans le schéma thérapeutique algérien, probablement afin de diminuer la néphrotoxicité.
- La gentamicine est administrée par voie intra veineuse (IV ) en Europe par rapport au schéma thérapeutique Algérien avec une administration par voie intramusculaire (IM).

#### ❖ Prévention -Médecine du travail

- Etude de la brucellose professionnelle chez les vétérinaires responsables de la vaccination du petit ruminant.
- Il existe de la brucellose bovine à *Brucella abortus* isolée chez le bovin, il serait souhaitable de réaliser une étude portant sur la brucellose professionnelle des éleveurs de bovidés dans le nord du pays.

#### ❖ collaboration intersectorielle

##### Ministère de l'agriculture

Amélioration de la collaboration inter sectorielle

- Contrôle du lait dans les régions touchées par la brucellose
- Amélioration du contrôle du cheptel lors de la transhumance
- Protection des personnels responsables de la vaccination du petit ruminant (port de lunette et de masque).