

ENSP
ECOLE NATIONALE DE
LA SANTE PUBLIQUE

RENNES

Ingénieur du Génie Sanitaire

Promotion : **2005 - 2006**

ATELIER SANTE ENVIRONNEMENT

Point sur les risques liés à la présence de *Brucella* dans l'environnement

Présenté par :

Charlotte BERVAS

Cécile GUTIERREZ

Sébastien LESTERLE

Référent pédagogique

M Jean LESNE

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier M Jean Lesne, enseignant à l'ENSP, pour les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de notre projet.

Nous remercions également M Renaud Lailler, de l'AFSSA, pour avoir proposé le sujet à l'ENSP et pour les éclairages qu'il a pris le temps de nous apporter.

Nos remerciements vont également à l'ensemble des enseignants et des intervenants qui, au cours de cette année à l'ENSP, ont contribué à l'élaboration de cette étude.

Enfin, nous remercions particulièrement les intervenants qui ont répondu à nos questions : Mme Geneviève André-Fontaine, M Yann Le Strat ainsi que M Moez Sanaa.

Sommaire

INTRODUCTION.....	2
I. BACTERIOLOGIE	3
A. Les caractéristiques bactériologiques de <i>Brucella</i>, agent bactérien responsable de la brucellose	3
A.1 Taxonomie.....	3
A.3 Culture de la bactérie.....	6
A.4 Caractères biochimiques	7
B. Habitat de <i>Brucella</i>.....	8
B.1 Survie de <i>Brucella</i> dans l'environnement	9
B.2 Survie de <i>Brucella</i> dans les produits alimentaires	10
II. PATHOLOGIES, DIAGNOSTICS ET TRAITEMENTS	11
A. Pathogénèse	11
A.1 Les mécanismes de pathogénicité de <i>Brucella</i>	11
A.2 Les réactions de l'hôte	12
A.3 La diffusion de <i>Brucella</i> dans l'organisme	13
B. Présentations cliniques	14
C. Diagnostics et traitements.....	17
C.1 Diagnostics.....	17
C.2 Traitements	21
III. EPIDEMIOLOGIE ET RISQUE LIE A <i>BRUCELLA</i>.....	24
A. Définition d'une zoonose	24
B. Epidémiologie descriptive	24
B.1 Epidémiologie animale.....	24
B.2 Epidémiologie humaine.....	26
C. Facteurs de risques.....	31
D. Exposition au danger	32
E. Le risque lié à <i>Brucella</i> aujourd'hui.....	34
IV. MESURES DE PRÉVENTION ET DE SURVEILLANCE.....	36

A. Mesures de prévention animale	36
A.1 Une maladie réputée contagieuse au niveau vétérinaire	36
A.2 Prophylaxie sanitaire et médicale.....	37
B. Mesures de prévention humaine	38
C. Système de surveillance	40
C.1 Une maladie à déclaration obligatoire (DO).....	40
C.2 Un réseau organisé.....	42
C.3 Fonctionnement	45
D. Discussion	45
D.1 Les mesures de prévention animales : rester vigilant face aux adaptations du système	45
D.2 Les mesures de prévention humaine : la prise en compte des nouvelles sources d'exposition	46
D.3 Le système de surveillance humaine : un système imparfait	47
CONCLUSION	49
Bibliographie	51
Liste des figures	56
Liste des tableaux	57
Lexique	58
Liste des annexes	I

Liste des sigles utilisés

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

APPDI : Arrêté Préfectoral Portant Déclaration d'Infection

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CNR : Centre National de Référence

CNR-LA : Centre National de Référence – Laboratoire d'Analyses

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

GBPH : Guide des bonnes pratiques d'hygiène

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IDR : Intradermo-Réaction

LABM : Laboratoire d'analyses biologique et médicale

LPS : Lipopolyssaccharide

MISP : Médecin Inspecteur de Santé Publique

PME : Petites et moyennes entreprises

Note informative : Les expressions annotées du sigle * ont leur définition reportée au sein du lexique à la fin du mémoire.

PRÉAMBULE

La fièvre de Malte est une maladie tirant son nom du foyer où furent observés les premiers cas humains de ce qui prendra plus tard le nom de brucellose.

En 1861, l'Anglais Marston décrit à Malte une maladie humaine fébrile à caractère ondulant.

En 1887, David Bruce isola du sang des malades un germe auquel il donna le nom de *Micrococcus melitensis*, qui deviendra plus tard *Brucella*.

Puis en 1897, Wright constata une agglutination du germe par le sérum des malades. Cette découverte permis de faire une avancée dans la détection de la maladie et prit le nom de sérodiagnostic de Wright.

En 1905, Zamitt chercha à réaliser à Malte une étude expérimentale de la maladie humaine. Comme les chèvres étaient nombreuses dans l'île, il eut l'idée de les choisir comme animaux d'expérience. Mais avant toute recherche, il importait de bien connaître les caractères sérologiques des bactéries. C'est ainsi qu'il découvrit la positivité du sérodiagnostic de Wright chez toutes les chèvres, avant qu'aucune expérience ne fût commencée. Un parallèle entre la maladie observée chez l'homme et celle observée chez l'animal put être fait.

Ainsi, d'abord observée à Malte, la maladie fut retrouvée par la suite sur toutes les côtes de la Méditerranée où les troupeaux de chèvres sont nombreux, et reçut dans un premier temps le nom de fièvre ondulante méditerranéenne puis de brucellose.

.

INTRODUCTION

Dans les pays industrialisés, la lutte contre les zoonoses est considérée comme un enjeu prioritaire par les instances politiques et décisionnelles. En effet, ces maladies, susceptibles de toucher les humains et les animaux, ont un impact important mêlant à la fois des aspects sanitaires et économiques. Parmi celles-ci, la brucellose, dont les bactéries *Brucella* sont les agents responsables, fait l'objet depuis plusieurs décennies en France d'importants moyens de lutte visant à en assurer la surveillance et le contrôle. Un intense programme de maîtrise des brucelloses bovine, ovine, caprine et porcine a notamment été mis en place. D'autre part, un système de surveillance de la brucellose humaine basé sur la déclaration obligatoire a été instauré.

Cependant, malgré les évolutions favorables que la France a connues au cours des dernières années, la brucellose demeure une préoccupation importante. Ainsi, suite à des contaminations récentes de personnes par *Brucella* par voie alimentaire, l'AFSSA a tenu à s'intéresser de plus près à la maladie en entreprenant notamment la création d'une fiche de danger microbien sur la brucellose.

Ce rapport a donc pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles sur *Brucella*. Après une présentation générale des caractéristiques, des propriétés et des pathologies engendrées par la bactérie, nous ferons un bilan épidémiologique avant de nous intéresser au risque actuel lié à cet agent en France. Enfin, nous détaillerons les moyens de lutte mis en place en essayant d'en discuter la pertinence.

I. BACTERIOLOGIE

A. Les caractéristiques bactériologiques de *Brucella*, agent bactérien responsable de la brucellose

A.1 Taxonomie

Parmi les êtres vivants unicellulaires, on peut distinguer les protistes supérieurs (ou eucaryotes) des protistes inférieurs (ou procaryotes). Ces derniers, dont fait partie le genre *Brucella*, sont caractérisés par :

- un seul chromosome circulaire,
- pas de noyau ni de compartimentation cellulaire,
- une paroi rigide,
- l'absence de mitochondries. (**Pilet et al, 1979**)

La cellule microbienne est un organisme complet, indépendant et doué d'un pouvoir autonome de reproduction.

Il existe une seule espèce de *Brucella* si on se base sur des tests d'homologie de l'ADN. Mais par convention, on a l'habitude de les classer en six espèces (**Godfroid et al, 2005**).

Règne	Division	Famille	Genre	Espèces
Procaryotes	Gracilicutes (GRAM -)	Parvobacteriaceae	<i>Brucella</i>	<i>B. abortus</i> (9 biotypes*) <i>B. canis</i> <i>B. melitensis</i> (3 biotypes) <i>B. neotomae</i> <i>B. ovis</i> <i>B. suis</i> (4 biotypes)

Tableau 1 : Place de *Brucella* dans la classification

A.2 Morphologie et structure cellulaire (**Whipple et al, 2000**)

Les morphologies bactériennes sont très variées. Les cellules peuvent être courtes, pratiquement sphériques : ce sont les cocci ou coques ; ou bien de forme allongée : ce sont les bacilles. Les *Brucella* sont des coques, coccobacilles ou courts bacilles de taille variant de 0,5 à 0,7 µm par 0,6 à 1,5 µm.

La figure 1 représente la structure bactérienne de base à laquelle se rajoutent des éléments non systématiques.

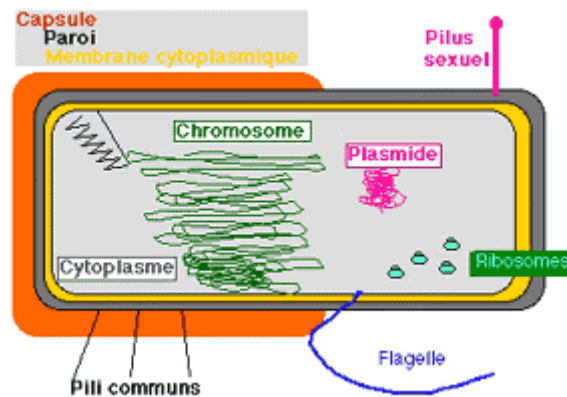


Figure 1 : Structure d'une bactérie (Source : Philippon, 2003)

Eléments constants de la cellule bactérienne :

- Paroi cellulaire – dans l'espace périplasmique
- Membrane cytoplasmique – double feuillet phospholipidique
- Ribosomes, corps nucléaires (ADN)

Eléments inconstants :

- Fimbriae = pilli – poil rigide servant pour la reproduction sexuée
- Pilli muqueux collants – responsables de certaines allergies (ex : gastro-entérites)
- Capsule – muqueuse qui donne un aspect visqueux aux colonies ; rôle d'adhérence cellulaire ; protection contre la phagocytose*
- Granule – dépôts cristallisés
- Flagelles et cils – rôle dans le déplacement, chimiotactisme
- Chromatophores
- Mésosome – repli de la membrane qui participe à la division cellulaire.

La paroi des bactéries leur confère rigidité et protection (résistance osmotique*) contre l'environnement. Deux types de parois existent chez les bactéries et permettent de les classer en deux catégories : les bactéries à paroi Gram + et à la paroi Gram -. La paroi des bactéries Gram - est plus complexe et leur confère un pouvoir pathogène plus grand. *Brucella* est une bactérie Gram - et a donc une structure de paroi hétérogène (figure2).

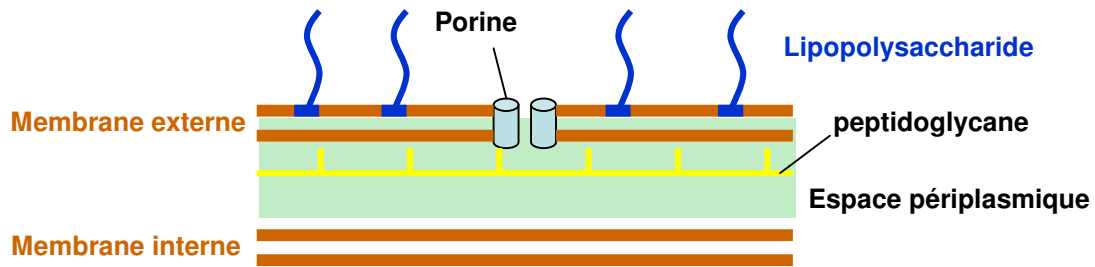


Figure 2 : la structure de la paroi bactérienne

Cette paroi comporte :

- Une couche mince constituée d'un peptidoglycane particulier, la muréine. Il s'agit d'un hétéropolymère composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres par des chaînons peptidiques. Il constitue une macromolécule réticulée tridimensionnelle qui confère sa solidité à la paroi (**Flandrois, 1997**).

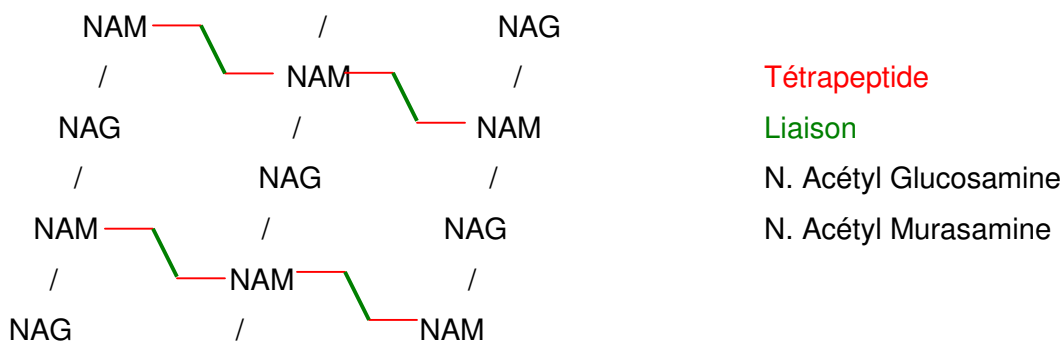


Figure 3 : la structure de la muréine

- Le périplasma, un gel où sont stockées des protéines qui représente de 20 à 40% du volume cellulaire. Il a le même potentiel osmotique que le cytoplasme et participe donc à la résistance osmotique. Il contient aussi certaines molécules qui participent à la protection de la bactérie en désactivant des composés toxiques, notamment des enzymes de résistance aux antibiotiques.

La membrane externe, constituée de lipopolysaccharides (LPS) et de porines. Les lipopolysaccharides (lipide A) sont fixés à la membrane externe de la bactérie et forment la partie la plus externe de la paroi. Ils sont essentiels pour la physiologie bactérienne, dans les processus de pénétration de nutriments ou de toxiques. Ils sont spécifiques de sous-espèces ou de types et comportent des sucres originaux et toxiques : les antigènes O. On distingue deux types de souches selon le type de LPS : R (rugueux) et S (lisse). Les porines sont des protéines qui assurent la cohésion, elles possèdent une liaison avec

le peptidoglycane et ont des fonctions diverses de perméabilité sélective. Ce sont des structures de transport des composés hydrophiles, essentielles à la vie de la bactérie mais aussi à l'action de certains antibiotiques. Enfin, d'autres protéines servent à la captation d'ions comme le fer, ou de vitamines comme les facteurs de croissance.

Les *Brucella* se distinguent de la plupart des autres pathogènes par l'absence de facteurs de virulence manifestes comme une capsule, des flagelles, des exotoxines, des exoprotéases ou autres exoenzymes, des cytolysines, des formes de résistance, une variation antigénique, des plasmides et des phages lysogéniques. De plus, l'analyse de certaines espèces de *Brucella* a montré que leur génome ne possédait pas les séquences fonctionnelles des facteurs classiques de virulence. Cependant, il a été découvert que ces bactéries recrutaient l'actine et activaient de petites GTP-ases (enzymes hydrolysant la Guanine Tri Phosphate) lors de leur internalisation dans les cellules, animales ou humaines.

A.3 Culture de la bactérie

a) Conditions de culture

La culture des bactéries Gram - est difficile sur milieu ordinaire mais elles sont résistantes dans le milieu extérieur, dans la terre ou le purin. Le métabolisme de *Brucella* est principalement oxydatif et sa culture dans un milieu sélectif montre une action sur les composants carbohydratés. Elles sont aérobies mais certaines espèces nécessitent une atmosphère enrichie en CO₂, comme *B. abortus* (5 à 10 %).

La multiplication est favorisée par des facteurs de croissance présents dans le sang ou le sérum. La culture de *Brucella*, toujours auxotrophe* (elle nécessite thiamine, niacinamide et biotine), est lente (48 heures à 4 jours en bouillon) à la température optimale de 37°C et nécessite des peptones non inhibitrices (certaines peptones libèrent, à partir de la cystéine, du soufre inhibiteur) pour une croissance adéquate. Le milieu sera rendu sélectif par addition d'antibiotiques tels que la cycloheximide, la bacitracine et la polymyxine B (et éventuellement vancomycine, acide nalidixique et nystatine).

Les milieux les plus fréquemment utilisés sont la gélose à l'extrait de foie, la gélose nutritive additionnée de glycérol (2%) et de glucose (1%), ou additionnée de sérum (5%) et de glucose (1%). Autrefois, la gélose pomme de terre était d'emploi courant, notamment pour la préparation des vaccins. Un certain nombre de milieux desséchés

sont commercialisés, notamment le milieu « Albimi », le milieu tryptose, et le milieu trypticase soja. (**Pilet et al, 1979**)

b) Caractère des cultures

Les colonies de *Brucella* deviennent visibles en deux ou trois jours sur un milieu solide adapté. Leur mise en culture laisse apparaître deux types de souches : les colonies S (Smooth = lisse) et R (Rough = rugueuse). Les colonies S sont petites, rondes et convexes mais une dissociation, avec une perte des chaînes O du LPS, arrive fréquemment pour former des variantes Rough. Ces dernières sont naturelles chez *B. canis* et *B. ovis* car leur LPS ne possède pas les chaînes O. Cette phase de dissociation a une importance toute particulière en matière de vaccination. Elle intervient notamment dans le choix des souches vaccinales, certains vaccins préparés à partir de souches R étant non agglutinogènes. Différents tests permettent la distinction entre les formes S et non S, dont les principaux sont les suivants : la transillumination oblique, l'agglutination en eau physiologique sur lame, l'agglutination dans l'acriflavine. (**Pilet et al, 1979**)

Deux chaînes O différentes existent au sein du LPS des colonies S de *Brucella*. Elles sont appelées A et M, indiquant respectivement les antigènes abortus et melitensis (nominativement seulement car certains biotypes* d'abortus portent l'antigène M et inversement pour melitensis). En sérologie, les colonies S de *Brucella* réagissent presque entièrement entre elles, mais pas avec les colonies R. Un sérum monospécifique réagissant seulement avec l'antigène A ou M a été préparé et des anticorps spécifiques pour A et M sont maintenant identifiés, indiquant qu'il y a au moins un épitope* unique sur chaque type de chaîne. (**Alton, Forsyth, 2005**)

A.4 Caractères biochimiques

a) Caractères communs

Les espèces de *Brucella* n'acidifient pas de façon visible les milieux sucrés. Elles ne produisent pas d'indol en eau peptonée. L'urée est hydrolysée (sauf par *B. ovis*), le lait tournesolé alcalinisé, les nitrates sont réduits en nitrites (sauf par *B. ovis*).

Elles présentent irrégulièrement une oxydase et de façon constante une catalase plus ou moins active. (**Pilet et al, 1979**)

b) Caractères particuliers aux différentes espèces

Il existe plusieurs sortes de *Brucella* qui ont été individualisées par Huddleson, étudiant les résultats fournis par trois tests :

- Exigence en CO₂,
- Production d'H₂S,
- Sensibilité à la thionine et à la fuchsine (à des concentrations déterminées).

Cela a permis l'identification de trois espèces dangereuses pour l'homme (tableau 2) : *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* et *Brucella suis* (**Pilet et al, 1979**). Les caractéristiques d'identification pour les autres espèces de *Brucella* sont reportées dans le tableau 6.

Espèces	Exigence en CO ₂	Production d'H ₂ S	Résistance à Thionine	Résistance à Fuchsine basique
<i>B. melitensis</i>	-	- ou traces	+	+
<i>B. abortus</i>	+	+ en 2 j. et plus	-	+
<i>B. suis</i>	-	++ en 4 j.	+	-

Tableau 2 : Identification par culture cellulaire des trois espèces de *Brucella* dangereuses pour l'homme (Source : Philippon, 2003)

B. Habitat de *Brucella*

Les *Brucella* se trouvent essentiellement chez les animaux qui jouent le rôle de réservoir mais peuvent également être présentes dans l'environnement et les produits alimentaires.

De nombreux animaux peuvent jouer le rôle de réservoir comme en atteste le tableau 3 et constituent ainsi autant d'hôtes privilégiés pour les différentes espèces de *Brucella*. Ces espèces infectent à la fois des animaux domestiques parmi lesquels les bovins, les petits ruminants ainsi que les suidés, mais aussi des animaux sauvages (**Ganière et al., 2005**). Il convient également de considérer le fait que ces animaux émettent des substances elles-mêmes contaminées et susceptibles de renfermer des *Brucella* qui pourront y survivre et contaminer le milieu. A titre d'exemple, les bovins infectés émettent de nombreuses substances virulentes telles que le contenu de l'utérus gravide, les sécrétions vaginales, l'urine, le colostrum, le lait, le sperme, les produits de suppuration ou encore les fèces.

Espèce	Biotypes	Répartition géographique principale	Hôte animal habituel
<i>B. abortus</i>	1 à 6 et 9	ubiquitaire	Bovins, ongulés sauvages
<i>B. melitensis</i>	1 à 3	Bassin méditerranéen, moyen orient	Ovins, caprins, ongulés sauvages
<i>B. suis</i>	1 et 3	Amérique, Asie, Océanie	Suidés
<i>B. suis</i>	2	Europe centrale et occidentale	Suidés et lièvres
<i>B. suis</i>	4	Amérique du Nord, Russie	Rennes
<i>B. suis</i>	5	Russie	Rongeurs sauvages
<i>B. canis</i>		Ubiquitaire	Chiens
<i>B. ovis</i>		Bassin méditerranéen	Ovins
<i>B. neotomae</i>		Utah (USA)	Rats du désert
<i>B. cetaceae</i>		Non connue	Cétacés (dauphins)
<i>B. pinnipedae</i>		Non connue	Pinnipèdes (phoques, otaries)

Tableau 3 : Les différentes espèces de *Brucella* et leur hôte animal habituel

(Source : Maurin, 2005)

B.1 Survie de *Brucella* dans l'environnement

Au-delà du seul réservoir animal, il convient également de considérer une éventuelle survie de l'organisme dans l'environnement qui peut éventuellement jouer un rôle dans l'épidémiologie de la maladie. La survie de *Brucella* (*abortus* et *melitensis*) est influencée par différents éléments tels que la température, le pH ou encore l'humidité (**FAO, 2005**). Ainsi, si la survie dans des conditions sèches semble difficile, elle est en revanche favorisée en conditions humides et à basse température. *Brucella* peut ainsi survivre dans l'eau plusieurs mois à 4 à 8 °C, 2,5 ans à 0 °C et plusieurs années dans des tissus ou milieux congelés. La survie est également possible plus de 60 jours en sol humide et plus de 144 jours à 20 °C et à 40% d'humidité relative.

Concernant les substances d'origine animale (ici par exemple d'origine bovine) nous pouvons noter que la survie peut atteindre 30 jours dans l'urine, 75 jours dans les avortons, 120 jours dans les déjections et plus de 200 jours dans les exsudats utérins. La survie est également possible dans le lisier et ce durant 7 à 8 mois (**Ganière et al., 2005**). Toutefois, en dépit de sa capacité de survie relativement importante et sur des durées non négligeables lorsque les conditions sont favorables à la bactérie, l'environnement n'est pas considéré comme une source importante d'infection pour l'homme mais peut jouer un rôle important dans la propagation de la maladie chez les animaux.

B.2 Survie de *Brucella* dans les produits alimentaires

La survie de *Brucella* dans le lait et les produits laitiers dépend de nombreux paramètres tels que le type et l'âge du produit considéré. L'humidité du milieu, la température, les variations de pH, l'humidité du produit, l'activité biologique des autres bactéries présentes et les conditions de stockage influent aussi sur sa survie.

Dans le lait cru, la survie de *Brucella* est de 24 h à 25-37 °C, 48 h à 8 °C et 2,5 ans à – 40 °C. A faible concentration en milieu liquide, les *Brucella* sont assez sensibles à la chaleur. Ainsi, les suspensions bactériennes diluées dans le lait sont facilement inactivées par pasteurisation ou par ébullition prolongée de 10 min.

Brucella ne persiste pas très longtemps dans les fromages fermentés. Toutefois, le temps optimal de fermentation nécessaire pour atteindre un degré de sécurité suffisant n'est pas connu, mais a été estimé à trois mois. (**Garrido-Abellan et al. 2001**)

Dans les fromages à pâte molle, la fermentation strictement lactique et relativement courte augmente le temps de survie de *Brucella*. Une pasteurisation du lait semble être le seul moyen d'assurer la sécurité de ces produits.

II. PATHOLOGIES, DIAGNOSTICS ET TRAITEMENTS

A. Pathogénèse

Plusieurs espèces de *Brucella* peuvent contaminer l'homme. Toutefois, le degré de gravité est variable selon les espèces considérées.

Espèce de <i>Brucella</i>	Animal hôte	Pathogénicité humaine
<i>B. suis</i>	porc	variable
<i>B. melitensis</i>	mouton, chèvre	haute
<i>B. abortus</i>	vache, bison	intermédiaire
<i>B. canis</i>	chien	intermédiaire
<i>B. ovis</i>	chèvre	aucune
<i>B. neotomae</i>	rongeur	aucune

Tableau 4 : Echelle de gravité de la pathogénicité de *Brucella* et animal hôte
(Source : Hoover, Friedlander, 1997)

Les espèces de *Brucella* diffèrent dans leur capacité à provoquer des maladies humaines invasives. *B. melitensis* est la plus pathogène, *B. abortus* est associée à des infections moins fréquentes et à une majorité des cas sub-cliniques. La virulence de *B. suis* est variable pour l'homme (**Alton, Forsyth, 2005**).

A.1 Les mécanismes de pathogénicité de *Brucella*

Ils ne sont pas encore totalement connus. Les *Brucella* virulentes sont des parasites intracellulaires facultatifs qui peuvent infecter à la fois des cellules phagocytaires et non phagocytaires (**Corbel, 1997**). Les voies de transmission de la brucellose sont multiples puisqu'elles peuvent concerner l'ingestion, le contact avec des abrasions cutanées ou certaines muqueuses, mais aussi l'inhalation. Des études animales suggèrent qu'après passage des barrières épithéliales, les organismes sont rapidement ingérés par les cellules phagocytaires (neutrophiles et macrophages).

Le principal facteur de virulence des espèces de *Brucella* est le lipopolysaccharide (LPS) de la paroi cellulaire. Comme nous l'avons vu, il existe à la fois des formes « S » lisses (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*) et « R » rugueuses (*B. canis*). Ces dernières présentent des souches possédant des LPS rugueux ayant beaucoup moins de virulence chez

l'humain. Après opsonisation* et ingestion par les cellules phagocytaires, les bactéries sont capables de survivre et de se multiplier à l'intérieur des phagosomes*. Ceci est rendu possible par la production de dérivés azotés, l'adénine et la guanine monophosphate (GMP), qui inhibent la fusion du phagosome et du lysosome, l'activité oxydative ainsi que la production de facteur de nécrose tumorale correspondant au système bactéricide. **(Hoover, Friedlander, 1997)**

A.2 Les réactions de l'hôte

Les défenses spécifiques de l'hôte contre *Brucella* sont similaires à celles engagées contre les autres bactéries intracellulaires et mettent en jeu deux types de mécanisme immunitaire : une médiation humorale (mettant en jeu les anticorps) et une médiation cellulaire.

Le rôle de la médiation humorale : l'administration passive d'anticorps directement au contact du LPS a montré une réduction du nombre de *Brucella* survivant dans le foie et la rate de souris expérimentales, indiquant un rôle des anticorps dans la protection. Cependant, le principal mécanisme de défense contre *Brucella* est la médiation cellulaire.

Le rôle de la médiation cellulaire : il a été montré qu'après avoir phagocyté *Brucella*, les macrophages présentaient les antigènes de la bactérie aux lymphocytes T qui produisent alors des lymphokines*. Ces agents (dont l'interféron, acteur principal dans le cas d'infection à *Brucella*) activent les anciens macrophages inefficaces et leur donnent un potentiel bactéricide. Les lymphokines dérivées des lymphocytes T attirent alors d'autres cellules sur le lieu de l'infection. Ceci conduit à la formation de granulomes*. Simultanément, d'autres cellules phagocytaires actives sont amenées sur le site de l'infection. Cette réponse inflammatoire est induite par les lymphocytes T qui produisent des cytokines*, des facteurs de colonie stimulants, des facteurs de nécrose tumorale et d'interleukine*. **(Alton, Forsyth, 2005)**

Suite aux réactions de l'hôte, les lésions des tissus ou granulomes provoqués par les espèces de *Brucella* chez l'homme, sont composés de cellules épithéliales, de leucocytes polymorphonucléaires, de lymphocytes et de quelques cellules géantes. En cas d'infection avec *B. melitensis*, ces granulomes sont particulièrement petits, bien que la toxicité associée à cette espèce soit forte. Il n'y a généralement pas de nécroses ni de formation d'abcès, excepté dans le cas de *B. suis*. L'hypersensibilité rapidement

développée par l'homme au contact des antigènes de *Brucella* suggère que la plupart des symptômes de la brucellose humaine résultent de la réaction des défenses de l'hôte. **(Alton, Forsyth, 2005)**

La sensibilité à la médiation cellulaire diffère selon les espèces considérées, *B. abortus* étant facilement tuée au contraire de *B. melitensis* qui est rarement affectée. La lyse par le sérum (médiation humorale) peut se produire, même en l'absence d'anticorps d'agglutination avec, là encore, une plus grande sensibilité de *B. abortus* par rapport à *B. melitensis*. Les différences entre les types de LPS, la sensibilité à la lyse par le sérum et à la médiation cellulaire peuvent expliquer les différences de pathogénicité des espèces chez les humains.

Si elle n'est pas tuée par les mécanismes bactéricides à l'intérieur du phagosome, la bactérie détruit son hôte cellulaire et infecte d'autres cellules. *Brucella* peut aussi se répliquer extracellulairement dans les tissus de l'hôte. **(Hoover, Friedlander, 1997)**

A.3 La diffusion de *Brucella* dans l'organisme

Les *Brucella* sont ingérées par les neutrophiles et les macrophages qui les transportent alors vers les ganglions lymphatiques locaux. La bactérie se développe sous une à trois semaines après l'exposition si le système immunitaire de l'hôte ne peut contenir l'infection. **(Lisgaris, 2005)**

Les bactéries diffusent alors largement à partir des tissus lymphoïdes locaux soit par transport à l'intérieur des cellules phagocytaires, soit extra cellulairment par le flux sanguin mais ces mécanismes de dispersion ne sont pas bien connus. Les bactéries peuvent se localiser dans certains organes cibles comme les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, la moëlle osseuse, et spécifiquement chez les animaux les organes reproducteurs. La présence de méso-érythritol dans les testicules et les vésicules séminales des taureaux, chèvres et verrats ainsi que dans les produits de la conception chez les ruminants et truies gravides stimule énormément la multiplication de *Brucella*. Ce facteur influençant la localisation des bactéries au sein des organes reproducteurs est absent chez l'homme. **(Alton, Forsyth, 2005)**

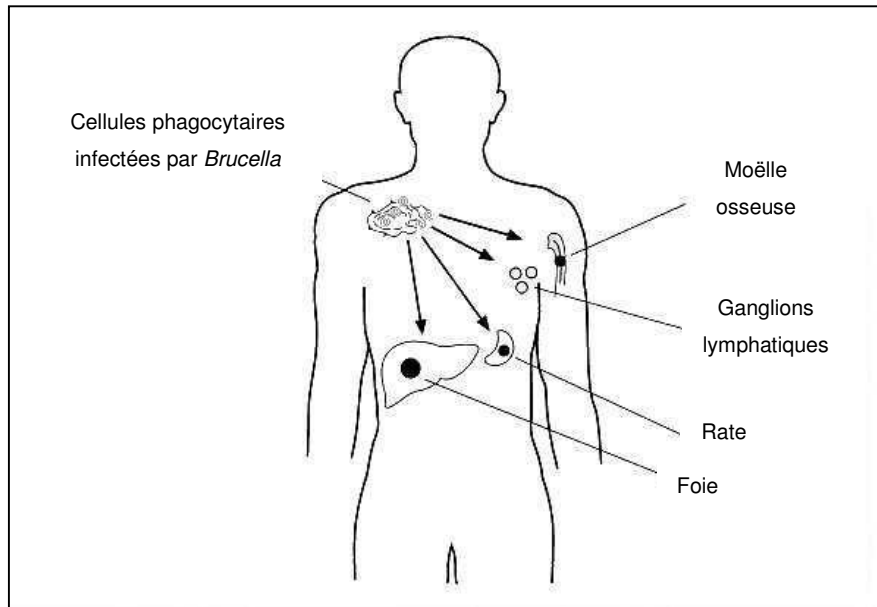


Figure 4 : invasion de *Brucella* dans l'organisme humain (Source : Alton, Forsyth, 2005)

En résumé, l'origine des diverses manifestations cliniques chez les sujets atteints de brucellose n'a pas encore été clairement élucidée. Toutefois, il ne fait aucun doute que l'augmentation de la réplication de *Brucella* chez l'hôte est largement due à sa capacité à éviter les mécanismes de "killing" cellulaire, à proliférer dans les macrophages comme d'autres pathogènes intracellulaires. *Brucella* ne résiste pas seulement à la destruction par les neutrophiles après phagocytose, mais se réplique aussi dans les macrophages. De plus, la survie dans ces derniers permet l'établissement d'infections chroniques, la bactérie échappant aux mécanismes extracellulaires humoraux de défense de l'hôte comme le complément et les anticorps. (Ko, Splitter, 2003)

B. Présentations cliniques

La période d'incubation de la brucellose est très variable. Le plus souvent, les symptômes interviennent au bout de 5 à 60 jours. Toutefois, des délais pouvant atteindre plusieurs mois sont observés occasionnellement.

Les symptômes des patients infectés par inhalation de la bactérie ne sont pas différents de ceux des patients infectés selon un autre mode de transmission. (Hoover, Friedlander, 1997)

Cliniquement, la brucellose peut être classée en infections infracliniques, aiguës, subaiguës et chroniques (Lisgaris, 2005).

L'infection de type infraclinique se caractérise par une maladie habituellement asymptomatique. Le diagnostic est alors posé au cours d'un examen sérologique de personnes à haut risque d'exposition.

Pour les infections aiguës ou subaiguës, la maladie peut être plus ou moins grave selon la souche considérée et les symptômes associés peuvent apparaître entre 2 à 12 mois avant le diagnostic. Les symptômes sont très larges.

Enfin, pour l'infection chronique, le diagnostic est typiquement posé alors que les symptômes sont présents depuis un an ou plus. Des fièvres peu intenses et des troubles neuropsychiatriques prédominent et les études sérologiques et les cultures sont souvent négatives.

Les principaux symptômes et signes de la brucellose sont répertoriés dans le tableau suivant :

Symptômes	%	Signes	%
Fièvre	98	Hépatosplénomégalie	41 (400)
Symptômes constitutionnel *	94	Hépatomégalie	38
Sueurs	85	Splénomégalie	22
Frissons	79	Ostéoarticulaires	23
Douleurs articulaires	53	Bradycardie* relative	21 (530)
Symptômes gastro-intestinaux**	51 (400)	Adénopathies	9
Maux de tête	42 (400)	Neuro/Système nerveux central****	8
Douleurs lombaires	39	Orchi-épididymite	6 (400)
Douleurs musculaires	35	Cutanés	3 (530)
Toux/dyspnée	19 (400)		
Perte de poids	18 (400)		
Symptômes neurologiques***	14 (400)		
Douleur testiculaire	5		

Tableau 5 : Symptômes et signes de la Brucellose (Source : Lisgaris, 2005)

(Etude réalisée sur 930 personnes, si effectifs inférieurs, valeurs données entre parenthèses)

* Anorexie, asthénie, faiblesse, malaise.

** Douleurs abdominales, constipation, diarrhées, vomissements.

*** Anxiété, confusion psychologique, dépression, insomnie.

**** Paralysie, rigidité de la nuque, papilledema*.

En complément des informations données par ce tableau, nous pouvons noter que la fièvre, symptôme le plus fréquent de la maladie, est intermittente chez 60% des patients

avec les formes aiguës et chroniques de la maladie, ondulante chez 60% des patients avec la forme subaiguë, et peut être associée avec une bradycardie* relative.

Les troubles respiratoires (toux et dyspnée*) sont rarement associés à une atteinte active des poumons. Des douleurs pulmonaires peuvent être observées chez les patients avec un empyème* sous-jacent.

Les signes neuropsychiatriques sont fréquents en dépit de l'atteinte rare du système nerveux.

Les symptômes neurologiques peuvent inclure un état de faiblesse, des vertiges, des pertes d'équilibre et de la rétention urinaire. Des plaintes concernant des affections des nerfs crâniens peuvent être présentes chez des personnes présentant une atteinte chronique du système nerveux central.

La brucellose est une infection systémique qui peut atteindre n'importe quel organe ou système (**Hoover, Friedlander, 1997**). Ainsi, il est aussi possible d'observer des affections de l'appareil génito-urinaire, qui constituent une cible importante chez les ruminants, et peuvent également être présentes à un niveau moindre chez l'homme et causer des pyélonéphrites*, des cystites* et chez les individus mâles des orchidites* et épididymites*. Une atteinte durant la grossesse peut conduire à une infection placentaire et fœtale. Toutefois, on ne sait pas si le taux d'avortement est plus élevé avec *Brucella* que lors d'autres infections bactériennes sévères.

L'endocardite due à *Brucella*, bien qu'assez rare, est à l'origine de 80% des cas de décès dus à *Brucella*.

Même s'il n'est pas possible de relier les symptômes du patient à une espèce de *Brucella* donnée, nous pouvons toutefois noter que *B. melitensis* tend à causer des maladies plus systémiques et plus sévères que les autres espèces (affections de la moelle ou des articulations chez environ 30 % des patients avec développement de sacroiliite*, d'arthrite des grandes articulations ou encore de spondylite*), tandis que *B. suis* se caractérise plutôt par des affections locales suppuratives. Les formes mineures sont quant à elles le plus souvent rencontrées lors de l'infection par *B. abortus* et se traduisent par un état pseudo-grippal transitoire.

Les symptômes perdurent pendant 3 à 6 mois et occasionnellement plus d'une année. La durée de l'immunité acquise est incertaine. La létalité d'une brucellose non traitée est inférieure à 2%.

C. Diagnostics et traitements

C.1 Diagnostics

a) Direct

Le diagnostic direct correspond au diagnostic bactériologique. Il consiste en la culture et l'isolement de la bactérie. Seul ce diagnostic peut apporter la certitude de présence de *Brucella*. Les prélèvements chez l'individu à diagnostiquer sont soit sanguin (hémoculture) pour la forme septicémique de la maladie, soit ganglionnaire ou du liquide articulaire ou du liquide céphalo-rachidien pour la forme localisée.

Pour identifier les *Brucella*, il est possible d'utiliser :

- Les épreuves de Huddleson basées sur l'exigence en dioxyde de carbone, la production d' H_2S , la résistance à la thionine et la résistance à la fuchsine des bactéries (tableau 3).
- Une orientation diagnostique rapide, outre la culture (lente) et l'aspect des colonies, fondée sur le caractère « présence d'oxydase et d'uréase » puis sur une agglutination rapide sur lame pour déterminer le type d'antigène (A ou M).

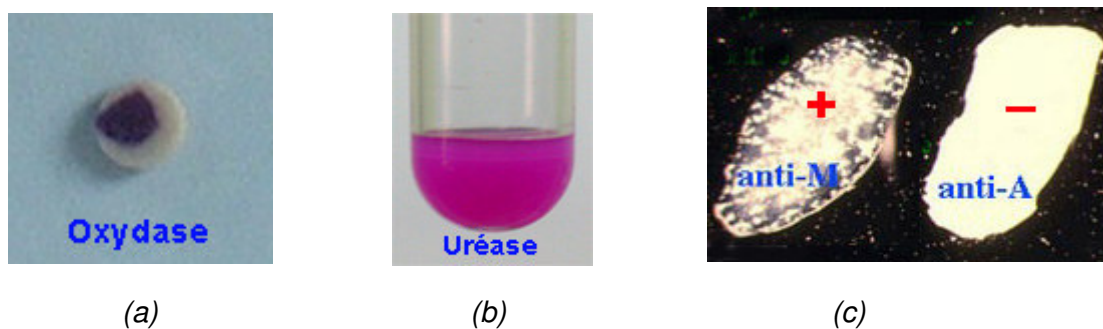


Figure 5 : Réaction positive aux test oxydase (a), uréase (b) des *Brucella* et agglutination sur lame (c) (Source : Philippon, 2003)

- Une classification plus poussée faite en laboratoire spécialisé. L'identification des différentes espèces est montrée par le tableau suivant. Une détermination plus précise des biotypes peut également être utile (tableau 6).

Species	Biovar	CO ₂ Requirement	H ₂ S Production	Growth on Dyes ^a		Agglutination in Serum ^b		
				Thionine	Basic Fuchline	A	M	R
<i>B melitensis</i>	1	-	-	+	+	-	+	-
	2	-	-	+	+	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	-
<i>B abortus</i>	1	+ ^c	+	-	+	+	-	-
	2	+ ^c	+	-	-	+	-	-
	3	+ ^c	+	+	+	+	-	-
	4	+ ^c	+	-	+ ^d	-	+	-
	5	-	-	+	+	-	+	-
	6	-	-	+	+	+	+	-
<i>B suis</i>	1	±	+	+	- ^e	+	-	-
	2	-	-	+	-	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	-	-
	4	-	-	+	- ^f	+	+	-
	5	-	-	+	-	-	+	-
<i>B neotomae</i>		-	+	- ^g	-	+	-	-
<i>B ovis</i>		+	-	+	- ^f	-	-	+
<i>B canis</i>		-	-	+	- ^f	-	-	+

^a Dye concentration, 20µg/ml in serum dextrose medium (1:50,000).

^b A, A monospecific antiserum; M, M monospecific antiserum; R, rough *Brucella* antiserum.

^c Usually positive on primary isolation.

^d Some strains isolated in Canada, Britain, and the United States do not grow on dyes.

^e Some basic fuchsin resistant strains have been isolated in South America and South East Asia.

^f Negative for most strains

^g Growth will occur at 10µg of (1:100,000) thionine/ml.

Tableau 6 : Identification des biotypes des différentes espèces de *Brucella*
(Source : Alton, Forsyth, 2005)

b) Indirect : immunologie

Le sérodiagnostic de la Brucellose

Le diagnostic peut être indirect par la mise en évidence de l'immunité c'est-à-dire la détection des anticorps spécifiques de la maladie chez l'individu. Un prélèvement sanguin est donc réalisé pour ce diagnostic.

- Le sérodiagnostic de Wright : un test d'agglutination en tube

C'est une réaction d'agglutination en tubes qui met en présence des *Brucella* et le sérum de l'individu à diagnostiquer. Il y a agglutination si les anticorps anti-*Brucella* sont présents dans le sérum. Cette réaction met en évidence les anticorps appelés Immunoglobulines G et M. Elle est positive dans les premiers stades de la maladie (pendant 10-15 jours) mais devient vite négative à cause de la disparition des anticorps de type agglutinine (elle est positive surtout en phase aiguë). Par manque de spécificité,

des "faux positifs" sont possibles. Des anticorps intervenant dans les réactions immunitaires avec *Brucella* peuvent être détectés sans pour autant que la bactérie soit présente (réaction croisée avec *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* et *Francisella tularensis*).

La possibilité de "faux négatifs", soit la non détection des anticorps anti-*Brucella* alors que la bactérie est présente, justifie la recherche systématique d'anticorps bloquants apparaissant chez certains malades, surtout en phase chronique. Ces anticorps sont des immunoglobulines A ou G présents dans le sérum et qui neutralisent les bactéries sans provoquer d'agglutination. On ajoute au tube réactionnel une goutte de témoin positif : si l'agglutination ne se produit pas, c'est parce qu'elle est empêchée par les anticorps bloquants A ou G fixés sur les *Brucella*.

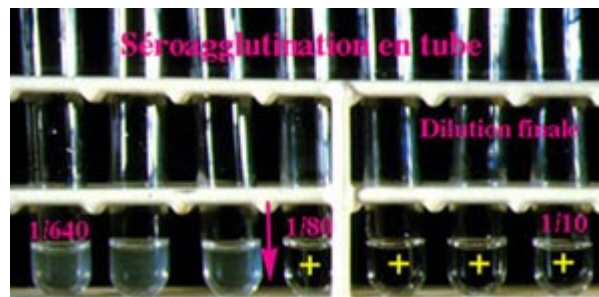


Figure 6 : les étapes du sérodiagnostic de Wright (Source : Philippon, 2003)

- L'épreuve de l'antigène tamponné ou EAT : un test d'agglutination sur lame au Rose Bengale

Il s'agit d'une réaction simple et spécifique d'agglutination rapide sur lame en milieu acide utilisant une suspension de *Brucella* inactivées colorées par le Rose Bengale. Elle met en évidence les immunoglobulines G. Elle est positive à un stade plus avancé de la maladie, mais elle est plus sensible et reste plus longtemps positive que l'agglutination de Wright.

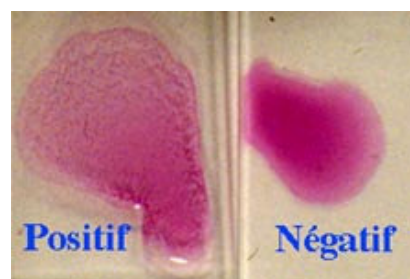


Figure 7 : Epreuve de l'antigène tamponné (Source : Philippon, 2003)

- L'immunofluorescence indirecte

Les anticorps présents dans le sérum à tester se fixent sur l'antigène particulaire (ici de *Brucella*) et leur fixation est révélée par un anticorps anti-immunoglobuline humaine couplé à un marqueur fluorescent. L'immunofluorescence indirecte est positive plus tardivement que l'agglutination de Wright. Elle est très utile en cas de brucellose chronique car elle décèle encore des anticorps spécifiques alors que les autres réactions sérologiques sont négatives.

L'intérêt des tests diagnostiques varie en fonction de la forme de la maladie. Le diagnostic direct est plutôt utilisé dans les formes aiguës de la maladie, le diagnostic indirect dans les formes sub-aiguës. Cela s'explique par l'évolution quantitative des types d'anticorps détectés par les tests (figure 8).

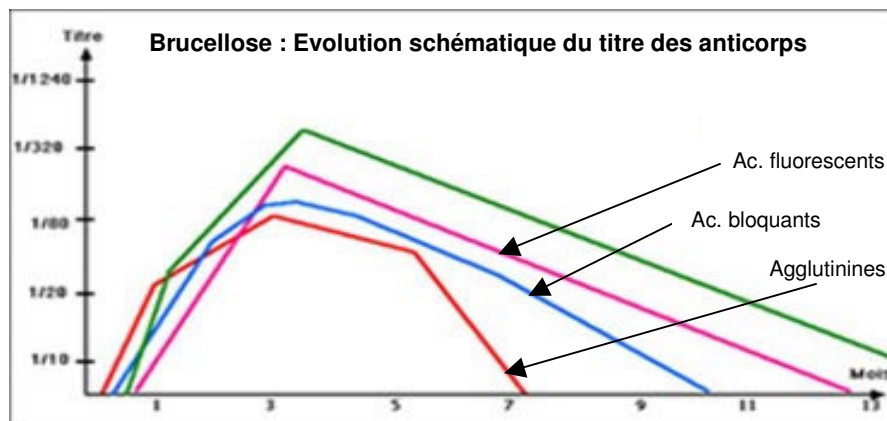


Figure 8 : Cinétique des anticorps pour les différents tests sérologiques
(Source : Philippon, 2003)

L'intradermo-réaction à la mélitine (IDR)

La mélitine est un filtrat de culture de *B. melitensis*. Il est injecté en intradermique 0,1 ml à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture se fait après 24 à 48 heures. En cas de maladie, une réaction positive qui consiste en une réaction érythémateuse* et un oedème local sont observés. L'IDR est positive au cours des atteintes chroniques et en est parfois le seul signe objectif. L'apparition d'une hypersensibilité retardée à la mélitine est plus tardive que celle des anticorps ; elle persiste très longtemps après la guérison et souvent même toute la vie.

Cette réaction est peu utilisée en l'absence de réactif facilement disponible dans le commerce.

En résumé, la figure suivante présente les différentes méthodes diagnostiques existantes :

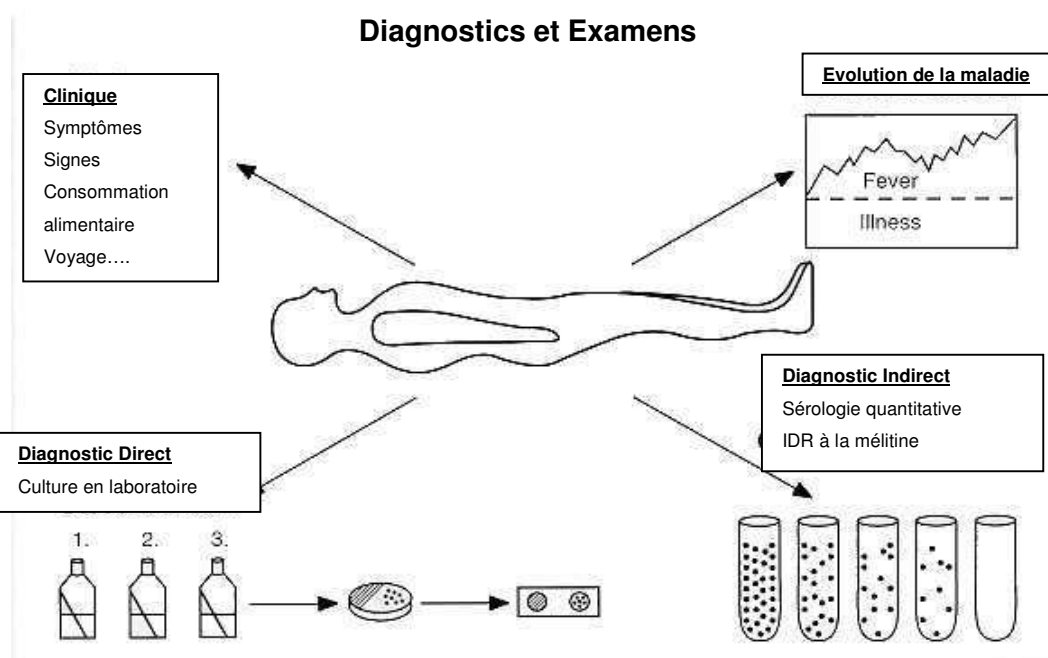


Figure 9 : Rappel des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose
(Source : Alton, Forsyth, 2005)

c) Evolution des méthodes diagnostiques

L'application des techniques de biologie moléculaire a permis le clonage et la caractérisation de plusieurs gènes codant pour des protéines de la membrane externe des *Brucella*. D'autre part, la technique de la PCR (Polymerase Chain Reaction) permet l'identification de l'ADN des *Brucella*. Il sera bientôt possible d'étendre ces travaux pour améliorer le diagnostic.

C.2 Traitements

Le traitement mis en œuvre consiste à contrôler les symptômes du patient aussi vite que possible pour prévenir toute complication ou rechute (**Lisgaris, 2005**).

La thérapie est basée sur l'usage d'antibiotiques, mais le choix des molécules à utiliser est encore discuté. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le traitement de référence est basé sur l'utilisation de doses de rifampicine et de doxycycline. Pour les enfants de moins de 8 ans le traitement de choix comprend l'usage de rifampicine associée à du

triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SM). Toutefois, l'utilisation de streptomycine en intramusculaire et de tétracycline en prise orale semble limiter les rechutes. D'autres combinaisons sont par ailleurs envisageables.

Les tableaux suivants indiquent les traitements à suivre dans les différents cas pouvant se présenter. Le mode d'action des différents antibiotiques utilisés est décrit en annexe 1.

Adultes, Femmes enceintes		
Il est préconisé, si c'est possible, d'arrêter l'allaitement.		
Traitements	Première intention	Seconde intention Première intention en cours de grossesse
Cas cliniques suspectés ou confirmés	<ul style="list-style-type: none"> - Doxycycline: 100 mg IV x2/j avec relais par 100 mg x 2/j per os et - Rifampicine: 10-15 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, avec relais par 600-900 mg per os x 1/j ou - Gentamicine: 3-5 mg/kg IV x 1/j ou 1,5-2,5 mg/kg x 2/j (max. 2 semaines) ou - Streptomycine: 1 g IM x 1 ou 2/j (max. 2 semaines) 	<ul style="list-style-type: none"> - Triméthoprim (6-8mg/kg/jour) + sulfaméthoxazole (40 mg/kg/jour) IV en 1 ou 2 prises, relais par Triméthoprim (6-8 mg/kg/jour) + sulfaméthoxazole (40 mg/kg/jour) per os en 1 ou 2 prises et - Rifampicine: 10-15 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, relais par 600-900 mg per os x 1/j
Prophylaxie post-exposition (3 - 6 semaines)	<ul style="list-style-type: none"> - Doxycycline: 100 mg per os x 2/j et - Rifampicine: 600-900 mg per os x 1/j 	- Non recommandé

Tableau 7 : Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la brucellose chez l'adulte (Source : Bossi, 2004)

IM : Intra Musculaire ; IV : Intra Veineuse ; per os : voie orale

Enfants		
Traitement	Première intention si > 8 ans	Première intention si < 8 ans
Cas cliniques suspectés ou confirmés	<p>- Doxycycline: . > 45 kg: idem adultes . < 45 kg: 2,2 mg/kg IV x 2/j, relais par 2,2 mg/kg per os x 2/j et</p> <p>- Rifampicine: 10 -15 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, relais par 10-15 mg/kg per os en 1 ou 2 prises par jour</p> <p>ou</p> <p>- Gentamicine: 1-2,5 mg/kg IV x 3/j (max. 2 semaines)</p> <p>ou</p> <p>- Streptomycine: 15 mg/kg IM x 1 ou 2/j (max. 2 g/j et max. 2 semaines)</p>	<p>- Triméthoprime (6-8 mg/kg/jour) + sulfaméthoxazole (30-40 mg/kg/jour) IV en 2 prises, relais par Triméthoprime (6-8 mg/kg/jour) + sulfaméthoxazole (30-40 mg/kg/jour) per os en 1 ou 2 prises</p> <p>et</p> <p>- Rifampicine: 10-15 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, relais par 10-15 mg/kg per os en 1 ou 2 prises par jour</p>
Prophylaxie post-exposition (3 - 6 semaines)	<p>- Doxycycline : . > 45 kg: idem adultes . < 45 kg: 2,2 mg/kg per os x 2/j et</p> <p>- Rifampicine: 10-15 mg/kg per os en 1 ou 2 prises par jour</p>	<p>- Triméthoprime (6-8 mg/kg/jour) + sulfaméthoxazole (30-40 mg/kg/jour) per os en 1 ou 2 prises et</p> <p>- Rifampicine: 10-15 mg/kg per os en 1 ou 2 prises par jour</p>

Tableau 8 : Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la brucellose chez l'enfant (Source : Bossi, 2004)

III. EPIDEMIOLOGIE ET RISQUE LIE A *BRUCELLA*

A. Définition d'une zoonose

Le mot zoonose vient du grec zoo (animal) et nosos (maladie).

Les zoonoses se définissent comme étant des maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et vice-versa (OMS).

Nous pouvons noter que même si la définition fait état de la notion d'intertransmissibilité des maladies entre l'homme et les animaux, le sens allant de l'animal vers l'homme est celui le plus fréquemment observé.

Par ailleurs, il est possible de distinguer plusieurs types de zoonoses. Ainsi, nous parlerons de zoonoses majeures pour les zoonoses les plus fréquentes et les plus graves, de zoonoses mineures pour les plus rares et les plus bénignes et enfin de zoonoses exceptionnelles pour les zoonoses rares et très graves. La brucellose appartient au groupe des zoonoses majeures, toutefois cette classification est à relativiser dans la mesure où elle est valable seulement au moment et à l'endroit où elle a été élaborée.

La brucellose est parfois qualifiée dans la littérature d'anthropozoonose bien que ce terme ne se rapporte en théorie qu'à une transmission de l'homme à l'animal (***Toma et al, 2004***).

B. Epidémiologie descriptive

Nous décrivons dans un premier temps l'épidémiologie animale car, la transmission se faisant de l'animal à l'homme, les données humaines sont corrélées aux données animales.

B.1 Epidémiologie animale

Les données épidémiologiques animales sont bien renseignées car la surveillance de la brucellose est obligatoire. Les vétérinaires se chargent des prélèvements qui sont ensuite transmis au laboratoire départemental d'analyse. Les Directions Départementales des Services Vétérinaires reçoivent les résultats d'analyses des laboratoires et les transmettent à la Direction Générale de l'ALimentation (sous-direction de la santé et de la protection animales – bureau de la santé animale) qui centralise les données

épidémiologiques. En outre, les laboratoires interprofessionnels laitiers participent au dépistage de routine sur lait de mélange.

La figure 10 présente l'évolution de la prévalence annuelle des cheptels. En données brutes, la prévalence présente une baisse très importante, passant de 4115 cheptels déclarés infectés en 1988 à 53 en 2001.

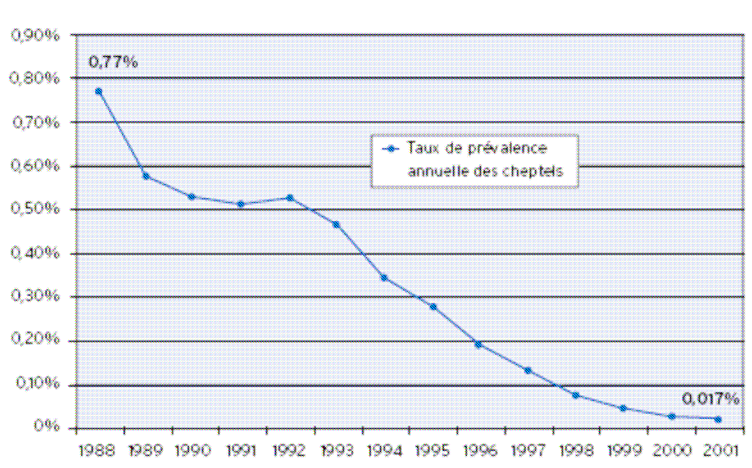


Figure 10 : Evolution du nombre de cheptels infectés en France.
(Source : Badin De Montjoye, 2003)

La brucellose ne concernait plus en 2001 que 14 départements contre 84 en 1992 (localisés dans la plupart des cas dans le sud-est de la France) avec une prévalence en majorité inférieure à 0,5 % dans les départements concernés. Depuis 2001, cette tendance à la baisse n'a cessé de se confirmer puisqu'en 2003, le nombre de foyers de brucellose était seulement de 2 pour les bovins ainsi que pour les caprins et de 17 pour les ovins (**OIE, 2005**). En 2004, il ne reste plus de foyers de brucellose connus chez les bovins, ovins et caprins. Plus de 80 départements français sont aujourd'hui indemnes de brucellose bovine, et la majorité des départements situés au nord de l'axe Bayonne-Anancy sont considérés comme indemnes de brucellose ovine et caprine (**Ganière et al., 2005**). Néanmoins, nous pouvons noter une recrudescence des cas de brucellose porcine depuis 1993 (apparition de 49 foyers entre 1993 et 2005), alors même que la France était indemne depuis 1981. En conclusion, nous pouvons dire que même si la brucellose animale a connu une très forte baisse chez les animaux d'élevage en France, l'éradication n'est pas complète à ce jour.

B.2 Epidémiologie humaine

a) Epidémiologie de la brucellose dans le monde

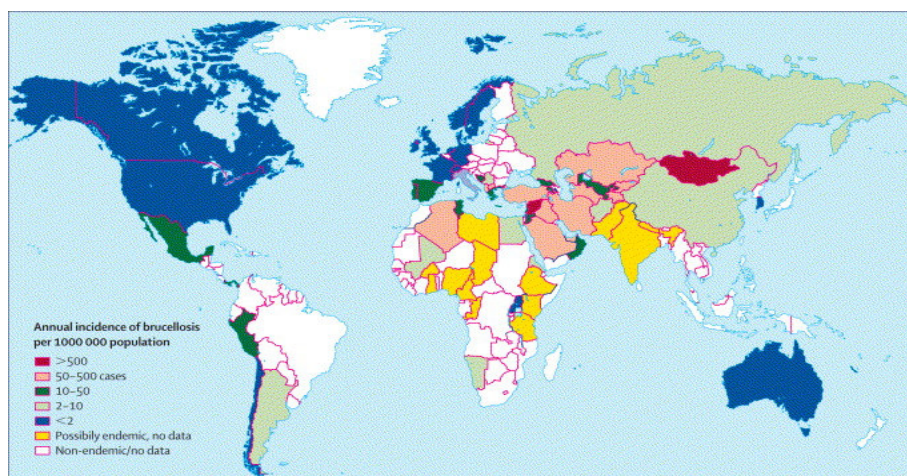


Figure 11 : Incidence mondiale de la Brucellose en 2000 (Source : Pappas et al, 2006)

La brucellose reste jusqu'à présent une des zoonoses les plus communes à travers le monde avec plus de 500 000 nouveaux cas chaque année (**Pappas et al, 2006**). Elle est également une cause importante de cas de maladies associées aux voyages.

L'épidémiologie globale de la maladie et son suivi qualitatif a considérablement évolué lors de la dernière décennie (1990-2000) du fait de l'amélioration des systèmes de notification, de l'éradication de la maladie chez l'animal et de l'apparition de nouveaux facteurs à risque de contamination (développement du tourisme international). Les pays les plus touchés se situent sur le continent asiatique (incidence supérieure à 500 cas pour 1 000 000 en Mongolie). Les pays développés comme l'Amérique du nord, l'Europe et l'Australie sont en revanche les moins touchés avec une incidence majoritairement inférieure à 2 pour 1 000 000 habitants.

b) Epidémiologie de la Brucellose en France

La principale source de données épidémiologiques : la déclaration obligatoire (DO)

La méthode de recensement des cas a été la suivante : tout cas présentant des signes cliniques de brucellose associés à un isolement positif de *Brucella* ou à une séroconversion positive doit être déclaré par les médecins à la DDASS de leur

département. Les informations ainsi recueillies sont transmises après validation aux autorités sanitaires par les médecins libéraux et/ou les biologistes libéraux et hospitaliers. La notification est envoyée par voie postale sous pli confidentiel avec mention « secret médical ».

Principales données épidémiologiques

Identification des modes de contamination :

Comme le montre la figure 12, les modes de contamination les plus souvent suspectés sont la consommation de fromage au lait cru (environ 34 % du total des modes de contamination indiqués) et le contact avec les animaux infectés (environ 24 %).

Pour les professions ne comportant pas de risque particulier d'exposition à la brucellose, la consommation de fromage au lait cru reste le mode de contamination le plus fréquemment évoqué (environ 55 %).

Pour les professions à risque, le contact avec des animaux infectés représente le mode majoritaire de contamination (environ 35 %).

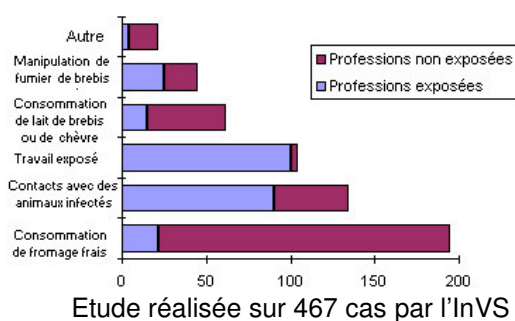
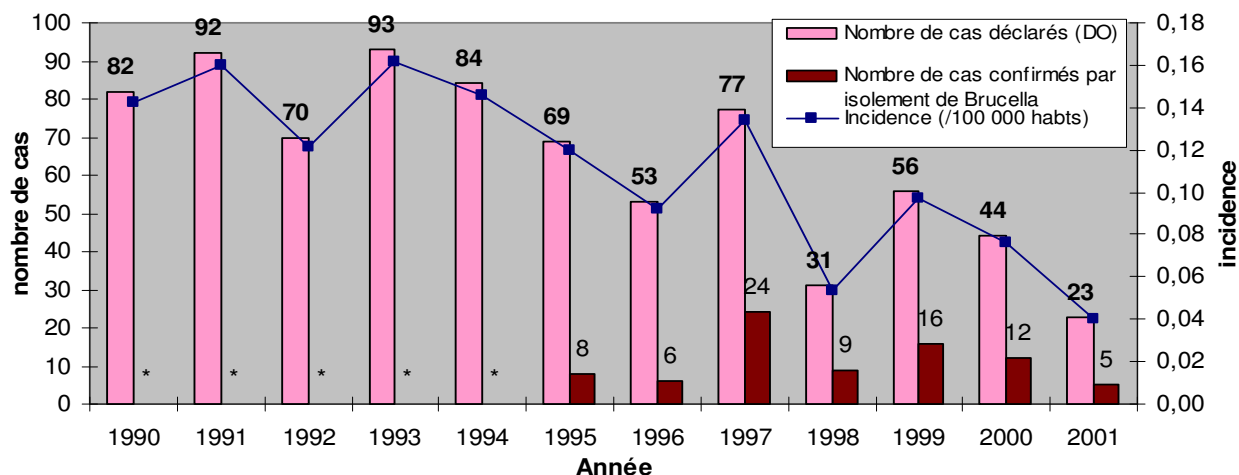


Figure 12 : Principaux modes de contamination (Source : Tchakamian et al, 1996)

Incidence

En France, l'incidence de la brucellose chez l'homme a beaucoup diminué au cours des dernières années. En effet, comme le montre la figure 13, l'incidence pour 100 000 habitants est ainsi passée de 0.14 en 1990 à 0.04 en 2001.



*68 cas au total confirmés par isolement entre 1990 et 1994, données annuelles non disponibles

Figure 13 : Nombre de cas de brucellose déclarés et confirmés et incidence de 1990 à 2001, France (Source : InVS, 2005)

Répartition géographique :

La brucellose est principalement localisée dans le sud-est du pays, en particulier en Haute-Corse, dans les Hautes-Alpes, mais aussi dans le Cantal. Nous pouvons noter qu'il s'agit pour l'essentiel de zones montagneuses (Tchakaman, 1996).

Répartition par âge et sexe :

La brucellose touche essentiellement les hommes qui représentent 65,1 % des cas contre 34,9 % pour les femmes (Tchakamian et al, 1996).

La moyenne d'âge des sujets atteints de brucellose est de 42 ans. Par ailleurs, comme le montre le tableau 9, les femmes touchées semblent être plus âgées que les hommes.

	Classe d'âge la plus touchée
Population générale	40-49 (19.8% des cas) Moyenne d'âge 42 ans
Homme	40-49 (22.4 % des cas)
Femme	50-59 (19 % des cas)

Tableau 9 : Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge (Source : Tchakamian et al, 1996)

Lorsque l'origine de la contamination est professionnelle, la proportion de femmes n'est plus que de 15,2 %, ce qui s'explique par le faible taux de féminisation de certaines professions à risque. La proportion de femmes dans les professions à risque varie ainsi de 50 % pour les personnels de laboratoires à 18 % chez les agriculteurs, 14,3 % chez les vétérinaires et elle n'est que de 2,4 % parmi les professions liées à la viande : personnels des abattoirs, bouchers, éleveurs...

Lorsque l'origine de la contamination est extraprofessionnelle, la proportion de femmes atteintes de brucellose augmente nettement pour atteindre 44,7 % des cas déclarés.

Répartition par catégorie socioprofessionnelle :

Parmi 467 cas documentés de 1990 à 1994, 35,3 % des personnes atteintes exercent une profession à risque pour la brucellose. Les agriculteurs, éleveurs ou bergers ont représenté ainsi 101 cas, soit 21,6 % des cas totaux, alors que ces professions ne représentaient que 2,21 % de la population âgée de plus de 15 ans au dernier recensement de 1990. Les professions en contact avec la viande (personnels des abattoirs, bouchers, transporteurs) ont totalisé 42 cas (9 %), les vétérinaires 14 cas (3 %) et les personnels de laboratoires 8 cas (1,7 %).

Comparaison avec d'autres sources de données épidémiologiques (InVS, 2004)

D'autres sources de données ont été consultées pour l'enquête épidémiologique afin de les mettre en parallèle avec le nombre de cas recensés par la DO sur la période 1995-1999. Il s'agit :

- D'une enquête rétrospective sur le nombre de cas de brucellose diagnostiqués en France menée en 2001 par l'Institut de veille sanitaire auprès des 4 250 laboratoires de biologie français,
- De la consultation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) donnant le nombre d'hospitalisations annuelles avec une brucellose comme diagnostic principal,
- De la consultation du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès dus à la brucellose (CépiDc-Inserm),
- Du recensement des épidémies (aucune recensée).

Les données recueillies par les différentes sources sont résumées par le tableau 10 :

Sources de données	DO	Enquête laboratoire	PMSI	CépiDc-Inserm
Période d'observation	1995 à 1999	1999	1997 à 1999	1995 à 1998
Cas	57	265		
Cas hospitalisés			116	
Cas décédés				2

Tableau 10 : Brucellose : nombres annuels moyens observés de cas confirmés, de cas confirmés hospitalisés et de cas confirmés décédés (Source : Invs, 2004)

Nous pouvons observer que, bien que collectées sur quatre ans, les données de la DO sont malgré tout très inférieures à celles collectées sur des périodes plus courtes par les laboratoires et le PMSI. Il y a donc une incertitude sur la définition et la déclaration des cas selon les bases enquêtées.

Discussion sur les différentes sources de données disponibles

Les différences observées précédemment peuvent être expliquées soit par une sous-estimation ou par une sur-estimation des cas selon la source de données :

Laboratoires	<i>Sous-estimation</i>	Non-participation de 48 % des laboratoires
	DO	Surestimation
Sérologies sans reversion		
Réactions croisées avec <i>Yersinia enterocolitica</i>		
PMSI	<i>Sous-estimation</i>	Manque d'exhaustivité des déclarations
	DO	<i>Sous-estimation</i>
PMSI		

Tableau 11 : Les difficultés d'identification des cas de Brucellose selon les sources enquêtées

Les cas identifiés au sein des sources disponibles ne sont pas tous confirmés et certains cas peuvent être notifiés plusieurs fois. L'exhaustivité de ces sources et la proportion de faux cas et de doublons n'étant pas connues, il paraît difficile de connaître précisément le nombre de cas de brucellose.

Aucune source de données n'est vraiment fiable. Cependant, dans le reste de notre étude nous nous appuyerons sur les chiffres de la DO, celle-ci étant la source épidémiologique utilisée par l'InVS.

Actualisation des données depuis 2001

Il existe une autre source de donnée qui présente des résultats épidémiologiques plus récents : l'Office International des Epizooties. Il renseigne sur le nombre de cas humains recensés en France et transmis par les services vétérinaires depuis 2001 (tableau 12). Nous avons également comparé cette source aux cas recensés par la DO.

	1996	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Cas OIE (2005)	*	*	60	*	54	26	32	25
Cas DO InVs (2005)	53	31	56	44	23	*	*	*

* **nombre de cas non renseigné**

Tableau 12 : Evolution du nombre de cas de brucellose en France

Encore une fois, les différences entre le nombre de cas identifiés par l'OIE et l'InVS illustrent bien la difficulté d'analyse de ces cas. Il existe une réelle difficulté technique et des appréciations différentes pour la définition des cas. Face aux chiffres présentés par ce tableau, nous aurions tendance à dire que la DO sous estime leur nombre.

c) Bilan

A travers l'analyse des données épidémiologiques, nous avons pu faire ressortir les tendances suivantes :

- il est difficile de quantifier précisément le nombre de cas compte tenu des différences que présentent les sources,
- malgré ces différences, toutes tendent à montrer que le nombre de cas a beaucoup baissé et est très bas à l'heure actuelle, ceci étant à mettre en lien avec la baisse importante de la prévalence de la brucellose dans le cheptel français,
- les professionnels touchés exercent des métiers exposés. Ces métiers présentent un taux de masculinisation important et donc une proportion de cas plus importante chez les hommes. Le mode de contamination principal est dans ce cas direct par contact avec les animaux infectés,
- la voie alimentaire est le mode de contamination prédominant toutes populations confondues, la consommation de lait de brebis ou de chèvre et de fromages au lait cru étant les principaux éléments mis en cause.

C. Facteurs de risques

Nous allons ici aborder la question des facteurs de risques d'une infection à *Brucella*. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux facteurs liés aux caractéristiques de la bactérie puis, dans un second temps, à ceux liés aux personnes infectées.

Comme nous l'avons vu dans la partie « Pathologies, diagnostics et traitement » de cette étude, les voies de transmission de la brucellose sont multiples puisqu'elles peuvent concerner l'ingestion, le contact avec des abrasions cutanées ou certaines muqueuses, mais aussi l'inhalation. Cette diversité constitue un facteur de risque important car elle multiplie les possibilités d'infections humaines.

Par ailleurs, une autre caractéristique de la bactérie tient dans l'importante excrétion qu'en font les animaux brucelliques. Ainsi, dans la partie relative à l'habitat de *Brucella* nous avons vu que les substances virulentes étaient nombreuses (contenu de l'utérus gravide, urine, lait...) constituant par là même autant de sources de contamination possibles.

De plus, il convient également de considérer les capacités de survie de *Brucella* dans l'environnement, qui peuvent atteindre plusieurs mois lorsque les conditions sont favorables. Ainsi, une fois contaminé, le milieu peut donc rester une source d'infection pour de longues périodes.

Concernant les facteurs de risques liés aux personnes infectées, il convient de noter que le fait d'être amené à avoir des contacts directs avec les animaux, leur environnement ou les substances qu'ils émettent constitue un facteur de risque important. Seront concernées pour l'essentiel, des populations de professionnels en lien plus ou moins direct avec le monde de l'élevage mais aussi une partie de la population générale consommatrice de certains produits laitiers.

D. Exposition au danger

Les différentes voies pouvant conduire au développement de la brucellose chez l'humain concernent pour l'essentiel le contact avec des animaux brucelliques, la consommation de produits laitiers frais mais d'autres voies doivent également être prises en compte (***Toma et al., 2004***).

La contamination par le contact avec des animaux brucelliques s'inscrit principalement dans le cadre de la brucellose considérée en tant que zoonose professionnelle, c'est-à-dire une zoonose contractée au cours de l'exercice normal d'une profession qui expose ses membres au contact des animaux vivants, des cadavres, carcasses et divers produits d'origine animale. Dans le cas précis de la brucellose, cette forme de contamination va donc concerner pour l'essentiel des professionnels en contact avec des animaux d'élevage, c'est-à-dire les éleveurs, les vétérinaires et les ouvriers d'abattoir.

Les aérosols pénétrant par les muqueuses conjonctivales, nasopharyngées et respiratoires constituent le mode principal de contamination de ces populations professionnelles.

Les éleveurs peuvent être contaminés principalement au moment des vêlages, des agnelages, des avortements mais aussi lors de la manipulation de fumier, d'autres produits souillés ou encore par inhalation de poussières provenant de litières contaminées.

Les vétérinaires peuvent quant à eux être infectés en manipulant des fœtus avortés, lors de vêlages d'animaux infectés apparemment sains, en réalisant des manipulations gynécologiques et obstétriques ou des examens rectaux chez du bétail atteint, mais aussi par contact accidentel avec une souche vaccinale lors de la vaccination d'ovins ou de caprins (**FAO, 2005**).

Les ouvriers d'abattoir sont contaminés lors de la préparation des carcasses ou de la manipulation d'abats.

Enfin, il convient également de considérer le cas du personnel de laboratoire qui peut se contaminer par inhalation de la bactérie (**Ergönul et al., 2004**). Si les brucelloses acquises en laboratoire ne constituent que 2% du nombre total de cas, elles constituent en revanche l'une des plus importantes infections bactériennes dans ce contexte professionnel.

La contamination de produits laitiers frais constitue la principale voie d'exposition pour la population générale (**FAO, 2005**) et concerne pour l'essentiel le fromage qui est incriminé en France en 1997 dans 38% des cas de brucellose (**Leclerc et al., 2002**), avec pour l'essentiel des fromages au lait cru préparés à partir de laits de chèvre brucelliques (**Toma et al., 2004**). En effet, c'est chez la chèvre que l'excrétion mammaire est la plus forte et l'animal peut garder l'agent infectieux une grande partie de sa vie (**Ganière et al., 2005**). Cette contamination d'origine alimentaire correspond à une zoonose dite accidentelle, c'est-à-dire consécutive à une contamination imprévisible ou difficilement prévisible telle que l'absorption d'une denrée animale apparemment saine. Il est à noter ici qu'une autre voie de contamination alimentaire, nettement plus rare, consiste en l'ingestion de légumes provenant de sols traités avec du fumier de bergerie.

Par ailleurs, d'autres voies d'exposition plus marginales doivent également être considérées. Elles concernent pour l'essentiel la brucellose considérée en tant que zoonose de loisir, c'est-à-dire contractée à la faveur de diverses occupations non professionnelles. Ainsi, les capacités de survie de *Brucella* dans l'environnement évoquée dans la partie « Habitat de *Brucella* », peuvent amener à la déclaration de brucellose suite à des expositions telle que le camping dans un pré où paissaient des brebis infectées (**Toma et al., 2004**).

D'autre part, bien que le réservoir de la brucellose à *B. abortus* et *B. melitensis* soit pour l'essentiel domestique, divers animaux sauvages sont susceptibles de contracter la maladie (**Barre et al., 2004**). Néanmoins, l'infection chez les animaux sauvages en France a une très faible prévalence ce qui indique que le réservoir sauvage est quasi nul. La brucellose touche les ongulés de montagne et les cervidés qui sont, dans la majorité des cas, infectés par des animaux d'élevage.

Il n'existe pas de réglementation pour la gestion du risque de transmission de l'infection au sein des populations animales sauvages. Cependant, les cas de transmission de la maladie de la faune sauvage à l'homme sont très rares mais possibles comme en atteste le cas d'un chasseur contaminé après avoir dépecé des sangliers contaminés (**Vaillant et al., 2005**). Les mesures de prévention consistent à réguler la population d'ongulés de montagne au contact de populations domestiques potentiellement infectées. Les chasseurs et les personnes dépeçant et préparant le gibier peuvent néanmoins en théorie se trouver exposés à la bactérie.

E. Le risque lié à *Brucella* aujourd'hui

Les données épidémiologiques animales que nous avons exposées montrent que les mesures de prophylaxie ayant été mises en œuvre ont conduit à une diminution importante et continue de la prévalence de la brucellose au sein du cheptel français au cours des dernières années. Les perspectives d'évolution sont encourageantes concernant la brucellose bovine puisque la France pourrait être reconnue indemne dès 2008. (**Ganière et al, 2005**) La brucellose ovine et caprine pourrait par ailleurs suivre le même chemin. En termes de risque de contamination, cette situation apparaît favorable dans la mesure où elle entraîne une baisse de la probabilité d'exposition de la population au danger. En effet, comme nous venons de le voir dans la partie « exposition au danger », les animaux d'élevage, qui constituent l'un des réservoirs de *Brucella*, sont à l'origine directe ou indirecte des contaminations humaines. Toute amélioration épidémiologique animale doit donc se traduire dans les faits par une baisse des contaminations humaines. Ce raisonnement est confirmé par les observations

épidémiologiques réalisées en France, lesquelles montrent une diminution importante des cas de contaminations humaines au cours des dernières années.

Toutefois, quand bien même les objectifs réglementaires seraient atteints concernant les animaux d'élevage, un risque de contamination perdurerait vraisemblablement. En effet, le statut de pays indemne de brucellose ne prévoit pas une éradication totale de la maladie dans le cheptel. A titre d'exemple, l'un des critères d'obtention du statut de pays indemne de brucellose bovine prévoit ainsi que 99,8% (et non pas 100%) des troupeaux soient officiellement indemnes de brucellose au cours des cinq dernières années. Par ailleurs, l'apparition de nouveaux foyers n'est pas à exclure. Ainsi, alors que la France était officiellement reconnue indemne de brucellose porcine depuis 1981, 49 foyers ont été répertoriés de 1993 à 2005 dans 27 départements. Il s'agissait pour l'essentiel d'élevages de plein air et de contamination par *Brucella suis* de biotype 2, lequel est assez répandu chez les sangliers sauvages, pointant ainsi le rôle éventuel du réservoir sauvage.

D'autre part, de nouveaux cas restent envisageables en majorité à cause du développement d'une circulation internationale des personnes (commerce, tourisme). En effet, des individus peuvent contracter la maladie dans des pays étrangers où les foyers de brucellose animale ne sont pas maîtrisés (les pays asiatiques par exemple). Un risque subsiste donc encore mais hors des frontières françaises.

Par ailleurs, du fait du contexte actuel, la brucellose reste une préoccupation majeure. En effet, la bactérie responsable de la maladie peut être utilisée comme arme du bioterrorisme. Celui-ci et ses menaces de destruction massive sont de plus en plus au cœur des réflexions. Dans le cas de la brucellose, l'inhalation de quelques microorganismes suffirait à déclencher la maladie. Un modèle théorique a reconstitué une attaque bioterroriste avec *Brucella* pour 100 000 personnes exposées dans l'hypothèse qu'aucun programme d'action ne soit engagé : un nuage de *B. melitensis* aurait pour conséquence 82 500 cas requérant un suivi médical conséquent et 413 décès. L'impact économique d'une telle attaque serait 477.7 millions de \$. (**Godfroid J. et al, 2005**)

En conclusion, nous pouvons dire que le risque de contamination par *Brucella* apparaît très faible pour la population française aujourd'hui. La brucellose et ses risques ne doivent pas pour autant être négligés face à la persistance d'un réservoir animal ainsi qu'aux nouvelles menaces et modes de contamination.

IV. MESURES DE PRÉVENTION ET DE SURVEILLANCE

A. Mesures de prévention animale

La brucellose animale a une répartition quasi mondiale. Comme nous l'avons déjà vu dans la partie « Epidémiologie animale », en France elle est quasiment éradiquée chez les bovins, en forte régression chez les petits ruminants avec une faible persistance sur le pourtour méditerranéen et la surveillance des suidés continue.

Les animaux constituent le principal réservoir de la maladie et sont donc directement ou indirectement responsables des contaminations humaines. Aussi, il apparaît essentiel de prévenir la maladie au niveau animal pour une lutte efficace au niveau humain.

A.1 Une maladie réputée contagieuse au niveau vétérinaire

D'un point de vue réglementaire, en France, il convient de distinguer deux types de brucellose bovine selon qu'elle se manifeste ou pas par un avortement ou chez le taureau par une orchite* (*Ganière et al., 2005*). En effet, en cas d'avortement ou d'orchite chez le taureau, la brucellose est déclarée "Maladie Réputée Contagieuse" alors que dans les autres cas elle donne simplement lieu à une déclaration obligatoire. Concernant les ovins, les caprins, la brucellose est réputée contagieuse sous toutes ses formes. Elle est soumise à prophylaxie collective obligatoire sur l'ensemble du territoire. Concernant les porcs, la brucellose a été incluse dans la nomenclature des Maladies Réputées Contagieuses en 2001.

La brucellose, lorsqu'elle est déclarée "Maladie Réputée Contagieuse" est soumise à des mesures de police sanitaire. La déclaration de tout avortement est ainsi obligatoire car il constitue un élément de suspicion de la brucellose. La femelle incriminée doit être isolée et examinée par un vétérinaire sanitaire qui notamment expédie les prélèvements et le rapport d'information au laboratoire départemental d'analyse. Le laboratoire transmet ensuite les différents éléments d'information au Directeur Départemental des Services Vétérinaires qui place le cheptel sous Arrêté Préfectoral Portant Déclaration d'Infection (APPDI) si la maladie est confirmée. Les bovins atteints sont alors isolés, séquestrés et marqués sous 3 jours et acheminés sous 30 jours vers un abattoir. Les autres bovins font l'objet de prélèvements sanguins, et seuls les animaux positifs et les bovins de moins de 12 mois seront éliminés. La levée de l'APPDI ne peut avoir lieu que 6 semaines au moins

après constatation du dernier cas de brucellose. Les mesures appliquées aux ovins et aux caprins sont similaires à celles concernant les bovins. Toutefois, dans le cadre de la prophylaxie collective obligatoire tous les animaux âgés de plus de 6 mois font l'objet d'un prélèvement sanguin destiné à analyse. Concernant les élevages porcins, en cas de suspicion un arrêté préfectoral de mise sous surveillance de l'élevage est pris : l'entrée et la sortie des porcs est interdite et le vétérinaire sanitaire procède à un recensement des porcs présents ainsi qu'à des prélèvements sur les reproducteurs. En cas de confirmation du diagnostic l'élevage est placé sous APPDI et l'ensemble des porcs détenus dans l'élevage sont abattus.

A.2 Prophylaxie sanitaire et médicale

Les mesures de prévention les plus efficaces sont celles qui permettent de contrôler la maladie dans les élevages (tableau 13). La prophylaxie sanitaire se compose de mesures offensives et défensives.

Les mesures défensives concernent l'introduction d'animaux en provenance d'autres cheptels, et qui doivent subir une quarantaine ainsi qu'un dépistage individuel. Le cheptel doit également être maintenu à l'abri des contaminations de voisinage, faire l'objet d'un respect des règles d'hygiène de reproduction et être contrôlé régulièrement. Par ailleurs, les locaux doivent être désinfectés périodiquement et les parturientes doivent être isolées et les placentas détruits.

Outre les mesures d'hygiène générale de l'élevage il existe des mesures de prévention spécifiques à la brucellose, les mesures offensives. Elles passent par un dépistage sérologique des animaux infectés ou de leur lait, leur isolement et leur élimination rapide, car l'infection peut perdurer durant toute la vie du sujet brucellique. Il est également prévu d'envoyer vers la boucherie les jeunes femelles bovines nées de mères infectées, car elles peuvent constituer une source de ré-infection des cheptels. Par ailleurs, il convient également de considérer le rôle d'autres espèces dans le maintien de l'infection en dépistant dans un élevage infecté les autres espèces réceptives. Le recours à l'insémination artificielle doit permettre d'éviter une contamination vénérienne. Enfin, un isolement des animaux infectés avant abattage dans un local facile à désinfecter et la prise en compte de la contamination des pâturages pendant au moins deux mois doit permettre de limiter la transmission.

	Bovins	Ovins	Caprins	Porcins
Restriction des déplacements à l'intérieur du pays	x	x	x	x
Abattage sanitaire*	x	x	x	x
Dépistage*	x	x	x	x
DO	x	x	x	x
Vaccination*	interdite	x	x	x
Zonage*		x	x	

Tableau 13 : Mesures de prophylaxie actuelles dans les élevages

(Source : OIE, 2005 et Ganière et al., 2005)

La vaccination est interdite en France chez les bovins, les ovins et les caprins pour cause d'interférence avec le dépistage sérologique. Toutefois, des dérogations permettent la vaccination des ovins et caprins dans les départements encore infectés et pratiquant la transhumance. La vaccination des porcins est quant à elle possible, mais son usage est controversé.

En cas d'infection, la lutte est réglementée par le code rural : le cheptel est mis sous surveillance, les locaux désinfectés et les animaux malades sont isolés et abattus. Néanmoins, il est à noter que compte-tenu notamment de la taille souvent importante des troupeaux ovins et caprins, une élimination totale de celui-ci doit être envisagée si le taux d'infection se révèle trop important ou s'il n'est pas possible de mettre le cheptel à l'abri des contaminations exogènes (période de transhumance par exemple). La vente de lait cru et de fromage au lait cru dans ces exploitations est alors interdite.

Enfin, en ce qui concerne les populations animales sauvages, le meilleur moyen de prévention contre la maladie est le contrôle de l'infection au sein des élevages.

B. Mesures de prévention humaine

Concernant les professionnels présentant des risques particuliers à *Brucella*, les principales mesures reposent sur la réduction des sources de contamination possibles et ce par l'émission de diverses recommandations (**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2005**) :

- éviter l'utilisation de jets d'eau à très haute pression pour enlever les déjections animales, porter des gants, des bottes,...
- porter des gants étanches lors des mises bas, des manipulations de cadavres ou de déchets animaux,

- respecter les règles d'hygiène (vêtements de travail, se laver les mains régulièrement, ne pas boire, manger ou fumer sur le lieu de travail...).

Comme nous l'avons vu, la voie d'exposition prépondérante de la population générale concerne la consommation d'aliments contaminés par *Brucella*, et plus particulièrement le lait et les produits laitiers frais.

Afin de limiter les risques d'exposition, des mesures ont été prises dans le prolongement de celles adoptées dans le cadre des mesures de prévention animale. Ces mesures prévoient la nécessité pour les cheptels d'obtenir obligatoirement une qualification "officiellement indemne de brucellose" notamment pour commercialiser le lait cru chez les bovins et le lait cru ou des produits en contenant chez les ovins et les caprins (**Ganière et al., 2005**). L'obtention et la conservation de cette qualification comprennent le respect d'un certain nombre de conditions portant sur l'absence de symptômes observés, la non vaccination des animaux, le passage favorable de tests sérologiques ou encore sur la provenance des animaux introduits dans le cheptel (voir annexe 4).

Par ailleurs, toujours concernant l'exposition par voie alimentaire, nous pouvons noter l'existence au niveau de la transformation des produits laitiers de Guides de Bonnes Pratiques d'Hygiènes (GBPH). Le GBPH est un document de référence, d'application volontaire, conçu par une branche professionnelle pour les professionnels de son secteur et validé par les autorités compétentes (**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2005**). Il est particulièrement utile aux PME en permettant aux professionnels de mutualiser les premières étapes de la démarche HACCP, en développant des éléments de maîtrise concrets et adaptés à leur structure d'entreprise. Il rassemble les recommandations spécifiques au secteur alimentaire qu'il concerne. La filière laitière s'est dotée d'un tel outil avec le GBPH « fabrications de produits laitiers et de fromages fermiers ». L'application des recommandations relatives à ce guide participe à la limitation des risques liés à *Brucella*.

C. Système de surveillance

C.1 Une maladie à déclaration obligatoire (DO)

Objectifs

La DO est basée sur la transmission de données individuelles à l'autorité sanitaire. Elle consiste en un recueil exhaustif de données, permettant une analyse aussi exacte que possible de la situation et de l'évolution des 26 maladies à DO en France.

La DO permet de suivre l'évolution de l'incidence, de la répartition géographique et des principales caractéristiques épidémiologiques notamment les facteurs de risque de la brucellose humaine. Elle permet d'apprécier l'efficacité des recommandations ainsi que des mesures de prophylaxie de la brucellose animale. Elle peut parfois informer sur l'origine de certains foyers. Elle met en jeu deux procédures dans la transmission des données : le signalement et la notification.

Base réglementaire

Deux types de maladies font l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles :

- 1°) Les maladies qui nécessitent une intervention urgente locale, nationale ou internationale ;
- 2°) Les maladies dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique.

La liste des maladies correspondant aux points 1 et 2 est fixée par le décret n°99-363 du 6 mai 1999 pris après avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France créant les articles D.11-1 et D.11-2 complétés par les décrets n°2001-910 du 5 octobre 2001 et n°2002-1089 du 7 août 2002.

Par ailleurs, les modalités de la transmission des données à l'autorité sanitaire sont fixées par décret en Conseil d'Etat (décret n°99-362 du 6 mai 1999 et n°2001-437 du 16 mai 2001 créant les articles R.11-1 à R.11-4).

Plusieurs critères préalables ont été définis par le CSHPF :

Les maladies doivent justifier des mesures exceptionnelles à l'échelon international (maladies que le ministère de la Santé doit déclarer à l'OMS), elles nécessitent une intervention urgente à l'échelon local, régional ou national (leur signalement déclenche des enquêtes, des mesures préventives et correctives pour agir sur la source de contamination). Ce sont les maladies pour lesquelles une évaluation des programmes de prévention et de lutte menés par les pouvoirs publics est nécessaire pour en mesurer l'efficacité et au besoin les adapter, les maladies graves dont il est nécessaire d'évaluer et de suivre la létalité, la morbidité et le risque de séquelles et enfin, les maladies pour lesquelles il existe un besoin de connaissances comme les maladies émergentes ou mal connues (maladie de Creutzfeldt-Jakob).

Les critères de faisabilité de reconnaissance de la maladie dans le système de la DO sont les suivants :

- la maladie ne doit pas être trop fréquente pour garantir un bon niveau de notification et permettre une réponse rapide des services déconcentrés,
- la disponibilité d'une définition ou d'une classification des cas simple et spécifique pour que la déclaration soit facile,
- la déclaration doit être acceptée par le milieu médical et par la société,
- le coût de mise en oeuvre de la surveillance pour les acteurs doit rester proportionné aux enjeux de santé publique que présente la surveillance de la maladie.

C.2 Un réseau organisé

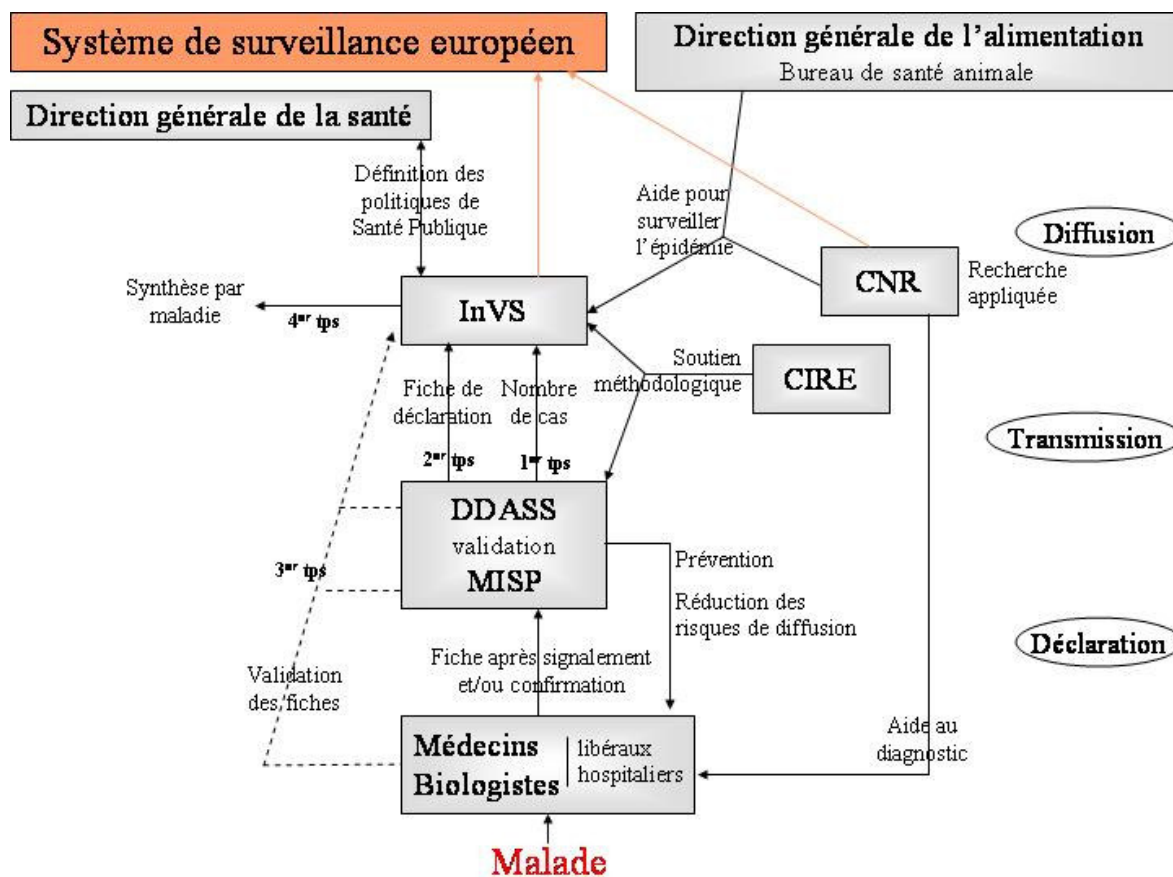


Figure 14 : Organisation française de la surveillance de la brucellose

a) Au niveau départemental

Les **médecins et les biologistes** qui suspectent ou diagnostiquent une des maladies à déclaration obligatoire doivent les signaler sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie) au Médecin Inspecteur de Santé Publique (MISP) de la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) de leur lieu d'exercice. Dans un deuxième temps, ils notifient le cas au MISP de la DDASS du lieu d'exercice au moyen d'une fiche spécifique à la maladie. La notification permet d'analyser et de suivre l'évolution de ces maladies au sein de la population afin de mieux cibler les actions de prévention locales et nationales.

Les **médecins inspecteur de santé publique** (MISP) réalisent la surveillance de ces maladies au niveau départemental. Ils agissent sur le terrain et sont chargés de mettre en place les mesures de prévention individuelle et collective autour des cas, et le cas échéant, déclenchent des investigations pour identifier l'origine de la contamination et agir

pour la réduire. Ils ont un rôle primordial dans la validation et la transmission de données de qualité, conditions indispensables pour la validité des analyses faites par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Maillon central du dispositif, les MISP ont aussi un rôle majeur pour relayer l'information et sensibiliser les déclarants aux enjeux de la surveillance à l'échelon départemental.

La **DDASS** transmet au niveau national le nombre hebdomadaire de cas de ces maladies. Ces informations, après vérification, sont mises à disposition sur le site de l'InVS.

b) Au niveau national

Le **Centre National de Référence** (CNR) (et son laboratoire associé au CHU de Grenoble) est assuré par l'Unité Zoonoses Bactériennes de l'AFSSA. Il remplit des missions :

- D'expertise, puisqu'il apporte son appui aux Laboratoires d'Analyse et de Biologie Médicale (LABM) pour l'isolement et l'identification présomptive des *Brucella*. De plus, il est en charge de la collection nationale des souches de *Brucella* d'origine humaine et animale ou alimentaire (soit près de 2000 souches dont l'ensemble des souches de référence : souches types, souches vaccinales, souches destinées à la production des antigènes et allergènes de diagnostic),
- De contribution à la surveillance épidémiologique puisqu'il communique à l'InVS les données relatives aux résultats d'analyses bactériologiques des patients suspectés de brucellose,
- De conseil,
- De recherche et développement en apportant des réponses aux questions progressivement soulevées par la mise en oeuvre du programme national de contrôle puis d'éradication et la situation épidémiologique des brucelloses animales.

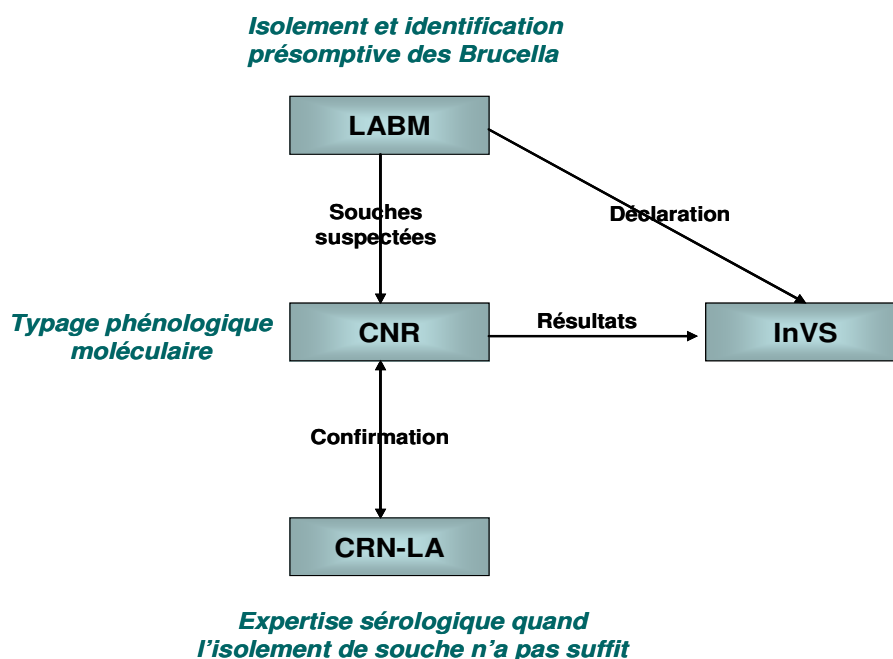


Figure 15 : Organisation pour la détection de Brucella

L'**InVS** peut apporter, en liaison avec les Cellules InterRégionales d'Epidémiologie (CIRE), un soutien méthodologique aux acteurs locaux de la surveillance, notamment en cas d'épidémies touchant plusieurs départements.

Dans le cadre de la surveillance des maladies à DO, les épidémiologistes de l'**InVS** centralisent l'ensemble des données, les analysent et les transmettent aux pouvoirs publics avec des recommandations sur les mesures ou actions à mettre en place. Ils assurent également la communication de ces informations aux acteurs du dispositif, à la communauté médicale et scientifique et au public.

La **Direction Générale de l'ALimentation**, plus particulièrement la sous-direction de la santé et de la protection animale au bureau de la santé animale, élabore la réglementation et recueille les données épidémiologiques animales transmises par les Directions des Services Vétérinaires.

La **Direction Générale de la Santé** (Ministère de la Santé et de la Protection sociale) est informée des alertes sanitaires et intervient dans les décisions en matière de gestion des risques à l'échelon départemental ou national. Sur la base des données de surveillance fournies par l'**InVS**, le ministère de la Santé définit les politiques de santé publique.

C.3 Fonctionnement

Un cas est dit déclaré s'il est signalé et/ou notifié. Lorsque l'information est transmise au MISP, on parle de cas signalé. Dans un deuxième temps, si ce cas est renseigné par le médecin ou biologiste l'ayant diagnostiqué à travers le remplissage d'une fiche de notification (Annexe 5) transmise à la DDASS, on parle de cas notifié.

Deux types de fiches existent selon les maladies à déclaration obligatoire. La brucellose, comme toutes les maladies à déclaration obligatoire à l'exception du SIDA, de l'hépatite B aiguë et du saturnisme infantile doit être déclarée sur une fiche simple à un feuillet. Ces fiches sont disponibles auprès de la DDASS du lieu d'exercice et sont téléchargeables sur le site Internet de l'InVS.

D'autre part, un cas qu'il soit signalé ou notifié, peut être soit probable soit confirmé. Un cas est probable si l'examen sérologique a mis en évidence des anticorps à titre élevé dans un seul sérum. Un cas est confirmé selon des critères présentés dans le tableau 14.

	Cas signalé ou notifié
Cas probable	Information transmise au MISP <u>Diagnostic</u> : Anticorps à titre élevé dans un seul sérum
Cas confirmé	Information transmise au MISP <u>Diagnostic</u> – isolement de <i>Brucella spp.</i> dans un prélèvement clinique, – ou multiplication par quatre au moins du titre d'anticorps entre un sérum prélevé en phase aiguë et un sérum prélevé 15 jours plus tard – ou amplification génique positive

Tableau 14 : Définition des cas (Source : InVS, 2005)

D. Discussion

A l'issu de cette partie relative aux mesures de prévention et de surveillance nous allons essayer de voir quelles pourraient être les modifications ou évolutions à envisager.

D.1 Les mesures de prévention animales : rester vigilant face aux adaptations du système

Comme nous l'avons mentionné par ailleurs, la France pourrait, dans les années à venir, être déclarée officiellement indemne de certaines formes de brucellose. Dans ce cas de

figure, il nous est apparu pertinent de soulever la question de l'évolution des mesures de prévention animale en réponse à cette situation nouvelle.

D'un point de vue réglementaire la directive européenne 64/432 prévoit que le maintien du statut "Officiellement Indemne de Brucellose" passe par un dépistage de tout le bétail âgé de plus de 24 mois une fois tous les cinq ans, ce qui se traduit dans les faits par un dépistage annuel de 20% du bétail (*England et al., 2004*). Il est dès lors permis de se demander si cette mesure est à même de prévenir efficacement une réémergence de la maladie.

En Grande-Bretagne, pays reconnu officiellement indemne de brucellose depuis 1993, les mesures prises dépassent largement ces exigences puisque concernant les bovins, les vaches laitières sont testées tous les mois et 50% du cheptel de bovin viande est testé tous les ans. Par ailleurs, les avortements doivent être déclarés aux services vétérinaires et font l'objet d'une recherche de *Brucella*. Une étude a été menée sur l'opportunité d'alléger ces mesures. Les résultats montrent qu'un abaissement du niveau de contrôle et notamment la non déclaration des cas d'avortements se traduit par une hausse des probabilités de non détection de cas infectieux ainsi que de leur dissémination.

Si la France devait atteindre le statut de pays indemne de brucellose, il conviendrait donc de se montrer particulièrement vigilant quant à l'adaptation du système de surveillance animale. Il nous semble ainsi essentiel d'aller au-delà des règlements en place au niveau européen et de s'inspirer des systèmes mis en place dans les autres pays européens indemnes de brucellose.

D.2 Les mesures de prévention humaine : la prise en compte des nouvelles sources d'exposition

Outre les voies d'exposition "classiques" à *Brucella* que constituent l'exposition professionnelle ou la consommation de certains produits laitiers, de nouvelles sources avérées ou potentielles ont pu être identifiées. Ainsi, les cas acquis lors de déplacements à l'étranger ou l'utilisation de *Brucella* en tant qu'arme de bioterrorisme sont aujourd'hui à considérer. Les mesures de prévention humaine doivent tenir compte de ces évolutions.

Si la brucellose est une zoonose à ce jour bien maîtrisée dans les pays développés, la situation est en revanche bien moins favorable dans certaines régions du monde. Il serait dès lors pertinent d'envisager la mise en place d'un système d'information à destination des voyageurs. Celui-ci comporterait des mesures de prévention simple à appliquer telle que d'éviter tout contact rapproché avec des animaux ou encore de se montrer vigilant

quant à la consommation de certains produits alimentaires. Le site Internet du Ministère des Affaires Etrangères possède une section "Conseil aux voyageurs". Celle-ci comporte pour différents pays des fiches, relatives notamment aux aspects santé, qui pourraient servir de support de diffusion à de telles informations.

Concernant l'usage possible de *Brucella* en tant qu'arme biologique, nous pouvons noter que la brucellose fait partie d'ores et déjà du plan Biotox. Celui-ci est un plan spécifique concernant le risque biologique mis en place dans le cadre du plan Vigipirate. Le plan Biotox prévoit ainsi des mesures spécifiques concernant la prévention, la surveillance, l'alerte et l'intervention en cas de crise pour certains agents infectieux ou biologiques dont *Brucella* fait partie (**Ministère de la Santé et des Solidarités, 2003**).

D.3 Le système de surveillance humaine : un système imparfait

Le premier point qu'il nous semble nécessaire de souligner concerne les limites de la détection de la maladie.

Le suivi médical des personnes exposées par des médecins compétents est conseillé. En effet, certaines maladies rares comme la brucellose ne sont pas connues de tous les généralistes qui peuvent passer à côté du diagnostic. Ceci est d'autant plus vrai pour la brucellose que les formes les plus fréquentes (surtout avec *B. abortus*) sont des formes mineures ressemblant à une grippe.

Au-delà des simples problèmes relatifs à la détection de la maladie, des limites propres au système de surveillance peuvent être identifiées. Ces limites concernent :

La proportion de fiches reçues par rapport au nombre de cas déclarés.

En 1995, 70 % des cas déclarés au MISIP ont ensuite été notifiés. Cela entraîne un manque d'information sur ces cas et par conséquent un mauvais suivi de la maladie. Nous pouvons noter que ceci rend difficile l'acquisition fiable de certaines données épidémiologiques : lieux, voies de contamination...

Les délais d'acheminement des déclarations :

Quatre étapes sont à distinguer pour aboutir à la déclaration :

- Les premiers signes de la maladie,
- La confirmation du laboratoire,

- La déclaration par le médecin,
- L'arrivée de la fiche à la DDASS.

Entre la première et la dernière étape le délai est relativement long :

Etapes	Signes/ Confirmation labo	Confirmation labo/ Déclaration médecin	Déclaration médecin/ Arrivée DDASS	Signes/ Arrivée à la DDASS
Durée moyenne (j)	27	24	7	58
Durée maximum (semaine)	3	2	...	6
et % de fiches associées	73	70		70

Tableau 15 : Délais moyens et maximum entre les étapes de déclaration de la brucellose en 1995

Le graphe suivant représente le délai de réception des fiches entre la première et la dernière étape :

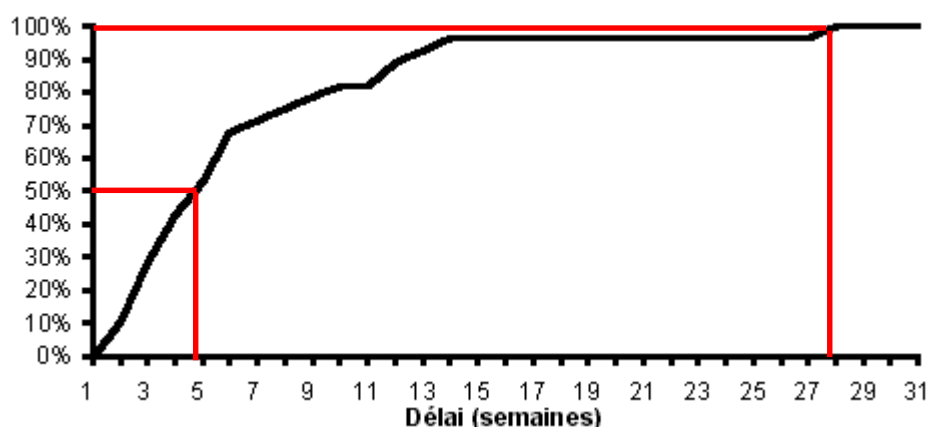


Figure 16 : Délai de déclaration des cas de brucellose - France 1995. (Source : InVS, 2004)

En 1995, 50% des fiches étaient reçues dans les cinq semaines et la totalité au bout de 27 semaines.

Ces délais d'acheminement relativement longs limitent toute tentative d'action qui permettrait par exemple de retirer les produits incriminés du marché.

CONCLUSION

La brucellose a constitué une zoonose majeure au cours des dernières décennies. Face aux problèmes économiques d'une part, notamment en raison des pertes enregistrées dans le secteur de l'élevage, mais surtout d'autre part en raison des enjeux de santé publique, les autorités ont pris des mesures visant à traiter le problème. Celles-ci ont pour l'essentiel consisté en des mesures de prophylaxie animale ainsi qu'à la mise en place d'un réseau de surveillance de la maladie au niveau humain avec le classement de la brucellose en maladie à déclaration obligatoire.

L'efficacité de ces mesures se traduit aujourd'hui par les données épidémiologiques qui montrent que la situation s'est très nettement améliorée tant sur le plan animal qu'humain.

A l'issue de cette étude, nous pouvons donc conclure que le risque lié à *Brucella* est amené à se stabiliser à un niveau très faible en France, sans toutefois jamais disparaître complètement. En effet, quant bien même nous parviendrions à obtenir un statut indemne pour les différentes catégories d'animaux concernés, une réémergence de la maladie est toujours possible notamment en raison de la persistance d'un réservoir animal sauvage et de l'importation d'animaux contaminés. Par ailleurs, il convient de considérer le fait que de nouvelles sources de contamination avérées ou potentielles font aujourd'hui leur apparition. Ainsi, l'augmentation constante des déplacements peut contribuer à une hausse des cas acquis lors de voyages à l'étranger et le risque lié au bioterrorisme n'est pas à négliger.

Face au constat d'efficacité du système mis en place par les autorités, nous nous sommes néanmoins attachés à mettre en évidence les quelques failles que celui-ci pouvait présenter. En réponse au nouveau contexte de la brucellose en France, il conviendrait par ailleurs de prendre en compte les sources émergentes de contamination. De plus, dans l'optique de l'obtention du statut de pays indemne de brucellose, il serait nécessaire d'envisager une modification du système de prophylaxie animale sans pour autant baisser la vigilance, ce qui pourrait conduire à une réapparition de foyers de contamination. Les efforts qui ont été fournis ont porté leurs fruits, il faut maintenant veiller à préserver ces acquis...

Bibliographie

Revues :

1. Badin De Montjoye T. **Le système français de la brucellose bovine.** Bulletin épidémiologique N°3. p.5-6. 2003.
2. Bossi P., Tegnell A., Baka A., Van Loock F., Hendriks J., Werner A., Maidhof H., Gouvras G. **Recommandations Bichat sur la prise en charge clinique des patients présentant une brucellose liée ou non à un acte de bioterrorisme.** Eurosurveillance N° 9 2004.
3. Corbel M. J. **Brucellosis : an Overview.** Emerging Infectious Diseases N° 3, p.213-221. 1997.
4. England T., Kelly L., Jones R.D., MacMillan A., Wooldridge M. **A simulation of brucellosis spread in British cattle under several testing regimes.** Preventive Veterinary Medicine N°63, p. 63-73. 2004.
5. Ergönul O., Celikbas A., Tezeren D., Guvener E., Dokuzoguz B. **Analysis of risk factor for laboratory-acquired *Brucella* infections.** Journal of Hospital Infection N°56, p. 223-22. 2004.
6. Godfroid J., Cloeckaert A., Liautard J-P., Kohler S., Fretin D., Walravensk K., Garin-Bastujil B., Letesson J-J. **From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis.** Veterinary Research N°36, p. 313–326. 2005.
7. Hubert B, Haury B, Capek I, Chambaud L, Desenclos JC, Laporte A, Lepoutre A, Moyse C, Rebière I, Tirard V. **Orientations pour la révision des modalités de surveillance des maladies transmissibles.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire N°26, p.115-117. 1996.
8. Hubert B, Laporte A, Lepoutre A, Roure C, Brunet JB, Goulet V, Rebière I, Garnerin P, Valleron AJ, Justin C, Bouvet E. **La surveillance des maladies transmissibles en France.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire N°36, p.155-157. 1991.

BERVAS C., GUTIERREZ C., LESTERLE S. – Atelier Santé Environnement – ENSP – IGS 2006

9. Ko J., Splitter G.A. **Molecular Host-Pathogen Interaction in Brucellosis: Current Understanding and Future Approaches to Vaccine Development for Mice and Humans.** Clinical Microbiology Reviews N° 16, p.65-78. 2003.
10. Leclerc V., Dufour B., Lombard B., Gauchard F., Garin-Bastuji B., Salvat G., Brisabois A., Poumeyrol M., De Buyser M-L., Gnanou-Besse N., Lahellec C. **Pathogens in meat and milk products: surveillance and impact on human health in France.** Livestock Production Science N°76, p.195-202. 2002.
11. Maurin M. **La brucellose à l'aube du 21^{ème} siècle.** Médecine et maladies infectieuses, N°35, p.6-16. 2005.
12. Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N., Christoul L. et Tsianos E.V. **The new global map of human brucellosis.** The lancet infectious disease N° 6 issue 2, p.91-99. 2006.
13. Tchakaman S., Lepoutre A., Pierre V. **La brucellose en France de 1990 à 1994.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire N°34. p.146-147.1996.

Rapports :

14. Bonmarin I., Desenclos J-C. **Surveillance nationale des maladies infectieuses.** 1998-2000. Département des maladies infectieuses, InVS. 342 pages. Novembre 2002.
15. Durr U., Valenciano M., Vaillant V. **La brucellose humaine en France de 1998 à 2000.** InVS/Surveillance Nationale des maladies infectieuses. Novembre 2003.
16. Ganière J.-P. et al. **La brucellose animale.** Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Merial (Lyon). 45 pages. 2005.
17. Garin-Bastuji B., Maurin M. **Rapport d'activité annuel du Centre National de Référence des *Brucella*. Année 2002.**
18. Garrido-Abellan F., Duran-Ferrer M., MacMillon A., Minas A., Nicoletti P., Vecchi G. **Brucellosis in Sheep and Goats.** European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General. 89 pages. 2001.

19. Hoover D., Friedlander A. Brucellosis. **Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare**. In Zajtchuk R, ed. Textbook of Military Medicine. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute, p.513-521.1997.
20. Institut de Veille Sanitaire. (I.N.V.S.) Saint Maurice, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. (A.F.S.S.A.) Maisons-Alfort. **Morbidité et mortalité dues aux maladies d'origine infectieuse en France**. 192 pages. 2004.
21. Pilet CH., Bourdon J-L., Toma B., Marchal N., Balbastre C. **Bactériologie médicale et vétérinaire - systématique bactérienne**, 2^{ème} édition. 437 pages. Doin éditeurs. 1979.
22. Toma B. et al. **Les zoonoses infectieuses**. Polycopié des Unités de maladies infectieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Merial (Lyon). 171 pages. 2004.
23. Vaillant V., Garin-Bastuji B., Brun M., Louguet Y. **Séroprévalence humaine autour des foyers porcins de brucellose à *Brucella suis* biovar 2, France, 1993-2003**. 21 pages. 22 mars 2005.

Internet :

24. Alton G.G., Forsyth J.R.L. *Brucella*. Medmicro, chapitre 28.
<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch028.htm>. 2005.
25. Coulombier D., Maine C. **La notification des cumuls hebdomadaires des maladies à déclaration obligatoire en 1995**. Mise à jour 12 février 1997.
<http://www.invs.sante.fr>
26. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). **Santé Animale Fiche Maladie: Bovine Brucellosis**. 6 septembre 2005.
<http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/brucellosi-bo.html>
27. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). **Santé Animale Fiche Maladie: Ovine / Caprine Brucellosis**. 6 septembre 2005.
<http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/en/health/diseases-cards/brucellosi-ov.html>

28. Fasquelle R. **Bactériologie médicale**.
<http://membres.lycos.fr/microbio/systematique/Bsyst.html>
29. Flandrois J.P, Flandrois C. **Antibiothérapie et bases bactériologiques**. Cours de microbiologie de la faculté de Médecine Lyon-Sud.
<http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio/cours/Paroi.html>
30. InVS. **Bases règlementaires de la déclaration obligatoire** Mise à jour 12 février 1997.
<http://www.invs.sante.fr>
31. InVS. **Aide-mémoire. La brucellose**. Mise en ligne le 2 novembre 2004.
<http://www.invs.sante.fr>
32. InVS. **Maladies à déclaration obligatoire. Brucellose**. Mise à jour 27 janvier 2003.
<http://www.invs.sante.fr>
33. InVS. **Les principes du nouveau dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire**. Mise à jour 6 juillet 2005.
<http://www.invs.sante.fr>
34. Joffin J-N. **Bactériologie systématique : Brucella**. 2002.
<http://membres.lycos.fr/microbio/systematique/Bsyst.html>
35. Lesbats M. **Éléments de microbiologie – Bactériologie, Virologie, Immunologie**. Support de cours de microbiologie DUT HSE. IUT - Université Bordeaux 1.
<http://hse.iut.u-bordeaux1.fr/lesbats/microbio/complethtml/A.htm>
36. Lisgaris M.V. **Brucellosis**. Emedicine. 2005.
<http://www.emedicine.com/med/topic248.htm>
37. Maillot E., Tchakaman S. **La brucellose humaine en France de 1995**. Epidémiologie des maladies infectieuses en France. BEA 1995. Mise à jour 12 février 1997.
<http://www.invs.sante.fr>
38. Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Brucelloses. Mise à jour 24 octobre 2005.

http://www.agriculture.gouv.fr/spip/IMG/pdf/brucellose_190905net.pdf

39. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan biotox. Mise à jour novembre 2003.

<http://www.sante.gouv.fr/>

40. Office International des Epizooties (OIE). **Recueil des données par maladies**. 2005.

http://www.oie.int/fr/maladies/fr_alpha.htm

41. Philippon A. **Cours de bactériologie générale**. Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V. 2003.

<http://www.microbes-edu.org/etudiant/anatomie.html>

42. Rossier J. **Cours de biologie: compléments, les bactéries**. 2005.

http://www.bio.espci.fr/scolarité/c_BIO/compl/bacterie.htm

43. Whipple A., Levine Z., Damon-Moore L., Kahrl A., Sacks H., Stulberg M., Smith C.M., Scogin S. **A Microbial Diversity Resource. The Microbial Biorealm**. 2000.

http://biology.kenyon.edu/Microbial_Biorealm/

Liste des figures

Figure 1 : Structure d'une bactérie	4
Figure 2 : la structure de la paroi bactérienne.....	5
Figure 3 : la structure de la muréine	5
Figure 4 : invasion de Brucella dans l'organisme humain	14
Figure 5 : Réaction positive aux test oxydase, uréase des Brucella et agglutination sur lame	17
Figure 6 : les étapes du sérodiagnostic de Wright	19
Figure 7 : Epreuve de l'antigène tamponné	19
Figure 8 : Cinétique des anticorps pour les différents tests sérologiques.....	20
Figure 9 : Rappel des différentes méthodes diagnostiques de la brucellose.....	21
Figure 10 : Evolution du nombre de cheptels infectés en France.....	25
Figure 11 : Incidence mondiale de la Brucellose en 2000	26
Figure 12 : Principaux modes de contamination	27
Figure 13 : Nombre de cas de brucellose déclarés et confirmés et incidence de 1990 à 2001, France	28
Figure 14 : Organisation française de la surveillance de la brucellose.....	42
Figure 15 : Organisation pour la détection de Brucella	44
Figure 16 : Délai de déclaration des cas de brucellose - France 1995.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : Place de Brucella dans la classification.....	3
Tableau 2 : Identification par culture cellulaire des trois espèces de Brucella dangereuses pour l'homme	8
Tableau 3 : Les différentes espèces de Brucella et leur hôte animal habituel	9
Tableau 4 : Echelle de gravité de la pathogénicité de Brucella et animal hôte	11
Tableau 5 : Symptômes et signes de la Brucellose	15
Tableau 6 : Identification des biotypes des différentes espèces de Brucella	18
Tableau 7 : Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la brucellose chez l'adulte	22
Tableau 8 : Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la brucellose chez l'enfant (Source : Bossi, 2004).....	23
Tableau 9 : Répartition des cas de brucellose par tranche d'âge	28
Tableau 10 : Brucellose : nombres annuels moyens observés de cas confirmés, de cas confirmés hospitalisés et de cas confirmés décédés	29
Tableau 11 : Les difficultés d'identification des cas de Brucellose selon les sources enquêtées.....	30
Tableau 12 : Evolution du nombre de cas de brucellose en France	31
Tableau 13 : Mesures de prophylaxie actuelles dans les élevages	38
Tableau 14 : Définition des cas.....	45
Tableau 15 : Délais moyens et maximum entre les étapes de déclaration de la brucellose en 1995.....	48

Lexique

Abattage sanitaire (OIE)

Abattage de tous les animaux malades et contaminés, destruction de leurs cadavres (par enfouissement, incinération, etc.), puis nettoyage et désinfection des lieux.

Auxotrophe : désigne un organisme qui a perdu, à la suite d'une mutation, la possibilité de synthétiser à partir d'un précurseur un métabolite essentiel, comme le font les autres individus de son espèce.

Biotype

Souche bactérienne qui se distingue des autres souches de la même espèce par ces caractéristiques physiologiques.

Bradycardie

On parle de bradycardie lorsque la fréquence cardiaque est anormalement basse. On considère en général que le sujet adulte présente une bradycardie quand sa fréquence cardiaque est inférieure à 60 battements par minute.

Cystite

Inflammation de la vessie.

Cytokine

Hormone du système immunitaire, cette molécule polypeptidique est produite en réponse à différents stimuli. Elle est impliquée dans la régulation des fonctions immunitaires. La plus connue est l'interleukine (IL), l'interféron (IFN), les facteurs de croissance hématopoïétiques (CSF), les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF).

Dépistage (OIE)

Epreuves diagnostiques réalisées systématiquement dans le cadre d'un plan de lutte contre la maladie, ou en vue de qualifier des troupeaux comme indemnes de la maladie sur tout ou partie du territoire national.

Dyspnée

Perception consciente d'une gêne respiratoire.

Empyème

Accumulation de pus dans une cavité de l'organisme ou dans certains organes.

Epidémiosurveillance (OIE)

Recherches réalisées en continu dans une population donnée, en vue de déterminer à des fins prophylactiques la fréquence de la maladie ; dans le cadre de ces recherches, une partie de cette population peut être soumise à des épreuves diagnostiques.

Epitope

Partie d'un antigène reconnu par un récepteur situé à la surface d'un lymphocyte.

Foyer (OIE)

Désigne toute exploitation agricole, tout élevage ou tout bâtiment où sont présents des animaux, ainsi que les lieux attenants, dans lesquels est apparue la maladie considérée. Dans le cas où cette délimitation n'est pas réalisable, est considérée comme foyer la partie de territoire dans laquelle, compte tenu des conditions locales, on ne peut garantir que les animaux, sensibles ou non, n'ont pu avoir un contact direct avec les animaux atteints ou soupçonnés d'être atteints. Dans le cas particulier de certaines parties de l'Afrique, on définit comme foyer un seizième de degré carré dans lequel la maladie s'est manifestée.

Granulome

Petit amas de 0,5 à 2 mm de diamètre, fait de cellules épithélioïdes et géantes, entourées d'une couronne lymphocytaire.

Interleukine

Substance soluble (messager) sécrétée par les macrophages et certains lymphocytes qui permet à d'autres cellules du système immunitaire de communiquer entre elles. Elle sert notamment de médiateur dans les interactions locales entre les leucocytes (globules blancs).

Lymphokyne

C'est un peptide ou une protéine sécrété par les lymphocytes. Les lymphokines font partie des interleukines.

Opsonisation

Processus par lequel l'opsonine rend un microorganisme invasive plus sensible à la phagocytose.

BERVAS C., GUTIERREZ C., LESTERLE S. – Atelier Santé Environnement – ENSP – IGS 2006

Orchite

Inflammation du testicule

Orchi-épididymite

Inflammation concomitante du testicule et de l'épididyme de cause infectieuse.

Papilledema

Œdème de la papille optique.

Phagocytose

Mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (macrophages, granulocytes neutrophiles) ainsi qu'à certains organismes unicellulaires (protistes) l'ingestion de particules étrangères tels que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières... La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire, c'est en effet un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactériennes et parasitaires.

Phagosome

Le phagosome est un organite formé dans une cellule phagocytaire à la suite de la phagocytose. On a d'abord décrit la formation du phagosome comme étant l'invagination de la membrane plasmique pour englober un corps étranger (bactérie ou débris de cellule) suivi de la fusion cette membrane pour former une vacuole dans la cellule.

Pyélonéphrite

Infection du bassin et du rein due le plus souvent à un germe remontant les voies urinaires.

Réaction érythémateuse

Rougisement de la peau résultant d'une inflammation.

Résistance osmotique

C'est la résistance à la pression osmotique qui est la force s'opposant au flux de l'eau à travers une membrane qui sépare une solution contenant des solutés non diffusibles et de l'eau pure. Si la pression osmotique est très importante, elle peut faire éclater une cellule.

Restriction des déplacements à l'intérieur du pays (OIE)

Mesures destinées à éviter la propagation de la maladie dans le pays : dépistage de l'infection dans l'exploitation d'origine avant expédition, certificats accompagnant les

animaux en transit et précisant l'état sanitaire de l'exploitation d'origine, contrôles lors de l'entrée dans une nouvelle exploitation ou dans un abattoir, etc.

Sacroiliitis

Inflammation de l'articulation sacroiliaque à la base de la colonne vertébrale. Peut causer des douleurs au niveau du bas du dos et du fessier.

Spondylite

Ostéite vertébrale atteignant le corps vertébral.

Suivi épidémiologique (OIE)

Plans d'action permanents destinés à détecter des changements dans la prévalence de la maladie au sein d'une population donnée et dans l'environnement de cette dernière.

Vaccination (OIE)

Programme de vaccination portant sur une partie épidémiologiquement significative de la population cible sur l'ensemble du territoire ou dans des zones précisément délimitées.

Zonage (OIE)

Délimitation (par voie réglementaire) de zones indemnes, de zones de surveillance et/ou tampon, et de zones infectées, à des fins prophylactiques.

Liste des annexes

<u>ANNEXE 1 : Les différents traitements appliqués à la brucellose</u>	p.II
<u>ANNEXE 2 : Epidémiologie animale</u>	p.V
<u>ANNEXE 3 : Epidémiologie humaine</u>	p.VII
<u>ANNEXE 4 : Mesures de prévention animale</u>	p.X
<u>ANNEXE 5 : Fiche de déclaration obligatoire de la brucellose</u>	p.XII

ANNEXE 1 : Les différents traitements appliqués à la brucellose

Mode d'action des antibiotiques utilisés dans le traitement de la brucellose

(Source : www.biam2.org)

DOXYCYCLINE HYCLATE

- Action sur la synthèse protéique des bactéries en inhibant la fixation de l' amino-acyl-T-RNA sur le ribosome 30S.
- Inhibition de nombreux systèmes enzymatiques microbiens par chélation des cations des métaux bivalents.
- Résistance extra-chromosomique par plasmide R chez les staphylocoques, pneumocoques, streptocoques, entérobactéries, bacilles Gram négatif.
- Résistance croisée complète entre toutes les tétracyclines sauf la minocycline avec laquelle la résistance croisée n'est que partielle.
- Pourcentage de souches sensibles très différent d'une espèce à l'autre.
Action bactériostatique.

RIFAMPICINE

- Action bactéricide par inhibition de la RNA polymérase.
- Résistance bactérienne chromosomique en un seul échelon pour les bactéries banales.
- Résistance de développement lent pour les antituberculeux.

GENTAMICINE SULFATE

- Les aminosides diffusent à travers les pores de la membrane externe puis interne de la bactérie grâce à un transport actif oxygène-dépendant (phase I énergie dépendante).
- La phase I peut être bloquée ou inhibée par Ca^{++} , Mg^{++} , l'hyperosmolarité, une réduction de Ph, l'anaérobiose. Dans le cytoplasme, la liaison aux polysomes (sous-unités 30 S, sous-unités 50 S du ribosome) entraîne une inhibition de la synthèse des protéines bactériennes (phase II énergie dépendante). Il en résulte l'apparition de protéines anormales qui ne sont alors plus fonctionnelles.
- La résistance est liée à des enzymes cytoplasmiques inactivateurs.
- En supprimant le codon stop sur le gène de la dystrophine, pourrait restaurer la synthèse de la dystrophine au cours de la maladie de Duchenne.

STREPTOMYCINE PANTOTHENATE

1.principal

- Action bactériostatique et bactéricide par fixation sur les sous-unités 30S des ribosomes bactériens, provoquant des erreurs de lecture du code génétique et l'élaboration de protéines non fonctionnelles.
- Sensibilité des souches d'entérobactéries très variable.
- Résistance chromosomique: taux de mutation élevé, en particulier chez les entérobactéries (la streptomycine ne doit jamais être prescrite seule); la résistance est d'emblée très forte.
- Résistance extra-chromosomique transférable par plasmide R chez les entérobactéries, les bacilles Gram négatif, les ataphylocoques, par production d'aminoglycoside 3'phosphotransférase et d'aminoglycoside 3'adényltransférase.

Résistance croisée partielle avec la spectinomycine.

2.secondaire

- L'acide pantothenique diminuerait la neurotoxicité de la streptomycine.

STREPTOMYCINE SULFATE

1.principal

- Action bactériostatique et bactéricide par fixation sur les unités 30 S des ribosomes bactériens, provoquant des erreurs de lecture du code génétique et l'élaboration de protéines non fonctionnelles.
- Sensibilité des souches d'entérobactéries très variable.

Résistance chromosomique: taux de mutation élevé, en particulier chez les entérobactéries (la streptomycine ne doit jamais être prescrite seule); la résistance est d'emblée très forte.

- Résistance extra-chromosomique transférable par plasmide R chez les entérobactéries, les bacilles Gram -, les staphylocoques, par production d'aminoglycoside 3-phosphotransférase et d'aminoglycoside 3-adényltransférase.
- Résistance croisée partielle avec la spectinomycine.

2.secondaire

- Activité bactérienne optimum en PH alcalin

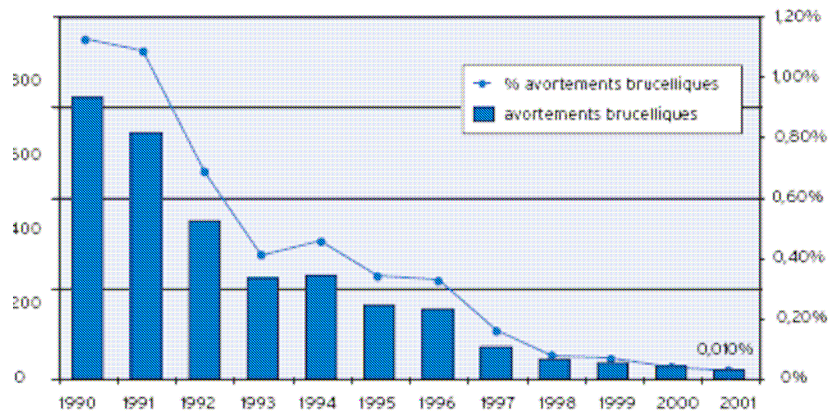
TRIMETHOPRIME

- Inhibition des réductases de l'acide dihydrofolique.
- Empêche la formation de l'acide tétrahydrofolique nécessaire à la biosynthèse des purines.
- La formation de dérivé pyrimidine iminoquinone methide par les microsomes hépatiques et les polynucléaires neutrophiles pourrait être responsable de l'hépatotoxicité et des agranulocytoses induites par le TMP.

SULFAMETHOXAZOLE

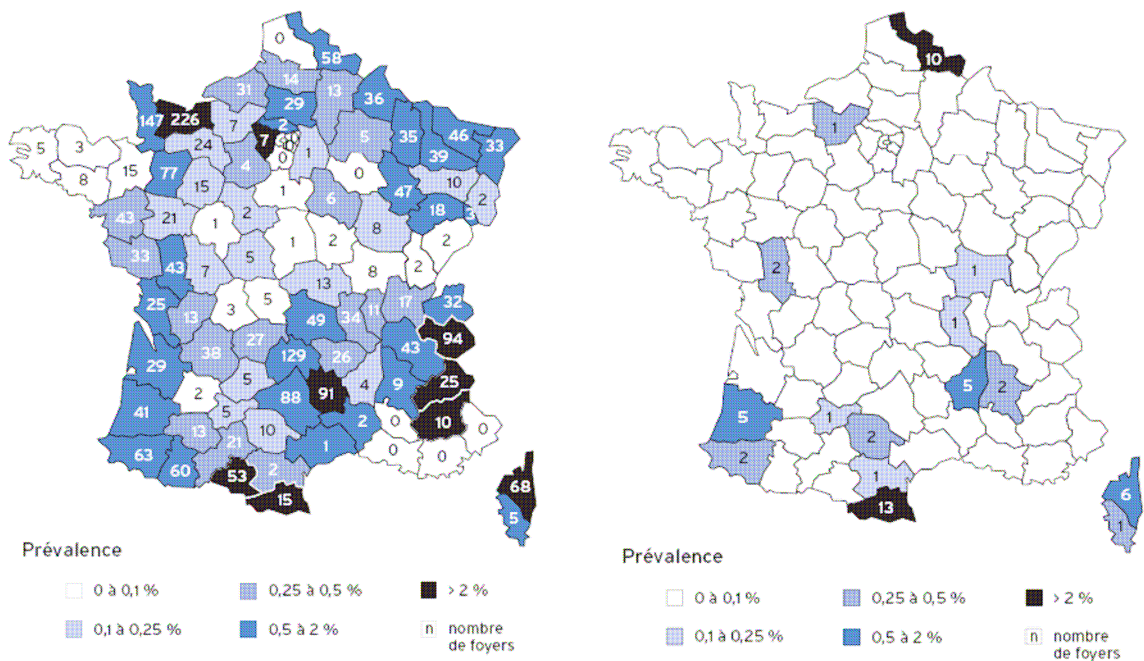
- Inhibiteur compétitif de la dihydroptéroate synthétase permettant la transformation de l'acide paraaminobenzoïque en acide dihydropterique précurseur de l'acide folique (facteur de croissance des bactéries).
- La résistance est liée à une modification de la dihydropterate synthétase, à une capacité augmentée de détruire ou d'inactiver la drogue, à une voie métabolique alternative, ou à une production augmentée d'un antagoniste.

ANNEXE 2 : Epidémiologie animale



Évolution du nombre d'avortements brucelliques entre 1990 et 2001.

(Source : Bulletin épidémiologique, 2003)



Prévalence de la brucellose bovine en 1992 et 2001.

(Source : Bulletin épidémiologique, 2003)

Année	Fréq	Esp	Nombre de			Mesures de prophylaxie	Nombres d'animaux		
			foyers	cas	morts		détruits	abattus	vaccinés
2004	(05/2003)	bov				S * Te Qi Vp			
2003	+	bov	2	...	0	S * Te Qi Vp		260	
2002	+	bov	4	...	0	S * Te Su Qi Vp		362	
2001	+	bov	25	...	0	S * Te Su Qi Vp		1632	
2000	+	bov	36	S * Te Su Qi Vp	...	1913	
1999	+	bov	102	S * Te Su Qi Vp	...	7371	
1998	+	bov	151	S * Te Su Qi Vp	...	7365	
1997	+	bov	228	S * Te Su Qi Vp	...	11946	
1996	+	bov	582	* Pn Qi S te Vp	15902		

France, Brucellose bovine. Situation zoonositaire pluriannuelle. (Source : OIE, 2005)

Année	Fréq	Esp	Nombre de			Mesures de prophylaxie	Nombres d'animaux		
			foyers	cas	morts		détruits	abattus	vaccinés
2004	(06/2003)	ovi				S * Te Qi V Z			...
2003	+()	cap	2	...	0	S * Te Qi V Z		129	...
		ovi	4	...	0	S * Te Qi V Z		3194	...
2002	+()	cap	2	...	0	S * Te Su Qi V Z		30	...
		ovi	10	...	0	S * Te Su Qi V Z		393	...
2001	+()	cap	1	1	0	S * Te Su Qi V		44	...
		ovi	16	...	0	S * Te Su Qi V		3839	...
2000	+()	cap	7	S * Te Su Qi V	...	480	...
		ovi	37	S * Te Su Qi V	...	4030	...
1999	+()	cap	10	S * Te Su Qi V	...	196	...
		ovi	85	S * Te Su Qi V	...	3365	...
1998	+()	cap	6	S * Te Su Qi V	...	95	...
		ovi	323	S * Te Su Qi V	...	7058	...
1997	+()	cap	24	S * Te Su Qi V	...	605	...
		ovi	282	S * Te Su Qi V	...	12184	...
1996	+()	cap	39	Pn Qi S te V *	480		...
		ovi	485	Pn Qi S te V *	17008		...

France, Brucellose ovine et caprine (non due à *B. ovis*). Situation zoonositaire pluriannuelle. (Source : OIE, 2005)

Fréquence de la maladie (= Fréq) + : Présence signalée ou connue () : Maladie limitée à certaines zones	(mois/année) : Date à laquelle la maladie a été signalée pour la dernière fois dans les années précédentes
Mesures de prophylaxie Qi : Restriction des déplacements à l'intérieur du pays S : Abattage sanitaire Su : Epidémiosurveillance* Te : Dépistage V : Vaccination Vp : Vaccination interdite Z : Zonage	* : Déclaration obligatoire Autres codes de mesures de prophylaxie, en usage jusqu'à 1996 : Pn : Programme de lutte couvrant tout le pays Q : Quarantaine, contrôle des déplacements et autres précautions à la frontière et à l'intérieur du pays te : Epreuve diagnostique
Données qualitatives et quantitatives +.. : Maladie présente, nombre de foyers* inconnu	... : Pas d'information disponible

Codes utilisés par (OIE (Source : OIE, 2005)

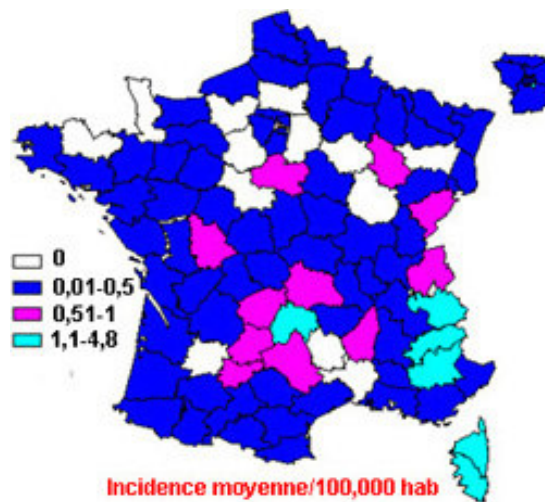
ANNEXE 3 : Epidémiologie humaine

Country and reference	Incidence (annual cases per million of population)
Europe	
Albania ⁶	63.6
Bosnia and Herzegovina ⁷	20.8
Denmark ⁷	0.7
France ⁷	0.5
Former Yugoslav Republic of Macedonia ⁸	148
Georgia ⁷	27.6
Germany ⁷	0.3
Greece ⁹	20.9
Ireland ⁷	1.3
Italy ¹⁰	9
Netherlands ⁷	0.5
Norway ⁷	0.7
Portugal ¹¹	13.9
Russia ⁷	4.1
Serbia and Montenegro ⁷	8.4
Spain ¹²	15.1
Sweden ⁷	0.3
Switzerland ¹³	1.5
UK ¹⁴	0.3
Africa	
Algeria ²	84.3
Cameroon ⁷	Endemic, no specific data available
Egypt ¹⁵	2.95
Eritrea ¹⁶	5.48
Ethiopia ⁷	Endemic, no specific data available
Mal ²	2
Namibia ²	4.9
Tunisia ⁷	35.4
Uganda ⁷	0.9
North America	
Canada ⁷	0.09
USA ¹⁷	0.4
Mexico ¹⁸	28.7
Central and South America	
Argentina ⁸	8.4
Chile ⁷	0.6
Colombia ⁷	1.85
Guatemala ¹⁵	15.7
Panama ⁷	10.1
Peru ⁷	34.9
Asia	
Afghanistan ⁷	3.8
Armenia ¹⁹	31.3
Azerbaijan ⁸	52.6
China ²¹	8
India	No data available, possibly endemic
Iraq ⁷	278.4
Iran ⁸	238.6
Israel ⁷	9.2
Jordan ²⁰	23.4
Kazakhstan ²¹	115.8
Korea, South ⁷	1
Kuwait ⁷	33.9
Kyrgyzstan ²²	362.2
Lebanon ²²	48.5
Mongolia ²³	605.9
Oman ⁷	35.6
Pakistan	No data available, possibly endemic
Saudi Arabia ²⁴	214.4
Syria ⁷	1603.4
Tajikistan ⁷	211.9
Turkey ⁷	262.2
Turkmenistan ⁷	51.5
United Arab Emirates ²⁵	41
Uzbekistan ⁷	18
Oceania	
Australia ²⁶	0.9

Incidence mondiale de la brucellose (Pappas et al., 2006)



Statut de la brucellose en Europe (Source : Pappas e tal., 2006)



incidence moyenne sur 5 ans (1990 à 1994) de la brucellose humaine en France
(Source : bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1996)

Code CIM-10*	Maladie	1997	1998	1999	Moyenne
A23.0	Brucellose à <i>Brucella melitensis</i>	15	5	14	11
A23.1	Brucellose à <i>Brucella abortus</i>	0	0	1	0
A23.2	Brucellose à <i>Brucella suis</i>	0	0	1	0
A23.3	Brucellose à <i>Brucella canis</i>	1	1	0	1
A23.8	Autres brucelloses	3	2	3	3
A23.9	Brucellose, sans précision	99	73	131	101
Total Brucelloses		118	81	150	116

* 10^{ème} classification internationale des maladies

Nombres annuels d'hospitalisations avec une brucellose retenue comme diagnostic principal. PMSI, 1997-1999 (Source : InVS, 2004)

Code CIM-9*	Maladie	1995	1996	1997	1998	Moyenne
Cause initiale						
023.0	Brucellose à <i>Brucella melitensis</i>	0	0	0	1	0
023.1	Brucellose à <i>Brucella abortus</i>	0	0	0	0	0
023.2	Brucellose à <i>Brucella suis</i>	0	0	0	0	0
023.8	Autres brucelloses	0	0	0	0	0
023.9	Brucellose, sans précision	1	1	0	0	1
Cause associée						
023.0	Brucellose à <i>Brucella melitensis</i>	0	0	0	0	0
023.1	Brucellose à <i>Brucella abortus</i>	0	0	0	0	0
023.2	Brucellose à <i>Brucella suis</i>	0	0	0	0	0
023.8	Autres brucelloses	0	0	0	0	0
023.9	Brucellose, sans précision	0	2	2	1	1
Total		1	3	2	2	2

Décès par brucellose codée comme cause initiale ou cause associée de décès CépiDc-Inserm, 1995-1998 (Source : InVS, 2004)

Sources de données	DO	Enquête laboratoires	PMSI	CépiDc-Inserm
Période d'observation	1995 à 1999	1999	1997 à 1999	1995 à 1998
Cas	28	132		
Cas hospitalisés			58	
Cas décédés				1

Brucellose : nombres annuels moyens observés de cas confirmés, de cas confirmés hospitalisés et de cas confirmés décédés d'origine alimentaire (Source : InVS, 2004)

ANNEXE 4 : Mesures de prévention animale

Conditions permettant d'obtenir et de conserver le statut de cheptel bovin "officiellement indemne de brucellose"

(Source : Ganière *et al.*, 2005)

Pour obtenir la qualification :

- Aucun symptôme de brucellose n'a été observé depuis 6 mois au moins ;
- Aucun bovin n'a été vacciné contre la brucellose depuis au moins trois ans ;
- Tous les bovins âgés de 12 mois et plus ont été soumis individuellement à deux contrôles sérologiques favorables, par EAT, espacés de 3 à 12 mois.
- Tout bovin (quel que soit son âge) introduit dans le cheptel:
 - .provient directement d'un cheptel officiellement indemne,
 - .est isolé dès sa livraison dans l'exploitation, et
 - .est soumis, s'il est âgé de plus de 12 mois, dans les quinze jours précédant ou suivant sa livraison à une EAT individuelle ou à un ELISA sur mélange de sérums, obligatoirement complété par une EAT individuelle sur chacun des sérums composant les mélanges ayant présenté un résultat non négatif.

Pour conserver la qualification :

- Contrôle sérologique favorable portant sur tous les bovins âgés de 12 mois, ou âgés de 24 mois lorsque, dans un département, le pourcentage annuel d'infection des cheptels bovins est inférieur à 0,2% depuis quatre ans au moins,
 - .soit par EAT annuel,
 - .soit par des ELISA sur mélanges de sérums, obligatoirement complétés par une EAT individuelle sur chacun des sérums composant les mélanges ayant présenté un résultat non négatif,
 - .soit par RT ou ELISA mensuels sur lait de mélange;
- L'introduction de tout bovin (quel que soit son âge) est soumis aux conditions déjà précisées au paragraphe précédent ;
- Les animaux ne sont pas entretenus au contact d'autres espèces sensibles de statut sanitaire inconnu ou infectées.

**Conditions permettant d'obtenir et de conserver le statut
de cheptel ovin, caprin ou mixte
"officiellement indemne de brucellose"
(Source : Ganière et al., 2005)**

- Tous les animaux sont identifiés,
- Le registre d'élevage est tenu régulièrement à jour; -Aucun symptôme de brucellose n'a été observé depuis 12 mois au moins,
- Aucun animal n'a été vacciné contre la brucellose à moins qu'il ne s'agisse, dans les cheptels ovins ou mixtes, d'animaux vaccinés depuis plus de 2 ans dans des conditions réglementaires,
- Tous les animaux âgés de 6 mois et plus ont fait l'objet de deux épreuves sérologiques par EAT favorables espacés de 6 à 12 mois,
- Tous les ovins et caprins introduits dans le cheptel sont identifiés et proviennent directement d'un cheptel officiellement indemne (ou éventuellement d'un cheptel ovin ou mixte indemne, à condition de n'avoir jamais été vaccinés contre la brucellose, d'être isolés et soumis dans un délai de 30 jours à un contrôle sérologique favorable par EAT associé à une FC),
- Contrôle annuel (ou pluriannuel) favorable (EAT) de tous (ou une partie) les ovins et de tous les caprins âgés de plus de 6 mois. Dans les cheptels ovins ou mixtes, les contrôles peuvent cependant porter seulement sur une fraction du cheptel ovin. Dans les cheptels mixtes, tous les caprins doivent être contrôlés annuellement.

ANNEXE 5 : Fiche de déclaration obligatoire de la brucellose

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Brucellose 12215'01 </div> Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie, ...), au médecin inspecteur de la DDASS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.
---	--	--

Initiale du nom : <input type="checkbox"/> P	Prénoms : _____	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de naissance (J/mo/a) : _____
Code d'anonymat : _____ <small>(à établir par la DDASS)</small>		Date de la notification : _____	

Code d'anonymat : _____ <small>(à établir par la DDASS)</small>	Date de la notification : _____
--	---------------------------------

Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Année de naissance : _____	Code postal du domicile du patient : _____
--	----------------------------	--

Date des premiers signes cliniques : _____	Brucellose Critères de notification : Tableau clinique évocateur de brucellose associé à : <ul style="list-style-type: none"> • Cas confirmé (au moins 2 des résultats suivants) <ol style="list-style-type: none"> 1. isolement de Brucella spp. dans un prélèvement clinique ; 2. ou multiplication <i>in vitro</i> par au moins 4 ou titred <i>in vivo</i> dans un sérum prélevé en phase aiguë et un sérum prélevé 15 jours plus tard 3. amplification génique positive • Cas probable mise en évidence d'anticorps à titre élevé dans un sérum.
--	--

Confirmation du diagnostic			
Isolément <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Non effectué			
Site de prélèvement : _____			
Date du prélèvement : _____			
Espèce isolée <input type="checkbox"/> B. melitensis <input type="checkbox"/> B. abortus <input type="checkbox"/> B. suis <input type="checkbox"/> B. canis			
Sérologie			
1 ^{er} prélèvement		2 ^{ème} prélèvement	
Méthode 1 : _____	Méthode 2 : _____	Méthode 1 : _____	Méthode 2 : _____
Date : _____	Date : _____	Date : _____	Date : _____
Titre 1 : _____		Titre 2 : _____	
<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué		<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué	

Exposition à la leugre (dans les 3 mois précédant les premiers signes de brucellose)

Profession et secteur d'activité : _____ (si enfant, profession des parents)

Contact avec des animaux (vivants ou morts) :

Bovine :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	Si oui, précisez : _____
Ovine :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Caprine :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Porcine :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Autres :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	

Manipulation de produits d'avortement : Oui Non Inconnu

Manipulation de fœtus naturels : Oui Non Inconnu

Consommation de :

lait cru :	de vache	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	Si oui, précisez laquelle : _____	
	de brebis	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
	de chèvre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
fromage frais au lait cru :	de vache	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
	de brebis	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
	de chèvre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
viande peu cuite :	de bœuf	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		Si oui, précisez le ou les pays : _____
	de mouton	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		
	autre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu		

Déjour à l'étranger : Oui Non Inconnu

Cas dans l'entourage Oui* Non Inconnu Combien ? _____

* remplir une fiche pour tous les cas confirmés ou probables

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____	DDASS : signature et tampon
--	---	-----------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (R11-1, R11-2, R11-3, R11-4, R11-5 du Code de la santé publique)
 Informations relatives aux personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (à partir du 1^{er} janvier 2005) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

(Source : InVS, 2005)