

Etude sur les brucelloses humaines
en France métropolitaine, 2002 - 2004



1	Généralités	p 2
1.1	Les brucelles	p 2
1.2	Les brucelloses des animaux domestiques	p 3
1.3	Les brucelloses humaines	p 8
	1.3.1 Espèces de <i>Brucella</i> en cause	p 8
	1.3.2 Aspects cliniques	p 8
	1.3.3 Epidémiologie de la brucellose humaine dans le monde	p 13
2	Matériels et méthodes	p 15
2.1	Schéma et population d'étude	p 15
2.2	Définition de cas	p 15
2.3	Recrutement des cas	p 15
2.4	Recueil des données	p 16
2.5	Analyse des données	p 16
2.6	Ethique	p 16
3	Résultats	p 16
3.1	Nombre de cas notifiés	p 16
3.2	Description des 72 cas de brucellose	p 16
	3.2.1 Caractéristiques démographiques des cas	p 16
	3.2.2 Description clinique des cas	p 17
	3.2.3 Description du diagnostic de brucellose des cas	p 19
	3.2.4 Description des expositions rapportées par les cas	p 22
	3.2.5 Les cas groupés	p 24
	3.2.6 Quelques cas particuliers	p 25
3.3	Description des faux cas	p 25
	3.3.1 Caractéristiques démographiques des faux cas	p 25
	3.3.2 Description clinique des faux cas	p 26
	3.3.3 Description du diagnostic étiologique des faux cas	p 27
	3.3.4 Description des expositions rapportées par les faux cas	p 28
3.4	Comparaison des vrais et des faux cas	p 29
	3.4.1 Comparaison des caractéristiques démographiques	p 29
	3.4.2 Comparaison des signes cliniques	p 30
	3.4.3 Comparaison des résultats diagnostiques	p 30
	3.4.4 Comparaison des expositions rapportées par les cas et les faux cas	p 32
3.5	Qualité de la surveillance effectuée par la DO (cas de brucellose seulement)	p 33
4	Discussion	p 33
5	Recommandations	p 34
5.1	Recommandations pour un meilleur diagnostic	p 34
5.2	Recommandations spécifiques pour les laboratoires	p 35
5.3	Amélioration de la qualité de la surveillance	p 35
6	Référence	p 35
7	Annexes	p 39

Etude sur les brucelloses humaines

en France métropolitaine, 2002 - 2004

Personnes et institutions ayant contribué à l'étude

- Centre national de référence des *Brucella* : David Albert, Bruno Garin-Bastuji
- Laboratoire associé au CNR des *Brucella* : Max Maurin
- Institut de veille sanitaire : Isabelle Capek, Henriette de Valk, Alexandra Mailles, Véronique Vaillant, Marta Valenciano

Rapport rédigé par

Alexandra Mailles et Véronique Vaillant (InVS)

Remerciements

- au Pr Jean-Paul Stahl pour son appui sur les aspects cliniques
- à l'ensemble des médecins et biologistes ayant signalé des cas et contribué à fournir des données cliniques et biologiques analysées dans cette étude
- aux patients décrits dans cette étude pour leur participation et leur bonne volonté

La brucellose est une zoonose de répartition mondiale qui serait responsable de 500 000 nouveaux cas humains par an dans le monde. C'est une infection systémique, avec des symptômes initialement non spécifiques, pouvant évoluer vers des complications touchant tous les organes et nécessitant souvent une hospitalisation et un traitement long et astreignant. Certains patients développent une forme chronique qui peut durer plusieurs années.

Son incidence et sa prévalence varient largement d'un pays à l'autre, entre les pays dits développés où la maladie est devenue rare grâce à la mise en œuvre de politiques d'assainissement des troupeaux, et ceux moins fortunés qui, en l'absence de programmes de lutte nationaux, recensent de nombreux cas humains et animaux. En France, le nombre de cas humains a fortement diminué depuis les années soixante-dix (plus de 800 cas déclarés en 1978 contre 44 en 2000) grâce à un programme intense de contrôle des brucelloses animales et à la généralisation de la pasteurisation du lait destiné à la consommation humaine. L'évolution de la situation sanitaire des filières d'élevage s'est accompagnée d'une forte diminution des risques pour la santé humaine, mais sans aboutir à la disparition totale des cas humains déclarés. Au lendemain de l'élimination de la brucellose des ruminants en France métropolitaine, une description de la situation de la brucellose humaine est nécessaire afin d'évaluer l'impact des mesures de contrôle en santé animale et d'adapter si nécessaire les mesures.

1. GENERALITES

1.1. Les brucelles

Les brucelles sont des bactéries à Gram négatif appartenant toutes au genre *Brucella*. Les brucelles sont réparties en six espèces : *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. ovis*. Toutes ces espèces ne sont pas pathogènes pour l'Homme (tableau 1) et certaines se subdivisent en plusieurs biovars, là encore de pathogénicité variable [1]. Toutes les brucelles ont un ou plusieurs réservoirs animaux préférentiels (tous mammifères) qui entretiennent leur cycle de transmission (tableau 1). Elles ne sont cependant pas totalement spécifiques de leur réservoir. Certaines peuvent infecter une autre espèce de mammifère ou l'Homme. Par exemple *B. suis* biovar 1 est réputée être responsable de brucelloses chez les bovins en Amérique latine [2,3,4] et la transmissibilité de *B. abortus* et *B. melitensis* aux carnivores a rendu obligatoire l'examen et le traitement ou l'euthanasie des chiens dans les élevages infectés en France. En Croatie, *B. suis* biovar 3 a été isolée de chevaux [5].

Récemment, des bactéries du genre mais n'appartenant à aucune des familles connues ont été isolées chez des mammifères marins (*Brucella pinnipediae* et *B. cetaceae*) [6]. Ces bactéries auraient été à l'origine de rares cas humains [7].

Tableau 1 : Réservoirs des espèces brucelliennes et pathogénicité pour l'Homme (d'après [8,9])

Espèce	Biovars	Réservoir	Pathogénicité pour l'Homme
<i>B. melitensis</i>	1-3	Caprins, ovins, camélidés	Très forte
<i>B. abortus</i>	1-6 ; 9	Bovins, camélidés, yacks, buffles	Forte à très forte
<i>B. suis</i>	1-5	Suidés (1-3), lièvres (2), caribous et rennes (4), rongeurs sauvages (5)	Forte pour les biovars 1 et 3, modérée pour le biovar 4, faible pour le biovar 2 et inconnue pour le biovar 5
<i>B. canis</i>	-	Canidés	Faible
<i>B. ovis</i>	-	Ovins	Non pathogène
<i>B. neotomae</i>	-	Rongeurs	Inconnue
<i>B. pinnipediae</i> et <i>B. cetaceae</i>	-	Baleine, dauphins, phoques, morses	Forte pour certaines espèces, inconnue pour les autres

1.2. Les brucelloses des animaux domestiques

Généralités

La brucellose chez les animaux se manifeste principalement en provoquant des enzooties d'avortements dans les troupeaux infectés [10]. Outre son caractère zoonotique, la brucellose est responsable de pertes économiques importantes en élevage, aussi bien chez les ruminants que chez les porcins, en raison de la perte du produit du troupeau lors d'avortements ou de chute de la production de lait ou de laine [11] soit par destruction des animaux infectés dans les pays pratiquant une politique de lutte contre la maladie par l'abattage partiel ou total, soit encore parce que des restrictions commerciales existent et empêchent l'exportation ou la circulation d'animaux ou de produits animaux vers des zones indemnes. Les facteurs de risque d'infection des troupeaux sont un effectif important et l'existence du nomadisme ou la transhumance [12].

La lutte contre la brucellose animale, lorsqu'elle est mise en oeuvre, est le plus souvent organisée à l'échelle nationale. Elle repose sur l'utilisation d'un ou plusieurs outils simultanément : dépistage systématique sur sérum individuel (Rose Bengale, ELISA, FC) ou sur lait de mélange (ring test ou ELISA) des troupeaux, abattage partiel ou total des effectifs infectés, vaccination d'un ou plusieurs groupes dans les troupeaux (femelles reproductrices par exemple). Le choix de la stratégie de lutte dépend de la prévalence de l'infection et de l'incidence des avortements brucelliques et des moyens dont disposent les autorités sanitaires pour mener à bien ces programmes [13]. Le succès de ces programmes dépend aussi bien des moyens investis que de la réalité de leur application et ils peuvent parfois être mis en échec en raison d'une mauvaise observance [12]. Dans les pays de l'Union européenne (UE), des indemnités à l'abattage sont prévues pour favoriser la lutte contre la brucellose.

Les vaccins utilisables chez l'animal sont des vaccins vivants atténués développés à partir de souches bovines (souches *B. abortus* B19 et RB51) ou de petits ruminants (*B. melitensis* Rev.1) et conservent une pathogénicité résiduelle pour l'animal et pour l'homme [14].

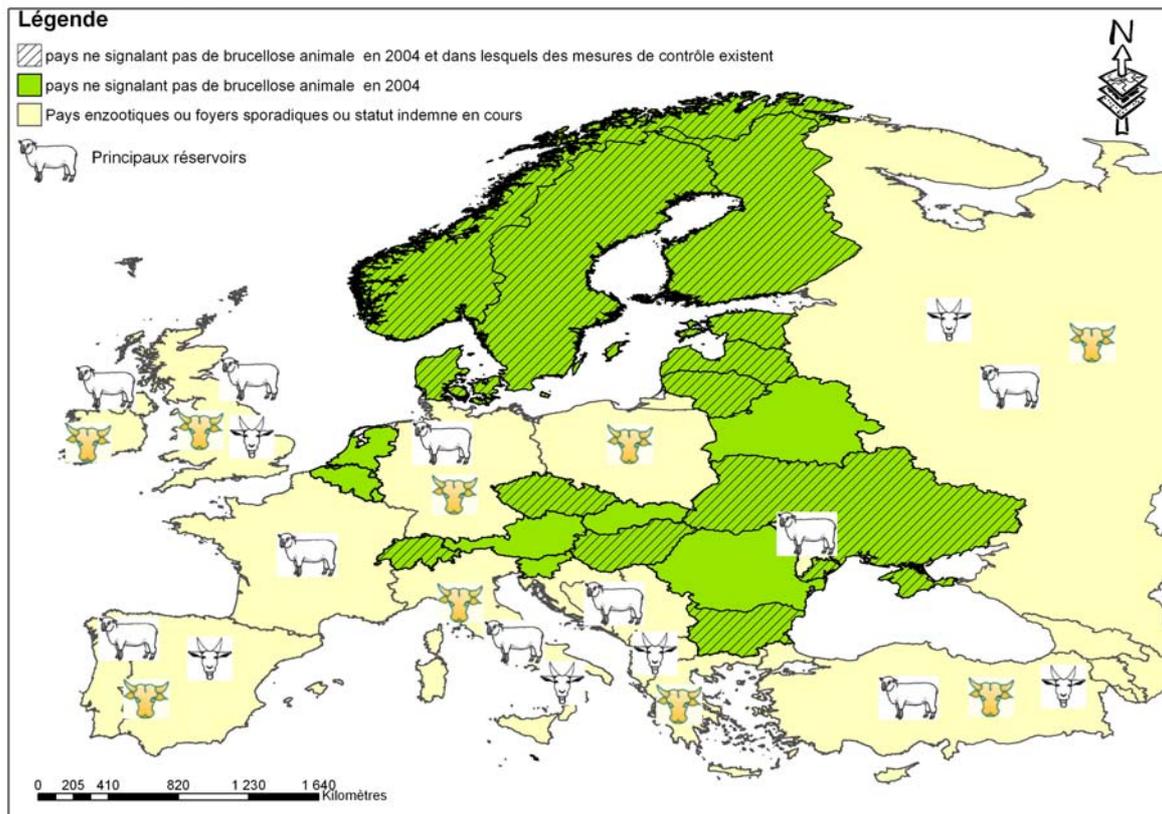
L'application des programmes de lutte fondée sur le dépistage sérologique se heurte à l'existence de résultats faux positifs, et à la très faible valeur prédictive positive (VPP) des tests dans les pays où la prévalence chez l'animal devient faible [15].

Situation mondiale

La situation mondiale de la brucellose animale peut schématiquement être représentée par deux modalités. Dans les pays dits développés, des programmes de lutte drastiques et coûteux ont permis de contrôler l'épizootie ou, mieux, d'éliminer la maladie du territoire. L'incidence y reste faible mais des phénomènes émergents peuvent se produire avec l'introduction de brucelles dans des espèces habituellement non réservoirs, par exemple *B. suis* ou *B. melitensis* chez des bovins après l'élimination des infections à *B. abortus* (Israël, Mexique) [1,11,16].

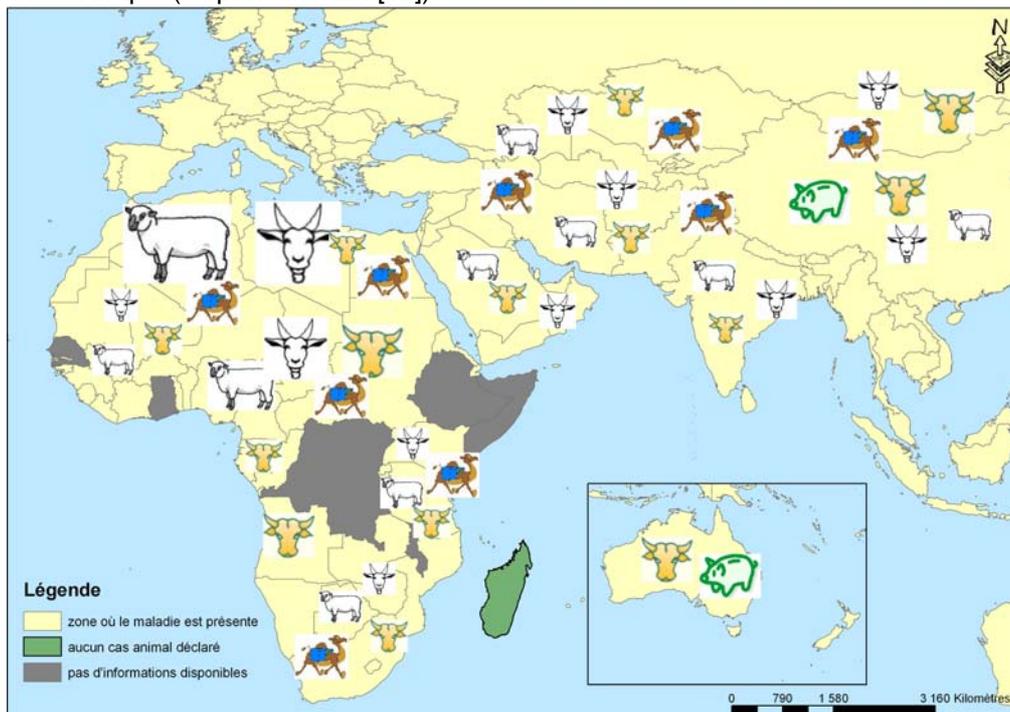
Dans les pays où la mise en oeuvre de ces programmes est difficile ou impossible, la maladie est enzootique dans tous les systèmes d'élevage de ruminants, voire de porcins. Aucun continent n'est épargné mais certains pays peuvent aussi ne pas se déclarer infectés, faute de système de surveillance fiable [17]. Les déclarations des statuts sanitaires à l'Office international des épizooties (OIE) et les études ponctuelles permettent d'établir un panorama des enzooties brucelliques (figures 1, 2 et 3).

Figure 1 : Statut des pays et principaux réservoirs de brucellose par zone géographique en Europe (d'après Memish [17])



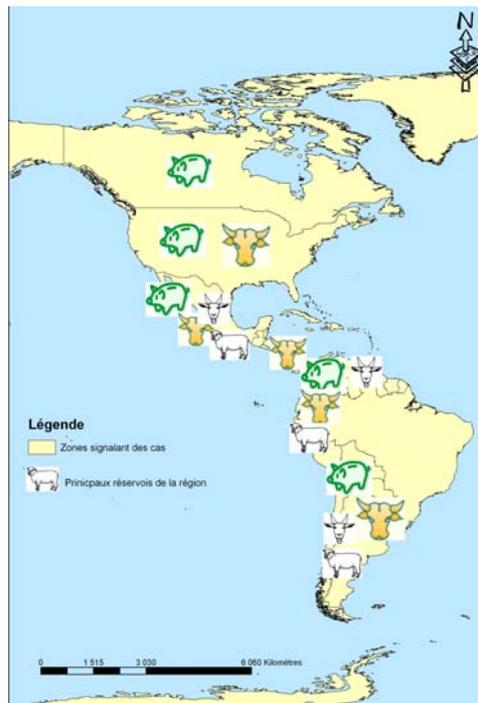
Note : la France n'a connu **aucun cas de brucellose bovine, ovine et caprine depuis juin 2003** (données non prises en compte dans la figure). La GB n'a connu que des foyers accidentels depuis 1984 et est Officiellement Indemne de Brucellose. L'Irlande (N&S) est en revanche infectée de brucellose bovine.

Figure 2 : Statut des pays et principaux réservoirs de brucellose par zone géographique en Asie, en Océanie et en Afrique (d'après Memish [17])



Note : si l'Australie connaît des foyers de brucellose, le Japon, la Nouvelle Zélande et la Nouvelle Calédonie sont en revanche indemnes de toute brucellose animale

Figure 3 : Statut des pays et principaux réservoirs de brucellose par zone géographique dans les Amériques (d'après Memish [17])



Au sein de l'Union Européenne (UE), des critères sont définis par directive pour l'obtention du statut officiellement indemne de brucellose dans une espèce animale.

Pour les bovins, les critères sont les suivantes (directive 64/432/CEE du 26 juin 1964 relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine) :

- absence d'avortement brucellique ou d'isolement de *B. abortus* depuis trois ans au moins ;
- au moins 99,8 % des troupeaux officiellement indemnes au cours des cinq dernières années (ce qui correspond à une prévalence inférieure à 0,2 %) ;
- identification des bovins conformément à la législation communautaire ;
- notification obligatoire des avortements.

Pour les ovins et les caprins, les conditions d'obtention du statut sont les suivantes d'après la directive 91/68/CEE du Conseil du 28 janvier 1991 relative aux conditions de police sanitaire régissant les échanges intracommunautaires d'ovins et de caprins (JOCE du 19/02/91) :

« Peuvent être reconnus, selon la procédure prévue à l'article 15 de la présente directive, comme officiellement indemnes de brucellose tout état membre ou toute région au sens de l'article 2 point 10 :

1)

a) dans lesquels au moins 99,8 % des exploitations ovine ou caprine sont des exploitations officiellement indemnes de brucellose

ou

b) qui répondent aux conditions suivantes :

- i) la brucellose ovine ou caprine est une maladie à déclaration obligatoire depuis au moins cinq ans ;
- ii) aucun cas de brucellose ovine ou caprine n'a été officiellement confirmé depuis au moins cinq ans ;
- iii) la vaccination est interdite depuis au moins trois ans

et

c) pour lesquels le respect de ces conditions a été constaté selon la procédure prévue à l'article 15 de la présente directive ;

2) dans lesquels les conditions prévues au point 1 sont satisfaites et :

- i) - la première année après la reconnaissance de l'Etat membre comme officiellement indemne de brucellose (*B. melitensis*), des contrôles aléatoires, pratiqués soit au niveau de l'exploitation, soit au niveau de l'abattoir, démontrent avec un taux de certitude de 99 % que moins de 0,2 % des

exploitations sont infectées ou au moins 10 % des ovins et des caprins de plus de six mois ont été soumis à des tests pratiqués conformément à l'annexe C, avec un résultat négatif,

- annuellement, à compter de la deuxième année après la reconnaissance de l'Etat membre ou de la région comme officiellement indemne de brucellose (*B. melitensis*), des contrôles aléatoires, pratiqués soit au niveau de l'exploitation, soit au niveau de l'abattoir, démontrent avec un taux de certitude de 95 % que moins de 0,2 % des exploitations sont infectées ou au moins 5 % des ovins et des caprins de plus de six mois ont été soumis à des tests pratiqués conformément à l'annexe C, avec un résultat négatif,

- les dispositions prévues aux deux premiers tirets peuvent être modifiées selon la procédure prévue à l'article 15. 4*

ii) les conditions de la qualification sont toujours remplies.

A ce jour, 16 pays sont officiellement indemnes de brucellose (Officially Brucellosis Free, OBF) bovine: Allemagne, Autriche, Danemark, Finlande, France (cf. *infra*), Grande-Bretagne, Luxembourg, Suède, et la province de Bolzano en Italie [18]. Tous ces pays, ainsi que l'Irlande (Ulster et Eire) et plusieurs autres provinces italiennes sont indemnes de brucellose ovine et caprine. Le reste de l'Italie, le Portugal, la Grèce et l'Espagne, malgré une baisse significative de l'incidence ces dernières années, restent fortement enzootiques chez tous les ruminants ([19] et tableau 2). De nombreux pays voisins de l'UE restent fortement enzootiques et représentent une porte d'entrée possible de la maladie en cas d'importation non contrôlée d'animaux ou de denrées alimentaires d'origine animale (Turquie, Afrique du Nord, pays de l'ex-Yougoslavie, etc.).

Tableau 2 : Résultats du dépistage de routine de la brucellose bovine et des petits ruminants effectués en 2003 dans les pays de l'UE non indemnes (d'après Anonymous [19])

Etats membres non indemnes	Brucellose bovine		Brucellose des petits ruminants	
	Nombre de cheptels testés	% de cheptels positifs	Nombre de cheptels testés	% de cheptels positifs
Espagne	158 407	1,45	122 629	5,58
France	273 861	0,001	49 840	0,02
Grèce	12 747	4,12	846	4,73
République d'Irlande	126 084	0,13	ND	ND
Italie	136 217	1,37	95 622	2,48
Portugal	73 692	0,44	69 782	1,94

(sauf Madère et Açores)

La surveillance de la brucellose porcine n'est pas harmonisée ni obligatoire dans l'UE, seuls les verrats entrant en station d'insémination artificielle ou utilisés pour la monte publique sont soumis à un contrôle obligatoire. Des cas de brucellose porcine sont rapportés depuis les années quatre-vingt dix en Autriche, Allemagne (sangliers), Espagne, France et Portugal. Des arguments existent en faveur de l'existence de cas de brucellose porcine dans d'autres pays en particulier chez les sangliers [17, 20].

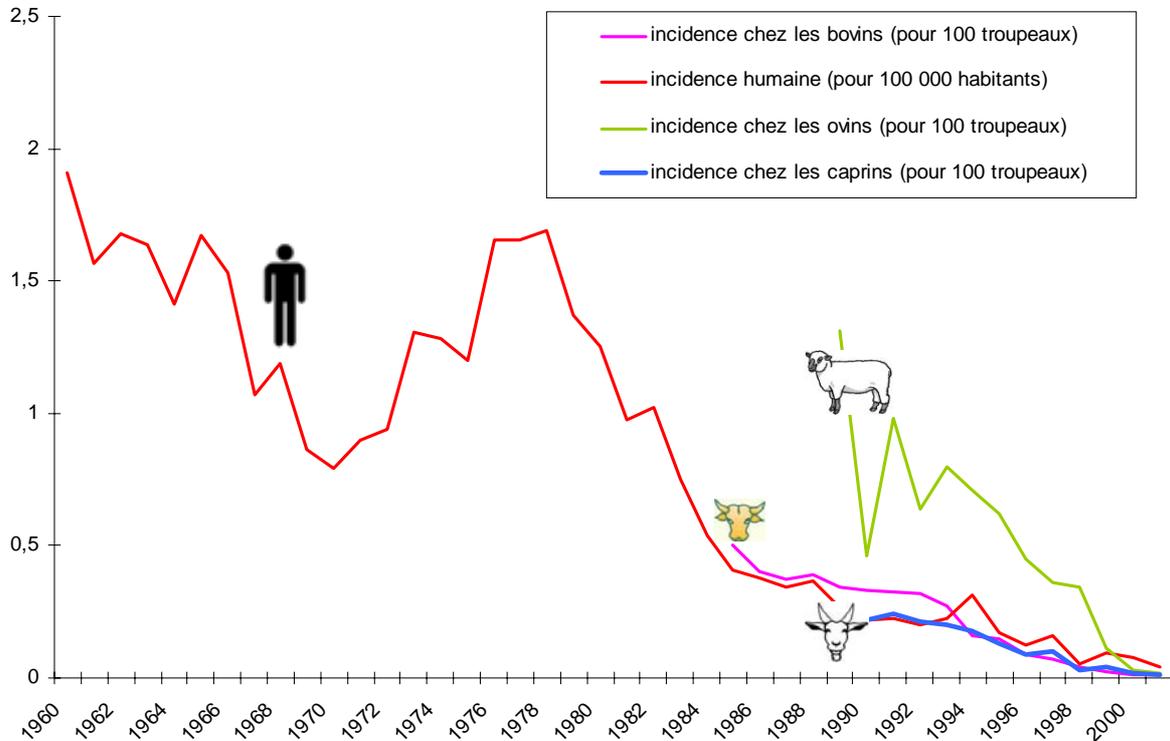
France

En France, les formes cliniques génitales (avortements chez les femelles des troupeaux bovins, ovins, porcins et caprins, et épидидymites du bélier) doivent être déclarées aux Directions départementales des services vétérinaires (DDSV) avant même l'obtention d'un diagnostic étiologique et la brucellose est testée systématiquement parmi d'autres causes infectieuses en cas d'avortement dans un troupeau.

La lutte contre la brucellose fait l'objet d'une prophylaxie obligatoire chez les bovins, ovins et caprins depuis 1968 [21]. Elle a été fondée historiquement sur la combinaison de mesures vaccinales et sanitaires, dépistage obligatoire et abattage total des troupeaux infectés chez les bovins, et chez les petits ruminants (ovins et caprins), combinaison de dépistage et abattage total ou abattage partiel et vaccination des jeunes femelles selon la prévalence des départements. Une procédure nationale existe pour la qualification indemne de brucellose des troupeaux et cette qualification est obligatoire pour la transhumance ou le rassemblement de troupeaux. Depuis 1984, la vaccination des bovins est interdite en France. Chez les petits ruminants, seules les zones de forte transhumance et dans lesquelles l'assainissement est récent (région PACA notamment) pratiquent encore la vaccination.

Les effets de cette politique de lutte contre la brucellose se sont traduits par une réduction spectaculaire de l'incidence de la brucellose et sa disparition depuis juin 2003 (figure 4).

Figure 4 : Evolution de l'incidence de la brucellose chez l'Homme et les ruminants (sources DO des brucelloses humaines et Laboratoire national de référence des brucelloses animales)



- Brucellose des ruminants

La situation de la brucellose bovine a connu une évolution très favorable dans les années quatre-vingt dix. La prévalence annuelle et l'incidence de la brucellose bovine ont diminué constamment jusqu'à la disparition complète de tout foyer déclaré du territoire national (le dernier a été déclaré en juin 2003). Aucun avortement brucellique n'a été rapporté officiellement depuis 2002 et la brucellose des petits ruminants due à *B. melitensis* ne représente plus un réservoir à risque pour les bovins, le dernier foyer dans ces espèces ayant été identifié en mai 2003. Au plan historique (délai écoulé depuis la survenue du dernier foyer), la situation n'est cependant pas homogène sur l'ensemble du territoire. Tous les départements sauf cinq peuvent d'ores et déjà prétendre au statut de département officiellement indemne de brucellose. Les cinq autres pourront y prétendre d'ici fin 2006 (07, 26, 40, 66) ou fin 2007 (2B) si la situation y demeure favorable.

Cependant, la France dans son ensemble remplit les critères satisfaisant à l'obtention du statut d'état-membre de l'UE officiellement indemne de brucellose bovine (directive 64/432/CEE relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine, cf. supra). Ces conditions étant remplies, la France a donc obtenu de l'UE le 13 septembre 2005 la reconnaissance de son statut indemne de brucellose bovine.

Pour les ovins et les caprins, la vaccination est encore utilisée dans le plan de lutte contre la brucellose des petits ruminants dans la région PACA, au cas où un réservoir serait encore présent, la France dans son ensemble ne peut donc pas accéder au statut OBF. En revanche, la plupart des départements français ont d'ores et déjà obtenu le statut OBF pour les ovins-caprins.

La diminution drastique de l'incidence de la brucellose chez les ruminants s'est accompagnée d'une très forte baisse de la VPP des tests diagnostiques et on assiste depuis les années 1990 à l'apparition de très nombreux résultats faux positifs qui compliquent le dépistage et ont nécessité la mise en œuvre de tests supplémentaires coûteux à la veille de l'élimination de la maladie du territoire national [15].

- Brucellose porcine

En ce qui concerne l'élevage porcin, la brucellose a fortement régressé puis disparu au fur et à mesure du passage d'un élevage « traditionnel » à un système industriel [20]. Les brucelloses à *B. suis* ont connu pendant quelques années une très forte augmentation chez les sangliers et on a assisté à une réintroduction de la maladie dans les élevages porcins de plein air (28 foyers entre 1993 et 2000 et 21 de 2001 à fin 2005) ([21] et Garin-Bastuji, données non publiées). La question du contrôle de la brucellose dans la faune sauvage reste entière en l'absence de méthode réellement efficace. En outre, tous ces foyers sauf un étaient causés par des infections à *B. suis* biovar 2, réputée peu pathogène pour l'Homme. Des éclairages nouveaux sur la pathogénicité de ce biovar pour l'homme ont été récemment apportés [22].

1.3. Les brucelloses humaines

1.3.1. Espèce de *Brucella* en cause

L'Homme n'est qu'un hôte accidentel des brucelles et n'en constitue jamais le réservoir. Il n'y a donc pas de transmission interhumaine de la maladie. Quatre espèces de brucelles sont réputées pathogènes pour l'Homme : *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* [1,23]. *B. melitensis* est l'espèce en cause dans une grande majorité des cas humains, tous continents et pays confondus [9]. Chacune des espèces est caractérisée par un nombre limité de réservoirs habituels (cf. *supra*) : *B. melitensis* (ovins, caprins), *B. abortus* (bovins), *B. suis* (porcins) et *B. canis* (chiens).

La pathogénicité pour l'Homme varie en fonction de l'espèce et du biovar. *B. melitensis* et *B. suis* sont plus virulentes que *B. abortus* et *B. canis*. *B. suis* biovar 2 est réputée très peu pathogène pour l'Homme et seuls 4 cas ont été rapportés dans la littérature dont 2 en France en 2004 [22,24] et 2005 (Garin-Bastuji, CNR des *Brucella*, données non publiées). Récemment, des brucelles n'appartenant à aucune des espèces connues et originaires d'animaux marins auraient été responsables de cas de neurobrucellose chez l'Homme [7].

1.3.2. Aspects cliniques

- Modes de contamination

Le principal réservoir de brucellose pour l'homme est constitué par les animaux d'élevage. Pour une région donnée, l'épidémiologie humaine est en général très parallèle à la situation animale et à son évolution [21,25,26] (figure 4, cf. *supra*).

La contamination humaine se fait le plus souvent soit par l'ingestion d'aliments contaminés soit par contact direct avec des animaux infectés, des carcasses infectées ou un environnement souillé par des produits d'avortement animaux [25]. Ces modes de contamination expliquent la fréquence des brucelloses chez les vétérinaires, bergers, agriculteurs, bouchers, équarrisseurs, employés d'abattoirs et de laboratoires dans les pays enzootiques [9,25,27]. La pénétration proprement dite du germe dans l'organisme peut emprunter la voie orale, cutanée, conjonctivale ou aérienne (inhalation) [28]. Lorsque la transmission est alimentaire ou aérienne, des épidémies peuvent survenir (tableau 3).

Tableau 3 : Quelques épidémies de brucelloses humaines publiées (hors contamination de laboratoires)

Pays, date	Nombre de cas	Source de l'épidémie	Voie(s) de contamination	Remarques	Référence
Turquie 1979	10	Troupeau du village	Toutes	-	[29]
Australie 1979-80	22	Abattoir	Aérosols	Contamination favorisée par mauvais agencement de la chaîne d'abattage, ré-organisée suite à l'épidémie	[30,31]
Allemagne 1982	15	Mise bas et avortements, même troupeau	Aérosols	Zone auparavant indemne	[32]
USA 1983	31	Fromage de chèvre mexicain	Alimentaire	Patients hispaniques, 11 enfants de moins de 17 ans	[33]
France 1985	65	Dissection d'utérus bovins dans un lycée	Contact direct + aérosols (+ alimentaire ?)	TA = 30 % dans le lycée, 100 % dans la classe concernée	[34]
USA 1992	30	Abattoir industriel porcs	Aérosols	Tous les patients travaillaient sur le même site dans l'abattoir	[35]
Espagne 1996	81	Fromage fermier de vache	Alimentaire	OR = 311 [42 – 12 735]	[36]
Argentine 1997	33	Produits d'avortements de chèvres	Contact direct avec animaux et fumier	Tous employés de la même chèvrerie	[37]
Espagne 1998-99	28	Contamination professionnelle abattoir	Aérosols	Pas de risque supérieur associé à un type de poste dans l'abattoir	[38]
Inde 2001	48	Inconnu mais facteurs de risques multiples		Tous agriculteurs du même village avec atteinte articulaire sans doute chronique, tous sauf 4 positifs en agglutination et rose Bengale	[39]
Espagne 2002	11	Fromage de chèvre	Alimentaire	Chèvrerie très contaminée, 3 cas asymptomatiques identifiés autour du cluster	[40]

Les principaux aliments responsables de brucelloses humaines sont les produits à base de lait cru (fromage peu affiné, yogourt, beurre, crème glacée) [11], mais la consommation d'abats peu cuits ou crus tels que foie ou rate peut aussi être à l'origine de contaminations [9]. Exceptionnellement, des contaminations liées à la consommation de viande peu cuite ont été rapportées malgré la très faible charge bactérienne présente dans les muscles des animaux infectés [1]. *Brucella* peut aussi contaminer l'eau [41] ou les légumes frais cultivés dans un terrain enrichi avec des fumiers contaminés [42]. Très résistante, elle peut survivre longtemps dans le milieu extérieur, persister plusieurs jours dans du lait même fermenté, plusieurs semaines dans des fromages, dans la crème glacée ou l'eau du robinet [17,43], plusieurs mois dans la viande congelée [42] ou le beurre [1] (tableau 4). La disparition de la bactérie dans le beurre, le yogourt ou les fromages est liée en partie à l'acidification du produit au cours de sa transformation ou de sa maturation [11].

Tableau 4 : Durée de survie des brucelles étudiées dans quelques produits laitiers (d'après [17])

Produit laitier	Espèce brucellienne	Température en °C	Durée de survie
Lait	<i>B. abortus</i>	71	5-15 secondes
	<i>B. abortus</i>	38	< 9 heures
	<i>B. abortus</i>	25-37	24 heures
	<i>B. abortus</i>	0	18 mois
Crème	<i>B. abortus</i>	4	6 semaines
	<i>B. melitensis</i>	4	4 semaines
Crème glacée	<i>B. abortus</i>	0	30 jours
Beurre	<i>B. abortus</i>	8	142 jours
Fromages			
• Feta	<i>B. melitensis</i>	-	4-16 jours
• Pecorino	<i>B. melitensis</i>	-	< 90 jours
• Roquefort	<i>B. abortus et melitensis</i>	-	20-60 jours
• Camembert	<i>B. abortus</i>	-	<21 jours
• Cheddar	<i>B. abortus</i>	-	6 mois
• Fromage blanc	<i>B. melitensis</i>	-	1-8 semaines
• Petit lait	<i>B. abortus</i>	5	> 6 jours

Les contaminations par inhalation se rencontrent le plus souvent en zone enzootique au contact direct des animaux, de la laine de mouton ou du fumier, mais peuvent survenir aussi accidentellement dans des laboratoires de biologie médicale [44]. La brucellose est l'infection bactérienne la plus fréquemment acquise dans les laboratoires [14]. Les contaminations au laboratoire surviennent le plus souvent lors de la manipulation d'une souche non encore identifiée (l'ouverture de la boîte crée un appel d'air et un aérosol de brucelles « sous » le nez du biologiste ou technicien de laboratoire, surtout si celui-ci tente d'identifier une odeur spécifique des cultures). Ces contaminations sont facilitées si la suspicion de brucellose n'a pas été évoquée, phénomène fréquent dans les zones indemnes où le nombre de médecins en exercice n'ayant jamais été confrontés à des cas de brucellose augmente rapidement [45]. Ces contaminations sont surtout rapportées dans les pays indemnes de brucellose ou proches du statut indemne.

Enfin, des modes de contamination plus anecdotiques ont été décrits, liés à des pratiques régionales telles que la consommation de foie cru en Erythrée [46], de fœtus de mouton en Equateur, le dépeçage de fœtus d'agneaux pour la production d'astrakan ou la section des cordons ombilicaux avec les dents [1]. Dans les pays où les vaccins vétérinaires sont autorisés, les vétérinaires et éleveurs peuvent aussi être contaminés par inoculation accidentelle de la souche vaccinale [47].

De rares cas de suspicion de transmission sexuelle ont été rapportés mais ces descriptions sont peu convaincantes, soit parce que les patients avaient été exposés à plusieurs sources possibles simultanément, soit parce que les autres modes d'infection n'avaient pas été recherchés ou exclus [48,49,50]. Il est admis que la transmission interhumaine de la brucellose, en particulier sexuelle, n'existe pas [14].

Les brucelles sont classées dans les agents possibles de bioterrorisme. L'utilisation d'aérosols de brucelles comme arme biologique a été envisagée, en particulier en raison de la très faible dose infectante (quelques bactéries) [28,51]. En France, dans le cadre du plan Biotox, tous les cas de brucellose doivent être signalés et investigués dès leur signalement, avant même la confirmation du diagnostic, pour éliminer l'hypothèse d'une utilisation malveillante.

- Clinique

La durée d'incubation de la brucellose est très variable : de deux semaines à trois mois en moyenne. Cependant, des durées plus longues ont été enregistrées : dans une série de 7 cas survenus à la suite d'une exposition simultanée et unique dans un laboratoire, les dates de début des signes des 7 patients s'échelonnaient sur plus de cinq mois [44].

Les infections brucelliques aiguës s'accompagnent souvent d'une fièvre classiquement qualifiée d'ondulante sudoro-algique, dont les suees nocturnes sont très abondantes et malodorantes (dite « odeur d'étable ») [9]. Cependant, la composante sudoro-algique est souvent absente et la fièvre non ondulante [52,53]. L'examen médical est peu spécifique : malaise, asthénie (« patraquerie brucellienne »), myalgies, arthralgies, céphalées, parfois adénopathies, hépato-splénomégalie, signes digestifs, perte de poids rapide et importante [14,54]. Dans de très rares cas, les symptômes généraux sont absents et la brucellose est diagnostiquée lors de l'exploration d'un signe isolé et très aspécifique [55].

Les complications sont fréquentes (environ 10 % des patients selon Thakur [11]) et consistent dans le passage d'une infection aiguë systémique à une infection focalisée. La complication la plus fréquente est l'infection articulaire qui peut survenir rapidement après l'épisode initial (articulations périphériques en général ou sacro-iliaques) ou plus tardivement. Les spondylodiscites en particulier peuvent se manifester plusieurs mois ou années après l'infection aiguë et être à l'origine de séquelles handicapantes. Ces arthrites brucelliques peuvent également se manifester sur des prothèses articulaires, particulièrement des prothèses de ligaments croisés ou de hanche [56].

Les complications urogénitales sont également fréquentes : orchi-épididymite chez l'homme, d'évolution en général favorable [57] et infections ovariennes chez la femme [48,58]. Aucun argument ne permet de dire que la brucellose est une cause d'avortement plus fréquente qu'une autre infection survenant lors de la grossesse. Cependant l'avortement brucellique a été particulièrement étudié chez la femme, en raison du caractère essentiellement abortif de l'infection chez l'animal. Dans une série de 92 cas de brucellose aiguë atteignant des femmes enceintes entre 1983 et 1995 en Arabie Saoudite, près de la moitié des infections s'est traduite par un avortement [59]. Si on considère la date des premiers signes de brucellose par rapport à la grossesse, 52 % des patientes infectées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ont présenté un avortement contre 62 % des patientes infectées au 2^e trimestre et 8 % des patientes infectées au dernier trimestre [59]. Parmi les 41 patientes qui ont reçu un traitement contre la brucellose au cours de leur grossesse, le devenir de l'enfant étaient connu pour 36 : 33 (92 %) ont accouché d'un enfant indemne et 3 (8 %) ont accouché prématurément. Deux des enfants nés prématurément sont décédés.

L'atteinte hépatique est fréquente mais les abcès, granulomes hépatiques et ictères sont rares [52]. Les complications plus rares font suite à l'infection diffuse ou focalisée du système nerveux central (SNC) [60,61], des valvules aortiques [53], des poumons [62], des reins [63], de la vésicule biliaire [64], des glandes mammaires [65]. Plusieurs complications ou sites de focalisation peuvent être présents simultanément [57].

La notion de brucellose chronique, mal définie, regroupe à la fois des patients dont l'épisode initial se prolonge réellement au-delà de plusieurs semaines en raison d'un traitement inadapté ou de l'absence de traitement, des cas dans lesquels une focalisation de l'infection, par exemple articulaire, prolonge immédiatement l'épisode systémique initial, et des vraies rechutes. La brucellose chronique est aussi définie de façon arbitraire par une évolution supérieure à un an. A ces situations s'ajoute des formes dites psycho-neurologiques, caractérisées par des symptômes chroniques de type fatigue ou dépression, sans signe objectif d'infection et ne répondant que très mal à une reprise du traitement antibiotique [14,54].

Des rechutes ou réactivations sont rencontrées dans 10 % des cas [9], en particulier lorsque le diagnostic étiologique n'a pas été établi lors de l'épisode initial ou que le patient n'a pas reçu d'emblée le traitement idoine [54]. La majorité survient au cours de la première année suivant l'épisode initial. Les rechutes peuvent se manifester cliniquement sous la forme d'une reprise de l'épisode systémique associant fièvre et signes non spécifiques ou sous la forme d'une focalisation de l'infection à distance (dans le temps) d'un épisode initial systémique. Une étude réalisée en Espagne sur 421 patients atteints de brucellose aiguë rapportait un ou plusieurs épisodes de rechute chez 86 cas (20 %) dont 81 % sont survenus dans les trois mois suivant la fin du traitement [66]. Les facteurs de risques indépendamment associés à une rechute dans cette cohorte de patients étaient « être hospitalisé précocement » (durée des symptômes inférieure à 10 jours avant l'hospitalisation) (OR = 1,9), « être un homme » (OR = 1,8), « avoir une hémoculture positive » (OR = 2,7), « recevoir un traitement jugé moins efficace » (monothérapie ou bi-thérapie incluant la rifampicine mais d'une durée inférieure aux recommandations OMS) (OR = 8,3) et « avoir une thrombopénie au moment du diagnostic » (OR = 1,7). Les résultats concernant la durée des symptômes avant la prise en charge et l'hémoculture ont été confirmés ultérieurement dans un travail de modélisation réalisé par une autre équipe [67]. Les brucelloses sont exceptionnellement à l'origine de décès : 0,6 % de létalité dans une série de 480 patients en Turquie [54]. La plupart des décès font suite à des endocardites brucelliques [11].

- Diagnostic

Le diagnostic de certitude de brucellose est obtenu uniquement par l'isolement de la bactérie à partir d'un échantillon biologique du patient [2]. Selon la forme clinique, l'isolement peut être obtenu à partir d'une hémoculture, d'une ponction articulaire, de liquide céphalorachidien (LCR), de moelle osseuse, de la mise en culture de matériel articulaire après exérèse ou de la ponction de n'importe quel organe siège d'une infection focalisée [54]. Lors de brucellose aiguë, la sensibilité du diagnostic par hémocultures est estimée à 80 %, contre seulement 50 % lors de forme subaiguë, et inférieure à 10 % dans les formes chroniques [28]. La plupart des tissus biologiques permettent d'isoler la bactérie en culture. Les placentas et fœtus font en général exception à cette règle, l'avortement faisant en général suite à une placentite majoritairement inflammatoire sans passage transplacentaire de bactéries [59]. Le diagnostic peut être réalisé par PCR. Sa spécificité est meilleure que les tests sérologiques en phase aiguë. En outre, elle apparaît plus sensible que la bactériologie conventionnelle sur la plupart des tissus [28]. Plusieurs laboratoires travaillent au développement de PCR en temps réel et de PCR multiplex associant brucellose, tularémie, fièvre Q, etc. dans le cadre de la lutte contre le bioterrorisme. Des travaux récents ont montré que la PCR en temps réel brucellose avait une sensibilité de 92 % et une spécificité de 96 % sur des formes aiguës et « actives » [68]. Des réactions faussement positives, par amplification croisée ou dues à des souillures en laboratoire, sont toujours possibles bien que plus rares qu'avec les tests sérologiques [28]. Cependant la spécificité dépend de la séquence génique ciblée, la PCR ciblant la séquence IS 711/6501 apparaissant comme la plus spécifique [69].

Diverses méthodes sont disponibles pour réaliser le diagnostic sérologique [51] : le test d'agglutination en tube (TAT) ou test de Wright (SAW), l'épreuve à l'antigène tamponné (EAT ou test au Rose Bengale (RB)), l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les techniques de type ELISA sont les plus fréquemment employées. Ces tests sont utilisables pour le diagnostic d'infections dues à toutes les espèces de brucelles sauf *B. canis* [23]. L'agglutination est de loin la technique la plus répandue. Très sensible mais peu spécifique, elle permet de réaliser le diagnostic très précocement (dès la 2^e semaine après l'infection [9] ou d'effectuer un dépistage dans l'entourage d'un cas confirmé en zone enzootique [70]). En zone de faible prévalence en revanche, sa valeur prédictive positive (VPP) est très faible et son utilisation seule ne permet pas de faire un diagnostic certain de brucellose. Dans ces situations de brucellose rare ou éliminée, et en l'absence d'isolement de la bactérie, certains auteurs recommandent de considérer un seuil de positivité en agglutination de 320 au lieu de 160 [9]. D'autres considèrent que même en présence d'un titre sérologique très élevé, seule la preuve d'une exposition à la bactérie, c'est-à-dire une enquête épidémiologique individuelle autour de chaque patient positif, permet de conclure au diagnostic de brucellose tant les réactions faussement positives sont majoritaires [1]. A l'inverse lors de focalisations tardives, des réactions faussement négatives peuvent aussi être rencontrées.

Le test du Rose Bengale, qualitatif uniquement, présente une spécificité et une sensibilité faibles et n'est pas considéré actuellement comme suffisant pour effectuer le diagnostic de brucellose, même en zone endémique [17]. L'IFI et le test ELISA sont plus sensibles et surtout plus spécifiques que l'agglutination mais l'utilisation de l'ELISA est limitée dans les zones de faible incidence (taille des plaques adaptée à des diagnostics plus nombreux) [17,28].

Aucune des techniques sérologiques disponibles n'est totalement satisfaisante, en raison de l'existence de réactions faussement positives qui existent quelle que soit la technique choisie. La bactérie le plus souvent responsable de réactions croisées lors de test sérologique est, comme chez l'animal, *Yersinia enterocolitica* O:9 [2,71]. Le diagnostic différentiel entre brucellose et yersiniose à *Y. enterocolitica* O:9 peut être facilité par la réalisation d'un test yersiniose ELISA utilisant des protéines YOP [18,72]. Ce test quoique très spécifique est rarement réalisé en routine car non nomenclaturé. Des réactions faussement positives aux tests sérologiques de brucellose sont aussi provoquées par *Francisella tularensis*, *E. coli* O116 et O157, *Vibrio cholerae* et les salmonelles du groupe D [2,9]. Chez l'homme, les affections auto-immunes (lupus, polyarthrites rhumatoïdes) sont également à l'origine de résultats sérologiques faussement positifs. Par ailleurs, il n'existe pas de corrélation nette entre le titre sérologique et l'évolution clinique, les anticorps persistant en général plusieurs mois après l'épisode clinique, y compris en cas d'administration d'un traitement efficace.

- Traitement

Le traitement recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) chez l'adulte lors de brucellose aiguë associe doxycycline et rifampicine 6 semaines ou doxycycline 6 semaines et streptomycine 3 semaines [51,73]. Des recommandations spécifiques ont été établies par l'Afssaps

dans le cadre du plan biotox pour les adultes, enfants et les femmes enceintes lors de forme aiguë [74], consistant en des associations rifampicine/doxycycline ou rifampicine/gentamicine ou encore rifampicine/triméthoprime-sulfaméthoxazole. Il n'existe pas de recommandation officielle pour les brucelloses chroniques.

Certains auteurs recommandent de traiter les personnes exposées (potentiellement contaminées, cas des laborantins ayant manipulé une souche de brucelles sans précaution par exemple) avec la même association d'antibiotiques mais pour une durée de 3 semaines [44].

Aucun vaccin humain contre la brucellose n'est actuellement disponible en Europe.

1.3.3. Epidémiologie de la brucellose humaine dans le monde

- Facteurs de risques

La brucellose humaine est une infection non transmissible de personne à personne mais qui possède cependant un fort potentiel épidémique en cas d'exposition d'une population à une source commune de bactéries : alimentaire, aérosols, produits d'avortements, etc [2]. Compte tenu de la variabilité de la durée d'incubation, la recherche de cas supplémentaires parmi les personnes ayant partagé l'exposition du cas est recommandée [70]. En outre, au cours d'une épidémie, plusieurs modes de contaminations peuvent être associés à partir de la même source [34].

Les facteurs de risques d'infection brucellique sont différents selon l'existence ou non d'une enzootie dans la région de diagnostic. Des études récentes sur les facteurs de risque de la brucellose humaine ont été réalisées dans des zones de forte incidence de brucellose animale. Ainsi, au Yémen, une étude cas-témoins a identifié comme facteurs de risque, lors de l'analyse univariée, l'activité professionnelle (fermier, berger, microbiologiste), la consommation de produits laitiers frais, un niveau d'étude bas et de faibles revenus dans le foyer [75]. L'auteur conclut à l'existence d'interactions et de facteurs de confusion entre ces facteurs de risque, les métiers de l'élevage étant souvent exercés par des populations peu scolarisées et à faibles revenus au Yémen. Une autre étude a montré en Inde une séroprévalence plus élevée chez les vétérinaires par rapport à une population d'étudiants universitaires [76]. Au Liban, lors d'une enquête de séroprévalence réalisée en 1994 dans une population professionnellement exposée, 50 % des vétérinaires étaient positifs contre 20 % des éleveurs et 0 % des personnels d'abattoir [77]. Enfin, en Erythrée, parmi des professionnels exposés, une enquête a montré l'influence du système d'élevage, avec une plus forte séroprévalence en élevage laitier, attribuée à une manipulation plus importante des bêtes (lors de la traite en particulier), et à une densité animale supérieure par rapport à un système agropastoral nomade [46]. Cette série d'études montre que l'importance relative des facteurs de risque varie d'une région à l'autre en fonction des habitudes culturelles [75] : consommation de lait cru en Irak, intervention lors des agnelages en Erythrée, élevage sans bâtiments dans le Péloponnèse [78], traite dans les systèmes d'élevage laitier péri-urbain, etc. Le maintien de l'épizootie et la contamination des éleveurs et vétérinaires sont favorisés par la rareté de l'eau qui en limite l'utilisation pour le lavage des mains lors de la traite ou des agnelages, et par la circulation non contrôlée des troupeaux à travers les frontières et leur mélange sur des aires de pâture ou des marchés [12]. Ces risques sont à considérer aussi lors de suspicion de brucellose en zone indemne chez des populations migrantes.

Dans les pays dits développés à plus faible incidence chez l'animal, l'exercice d'une profession des filières d'élevage (éleveurs, vétérinaire, boucher, ...) n'est plus un critère de suspicion de brucellose lors de maladie fébrile [79]. La brucellose en zone indemne ou proche de l'élimination totale de la maladie animale est une maladie à considérer chez les voyageurs : touristes ayant consommé des produits laitiers lors d'un voyage, ou personnes originaires d'une zone endémique qui se contaminent ou se re-contaminent à l'occasion d'une visite dans leur pays d'origine ou dans leur famille en zone endémique ou par consommation de produits crus contaminés originaires de ces zones, sur place ou importés illégalement pour la consommation personnelle [1,70]. Des contaminations de laboratoire se produisent régulièrement en pays de faible incidence, le plus souvent à partir de prélèvements de patients pour lesquels le diagnostic de brucellose n'a pas été évoqué en raison justement de la rareté de la maladie [44].

Les facteurs de risque de l'infection sont en permanente évolution en parallèle à l'évolution de la situation de la brucellose animale. L'exemple de la Californie est très illustratif avec le passage d'une maladie professionnelle des personnels d'abattoirs, éleveurs et vétérinaires jusqu'aux années 1970 à une maladie d'origine alimentaire dans les années 1990, atteignant préférentiellement la population hispanique (73 % des cas entre 1973 et 1992 et 77 % de 1992 à 2001) [26,80] et la mise en évidence

de facteurs de risque spécifiques à cette population tels que la consommation de produits laitiers au lait cru provenant ou consommés au Mexique [26].

Dans le cas particulier des infections à *B. suis*, des études ont montré que les facteurs de risque d'infection sont différents d'une zone à l'autre. Ainsi, aux USA et en Australie, la brucellose à *B. suis* biovar 1 et 3 est une maladie presque exclusivement professionnelle atteignant les professionnels de la filière porc. En Amérique Centrale ou du Sud en revanche, il s'agit d'une infection alimentaire liée à la consommation de lait cru de troupeaux bovins infectés par *B. suis* [1].

- Situation mondiale

La situation mondiale de la brucellose humaine peut donc être schématiquement scindée en deux groupes : les infections autochtones fréquentes des pays enzootiques, et les infections rares des voyageurs des pays indemnes de brucellose animale [44]. Ces deux situations se reflètent dans les incidences rapportées : moins de 100 cas par an aux USA depuis plus de 10 ans [14] soit une incidence annuelle de 0,036 cas /100 000 habitants et jusqu'à 200 cas /100 000 habitants aux Moyen-Orient [2]. Dans certains pays enzootiques, l'incidence rapportée est faible en raison de l'absence de systèmes de surveillance ou de leur insuffisance.

- Situation en France et modalité de surveillance

En France, l'incidence de la brucellose humaine suit la diminution de l'incidence animale depuis la mise en place des programmes de lutte à la fin des années 1960 (figure 4, cf. supra). La surveillance de la brucellose humaine en France repose sur la déclaration obligatoire (DO). Les cas de brucellose devant faire l'objet d'un signalement immédiat à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) sont définis par la présence de signes cliniques évocateurs de brucellose associés à un isolement de *Brucella* ou à un diagnostic sérologique (fiche de DO annexe 1). La surveillance par la DO seule est devenue insuffisante dans le contexte de diminution de l'incidence chez l'animal pour avoir une bonne connaissance de l'incidence réelle de la brucellose humaine et de l'origine de la contamination des cas à la veille de l'élimination de la maladie chez les animaux domestiques du territoire français. En effet, d'une part, il est vraisemblable que tous les vrais cas ne sont pas déclarés et que la DO de la brucellose n'est pas exhaustive. D'autre part, tous les cas déclarés ne sont pas de vrais cas. En effet, une proportion importante des cas notifiés est diagnostiquée sur une seule sérologie positive. En raison de la faible valeur prédictive positive des méthodes sérologiques utilisées, une partie des cas notifiés pourraient correspondre à des diagnostics de brucellose par excès.

Afin d'améliorer la qualité de la surveillance, un CNR des brucelles et un laboratoire associé ont été nommés en 2002 (coordonnées et formulaires de demande d'examen en annexe 2). L'une de leur mission est de contribuer à la surveillance de la brucellose en apportant leur expertise au diagnostic des cas (identification des souches, confirmation des tests sérologiques positifs) et en augmentant l'exhaustivité de la surveillance par l'identification de cas non déclarés.

L'origine suspectée de la contamination des cas, mentionnée dans la fiche de DO est déterminée par le médecin déclarant sans véritable enquête et parfois sans connaissance de la situation épidémiologique de la brucellose animale dans la région de résidence ou de vacances du patient. En France, parmi les 131 cas signalés par la DO entre 1998 et 2000, l'origine suspectée de l'infection était pour 60 % d'entre eux la consommation de fromage frais, la consommation de lait de brebis ou de chèvre pour 24 %, un travail exposé pour 15 %, le contact avec des animaux pour 15 %, la manipulation de fumier pour 12 %, mais pour 26 cas (20 %) l'origine était indéterminée [81]. Dans une étude rétrospective sur 59 cas de brucellose en Aquitaine, aucun facteur de risque n'était identifié pour 19 (32 %) d'entre eux [52].

Malgré l'incidence faible et décroissante chez l'animal et les programmes d'hygiène et de contrôle des aliments existants, un nombre stable de brucelloses humaines continuent à être déclaré. Dans ce contexte, se pose la question de la validité du diagnostic de brucellose chez ces patients et de l'origine des infections. Les données de la DO ne permettent pas actuellement de répondre à cette question. Une étude descriptive des infections humaines en France métropolitaine a donc été réalisée afin de mieux connaître leurs caractéristiques et leur origine. L'objectif de l'étude était de décrire les cas de brucellose humaine en termes épidémiologiques, démographiques, cliniques, sérologiques et microbiologiques, et en particulier de confirmer le diagnostic des patients notifiés et d'identifier la source potentielle de contamination.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Schéma et population d'étude

Il s'agissait d'une étude nationale descriptive de tous les cas de brucellose recensés en France métropolitaine du 1^{er} juin 2002 au 31 mai 2004 inclus. Une investigation était réalisée autour de chaque cas signalé pour confirmer le diagnostic de brucellose et lors de confirmation, décrire ses expositions à risque et rechercher individuellement l'origine de la contamination.

La population d'étude était composée par toutes les personnes résidant ou séjournant en France métropolitaine au cours de la période d'étude.

2.2. Définition de cas

Un cas était défini comme toute personne ayant consulté en France métropolitaine et présentant des signes cliniques évocateurs de brucellose entre le 01/06/2002 et le 31/05/2004 associés à :

• **Cas certain :**

1. isolement de *Brucella spp.* dans un prélèvement clinique, ou ;
2. augmentation du titre d'anticorps (x4 à au moins 15 jours d'intervalle entre les deux prélèvements) en agglutination ou par immunofluorescence, ou ;
3. séroconversion

▪ **Cas probable :**

une seule sérologie positive selon le seuil du laboratoire effecteur (après élimination des diagnostics différentiels, comme une yersiniose par exemple).

Les patients pour lesquels une notification était parvenue à l'InVS au cours de la période d'étude et ne répondant pas à la définition de cas certain ou probable étaient considérés comme des cas faussement positifs et désignés ci-après comme « faux cas ».

2.3. Recrutement des cas

Les cas étaient identifiés à partir de trois sources.

- Cas notifiés dans le cadre de la DO

Les fiches de DO sont transmises à l'InVS par les médecins inspecteurs de santé publique (MISP) dès leur réception dans les Ddass.

- Cas identifiés par le CNR des *Brucella* (Unité zoonoses bactériennes - Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)) ou le laboratoire associé au CNR (Laboratoire de bactériologie du CHU de Grenoble).

Ces cas sont notifiés par le CNR à l'InVS dès confirmation du diagnostic de brucellose.

- Cas notifiés par un réseau de 1 221 Laboratoires d'analyse biologique et médicale (LABM) privés et hospitaliers

Ces laboratoires avaient été recrutés pour l'étude par un courrier leur demandant leur accord de participation. Cette participation consistait à notifier chaque cas de brucellose diagnostiqué par l'envoi d'une fiche de signalement spécifique à l'étude à l'InVS et à adresser les souches isolées au CNR des *Brucella* pour confirmation du genre *Brucella* et identification de l'espèce ou le sérum du patient au laboratoire associé au CNR pour confirmation du diagnostic.

Les coordonnées des patients notifiés étaient obtenues auprès du médecin ayant effectué la DO pour les cas déclarés ou la prescription de diagnostic de brucellose pour les cas notifiés par les laboratoires ou du médecin traitant du cas. Ils étaient ensuite contactés par l'enquêteur de l'InVS qui les informait de l'étude et sollicitait leur collaboration.

Le diagnostic des cas identifiés sérologiquement était systématiquement validé auprès du médecin ayant pris en charge le cas en se basant sur des éléments cliniques et para-cliniques et en éliminant les diagnostics différentiels pouvant entraîner des sérologies faussement positives, en particulier les yersiniose, et lorsque c'était possible auprès du laboratoire associé au CNR en lui faisant parvenir un ou plusieurs sérums du patient.

2.4. Recueil des données

Le recueil de données était réalisé auprès des patients, des médecins et des biologistes par téléphone par des enquêteurs de l'InVS, à l'aide d'un questionnaire standardisé (annexe 3). Le questionnaire recueillait des informations socio-démographiques, cliniques et sur les expositions à risque. Deux types principaux d'exposition étaient explorés :

- animal : contact avec des animaux sensibles à l'infection en France ou hors de France ;
- alimentaire : consommation de produits laitiers non pasteurisés d'origine française, consommation de produits laitiers non pasteurisés d'origine non française, consommation de viande peu cuite, consommation de crudités en France ou hors de France.

Pour les expositions, le questionnaire portait sur les trois mois précédant la date d'apparition des premiers symptômes du cas. Les questionnaires et le mode de recueil ont été testés avant le début de l'étude.

Lorsqu'une exposition (professionnelle, alimentaire, animale) potentiellement à l'origine de la brucellose était identifiée lors de l'interrogatoire du cas, une investigation complémentaire était, si nécessaire, réalisée par la Direction départementale des services vétérinaires déterminée par l'exposition à explorer (par exemple, recherche de cas animaux de brucellose dans les élevages, recherche de contamination d'aliments par *Brucella*). Les services vétérinaires avaient été informés de cette étude par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) et leur collaboration sollicitée.

A l'issue du recueil de données et des éventuelles enquêtes complémentaires, les patients étaient classés en deux catégories :

- cas de brucellose certain ou probable,
- faux cas, avec le cas échuant un diagnostic alternatif confirmé.

2.5. Analyse des données

Les données étaient saisies et analysées sur le logiciel Epi-Info™. Les cas et les faux cas ont été décrits et comparés. La qualité de la surveillance réalisée via la DO a été évaluée par les délais de signalement et de transmission.

2.6. Ethique

Le protocole a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherches dans le domaine de la santé le 9 mai 2001 (dossier 0192) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) le 1^{er} juin 2001 (n° 901 115).

3. RESULTATS

3.1. Nombre de cas notifiés

Entre le 1^{er} juin 2002 et le 31 mai 2004, 105 cas de brucellose ont été notifiés à l'InVS. La plupart de ces 105 patients ont été signalés par plusieurs sources. Parmi ces 105 patients signalés, 7 ont été exclus car impossibles à documenter. L'étude porte donc sur 98 patients notifiés, dont 72 (73,5 %) étaient des cas de brucellose et 26 (26,5 %) ont été considérés comme des faux cas. Pour 67 patients (69 %), le premier signalement était une fiche de DO ; pour 23 (24 %), il s'agissait d'un signalement du CNR et pour 8 patients (8 %), la première notification était la fiche spécifique de l'enquête envoyée par les laboratoires.

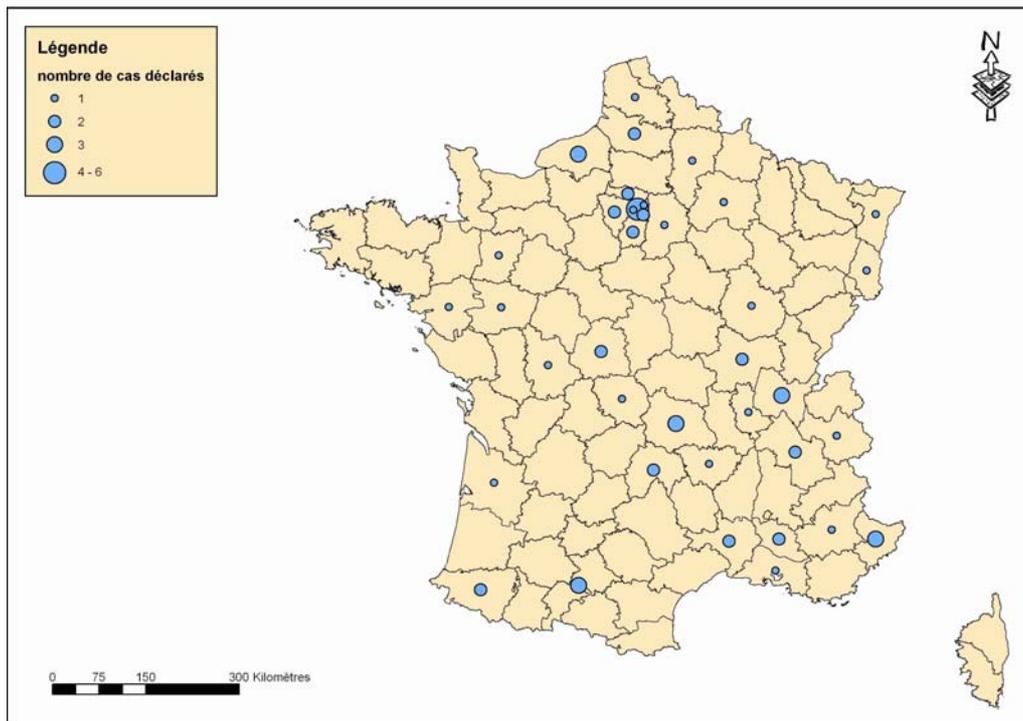
3.2. Description des 72 cas de brucellose

3.2.1. Caractéristiques démographiques des cas

Au cours des 24 mois d'étude, 72 cas de brucellose ont été validés, soit une incidence annuelle de 0,05 cas/ 100 000 habitants. Parmi les 72 cas, 50 (69 %) étaient des cas certains et 22 (31 %) étaient des cas probables.

Soixante six cas habitaient dans 39 départements métropolitains différents et 6 (8 %) n'avaient pas de résidence principale en France (figure 5).

Figure 5 : distribution géographique des cas de brucellose par département de résidence, France 01/06/2002 – 31/05/2004

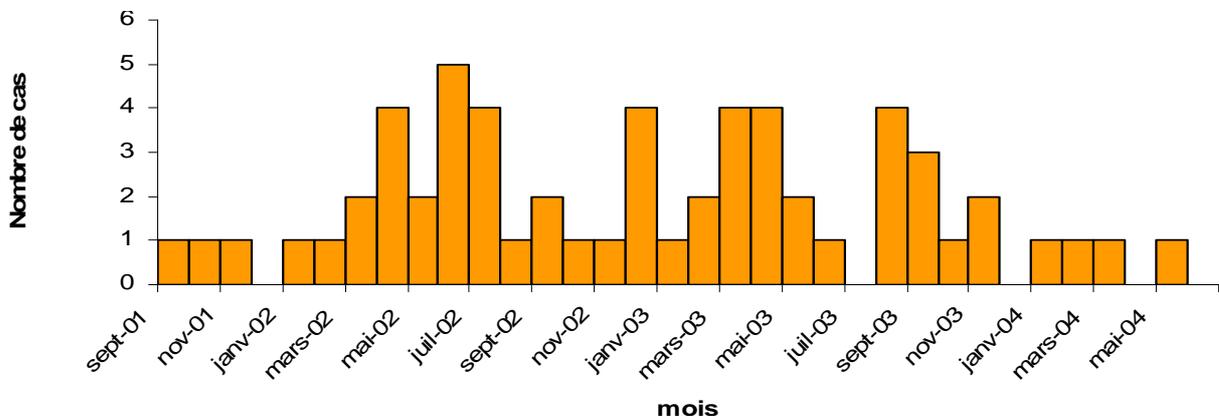


Quarante neuf cas (68 %) étaient des hommes (sexe ratio H/F = 2,1). Les cas étaient âgés de 6 à 77 ans (moyenne et médiane 44 ans). Aucune différence significative n'existait entre cas certains et probables en ce qui concerne le sexe et l'âge. L'âge moyen n'était pas différent chez les hommes et les femmes ($p=0,87$).

3.2.2 Description clinique des cas

Les dates de début des signes s'échelonnaient de septembre 2001 à mai 2004 (figure 6).

Figure 6 : Distribution des cas de brucellose par date des premiers signes de l'épisode clinique ayant abouti au diagnostic, France, cas déclarés de juin 2002 à mai 2004



Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les cas étaient la fièvre (75 %), les myalgies (65 %), les sueées nocturnes (61 %) et l'asthénie (53 %) (tableau 5). Soixante cinq cas (90 %) ont été hospitalisés, parmi lesquels 50 (77 %) étaient des cas certains et 15 (23 %) des cas probables.

Parmi les 72 cas de brucellose, 55 (76 %) présentaient une brucellose aiguë, 13 patients (18 %) une brucellose chronique, et la nature ancienne ou récente de l'infection ne pouvait pas être estimée pour 3 cas (6 %). Les brucelloses aiguës et chroniques différaient par la fréquence de la fièvre ($p = 0,001$), des suees nocturnes ($p = 0,01$) et l'existence d'un foyer infectieux constitué ($p = 7.10^{-5}$) (tableau 5). Les cas de brucellose aigus et chroniques ne différaient ni par la fréquence d'hospitalisation (OR = 0,83 [0,00 – 8,83] ; $p = 1$), ni par leur âge ($p = 0,11$), ni par leur sexe (OR = 0,72 [0,17 – 3,03], $p = 0,74$).

Tableau 5 : Fréquence des symptômes des cas de brucellose, pour l'ensemble et selon la forme, et comparaison des fréquences des symptômes par forme clinique, en France de juin 2002 à juin 2004

Symptômes	Tous (N= 72) Nbe (%)	Formes aiguës (N = 55) Nbe (%)	Formes chroniques (N = 13) Nbe (%)	Aiguës vs chroniques p
Fièvre	54 (75 %)	48 (87 %)	5 (38 %)	10^{-3}
Myalgies	47 (65 %)	36 (65 %)	10 (77 %)	0,10
Suees nocturnes	44 (61 %)	39 (70 %)	4 (31 %)	0,01
Asthénie	38 (53 %)	32 (58 %)	5 (38 %)	0,30
Anorexie	27 (37 %)	22 (40 %)	2 (15 %)	0,08
Focalisation de l'infection	23 (32 %)	12 (22 %)	11 (85 %)	7.10^{-5}
Amaigrissement	21 (29 %)	19 (35 %)	2 (15 %)	0,29
Dépression	7 (10 %)	5 (9 %)	2 (15 %)	0,30
Adénopathie	5 (9 %)	5 (9 %)	0 (0 %)	0,57
Hépatosplénomégalie	2 (4 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	1

Une complication de l'infection brucellique sous forme de focalisation était rapportée pour 23 patients (32 %). Plusieurs patients ont rapporté plusieurs sites de focalisation. La distribution des sites de focalisation est rapportée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Distribution anatomique des foyers infectieux des cas de brucelloses déclarés en France de juin 2002 à juin 2004.

Site de focalisation	Nombre de patients (n = 72)	%
Articulation	19	26,4 %
- genou	7	
- coude	1	
- tarse	1	
- espace intervertébral	8	
- jonction sacro-iliaque	2	
- non précisé	1	
Urogénital	4	5,6 %
- orchite	2	
- orchi-épididymite	1	
- avortement	1	
Cœur	2	2,8 %
SNC	1	1,4 %
Foie	1	1,4 %

Deux patients ont présenté simultanément une atteinte de deux articulations (arthrite du genou et spondylodiscite pour l'un, arthrite des 2 genoux pour l'autre). Parmi les patients ayant présenté une arthrite du genou, 2 avaient une infection d'une prothèse de ligament croisé antérieur (LCA).

3.2.3 Description du diagnostic de brucellose des cas

Chaque cas de brucellose a été confirmé à partir de 1 ou plusieurs tests diagnostiques. Les tests réalisés étaient des isolements ou des réactions sérologiques. Aucun cas n'a été diagnostiqué par PCR. Le délai médian entre l'apparition des signes cliniques et la confirmation biologique, connu pour 60 cas était de 29 jours (moyenne 84 jours, minimum 1 jour, maximum 836 jours). Ce délai était significativement plus long pour les formes chroniques que pour les formes aiguës ($p = 7.10^{-4}$).

- Isolement bactérien

Un isolement bactérien a été obtenu pour 49 cas (65 %) ; 36 patients (73 %) présentaient une brucellose aiguë et 12 (24 %) une forme chronique. Pour un patient, le caractère aigu ou chronique de l'infection n'a pas pu être déterminé.

Pour 8 patients (17 %), la bactérie a pu être isolée à partir de deux sites, et pour les 41 autres à partir d'un seul site. Lorsque la bactérie était isolée d'un seul site, il s'agissait d'une hémoculture pour 36 cas (90 %), d'un genou pour 2 cas (5 %), d'une ponction de disque intervertébral pour 2 cas (5 %) et le site n'était pas connu pour 1 cas.

Parmi les 8 cas pour lesquels il existait deux sites d'isolement, l'isolement a été obtenu à partir des deux genoux (avec prothèse de LCA bilatérale) pour un cas. Pour les 7 autres cas, le premier isolement provenait d'une hémoculture et le second provenait d'un genou (2 cas), d'un disque intervertébral (2 cas), d'un coude (1 cas), d'un anévrisme (1 cas) et n'était pas renseigné pour le dernier cas.

L'espèce brucellienne a été identifiée pour les souches isolées chez 47 patients : 42 appartenaient à l'espèce *B. melitensis* (86 %) dont la majorité était du biovar 3. Aucun patient n'était porteur de deux souches différentes.

Tableau 7 : Espèces et biovar isolés chez les cas de brucellose, France, juin 2002 – juin 2004

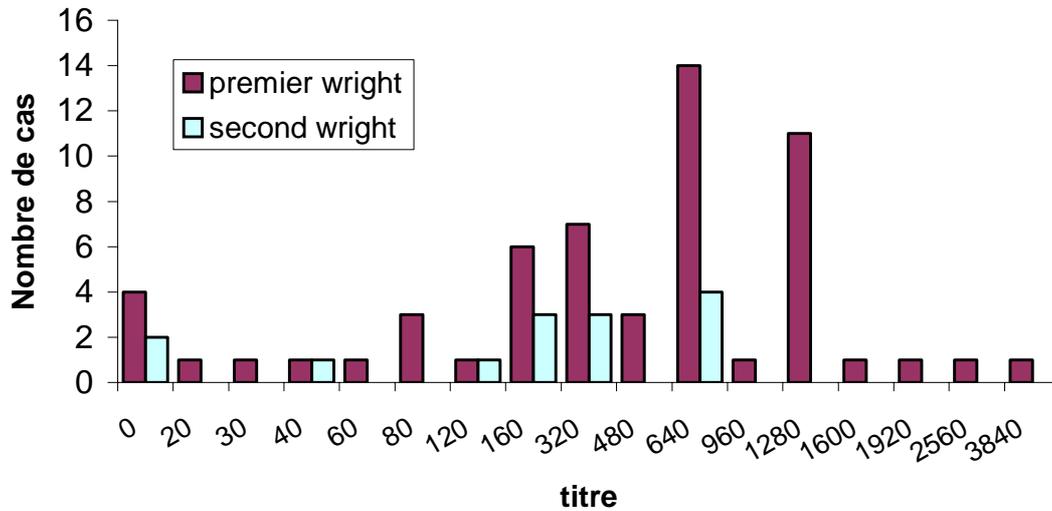
Genre, Espèce, biovar	Nombre de patients	%
<i>Brucella</i> sp.	2	4 %
<i>Brucella abortus</i>	4	8 %
- <i>B. abortus</i> biovar 1	2	
- <i>B. abortus</i> biovar 3	2	
<i>Brucella melitensis</i>	42	86 %
- <i>B. melitensis</i> non typées	3	
- <i>B. melitensis</i> biovar 1	7	14 %
- <i>B. melitensis</i> biovar 2	2	
- <i>B. melitensis</i> biovar 3	30	61 %
<i>Brucella suis</i>	1	
- <i>B suis</i> biovar 2	1	2 %
Total	49	100 %

- Séro-agglutination de Wright

Une SAW a été réalisée pour 61 des 72 cas (85 %) sur un premier sérum et pour 16 d'entre eux sur un second sérum. Sur le 1^{er} sérum, 54 (89 %) des 61 patients avaient des anticorps détectables dont les titres s'échelonnaient de 20 à 3 840 (figure 7). Pour 47 des 61 cas (77 %), ce premier titre était supérieur ou égal à 160. Sur le second sérum, 14 des 16 patients testés (88 %) avaient des anticorps détectables dont les titres s'échelonnaient entre 40 et 640 (figure 7). Pour 11 d'entre eux (68 %), le titre était supérieur ou égal à 160. Le délai médian entre les deux tests était de 33 jours (min 9 jours, max 172 jours, moyenne 60 jours).

Au bilan, une séroconversion a été mise en évidence par SAW pour 5 patients, et un titre unique élevé (positif selon le seuil du laboratoire effecteur) pour 55 patients. Aucun patient n'a présenté de multiplication de son titre d'anticorps par 4 dans un délai de 15 jours au moins.

Figure 7 : Distribution des titres sérologiques obtenus par SAW sur les 1^{er} et 2nd sérums des cas de brucellose, France, juin 2002-juin 2004



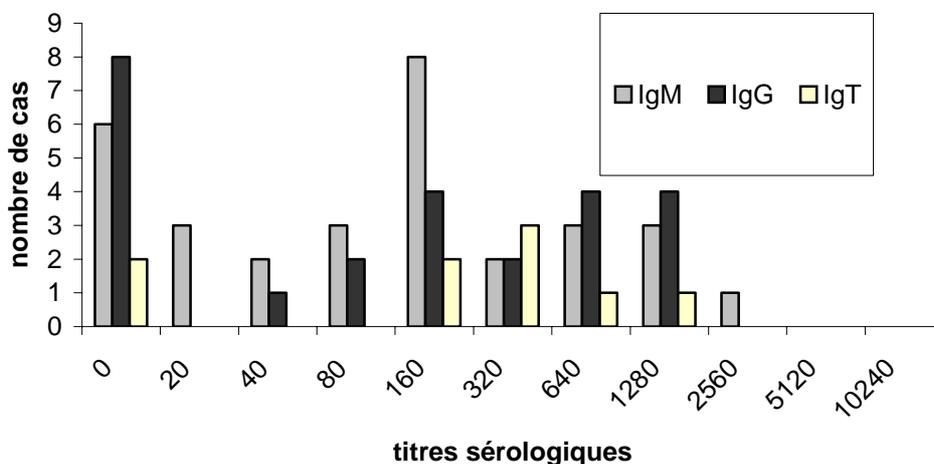
- Test au Rose Bengale

Un test au RB a été effectué pour 57 cas de brucellose (79 %) sur un 1^{er} sérum. Le test était positif pour 51 d'entre eux (89 %). Pour 11 cas, un test au RB a été réalisé aussi sur un second sérum avec un résultat positif pour 9 d'entre eux. Parmi les 9 patients positifs lors du second test au RB, 4 seulement étaient positifs pour le premier. Pour 2 patients en revanche, le test au RB est devenu négatif entre le premier et le second test. Le délai entre les tests de ces 2 cas était respectivement de 28 et 117 jours.

- Immunofluorescence indirecte

Une IFI a été réalisée sur un 1^{er} sérum pour 33 cas (46 %) et sur un second sérum pour 7 d'entre eux. Sur le 1^{er} sérum, 25 des 33 patients avaient des IgM détectables dont 20 (60 % des 33 testés) avec un titre supérieur ou égal à 80 (positif), et 17 avaient des IgG détectables dont 16 (48 %) avec un titre supérieur ou égal à 80. Sept des 33 patients avaient un titre en Ig totales supérieur ou égal à 80 (figure 8). Quatre patients ont présenté une séroconversion en IFI.

Figure 8 : Distribution des titres sérologiques obtenus en IFI sur le 1^{er} sérum des 33 cas de brucellose testés, France, juin 2002 – juin 2004



- Sérologie *Yersinia enterocolitica* O:9

Vingt et un cas sur les 72 (29 %) ont été testés par ELISA vis-à-vis de *Yersinia enterocolitica* O:9. Parmi eux, 15 (71 %) avaient un résultat positif avec des titres s'échelonnant de 100 à 6 400. Le diagnostic de brucellose avait été établi par isolement bactérien pour 11 (73 %) de ces 15 patients (cas certains) et pour les 4 autres, le diagnostic de brucellose a été établi sur un titre sérologique élevé unique (cas probables).

Ces 4 cas probables présentaient les caractéristiques suivantes :

- Un patient était une jeune femme ayant présenté un avortement spontané au décours d'un épisode fébrile. Elle était originaire d'un pays où la brucellose est enzootique et où elle avait eu des contacts directs avec un élevage familial de chèvres quelques mois avant sa grossesse. Son titre sérologique vis-à-vis de la brucellose était de 1 280 en IFI brucellose, de 480 en SAW et de 200 vis-à-vis de *Yersinia*.
- Un patient était un employé du secteur agricole ayant présenté un syndrome fébrile non spécifique. Son titre en SAW était de 1280, et son titre vis-à-vis de *Yersinia* était de 640. L'origine précise de sa contamination n'a pas pu être établie (expositions multiples).
- Un patient a présenté un syndrome fébrile non spécifique avec un titre en SAW de 40 puis de 160 et un titre unique de 800 vis-à-vis de *Yersinia*. Le diagnostic de cas probable de brucellose a été retenu en raison de l'absence de symptômes digestifs évocateurs de yersiniose et en raison d'un séjour en zone rurale en Andorre dans les trois mois précédant les signes, au cours duquel le patient avait consommé de nombreux produits au lait cru.
- Le 4^e patient et son médecin ont refusé d'être interrogés et aucun élément n'est disponible ni sur la clinique ni sur les expositions précises de ce patient. Il s'agissait d'une personne sans domicile fixe se déplaçant sur des distances importantes dans toute l'Europe. Son titre sérologique vis-à-vis de *Yersinia* était de 800 et son titre vis-à-vis de la brucellose était de 1 280 en SAW sur le même sérum.

- Bilan des diagnostics

Au bilan, parmi les 50 cas de brucellose certains,

- 43 ont été diagnostiqués par isolement bactérien seulement ;
- 2 cas par isolement et séroconversion en SAW et séroconversion en IFI ;
- 2 cas par isolement et séroconversion en SAW ;
- 2 cas par isolement et séroconversion en IFI ;
- 1 cas par séroconversion en SAW.

Parmi les 22 cas de brucellose probables, tous ont été diagnostiqués par la mise en évidence d'un titre élevé unique d'anticorps par un ou plusieurs tests (tableau 8).

Tableau 8 : Diagnostic des cas probables de brucellose, France juin 2002 – juin 2004

Nature du ou des tests	Nombre de cas	%
SAW	8	36 %
SAW + IgM IFI	4	18 %
SAW + IgM IFI + IgT IFI	3	14 %
SAW + IgG IFI	2	9 %
IgM IFI	2	9 %
IgM IFI + IgG IFI	1	4,5 %
SAW + IgM IFI + IgG IFI	1	4,5 %
SAW + IgT IFI	1	4,5 %
Total	22	100 %

3.2.4 Description des expositions rapportées par les cas

Les expositions à risque explorées concernaient principalement la consommation de produits au lait cru et le contact avec des animaux réservoirs, en France ou en zone enzootique.

Les expositions rapportées par les cas, en fonction de leur statut sont listées dans le tableau 9. Les expositions les plus fréquemment rapportées par les cas étaient la consommation de lait cru ou de produits au lait cru fabriqués en zone d'enzootie (39 %), et le contact avec des animaux en zone enzootique (24 %). Si on considère les cas certains seulement, 56 % ont consommé du lait cru en zone enzootique et 30 % ont eu un contact avec des animaux en zone enzootique.

L'exposition professionnelle à des animaux est rapportée de manière très marginale par les cas (11 % en France, 4 % à l'étranger). En effet, huit cas au total rapportaient une exposition professionnelle à des animaux dont 1 vétérinaire (infection aiguë), 1 directeur de laiterie (infection aiguë mais sans lien avec sa laiterie, cf. infra), 1 assistante vétérinaire (infection chronique), 4 éleveurs (2 infections aiguës et 2 chroniques) et 1 vendeur de machines agricoles (infection chronique).

Parmi les 14 patients rapportant la consommation de produits au lait cru fabriqué en France, 10 avaient consommé un produit à base de lait cru de chèvre et 4 de lait cru de brebis.

Parmi les 28 patients rapportant la consommation de produits au lait cru fabriqué hors de France, 10 avaient consommé un produit à base de lait cru de chèvre, 7 de lait cru de brebis, 3 de lait cru de vache, 1 de lait cru de chamelle et 1 de lait cru de zébu. La nature du produit laitier n'était pas connue pour 8 patients.

Parmi les expositions inhabituelles rapportées, un cas s'est infecté lors d'un voyage en Tanzanie en « aidant une chèvre à mettre bas » dans la savane sans aucune protection (ni aucune expérience de cette pratique). Un patient, dont l'origine précise de la contamination a été impossible à retrouver, était membre de nombreux jurys de dégustation de fromages au lait cru d'origines française et étrangère et avait donc de nombreuses expositions potentiellement à risque. Un cas travaillait dans un laboratoire et s'était contaminé en manipulant les prélèvements d'un autre cas inclus dans l'étude. Enfin, un cas avait voyagé en zone endémique et enzootique dans des conditions difficiles et avait dormi à plusieurs reprises enroulé dans des peaux de moutons non tannées.

L'origine géographique de la contamination a pu être établie pour 60 patients sur 72 (84 %) (tableau 10). Parmi les 12 cas dont l'origine de l'infection n'était pas connue, 2 (17 %) étaient des cas certains et 10 (84 %) des cas probables. Plus de la moitié des cas étaient importés, et, si on considère seulement les cas certains, la très grande majorité (86 %) étaient importés. Les cas certains étaient très significativement plus souvent importés que les cas probables ($p=2.10^{-8}$).

Le tableau 11 et la figure 9 présentent le nombre de cas par pays de contamination. La plupart des cas probables sont autochtones (41 %) ou ont un lieu de contamination non déterminé (45 %).

Trente huit cas sur 72 (53 %) dont 37 cas certains s'étaient contaminés dans un pays du pourtour méditerranéen.

Tableau 9 : Expositions rapportées par les cas de brucellose, France juin 2002 - juin 2004

Expositions rapportées	Nb de cas (%) N = 72	Nb de cas certains (%) N = 50	Nb de cas probables (%) N = 22
Contact avec des animaux en France	14 (19 %)	6 (12 %)	8 (36 %)
Contact avec des animaux en zone enzootique	17 (24 %)	15 (30 %)	2 (9 %)
Contact professionnel avec des animaux en France	8 (11 %)	4 (8 %)	4 (18 %)
Contact professionnel avec des animaux en zone enzootique	3 (4 %)	2 (4 %)	1 (5 %)
Consommation de produits au lait cru fabriqués en France	14 (19 %)	3 (6 %)	10 (46 %)
Consommation de produits au lait cru fabriqués en zone enzootique	28 (39 %)	28 (56 %)	0 (0 %)

Tableau 10 : Origine géographique de la contamination des cas de brucellose, France juin 2002- juin 2004

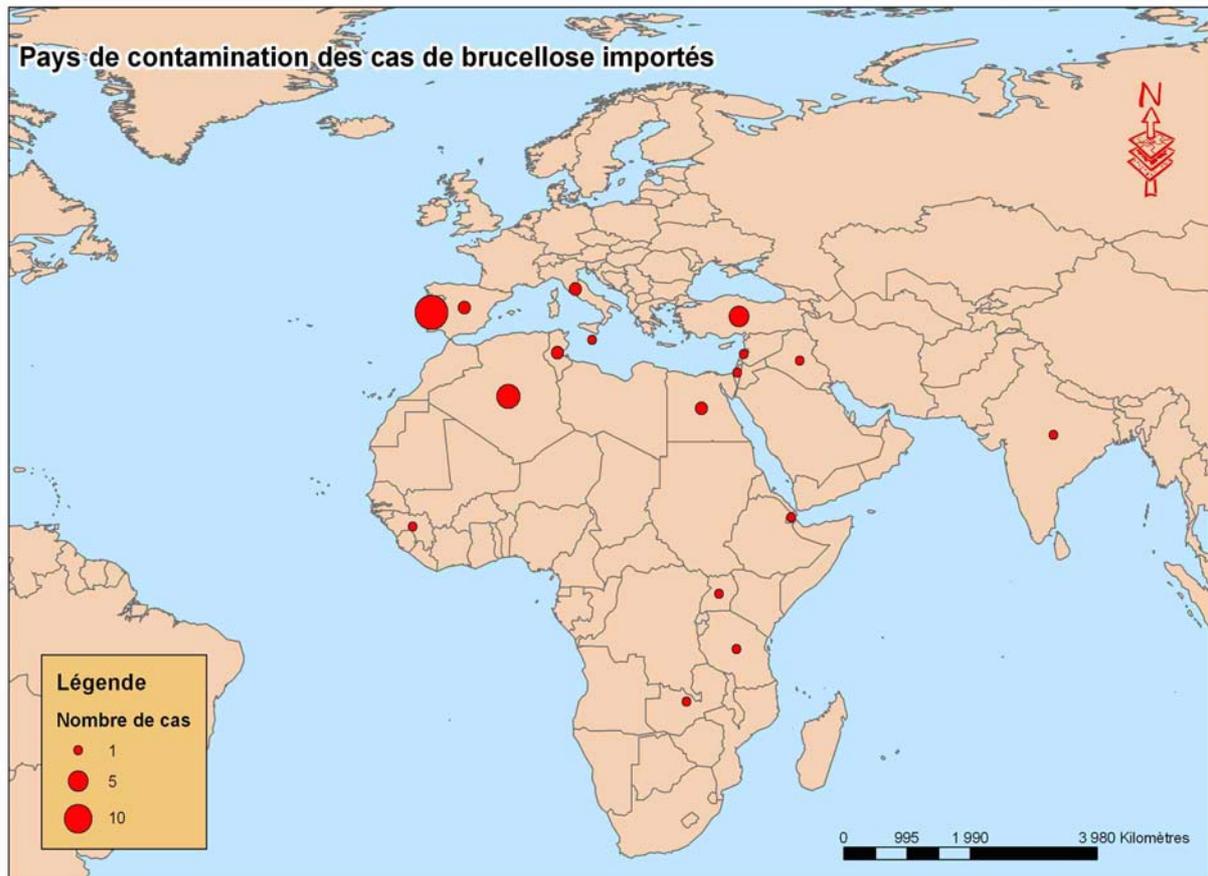
Origine géographique de l'infection	Nb total de cas (%) N = 72	Nb de cas certains (%) N = 50	Nb de cas probables (%) N = 22	Certains vs probables p
Cas autochtone	14 (19 %)	5 (10 %)	9 (41 %)	0,07
Cas importé	46 (64 %)	43 (86 %)	3 (14 %)	2.10 ⁻⁸
Origine de la contamination non retrouvée	12 (17 %)	2 (4 %)	10 (46 %)	5.10 ⁻⁵

Tableau 11 : Distribution géographique des cas par pays de probable contamination, cas de brucellose déclarés en France entre juin 2002 et juin 2004

Pays de contamination	Nombre de cas (%) N = 72	Nombre de cas certains (%) N = 50	Nombre de cas probables (%) N = 22
France	14 (19 %)	5 (10 %)	9 (41 %)
Portugal	14 (19 %)	14 (28 %)	0 (0 %)
Algérie	7 (10 %)	7 (14 %)	0 (0 %)
Turquie	6 (8 %)	6 (12 %)	0 (0 %)
Egypte	2 (3 %)	2 (4 %)	0 (0 %)
Espagne	2 (3 %)	2 (4 %)	0 (0 %)
Italie	2 (3 %)	2 (4 %)	0 (0 %)
Tunisie	2 (3 %)	2 (4 %)	0 (0 %)
Djibouti	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Guinée Conakry	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Inde	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Irak	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Italie /Israël *	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Liban	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Malte	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Mauritanie /Sénégal *	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Ouganda	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Tanzanie	1 (1,5 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
Zambie	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Indéterminé	12 (17 %)	2 (4 %)	10 (45 %)

* Deux patients ont séjourné dans deux pays d'enzootie différents au cours des trois mois précédant le début de leurs signes cliniques et ont été exposés à des facteurs de risque potentiels dans les deux pays.

Figure 9 : Pays de contamination des cas de brucellose importés et signalés en France de juin 2002 - juin 2004



3.2.5 Les cas groupés

Pour 2 cas certains, mari et femme, une unique exposition à risque a été retrouvée sous la forme de la consommation d'une mozzarella de bufflonne en Sicile. Les deux patients ont consommé simultanément un morceau du même fromage, mais leurs délais d'incubation respectifs étaient de 2 et 5 mois. En outre, le premier des 2 cas a présenté un œdème pharyngé et une endocardite. Leurs deux cousins qui avaient consommé le même fromage n'ont présenté aucun symptôme.

Deux cas ont été identifiés en relation avec un même troupeau de vaches limousines. Il s'agissait de l'ouvrier agricole et du vétérinaire de l'élevage. L'infection par *B. melitensis* (habituellement rencontrées chez des petits ruminants) a été diagnostiquée dans le troupeau au retour d'une transhumance transfrontalière au cours de laquelle des troupeaux de plusieurs espèces et « nationalités » ont été mélangés. Les deux cas sont apparus dans les 2 mois suivant le diagnostic du troupeau et la souche isolée de l'hémoculture d'un des deux cas était semblable à celle du troupeau. L'éleveur, sa famille et les autres intervenants de l'élevage n'ont présenté aucun symptôme. Le troupeau a été abattu.

Un cas est survenu chez une technicienne de laboratoire 59 jours après qu'elle ait mis en culture le sang d'un autre patient inclus dans cette étude. L'enquête a permis d'identifier 8 autres techniciens ayant manipulé sans précaution les prélèvements du patient index. Tous ont été traités de manière préventive, aucun n'a présenté de symptôme. L'existence d'une séroconversion parmi ces exposés asymptomatiques n'est pas connue.

Un diagnostic de brucellose a été établi chez une étudiante séjournant en Espagne dans le cadre d'un programme étudiant européen. Cette jeune femme faisait de l'élevage de chèvre amateur en Espagne durant ses loisirs. Son compagnon, étudiant espagnol, a fait l'objet d'un diagnostic de brucellose en Espagne.

3.2.6 Quelques cas particuliers

Une patiente signalée durant l'étude avait déjà été diagnostiquée comme cas de brucellose par hémoculture un an plus tôt. La patiente avait alors été traitée 6 semaines par une association de doxycycline et rifampicine qui avait abouti à la régression des symptômes généraux. La souche isolée d'une hémoculture lors de son inclusion dans l'étude était identique à celle isolée un an plus tôt. Lors de la récurrence, la patiente présentait en outre une spondylodiscite (non prélevée).

Chez un patient, une souche de *B. suis* biovar 2 a été isolée d'une hémoculture [24]. Ce biovar est réputé peu pathogène pour l'Homme [22] et seuls 2 cas humains avaient été identifiés avant celui-ci, l'un en Chine et l'autre en France [82,83]. Le patient inclus ici était atteint d'un diabète et d'une silicose (20 %). Il s'agissait d'un chasseur de sangliers, qui était chargé de l'éviscération de l'ensemble des sangliers chassés dans sa fédération locale, soit une centaine d'animaux annuellement. Un des chasseurs de sa fédération, qui l'aidait lors des dépeçages, avait des anticorps décelables mais n'a présenté aucun symptôme.

Un cas a présenté une brucellose avec des symptômes généraux suraigus et une hémoculture positive 3 jours après avoir subi une transfusion. Les tests effectués *a posteriori* ont montré que le donneur était négatif et que le patient présentait des anticorps détectables avant la transfusion. Il s'agissait d'un ressortissant d'un pays enzootique, gros consommateur de produits laitiers au lait cru dans son pays de résidence.

Une souche de *B. abortus* biovar 3 a été isolée d'une arthrite chez un patient qui n'avait jamais eu de diagnostic de brucellose avant cet épisode et n'avait jamais rapporté de signes compatibles avec une brucellose. Ce patient était éleveur de bovins dans la Mayenne, où les derniers foyers de *B. abortus* biovar 3 ont été identifiés et éradiqués en 1995, laissant supposer une infection ancienne latente. Aucun facteur susceptible d'expliquer l'expression clinique soudaine de l'infection n'a pu être retrouvé.

Un cas de brucellose était un patient en attente de transplantation hépatique en raison d'une cirrhose. Il avait fait l'objet d'un premier diagnostic début 2002 au retour d'un voyage au Portugal et cet épisode initial avait alors été traité (nature et durée non connues). Durant l'étude, deux épisodes cliniques aigus, avec une hémoculture positive à chaque fois, ont été signalés pour ce patient. Ces épisodes aigus correspondaient à la mise en place du traitement immunosuppresseur en vue de la transplantation et ont conduit à chaque fois à différer celle-ci.

Un patient originaire d'Egypte avait déjà fait l'objet d'un diagnostic de brucellose 2 ans avant son inclusion dans l'étude et avait été traité en Egypte (nature et durée inconnues). Au moment de son inclusion, il présentait des symptômes généraux de ré-apparition récente et 2 spondylodiscites simultanées (T7-T8 et L1-L2).

Un cas était une assistante vétérinaire chez laquelle un diagnostic de brucellose avait été établi 12 ans avant cette étude. Elle exerçait depuis auprès d'un vétérinaire ne soignant que des animaux de compagnie dans un département indemne et n'avait eu aucune autre exposition à risque. Elle avait été opérée d'une rupture de LCA traumatique en 1999 et se plaignait depuis l'intervention d'une gonalgie ne rétrocedant pas aux anti-inflammatoires. En 2004, face à l'aggravation de sa gonalgie, le matériel prothétique a été retiré et sa mise en culture a permis l'isolement de *B. melitensis* biovar 3.

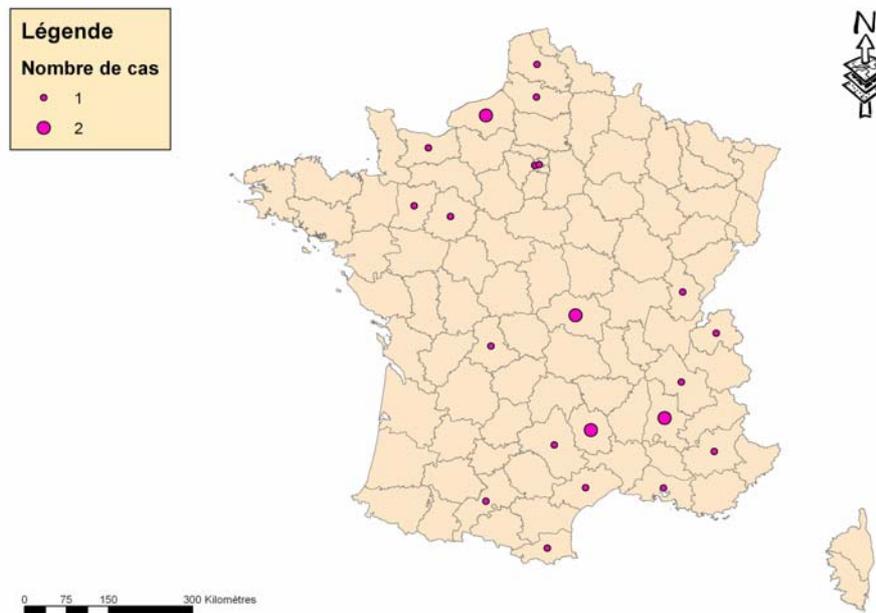
Un éleveur de vaches de race montbéliarde a présenté une brucellose non focalisée fin 2003. Une primo-infection avait été diagnostiquée en 1976 lors d'un stage dans un élevage d'une autre région. Son troupeau personnel a été testé en 2003 à la suite de son diagnostic et était indemne de brucellose.

3.3. Description des faux cas

3.3.1. Caractéristiques démographiques des faux cas

Au cours des 24 mois d'étude, 26 faux cas ont été notifiés. Tous résidaient en France métropolitaine dans 22 départements différents (figure 10).

Figure 10 : distribution géographique des faux cas par département de résidence, France, juin 2002 – juin 2004



Quinze faux cas (58 %) étaient des hommes (sexe ratio H/F = 1,4). Les faux cas étaient âgés de 18 à 57 ans (moyenne 45 ans et médiane 48 ans).

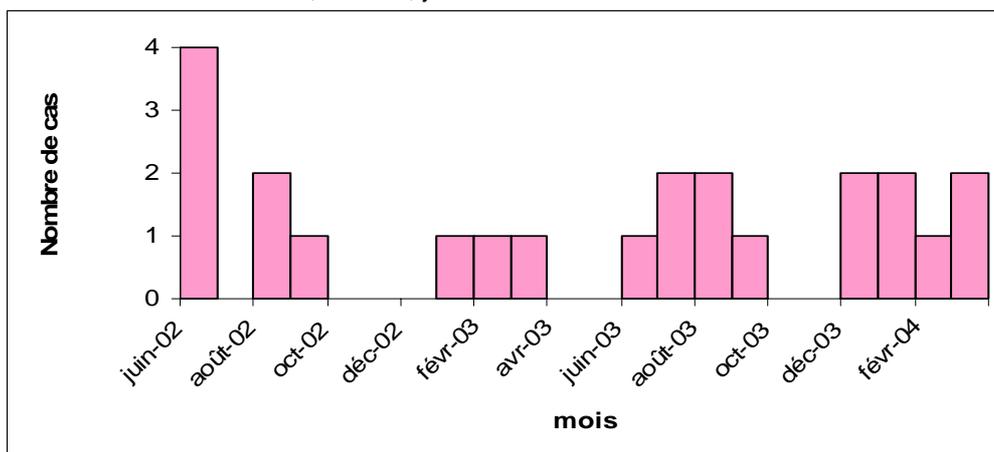
Dix neuf faux cas (73 %) ont été signalés par la DO et 3 (14 %) par les laboratoires du réseau.

3.3.2 Description clinique des faux cas

Les éléments cliniques des faux cas ont été recueillis à l'aide des questionnaires destinés aux cas de brucellose (interrogatoire réalisé avant le classement en faux cas).

Les dates de début des signes des 26 faux cas s'échelonnaient de juin 2002 à mars 2004 (figure 11). Le délai moyen et médian entre le début des signes cliniques et la date du diagnostic erroné était connu pour 20 faux cas et était de 12 jours (min 0 jour, max 33 jours).

Figure 11 : Distribution des faux cas par date des premiers signes de l'épisode clinique ayant abouti au diagnostic erroné de brucellose, France, juin 2002 - mai 2004



Les symptômes évocateurs de brucellose les plus fréquemment rapportés par les faux cas étaient la fièvre (62 %), l'asthénie (58 %) et les suees nocturnes (53 %) (tableau 12). Dix faux cas (39 %) ont été hospitalisés.

Tableau 12 : Fréquence des symptômes évocateurs de brucellose rapportés par les faux cas, France juin 2002 - juin 2004

Symptômes	Nombre de cas (%) N = 26
Fièvre	16 (62 %)
Asthénie	15 (58 %)
Suées nocturnes	14 (53 %)
Myalgies	11 (42 %)
Amaigrissement	8 (31 %)
Anorexie	7 (27 %)
Adénopathie	5 (19 %)
Hépto-splénomégalie	2 (8 %)
Dépression	1 (4 %)
Foyer infectieux constitué	0 (0 %)

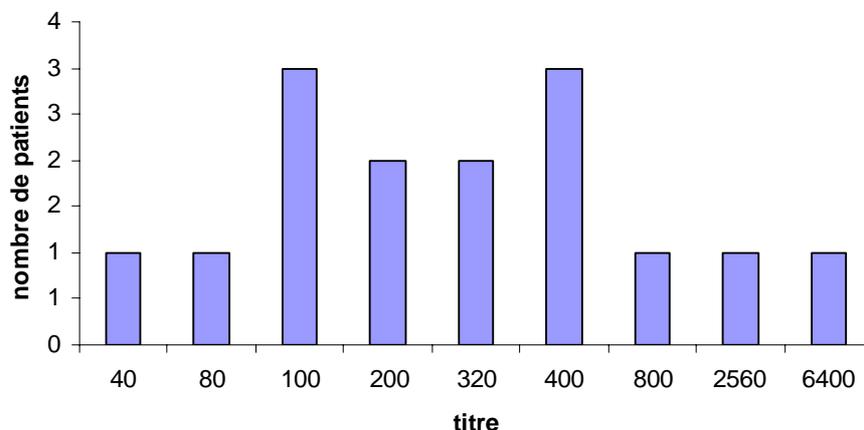
3.3.3. Description du diagnostic étiologique des faux cas

- Diagnostic alternatif

Pour 10 faux cas (38 %), un diagnostic alternatif de yersiniose a été établi sur la base de symptômes compatibles avec une yersiniose d'après le médecin en charge du patient et d'un titre sérologique vis-à-vis de *Yersinia enterocolitica* O:9 très supérieur au titre vis-à-vis de *Brucella sp.* Un faux cas (4 %) était atteint de fièvre Q. Pour 2 faux cas (8 %), le diagnostic retenu finalement était celui de polyarthrite rhumatoïde. Pour les 13 autres faux cas ne répondant pas à la définition de cas de brucellose, aucun diagnostic alternatif n'a été retenu.

Dix sept faux cas sur les 26 (65 %) ont été testés par ELISA vis-à-vis de *Yersinia enterocolitica* O:9. Parmi eux, 15 (58 %) avaient des anticorps détectables avec des titres s'échelonnant de 40 à 6 400 (figure 12). Dix faux cas avaient un titre sérologique supérieur au seuil de positivité en faveur du diagnostic de yersiniose.

Figure 12 : Distribution des titres sérologiques des faux cas vis-à-vis de *Yersinia enterocolitica* O:9 (ELISA), France, juin 2002 – juin 2004



- Séro-agglutination de Wright chez les faux cas

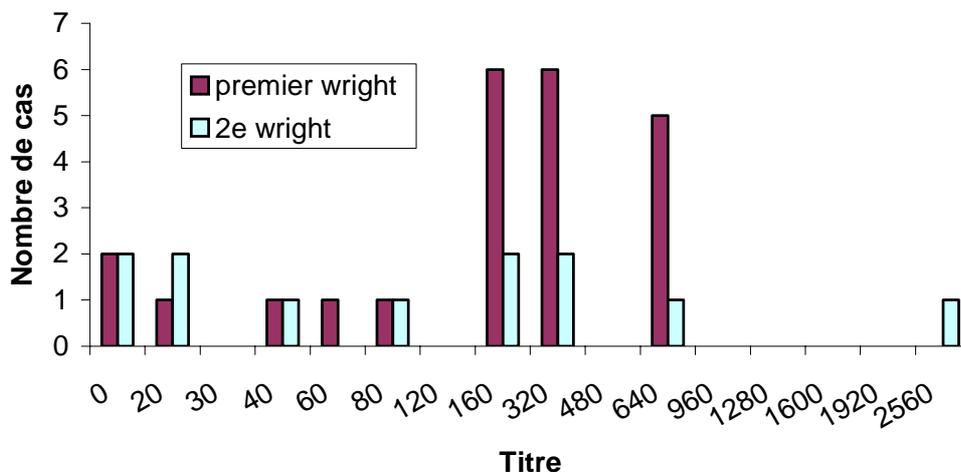
Chaque faux cas de brucellose a été testé vis-à-vis de la brucellose à l'aide d'au moins un test sérologique. Par définition, les faux cas n'ont pas été diagnostiqués par isolement de brucelles.

Une SAW a été réalisée pour 25 des 26 faux cas (96 %) sur un premier sérum et pour 13 d'entre eux (50 %) sur un second sérum.

Sur le 1^{er} sérum, 23 (92 %) patients avaient une réaction positive dont les titres s'échelonnaient de 20 à 640 (figure 13). Pour 17 des 25 faux cas testés (68 %), ce premier titre était supérieur ou égal au seuil de positivité de 160. Sur le second sérum, 11 des 13 patients testés (85 %) avaient une réaction positive avec des titres compris entre 20 et 2560. Pour 7 d'entre eux (54 %), le titre était supérieur ou égal au seuil de 160.

Un faux cas a présenté une séroconversion vis-à-vis de la brucellose et de la yersiniose simultanément (titres *Brucella* et *Yersinia* de 2 560). En accord avec le médecin signalant, ce patient a été classé comme faux cas de brucellose et vrai cas de yersiniose en raison de symptômes plus évocateurs de yersiniose et de l'absence d'exposition à risque pour la brucellose.

Figure 13 : Distribution des titres sérologiques obtenus par SAW sur les 1^{er} et 2nd sérums des faux cas, France, juin 2002-juin 2004



- Test au Rose Bengale des faux cas

Un test au RB a été effectué pour 23 faux cas (89 %) sur un 1^{er} sérum. Le test était positif pour 20 d'entre eux (87 %). Pour 12 faux cas, un test au RB a été réalisé aussi sur un second sérum avec un résultat positif pour 7 sur 12 (58 %).

- Immunofluorescence indirecte des faux cas

Une IFI a été réalisée pour 12 faux cas (46 %) sur 26. Sur le 1^{er} sérum, 11 des 12 patients avaient des IgM détectables dont 7 (58 %) avec un titre supérieur ou égal à 80 (positif), et 4 avaient des IgG détectables dont 2 (25 %) avec un titre supérieur ou égal à 80.

3.3.4. Description des expositions rapportées par les faux cas

Les expositions explorées pour les faux cas concernaient la consommation de produits au lait cru et le contact avec des animaux réservoirs, en France ou en zone enzootique. Le même questionnaire a été utilisé pour les vrais et les faux cas (interrogatoire avant le classement en vrais et faux cas).

Les expositions les plus fréquemment rapportées par les cas étaient la consommation de lait cru ou de produits au lait cru fabriqués en France donc très faiblement à risque actuellement (39 %), et le contact avec des animaux en France également (24 %). Pour 14 faux cas (54 %), aucune exposition à risque (ou anciennement considérée à risque) n'était rapportée (tableau 13).

Un faux cas rapportait deux expositions avec un risque majeur : contact avec des animaux en zone enzootique et consommation de produits laitiers au lait cru fabriqués en zone enzootique (tableau 13). Il s'agissait du patient pour lequel un diagnostic de fièvre Q a été établi.

Tableau 13 : expositions rapportées par les faux cas, France, juin 2002 – juin 2004

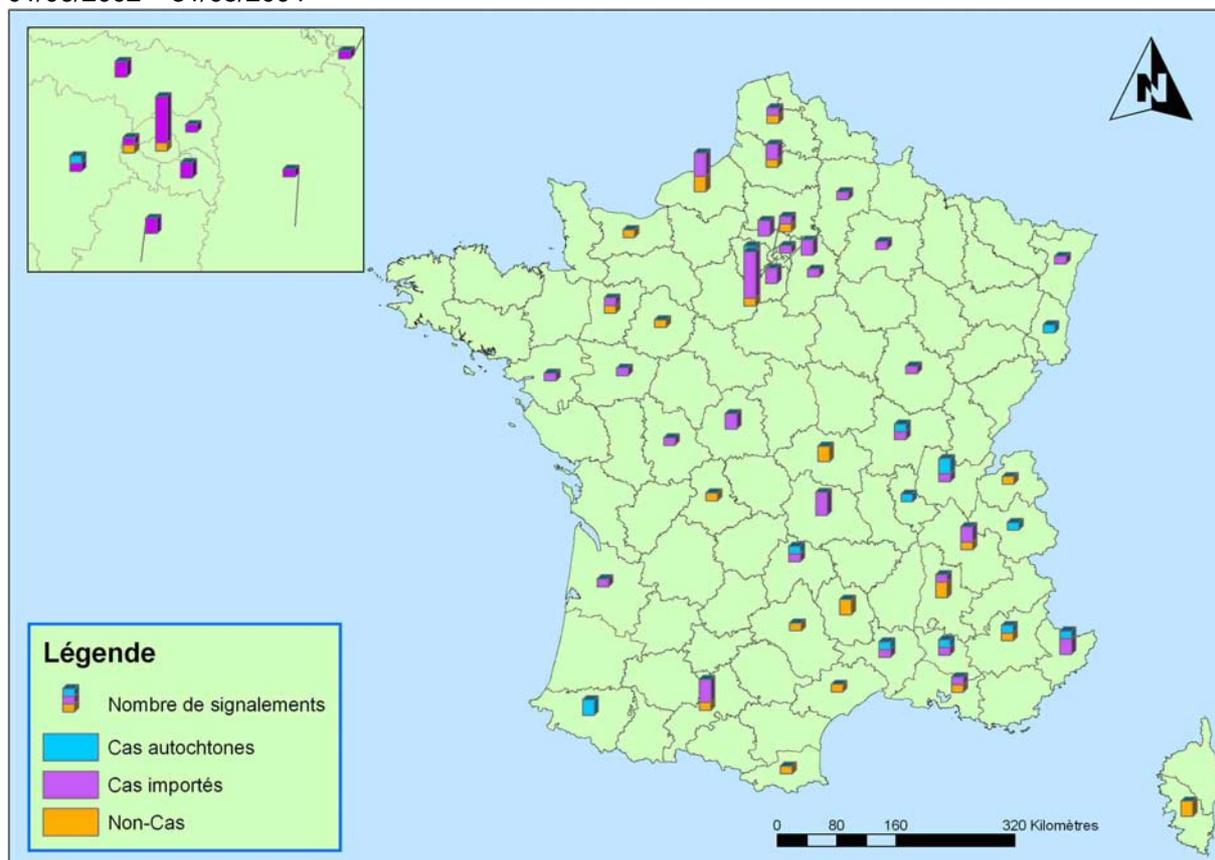
Expositions rapportées	Nombre de cas (%) N = 26
Contact avec des animaux en France	9 (35 %)
Contact avec des animaux en zone enzootique	1 (4 %)
Contact professionnel avec des animaux en France	5 (19 %)
Contact professionnel avec des animaux en zone enzootique	0 (0 %)
Consommation de produits au lait cru fabriqué en France	8 (30 %)
Consommation de produits au lait cru fabriqué en zone enzootique	1 (4 %)

3.4. Comparaison des vrais et des faux cas

3.4.1 Comparaison des caractéristiques démographiques

La figure 14 présente les lieux de résidence des cas de brucellose (autochtones et importés) et des faux cas. La représentation graphique suggère que les faux cas résidaient plus souvent dans des départements ruraux que les vrais cas de brucellose (importés ou autochtones).

Figure 14 : Distribution géographique des cas et des faux cas par département de résidence, France 01/06/2002 – 31/05/2004



Aucune différence significative n'existait entre cas et faux cas en ce qui concerne le sexe ($p = 0,40$) et l'âge ($p = 0,98$).

3.4.2 Comparaison des signes cliniques

Le délai entre le début des signes cliniques et la date du diagnostic était significativement plus long pour les cas que pour les faux cas ($p = 0,004$).

En ce qui concerne les symptômes généraux, il n'y avait aucune différence significative entre les cas et les faux cas (tableau 14). La différence était proche de la significativité pour la présence d'adénopathies ($p = 0,06$), plus fréquentes chez les faux cas que chez les cas de brucellose (bien que les faux cas constituent un groupe de pathologies hétérogènes). En limitant l'analyse aux cas certains et aux faux cas, la différence devenait significative ($p = 0,04$).

En revanche, les cas présentaient plus souvent un foyer infectieux focalisé que les faux cas ($p = 0,02$). Cette différence était encore plus marquée en considérant seulement les cas certains ($p = 0,0005$).

Tableau 14: Fréquence des symptômes des cas de brucellose, des cas certains de brucellose et des faux cas, France, juin 2002 - juin 2004.

Symptômes	Cas (N= 72) Nb (%)	Cas certains (N = 50) Nb (%)	Faux cas (N = 26) Nb (%)	Cas vs Faux cas p	Cas certains vs Faux cas p
Fièvre	54 (75 %)	37 (74 %)	16 (62 %)	1	1
Myalgies	47 (65 %)	30 (60 %)	11 (42 %)	0,12	0,54
Suées nocturnes	44 (61 %)	28 (56 %)	14 (53 %)	0,74	0,34
Asthénie	38 (53 %)	24 (48 %)	15 (58 %)	0,25	0,14
Anorexie	27 (37 %)	19 (38 %)	7 (27 %)	0,91	0,88
Foyer infectieux constitué	23 (32 %)	20 (40 %)	0 (0 %)	0,02	0,0005
Amaigrissement	21 (29 %)	15 (30 %)	8 (31 %)	0,63	0,75
Dépression	7 (10 %)	4 (8 %)	1 (4 %)	0,67	1
Adénopathie	5 (9 %)	3 (6 %)	5 (19 %)	0,06	0,04
Hépto-splénomégalie	2 (4 %)	1 (2 %)	2 (8 %)	0,22	0,21

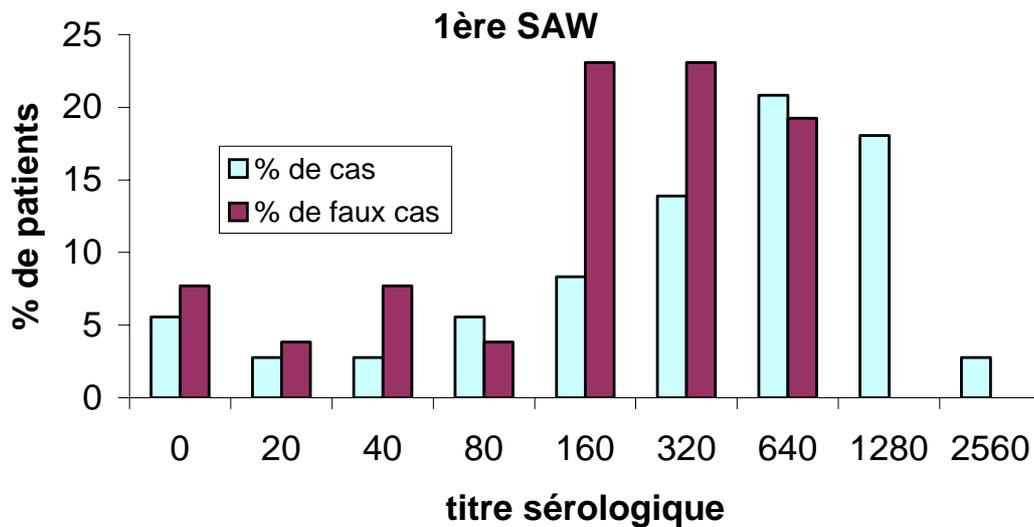
3.4.3 Comparaison des résultats diagnostiques

Ce chapitre ne concerne que le diagnostic sérologique, le diagnostic direct n'étant par définition jamais obtenu pour les faux cas. En raison du faible nombre de cas et de faux cas, seule la comparaison graphique de la distribution des titres sérologiques a été réalisée.

- Séro-agglutination de Wright

La représentation graphique des titres sérologiques obtenus sur les sérums précoces et convalescents suggère une distribution similaire des titres obtenus sur le sérum précoce chez les cas et les faux cas (figure 15) : 79 % des cas et 74 % des faux cas ont un titre sérologique supérieur ou égal au seuil de positivité de 160.

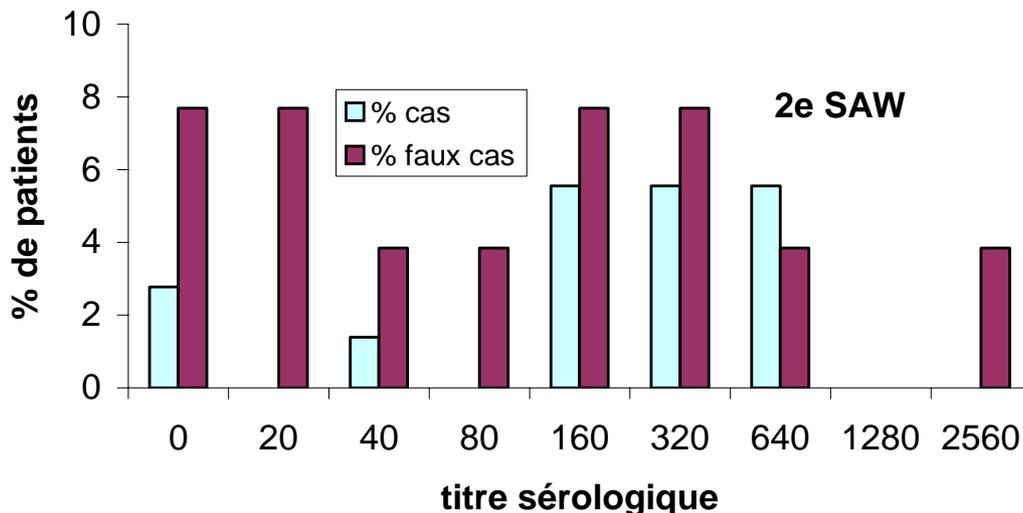
Figure 15 : Proportion de cas et de faux cas en fonction du titre sérologique obtenu par SAW sur le 1^{er} sérum, France, juin 2002-juin 2004



Sur le sérum convalescent, la représentation graphique suggère une distribution différente entre cas et faux cas (figure 16). La proportion de cas répondant positivement au test reste la même que sur le 1^{er} sérum (12 / 15 cas testés soit 80 %), alors la proportion de faux cas positifs au test est plus faible (6 des 12 faux cas testés soit 50 %). De la même manière, seule la moitié des faux cas fournissent bien une réponse négative au test sur le sérum convalescent, mais 20 % des cas fournissent une réponse faussement négative sur le second sérum.

La distribution est différente en apparence mais ne permet néanmoins de classer correctement que 80 % des cas et 50 % des faux cas.

Figure 16 : Proportion de cas et de faux cas en fonction du titre sérologique obtenu par SAW sur le 2nd sérum, France, juin 2002-juin 2004



- Test au Rose Bengale (RB)

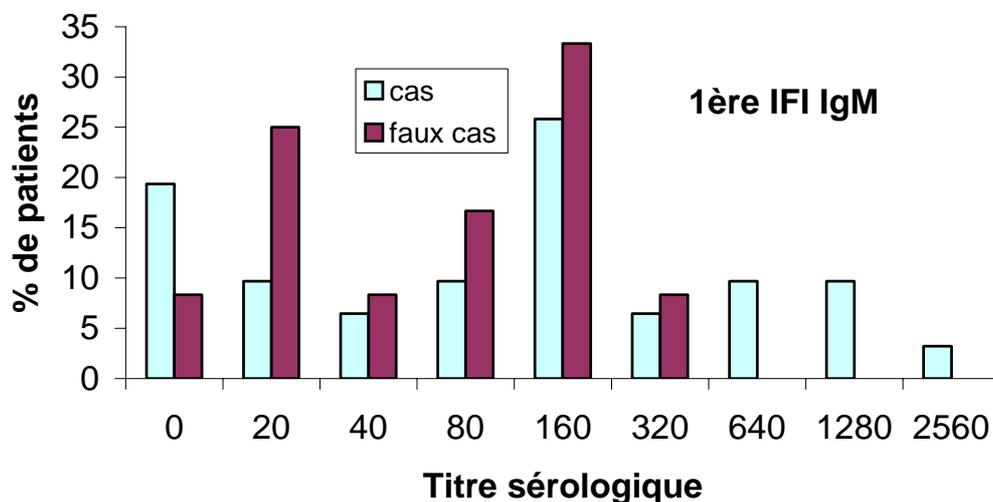
Le pourcentage de résultats positifs au RB n'était pas différent chez les cas et chez les faux cas, aussi bien pour le premier sérum ($p = 0,71$) que pour le second ($p = 0,37$).

- Immunofluorescence indirecte

La comparaison graphique n'a été effectuée que pour les titres en IgM sur le sérum précoce (figure 17), en raison d'effectifs trop faibles ayant subi une IFI sur un sérum convalescent ou pour la

recherche d'IgG ou d'IgT. Vingt cas parmi les 25 testés (80 %) avait un titre sérologique supérieur ou égal au seuil de positivité (80), contre 7 faux cas parmi les 12 testés (58 %). En ce qui concerne les résultats négatifs, 20 % de cas de brucellose avait une réaction faussement négative, alors que 42 % des faux cas étaient correctement classés par le test.

Figure 17 : Proportion de cas et de faux cas en fonction du titre en IgM obtenu par IFI sur le 1^{er} sérum, France, juin 2002-juin 2004



3.4.4 Comparaison des expositions rapportées par les cas et les faux cas

Les contacts avec des animaux en France étaient plus fréquents chez les faux cas que chez les cas, à la limite de la significativité ($p = 0,05$) (tableau 15). En limitant l'analyse aux cas certains, la différence devenait significative ($p = 0,01$). A l'inverse, les contacts avec des animaux en zone enzootique étaient plus fréquents pour les cas que les faux cas ($p = 0,05$) et là encore, la différence devenait significative si l'analyse se limitait aux cas certains ($p = 0,01$).

La consommation de produits au lait cru fabriqués en France était plus fréquente chez les faux cas que les cas ($p = 0,05$). La différence devenait significative si on comparait seulement les cas certains avec les faux cas ($p = 0,001$).

Enfin, la consommation de produits au lait cru fabriqués en zone enzootique était significativement plus fréquente chez les cas que chez les faux cas, que l'on considère tous les cas ($p = 0,04$) ou les cas certains seulement ($p = 0,00001$).

Tableau 15 : Expositions rapportées par les cas, les cas certains et les faux cas et degré de significativité entre les groupes, France, juin 2002 – juin 2004

Expositions rapportées	Cas (%) N = 72	Cas certains (%) N = 50	Faux cas (%) N = 26	Cas vs faux cas p	Cas certains vs faux cas p
Contact avec des animaux en France	14 (19 %)	6 (12 %)	9 (35 %)	0,05	0,01
Contact avec des animaux en zone enzootique	17 (24 %)	15 (30 %)	1 (4 %)	0,05	0,01
Contact professionnel avec des animaux en France	8 (11 %)	4 (8 %)	5 (19 %)	0,15	0,11
Contact professionnel avec des animaux en zone enzootique	3 (4 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	1	1
Consommation de produits au lait cru fabriqués en France	14 (19 %)	3 (6 %)	8 (30 %)	0,05	0,001
Consommation de produits au lait cru fabriqués en zone enzootique	28 (39 %)	28 (56 %)	1 (4 %)	0,004	0,00001

3.5 Qualité de la surveillance effectuée par la DO (cas de brucellose seulement)

Cette étude permet d'évaluer partiellement la qualité de la surveillance effectuée *via* la déclaration obligatoire de la brucellose.

La réactivité de la surveillance peut être approchée par les délais de signalement/notification et de transmission :

- le délai médian entre le diagnostic de brucellose et la notification à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) était de 13 jours (0 à 293 jours) ;
- le délai médian entre la notification à la Ddass et sa transmission à l'InVS était de 7,5 jours (0 à 366 jours) ;
- au total, le délai médian entre le diagnostic de brucellose et la réception du premier signalement à l'InVS était de 28 jours (0 à 385 jours).

Si on considère seulement les 48 cas signalés en premier par la DO, c'est à dire pour lesquels l'envoi de la DO était « spontané » et ne faisait pas suite à une demande de l'InVS après un signalement par une autre voie,

- le délai médian entre diagnostic et notification à la Ddass était alors de 12 jours (0 à 293 jours) ;
- le délai médian entre notification à la Ddass et transmission à l'InVS était de 6 jours (0 à 96 jours) ;
- le délai médian total entre diagnostic et première notification à l'InVS était de 22 jours (0 à 295 jours).

4. DISCUSSION

Notre étude confirme la forte diminution de l'incidence de la brucellose humaine en France métropolitaine. Elle montre que la majorité des cas sont importés : ces patients ont le plus souvent été infectés lors d'un voyage en zone enzootique, par la consommation de produits laitiers infectés ou par un contact direct avec un animal excréteur. Ce résultat confirme l'efficacité des mesures mises en œuvre pour éliminer la brucellose des ruminants en France depuis la fin des années 1970. Le diagnostic de brucellose devrait donc aujourd'hui être évoqué principalement chez un sujet ayant voyagé ou consommé des produits laitiers ramené d'un voyage en zone enzootique.

Cette évolution très nette de l'épidémiologie de la brucellose humaine est également observée dans d'autres pays qui réalisent un contrôle efficace du réservoir animal : Belgique [1], Danemark [70], USA [26], Allemagne [53]. Les cas de brucellose actuellement diagnostiqués dans les pays sont le reflet des habitudes alimentaires de leur population migrante, et des expériences touristiques de leurs ressortissants dans les zones d'endémie/enzootie, ce qui avait déjà été évoqué pour les cas français dans une étude en Aquitaine [1,52]. En France, la brucellose n'est plus aujourd'hui une maladie des éleveurs et des vétérinaires de zone rurale mais majoritairement une maladie des voyageurs et des consommateurs de produits laitiers importés de zone enzootique (la plupart habite d'ailleurs en zone urbaine).

Les cas autochtones sont le plus souvent des infections résurgentes, chez des personnes contaminées anciennement, lorsque la prévalence de la maladie chez les ruminants en France était encore élevée. Enfin, des contaminations lors de la manipulation de prélèvements biologiques dans un laboratoire de biologie médicale sont rencontrées de plus en plus fréquemment.

La contamination dans un LABM ne concernait qu'un cas de notre étude, mais ce risque pourrait devenir une préoccupation de santé publique à l'avenir, comme l'a déjà décrit Yagupsky [44]. La poursuite de la surveillance de la brucellose après notre enquête a confirmé ce risque : 5 cas de contaminations de laboratoire ont été déclarés à l'InVS en 2005. L'incidence de la maladie humaine diminuant, il existera désormais de moins en moins de médecins en exercice ayant l'expérience clinique de la brucellose. Il en résulte le risque que le diagnostic de brucellose ne soit pas évoqué, donc pas mentionné au biologiste qui va être amené à manipuler les échantillons biologiques du patient. Si tous les échantillons biologiques issus d'un patient, fébrile ou non, sont potentiellement infectieux, le risque lié aux brucelles est majoré par leur facilité à se disperser sous forme d'aérosol (à l'ouverture d'une boîte de Pétri par exemple). A l'inverse, des suspicions pourraient être formulées par

excès pour les mêmes raisons de moindre connaissance de la maladie dans un contexte de très faible prévalence et incidence chez l'homme en France.

Cette étude a montré que plus d'un quart des DO reçues à l'InVS concernait des faux cas. La description de ces faux cas montre que leurs symptômes généraux ne permettent pas de les différencier des vrais cas. En outre, en raison de la diminution de la prévalence de la maladie humaine, et de la médiocre spécificité des tests sérologiques disponibles, la valeur prédictive positive (VPP) d'une sérologie positive est désormais très basse. Le diagnostic par erreur de brucellose humaine entraîne une prise en charge inadaptée des patients (traitement coûteux et lourd prolongé pouvant entraîner des effets indésirables et non traitement de la pathologie réellement en cause).

Cette mauvaise VPP de la sérologie pose aussi la question de la validité des 10 cas inclus dans l'étude pour lesquels le diagnostic a été établi sur un titre sérologique unique et aucune exposition à risque n'a été retrouvée. On peut se demander s'il s'agit réellement de cas de brucellose ou si ce sont de faux cas. La prise en compte de la « nouvelle » épidémiologie de la brucellose en France est donc fondamentale, pour améliorer le diagnostic individuel des patients et la qualité de la surveillance. La définition de cas de la déclaration obligatoire pourrait d'ailleurs être modifiée dans ce sens.

Cette étude n'a pas pu explorer l'exhaustivité de la DO. Il est possible compte tenu de la faible spécificité clinique de la maladie que des cas n'aient pas été identifiés, donc déclarés. Cependant, compte tenu de la création d'un CNR fin 2002, de la réforme apportée à la DO qui inclut désormais les biologistes parmi les déclarants, et de la sensibilisation effectuée avant l'étude, il est vraisemblable que la plupart des cas identifiés ont été déclarés et que ne sont absents de ce recrutement que les cas éventuellement non diagnostiqués.

Les délais de signalement des cas mesurés au cours de ces 2 années sont relativement longs. Ceci s'explique d'une part par un délai parfois long entre le début des signes et la suspicion diagnostique (médiane à 1 mois), ce qui souligne le caractère non spécifique des symptômes généraux et la difficulté de confirmer le diagnostic en l'absence d'isolement de la bactérie. D'autre part, le délai de signalement est également assez long (médiane de 1 mois également). La prise en compte des éléments épidémiologiques actuels de la brucellose permettrait sans doute de réduire ces délais, et contribuerait à améliorer la réactivité de la surveillance. Les délais actuellement constatés ne sont en effet pas compatibles en l'état avec la réactivité nécessaire en cas d'action malveillante (plan Biotox).

5. RECOMMANDATIONS

Les recommandations qui découlent de notre étude s'articulent autour de 3 axes : l'amélioration du diagnostic individuel, la prise en compte du risque de transmission au laboratoire et l'amélioration de la qualité de la surveillance.

5.1 Recommandation pour un meilleur diagnostic

En raison du caractère peu spécifique de la clinique et de la faible VPP de la sérologie, le diagnostic individuel peut être amélioré :

- en considérant systématiquement la notion d'exposition à risque (voyage, produits importés) dans les éléments de suspicion de la brucellose ;
- en recommandant la prescription systématique d'un diagnostic biologique par isolement de la bactérie (hémoculture ou autres prélèvement si focalisation) ;
- par l'envoi systématique de tout sérum positif au laboratoire associé au CNR pour la réalisation simultanée de plusieurs tests afin de détecter d'éventuelles réactions croisées ;
- à défaut d'isolement, l'envoi au CNR pour PCR spécifique, du sang total ou de tout autre prélèvement pathologique en lien avec la symptomatologie observée, est à recommander si la suspicion clinique et épidémiologique est assez forte .

Par ailleurs, le CNR et son laboratoire associé travaillent actuellement à l'amélioration du diagnostic sérologique.

5.2 Recommandation spécifiques pour les laboratoires

Une attention particulière devra être apportée dans l'avenir aux contaminations de laboratoire, phénomène en croissance dans les pays plus ou moins récemment déclarés indemnes de brucellose. Les recommandations du GBEA doivent être rappelées pour assurer la sécurité des personnes qui manipulent les prélèvements issus de ces patients. Par ailleurs, des recommandations spécifiques pour la prise en charge des personnels de laboratoires ayant été exposés à des prélèvements contaminés par des brucelles pourraient être proposées.

5.3 Amélioration de la qualité de la surveillance

Pour améliorer la surveillance, nous proposons d'augmenter la spécificité de la définition de cas de la DO en ne retenant :

- que les patients pour lesquels un isolement de la bactérie ou une amplification génique a été obtenu, qui seront considérés comme cas certains ;
- et les patients pour lesquels une séroconversion ou une augmentation d'au moins 4 fois du titre sérologique aura été observée sur deux sérums distants de 15 jours au moins, qui seront considérés comme cas probables.

Tous les cas devront être documentés pour confirmer le diagnostic et préciser les expositions. Cet interrogatoire est par ailleurs prévu dans le cadre du plan biotox. En cas de doute, une confirmation du diagnostic sera demandée au CNR par l'InVS.

Les souches isolées devraient aussi être systématiquement adressées au CNR par les biologistes afin de maintenir une surveillance précise en particulier vis à vis de biovars habituellement peu pathogènes tel que *Brucella suis* biovar 2 par exemple.

Ces objectifs ne pourront être atteints qu'à condition d'informer régulièrement les médecins et biologistes sur l'évolution de l'épidémiologie et sur les recommandations qui en découlent.

6. REFERENCES

1. Godfroid J, Cloeckaert A, Liautard JP et al. 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. *Vet.Research* 2005;36:313-26.
2. Corbel MJ. Brucellosis, an overview. *Emerg.Infect.Dis.* 1997;3:213-221.
3. Poester FP, Gonçalves VS, Pereira Lage AP. Brucellosis in Brazil. *Veterinary Microbiology* 2002; 90(1-4):55-62.
4. Samartino LE. Brucellosis in Argentina. *Veterinary Microbiology* 2002;90(1-4):71-80
5. Cvetnik Cvetnic Z, Spicic S, Curic S et al. Isolation of *Brucella suis* biovar 3 from horses in Croatia. *Vet. Record* 2005, 156:584-5.
6. Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M, Paquet J. Y, Garin-Bastuji B, Foster G et Godfroid J. Classification of *Brucella* spp. isolated from marine mammals by DNA polymorphism at the omp2 locus. *Microbes Infect.* 2001, 3, 29–38
7. Sohn Ah, Probert WS, Glaser CA et al. Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerg.Infect.Dis* 2003;9(4):485-8.
8. Alton GG, Jones LM, Angus RD et Verger JM. Techniques for the Brucellosis Laboratory. Institut National de la Recherche Agronomique, Paris, France, 1988
9. Papas G, Akritidis N, Bosilkovski M et al. Brucellosis. *NEJM* 2005 ;352(22) :2325-36.
10. Garin-Bastuji B. La brucellose ovine et caprine. *Le Point Vétérinaire* 2003;34(225):22-6.
11. Thakur SD, Kumar R, Thapliyal DC. Human brucellosis : review of an under-diagnosed animal transmitted disease. *J.Communit. Dis* 2002;34(4):287-301.
12. Abo-Shehadeh MN, Odeh JS, Abu-Essud M, Abuharfeil N. Seroprevalence of brucellosis among high risk people in Northern Jordan. *International Journal of Epidemiology* 1996;25(2):450-4.

13. Garin-Bastuji B. Brucellose bovine, ovine et caprine : contrôle et prévention. Point Vét. 1993;25:107-114
14. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin.Infect.Dis 1995;21:283-9.
15. Pouillot R, Garin-Bastuji B, Dufour B. Quelques clés pour le diagnostic de la brucellose bovine dans un contexte de réactions sérologiques faussement positives. Le Point Vétérinaire 1998;29(193) :728-32.
16. Verger JM, Garin-Bastuji B, Grayon M, Mahé AM, 1989. La brucellose bovine à *Brucella melitensis* en France. Ann. Rech. Vét., 20, 93-102
17. Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. J.Travel Med 2004;11:49-55.
18. Godfroid J, Saegerman C, Wellemans V, Walravens K, Letesson JJ, Tibor A, et al. How to substantiate eradication of bovine brucellosis when aspecific serological reactions occur in the course of brucellosis testing. Vet. Microbiol. 2002;90:461-77.
19. Anonymous. Report on trends and sources of zoonotic agents in the European Union and Norway in 2003. 2 – *Brucella*. European Commission, DG health and Consumer Protection 2003. Accédé le 01/06/2006 at :http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/salmonella/02_brucella_2003.pdf
20. Garin-Bastuji B, Hars J. La brucellose du porc et du sanglier en France, état des connaissances au 1^{er} juillet 2001. Rapport ministère de l'agriculture et de la pêche, 2001:16pp.
21. Garin-Bastuji B, Delcueille F. Les brucelloses humaines et animales en France en l'an 2000. Situation épidémiologique – Programmes de contrôle et d'éradication . Med.Mal.Infect 2001 ; 31suppl.2 : 202-16.
22. Vaillant V, Garin-Bastuji B, Louquet Y, Brun M. Séroprévalence humaine autour des foyers porcins de brucellose à *Brucella suis* biovar 2, France 1993-2003. Rapport d'étude, Institut de veille sanitaire, Saint -Maurice, février 2005:44pp.
23. Wallach JC, Giambartolomei GH, Baldi PC, Fossati CA. Human infection with M-Strain of *Brucella canis*. Emerg.Inf.Dis.2004;10(1):146-8.
24. Lagier A, Brown S, Soualah A, et al. Brucellose aiguë à *Brucella suis* biovar 2 chez un chasseur de sanglier. Med.mal.infect.2005 ;35(suppl.2) :S185.
25. De Massis F, Di Girolamo A, Petrini A, Pizzigallo E, Giovannini A. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997-2002. Clin.Microbiol.Infect.2005;11;632-6.
26. Fosgate GT, Carpenter TE, Chomel BB, et al. Time-space clustering of human brucellosis, California, 1973-1992. Emerg Infect Dis. 2002;8(7):672-8.
27. Yagupsky P, Peled N, Riesenberk K, Banai M. Exposure of hospital personnel to *Brucella melitensis* and occurrence of laboratory-acquired disease in an endemic area. Scand.J.Infect.Dis. 2000;32:31-5.
28. Maurin M. La brucellose à l'aube du 21^e siècle. Med.Mal.Infect.2005;35:6-16.
29. Altay G, Ata H, Gemici M, Demiroz N, Bayraktar M. Brucellosis outbreak in Oltan village of Ankara. Mikrobiyol Bul 1980;14(1):33-41.
30. Davos DE, Cargill CF, Kyrkou MR, Jamieson JA, Rich GE. Outbreak of brucellosis at a South-Australian abattoir.2 – epidemiological investigations. Med J Aust 1981;2(12-13):657-60.
31. Jamieson JA, Rich GE, Kyrkou MR, Cargill CF, Davos DE. Outbreak of brucellosis at a South-Australian abattoir.1 – clinical and serological findings. Med J Aust 1981;2(11):593-6.
32. Ansorg R, Palm G, Unger U. Malta fever in a brucellosis free region : analysis of a malta fever outbreak in the Gottingen area 1982. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg 1983;255(2-3):299-308.
33. Thapar MK, Young EJ. Urban outbreak of goat cheese brucellosis. Pediatr Infect Dis 1986;5(6):640-3.
34. Stahl JP, Oberti J, Mallaret MR et al. Etude d'une épidémie de brucellose dans une collectivité scolaire horticole. Rev. Epidem et Santé Publ. 1985 ;33:9-12.
35. Trout D, Gomez TM, Bernard BP, et al. Outbreak of brucellosis at a United States pork packing plant. J.Occup.Environ.Med 1995;37(6)697-703.
36. Castell Monsalve J, Rullan JV, Peiro Callizo EF. Epidemic outbreak of 81 cases of brucellosis following the consumption of fresh cheese with pasteurization. Rev Esp Salud Publica 1996;70(3):303-11.
37. Wallach JC, Samartino LE, Efron A, Baldi PC. Human infection by *Brucella melitensis* : an outbreak attributed to contact with infected goat. FEMS Immunol Med Microbiol 1997;19(4):315-21.
38. Rodriguez-Valin E, Pousa Ortega A, Pons Sanchez C, Larrosa Montanes A, Sanchez Serrano LP, Martinez Navarro F. La brucellosis como enfermedad profesional : estudio de un brote de transmision aerea en un matadero. Rev esp Salud Publica 2001 ;75 :159-70.
39. Kalla A, Chadda VS, Gauri LA et al. Outbreak of polyarthrits with pyrexia in Western Rajasthan. J.Assoc.Physicians India 2001;49:963-5.

40. Mendès Martinez C, Paez Jimenez A, Cortès Blanco M, et al. Brucellosis outbreak due to unpasteurized raw goat cheese in Andalusia (Spain), January-march 2002. *Eurosurveillance* 2003;8(7/8):164-8
41. Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH. *Zoonoses*. Oxford University Press, 1998
42. Le Minor L, Véron M. *Bactériologie Médicale*, 1989. Flammarion Médecine-Sciences
43. Garin-Bastuji B., *Brucella* spp., *In: Encyclopaedia of Dairy Sciences*, H. Roginski, J.W. Fuquay, P.F. Fox Eds, Academic Press, London, UK, 2002: 178-186
44. Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to Brucellae and implications for bioterrorism. *EID* 2005;11(8):1180-5
45. Bouza E, Sanchez-Carillo C, Hernangomez S, Gonzalez MJ, and the spanish co-operative group for the study of laboratory-acquired brucellosis. *Laboratory-acquired brucellosis : a Spanish national survey. J.Hosp. Infect.* 2006 ;61(1) :80-3.
46. Omer MK, Assefaw T, Skjerve E, Tekleghiorghis T, Woldehiwet Z. Prevalence of antibodies to *Brucella* spp. And risk factors related to high-risk occupational groups in Eritrea. *Epidemiol.Infect.* 2002;129:85-91.
47. Blasco JM, Diaz R. *Brucella melitensis* Rev-1 vaccine as a cause of human brucellosis. *Lancet* 1993;342:805.
48. Fenkci V, Cevrioglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(10):762-3.
49. Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J. Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 1991;337(8732):14-5.
50. Mantur BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis* – a sexually transmissible agent ? *Lancet* 1996;347:1763.
51. Collectif. Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance (2004). 2nd edition of WHO's 1970 publication *Health aspects of biological and chemical weapons*, OMS, Genève, 2004. Accédé le 01/06/2006 <http://www.who.int/csr/delibeepidemics/biochemguide/en/index.html>
52. Neau D, Bonnet F, Ragnaud JM et al. Etude rétrospective de 59 cas de brucellose humaine en Aquitaine. Aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques. *Méd Mal Infect*, 1997;27:638-41
53. Al Dahouk S, Nöckler K, Hensel A, et al. Human brucellosis in a nonendemic country : a report from germany, 2002 and 2003. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2005;24:450-6.
54. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis : a retrospective evaluation of 480 patients. *Med.Mal.Inf.*2002;32:485-93.
55. Varona JF, Guerra JM, Guillen V, Guillen S, Menassa A, Palenque E. Isolated cervical lymphadenopathy as unique manifestation of brucellosis. *Scand.J.Infect.dis* 2002;34:538-9.
56. Weil Y, Mattan Y, Liebergall M, Rahav G. *Brucella* prosthetic joint infection : a report of 3 cases and a review of the literature. *Clin.Infect.Dis.* 2003;36:e81-6.
57. Navarro-Martinez A, Solera J, Corredoira J et al. Epididymo-orchitis due to *Brucella melitensis* : a retrospective study of 59 patients. *Clin.Infect.Dis* 2001;33:2017-22.
58. Seoud MA, Kanj SS, Habli M, Araj GF, Khalil AM. *Brucella* pelvic tubo-ovarian abscess mimicking a pelvic malignancy. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(4):277-8.
59. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin.Infect.Dis.*2001;32:1172-7.
60. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand.J.Infect.Dis* 2003;35:94-7.
61. McLean DR, Russel N, Khan MY. Neurobrucellosis : clinical and therapeutic features. *Clin.Infect.Dis* 1992;15:582-90.
62. Papas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. *Clin.infect.Dis* 2003;37:e95-9.
63. Altiparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON, Tabak F. *Brucella* glomerulonephritis : review of the literature and report on the first patient with brucellosis and mesangiocapillary glomerulonephritis. *Scand.J.Infect.Dis* 2002;34:477-80.
64. Andriopoulos P, Tsironi M, Asimakopoulos G. Acute abdomen due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(3):204-5.
65. Tsironi M, Andriopoulos P, Kalkani M, Asimakopoulos G. Human mammary abscess caused by *Brucella melitensis*: a case report. *Int J Infect Dis.* 2003;7(3):236.

66. Ariza J, Corredoira J, Pallares R et al. Characteristics and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin. Infect Dis* 1995;20:1241-9.
67. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Geijo P, Rodriguez-zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J.Infect* 1998;36:85-92.
68. Queipo-ortuno MI, Colmenero JD, Reguerra JM et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by SYBR green I-based real-time PCR assay and melting curve analysis in serum samples. *Clin.Microb.inf.*2005;11(9):713-8.
69. Bricker B.J. PCR as a diagnostic tool for brucellosis. *Veterinary Microbiology* 2002;90(1-4):435-446
70. Eriksen N, Lemming L, Hojlyng N, Bruun B. Brucellosis in immigrants in Denmark. *Scand.J.Infect.Dis.* 2002;34:540-2.
71. Gourdon F, Beytout J, Reynaud A, et al. Human and animal epidemic of *Yersinia enterocolitica* O:9, 1989-1997, Auvergne, France. *Emerg Infect Dis.* 1999 Sep-Oct;5(5):719-21.
72. Benoit C, Guiyoule A, Carniel E. Sérodiagnostic des infections humaines à *Yersinia* pathogènes. *La presse médicale* 1996 ;25(34) :1627-30
73. Anonymous. Expert committee on brucellosis (sixth report). Geneva, World Health Organization,1986.
74. Afssaps. Fiche thérapeutique n°5 "Brucellose", version 4 datée du 21/03/2005, accédée le 01/06/2006 sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/biotox/brucello.pdf>
75. Al-Shamahy HA, Whitty CJM, Wright SG. Risk factors for human brucellosis in Yemen: a case control study. *Epidemiol.Infect*, 2000 ; 125:309-13
76. Thakur SD, Thapliyal DC. Seroprevalence of brucellosis in Man. *J.Communit.Dis.* 2002;34(2):106-9.
77. Araj GF, Azzam RA. Seroprevalence of *Brucella* antibodies among persons in high-risk occupation in Lebanon. *Epidemiol.Infect* 1996;117:281-8.
78. Bikas C, Jelastopulu E, Leotsinidis M, Kondakis X. Epidemiology of human brucellosis in a rural area of north-western peloponese in Greece. *Eur.J.Epidemiology* 2003;18:267-74.
79. Wade B, Arteaga C, Morillon M, et al. Brucellose d'importation : un nouveau risque pour le voyageur ? *Médecine tropicale* 1988 ;58 (2) :205-6.
80. Chomel BB, DeBess EE, Mangiamele DM, Reilly KF, Farver TB, Sun RK, Barrett LR. Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: a shift toward foodborne transmission. *J Infect Dis.* 1994;170(5):1216-23.
81. Durr U, Valenciano M, Vaillant V. La brucellose humaine en France de 1998 à 2000. *Surveillance nationale des maladies infectieuses*, Institut de veille sanitaire, 2002 :199-201.
82. Teyssou R, Morvan J, Leleu JP, Roumegou P, Goullin B, Carteron B. A propos d'un cas de brucellose humaine à *B.suis* biovar 2. *Méd.Mal.Infect.*1989;19(3):160-1.
83. Paton NI, tee N, Vu CH, Teo T. Visceral abscesses due to *brucella suis* infection in a retired pig farmer. *Clin.Infect.Dis.*2001;32:e129-30.

7. ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration obligatoire des cas de brucelloses

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
---	--

Brucellose	cerfa 12215*01
-------------------	-------------------

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 : Prénom : Sexe : M F Date de naissance (jj/mm/aaaa) : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par la DDASS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par la DDASS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Année de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Date des premiers signes cliniques : _____

Confirmation du diagnostic

Isolément oui non Non effectué

Site de prélèvement :

Date du prélèvement : _____

Espèce isolée *B. melitensis*
 B. abortus
 B. suis
 B. canis

Brucellose
Critères de notification : Tableau clinique évocateur de brucellose associé à <ul style="list-style-type: none"> • Cas confirmé (au moins un des résultats suivants) 1. Isolement de <i>Brucella</i> spp. dans un prélèvement clinique ; 2. ou multiplication par au moins 4 du titre d'anticorps entre 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 seul sérum.

Sérologie

1 ^{er} prélèvement	2 ^{ème} prélèvement
Méthode 1 :	Méthode 1 :
Méthode 2 :	Méthode 2 :
Date : _____	Date : _____
Titre 1 :	Titre 2 :
<input type="checkbox"/> En cours	<input type="checkbox"/> En cours
<input type="checkbox"/> Non effectué	<input type="checkbox"/> Non effectué

Expositions à risque (dans les 3 mois précédant les premiers signes de brucellose)

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

Contact avec des animaux (vivants ou morts) :

Bovins :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Ovins :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Caprins :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	
Porcins :	<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	Si oui, précisez :

Manipulation de produits d'avortement : Oui Non Inconnu

Manipulation de fumier naturel : Oui Non Inconnu

Consommation de :

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	
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	
	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	Si oui, précisez laquelle :

Séjour à l'étranger : Oui Non Inconnu Si oui, précisez le ou les pays :

Cas dans l'entourage
 * remplir une fiche pour tous les cas confirmés ou probables Oui * Non Inconnu Combien ? _____

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 (Art L.3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 2 : Documents utiles pour l'envoi des souches de brucelles au CNR et des sérums au CNR-LA

**Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité Veille Toxicologique**

Demande d'Autorisation de cession et de transport

Arrêté du 30 juillet 2004 relatif à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines.

Cession par (titulaire de l'autorisation) :

Nom de la personne physique autorisée, titre :

NOM de la société :

Adresse de la société :

Numéro de l'autorisation de détention : délivré lors de la première demande

Acquéreur :

Dr Bruno GARIN BASTUJI

AFSSA-LERPAZ

CNR Brucella, Unité Zoonoses Bactériennes

23 avenue du Général de Gaulle

94706 Maisons-Alfort Cedex

Numéro de l'autorisation d'acquisition : F-0287AFS12002-3

Dénomination du produit :

- Souches suspectes d'être du genre *Brucella*

Nature du support :

Quantité (Nb d'unités):

Utilisation prévue : Identification de la souche

Transporteur :

NOM de la société :

Adresse de la société :

Mode de transport :

Cette demande ouvre le droit à une autorisation valable pour une seule opération dans un délai de un mois.

Formulaire à retourner à l'Afssaps par fax au 01 55 87 35 82 ou faire la demande de ce formulaire par email à l'adresse suivante : stephanie.belard@afssaps.sante.fr ou dominique.masset@afssaps.sante.fr



A) **Demande d'enlèvement**
(1 demande par patient)

Code Client :

NEANT

A transmettre par télécopie la veille avant 17h00 auprès du Service clients.
Fax : 04 72 72 94 54

En cas de difficultés lors de la transmission de la télécopie, s'adresser auprès de
Thibault BARIN au 04 72 76 67 15 et en cas d'absence à Sonia VALOGNES tél. : 04 72 76 67 44

Adresse de Facturation

Nom :		Contact :	
Adresse :			
Code Postal :		Ville :	
tél. :		Fax :	

Enlèvement

A remplir par le demandeur

Nom :		Contact :	
Adresse :			
Bâtiment	Etage :	Service :	Heure fermeture :
Code Postal :		Ville :	
tél. :	Télécopie :	<- A compléter impérativement	
Date d'enlèvement :	Lundi 24 avril 2006		

Livraison

Nom :	AFSSA LERPAZ CNR des Brucella			Contact :	David ALBERT		
Adresse :	22 Rue Pierre Curie						
Bâtiment	B	Etage :	RDC	Service :	UZB	Heure fermeture :	19h30
Code Postal :	94 706		Ville :	MAISONS ALFORT			
tél. :	01-49-77-13-00	Télécopie :	01-49-77-13-44	<- A compléter impérativement			
Date de livraison :							

Détail

Type Pool box	T°	N° Récépissé	N° Pool box	N° Scellés	N° Sonde	Nature
4 litres	+4°C					

L'établissement expéditeur est chargé de placer les échantillons à l'intérieur de l'emballage. En aucun cas notre agent ne doit être amené à manipuler les échantillons.

Pour les échantillons enlevés le lundi, les demandes d'enlèvements doivent être transmises le vendredi avant 17 heures.

Annexe 3 : Questionnaire utilisé pour le recueil de données auprès des patients, de leurs médecins et des biologistes au cours de l'étude

Institut de veille sanitaire - 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex

Questionnaire Investigation des signalements de Brucellose en vue de leur validation

DEFINITION DU CAS :

▪ **Cas certain :**

Signes cliniques de brucellose associés à **au moins un des résultats suivants :**

1. **isolement** de *brucella spp.* dans un prélèvement clinique
2. **augmentation du titre d'anticorps** (x4 à au moins 15 jours d'intervalle entre les 2 prélèvements)
- 3 Amplification génique

▪ **Cas probable :**

Signes cliniques de brucellose associée à une **seule sérologie positive**

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

.....

Tel :

N° d'identification : _/_/_/_/_

Date de naissance : _/_/_/____

Sexe :

Cette page devra être détruite après remplissage du questionnaire

SECTION 1 bis : INFORMATIONS PERSONNELLES

Numéro identification :/ / / / /

Cas ou témoin : C _/ T _/

Date de naissance _/ / _/ / _/ /

Sexe : M _/ F _/

Région de domicile:

Département : _/ /

Ville (village).....Arrondissement :

SECTION 2 : INFORMATION GESTION ENQUETE

Date du questionnaire : ___ / ___ / ___

Nom de l'enquêteur : _____

Questionnaire complété :

le cas/témoin les parents autres précisez _____

Laboratoire notifiant : _____ ☎ : _____

Coordonnées du biologiste : _____

DDASS ayant reçu la DO _____

Coordonnées du **MISP :** _____ ☎ : _____

Médecin déclarant : _____ ☎ : _____

Date de déclaration à la DDASS :/ / / /

Date de notification à l'InVS :/ / / /

(= date de notification par le laboratoire à l'InVS si notification labo, date de transmission de la DO par la DDASS si DO)

Médecin traitant : _____ ☎ : _____

A compléter avec le médecin traitant et le patient :

1) Signes cliniques :

Date de début des signes de la Brucellose :/...../.....

Date de diagnostic de la Brucellose:/...../.....

Histoire de la maladie :

• **Symptômes :**

- Fièvre Oui Non NSP
 - Sueurs Oui Non NSP
 - Perte d'appétit (anorexie) Oui Non NSP
 - Perte de poids Oui Non NSP
 - Fatigue importante Oui Non NSP
 - Douleurs Oui Non NSP Localisation :
 - Dépression Oui Non NSP
 - Adénopathies (Ganglions) Oui Non NSP
 - Hépatosplénomégalie Oui Non NSP
 - Autres signes Oui Non NSP
- Précisez.....*

Hospitalisation pour la brucellose : Oui Non NSP

Précisions sur l'histoire de la maladie :

Complications : Oui Non NSP

si oui

Ostéo-articulaires : Oui Non *précisez localisation.....*

Gastro-intestinales Oui Non *précisez.....*

Hépatobiliaires Oui Non *précisez.....*

Pulmonaires : Oui Non *précisez.....*

Génito-urinaires : Oui Non *précisez.....*

Cardio-vasculaires Oui Non *précisez.....*

Neurologiques Oui Non *précisez.....*

Groupes cliniques (types de brucellose):

- Forme aiguë sans foyer constitué : Oui Non Ne sait pas
- Forme focalisée : Oui Non Ne sait pas
- Forme chronique : Oui Non Ne sait pas

Partie à remplir avec le médecin traitant :

Traitement pour la brucellose:

Antibiotiques utilisés: Oui Non NSP

si oui

- 1) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....
- 2) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....
- 3) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....

Autres traitements ?:

Oui Non Ne sait pas *si oui, précisez type et durée du traitement*

- 1) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....
- 2) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....
- 3) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....
- 4) type
- durée du traitement.....(jours) du/...../..... au/...../.....

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DE BRUCELLOSE

A compléter avec la feuille remplie par les laboratoires, par téléphone et avec l'aide du médecin traitant

Indirect :

	Réalisé(e) O/N/NSP	N°1 :Date : __ / __ / ____	Résultat : pos/neg	seuil	N°2 :Date : __ / __ / ____	Résultat : pos/neg	seuil
Sérologies :							
Wright...
Rose-B
Autre :
_____
_____
_____
▪ Elisa	Titre	Titre
▪ RFC
▪ Autre
_____
_____

Direct :

	Réalisé(e) O/N/NSP	N°1 :Date : __ / __ / ____	Rés: pos/neg	Précisez espèce	N°2 :Date : __ / __ / ____	Résultat : pos/neg	Précisez espèce
Site de prélèvement							
Hémo-cultures
biopsie_____
_____
ponction_____
_____
prél.pus
_____
PCR
_____
_____

Pour les facteurs de risque, le questionnaire doit porter les 3 mois précédant les premiers symptômes ,
c'est-à-dire : **du** ____ / ____ / ____ **au** ____ / ____ / ____
Cette période sera nommée période d'étude dans le reste du questionnaire

SECTION 4 : AUTRES INFORMATIONS MEDICALES (ATCD DE MALADIE AIGUË, CHRONIQUE ET DE BRUCELLOSE)

- **Maladie aiguë (autre maladie que brucellose):** Avez-vous été malade pendant la période d'étude ?

Oui Non Ne sait pas

précisez quelles maladies

si oui avez-vous été hospitalisé pour cette maladie: Oui Non

précisez.....

- **Traitement de la maladie aiguë:**

- Antibiotiques : Oui Non Ne sait pas

si oui lesquels :

- Autre : Oui Non Ne sait pas

si oui lequel :

- **Avez vous été transfusé pendant la période d'étude ?**

Oui Non Ne sait pas

Si oui, date de la première transfusion : __/__/__

- **Maladie prolongée :** Avez-vous une maladie chronique ?

Oui Non Ne sait pas

si oui, laquelle?.....

Traitement : Prenez-vous un traitement au long cours? Oui Non Ne sait pas

si oui, lequel ?

SECTION 5 : Habitat et entourage

Habitat de la famille

Est ce que vous habitez dans une ville de plus de 4 000 habitants ?:

Urbain (oui)

Rural (non)

Dans un appartement

Dans une maison individuelle

Sur une exploitation agricole :

Autre

Brucellose dans l'entourage:

- Y a-t-il des personnes de votre entourage (familial, professionnel ou social) qui ont eu une brucellose dans les douze mois qui ont précédé le début des signes de votre brucellose ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui énumérez les membres de l'entourage en précisant pour chacun leur sexe (M/F), âge (années), date de la brucellose, confirmation (prise de sang), hospitalisation, traitement particulier, contamination et le lien avec le cas

.....
.....
.....
.....

SECTION 6 : PROFESSION

- **Quelle est votre profession ? quel type d'entreprise ? le secteur d'activité ? le poste occupé ?**

précisez.....
.....

- **Avez-vous travaillé pendant la période d'étude :**

Oui Non Ne sait pas

SECTION 7 : EXPOSITION ANIMAUX

1) Contact avec des animaux morts ou de la viande crue :

En dehors de votre profession et pendant la période d'étude, avez vous touché des cadavres d'animaux : Oui
Non Ne sait pas

Si oui :

A la chasse : Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez (espèces, etc).....

Taxidermie : Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez (espèces, etc).....

Abattages familiaux : Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez (espèces, etc).....

Autres : Oui Non Ne sait pas

Si oui, précisez (espèces, etc).....

2) **Contacts avec des animaux vivants :**

- Au cours de la période d'étude, lors de votre activité professionnelle, avez-vous été en contact (direct ou indirect) avec des animaux vivants? Oui Non Ne sait pas
- Au cours de la période d'étude, lors d'un voyage ou de vos loisirs, avez-vous été en contact (direct ou indirect) avec des animaux vivants? Oui Non Ne sait pas

Si oui aux (au moins une) questions précédentes, précisez dans quel pays, avec quels animaux, le type du contact (P) professionnel, (L)loisirs, la nature du contact direct (D) (touché) ou indirect (I) (contact avec des déjections ,etc.) et la fréquence du contact (T) tous les jours, (F) fréquent, (O)occasionnel, (J) jamais

Animaux	B) France métropolitaine					Hors de France métrop. (précisez)					
	Où	Type de contact P,L	Nature du contact D/I	Vivant/ Mort	Fréquence du contact T/F/O/J	Précisez le pays	Type de contact P,L	Nature du contact (D/I)	Vivant/ Mort	Fréquence du contact	en clair (jrs)
D'élevage											
Bovin											
Mouton											
Chèvre											
Porc											
Equin Chevaux, poney, âne											
Domestique											
Chien											
Autres :											
Sauvages											
sangliers											
Animaux laboratoire											

Précisions (nature du contact,...)

Possédez vous un animal de compagnie ?

Quel animal ?.....

Où dort il ?.....

SECTION 8 : VOYAGES

- **Etes vous allé en voyage au cours de la période d'étude ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

En France (métropolitaine ou DOM) ? Oui Non Ne sait pas

département (1) _____ Date du début : ___/___/___ Durée _____

département (2) _____ Date du début : ___/___/___ Durée _____

département (3) _____ Date du début ___/___/___ Durée _____

A l'étranger ? Oui Non Ne sait pas *Si oui, quel(s) pays ?*

pays (1) _____ Date du : ___/___/___ Durée _____

pays (2) _____ Date du : ___/___/___ Durée _____

pays (3) _____ Date du : ___/___/___ Durée _____

	Départements		
	1	2	3
Rural (R) /Urbain (U)			
Appart (A) / Maison (M)			

SECTION 9: ALIMENTATION

- Pendant la période d'étude avez-vous consommé des produits laitiers rapporté du sud de la France ou de l'étranger ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquels et d'où proviennent t-ils ? Précisez

- 1).....
- 2).....
- 3).....
- 4).....
- 5).....

Produits laitiers :

- **Au cours de la période d'étude, avez vous consommé du lait de vache ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Avez-vous consommé ce lait cru (provenant directement de la vache et non bouilli) :

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Où : En France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Département 1 :

Département 2 :

Où : Hors France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Pays , DOM 1 :

Pays , DOM 2 :

- **Au cours de la période d'étude, avez vous consommé du lait de chèvre ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Avez-vous consommé ce lait cru (provenant directement de la chèvre et non bouilli) :

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Où : En France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Département 1 :

Département 2 :

Où : Hors France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Pays, DOM 1 :

Pays, DOM 2 :

- **Au cours de la période étudiée, avez vous consommé du lait de brebis ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Avez-vous consommé ce lait cru (provenant directement de la brebis et non bouilli) :

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Où : En France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Département 1 :

Département 2 :

Où : Hors France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Pays, DOM 1 :

Pays, DOM 2 :

- **Au cours de la période étudiée, avez vous consommé du lait d'un autre animal ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui, lequel :*

Avez-vous consommé ce lait cru (provenant directement de l'animal et non bouilli) :

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

Où : En France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Département 1 :

Département 2 :

Où : Hors France métropolitaine : Oui Non Ne sait pas

Pays, DOM 1 :

Pays, DOM 2 :

Fromages :

- Au cours de la période étudiée, avez-vous consommé des produits laitiers listés dans le tableau suivant (oui=O, non=N, Ne sait pas=NSP), si oui préciser pour chaque catégorie de fromage,
 - **la nature du produit** (cru ou pasteurisé) et le pays et **lieu d'achat** :Supermarché =S, Marché=M, Fromagerie=F, producteur local=PL,

Le type de fromage est noté à titre indicatif (pour faciliter le questionnaire)

Fromages	Consommation (O, N, NSP)	France métropolitaine		C) ors de France métrop. (précisez) (consommé ou en provenance)		
		Cru(c) Past. (p) Inc (I)	Lieu achat S,M,F,PL	D) Pays	Cru(c) Past. (p) Inc (I)	Lieu achat S,M,F,PL
<u>Fromages de vache à pâte molle</u>						
<u>Camembert</u>						
<i>Brie</i>						
<u>Coulommiers</u>						
<u>Vacherin</u>						
<u>Reblochon</u>						
<u>Bleu</u>						
<i>Epoisses</i>						
<i>Maroilles</i>						
<i>Munster</i>						
<i>Livarot</i>						
<i>Pont-L'Eveque</i>						
<i>Autre :</i>						
<u>Fromage dur au lait de vache</u>						
<u>St Nectaire</u>						
<u>Emmental gruyère</u>						
<u>Beaufort</u>						
<u>Comté</u>						
<u>Cantal</u>						
<u>Gruyère</u>						
<u>Autres</u>						

	Consommation (O, N, NSP)	France métrop.		Hors de France métrop. (précisez)		
		Cru(c) Past. (p) Inc (I)	Lieu achat S,M,F,PL	Pays :	Cru(c)Past. (p) Inc (I)	Lieu achat E) S,M,F,PL
Fromages de brebis						
<u>Roquefort</u>						
<u>Brebis des pyrénées</u>						
<u>Autre :</u>						
<u>Fro mages de chèvre</u>		Frais (F) Demi Frais (DF) Sec (S)				
<u>Chabichou</u>						
<u>Crottin</u>						
<u>Picodon</u>						
<u>Pouligny</u>						
<u>Sainte Maure</u>						
<u>Selles sur Cher</u>						
<u>Autre (buches, pavés)</u>						

Autres produits laitiers :

Autres produits laitiers	Consom mation (O, N, NSP)	France métrop		Hors de France métrop. (précisez)		
		Cru (c) Past. (p) Ferm. (f) Inc (I)	Lieu achat F) S,M,F, PL	Pays	Cru (c) Past. (p) Ferm. (f) Inc (I)	Lieu achat G) S,M, F, PL
Yaourts						H)
Fromage blanc, petit suisse						I)
Beurre						
Crème fraîche						
Laban / Lassi/ Buttermilk / lait fermenté						
Autre, préciser :						

Viandes :

- **Au cours de la période étudiée, avez vous consommé de la viande issue de la chasse ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui, laquelle :.....*

- **Au cours de la période étudiée, avez vous consommé de la viande provenant d'un producteur local ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

	Conso (O, N, NSP)	France métrop.		Hors de France métrop. (précisez)	
		Département	J) Peu cuit (O, N, NSP)	Pays précisez	Peu cuit K) (O, N, NSP)
<u>veau</u>					
<u>bœuf</u>					
<u>agneau</u> <u>mouton</u>					
<u>chevreau</u> <u>chèvres</u>					
<u>porc</u>					
<u>sanglier</u>					
<u>cheval</u>					
<u>Autre :</u>					

- **Au cours de la période étudiée, avez vous consommé de la viande provenant d'un abattage familial ?**

Oui Non Ne sait pas *Si oui,*

	Conso (O, N, NSP)	France métrop.		Hors de France métrop. (précisez)	
		Département	L) Peu cuit (O, N, NSP)	Pays précisez	Peu cuit M) (O, N, NSP)
<u>veau</u>					
<u>bœuf</u>					
<u>agneau</u> <u>mouton</u>					
<u>chevreau</u> <u>chèvres</u>					
<u>porc</u>					
<u>sanglier</u>					
<u>cheval</u>					
<u>Autre :</u>					

Produits de charcuterie

- Au cours de la période d'étude, avez-vous consommé des produits de charcuterie ?

(oui=O, non=N, Ne sait pas=NSP), si oui préciser à chaque fois, le pays de consommation, le lieu d'achat, et le conditionnement

- lieu d'achat : , producteur local=PL, abattage familiale=AF, supermarché=S

Produits de charcuterie crus (précisez)	Conso O,N,NSP	Cuit(U) ou cru (C)	Peu cuit O, N, NSP	France métrop.		Hors de France métrop. Précisez	
				département	Lieu d'achat, PL, AF, S	Pays	Lieu d'achat PL, AF, S
Rôti							
Lard, lardon, ventrèche							
Saucisse crue à cuire							
Chorizo, longaniza, longanisse soubressade							
Saucisse sèche, saucisson							
Salami							
Saucisse à tartiner,							
Paupiettes							
Plats avec charcuterie (choucroute , cassoulet, petit salé)							
Jambons crus							
Autres							

Végétaux crus

- Avez-vous ou votre entourage un jardin potager ou un verger? Oui Non NSP
- Ce jardin ou verger, est-il fertilisé par du fumier, lisier, autres fertilisants ?
 Oui Non NSP
 Si oui, précisez comment fumier lisier autres fertilisants

Si le jardin/verger est fertilisé

- Avez vous manipulé pendant la période d'étude
 du fumier lisier autres fertilisants ?

Si oui préciser la nature du contact :

.....

Avez-vous consommé des légumes crus ou des fruits frais provenant de ce jardin potager ou de ce verger, pendant la période d'étude ?

Oui Non NSP

- Avez-vous consommé des légumes crus ou fruits frais à l'étranger pendant la période d'étude ?
 Oui Non NSP

Eau :

- Au cours de la période d'étude avez-vous bu

	France métrop.(O/N/NS P)	Hors France métrop (O/N/NSP) <i>Précisez le pays</i>
de l'eau du robinet :		
de l'eau embouteillée		
de l'eau de puit		
de l'eau directement d'une source		
autres		

- **Si vous avez une ferme, quel est le système d'évacuation des eaux usées ?**

.....

Contexte

La brucellose est une zoonose faisant l'objet d'une déclaration obligatoire en santé humaine et d'une police sanitaire fondée sur l'abattage et la vaccination en santé animale. La lutte contre la brucellose animale a permis à la France l'obtention en 2005 du statut "officiellement indemne de brucellose bovine" et aucun cas de brucellose des ruminants n'a été enregistré en France depuis 2003. Dans ce contexte, une enquête sur les cas humains de brucellose diagnostiqués en France a été réalisée afin de connaître les facteurs de risque résiduels et d'orienter les mesures de prévention chez l'homme.

Matériel et méthode

L'enquête descriptive a porté sur les cas de brucellose déclarés en France de juin 2002 à juin 2004. Un cas était défini comme tout patient présentant des signes cliniques compatibles avec pour un cas certain un isolement bactérien ou une augmentation de 4 fois du titre en anticorps anti-Brucella sur deux prélèvements distants de 15 jours au moins par agglutination ou immunofluorescence indirecte ou une séroconversion, et pour un cas probable un titre sérologique unique élevé et élimination des diagnostics différentiels.

Pour chaque cas, des données cliniques, biologiques et sur les facteurs de risque de brucellose (consommation de produits au lait cru, contact avec des animaux) étaient recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Résultats

Au cours de l'étude, 105 signalements ont été reçus dont 72 cas et 26 faux cas (25 %) ne vérifiant pas la définition de cas. L'incidence annuelle de la brucellose était de 0,05 pour 100 000 habitants. Parmi les cas, 32 % avaient une forme clinique focalisée, le plus souvent une arthrite. Le diagnostic était établi par isolement bactérien pour 49 cas (65 %). 80 % des cas étaient importés (infectés au cours d'un voyage en zone endémique ou consommation de fromage ramené d'une zone endémique). Les principaux pays de contamination des cas étaient le Portugal (n=14), l'Algérie (n=7) et la Turquie (n=6). Les cas avaient eu significativement plus de contact avec des animaux en zone endémique que les faux cas ($p=0,05$) et avaient plus souvent consommé des produits laitiers importés que les faux cas ($p=0,004$).

Conclusion

Notre étude a confirmé l'efficacité de la police sanitaire appliquée en santé animale. Avec la disparition de la brucellose animale en France, l'incidence de la maladie humaine a fortement diminué et la majorité des cas sont désormais importés. Dans ce contexte de très faible prévalence et de nombreux faux cas, le diagnostic direct doit être privilégié afin de limiter le nombre de faux cas. Afin d'améliorer la qualité de la surveillance, des recommandations pour augmenter la spécificité de la surveillance, en particulier de ne considérer que les cas diagnostiqués par isolement bactérien ou augmentation du titre sérologique.

Context

Human brucellosis is a mandatorily notifiable zoonosis in France. Due to a veterinary policy based on stamping out and vaccination carried out successfully since the 70's, France is considered "officially brucellosis free" for cattle since 2005 and no cases have been identified in sheep nor goats since 2003. In this context, we studied human brucellosis diagnosed in France to assess remaining risk factors and make specific recommendations.

Material – Methods

Our descriptive study included all human cases notified in mainland France from 1st June 2002 to 31st May 2004. A case of brucellosis was defined as any patient with clinical signs compatible with brucellosis. A confirmed case had a bacterial isolation from any biological sample, or a fourfold increase in anti-Brucella antibodies measured by seroagglutination or indirect immunofluorescence in 2 samples taken at 2-week interval or a seroconversion. A probable case had a single elevated titre in anti-Brucella antibodies and no alternative diagnosis. For all patients, clinical, biological and epidemiological data were collected using a standardized questionnaire, including the consumption of raw milk products and the contact with animals.

Results

During the 2-year period of the study, 105 patients were notified, including 72 cases and 26 false cases who did not meet the case definitions' criteria. The annual incidence of human brucellosis was 0.05 cases per 100 000 inhabitants. Of all cases, 32% had localised infections, mainly arthritis. The disease was diagnosed by bacterial isolation in 49 cases (65%). Eighty percent of cases were imported, having been infected while travelling in an enzootic country or by eating raw milk products imported from an enzootic country. The countries where cases were most frequently contaminated were Portugal (n= 14), Algeria (n=7) and Turkey (n= 6).

Cases had more frequent contacts with animals in enzootic countries than false cases ($p = 0.05$) and had eaten more frequently raw milk products from enzootic countries than false cases ($p= 0.004$).

Conclusions

Our study confirmed the efficiency of the veterinary policy against animal brucellosis. Following the elimination of brucellosis in cattle, sheep and goats, the incidence of human brucellosis has dramatically decreased and most cases are now imported. Considering the very low prevalence of brucellosis, the direct diagnosis must be preferred to serology to avoid false cases. Recommendations are made to increase the specificity of the surveillance, such as modifying the case definition used for the mandatory notification, and consider only bacterial isolation and the increase of serological titre as reliable diagnosis.



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Département des maladies infectieuses

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex
Tél. : 33(0) 1 41 79 67 00 - Fax : 33(0) 1 41 79 67 67
<http://www.invs.sante.fr>