



**HAL**  
open science

# Étude épidémiologique et prophylactique de la brucellose animale et humaine dans une commune rurale du Trièves : intérêt de la réaction d'immunofluorescence

Alain Marmonier

## ► To cite this version:

Alain Marmonier. Étude épidémiologique et prophylactique de la brucellose animale et humaine dans une commune rurale du Trièves : intérêt de la réaction d'immunofluorescence. Médecine humaine et pathologie. 1974. dumas-01684843

**HAL Id: dumas-01684843**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01684843>**

Submitted on 15 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE  
FACULTÉ DE MÉDECINE *1er exempl*

Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNÉE 1974

N° d'ordre: *6*

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET PROPHYLACTIQUE  
DE LA BRUCELLOSE ANIMALE ET HUMAINE DANS  
UNE COMMUNE RURALE DU TRIÈVES.  
INTÉRÊT DE LA RÉACTION D'IMMUNOFLUORESCENCE

**THÈSE**

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale  
de GRENOBLE

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

par

Monsieur **MARMONIER Alain**

[Données à caractère personnel]



soutenue publiquement le 18 JANVIER 1974 devant la  
Commission d'Examen :

MM. Y. MAZARE

*Président*

R. F A U

R. SEIGNEURIN

M. MICOUD

A. FRIBOURG-BLANC

E R R A T A

Page	<u>AU LIEU DE :</u>	<u>LIRE :</u>
1	guerrit	guerit
3	indidence...concécutifs	incidence..consécutifs
5	cofencidant...conflent	cofincidant...confluent
7	rare	rares
9	prettant	pretant
10	bovins et ovins	bovin et ovin
11	sensibilisés	sensibilisées
17	absorbus	abortus
22	conjugé	conjugué
23	brossage	brossages
25	considéré	considérée
40	contaminés	contaminé
43	rapprochez	rapprocher
45	ingertion...avortés	ingestion...avortées
47	imparti	imparties
48	possèdent	possède
51	chéma	schéma
52	spécifique...97	spécifiques...27
54	brucelloses	brucellose
56	accroite...positivité	accroître...positivités
61	encourru...ébulition	encouru...ébullition
62	inocuité...suplanter	innocuité...supplanter
63	l'immunofluorescence	d'immunofluorescence
64	déçu	décus

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

---

ANNÉE 1974

N° d'ordre:

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET PROPHYLACTIQUE  
DE LA BRUCELLOSE ANIMALE ET HUMAINE DANS  
UNE COMMUNE RURALE DU TRIÈVES.  
INTÉRÊT DE LA RÉACTION D'IMMUNOFLUORESCENCE

---

**THÈSE**

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale  
de GRENOBLE

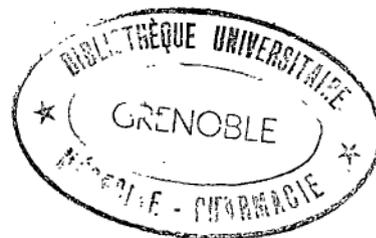
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

DIPLOME D'ÉTAT

par

Monsieur **MARMONIER Alain**

[Données à caractère personnel]



soutenue publiquement le 18 JANVIER 1974 devant la  
Commission d'Examen :

MM. Y. MAZARE

*Président*

R. F A U

R. SEIGNEURIN

M. MICOUD

A. FRIBOURG-BLANC

A mon Père, à ma Mère,

En témoignage de ma reconnaissance.

A ma Femme,

En gage de mon affection.

Aux miens,

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Y. MAZARE

Président du Jury

Nous avons pu, tout au long de notre passage dans son Service, apprécier la justesse de son sens clinique, la valeur de ses qualités humaines, la richesse de son enseignement.

Qu'il veuille bien, en acceptant la présidence de ce Jury, recevoir le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur R. F A U

Pour la bienveillante attention qu'il nous a toujours manifestée, pour son immense érudition et son sens aigu de la pédagogie, il restera aux yeux du jeune étudiant que nous étions un exemple inoubliable.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre plus profond respect.

A Monsieur le Professeur R. SEIGNEURIN

Qui mieux que lui pouvait juger  
ce travail recouvrant les dis-  
ciplines dont il a la lourde  
charge d'assurer l'enseignement.

Nous le remercions très sincère-  
ment d'avoir bien voulu accepter  
de faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Professeur M. M I C O U D

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse, et a su par son enthousiasme, sa curiosité scientifique, l'étendue de son savoir, s'attirer toute notre reconnaissance et notre sympathie.

Nous lui exprimons notre gratitude et notre entier dévouement.

A Monsieur le Docteur A. FRIBOURG-BLANC

Il a bien voulu nous accueillir  
et nous initier avec bienveillance  
et compétence aux techniques pas-  
sionnantes d'Immunofluorescence.

Qu'il veuille accepter l'expression  
de notre très vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. B O Y E

Il nous a ouvert les portes de son laboratoire et a guidé avec compréhension et sympathie nos premiers pas dans le monde particulier des réactions immunologiques.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde et amicale gratitude.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire TURQUAND

A Monsieur le Docteur Vétérinaire DENEUCHE

Avec nos sincères remerciements pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée.

A Messieurs les Docteurs PINEL et DESMOULINS

Aux autorités communales et

aux habitants de ST BAUDILLE et PIPET

Pour la gentillesse avec laquelle ils nous ont accueillis.

---

AVANT - PROPOS

---

Notre travail s'inscrit dans le cadre plus général d'une étude épidémiologique de la brucellose en Dauphiné. Nous nous sommes efforcés de suivre les recommandations de S O H I E R \*, tant en ce qui concerne les modalités de mise en oeuvre, le choix des techniques immunologiques que l'exploitation statistique des résultats. Il ne nous a malheureusement pas été possible d'inventorier l'immunité à médiation cellulaire par une réaction d'hypersensibilité retardée. Néanmoins, cette enquête séro-épidémiologique devrait donner un bon "instantané" de l'endémie brucelgique dans la commune intéressée.

\* R. SOHIER : enquêtes immunologiques  
cours d'immunologie générale de  
l'Institut Pasteur.

PLAN DU TRAVAIL

## I N T R O D U C T I O N

## H I S T O R I Q U E

## E T U D E

## Chapitre 1 - Matériel d'Etude

## 11 - Le cadre géographique

- 111 - Physique
- 112 - Economique
- 113 - Démographique
- 114 - Hygiène

## 12 - Les animaux étudiés

## 13 - Les sérums humains étudiés

## Chapitre 2 - Moyens d'étude

## 21 - Chez l'animal

- 211 - L'interrogatoire des agriculteurs
- 212 - Les examens des Services Vétérinaires

## 22 - Chez l'homme

- 221 - Le questionnaire
- 222 - L'étude biologique spécifique

2221 - Les réactions classiques  
S.A.W., A.G.C., R.F.C.

2222 - Les autres réactions  
E.A.T., I.F.

## Chapitre 3 - Les résultats

## 31 - Chez l'animal

## 32 - Chez l'homme

## Chapitre 4 - Analyse et discussion

## 41 - Chez l'animal

- 411 - Les bovins
- 412 - Les ovins et caprins
- 413 - Confrontation et conclusion

- 42 - Chez l'homme
  - 421 - Les facteurs étiologiques
    - 4211 - La contamination directe, indirecte
    - 4212 - Incidence de l'âge
    - 4213 - Incidence du sexe
    - 4214 - Répartition géographique de l'infection
    - 4215 - Incidence au sein des familles
  - 422 - Expression clinique de l'infection
    - 4221 - Les brucelloses cliniques
    - 4222 - La symptomatologie ostéoarticulaire
  - 423 - Expression biologique de l'infection
    - 4231 - Résultats globaux
    - 4232 - S.A.W.
    - 4233 - A.G.C.
    - 4234 - R.F.C.
    - 4235 - E.A.T.
    - 4236 - I.F.
    - 4237 - Remarques
  
- Chapitre 5 - Essai d'une conduite prophylactique
  - 51 - Chez l'animal
  - 52 - Chez l'homme
    - 521 - Mesures d'hygiène
    - 522 - La vaccination

C O N C L U S I O N S

B I B L I O G R A P H I E

"La Brucellose est sans contredit, la plus importante des maladies infectieuses communes à l'homme et aux animaux ... Par l'intermédiaire de la Brucellose et des Brucella on pénètre dans tous les domaines, sérologie, immunologie, immunochimie, taxonomie, clinique médicale et chirurgicale de toutes les spécialités".

G. RENOUX (181)

## I N T R O D U C T I O N

Reconnue depuis l'antiquité et le début de l'ère chrétienne - St Luc ne rapporte-t-il pas dans les Actes des Apôtres (chap. 28 V 7-8) que Paul lors de son séjour à Malte guerrit le Père de PUBLIUS, premier personnage de l'île, qui souffrait de la fièvre, la première fièvre de Malte au sens propre du terme, par imposition des mains - la Brucellose n'en continue pas moins d'aiguiser la curiosité des chercheurs par sa Déroutante Ubiquité.

Taxée prophétiquement au début du siècle par CH. NICOLLE (155) de "Maladie d'avenir", accusée par ALESSANDRINI et PACELLI (125), de Péril Social, le destin particulier de cette maladie est d'être en perpétuelle évolution.

### I - "Maladie d'Avenir" surement.

Il suffit pour s'en convaincre de méditer les trois ordres de faits suivants.

#### 1 - L'extention temporo spatiale.

Primitivement limitée à Malte et au pourtour méditerranéen l'affection a gagné en un siècle au gré des politiques libre échangistes la totalité du globe n'épargnant peut-être que l'antartique. (1) (9) (32) (34) (68) (140) (214).

#### 2 - La diffusion aux différentes espèces animales.

Décrite au siècle dernier et pour la première fois chez la chèvre, l'affection touche aujourd'hui la majorité des espèces animales non aquatiques vivant sur la planète sans distinction aucune. (8) (79) (125).

Chez les animaux domestiques la prédominance de la contamination bovine sur l'ovine et la caprine semble un fait acquis,

du moins en ce qui concerne les régions tempérées et économiquement développées. (135) (167) (170) (224).

Les animaux sauvages constituent eux, un important "réservoir de virus" échappant à peu près à tout moyen de contrôle compromettant une prophylaxie éradicatrice rigoureuse. (115) (157) (179).

### 3 - Une taxonomie fluctuante.

La triple équation, pourtant si longue à s'ébaucher et si satisfaisante pour l'esprit qui voulait que *Brucella mélitensis* soit l'apanage des ovins et caprins, *Brucella Ab. bovis* des bovins et *Brucella Ab. suis* des porcins se voit actuellement battue en brèche. Il n'existe aucune spécificité absolue et toutes les combinaisons possibles ont été décrites. "Les infections par l'une quelconque de ces trois espèces peuvent survenir chez tous les animaux domestiques et chez l'homme". G. RENOUX (181), et le même auteur de poursuivre : "Le genre *brucella* ne contiendrait qu'une unique espèce : *Brucella Mélitensis*, les autres n'étant que des variétés". (182).

## II - "Péril Social" aussi.

Tant par l'évaluation du taux de l'infection que par son coût économique comme nous vous proposons de le démontrer par l'exemple français.

### 1 - Evaluation du taux d'endémie.

Le taux moyen d'infection du cheptel français s'établit ainsi : "Dans l'espèce bovine pour 10 à 12% d'infectés latents on note 0,8% de malades cliniques parmi les femelles. Dans l'espèce ovine et caprine les taux dans la zone méditerranéenne infectée, sont respectivement de 10 et 2%. (53) (16) (20).

Comme il est logique dans toute antrozoönose (88), l'infection humaine est proportionnelle à celle de l'animal avec cependant quelques remarques :

- La Brucellose reste une maladie professionnelle et parmi les 10.000 cas estimés annuellement, éleveurs, bergers et vétérinaires fournissent le plus gros du contingent. (14) (21) (27) (45) (180).
- Encore aurait-on tort de sous estimer la forme que nous appellerons de villégiature, due à l'empressement des citadins à consommer des produits laitiers de ferme réputés sains et frais, afin que la Fièvre de Malte ne devienne pas une "Maladie des Loisirs".
- Plus importantes et plus sérieuses sont les formes latentes de diagnostic purement sérologique et d'individualisation relativement récente, témoins souvent inattendus du taux d'infection d'une population. (134).

## 2 - L'indidence financière.

- " Au total le coût de la brucellose atteint au minimum et par an 300 millions de francs dont 248 pour la production bovine, 28 pour la production ovine et caprine, et 30 pour la santé publique.
- A ces coûts s'ajoutent ceux inchiffrables consécutifs aux formes cliniques non abortives, mais surtout ceux résultant de l'interdiction d'accès aux marchés étrangers pour nos animaux vivants et leurs produits. Leur importance est telle qu'ils conditionnent en fait le devenir de nos productions agricoles".  
A. CORTEZ (53) (170).

Telle nous apparut en 1973 la Fièvre de Malte à la lecture des articles et ouvrages innombrables que lui consacre la littérature médicale et vétérinaire mondiale.

La fréquence des brucelloses animales dans l'Isère et particulièrement dans le Trièves, vieille terre d'endémie, nous a semblé d'un intérêt suffisant pour motiver un travail épidémiologique et prophylactique à la fois animal et humain. Notre propos s'inscrit dans le cadre plus vaste d'une étude de la mélitococcie en différentes microrégions Dauphinoises, de géographie physique humaine et économique dissemblables. Les conclusions de ces diverses études permettront peut-être de mieux comprendre l'importance régionale de cette maladie encore trop souvent méconnue.

## HISTORIQUE DE LA BRUCELLOSE DANS LE TRIEVES

L'historique d'une affection endémoépidémique telle que la Fièvre de Malte dans une région si bien délimitée ne saurait que s'intégrer dans le cadre plus vaste du département et du pays tout entier.

### I - Les suspicions pré-Pasteuriennes.

Bien qu'à proprement parler la Brucellose n'existât pas à l'époque en cette région la tradition orale et certaines pages de la littérature française nous inciteraient à penser le contraire.

- Antérieure aux découvertes bactériologiques "La Fièvre folle du Trièves", - c'est ainsi que les paysans de cette région du Dauphiné appelaient une maladie fébrile à fièvre discontinue, - faisait de nombreux ravages à la fin du siècle dernier. Son identification à la mélitococcie ne devrait plus aujourd'hui faire de doute.
- Toute aussi troublante, l'observation clinique du médecin de campagne d'Honoré de BALZAC le Dr BENASSIS, exerçant dans les environs de GRENOBLE, qui décrivait ainsi à son ami GENESTAS la symptomatologie d'une de ses malades ouvrière de ferme restée hospitalisée un an : "Elle se couche et se plaint de mille maux différents sans savoir ce qu'elle a ...; si je la questionne elle me répond que ses os s'amollissent et que sa chair se fond en eau". "Pendant quelques jours elle travaillait à la terre, mais bientôt épuisée, une maladie la forçait d'abandonner son ouvrage commencé ... Son teint était pâle comme celui d'une herbe flétrie ... Elle pleure avec le ciel ... Après l'avoir trouvée en harmonie flagrante avec les vicissitudes de l'atmosphère, avec les variations de la lune ... j'en ai pris soin".

Si l'on veut bien se donner la peine, comme nous le suggèrent MAGALLON et VIDAL (136), de traduire en termes médicaux ces pages choisies de BALZAC, on constate qu'une ouvrière agricole dauphinoise présente depuis 1 an une fièvre avec rémissions, asthénie, arthralgies, sueurs profuses, insomnie, irritabilité. Convenons que ce tableau clinique évoque étrangement la Fièvre de Malte.

### II - Les réalités de l'ère Pasteurienne.

Avec l'avènement des moyens de diagnostic bactériologiques et immunologiques la réalité remplace peu à peu la suspicion.

D'après les premières enquêtes sérieuses l'installation massive de la brucellose en France semble remonter au début du

siècle - "exagération passagère d'un mal ancré depuis longtemps dans la zone méditerranéenne et probablement aussi la France entière" CANTALOUBE (36) - coïncidant avec l'importation de troupeau de chèvres maltaises "merveilleuses laitières partout demandées" BURNETT (33).

Très vite l'affection de la mer gagne les Alpes du Sud et les Cévennes et l'on reconnaît le rôle important du mouton comme agent disséminateur : "l'espèce ovine dans la région méditerranéenne, joue un rôle aussi important sinon plus que l'espèce caprine dans l'étiologie de la mélitococcie" AUBLANT et coll. (10)

L'augmentation du nombre des cas détectés par RANQUE et SENEZ (174) en Provence révèle parfaitement l'extension de la maladie : 60 cas en 1920, 248 en 1934; la progression du nombre des examens de laboratoire n'expliquant pas à lui seul le score des mélitococcies identifiées. Le mérite revient aussi à ces auteurs d'avoir les premiers mis en évidence : "Cette constatation assez curieuse du déplacement constant vers le Nord du foyer épidémique principal. C'est ainsi que nous avons primitivement situé ce foyer dans la région du confluent du Verdon et de la Durance; ce furent ensuite les environs de Sisteron qui montrèrent le plus grand nombre de mélitococcies et c'est actuellement entre Sisteron et Gap que l'infection se montre la plus envahissante".

En 1925 des quatorze départements atteints d'une façon constante depuis 1920, l'Isère demeure alors exclue AUBLANT et coll. (10), ce que corroborent les travaux de BETHOUX (22); "le département de l'Isère est donc encerclé par un foyer de Fièvre de Malte qui sévit à l'état endémique dans les Htes Alpes et la Drôme". Et le Dr BETHOUX de conclure : "il ressort de ces divers documents que le département de l'Isère est relativement indemne mais devant la poussée et l'ascension vers le Nord de la fièvre ondulante, une surveillance étroite est nécessaire".

Dix ans plus tard MAGALLON et VIDAL (136) ne partagent plus cette opinion: "Nous sommes personnellement persuadés qu'à cette date la fièvre ondulante y existait déjà, mais n'avait pas été dépistée". Et ces mêmes auteurs de donner l'exemple de ces foyers endémiques de "Typhoïde" du Trièves et de la Mathey-sine faisant progressivement place à des cas de mélitococcie.

Il est vrai qu'entre temps la couleur du département avait singulièrement foncée sur la carte de l'endémie brucellienne proposée par TAYLOR et coll. (215).

C'est à cette époque également que MAGALLON (137) reprenant une vieille constatation de AUBLANT et coll. (10), met en évidence la réalité de la fièvre ondulante d'origine bovine en Isère: "En moins de deux ans de Mars 1930 à Juin 1931, 45 foyers de mélitococcie ont été identifiés dont 27 après constatation de la fièvre ondulante humaine... les exploitations contaminées sont réparties dans 8 cantons et 22 communes de la région montagnaise du sud du département.

L'observation du schéma n°1 établit corrélativement l'augmentation des cas animaux et humains de Fièvre de Malte en référence des examens bactériologiques pour une période s'étendant de 1928 à 1935 en Isère. L'étude du schéma n°2 montre à l'évidence le rôle de plus en plus important des bovidés comme réservoir de germe.

Quant à la nature bactériologique des germes incriminés, *Brucella melitensis* et *abortus* se partagent alors l'étiologie des cas humains.

Depuis cette époque le département de l'Isère et singulièrement le plateau du Trièves n'ont cessé d'occuper une place de choix dans le classement des contrées d'endémie brucellique. (21) (19) (142) (166).

Nous nous proposons maintenant de démontrer les rouages de cette extension endémo-épidémique, dans la région qui nous préoccupe, pour en mieux comprendre les raisons.

La plupart des auteurs s'accordent pour incriminer deux phénomènes distincts responsables au cours des années de la diffusion de la maladie :

1 - Un phénomène général à la France entière.

La reconstitution du troupeau par l'achat annuel de têtes de bétail dans le commerce, qui avant l'arrêté ministériel du 3 Juin 1966 art. 37 et l'arrêté interministériel du 13 Janvier 1967 art. 7-C, interdisant l'introduction d'animaux infectés dans un cheptel par le biais de la garantie conventionnelle, permettait en fait les transactions les plus anarchiques et les plus hasardeuses.

2 - Un phénomène local à la région Alpine.

La Transhumance. "Pour nous cette coutume est non seulement de la première importance pour la propagation de la maladie, mais associée à d'autres éléments, elle est probablement essentielle en ce qui concerne sa persistance". TAYLOR et coll. (215). Afin d'illustrer cette prise de position nous donnerons trois arguments qui nous paraissent irréfutables.

a - L'extinction des foyers de 1914 à 1919 souligné par AUBLANT (10), due à la guerre et leur recrudescence en 1920 à la suite de la reprise de l'activité commerciale et de la transhumance.

b - La marche même de l'invasion brucellique "Exactement calquée sur la marche et le séjour des troupeaux transhumants du midi. Les villages les plus frappés sont ceux où s'opèrent la concentration et la répartition pour les différents alpages ... C'est ainsi que les croisements de route les points de convergence de plusieurs vallées sont particulièrement atteints". MAGALLON et VIDAL (136).

- c - Les régions épargnées enfin :
  - Au nord de l'Isère (rivière) où n'existent ni alpage ni transhumance on ne note pas "de Brucellose ou de rare cas humains importés". MAGALLON (136).
  - L'exemple de la Chartreuse rapporté par le même auteur : "Un seul troupeau transhumant un seul village infecté. Partout ailleurs où l'administration forestière gère le massif, et où la présence du mouton n'est pas tolérée, on ne constate aucun foyer, aucun cas de Fièvre Ondulante".

Dans ces conditions, on comprend pourquoi le Trièves, région de transhumance depuis des temps immémoriaux, abouchant la Provence au Dauphiné, réputée pour son élevage ovin, ait été si rapidement et durablement infectée.

Chaque année à la belle saison, de 1920 à 1950, 15.000 ovins transhumants sur les quelques 80.000 que recevait le département, gagnaient qui par la route qui par le fer les Alpagnes de Gresse (2 à 4.000), Chichilianne (4 à 8.000), St Maurice en Trièves, Pellafol, Lalley et Tréminis (1.000 chacun) en provenance de : St Martin de Crau, Arles, Istres (B.duR.), Vedène, Orange, Pertuis, Sorgues et Sarrians (Vau.), Brignoles (Var), Sabray (Gard).

Ces troupeaux empruntaient les grandes voies de transhumance les anciennes "drayes", aujourd'hui disparues, remontant la vallée du Buech vers le col de la Croix-Haute, en venant du Diois par les cols de Grimone ou de Menée, pour séjourner dans les Alpagnes du Trièves ou rejoindre le massif cristallin de l'Oisans via la Matheysine et le col d'Ornon (schéma n°3). Au total on peut légitimement estimer à 30.000 le nombre des transhumants sillonnant chaque année et dans les deux sens cette région. " Sur son parcours, il (le troupeau transhumant) croise les troupeaux indigènes, et sème ses déjections sur la route, les places publiques et les champs. Le petit bétail indigène échappe difficilement à ces sources multiples d'infection. Au cours de l'hiver, il vit en cohabitation étroite avec les vaches, dans le même local, souvent exigü, privé d'air et de lumière. Le fumier des brebis séjourne dans l'écurie de longs mois, aux premiers avortements de l'agnelage d'automne, les sécrétions virulentes, le délivre, l'avorton souillent les litières et les vaches voisines ont toute facilité pour s'infecter. L'homme enfin ne tarde pas à payer son tribut à la maladie". (MAGALLON).

Une autre condition expérimentale d'infection se trouve réalisée par l'alpage communal. "L'été, chèvres et brebis sont rassemblées en troupeau et, sous la garde d'un berger communal, conduite en montagne ... Les contacts sont alors fréquents avec les troupeaux transhumants. La contamination ... se réalise facilement grâce aux déjections laissées ... aux gîtes d'étape toujours les mêmes au cours des années ... et très rarement désinfectés en dépit des prescriptions édictées". MAGALLON (137).

Nous pensons que l'alpage communal de Rochassac sur les flancs de l'Obiou a pu jouer ce rôle, dans la commune qui nous intéresse, en mêlant troupeaux sains et infectés.

Enfin la réglementation préfectorale des conditions de circulation et l'accès aux pâtures des troupeaux transhumants, décret du 31 Décembre 1965, des arrêtés ministériels du 2 Octobre 1929 art. 11 du 3 Juin 1966 art. 6 et du 28 Janvier 72, a considérablement modifié la situation. On assiste en effet ces dernières années à une diminution quantitative des ovins transhumants avec la seule persistance des alpages de Gresse et Chichilianne (5.000 têtes environ), et à une modification qualitative avec l'apparition d'une transhumance bovine à Tréminis et St Maurice en Trièves (200 têtes environ).

Ainsi parfaitement délimitée sur le plan géographique par :

- Au nord le Col du Fau et le cañon du Drac,
- A l'est par le massif du Dévoluy et ses sommets du Grand Ferrand et de l'Obiou (2.800m),
- A l'ouest par les préalpes calcaires du Diois et de la falaise du Vercors,
- Au sud par les aiguilles de Lus et le col de la Croix-Haute.

Région agricole à vocation d'élevage, longtemps voie prisée de la transhumance ovine, le Trièves nous apparait comme un laboratoire privilégié pour une approche épidémiologique de la Brucellose animale et humaine.

-----  
 CHAPITRE 1  
 -----

MATERIEL D'ETUDE

11 - Le Cadre Géographique.

Deux facteurs essentiels ont prévalu dans notre choix de la zone à étudier :

- Le riche passé épidémiologique du Trièves, région d'élevage et de transhumance.
- Les récents travaux que les services vétérinaires départementaux lui consacèrent.

Nous avons résumé en 4 tableaux (schéma n°4 et 5) l'état sanitaire du cheptel, au cours des trois dernières années, dans les deux cantons intéressés. Les deux premiers, dénombrent pour chaque commune des deux cantons : les bovins ovins et caprins porteurs de Brucellose Réputée Contagieuse (B.R.C.) et Brucellose Latente (B.L.). Les deux suivants indiquent le nombre total d'exploitations et le nombre d'exploitations infectées, pendant la même époque, et pour les mêmes communes. Ils montrent à l'évidence, la réalité de l'endémie brucellique animale dans l'ensemble de la contrée.

Cependant compte-tenu de l'étendue géographique du Trièves, de la très grande dispersion de l'habitat, du nombre relativement important d'habitants en regard des moyens d'investigation, nous avons préféré limiter notre étude à une seule commune rurale représentative des cantons de CLELLES et de MENS : La commune de ST BAUDILLE ET PIPET.

111 - Physique.

La commune étudiée a l'avantage de posséder des frontières naturelles et de constituer une entité parfaitement définie. Véritable région dans la région, à l'écart des grandes voies de pénétration, elle réalise une microcontrée se prettant assez bien à l'enquête épidémiologique.

Située au pied de l'Obiou, à une altitude moyenne de 800m, enserrée au nord comme au sud par les reliefs des contreforts du Dévoluy et à l'ouest par la forêt de Prébois elle communique : (cf - schéma carte n°6)

- au nord est avec Mens,
- au sud avec Tréminis par le col de Mens,
- à l'ouest avec le col de la Croix-Haute.

112 - Economique.

La vocation communale demeure essentiellement agricole avec deux secteurs d'activités principaux :

- L'élevage bovins et ovins à la fois,  
En effet en 1973 on compte plus de 600 bovins et 1.500 moutons répartis dans les 36 exploitations en activité.
- La culture céréalière.

Enfin pour être complet nous mentionnerons deux activités marginales :

- L'exploitation forestière (une bonne partie du territoire communal est recouverte de forêts),
- L'ébauche d'un tourisme de villégiature avec la création du lotissement de Longueville.

### 113 - Démographique.

Rien n'est plus fluctuant et par conséquent délicat à dénombrer qu'une population donnée. Fait-on appel au dernier recensement qu'il se révèle anachronique, se base-t-on sur les listes électorales que l'on découvre l'engouement des Français à voter ailleurs que dans leur commune de résidence habituelle.

On peut cependant évaluer à 203 le nombre total des habitants séjournant de façon suivie (au moins trois mois par an) en 1973 à St Baudille et Pipet; les 4/5e faisant partie d'un foyer agricole.

L'étude de la Pyramide des âges (schéma n°7), nous suggère les réflexions suivantes:

- a - Le vieillissement de la population du en partie à l'exode rurale, plus marquée dans ses couches jeunes (médiane à 39-49, âge moyen 46 ans, mode 59-69).
- b - La désaffection des femmes jeunes pour l'agriculture (elles apparaissent en ombré sur le schéma). Dans la fourchette des 19-39 ans on compte 16 femmes pour 46 hommes.
- c - Le trou des 49-59 ans correspondant nous semble-t-il, au fléchissement de la natalité durant la guerre et l'après guerre 14-18.
- d - La relative longévité du sexe masculin, supérieure à la moyenne nationale.

Nous avons tenté, pour des raisons de commodité et de comparaison, de diviser l'actuelle commune en ses deux anciennes entités distinctes antérieures à la fusion intercommunale:

- Une zone A correspondant à la circonscription de St Pancrasse adossée à la montagne,
- Une zone B correspondant à la circonscription du Perrier plus ouverte sur le plateau.

114 - Hygiène.

Seuls quelques habitants des deux villages principaux possèdent le tout à l'égout. La plupart rejettent leurs eaux usées parfois vers une fosse septique, la majorité en puits perdus qui se collectent dans le ruisseau. L'adduction d'eau potable communale est partout réalisée.

12 - Les animaux étudiés.

121 - En 1971, 72, 73, les bovins de plus de 12 mois de 31 exploitations sur 36 (celles ayant adhéré au programme de lutte contre la brucellose) ont été soumis à des examens sérologiques. Ceci représente un cheptel de 350 têtes (soit 80% des bovins de plus de 12 mois).

122 - Au cours des années antérieures. Les antécédents de 41 exploitations (5 ayant cessé récemment toute activité), ont pu être colligés. Ils portent sur des examens bactériologiques de délivres d'animaux avortés et sérologiques de ceux suspects de contamination tant chez les bovins que ovins et caprins.

13 - Les sérums humains étudiés.

Pour des raisons évidentes tenant à la nature même de notre étude épidémiologique aucun critère de ségrégation n'a été retenu quant au choix des personnes prélevées, seuls nous ont guidé le hasard et le volontariat.

Sensibilisés aux problèmes touchant à la Fièvre de Malte, 73 personnes se sont prêtées à notre enquête, nombre nous apparaissant statistiquement significatif de l'ensemble de la population (supérieur au 1/3 de celle-ci).

L'histogramme des participants dressé parallèlement à la pyramide des âges (schéma n°8) révèle une distribution relativement gaussienne. Les personnes les plus intéressées correspondant à la population active la plus exposée au péril brucellique.

---

 CHAPITRE 2
 

---

LES MOYENS D'ETUDE
21 - Chez l'animal.

Deux approches nous ont permis de mieux cerner l'état sanitaire du cheptel de la commune étudiée :

- l'interrogatoire des agriculteurs,
- les examens des Services Vétérinaires Départementaux (S.V.D.).

211 - L'interrogatoire des agriculteurs.

Nous nous sommes efforcés de faire préciser par les intéressés :

- la date et le nombre des avortements; les résultats des éventuels examens bactériologiques du délivre.
- les positivités sérologiques lors de prélèvements sanguins pour des raisons diverses.

212 - Les examens des Services Vétérinaires.

Ils nous ont apporté de précieux renseignements et ceci de deux façons :

2121 - Soit par l'étude bactériologique des annexes et du fœtus d'animaux avortés suspects de Brucellose après culture, isolement, et identification de germe en cause.

2122 - Soit par l'étude immunologique des sérums bovins ovins et caprins :

- pratique systématique d'examens sérologiques dans le cadre du programme de lutte contre la Brucellose,
- demande d'examens sérologiques à l'occasion d'avortements.

21221 - Chez les bovins.

Bien qu'il ne soit pas dans notre intention de développer ici les techniques de laboratoire que nous exposerons à l'occasion de l'étude humaine nous envisagerons :

- Les trois examens pratiqués conformément aux recommandations de GAUMONT (82), et de l'Office International des épizooties (50)
- Leurs critères de positivités.

- La Séro Agglutination lente en tubes (S.A.W.) sera systématique et considérée comme négative si son titre est inférieur à 30 U.I./ml. Si son titre est supérieur à 90 U.I./ml la réaction est positive.

Pour des titres compris entre ces deux chiffres on pratiquera une réaction de fixation du complément. Si elle se révèle positive, l'animal est considéré comme infecté. Dans le cas contraire l'animal est dit "Présumé indemne" (P.I.) à ne pas introduire dans une étable saine.

- La réaction de fixation du complément (R.F.C.) est positive lorsque son taux atteint ou dépasse 1/4. Elle ne sera pratiquée que :
  - lorsque la S.A.W. donne un résultat litigieux,
  - lorsqu'on achète un animal ou lors d'un avortement.
- Enfin l'épreuve à l'antiglobuline (A.G.C.) sera considérée comme positive chaque fois que son taux atteindra ou dépassera 1/20e. On l'utilise lorsque la R.F.C. s'avère impossible (sérum anticomplémentaire).

#### 21222 - Chez les ovins et les caprins.

Bien que rarement effectuée dans notre étude, l'interprétation des réactions est sensiblement identique.

La S.A.W. est prise en considération pour des titres égaux ou supérieurs à 22,5 U.I./ml. Des titres compris entre 22,5 et 80 U.I./ml entraînent la mise en oeuvre de la R.F.C. ou A.G.C.

#### 22 - CHEZ L'HOMME

Pour mener à bien notre tâche, nous avons très tôt compris la nécessité d'un important travail d'information, afin que l'intérêt d'une telle enquête apparaisse à chacun. Après l'envoi de circulaires nominatives explicatives, nous avons sous l'égide des autorités communales, avec la participation du Dr Vétérinaire, provoqué une réunion d'information-débat afin de sensibiliser l'auditoire aux graves problèmes que pouvait poser la Fièvre de Malte. Nous avons ensuite fait appel à tous les volontaires désireux de contribuer à l'élaboration de ce travail. Malgré quelques réticences inexplicables, la majorité de la population nous réserva un bon accueil.

Notre étude humaine a comporté deux volets :

- Un interrogatoire sous forme de questionnaire,
- Une étude biologique spécifique des sérums.

221 - Le questionnaire.

Nous reproduisons ci-dessous le modèle de notre questionnaire oral que nous avons bien sur vulgarisé et personnalisé selon les cas.

QUESTIONNAIRE

Age :

Sexe:

I - EcologieA - Contamination professionnelle ou directe

a - Eleveur - nbr. de bovin  
                   ovin  
                   caprin

- avortements - épidémie            ) nbr.  
   cas sporadiques        ) dates  
 - sérologie

b - Non éleveur mais avec un contact animal

c - Non éleveur sans contact animal

B - Contamination non professionnelle ou indirecte.

a - Habitudes alimentaires - lait cru  
                                   fromages frais  
                                   viande  
                                   légumes souillés

b - Proximité d'un élevage

c - Pays ou région d'origine - géographiquement  
   - rural ou urbain

d - Hygiène - égouts  
           générale - eau potable

II - PathologieA - Avez-vous contracté une Fièvre de Maltea - Forme typique

1 - Date contexte épidémiologique

2 - Fièvre ondulante sudoro-algique (symptomatologie)  
 Adénopathie - hépatosplénomégalie

3 - Evolution complications

Ostéoarticulaires

Neurologiques

Viscérales : glandulaire - hépatobiliaire

autres - poumons - coeur - rein - etc..

.../...

- 4 - Diagnostic biologique
- 5 - Arrêt de travail - hospitalisation - lieu - durée
- 6 - Traitement et séquelles éventuelles

b - Autres formes

- 1 - Fruste - fièvre sudoro-algique à minima  
date évolution - traitement éventuel

B - Une personne de votre entourage présenta-t-elle une Fièvre de Malte ?

- Mode majeur
- Mode mineur

C - Pathologie associée ou autre

- a - Affection rhumatismale
- b - Autre affection

222 - L'étude biologique spécifique.

Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez l'habitant lors de l'interrogatoire des sujets; pour des raisons de commodités personnelles, nous les avons réfrigérés à +4°C, centrifugés dès leur arrivée au laboratoire dans les 24h, fractionnés en 5 lots, puis congelés à -25°C.

Par la suite et pour chaque série de réactions nous avons décongelé un tube de chaque sujet en leur adjoignant systématiquement un témoin positif et un témoin négatif.

Nous avons choisi de pratiquer dans un premier temps, trois réactions classiques relativement bien codifiées :

- La séro agglutination lente en tube (S.A.W.)
- L'épreuve à l'antiglobuline (A.G.C.)
- La réaction de fixation du complément (R.F.C.)

Ne disposant pas d'appareillage automatique toutes ces réactions ont été réalisées "à la main".

Dans un 2ème temps nous avons effectué deux tests sérologiques à titre expérimental et comparatif :

- L'épreuve à l'antigène tamponnée (E.A.T.) séduisante par sa simplicité déjà éprouvée en clinique vétérinaire.
- La réaction d'Immunofluorescence (I.F.) méthode élégante d'une grande spécificité.

Examinons en détail la méthodologie qui a présidé à la réalisation de ces 5 réactions.

2221 - Les réactions classiques.

Les trois premières épreuves ont été réalisées selon les techniques préconisées par RENOUX et GAUMONT (183), ALTON et JONES (5), et les directives du Ministère de l'Agriculture (48).

22211 - La Séro Agglutination Lente en tube (S.A.W.)

a - Technique de la réaction :

Les sérums à étudier sont décongelés à la température ambiante puis immédiatement utilisés. Etant donné l'existence possible d'un phénomène de zone, on utilisera au moins 5 tubes pour la réaction.

- Porter 0,8ml d'une solution de N a Cl à 0,85% dans le premier tube et 0,5ml dans les tubes suivants,
- Placer 0,2ml de sérum, non chauffé, à éprouver dans le premier tube et agiter,
- Prélever 0,5ml du mélange et porter dans le 2ème tube,
- Répéter cette opération ainsi de suite et rejeter les 0,5ml en excès dans le dernier tube. On obtient ainsi des dilutions du sérum dans l'eau salée de 1/5 à 1/80e.

On ajoute alors à chacun des tubes 0,5ml d'antigène prêt à l'emploi de façon à obtenir des dilutions finales allant de 1/10 à 1/160e. A chaque série de réaction on ajoute un tube témoin Ag contenant 0,75ml d'eau salée et 0,25ml d'Ag et correspondant à l'agglutination ++ (témoin 50%). Les portoirs sont placés à 37°C pendant 24h.

b - Lecture de la réaction :

Elle s'effectue en se fondant non sur l'importance de l'agglutination mais sur la Densité Optique du liquide surnageant :

- ++++ - agglutination complète et clarification totale
- +++ - agglutination à peu près complète et 75% de clarification
- ++ - agglutination marquée et 50% de clarification (tube témoin)
- + - agglutination légère et 25% de clarification
- - absence d'agglutination et de clarification

Par accord international afin de normaliser les résultats on lira la D.O. du tube étudié contre le témoin 50%, la dilution du sérum la plus élevée montrant une clarification d'au moins 50% sera prise comme taux final d'agglutination.

On peut aussi convertir les résultats en Unités Internationales (U.I.) pour cela on procède comme suit :

- L'Antigène utilisé (Suspension en eau physiologique de Brucella Ab souche A99 tuée par la chaleur et phénolée à 0,5%) agglutine à ++ au 1/650e, l'étalon international (O.I.E., F.A.O., O.M.S.) de sérum anti absorbé (E.I.S.A.B.) on en déduit donc que 1000 U.I./ml (définition du sérum étalon) =++ au 1/650e. On peut ainsi établir le tableau des correspondances ci-dessous :

Dilution :	1/10			1/20			1/40			1/80			1/160		
taux d'éclaircissement en % :	50	75	100	50	75	100	50	75	100	50	75	100	50	75	100
ou :															
agglutination :	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		+	+		+	+		+	+		+	+		+	+
			+			+			+			+			+
U.I./ml :	15	118	22,5	30	36	45	60	72	90	120-144-180	240-288-360				

c - Interprétation :

Si les titres retenus en matière de Brucellose clinique chez l'homme s'élèvent généralement à plus de 100 U.I./ml soit ++ au 1/80e. Il nous a semblé qu'en matière d'enquête épidémiologique des titres supérieurs ou égaux à 30 U.I./ml soit ++ au 1/20e révélaient d'une façon significative le taux d'infection d'une population (HENDERSON 99, PILET 217).

22212 - L'épreuve à l'antiglobuline. Test de COOMBS (A.G.C.)

a - Les réactifs

- L'antigène : c'est le même que pour la S.A.W.
- Le sérum antiglobuline : nous avons employé le sérum antiglobuline humaine préparé par le C.N.T.S. dilué au 1/10.

b - La technique de l'épreuve :

- \* Pour l'obtention des dilutions on se reportera à la S.A.W. de façon à réaliser des dilutions finales allant de 1/20e à 1/320e.
- \* Les tubes sont portés deux heures au bain-marie à 37°C
- \* On centrifuge 10mn à 4500 tours/mn par trois fois en prenant soin de sécher les parois du tube et en remettant par trois fois les culots en suspension dans 1ml d'eau salée à 0,85%.

- \* On ajoute enfin à chaque tube une goutte de sérum anti-globuline humaine diluée au 1/10.
- \* Les galeries sont portées une nuit à 37°C.

N.B. Dans la pratique seule la dilution finale au 1/20e est effectuée, les sérums positifs seront repris en quantitatif.

c - Lecture :

On lit l'épreuve le lendemain matin comme s'il s'agissait d'une S.A.W. ordinaire, seuls les sérums donnant un résultat d'au moins ++ seront tenus pour positifs.

d - Interprétation :

On ne considèrera comme positif que les tubes ++ au taux égaux ou supérieurs à 1/20e.

22213 - La réaction de fixation du complément (R.F.C.)

C'est une réaction à froid de type KOLMER

a - Les réactifs.

- Le liquide de dilution; est constitué par une solution isotonique tamponnée de Mayer contenant des ions C.a++ et M.g++ à leur concentration optima (113).
- L'antigène: est le même que celui utilisé pour la S.A.W. dilué au 1/100e.
- Le complément: nous nous sommes servis du complément lyophilisé de l'Institut Pasteur de Paris dilué au 1/30e.
- Le système hémolytique :
  - 1 - Sérum hémolytique standard de l'Institut Pasteur de Paris dilué au 1/800e.
  - 2 - Hématies de moutons recueillies sur Alsever modifié, utilisées le plus rapidement possible en suspension à 2,5% en eau salée après trois lavages soigneux successifs.
  - 3 - La sensibilisation s'effectue par le mélange à volume égal du sérum hémolytique à 1/800e et de la suspension d'hématies à 2,5% (20mn au moins avant l'emploi à température ambiante).

b - Titrage du complément.

Le tableau ci-dessous en résume la technique. La plus petite quantité de complément provoquant l'hémolyse totale constitue l'unité.

:C' 1/30	:0,05	:0,06	:0,07	:0,08	:0,09	:0,10	:0,11	:0,12	:0,13
:Liq. de dil.	:0,35	:0,34	:0,33	:0,32	:0,31	:0,30	:0,29	:0,28	:0,27
:Ag. titré au 1/100	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20	:0,20

30mn au B.M. à 37°C

:Syst hé-	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:molyti-	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40	:0,40
:que	:	:	:	:	:	:	:	:	:

30mn au B.M. à 37°C

Lecture									
---------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Pour la réalisation des épreuves on utilisera deux unités de complément sous un volume de 0,20ml calculée comme suit :

$$1/x = v/3$$

ou 1/x représente la dilution du complément et v le plus petit volume de complément en ml dilué au 1/30e responsable de l'hémolyse totale brillante.

### c - Exécution de l'épreuve :

Les sérums inactivés par chauffage 30mn à 56°C sont dilués du 1/4 au 1/128e. On procèdera comme l'indique le tableau ci-dessous :

:Dil. initiale du sérum	: 1/4	: 1/8	: 1/16	: 1/32	: etc	: T <sub>Ag</sub> sensibilisés	: TGR	: T c'
:Sérum chauffé dilué	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: ---	: 0,20	: 0,60	: 0,40
:Ag. titré	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: ---	: 0,20	:	:
:Liq. de dilution	: 0,20	:	:	:	:	: 0,20	: 0,60	: 0,40
:C' 2 unités	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: 0,20	: ---	: 0,20	: 0,20

Portoirs placés une nuit à + 4°C puis 10mn à 37°C.

Systeme hemoly- tique	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	---	0,40	0,40
-----------------------------	------	------	------	------	------	-----	------	------

B.M. à 37°C.

Lecture : 5 à 10mn après l'hémolyse totale du T. Ag

N.B. - Dans la pratique seule une réaction qualitative au 1/4 est effectuée, en cas de positivité les sérums seront repris en quantitatif.

d - Lecture de la réaction.

Elle s'effectue 5 à 10mn après l'hémolyse totale du témoin antigène. Les résultats sont exprimés en se basant sur l'importance de l'inhibition de l'hémolyse :

++++	hémolyse nulle	100% d'inhibition
+++	hémolyse faible	75% d'inhibition
++	hémolyse moyenne	50% d'inhibition
+	hémolyse forte	25% d'inhibition
-	hémolyse totale	0% d'inhibition

Le point 50% d'inhibition de l'hémolyse sera retenu comme indiquant la positivité du tube considéré.

On peut aussi exprimer les résultats en unités C.E.E. sensibilisatrices. Le sérum étalon, délivré par le BUNDESGESUND HEITSAUR de Berlin, est le même que le sérum agglutinant dérivé de l'E.I.S. Ab. Il contient 1000 U. sensibilisatrices/ml. Avec la méthode française officielle il fixe le complément au 1/200e, d'où le tableau des équivalences ci-dessous :

dilutions initiales	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
titre en U. C.E.E.	20	40	80	160	320	640

e - Interprétation.

Avec RENOUX (186)(182) et PILET (217), nous considérons comme positif les taux supérieurs ou égaux à 1/4.

2222 - Les autres réactions.

22221 - L'épreuve à l'antigène tamponnée (E.A.T.).

Largement utilisée dans les pays anglo-saxons en prophylaxie animale, introduite en France et adaptée à la Brucellose humaine par B. TOMA, G. ANDRE et C. PILET (217), l'E.A.T. ou card-test nous a paru mériter, pour sa simplicité d'emploi, une étude comparative dans notre enquête épidémiologique.

a - Le matériel nécessaire pour le card-test, commercialisé aux U.S.A. par HYNSON WESTCOOTT and DUNNING INC. sous le nom de "Brucella card-test" se compose :

- de cartes avec cupules permettant d'effectuer 10 réactions simultanées.
- d'un flacon compte-gouttes contenant l'antigène (suspension de brucelles tuées souche 11 19-3 colorées au Rose Bengale dans une solution tamponnée de lactate de Na à P.H. 3,6±0,05).
- de propipettes adaptées à des micropipettes de 0,03ml.
- d'agitateurs en bois.

Le tout à usage unique.

b - Technique.

La réaction s'effectue à température ambiante supérieure à 18°C.

- on place dans une des cupules de la plaquette, 0,03ml de sérum à l'aide des micropipettes,
- on dépose à côté une quantité identique d'antigène,
- on mélange à l'aide de l'agitateur antigène et sérum en prenant soin d'étaler sur toute la surface de la cupule,
- on agite alors la plaquette par des mouvements de rotation pendant 4mn environ.

c - Lecture.

L'échelle de lecture mesure l'intensité de l'agglutination elle s'exprime comme suit :

- ++++ agglutination totale-liquide interstitiel limpide.
- +++ agglutination presque complète-gros agglutinats, mais liquide interstitiel encore coloré.
- ++ agglutination incomplète avec agglutinats de taille moyenne.
- + formation nette de microagglutinats.
- ± microagglutinats à la limite de la visibilité.
- absence de toute agglutination.

d - Interprétation.

La difficulté d'appréciation du barème ± nous a incité à l'éliminer.

22222 - La réaction d'Immunofluorescence (I.F.)  
matériel et méthode A. FRIBOURG-BLANC (77) (78)

## a - Principe.

C'est une réaction indirecte d'I.F. mettant en jeu deux réactions antigène - anticorps successives.

- la première entre Ag (Brucella) fixée sur lame et les Ac sériques éventuels.
- la seconde, révélatrice, par fixation d'Ac antigamma-globulines humaines marquées à l'isothiocyanate de fluorescéine.

La fluorescence des brucella excitée par un rayonnement U.V. intense décèle l'existence du premier complexe.

## b - Les réactifs.

## - l'antigène

C'est une suspension de brucella (Abortus en règle générale mais on peut également utiliser des souches de référence Méritensis ou suis), sous forme S, à une concentration d'environ un milliard de germes par ml ne présentant aucune agglutination, en eau bidistillée stérile formolée à 1% et de conservation indéfinie à + 4°C.

## - Le sérum

Il sera de préférence limpide non ou peu hémolysé, mais non nécessairement stérile. La stabilité des Ac est absolue après 6 mois de conservation à -20°C, même interrompue par plusieurs décongélations successives.

## - Le sérum antiglobuline humaine

On utilisera "le conjugué" de l'Institut Pasteur dilué au 1/100è.

## c - Le matériel.

## - une chambre noire

## - un microscope spécialement équipé pour l'I.F. :

\* condensateur à fond noir

\* objectif à sec X 40-oculaire X 10

\* éclairage approprié : boîtier HBO 200 Zeiss, ou l'ensemble Nacet NS 200.

## - le liquide de jonction :

spécial plus fluide que les huiles classiques non fluorescent et préparé comme suit :

\* glycol propylénique --- 7 vol.

\* glycol ethylénique ---- 3 "

\* glycérine ----- 1 "

\* H 20 ----- 2 "

on en utilisera une goutte entre condensateur et lame.

## - Lames siliconées

Lames en verre blanc de 1mm d'épaisseur, siliconées sur toute leur surface à l'exception de disques numérotés de 1cm de diamètre, gravés au diamant, qui serviront au dépôt

des divers réactifs. Les lames seront lavées aux détergents habituels, rincées à l'eau distillée, conservées dans l'acétone. Le revêtement de silicone résiste des mois aux brossage répétés.

d - Pratique de la réaction (155bis)

- Principes généraux :

La réaction portera au minimum sur une vingtaine de sérums, un témoin positif et un négatif y seront systématiquement adjoints. L'inactivation des sérums 30mn à 56°C n'est pas souhaitable.

- Etude qualitative du sérum.

Les sérums de dépistage seront étudiés à une seule dilution au 1/50, correspondant à 1 microgoutte (délivrée au tube microdoseur) dans 0,80ml de tampon pH 7,2.

1er temps : Dépôt de l'Ag-fixation par séchage.

On dépose l'Ag à la dose de 1/20 à 1/50e de ml sur chaque aire circulaire désiliconée en prenant soin qu'il s'éta-  
le bien.

On porte les lames 1/2 heure à l'étuve à 37°C.

2ème temps : Fixation du premier complexe Ag - Ac

0,10 à 0,15ml de dilution de chaque sérum est déposé sur chaque étalement suivant l'ordre établi par le protocole. Les lames sont disposées sur un plateau et placées 30mn à l'étuve à 37°C en atmosphère humide.

Les lames seront alors rincées au tampon, en évitant le mélange des différentes préparations, immergées 10mn dans le tampon, essorées par aspiration, non séchées, puis replacées sur le plateau.

3ème temps : Fixation du deuxième complexe Ag - Ac

On distribue sur chaque étalement une goutte de conjugué convenablement dilué et on replace le plateau à l'étuve en atmosphère humide pendant 30mn. Après un nouveau rinçage identique au précédent et un égouttage sans aspiration ni séchage, les préparations sont directement recouvertes d'une lamelle calibrée de 14/100e de mm d'épaisseur. La lecture est alors faite dans les plus brefs délais, le marquage s'affaiblissant dans le temps.

- Etude quantitative du sérum.

Tout sérum positif au 1/50e sera repris à des dilutions supérieures en progression géométrique de raison 3 jusqu'à extinction totale de la fluorescence. Le titre du sérum s'exprimera par l'inverse de la dilution la plus élevée donnant encore un marquage net. Les dilutions de raison 3 permettent en général un passage franc de la positivité à la négativité.

Dans la pratique on opère sur plaque à dilution en portant 0,20ml de sérum dilué de la cupule précédente dans 0,40ml de tampon contenu dans la suivante et ainsi de suite, autant de fois que l'on désire. En ce qui concerne la réaction proprement dite on affecte à chaque dilution de sérum une aire circulaire de la lame selon le protocole établi.

e - Lecture.

La première mise au point s'effectuera sur le témoin positif. On doit observer une vingtaine de brucelles par champ sur un fond propre, noir, légèrement bleuté, ne montrant qu'un minimum d'impuretés et de débris.

- Positivité :

Les brucelles ont une fluorescence jaune-vert brillant et sont plus épaisses qu'à l'ordinaire. L'intensité de la fluorescence s'exprime de 1 à 4 croix comme suit :

- ++++ Brucella très fortement fluorescentes
- +++ Brucella fortement fluorescentes
- ++ Brucella fluorescentes
- + Brucella modérément fluorescentes
- ± ou D.T. (douteux) Brucella faiblement fluorescentes.

- Négativité :

Si elle est totale on distingue très difficilement les brucelles. Plus généralement on en aperçoit les contours vert sombre. Le passage à la lumière ordinaire facilite grandement la lecture.

f - Interprétation.

Si en matière de brucellose humaine cliniquement décelable les titres s'échelonnent pour la plupart entre 450 et 4000, en pratique épidémiologique il semble que l'on puisse retenir les faibles positivités au 1/50è.

---

---

CHAPITRE 3

---

---

LES RESULTATS

31 - Chez l'animal.

Nous les donnerons sous forme de tableaux où pour chaque exploitation des 2 zones A et B nous avons noté :

- dans une première colonne; le numéro de l'exploitation en cause,
- dans une seconde : le nombre total du cheptel de l'exploitation considéré en Bovins, Ovins et Caprins,
- dans les trois suivantes : les résultats des S.V.D. chronologiquement pour chacune des trois espèces.

N.B. - Les résultats des différents tableaux réalisent un ensemble inhomogène de valeur épidémiologique très différente, ainsi :

- Dans le groupe A :  
Seules les données des 15 premières exploitations sont parfaitement "exploitables" car nous possédons à leur propos l'étude complète des S.V.D., l'interrogatoire et la prise de sang des agriculteurs.
- Dans le groupe B :  
Seules les données des 9 premières exploitations entrent dans les normes.

Au total, toutes les combinaisons possibles ont été retrouvées :

- \* étude vétérinaire sans questionnaire ni sérum
- \* questionnaire et sérum sans étude vétérinaire
- \* absence de tout renseignement.

Quoiqu'il en soit, toutes les exploitations en activité ont été répertoriées.

N° expl oit.	Cheptel n°	Bovins	Ovins	Caprins
1	B = 0 O = 60 C = 2	( 2 Max pendant 15 ans) séparation en 64	65-Brebis avor- tées 1+/2 70-40 vaccin. 71-52 vaccin.	(4 Max) qq avorte- ments
2	B = 28 O = 80 C = 0	73 - Avt 0+/1 0+/1. 73 - 0+/22	qq avortements	
3	B = 10 O = 0 C = 0	66 - V.A. 1+/1 R.T. 2+/5 68 - Placenta + sg V.A.1+/1 (69 - vacc. genisses )70 - (71 - controle - 73 - 0+/10 (U.I. 36, P.I.)		
4	B = 11 O = ? C = 0	66 - 1+/5 70 - placenta + sg 0+/1 71 - après avt 3+/3 73 - 0+/7 (U.I.:15)	71 3+/3 (U.I. 30+, 288, 36+)	
5	B = 15 O = 82 C = 0	73 - 0+/12 (U.I.:18)		
6	B = 10 O = 80 C = 0	73 - 2+/8 (U.I.: 30+, 120, 72 P.I.)	alpage Rochassac 1+/1 1+/1 72- avt : arrêté d'infection	
7	B = 35 O = 60 C = 0	72 - V.A. sg + placenta 72 - 0+/22 (U.I. :15, 15, 18, 15, 15)		

Z O N E A

27

N° exploit.	Chapitel n°	Bovins	Ovins	Caprins
8	B = 45 O = 0 C = 0	70 - 1+/11 0+/1 71 - 1+/16 0+/1 0+/1 72 - avt : 0+/1 0+/1 72 - 0+/23		
9	B = 15 O = 0 C = 0	65 - 0+/1 66 - 0+/5 0+/1 73 - 0+/11		
10	B = 15 O = 100 C = 6	73 - 1+/6 (U.I.: 60+, 30P.I., 18)		
11	B = 60 O = 0 C = 0	65 - 1+/1 65 - 10+/12 9+/12 controle laitier + 66 - R.T.+ 12+ 68 - R.T.+ 69 - vaccinations 73 - 0+/34 (U.I. : 15, 18, 15, 18, 15, 18, 15, 15)		
12	B = 8 O = 50 C = 0	73 - 0+/7 (U.I.: 15, 15, 18)		
13	B = 30 O = 0 C = 5	66 - 0+/4 R.T. 66 - V.A. 2+/2 68 - placenta + sg V.A. 0+/1 0+/1 73 - 0+/20 (U.I. : 15, 18, 18, 15, 15, 15)		730+/5 (U.I. : 15, 18)
14	B = 3 O = 0 C = 0	73 - 0+/3		

Z O N E A

28

No ord. dit.	Chaptel n°	Bovins	Ovins	Caprins
15	B = 30 O = 0 C = 0	69 - placenta + sg 1+/1 arrêté vaccinations 70 - B.R.C. placenta et sg 71 - vaccination 73 - avt 0+/1 Bactério 1+/1 Séro 73 - 7+/27 (U.I.: 240; 300, 30+, 72+, 288, 288, 144)		
16	B = ? O = ? C = ?	73 - 0+/7 (U.I.: 15)	66 - R.T. 1+/3 69 - Brucella ds placenta brébis 0+/1 70 - vaccin. 50 71 - vaccin. 40	70 -vaccin. 71 - " "
17	B = ? O = ? C = ?		69 - placenta + sg 0+/1 69 - placenta + sg 1+/5 70 - 130 vaccin. 71 - 120 vaccin.	
18	B = ? O = ? C = ?	66 - 1+/1 R.T. 73 - 0+/1 (U.I.: 15)		
19	B = ? O = ? C = ?			72 - avt 0+/1
20	B = ? O = ? C = ?		70 - 86 vaccin. 70 - B.R.C./pla- centa - bre- bis 0+/1, 1+/1	
21 et 22	B = ? O = ? C = ?			

Z O N E B

29

N° exploitation	Cheptel n°	Bovins	Ovins	Caprins
1	B - 22 O - 70 C - 3	70- placenta + sg 1+/1 73- 12+/18 (U.I.: 240, 288, 30+, 72, 288, 36+, 240, 240, 72+, 60+, 120)	qq avortements	
2	B - 3 O - 100 C - 1		69- 75 vaccin- 71- 85 vaccin- 72- 71 vaccin-	
3	B - 28 O - 100 C - 2	73- 0+/2	65- 68 controle laitier 68- brucella/placenta (arrêté) 1+/1, vaccinations 72- B.R.C./placenta sgs 3+/3 (U.I.: 288, 360, 288)	
4	B - 39 O - 0 C - 0	71- vaccinations 3 72- 0+/1, 0+/1		
5	B - 50 O - 100 C - 2	73- 1+/20 ( U.I.: 120, 18-, 15-)	66- 0+/2 67- 2+/2 68- Mucus + sg 1+/1, 1+/1 69- Brucella en placenta 0+/1, 1+/1 sg ovins 1+/3 70- vaccinations 71- avortons placenta sg ovins 0+/1 1+/1	
6	B - 50 O - 90	63- V.A. 1+/1 66- 2+/11 68- placenta V.A. 1+/1, 1+/1 délivrance V.A. 69- vaccinations 4 73- 5+/27 (U.I.: 36+, 72+, 30+, 60+, 72+, 30 P.I.)	alpage Rochas sac 4 mois par an	

Z O N E B

30

N° exploitation	Cheptel n°	Bovins	Ovins	Caprins
7	B - 13 O - 0 C - 0	66- 1+/8 67- délivrance V.A. 73- 0+/9 (U.I.: 15, 15, 15)		
8	B - 18 O - 0 C - 3	73- 0+/11 ( U.I.: 15, 15)		73- 0+/3
9	B - 8 O - 80 C - 10		68- brucella placenta 1+/1 70- vaccinations	
10	B - ? O - ? C - ?	73- 2+/7 (U.I.: 120, 30+,)	71- 2 avortons de brebis 0+/1, 0+/1	68- sg C.A. 0+/1
11	B - ? O - ? C - ?		69- 47 vaccinations 71- 85 vaccinations	
12	B - ? O - ? C - ?			
13	B - 22 O - ? C - ?	(pas d'avt)		
14	B - 11 O - ? C - ?	(pas d'avt)		

32 - Chez l'homme.

De la même façon nous donnerons les résultats sous forme de tableaux.

## 321 - Nous nous intéresserons en premier aux familles agricoles des zones A et B :

- Dans les deux premières colonnes sont figurés la zone et le numéro de l'exploitation,
- Dans les colonnes suivantes sont résumés après le numéro de prélèvement, les résultats du questionnaire et de l'analyse immunologique.

On notera de G à D :

- \* le sexe masculin ou féminin et l'âge
- \* les possibilités de contagie  
contamination directe (C.D.) ou indirecte (C.I.)
- \* les atteintes "Rhumatismales" éventuelles estimées  
en croix +, ++ ou +++
- \* les antécédents brucelliques de confirmation médicale  
certaine et avec, le plus souvent, preuves sérologiques.
- \* enfin les données des différents examens immunologiques pratiqués.

## 322 - Dans un deuxième temps nous envisagerons les résultats des familles non agricoles. Nous noterons :

- que la ségrégation en zone A et B est là aussi respectée,
- que peu de modifications sont apportées au tableau précédent. Les lettres de la 2ème colonne indiquent s'il s'agit de résidents permanents (R) ou de villégiateurs (V).

N°  
exploitation :

Personnes examinées

Zone	N°	N°	Sexe Age	Contage	Rh.	ATC DTS	SAW	EAT	RFC	AGC	I.F.
A	1	1	M64	CD + CI	+++	F. de M. (7 ans)	-	-	1/64	-	1/900
		2	F63	CD + CI	++	0	-	-	-	-	1/50
	2	1	M30	CD + CI	0	0	-	-	1/16	-	1/50
		2	F28	CI	0	0	-	-	-	-	-
		3	M67	CD + CI	0	0	-	-	1/8	-	1/100
	3	1	F48	CD + CI	++	0	-	-	-	-	-
		2	M50	CD + CI	++	0	-	-	1/4	-	-
	4	1	M44	CD + CI	++	F. de M. (7ans)	-	-	-	-	-
		2	F43	CD + CI	0	0 ?	-	-	1/4	-	1/50
		3	M19	CI	0	0	-	-	-	-	-
	5	1	F38	CD + CI	+	0	-	-	-	-	-
		2	M42	CD + CI	0	Ricket.	-	-	-	-	-
	6	1	M58	CD + CI	+	0	-	-	-	-	-
		2	F49	CD + CI	+++	F. de M. (5ans)	-	-	-	-	-
		3	M15	CD + CI	0	0	-	-	-	-	-
7	1	F33	CD + CI	+	0	-	-	-	-	-	
	2	M41	CD + CI	++	0	-	-	-	-	-	
8	1	M51	CD + CI	+++	0	-	-	1/8	-	1/100	
	2	F45	CI	0	0	-	-	-	-	-	
9	1	M66	CD + CI	++	0	-	-	-	-	1/50	

n° exploitation :  
Personnes examinées :

Zone	N°	N°	Sexe Age	Contage	Rh.	A.T.C. D.T.S.	SAW	EAT	R.F.C.	A.G.C.	I.F.
A	10	1	M46	CD + CI	++	0	-	-	1/64	1/80	1/50
		2	F43	CD + CI	++	F.deM. (30ans)	-	-	-	-	-
		3	M19	CD + CI	0	0	-	-	-	-	-
	11	1	F32	CD + CI	0	0	-	-	-	-	-
		2	M39	CD +(CI)	0	0	-	-	1/8	-	-
	12	1	M38	CD + CI	++	0	1/20	-	1/64	1/40	1/100
	13	1	M45	CD + CI	+++	F.deM. (25 ans)	-	-	1/16	-	-
		2	F42	CD + CI	+	0	-	-	-	-	-
	14	1	M31	CD + CI	0	0	-	-	-	-	1/50
		2	M31	CD + CI	0	0	-	-	-	-	-
	15	1	M65	CD +(CI)	++	0	-	-	1/16	-	-
	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	23	1	F49	CD +(CI)	++	0	-	-	-	-	-
		2	M50	CD +(CI)	++	F.deM. (30 ans)	-	-	-	1/40	-





:

## Personnes examinées

Zone		N°	Sexe Age	Contage	Rh.	A.T.C. D.T.S.	SAW	EAT	RFC	AGC	I.F.
A	R	1	F50	(CD)+CI	0	0	-	-	-	-	-
	V	2	M63	CI	+	0	-	-	-	-	-
	V	3	M61	CI	0	0	-	-	-	-	-
	R	4	F47	(CD)+CI	0	0	-	-	-	-	-
		5	M49	(CD)+CI	+++	F.deM. (30ans)	-	-	-	-	-
	R	6	M75	CI	++	0	-	-	-	-	-
		7	F68	CI	+++	0	-	-	-	-	-
	V	8	M45	0	++	0	-	-	-	-	-
		9	F45	0	0	0	-	-	-	-	-
	R	10	F23	CI	0	0	-	-	-	-	-
		11	M31	CI	0	0	-	-	-	-	-
B	R	1	M73	CI	++	0	-	-	-	-	-
	V	2	M29	(CD)+CI	0	F.deM. (10ans)	-	-	-	-	-

---

 CHAPITRE 4
 

---

Analyse et discussion.
41 - Chez l'animal.

Notre travail n'ayant aucune vocation ni prétention vétérinaire, seules les notions d'importance en épidémiologie humaine retiendront notre attention.

411 - Les Bovins.

Tributaire des résultats du S.V.D. nous n'étudierons d'une façon approfondie que la situation sanitaire des 2 dernières années (72-73) nous contentant, pour les années antérieures, d'un tableau synoptique.

## 4111 - Situation des 2 dernières années.

## 41111 - Résultats globaux.

Nous les faisons figurer dans le tableau ci-dessous en précisant qu'il s'agit d'une statistique portant sur les seuls animaux âgés de plus de 12 mois.

	Positifs	Nombre Examinés	Pourcentage de positifs
Bovins	30	306	10%
Elevages	7	24	29%

## 4 1112 - Répartition par zone.

	Positifs	Nombre Examinés	Pourcentage de positifs
Bovins A	10	220	4,5%
B	20	86	23%
Elevages A	3	16	18,7%
B	4	8	50%

Ce tableau montre à l'évidence la disparité de l'endémie brucellique entre les deux zones A et B.

41 113 - Etude des élevages positifs.

\* Incidence de la zone :

Elevages Positifs	Nombre de bovins Positifs	Nombre de bovins Examinés	Pourcentage de bovins +
Zone A	10	41	24%
Zone B	20	72	27%
Total	30	113	26%

Ce tableau indique que lorsqu'un élevage s'infecte le taux des bovins positifs reste le même quel que soit la zone géographique.

\* Incidence du nombre de têtes par troupeaux.

Nous avons voulu par là vérifier une constatation fréquente (PILET et COLL. 167, BONNIOT 24), à savoir que la proportion de troupeaux infectés est directement en rapport avec l'importance de ces troupeaux.

Importance du troupeau en tête de bétail	0 à 19	20 à 39
Nombre d'élevages examinés	16	8
Nombre d'élevages positifs	4	3
Pourcentage d'élevages positifs	25%	37,5%

Ces chiffres nous apparaissent comme statistiquement significatifs.

\* Incidence du petit bétail.

MAGALLON (137) et BERTRAND (19) ont souligné le rôle néfaste contaminateur des ovins et caprins sur l'élevage bovin. Nos résultats corroborent leur thèse.

Répartition au sein de l'élevage	Bovins seuls	Bovins + Ovins	Bovins + Caprins	Bovins + Ovins + Caprins
Nombre d'exploitations	8	13	7	5
Exploitations Positives	1	6	3	3
Pourcentage d'exploitations positives	12,5%	46%	43%	60%

4112 - La situation sanitaire des 7 dernières années.

Nous avons colligé dans ces 2 tableaux l'ensemble des connaissances sérologiques et bactériologiques concernant la commune étudiée.

Zone	Nombre de bovins		Pourcentage de Bovins positifs
	Positifs	Examinés	
A	58	329	17,5%
B	27	118	23%
A + B	85	447	19%

Elevages	Nombre d'élevages		Pourcentage d'élevages positifs
	Positifs	Examinés	
Zone A	10	16	62,5%
Zone B	5	8	62,5%
Total	15	24	62,5%

412 - Les Ovins et les Caprins.

## 4121 - Situation sanitaire des 7 dernières années.

Les examens sérologiques ou bactériologiques systématiques des ovins et caprins n'ayant aucun caractère obligatoire, nous raisonnerons dans notre statistique en brucellose aiguë abortive qui elle motive l'arsenal paraclinique et pour laquelle par conséquent, nous possédons des résultats.

	Z o n e	Nombre d'ovins			Pourcentage	
		Positifs	Examinés	Total en tête (des élevages examinés)	des exa- minés	du total
Ovins	A	11	21	500	52%	2,2%
	B	14	23	400	60%	3,5%
	A+B	25	44	900		2,7%
Elevages	A	6	6		100%	
	B	3	4		75%	
	A+B	9	10		90%	

Outre ce tableau l'étude analytique des résultats chez les ovins nous incite à souligner le rôle nuisible de l'alpage communal. En effet les troupeaux y séjournant se sont infectés et ont dangeureusement contaminés le gros bétail.

Toutes ces constatations ont des conséquences prophylactiques importantes qui seront explicitées au chapitre correspondant.

## 413 - Confrontations et conclusion.

Les résultats obtenus rapportés à ceux des différentes études françaises effectuées dans les mêmes conditions ne montrent que peu de variations.

Le Rapport Général d'activité des Directions des Services Vétérinaires de 1971 (175), fait état d'une atteinte de 11% du cheptel bovin, statistique portant sur 3.650.000 têtes. En 1972 A. CORTEZ (53), situe l'infection latente entre 10 et 12% dans l'espèce bovine. FOURRIER et Coll. (72) donnent des chiffres de 6,6% pour les bovins de troupeaux dans le département

du nord en 1969 avec 35% d'exploitations touchées. D'autres travaux plus anciens et reposant sur l'épreuve à l'anneau de lait se superposent à nos résultats. SENTHILLE (199) dans l'Orne en 1953, RENOUX et Coll. (186) en Indre-et-Loire en 1969 avancent respectivement les pourcentages de 14,2 (avec une amplitude de 3,5 à 36,5) et de 41% d'élevages atteints. L'enquête de MELNOTTE et Coll. en 1961 (144), fait citation des chiffres de LE PENNEC en Vendée 25% d'exploitations infectées et de DER KATCHADOURIAN en Meurthe et Moselle 25,7%.

Pour limiter notre confrontation au seul département de l'Isère, J. CORTEZ (54) avance en 1961 le chiffre de 16% d'élevages infectés, BERTHET (16) en 1963 celui de 14% et en 1971 dans les mêmes conditions d'enquête BONNIOT (24) en trouve 43% pour une infection bovine de 7,1% sur le Plateau du Vercors.

En ce qui concerne les ovins, A. CORTEZ (53) avance le chiffre de 10% comme taux moyen d'infection latente et de 2% de brucellose aiguë abortive dans la zone méridionale de transhumance.

Nous regrettons de ne pouvoir parachever cette analyse par une confrontation séro-bactériologique, mais la culture, l'isolement et l'identification des différents types de *Brucella* n'est pas de pratique courante en police sanitaire. Cependant des arguments historico-géographiques et épidémiologiques nous laissent supposer que *Brucella melitensis* et *Brucella abortus* se partagent l'étiologie des infections.

En conclusion, nous observons que nos résultats se révèlent supérieurs à la moyenne départementale, elle-même supérieure à la moyenne nationale.

42 - Chez l'homme.

Parmi les 73 sérums humains prélevés, 27 ont été positifs à l'une au moins des cinq réactions biologiques pratiquées soit 36,9%.

Examinons plus en détail les divers paramètres ayant influé sur ces résultats.

421 - Les facteurs étiologiques.

## 4211 - La contamination

## 42111 - L'exposition au risque de contamination directe,

## \* Le risque selon la profession.

Nous avons regroupé les sujets sous trois rubriques, selon des critères simples d'exposition au risque de contamination, obtenus lors de l'interrogatoire. La discrimination de chaque échantillon s'effectua comme suit :

- groupe 1 : agriculteurs et éleveurs actifs portant la mention C.D. (contact direct).
- groupe 2 : personnes faisant partie d'un foyer agricole mais qui pour des raisons diverses (âge, autre profession) s'exposent moins intensément au péril brucellique.
- groupe 3 : lot témoin ne comportant que des personnes vivant en dehors de foyers agricoles.

Le tableau suivant résume la distribution de l'infection brucellique au sein des différents lots.

groupes	nombre de sujets positifs	nombre de sujets examinés	pourcentage de positifs
1	27	56	48,2
2	0	4	0%
1+2	27	60	45%
3	0	13	0%

La totalité des sérums positifs provient de personnes faisant partie de foyers agricoles et y occupant une place active. Près de un agriculteur sur deux porte les stigmates sérologiques d'une infection brucellique.

De nombreux travaux ont été consacrés au risque professionnel brucellien.

"En milieu rural, 38% de la population en général, est positive aux épreuves biologiques de la brucellose, (allergie, hémagglutination passive, fixation du complément, agglutination, épreuve à l'antiglobuline)", RENOUX et Coll. (186, 156). Dans les mêmes conditions d'étude sérologique FOLEY et Coll. (68, 69) trouvent 44,1% de sérums positifs chez les fermiers. MELNOTTE et Coll. (144), associant intradermoréaction et séro agglutination lente, découvrent que 41,6% de la population examinée (secteur rural Mosellan) a des réactions positives, et que 80% des sujets brucelliques exercent une profession agricole.

S'aidant du Wright, du Coombs, et de la fixation du complément, HENDERSON et HILL (99) mettent en évidence des anticorps chez 31% des fermiers et de leur famille.

MAC WITHNEY et Coll. (134), prenant comme critère de positivité l'I.D.R. à la mélitine et la S.A.W. au 1/40e, considèrent que 70% de leurs agriculteurs sont atteints.

ROUX (190) et CORTEZ J. (54) considèrent que, en France, la profession agricole représente respectivement 35 et 59% des Brucelloses, que la contamination directe est incriminée dans 60 et 72% des cas, et que 61 et 88% des "Brucelliques" habitent une zone rurale.

Certaines études s'écartent très sensiblement de ces chiffres, soit : que les conditions épidémiologiques changent, BUSH (34) aux U.S.A. : 13% des contaminés sont des éleveurs, soit que : l'on ait aucune explication à donner, DAIRYMPLE - CHAMPNEYS (58) : 15,7% de ses malades seulement ont une profession exposée.

Nous pouvons rapprocher de tous ces résultats ceux comparables de la profession vétérinaire PILET (170) estime que 27,8% des vétérinaires ont fait une brucellose dont 88% par contact bovin, et que 31 à 46,7% des étudiants vétérinaires de 4ème année possèdent des agglutinines brucelliques (217).

\* Le risque selon l'état sanitaire du cheptel.

Dans notre statistique nous n'avons pris en considération dans la rubrique élevages négatifs, que les seuls élevages indemnes de Brucellose bovine, ovine, et caprine, depuis 5 ans au moins. L'ensemble des résultats apparait dans le tableau ci-dessous.

situation sanitaire de l'élevage (5 ans)	nombre de sujets positifs	nombre de sujets examinés	pourcentage de positifs
Elevages +	14	26	53,8%
Elevages -	4	17	23,5%

Il indique clairement que le risque d'infection brucellique est deux fois plus élevé dans les exploitations contaminées que dans les indemnes. Le test du  $\chi^2$  supérieur à 3,84 exprime une différence significative au seuil de 5% pour 1 degré de liberté.

L'endémie se calque sur l'enzootie comme trois autres auteurs l'ont aussi constaté. HENDERSON (97) trouve 43% de sujets contaminés dans les fermes à élevage positif contre 14% seulement dans les indemnes. RENOUX et NOURRAIN (186 et 156) BONNIOT (24) arrivent aux mêmes conclusions.

#### 42112 - L'exposition au risque de contamination alimentaire.

Dans notre étude le risque alimentaire en lait cru ou fromage frais constitue l'essentiel de la contamination indirecte. Cependant l'intrication des deux possibilités de contagion ne permet pas d'études statistiques directes, nous aurons recours à deux artifices :

- Par l'étude des familles non agricoles R ou V nous éliminerons la contamination directe.

Sur les 13 personnes ainsi examinées, aucune ne porte de traces sérologiques d'infection brucellique. Néanmoins, nous rapporterons ici une observation très intéressante, que nous n'avons malheureusement pu inclure dans notre statistique, en l'absence de prélèvement sanguin. Il s'agit d'une femme de 65 ans, originaire de la commune mais n'y résidant qu'épisodiquement, ayant coutume de s'approvisionner en lait chez un membre de sa famille, et qui présenta une Brucellose clinique sérologiquement vérifiée (S.A.W.) il y a 8 ans, en même temps que son proche parent. Nul doute que l'on soit en présence d'une contamination alimentaire.

- Par l'étude comparative au sein de foyers agricoles des personnes soumises à la seule contamination directe et de celles exposées aux deux, nous discriminons la part due au contagion alimentaire.

Notre étude comparative se résume au tableau ci-dessous, nous espérons en posant la soustraction suivante :

$$(CD + CI) - (CD) = CI \text{ évaluer le risque alimentaire.}$$

Contamination	nombre de sujets positifs	Nombre de sujets examinés	pourcentage de positifs
Risque de contamination directe	9	20	45%
Risque de contamination directe + indirecte	18	36	50%

En raison de la très faible différence des deux échantillons nous avons eu recours au test du  $\chi^2$  sa valeur fut très inférieure à 3,84 seuil donné par la table pour d.d.l. = 1 et  $p = 0,05$ ; nos deux variables qualitatives ne sont donc pas indépendantes et le résultat non statistiquement significatif.

Au total nous pouvons conclure que la place de la contamination alimentaire se révèle négligeable dans notre étude.

La plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui pour minimiser son rôle. PILET et Coll. (27) ajoutent de plus que la voie digestive est inconstamment infectante : chez 825 sujets ayant consommé un lait infecté, LISBONNE ne dénombre que 124 malades. SPINK (207) pense que, 10% au plus, des brucelloses relèvent de l'ingestion de lait non pasteurisé.

BOYER et Coll. (30), ROUX et Coll. (190 et 54) démontrent la relative innocuité du lait de vache et n'attribuent à ce mode de contamination que 15 à 30% des brucelloses. Cependant MAC WITHNEY et Coll. (134) inversant l'ordre de fréquence, estiment que 22% des infectés seulement se contaminent directement.

VERGE (225), PILET et Coll. (27) ont établi que seules, 50 à 75% des vaches avortées éliminent des brucella dans le lait, en quantité variable, et d'une façon intermittente.

#### 4212 - L'incidence de l'âge

Nous limiterons volontairement notre étude aux seules familles agricoles, les autres ne payant aucun tribut à la maladie. Le tableau ci-dessous doit être rapproché de l'histogramme des personnes prélevées, pour en saisir toutes les nuances.

Age	nombre de personnes positives	nombre de personnes examinées	pourcentage des + par tranche d'âge	pourcentage du total des +
0 -9	0	0	0%	0%
10-19	1	6	16,6%	3,7%
20-29	3	5	60%	11,5%
30-39	5	12	41,6%	18,5%
40-49	6	18	33,3%	22,2%
50-59	5	11	45,4%	18,5%
60-69	5	6	83,3%	18,5%
70 et +	2	2	100%	7,4%

Cette statistique peut se concevoir de deux façons (schéma n°9).

- a - Soit en chiffre absolu; pourcentage des sujets positifs d'un âge déterminé par rapport à l'ensemble des positifs; il apparait alors que l'infection touche les sujets entre 35 et 65 ans, avec une recrudescence à 45 ans.

Plusieurs auteurs confirment cette constatation : MELNOTTE et Coll. (144) situent ce maximum entre 35 et 64 ans, DALRYMPLE-CHAMPNEYS (57) entre 30 et 65 ans, HENDERSON et HILL (99) trouvent des titres maximaux d'agglutinines entre 30 et 50 ans.

- b - Soit en chiffre relatif: pourcentage des sujets positifs d'un âge déterminé par rapport à l'ensemble des sujets prélevés de la même tranche d'âge. On observe alors que le diagramme comporte deux sommets.
- celui des 60-70 ans le plus important explicable par le temps d'exposition au risque de contamination.
  - celui des 20-29 ans moins accusé mais indéniable qui correspond à notre avis à l'âge moyen de "primo-infection" brucellique.

En effet si l'on calcule l'âge moyen des sujets de notre étude ayant présenté une Fièvre de Malte de diagnostic médical certain, on s'aperçoit qu'il se situe pour 64% des cas entre 18 et 30 ans. ROUX (190) estime que 50 à 60% des sujets cliniquement brucelliques ont entre 20 et 40 ans.

Notre travail ne nous permet en rien de juger le risque brucellique infantile, cependant des études ont montré qu'il n'était pas négligeable : BRODIGAN (32), JAMBON (107), BEAUDOING et Coll. (139).

#### 4213 - L'incidence du sexe.

Le tableau ci-dessous illustre nos résultats :

Sexe	nombre de sujets positifs	nombre de sujets examinés	pourcentage de positifs
masculin	22	47	46,7%
féminin	5	26	19,1%

Compte tenu des conditions de travail imparties à chacun des deux sexes dans l'exploitation agricole française, nous retrouvons la classique prédominance de l'infection brucellique masculine : 2,5 pour 1. Cette différence nous apparaît comme statistiquement significative au seuil de 5% pour 1 d.d.l.

Elle a été soulignée par la plupart des auteurs, ROUX (190), TAYLOR et Coll. (215), OLIN (158), BARRETT (13), DALRYMPLE-CHAMPNEYS (58).

Dans des conditions de travail modifiées et de contamination opposée, ce rapport peut s'inverser, comme l'ont montré CAYOLLA-DA-MOTTA (42) et DE OLIVEIRA (159) au Portugal, ainsi que RENOUX et Coll. (186) en France.

#### 4214 - Répartition géographique de l'infection brucellique.

Nous voulons par là vérifier si la carte de l'endémie humaine se superpose à celle de l'enzootie, comme le voudrait la logique épidémiologique.

Zone	nombre de personnes positives	nombre de personnes examinées	pourcentage de positifs
A	15	33	45%
B	12	27	44%

Manifestement il n'existe pas de différence statistiquement significative. Comment expliquer cette apparente contradiction? A notre avis la comparaison doit se faire moins avec le tableau relatif à l'état sanitaire du cheptel au cours des deux dernières années, qu'avec celui portant sur sept ans. Ainsi l'amélioration sanitaire récente de l'élevage n'a pas suffi à négativer les réactions sérologiques humaines.

#### 4215 - Incidence de l'infection au sein des familles.

On pouvait craindre une contamination massive des membres d'une même famille au contact d'élevages infectés. Les 27 sujets positifs appartiennent à 21 foyers agricoles. Le tableau suivant explicite la réalité.

nombre de sujets positifs par famille	1	2	3
nombre de famille à élevage infecté	7	3	1
nombre de familles examinées	16	4	1

La majorité des fermes infectées ne possèdent qu'un sujet positif par famille, cependant les foyers massivement atteints se recrutent parmi les familles à élevages positifs. Ces résultats s'accordent parfaitement aux conclusions de BONNIOT (24), la littérature mondiale n'est pas unanime : BOYCOTT (28), ROZANSKI (194), DALRYMPLE-CHAMPNEYS (57).

#### 422 - Expression clinique de l'infection.

##### 4221 - Les Brucelloses cliniques.

12 personnes de notre enquête ont contracté une Fièvre de Malte de diagnostic médical certain, avec souvent confir-

mation sérologique. Toutes appartiennent ou appartenait au milieu agricole. La symptomatologie la plus courante en était typique : fièvre ondulante sudoroalgique, néanmoins quelquefois, seule la sérologie trancha devant un tableau pseudo grippal trainant.

Quelle part l'expression clinique tient-t-elle dans l'infection brucellique? En ce qui nous concerne 8 des 27 personnes porteuses d'anticorps ont réellement présenté une brucellose clinique : soit 30%. Il faut donc admettre que 70% des infections brucelliques sont strictement latentes ou inapparentes au sein d'une population agricole. CH. NICOLLE (155) le supposait dès 1925, et aujourd'hui c'est un fait universellement admis : JANBON (108) estime ce taux à 75% pour *Brucella melitensis* et 90% pour *Brucella abortus*, HENDERSON (97,98) à 94%, NOURRAIN (156), LAWSON (128), JEANGEORGES et Coll. (110) plus récemment l'ont confirmé.

Il paraît douteux que 70% des infections brucelliques ignorées réalisent un ensemble homogène. Ne pourrait-on pas par un stratagème quelconque, discriminer les formes purement latentes et celles atténuées, parfois décapitées par une antibiothérapie aveugle ou précipitée, évoluant par la suite à bas bruit?. L'étude des manifestations ostéoarticulaires, formes focalisées les plus spécifiques des brucelloses chroniques, nous semble pouvoir tenir ce rôle.

4222 - La symptomatologie ostéoarticulaire.

42221 - La fréquence de ces atteintes.

En l'absence de documentation radiobiologique dans la majorité des cas, et l'impossibilité matérielle et temporelle de pratiquer un examen rhumatologique approfondi, seules les manifestations fonctionnelles sévères ou invalidantes, furent prises en considération.

Afin d'écartier toute critique nous n'avons comparé que des agriculteurs, soumis aux mêmes risques professionnels générateurs d'arthralgies : micropolytraumatismes, intempéries. Nous avons de même éliminé les sujets anciens brucelliques sérologiquement négatifs et qui tout quatre, d'ailleurs, présentent une symptomatologie rhumatismale accusée.

	sujets positifs	sujets négatifs
nombre de sujets porteurs de Rh.	14	6
nombre de sujets examinés	27	29
pourcentage de rhumatisants	51,8%	20,6%

Cette différence apparait comme statistiquement significative au seuil de 2% pour 1 degré de liberté.

Si quelques auteurs émettent des réserves : HENDERSON (97) et ROBECHI et Coll. (187), l'immense majorité abonde dans notre sens : ROUX et Coll. (189), RECORDIER et Coll. (176), BENSASSON et Coll. (15), ZALMAN et Coll. (234).

#### 42222 - Leurs localisations.

Nous les schématiserons dans le tableau ci-dessous :

localisations	sujets positifs ou ayant présenté une F.d.e.M.	sujets négatifs
membre supérieur	3	6
membre inférieur	1	6
R : haut + a : (cervical)	5	3
h : bas i : (lombo- s : sacré)	10	2

Alors que les sujets sérologiquement négatifs se distribuent également dans les trois subdivisions envisagées, les sujets positifs présentent une atteinte lombo-sacrée élective. Le test du  $X^2$  donne cette différence comme statistiquement significative au seuil de 2% pour 1 degré de liberté.

Cette constatation est à rapprocher des deux classiques localisations prépondérantes de la brucellose ostéoarticulaire chronique :

- la sacroilélite mélitococcique,
- la spondylodiscite lombo-sacrée.

Plusieurs auteurs ont insisté sur le "tropisme" rachidien de *brucella abortus* : LOWBEER (131), SPINK (208), TUSZKIEWICZ (219), VILLAFANE-LASTRA et Coll. (228). En 1911 CANTALOUBE (36) observe déjà que le 1/3 des atteintes rhumatismales de la Fièvre de Malte touche la sacroiliaque, aujourd'hui SERRE et Coll. (203, 204) arrivent aux mêmes conclusions. De plus 50% des malades de leur statistique n'avaient aucun antécédent clinique de brucellose. Cette dernière remarque ne peut que nous renforcer dans la pratique systématique des examens sérologiques.

#### 423 - Expression biologique de l'infection.

##### 4231 - Les résultats globaux.

27 des sérums de notre étude possèdent des anticorps mis en évidence par l'une au moins des réactions sérologiques envisagées. Ils se distribuent comme l'indique le schéma suivant :

Epreuve biologique	SAW	AGC	RFC	EAT	IF
nombre de sérums positifs	5	8	19	2	17
pourcentage de sérums positifs	18,5%	29,6%	70,3%	7,4%	62,9%

On peut figurer sur un diagramme, (schéma n°10), la correspondance existant entre les divers examens. Sa lecture nous suggère les remarques suivantes :

- 16 sérums réagissent positivement à 1 réaction sérologique soit : 59,2%
- 12 sérums réagissent positivement à 2 réactions sérologiques soit : 44,4%
- 5 sérums réagissent positivement à 3 réactions sérologiques soit : 18,5%
- 4 sérums réagissent positivement à 4 réactions sérologiques soit : 14,8%
- 1 sérum réagit positivement à 5 réactions sérologiques soit : 3,7%

## 4232 - La séro agglutination lente en tube (S.A.W.)

Cette méthode décèle 5 sérums positifs sur 27, soit : 18,5%. Tous sont également positifs à l'A.G.C. et à la R.F.C., 3 sur 5 le sont en I.F.

Conçu initialement par WRIGHT en 1897 (233), l'examen s'enrichit des travaux d'ALTON et JONES (5) et de FOLIGUET et Coll. (71). La standardisation de l'épreuve ainsi que l'adoption d'une notation unitaire nous paraît indispensable de nos jours.

Afin d'éliminer au maximum l'apparente divergence des résultats selon les auteurs, nous ne comparerons :

- que des catégories identiques de sujets, quant à leur stade dans l'évolution de l'infection brucellique.
- que des statistiques utilisant des techniques standardisées.

Dans ces conditions, la S.A.W. garde tout son intérêt dans le dépistage des brucelloses aiguës (23) bien que certains auteurs aient pu prouver sa défaillance : (37), (92), (151). A la phase chronique de l'infection, sa fiabilité diminue considérablement : EVANS (63), BERTRAND A. (17), SERRE (203). Ce phénomène a deux explications :

- la chute du taux des agglutinines,
- la présence d'anticorps spécifique incomplets ou anticorps bloquants, bien étudiés par RENOUX (178), et plus récemment par Mme SERRE (201, 202).

Il s'agit vraisemblablement d'Ig A monomère 7S et polymère 11S, possédant des chaînes légères de type Kappa, et inhibant l'agglutination des bactéries à la S.A.W. Leur mise en évidence nécessite l'emploi de procédés indirects : eau salée (215), centrifugation (95), blocking-test (178, 66), mais surtout l'A.G.C.

## 4233 - L'épreuve à l'antiglobuline ou test de COOMBS (A.G.C.)

Dans notre étude elle décèle 8 sérums positifs sur 97, soit : 29,6%, dont 2 à elle seule. Il existe une correspondance de 6 sur 8 avec la R.F.C. et de 4 sur 8 avec l'I.F. Tous les sérums révélés par la S.A.W. se retrouvent positifs à l'A.G.C.

Imaginée par R.R.A. COOMBS et Coll. en 1945 (51), cette méthode fut appliquée au diagnostic de la Brucellose à la suite des travaux de JONES et WILSON (111), WILSON et MERRIFIELD (230). Elle pallie aux défaillances de la S.A.W. en éliminant une prozone ou démasquant d'éventuels anticorps bloquants : FEY et Coll. (66), HALL et Coll. (95)

De plus durant la phase chronique de l'infection, sa po-

sitivité persiste alors que le taux des agglutinines diminue et disparaît. De très nombreux auteurs ont insisté sur cet aspect de l'A.G.C. : BRAHIC et Coll. (31), ALIVISATOS et Coll. (3), POP et Coll. (171), BERTRAND A. (17), KERR et Coll. (118), COGHLAN et Coll. (49).

Son intérêt en épidémiologie humaine a été soutenu par : MAC DEVITT (132), ZALMAN et Coll. (234), BONOMO et Coll. (25), CAVE-BONDI et Coll. (41), CEOL (43), DE PHILIPPIS (67). Enfin GOYON (89) démontre sa valeur en sérologie vétérinaire.

#### 4234 - La réaction de fixation du complément (R.F.C.)

Elle se révèle dans notre étude la plus sensible des épreuves sérologiques. Elle détecte 19 des 27 sérums positifs, soit 70,3%, dont 8 à elle seule. Elle englobe la totalité des sujets positifs à la S.A.W. et à l'E.A.T., ce score tombe à 6 sur 8 pour l'A.G.C. et 11 sur 17 pour l'I.F. Aucune activité anticomplémentaire n'en limite l'emploi.

Bien que relativement ancienne de conception, proposée par BORDET et GENGOU en 1901 et adaptée au diagnostic de la brucellose en 1908 par SICRE et PUVIRENTI, elle souffre d'une absence pratiquement complète de normalisation. Malgré les travaux de GRICHENER (93), SASANO et Coll. (196), FERNANDEZ-ITHURRAT et Coll. (65), on dut attendre ces dernières années pour que s'ébauche une tentative de standardisation : ALTON et JONES (5), PILET et Coll. (168), FOLIGUET et Coll. (70). On peut cependant espérer que son automatiser facilitera cette tâche : VARGUES (222), VALETTE (221).

La grande majorité des auteurs s'accorde pour dire que si : "La valeur spécifique de la R.F.C. dans les brucelloses récentes, évoluant depuis moins de 3 mois, n'apparaît pas supérieure à l'A.G.C. qui complète la S.A.W. Par contre, dans les brucelloses anciennes ou chroniques, elle s'affirme qualitativement et quantitativement supérieure aux deux autres réactions" (70). D'autres auteurs arrivent aux mêmes conclusions : HADJU (94), KERR et Coll. (118), COGHLAN et Coll. (49), BOYCOTT (29), REDDIN et Coll. (177), MAC DONALD et Coll. (133), MAC DEVITT (132), à l'étranger et en France : ROUX et Coll. (189), RENOUX et Coll. (38, 122), BERTRAND (17), GALTIER (80). Certains, minoritaires du reste, ne lui accordent pas cette supériorité : LEON et Coll. (129), MAJORI et Coll. (138) et DE ALMEIDA (4).

En sérologie animale, le bien fondé de la R.F.C. quant à sa spécificité, sa sensibilité, et la persistance de ses taux de positivité est unanimement reconnu : GOYON (90), LAMBERT et Coll. (126), HILL (101), WISNIOWSKI (231), RYAN (195), ANDERSON et Coll. (6), NICOLETTI et Coll. (152), RENOUX et Coll. (184). On peut légitimement penser que la codification et l'automatisation de la R.F.C., feront de cette épreuve, le critère immunologique de référence des infections brucelliques au "long cours".

## 4235 - L'épreuve à l'antigène tamponnée (E.A.T.)

Elle ne révèle dans notre étude que 2 des 27 sérums positifs, soit : 7,4%. Tous deux se retrouvent positifs à la S.A.W. avec un titre supérieur ou égal à 60 U.I./ml, à l'A.G.C. et à la R.F.C. Cependant l'un échappe curieusement à l'I.F. Nos deux sérums positifs dépassent l'annotation ++, l'un atteint ++++.

L'E.A.T. naquit du désir d'amélioration des diverses réactions d'agglutination sur lames avec un antigène acide (NICOLETTI 153, LAMBERT et Coll. 126), en remplaçant l'antigène acide par un antigène tamponné MORGAN (147). Couramment employée dans les pays anglo-saxons en prophylaxie vétérinaire (147) (153), elle doit son introduction en France, et son application chez l'homme, aux récents travaux de PILET et Coll. (217).

Nos résultats diffèrent très sensiblement de ceux de BONNIOT (24), et le mode de conservation de nos sérums ne suffit pas à expliquer cette contradiction. A une variation qualitative : nos sérums sont positifs à ++ au moins, s'ajoute une variation quantitative : moins de 10% des positifs dans notre statistique contre 68,4%.

L'analyse des connaissances actuelles ne nous apporte que des conclusions paradoxales. Lors d'une enquête épidémiologique chez les étudiants vétérinaires, PILET et Coll. (217) observent une plus grande sensibilité de l'E.A.T. par rapport à la S.A.W. et à la R.F.C. Comparant l'E.A.T. à la S.A.W. dans le sérum de 236 personnes suspectes de brucelloses, NICOLETTI et Coll. (154), découvrent sur les 56 sérologies positives, 16 hémocultures à Br. Méliensis, parmi celles-ci 15 ont un card-test positif mais aussi un titre de 160 U.I./ml à la S.A.W.

Ces résultats cessent d'être contradictoires si l'on admet que les étudiants vétérinaires ont été récemment infectés, comme le suggère la concordance des résultats de leur S.A.W. et R.F.C. Les travaux de O'REILLY et Coll. (160) confirment nos impressions.

Ces différentes constatations, jointes à sa simplicité et sa rapidité d'exécution, soulignent l'intérêt de l'E.A.T. dans la phase aiguë de l'infection brucellose. De nouvelles expérimentations nous permettront peut-être de juger de sa validité en phase chronique.

## 4236 - La réaction d'Immunofluorescence (I.F.)

Elle se révèle dans notre étude la plus sensible des épreuves sérologiques après la R.F.C. Elle détecte 17 des 27 sérums positifs, soit 62,9%, dont 6 à elle seule. Elle recoupe les résultats de la S.A.W. 3 fois sur 5, l'A.G.C. 4 fois sur 8, de l'E.A.T. 1 fois sur 2, et de la R.F.C. 11 fois sur 19.

Appréciations sa sensibilité par rapport aux 3 examens biologiques classiques de référence.

\* Comparaison avec la S.A.W. (schéma diagramme n°11)

nombre de sérums	positifs à l'I.F.	negatifs à l'I.F.
positifs à la S.A.W.	3	2
negatifs à la S.A.W.	13	(55)

Différence significative au seuil de 2% pour 1 d.d.l.

\* Comparaison avec l'A.G.C. (schéma diagramme n°12)

nombre de sérums	positifs en I.F.	negatifs en I.F.
positifs à l'A.G.C.	4	4
negatifs à l'A.G.C.	12	(53)

Différence significative au seuil de 5% pour 1 d.d.l.

\* Comparaison avec la R.F.C. (schéma diagramme n°13)

nombre de sérums	positifs en I.F.	negatifs en I.F.
positifs en R.F.C.	11	8
negatifs en R.F.C.	6	(48)

Différence non statistiquement significative.

La lecture des 3 tableaux précédents montre que dans notre étude l'I.F. se révèle très supérieure en sensibilité à la S.A.W. et à l'A.G.C. et que seule la R.F.C. saurait lui être comparée.

Décrite par COONS (52), et NAIRN (149), au milieu des années 50, l'immunofluorescence indirecte a vu son champ d'investigation s'élargir très rapidement (161). Sa première application au diagnostic de la brucellose humaine semble revenir à MOODY et Coll. (145bis) en 1961. Les travaux de FRIBOURG-BLANC (77, 78) et plus récemment de ROUX et Coll. (109) eurent le mérite d'introduire la méthode en France et d'en accroître les performances.

Quels avantages peut-on espérer d'une pareille réaction ? En vérité tous ceux que l'on est en droit d'attendre d'un bon instrument de mesure : sensible, reproductible, rapide et spécifique.

\* la sensibilité s'avère très grande, la gamme des taux observables étendue (78). En cas de positivité multiples d'un même sérum, le titre atteint par l'I.F. est supérieur de 2 à 3 dilutions de raison deux à celui des autres réactions (109). Curieusement les auteurs anglo-saxons obtiennent des résultats inverses en la confrontant à la S.A.W., sans pour autant pouvoir la prendre en défaut : BIEGELEISEN et Coll. (23), EDWARDS et Coll. (60). Ceci à une époque où les règles impératives de qualité n'avaient pas encore été définies.

\* La reproductibilité : L'I.F. ne souffre pas de grande variation de titre d'un examen à l'autre. Ainsi un même sérum conservé congelé pendant un an ne présente jamais de modification de taux dépassant une dilution de raison 3 (77).

\* La rapidité : 2 heures environ. Tous les auteurs l'ont soulignée (23) (60). Nous n'y reviendrons pas.

\* La spécificité se révèle supérieure à ce qu'on peut obtenir des réactions classiques. Parmi toutes les positivités observées aucune n'a pu être imputée à une infection non brucellique (78). S'il existe une communauté antigénique entre *Brucella* et *YERSINIA ENTEROCOLITICA* du groupe 9 (78bis), par contre l'I.F. ne décèle pas les anticorps anticholéra (109). On pallie aux fluorescences non spécifiques par une méthodologie rigoureuse et l'emploi d'une dilution initiale au 1/50e (155bis). Que l'on choisisse *Brucella* Ab. ou mélitensis, les taux obtenus avec les deux antigènes ne discordent au maximum que d'une à deux dilutions de raison 2 (109).

Plus intéressante encore est l'étude de la cinétique de production des anticorps mis en évidence par la réaction d'I.F. Nous empruntons à ROUX et Coll. (109), le graphique du schéma n°14, les constatations de FRIBOURG-BLANC (15) l'étayent. Il nous permet de mieux comprendre certains de nos résultats apparemment paradoxaux, et montre à l'évidence l'intérêt de l'I.F. dans le diagnostic des brucelloses chroniques. Alors qu'à ce stade l'I.D.R. de BURNETT à la mélitine ne témoigne que d'une contamination passée, l'I.F. traduit la réalité d'une infection brucellique chronique (109).

Au total, l'I.F. ... "permettra certainement de mieux pénétrer dans ce domaine des infections microbiennes latentes ... où la réaction immunologique de l'organisme semble aboutir très fréquemment, dans un silence clinique total, non pas à l'élimination du germe, mais à une adaptation réciproque du parasite et de l'hôte" ... (76)

#### 4237 - Remarques.

Au terme de cette étude biologique, on constate que le comportement sérologique des sujets exposés, et donc fréquemment infectés, s'avère comparable à celui des malades atteints de brucellose chronique. Dans ces conditions, la R.F.C. et l'I.F. se révèlent les deux réactions les plus sensibles, détectant 92,5% des sérums positifs. Ces résultats sont en accord avec les théories actuelles de la cinétique de l'immunité brucellique plus particulièrement étudiée par : HEREMANS et Coll. (100), WILKINSON (229), COGHLAN et Coll. (49), ANDERSON et Coll. (6), REDDIN et Coll. (177), ZINNEMAN (237, 238), BENSASSON et Coll. (15), et COOMBS et Coll. (119). Ces auteurs expliquent les variations des différentes réactions spécifiques, par leur aptitude à déceler telle ou telle classe d'immunoglobulines chronologiquement synthétisées et sécrétées, à la suite de la stimulation antigénique : (URH et Coll. 220, SVEHAG et Coll. 212). Le schéma caricatural n°15 résume ces acquisitions.

---

 CHAPITRE 5
 

---

ESSAI D'UNE CONDUITE PROPHYLACTIQUE.

En matière d'anthropozoonose brucellienne, où l'homme apparaît comme un accident dans le cycle bactérien, l'acte médical ne saurait se limiter à la seule thérapeutique individuelle (182). La clef du succès réside en une prophylaxie animale bien conduite sans limitation d'espace ou d'espèce (bovine, ovine, caprine).

 51 - Chez l'animal.

Elle a fait l'objet de très nombreux travaux tant en France : LAFENETRE (124), CRISON (56), GORET (87), JABOT (104), STROHL (210, 211), qu'à l'étranger : GLADKOV (85) en U.R.S.S., SCHILF (198) et BUSH (34) aux U.S.A., CRAIG (55) en Grande-Bretagne, et KADAR (114) en Hongrie. Conscients de la gravité de la situation, les Pouvoirs Publics ont décidé de définir les mesures de lutte appropriées à la situation sanitaire du cheptel français.

## 511 - Les données générales du premier plan (53).

L'éradication de la maladie est recherchée par des mesures de police sanitaire et de prophylaxie.

## 5111 - La Police sanitaire.

Elle s'exerce réglementairement sur l'ensemble du territoire national. La déclaration obligatoire de tout avortement dans les espèces bovine, ovine et caprine, lorsque l'origine brucellique de l'avortement a été confirmée, entraîne la mise en oeuvre des mesures préfectorales suivantes :

## \* Dans l'espèce bovine

- l'abattage rapide de la vache qui vient d'avorter,
- le contrôle sérologique des contaminés, leur abattage ou leur vaccination,
- la désinfection des locaux,
- la destination obligatoire du lait à la pasteurisation ou à la fabrication de fromages cuits.

\* Dans les espèces ovine et caprine, la police sanitaire apparaît plus rigoureuse en raison du risque particulier de contamination humaine.

## 5112 - La Prophylaxie.

Elle se fonde sur trois thèmes principaux, et ne s'en-

gage que si 30% au moins des agriculteurs du territoire communal adhèrent au groupement de défense sanitaire.

\* Le dépistage des animaux malades.

On peut distinguer deux éventualités :

- Soit que l'on se trouve en présence d'une forme clinique essentiellement abortive,
- Soit qu'il s'agisse d'une forme latente, de diagnostic sérologique répondant aux normes de la C.E.E. explicitées aux paragraphes 21221 et 21222 auxquelles on peut adjoindre l'épreuve à l'anneau ou Ring-test : (103), (117), (127), (148), (150). Des contrôles ultérieurs se feront à intervalles réguliers.

\* L'assainissement.

Son obtention nécessite l'élimination des animaux infectés, cliniques ou latents. Compte tenu du taux d'infection, il sera progressif et suivra un ordre de priorité, fonction du risque de contamination.

Chez les bovidés, dans l'exploitation atteinte de B.R.C. l'abattage est une mesure de police sanitaire. L'Etat subventionne une partie de la perte dans la proportion de 75%, avec un maximum de 500Fr. L'abattage des infectés latents est laissé à l'appréciation du propriétaire. S'il a adhéré au plan l'Etat lui vient en aide en dédommageant chaque abattage sur le même taux que la vache ayant avorté. En cas d'infection massive, une vaccination par le B19 s'avère possible. Dans les exploitations atteintes de B.L. uniquement on se contentera, dans un premier temps, d'abattre les seuls animaux au terme de leur vie économique, en vaccinant leur remplaçant. Dans un deuxième temps, et déjà dans les secteurs soumis à prophylaxie obligatoire, les propriétaires de cheptels touchés à moins de 20% devront abattre leurs animaux infectés. Cette opération s'effectuera dans les six mois, avec indemnisation.

Pour l'espèce ovine, en raison d'autostérilisation possible, l'abattage des infectés contagieux ou latents ne se pratiquera qu'un an après disparition des symptômes cliniques et mise au repos des brebis.

Pour l'espèce caprine, on procédera à l'abattage de tous les infectés découverts en dépistage ou en contrôle. Une indemnisation est prévue, s'élevant au maximum à 60Fr pour les ovins et 70Fr pour les caprins.

\* La protection.

Elle se conçoit différemment selon le risque de contamination:

- Protection des animaux exposés à la contagion intérieure dans les effectifs infectés.
- Protection des effectifs indemnes ou assainis exposés aux contaminations extérieures.

Les premiers bénéficient d'une protection médicale, essentiellement vaccinale : vaccin vivant Buck 19, vaccins tués 53 H 38 de RENOUX (185), (112), P.B. B19 de PILET et BONNEAU (170). A l'étranger de nombreux auteurs se sont intéressés à ce problème: GLOTOV (86) et VASHKEWITCH (223), en U.R.S.S., KISS (121), en Hongrie, KEYSER (120), en Belgique, BARACCIA (11), en Italie.

Les seconds bénéficient d'une protection sanitaire :

- Isolement pendant 15 jours des animaux en provenance de l'extérieur,
- Prélèvement de sang sur lequel on effectuera une S.A.W. et une R.F.C.

Tout résultat défavorable doit entraîner la rédhibition de l'animal, soit en évoquant le vice caché, soit par le biais du billet de garantie conventionnelle.

Tel nous apparut ce programme de lutte jusqu'au début de l'année 1973.

#### 512 - Les directives du nouveau plan.

Le nouveau plan s'écarte très sensiblement du précédent et s'appuie sur les données suivantes :

- Dépistage obligatoire de la maladie sur tout le territoire par ring-tests collectifs complétés par S.A.W. individuelles.
- Mise hors commerce des réagissants par marquage obligatoire effectué par les vétérinaires à la diligence et aux frais des propriétaires.
- Inscription de la brucellose sur la liste des vices rédhibitoires. Tout animal réagissant vendu, sera rendu au vendeur.
- Vaccination obligatoire des génisses au B19, sauf dérogations dans les élevages ayant vocation à exporter, vaccinations autorisées des adultes à l'aide de vaccins tués agréés.

#### 513 - Les résultats.

Les régions qui ont appliqué le plan initial et notamment les départements bretons, la Gironde et l'Yonne ont fait régresser le taux de l'infection de 16 à 3% en 3 ans (53).

Dans notre étude, si l'on compare la situation sanitaire des 7 dernières années et celle portant sur 2 ans, on observe une diminution de 19 à 10% du taux d'infection, sans pour cela que la commune ait supporté des mesures de prophylaxie obligatoire. Pour des raisons évidentes tenant au manque de recul, nous ne sommes pas en mesure de juger de l'efficacité du second plan.

52 - Chez l'homme.

La prophylaxie humaine, en dépit de la prévention animale encore bien souvent insuffisante, garde tout son intérêt. Nous disposons de deux moyens : les mesures d'hygiène et la vaccination.

## 521 - Les mesures d'hygiène : (27)

Leur application et leur succès dépendront de la connaissance, par les sujets exposés, du mécanisme de contamination et donc, du risque encouru. Chacun devra peser l'avantage de leurs petits inconvénients, en regard des conséquences médico-économiques de la maladie. Dans ces conditions seulement de telles dispositions seront acceptées.

## \* La contamination directe.

En présence d'animaux suspects, on ne saurait que trop conseiller le port de gants, bottes, et vêtements protecteurs ou au minimum si l'on trouve ces précautions trop astreignantes, un lavage soigneux des mains avec un antiseptique approprié après le contact supposé. La multiplicité des risques de contamination : fumier, outils souillés, animaux domestiques vecteurs, rend ces mesures inopérantes voire illusoire chez l'éleveur et sa famille, si elles protègent le vétérinaire. En cas de brucellose abortive, le maniement du placenta, pour l'isoler et le détruire requerra beaucoup de précautions.

## \* La contamination alimentaire.

On doit déconseiller en région d'enzootie la consommation du lait cru et des fromages frais. L'ébullition et la pasteurisation apportent des garanties suffisantes : VERGE (225). La maturation des fromages écarte en quelques semaines tout risque de contamination : PORTER (172). Enfin on évitera l'épandage de fumier souillé sur le potager ainsi que le ramassage de salade des champs en zone dangereuse. L'incertitude des mesures d'hygiène a incité les chercheurs à mettre au point une protection immunitaire efficace.

## 522 - La vaccination. (193)

Il ne s'agit en aucune façon de vacciner l'ensemble de la population, mais de protéger les professions particulièrement exposées : agriculteurs, éleveurs, employés d'abattoir, vétérinaires, personnel de certains laboratoires. De nombreuses expérimentations ont été entreprises en divers pays, U.R.S.S. notamment, utilisant des vaccins inactivés, vivants, ou des extraits cellulaires.

## \* Les vaccins inactivés.

Depuis les essais héroïques de EYRE à Malte en 1906 et de NICOLLE à Tunis en 1920 sur les membres du personnel de son

laboratoire, de multiples études ont été faites sur une petite échelle avec des résultats encourageants. Plus récemment : LIVE (130) aux U.S.A., en utilisant un vaccin constitué par des B. Ab. tuées par l'éther, a montré sur 127 volontaires l'apparition de signes biologiques significatifs de l'immunité : montée des Ac. agglutinants, élévation du pouvoir opsonocytophagique, allergie à la mélitine.

\*Les vaccins vivants. (163)

L'exemple russe tend à démontrer l'efficacité de cette vaccination. A la suite des travaux de KOSLOV (123) et VERSHILOVA (226,227), une statistique portant sur 3 millions de vaccinés enregistra une baisse de 60% des nouveaux cas de brucellose dans l'ensemble du pays, et fit état de 0,5% d'infectés chez les protégés contre 12,3% au lot témoin. La scarification vaccinale devrait pour son innocuité, supplanter l'injection en raison de réactions allergiques assez intenses toujours possibles : ZENKOVA (236).

\* Les vaccins avec fractions cellulaires.

Préparés à partir de la fraction phénol insoluble (P.I.) de B. Méliensis, ils s'avèrent peu toxiques, immunisants et très faiblement allergisants : ROUX et Coll. (191,192). En effet, après vaccination, ces auteurs décelent la présence d'agglutinines chez 67% des volontaires, sans que la R.F.C. et l'I.D.R. ne se soient pour autant positivées.

Au total, on peut donc légitimement penser, que seule, la conjugaison des différentes prophylaxies tant animales que humaines pourra venir à bout du fléau brucellique.

## C O N C L U S I O N S

Le travail proposé porte sur une commune rurale du Trièves. Nous avons parallèlement étudié :

- 1 - La situation sanitaire du cheptel, essentiellement bovin (306 bovins étudiés) plus accessoirement ovin (44 ovins étudiés) et caprin. Ce recensement a été rendu possible par la pratique d'examens sérologiques systématiques dans le cadre du programme de lutte contre la Brucellose.

Ainsi au cours des deux dernières années :

- 10% des bovins présentent des réactions immunologiques positives, ils se répartissent dans 29% des exploitations.
  - 62,5% des élevages ont des antécédents brucelliques certains pendant les 7 dernières années.
- 2 - L'incidence de la Brucellose chez l'homme, en nous appuyant sur cinq examens sérologiques (le séro agglutination lente, l'épreuve à l'antiglobuline, la réaction de fixation du complément, le test à l'antigène tamponnée, et la réaction l'immunofluorescence) confrontés aux résultats d'un questionnaire.

Notre enquête a porté sur 73 sérums, soit un peu plus du 1/3 de la population communale. 36,9% d'entre eux hébergent des anticorps, ce taux passe à 48,2% pour les seuls agriculteurs.

Il existe une concordance très significative entre l'enzootie et l'endémie brucellique. Ainsi on trouve 53,8% de sujets contaminés dans les fermes à élevage positifs contre 23,5% seulement dans les indemnes durant la même période (5 ans).

.../...

Si nos résultats concernant le rôle de l'âge et du sexe se confondent avec les données classiques, le risque de contamination alimentaire par contre nous apparaît négligeable.

Bien que n'ayant jamais contracté de brucellose clinique, les sujets sérologiquement positifs présentent fréquemment une symptomatologie fonctionnelle ostéoarticulaire, très évocatrice d'une mélitococcie chronique, par la fréquence (51,8% contre 20,6% au lot témoin) et la localisation (52,6% d'atteintes lombosacrées contre 11,7% aux témoins). Cette constatation semble prouver la réalité de formes infracliniques, évoluant à bas bruit, différentes des formes latentes pures.

Sur le plan technologique, la confrontation des divers examens biologiques et de leurs résultats nous conduit aux réflexions suivantes :

- Pour sa sensibilité, sa spécificité, et sa rapidité d'exécution, la réaction d'immunofluorescence devrait devenir la réaction de choix du diagnostic biologique de la brucellose chronique (63% des sérums positifs).
- La réaction de fixation du complément demeure une méthode de référence irremplaçable (70% des sérums positifs), par contre l'épreuve à l'antigène tamponnée nous a déçu (7,4%) se montrant inférieure en sensibilité au Coombs (30%) et même au Wright (18,5%).

Enfin, au travers de nos résultats, nous avons tenté de démontrer la nécessité d'une prophylaxie animale et humaine bien conduite, qui seule, permettra d'enrayer "l'avenir" des Brucelloses.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 5 Décembre 1973

Le Doyen

LE PRESIDENT DE THESE,

M. GEINDRE

Professeur MAZARE

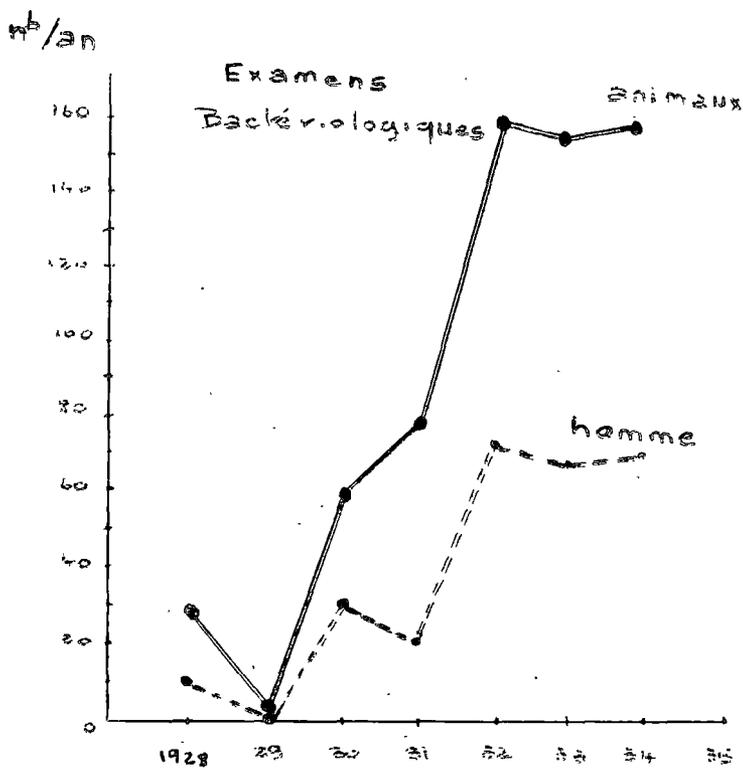


Schéma n°1

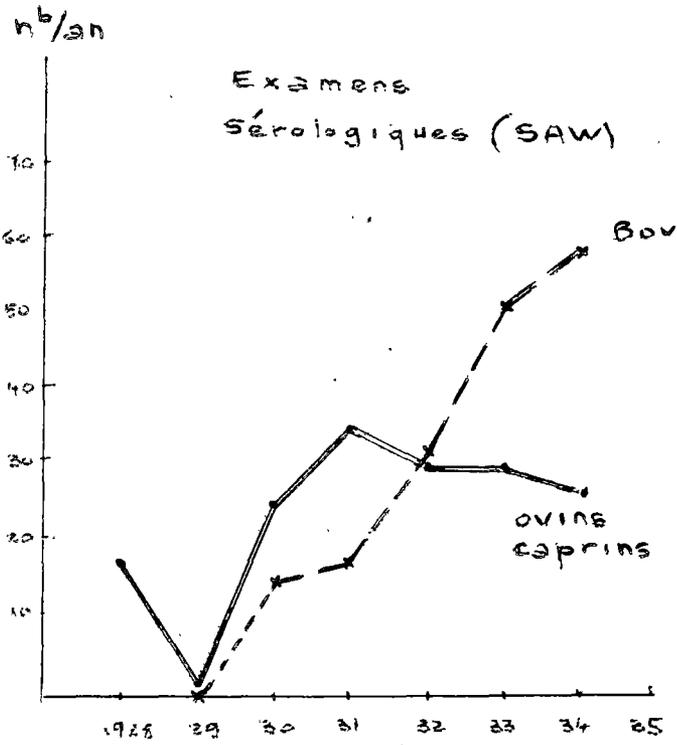


Schéma n°2

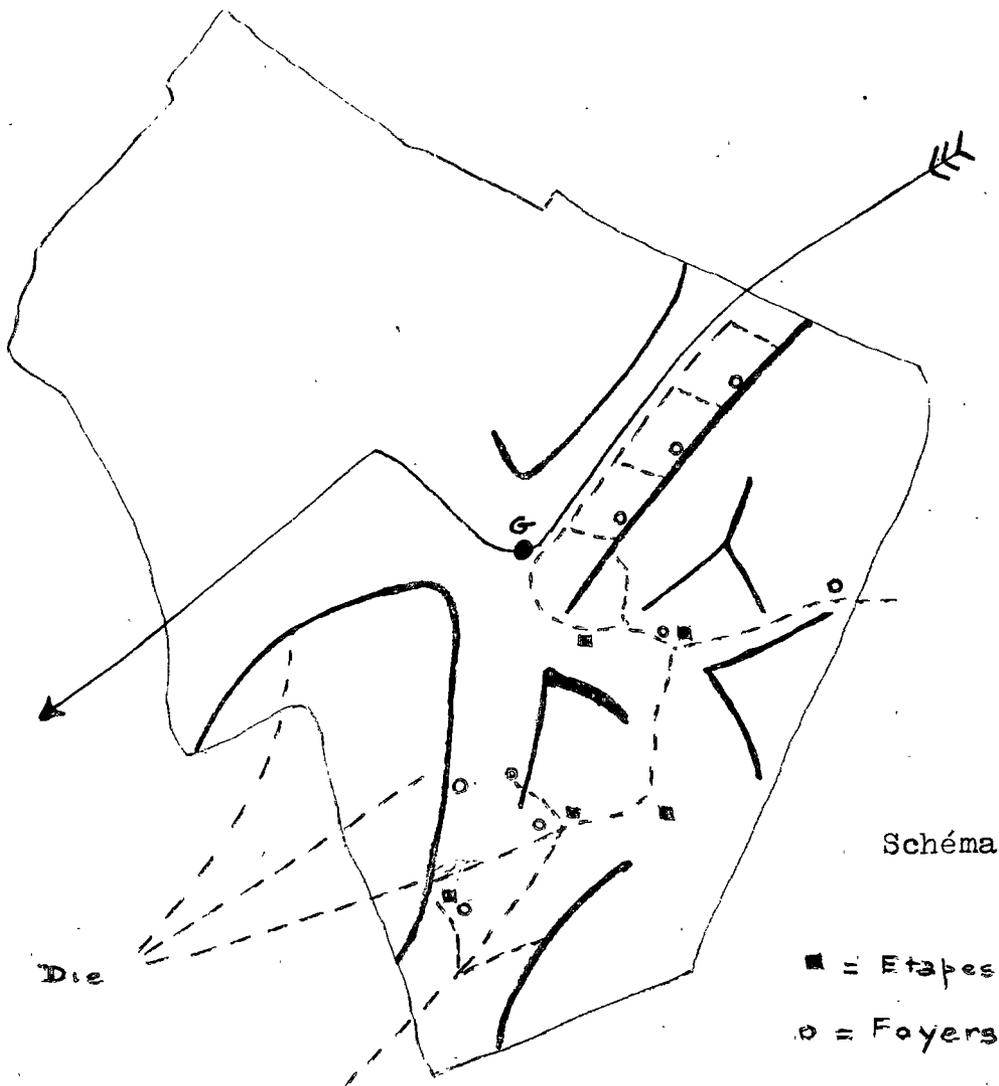


Schéma n°3

## Schéma n°4

BRUCELLOSECANTON DE CLELLES

COMMUNE	NOMBRE D'EXPLOITATIONS	DONT ... INFECTEES
Chichilianne	24	4
Lalley	17	0
Monestier-du-Percy	25	5
Percy	13	1
St Martin de Clelles	6	1
St Maurice en Trièves	7	3
St Michel les Portes	10	1
Clelles	20	5
TOTAUX...	122	20

COMMUNE	BOVINS			OVINS			CAPRINS		
	BRC	BL		BRC	BL		BRC	BL	
Chichilianne	2	3	24						
Lalley									
Monestier-du-Percy			8			23			5
Percy			4						
St Martin-de-Clelles			3						
St Maurice-en-Trièves	1	2	3			26			
St Michel-les-Portes			1						
Clelles	3	2	5	6					
TOTAUX...	1	7	5	37	17	49			5



THUNE de St BAUDILLE ET RIPET

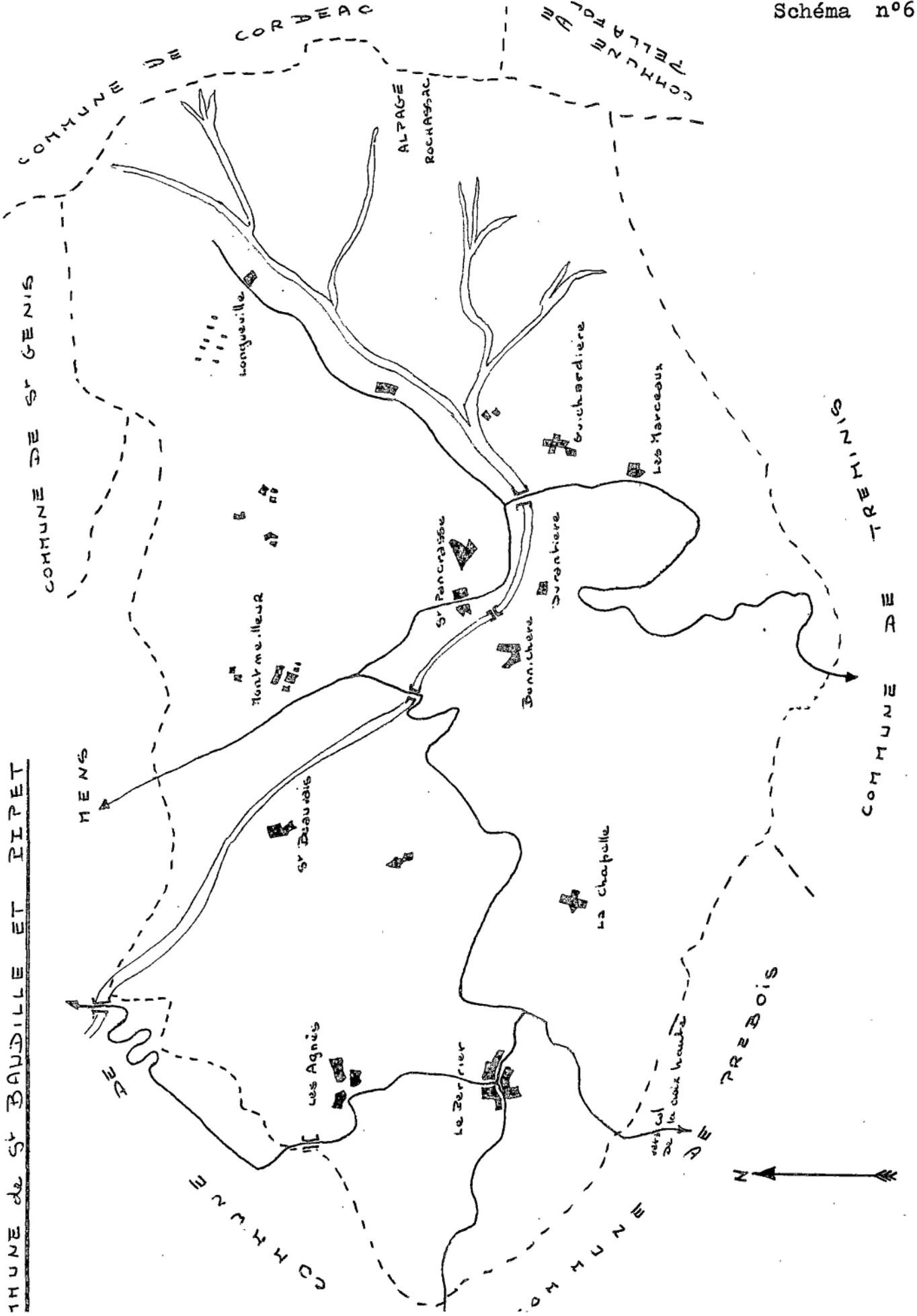
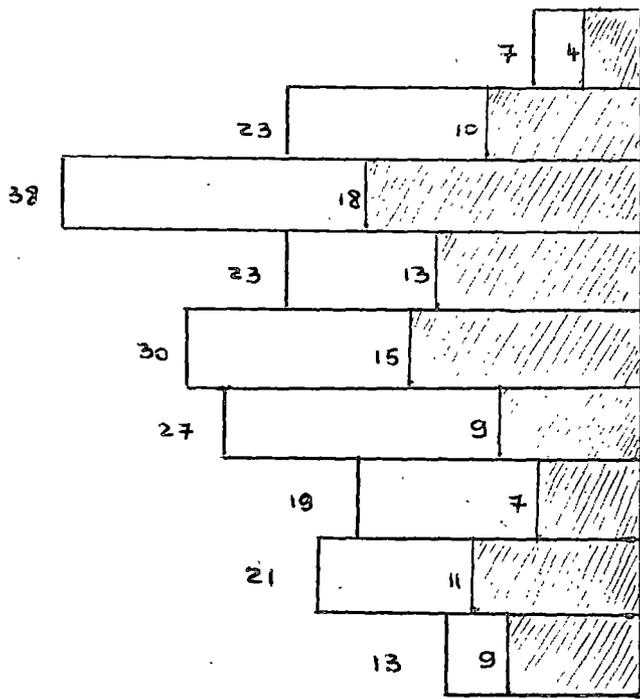
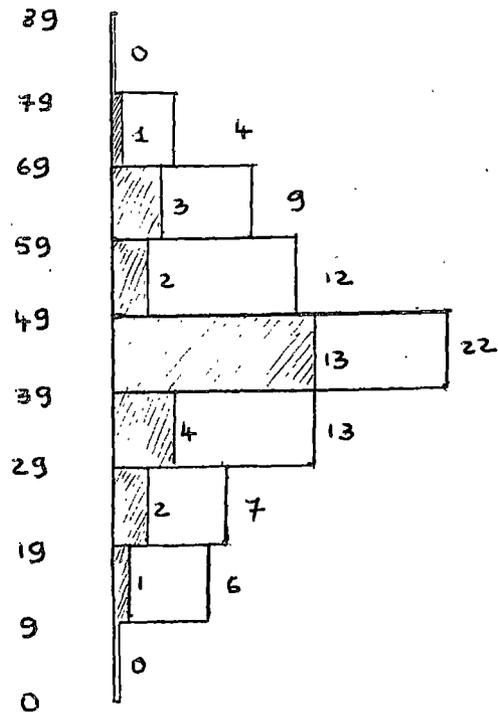


Schéma n°7



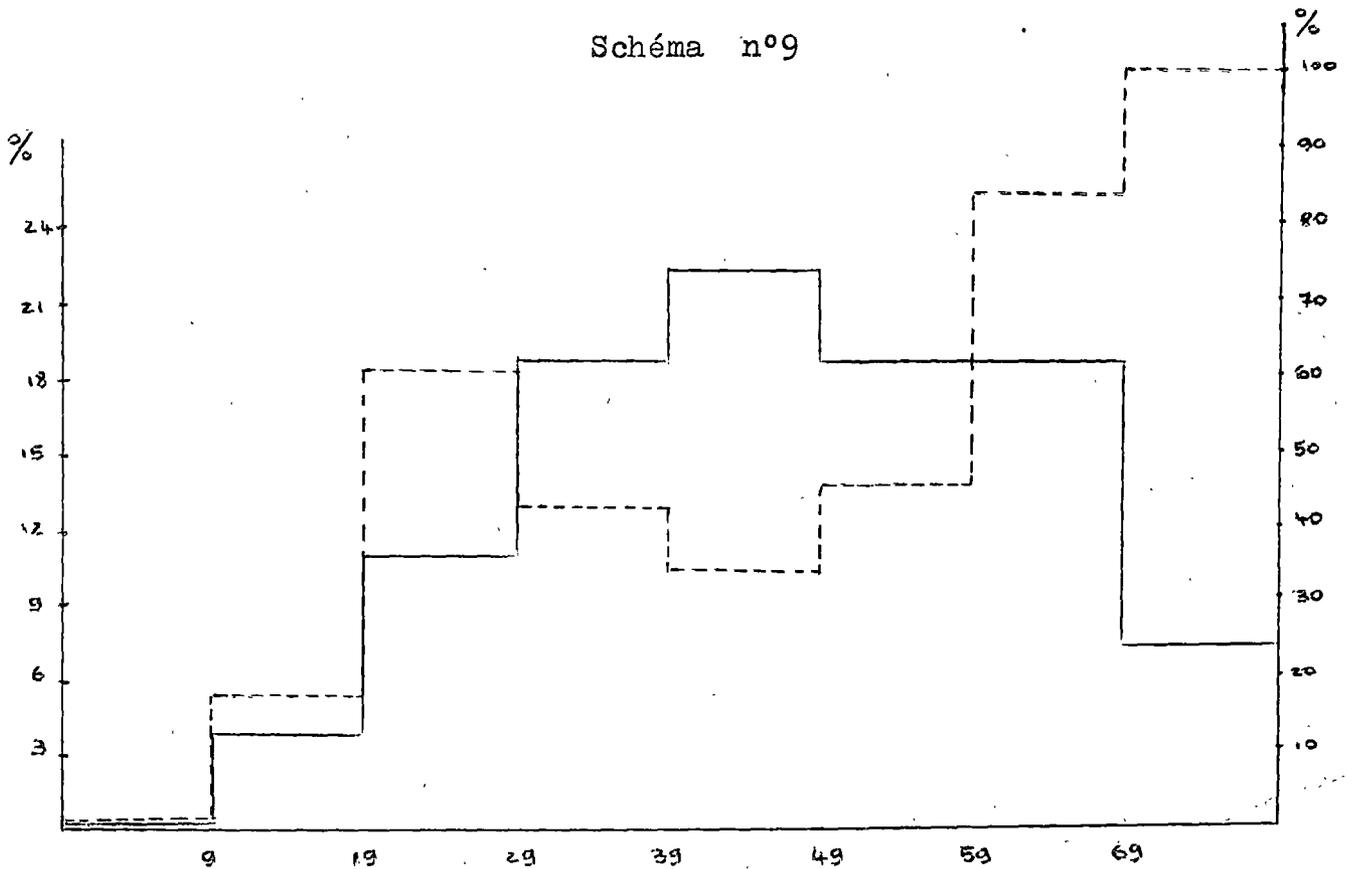
RÉSIDENTS HABITUELS

Schéma n°8



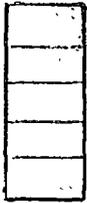
PERSONNES PRÉLEVÉES

Schéma n°9



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

SERUMS +



SAW 5



AGC 8



RFC 19



EAT 2



IF 7



Schéma n°10

Schéma n°11

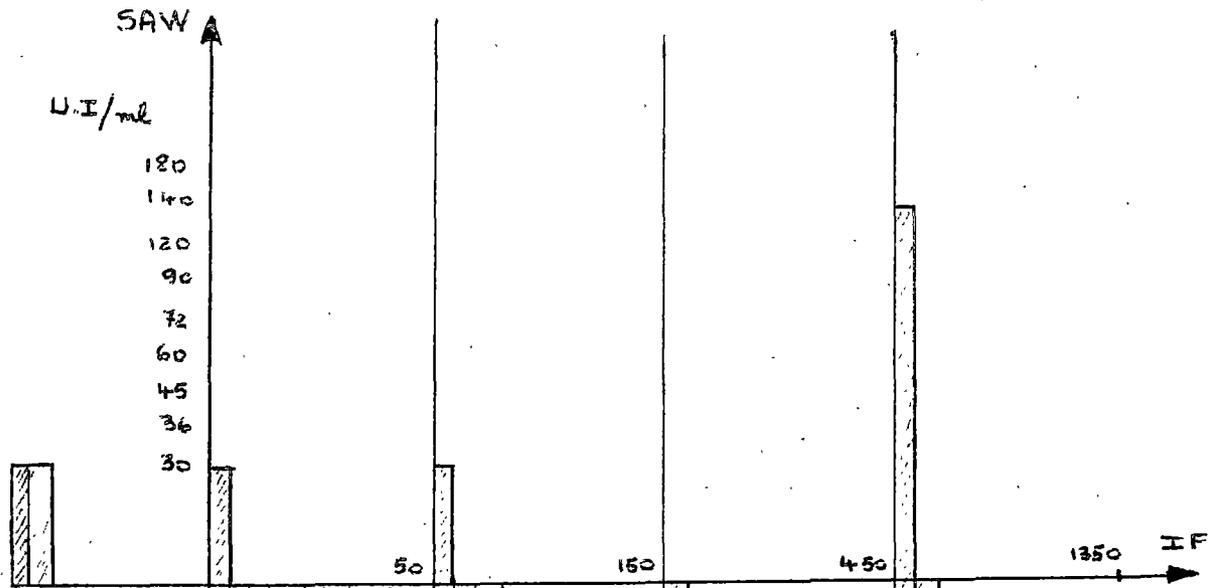


Schéma n°12

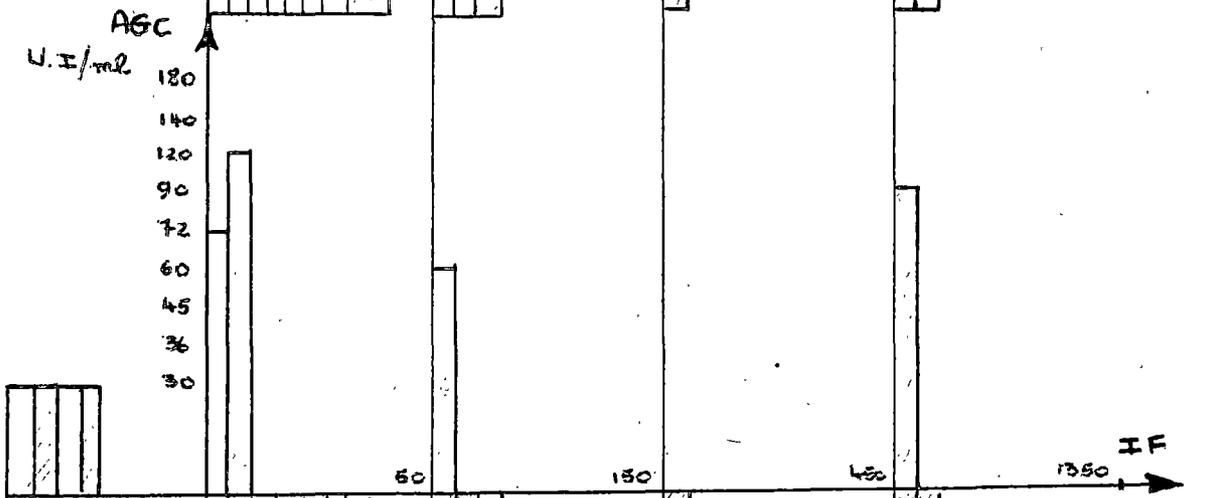
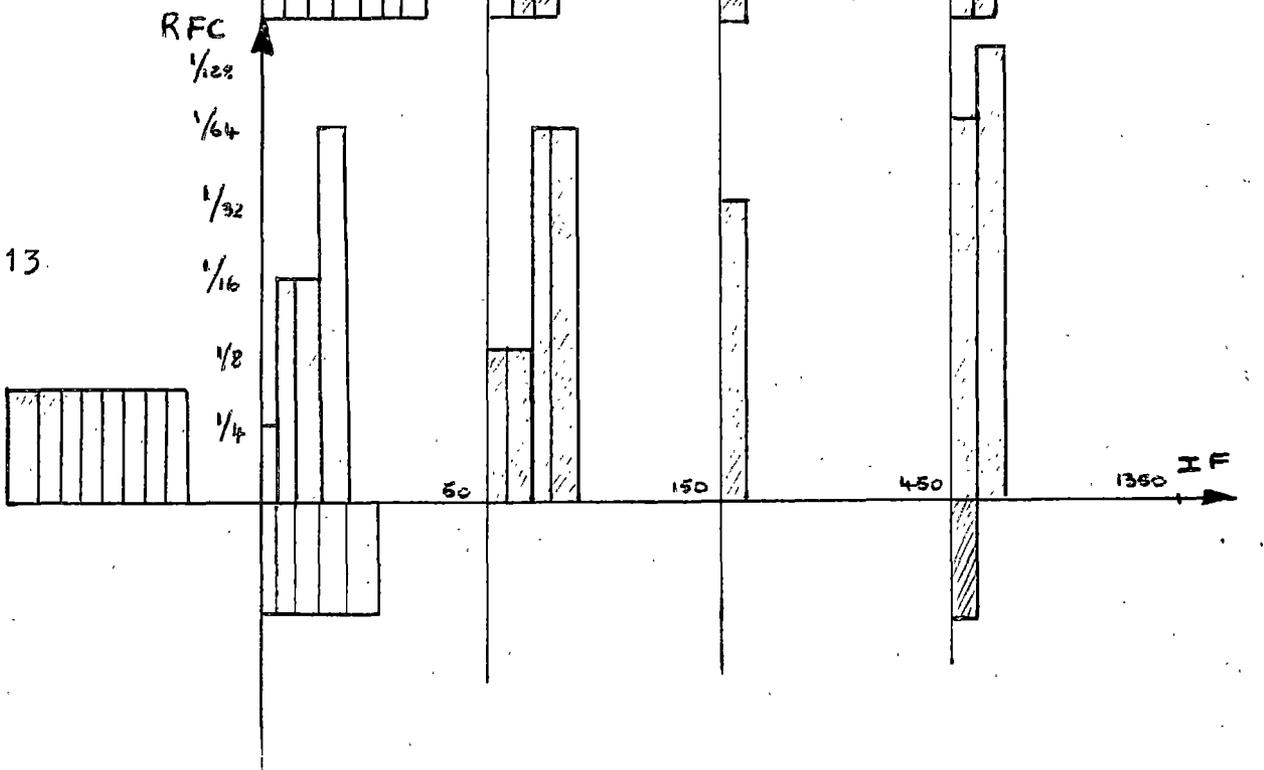


Schéma n°13



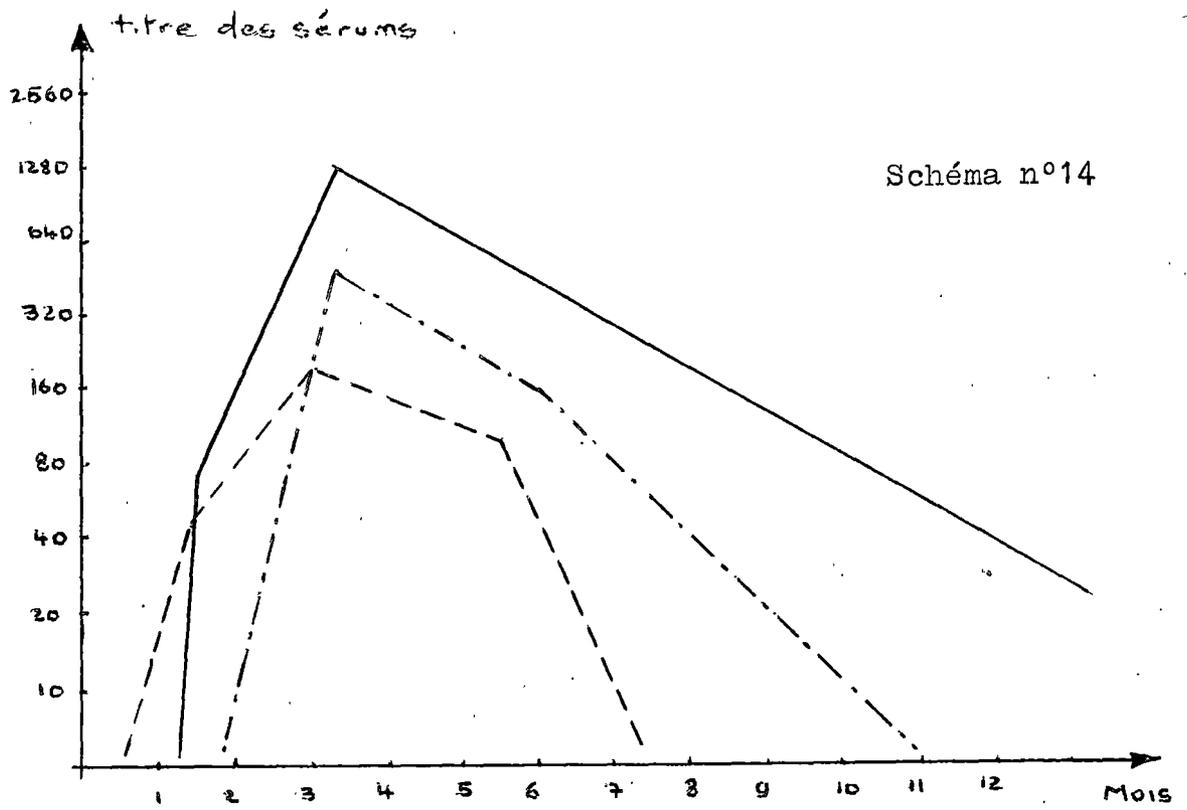


Schéma n°14

- = anticorps décelés par immunofluorescence
- · - · = anticorps décelés par fixation du complément
- - - = anticorps agglutinants

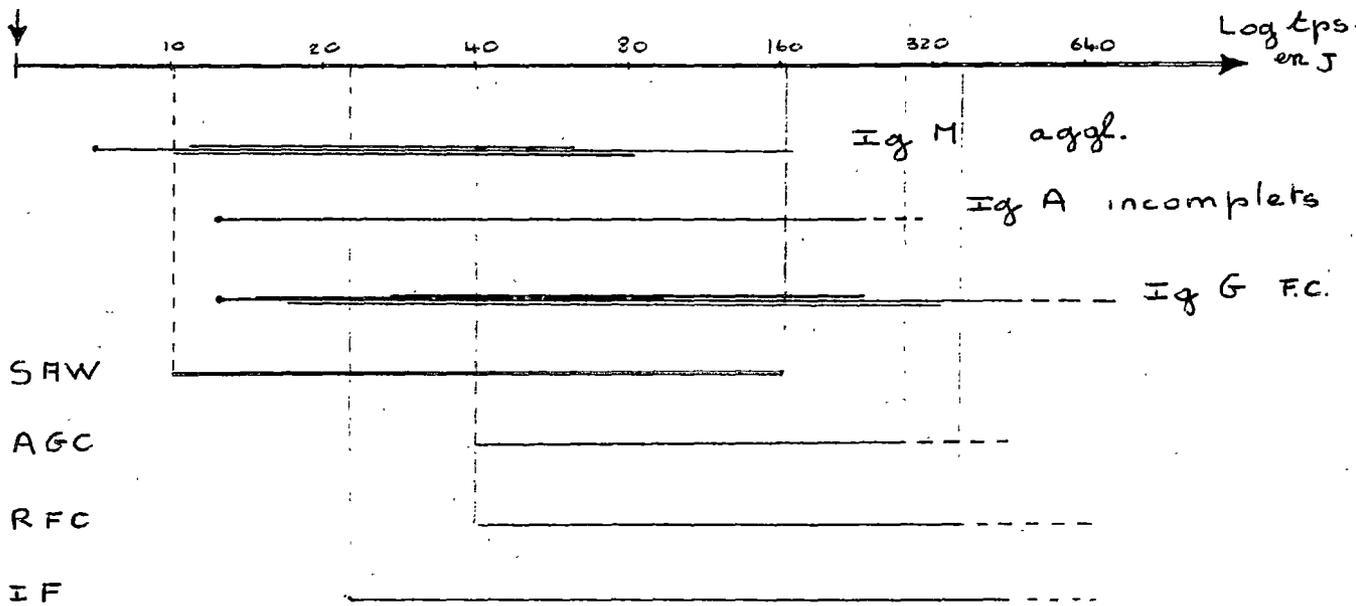


Schéma n°15

B I B L I O G R A P H I E  
-----

- 1 - ADAMS J.W., MAC KAY J.  

Brucella in government-owned livestock in Eastern Nigeria.  
Nature G.B. (1966), 212, n°5058, 217-218.
- 2 - AILLAUX Y, RECORDIER M, RAYBAUD A.  

Problèmes médicaux sociaux posés par les Brucelloses.  
Marseille Med. (1966), 103, n°3, 159-69.
- 3 - ALIVISATOS G.P., DERDEMESIS V. und EPIDIPES T.  

Epidemiologische studien über Brucellosis mit hilfe eines Brucella-Coombs-Testes.  
Z. Immunforsch, (1958), 116, 173-201.
- 4 - ALMEIDA J.O. de  

Estudos sobre a reação de fixação do complemento em Brucelose. IV - Correlação entre os titulos por aglutinação e per fixação do complemento determinados com antigenos de Brucella Abortus, em soros humanos e em soros de coelhos inoculados. Révista de Instituto da Medecina Tropica de Sao Paulo. (1970), 12, 55-63.
- 5 - ALTON G.G., JONES L.M.  

La Brucellose : techniques de laboratoire  
Série de monographies n°55 OMS Genève (1968).
- 6 - ANDERSON R.K., JENNES R., BRUFIELD H.P., GOUGH P.  

Brucella agglutination antibody : relation of mercapto-ethanol stability to complement fixation. Sciences (1964), 143, 1334.
- 7 - ANDRE G.  

Le test à l'antigène tamponnée. Nouvelle méthode de diagnostic de la Brucellose. Thèse Vétérinaire Alfort (1971). Thèse Docteur Vétérinaire Université Paris XII (1971).
- 8 - ASLANJAN R.G. (en russe)  

(Sur l'origine et l'évolution des Brucella).  
Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. S.S.S.R. (1967), 44, n°1, 16-22.

- 9 - ASLANJAN R.G., CHELJADINOVA E.B.  
Zone de répartition contemporaine de la Brucellose. Distribution dans les pays européens. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. S.S.S.R. (1970), 47 n°3, 37-42.
- 10 - AUBLANT M., DUBOIS Ch., LISBONNE M., et LAFENETRE H.  
La Fièvre Ondulante en France. Distribution géographique - Epidémiologie - Prophylaxie - Revue d'Hygiène (1925), 47, 1090.
- 11 - BARCACCIA E, TORNIMBENI C.  
La profilassi vaccinale nella Brucellosi degli ovini. Veter. Ital. (1966), 17, n°9-10, 483-494.
- 12 - BARCACCIA E., TORNIMBENI C.  
La profilassi vaccinale nella Brucellosi degli ovini. Atti. Soc. Ital. Sci. Veter. (1966-67), 20, 831-835.
- 13 - BARRETT G.M., et RICKARDS A.G.  
Chronic Brucellosis. Quartely Journal of Médecine. (1953), 22, 23-42.
- 14 - BAYON N.  
Données nouvelles sur la Brucellose. Compte rendu sommaire du XXIV Symposium de Standardisation Biologique. Gazette Médicale de France. (1969), 76, 801-808.
- 15 - BENSASSON M., FRIBOURG-BLANC A., LEQUESNE M.  
Le Laboratoire dans les brucelloses ostéo-articulaires. Semaine des Hopitaux de Paris (1970), 46, 2111-2114.  
Revue de Rhumatologie (1970), 37, 577-579.
- 16 - BERTHET A.  
Contribution à l'étude de l'épidémiologie des brucelloses en France.  
Thèse Vétérinaire Alfort (1963).
- 17 - BERTRAND A.  
La Brucellose chronique.  
Thèse Médecine Montpellier (1957), n°103
- 18 - BERTRAND A.  
La Brucellose : conceptions générales et acquisitions récentes P. 151 à 178. Progrès en Pathologie Infectieuse (par Vic-Dupont) Collection Progrès en Médecine, Flammarion Ed. Paris (1967).

- 19 - BERTRAND A.  
La Brucellose E.M.C. (1970).
- 20 - BERTRAND J.L.  
Les brucelloses animales (épidémiologie, répercussions économiques)  
J. Méd. LYON, (1967), 48, n°1130, 1513, 1514.
- 21 - BERTRAND L.  
Epidémiologie de la brucellose humaine. Revue de Pathologie Générale et Physiologie Clinique, (1961), 61, 470-503.
- 22 - BETHOUX L.  
La Fièvre de Malte dans le département de l'Isère Dauphiné Médical (1928), 48, 65.
- 23 - BIEGELEISEN J.Jr, BRADSHAW B.R., and MOODY M.D.  
Démonstration of brucella anti body in human serum. A comparison of the fluorescent anti body and agglutination techniques. Immund. (1962), 88, 109-112.
- 24 - BONNIOT J.P.  
Etude épidémiologique et prophylactique de la Brucellose animale et humaine dans une commune rurale Dauphinoise.  
Thèse, Grenoble (1972), n°
- 25 - BONOMO L., LISO V., TEDESCO F., SCHIRALDI O.  
Brucellosi Chronica : XIV Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio della Malattie Infettive e Parasitarie (Bari, 1967).  
Relazione in Giornale di Malattie Infettive e Parasitarie. (1967), 19, 890-847.
- 26 - BOUGAREL L.  
Les déterminations osseuses et articulaires des brucelloses.  
Thèse Médecine, Montpellier (1941).
- 27 - BOURDON J.L., et PILET Ch.  
Brucellose animale et santé humaine  
Gazette Médicale de France (1966), 73, 3581- 3601
- 28 - BOYCOTT J.A.  
Undulant fever as an occupational disease  
Lancet (1964), 1, 972-973,

- 29 - BOYCOTT J.A.  
(diagnosing) Diagnostic Brucellosis  
Lancet (1969), I, 255-256.
- 30 - BOYER J., CORRE-HURST L., SAPIN-JALOUSTRE H., TISSIER M.  
Epidémiologie des brucelloses en milieu urbain  
Presse Médicale (1957), 65, 1247-1249.
- 31 - BRAHIC J., TAMALET J., MADET P., GIRAULT A.  
Résultats comparés du sérodiagnostic de Wright  
et du test de COombs dans la brucellose expérimentale  
du cobaye. Compte-rendu des Séances de la Société de Biologie  
(1955), 149, 373.
- 32 - BRODIGAN M., MAC DIARMID A., MANN P.G., and SKONE J.F.  
Brucellosis - An island epidemiological study.  
British Medical J. (1961), 2, 1393.
- 33 - BURNET El.  
La fièvre méditerranéenne, spécialement au point  
de vue exotique.  
Revue d'Hygiène (1925), 47, 1112-1129.
- 34 - BUSCH L.A., PARKER R.L.  
Brucellosis in the United - States  
J. infect. Dis., U.S.A. (1972), 125, n°3, 289-294.
- 35 - CALAMY G.  
La Brucellose - Feuilletts du Praticien  
(1972), 37, 371-393.
- 36 - CANTALOUBE P.  
La Fièvre de Malte en France  
Maloine Ed. Paris (1911).
- 37 - CARPENTER C.M., BOAK R., and CHAPMAN O.D.  
The signifiacnce of Brucella Abortus agglutinins  
in human serum.  
J. of Immunology, (1929), 17, 65.
- 38 - CARRARA J.B.  
Enquête sur l'incidence de la brucellose des éleveurs  
de chèvre dans une région du centre.  
Thèse Médecine, Tours (1971), n°2.
- 39 - CARRERE L., ROUX J.  
Les brucelloses et leur rapport avec l'hôte infecté.  
Semaine des Hopitaux de Paris : Pathologie et  
Biologie (1960), 8, 1417-1422.

- 40 - CASTANEDA M.R.  
Laboratory diagnosis of brucellosis in man.  
Bulletin W.H.O. (1961), 24, 73-84.
- 41 - CAVE-BONDI G. e TARGETTI M.  
Criteri Diagnostici della brucellosi cronica.  
XIV Congresso Nazionale della Societa Italiana  
per lo Studio della Malattie Infettive e Paras-  
itarie (Bari 1967) Relazione in Giornale di  
Malattie Infettive e Parassitarie (1969), 21,  
136-138.
- 42 - CAYOLLA DA MOTTA L.A.C.R.  
Epidemiology of human brucellosis in Portugal  
with consideration of some of its economic and  
social aspect. Ann. Instituto da Medecine Tropica  
(Lisboa) (1959), 16, 305.
- 43 - CEOL  
Il test di Coombs nella diagnostica della bru-  
cellosi in soggetti particolarmente esposti e  
nella epidemiologia dell'infezione. Comunica-  
zione al XV Congresso della Società Italiana de  
Microbiologia, St Vincent Ottobre (1969).
- 44 - CERBU A., POP A.  
Incidence massive d'infections humaines dans les  
foyers évolutifs de brucellose bovine.  
Arch. Roumain. Patho. exper. Microbiol. (1968),  
27, n°1, 215-230.
- 45 - CHASSAGNE P., et GOUERE A.M.  
Situation épidémiologique en France en 1961. Rev.  
d'Hygiène et de Méd. Sociale (1963), 11, 617-627.
- 46 - CHASTEL C., ROUX J., ETIENNE J., BERENI J.  
Premier cas de brucellose humaine due à "brucella  
Suis" observé en France. Semaine des Hopitaux de  
Paris (1970), 46, 254-256.
- 47 - CHERNYSHOVA M.I., ASLANJAN R.G. et Coll. (en russe)  
Etudes sur les anticorps incomplets dans la Bru-  
cellose. Zh. Mikrobiol. Epidémiol. Immunobiol.  
S.S.S.R. (1969), 46, n°8, 21-25.
- 48 - CIRCULAIRE du 30 Mai 1972  
Ministère de l'Agriculture.
- 49 - COGHLAN J.D., WEIR D.M.  
Antibodies in human brucellosis.  
British Medical J. (1967), 2, n° 5547, 269-271.

- 50 - CONFERENCE des Spécialistes de la Brucellose Animale  
Moscou 1965 - 28 Juin - 2 Juillet - Bulletin  
de l'Office International des Epizooties  
(1965), 63, 1279.
- 51 - COOMBS R.R.A., MOURANT A.E., and RACE R.R.  
A New test for the detection of weak and  
"incomplete" Rh agglutinins. British J. of  
Experimental Pathology (1945), 26, 255.
- 52 - COONS A.H.  
The diagnostic application of fluorescent anti  
bodies - Scheweiz Z. Pathol. Bact. (1959), 22, 700.
- 53 - CORTEZ A.  
La lutte contre la brucellose - Informations  
techniques des Services Vétérinaires, n°37-38.  
Avril 1972, 5-17.
- 54 - CORTEZ J.  
Aspects actuels de l'épidémiologie des brucelloses  
en France. Thèse de Médecine - Montpellier (1963)  
n°15.
- 55 - CRAIG R.N., WRIGHT A.E.  
Voluntary eradication of brucellosis  
Lancet G.B. (1967) n° 7488, 496-497.
- 56 - CRISON M.  
Le programme français de prophylaxie de la Bru-  
cellose bovine. - Thèse docteur vétérinaire  
univ. Claude Bernard LYON (1972).
- 57 - DALRYMPLE-CHAMPNEYS W.  
Undulant Fever a neglected problem. Lancet, 1950,  
I, 429-435 - 1950, I, 477.
- 58 - DALRYMPLE-CHAMPNEYS W.  
Brucella infection and undulant fever in man.  
Oxford University Press, London 1960.
- 59 - DAVIES J.E.  
Chronic brucellosis in general practice.  
British Medical J. 1957, 2, 1082-1087.
- 60 - EDWARDS J.M.B., TANNAHILL A.J. and BRADSTREET C.M.P.  
Comparaison of the indirect fluorescent antibody  
test with agglutination, complement fixation and  
Coombs tests for brucella antibody. J. of Clinical  
Pathology, 1970, 23, 161-165.

- 61 - EHRENHARD D.  
Ergebnisse serologischer reihenunter-suchungen von Beschäftigten in der Viehwirtschaft auf Durchseu-  
chung mit Brucella abortus bang. Wissensch. Z.  
Karl Marx Univ. Leipzig, math, naturwissensch.  
Reihe. (1966), 15, n°3, 599-601.
- 62 - ETERRADOSSI A.  
Contribution à l'étude de la Fièvre Q en Dauphiné  
Thèse Médecine Grenoble (1965), n°13.
- 63 - EVANS A.C., ROBINSON F.H., and BAUMGARTHER L.  
Studies on chronic brucellosis. IV : A evaluation  
of the diagnostic laboratory tests. Public Health  
Report (1938), 53, 1507.
- 64 - FABIANI G.  
Génèse et signification du concept d'infection  
inapparente dans l'oeuvre de Charles Nicolle.  
Semaine des Hopitaux de Paris (1966), 3, 2879.
- 65 - FERNANDEZ-ITHURRAT E.M., FERNANDEZ-ITHURRAT M.C. and  
MOLINELLI E.A.  
A survey of brucellosis in the Argentine républic.  
III : Biological diagnosis, Proc. Sixth Pacific  
Sciences Congress, San Francisco, July - August 1939.
- 66 - FEY H. und BURKI F.  
Erfahrungen mit der serologischen diagnose der  
menschlichen brucellose durch den Blocking und  
Coombs test. Schweizerische Medizinische Wochens-  
chrift, (1953), 83, 573-575.
- 67 - FILIPPIS V. de  
Utilizzaziome del test di Coombs ai fini della epi-  
demiologia di alcune malattie infettive, (Salmo-  
nellosi da S. typhi e brucellosi) e per la migli-  
ore definizione del concetto di "portatore".  
Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie.  
(1970), 22, 349.
- 68 - FOLEY B.V. and col.  
A study of brucellosis epidemic. Irish J. med. Sci.  
(1970), 3, 457-462.
- 69 - FOLEY B.V.  
Brucellosis in south-west Eire. J. of Clinical  
Pathology, (1972), 25, 551.

- 70 - FOLIGUET J.M., JANOT C., DUREUX J.B., CANTON Ph et LAVERGNE E. de  
 La réaction de fixation du complément dans le diagnostic de la brucellose chez l'homme. Annales Médicales de Nancy (1971), 10, 259-268.
- 71 - FOLIGUET J.M., DELAVERGNE E., BURDIN J.C.  
 Standardisation et interprétation de l'épreuve de séro-agglutination (séro-diagnostic de Wright) dans la brucellose adoption d'une notation unitaire. Annales Médicales, Nancy, Fr. (1972-10) 11, 1329-1333.
- 72 - FOURRIER A., MARTIN G., MOUTON Y., SIMON V.  
 La brucellose dans le nord de la France. Lyon Médical, (1971, 225, n° spécial, 3-10.
- 73 - FOZ A. Valor de la reaccion de fijación de complemento en el diagnóstico de la brucelosis humana. IVe Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterránea. Ponencia Oficial Brucelosis, Barcelona 1953.
- 74 - FOZ A. und ARCALIS L.  
 Die komplementbindungsreaktion in der diagnose der menschlichen brucellose, Zeitschr. F. Hygiene, (1953), 136, 55-66.
- 75 - FOZ A. et GARRIGA S.  
 Relation entre la fixation du complément et les anticorps incomplets (Coombs) dans la brucellose humaine. Revue d'Immunologie 1954, 18, 288. et IVe Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterránea, Ponencia Oficial brucelosis, Barcelona 1953.
- 76 - FRIBOURG-BLANC A, NIEL G.  
 L'Immunofluorescence dans le diagnostic biologique - Biologie Médicale Mai-Juin 1966, n°3, 55, 235-252.
- 77 - FRIBOURG-BLANC A.  
 Diagnostic sérologique de la brucellose bovine par la réaction d'Immunofluorescence. International symposium on brucellosis, Tunis 1968, Symp. série : immunohid standard, vol. 12, p. 373-378 (Karger, Basel/N.Y. 1970).

- 78 - FRIBOURG-BLANC A.  
Diagnostic sérologique de la brucellose par la technique d'immunofluorescence. Presse Médicale 31 Janvier 1970, 78, n°6, 271-272.
- 78 - FRIBOURG-BLANC A.  
bis  
Etude par immunofluorescence des antigènes somatiques de *Yersinia enterocolitica*. Ann. Biol. Clin. (1971), 29, 263-270.
- 79 - GALOUZO I.G. et REMENTSOVA M.M.  
Les réservoirs et les vecteurs de l'infection brucellique dans la nature. Entomol. Obozrenie, (1956), 35, 560-569.
- 80 - GALTIER M.  
Comparaison entre anticorps agglutinant et fixant le complément au cours de la brucellose humaine. Thèse Médecine Toulouse (1967), n°89.
- 81 - GALTIER M., BUEL J., JUAN R., SUC Ch., MOATTI N. et LARENG M.B.  
Diagnostic sérologique des brucelloses humaines. Revue des C.H.U., (1970), n°12, 43-46.
- 82 - GAUMONT R.  
Rapport : les techniques de laboratoire. Bulletin de l'Office International des Epizooties, (1965), 63, 1047.
- 83 - GEORGES J.C.  
Microméthode normalisée de fixation du complément. Patho. Biol. (1973), 21, n°1, 99-109.
- 84 - GERMSER G.  
Contribution à l'étude de l'épidémiologie comparée de la brucellose dans les départements du Loiret, de la Marne, de la Drôme. Thèse docteur vétérinaire, Paris 1968.
- 85 - GLADKOV A.D. (en russe)  
Expérience d'assainissement des élevages à l'égard de la brucellose animale. Vétérinarija, S.S.S.R., (1970), n°8, 50-51.
- 86 - GLOTOV G.N. (en russe)  
Importance de la revaccination et durée de l'immunité chez les ovins vaccinés avec le vaccin anti-brucellique souche 19. Veterinarija S.S.S.R. (1969), 45, n°3, 103-105.

- 87 - GORET P.  
Sur la prophylaxie médicale de la brucellose bovine.  
Colloque sur les brucelloses, Recueil de Médecine  
Vétérinaires d'Alfort (1964), 140, 1075-1081.
- 88 - GORET P. et JOUBERT L.  
Les zoonoses : maladies animales transmissibles  
à l'homme. Gazette Médicale de France (1966), 73,  
3551-3578.
- 89 - GOYON M.  
Application de trois méthodes sérologiques au dé-  
pistage des brucelloses bovines en Sarthre.  
Recueil de Méd. Vétérinaire d'Alfort (1965), 141, 346.
- 90 - GOYON M.  
La déviation du complément dans la brucellose bovine.  
Existence de phénomène de zone. Recueil de Méd.  
Vétérinaire d'Alfort (1966), 142, 587-590.
- 91 - GOYON M.  
L'épreuve de fixation du complément dans le diag-  
nostic de la brucellose bovine. Bulletin de la  
Société Vétérinaire Pratique (1967), 51, 218.
- 92 - GRIFFITTS J.J.  
Agglutination and an agglutinin "blocking" property  
in serums for known cases of brucellosis. Public  
Health Report (1947), 62, 865.
- 93 - GRICHENER E.  
La reacción de fijación de complemento en el diag-  
nostico de la brucellosis.  
Revista Med. Rosario (1950), 40, 274-281.
- 94 - HADJU S.  
Erfahrungen mit der serodiagnostik bei humanen  
brucellose unter besonderer berücksichtigung des  
vorkommens und des nachweisverfahrens inkompletter  
antikörper. Ztschr. f. Immunitäts, u. Allergie-  
forsch (1965), 129, 219-233.
- 95 - HALL W.H. et MANION R.E.  
Comparaison of the Coombs-test with other methods  
for brucella agglutinins in human serum.  
J. of Clinical Investigation (1953), 32, 96-106.
- 96 - HARRIS H.J.  
Brucellosis. Second Ed. Paul B. Hoeber Med. book  
dept. of Harper and Brothers, New-York (1950).
- 97 - HENDERSON R.J.  
Brucellosis in the dairy farming community and  
allied workers of Worcestershire Lancet (1967),  
2, 353.

- 98 - HENDERSON R.J.  
Brucellosis : the situation in Britain.  
J. of Clinical Pathology (1972), 25, 551.
- 99 - HENDERSON R.J., HILL D.M.  
Subclinical brucella infection in man.  
Brit. Med. J. (1972), 3, n°5819, 154-156.
- 100 - HEREMANS J.F., VAEREMAN J.P. and VAEREMAN C.  
Studies on the immune globulins of human serum.  
J. of Immunology (1963), 91, 11
- 101 - HILL W.K.H.  
Comparaison entre la réaction de Wright et une épreuve de fixation du complément modifiée dans la brucellose bovine.  
T. Diergeneesk., Nederl. (1960), 85, 3-17.
- 102 - HUDELSON I.F  
Brucellosis in man and animal. The Commonwealth Fund, New-York (1943).
- 103 - JAARTSVELD F.H.J., JILESEN J.W.C. (en neerlandais)  
(la détection des réponses positives spécifiques et non spécifiques à l'épreuve de l'anneau avec brucella abortus bang). T. Diergeneeskde, Nederl. (1967), 92, n°9, 547-556.
- 104 - JABOT B.  
La prophylaxie de la brucellose bovine en France. activité des vaccins antibrucelliques.  
Thèse Doct. Vétérinaire Lyon (1966).
- 105 - JANBON M.  
Les grands types de Méliococcie. Montpellier Médical, Juillet 1935, 8, 214.
- 106 - JANBON M. et BERTRAND L.  
Le problème de la brucellose chronique. IVe Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterraneas, Ponencia Oficial Brucellosis, Barcelona (1953).
- 107 - JANBON M., BRUNEL D., BERTRAND A. et MION Ch.  
Aspects cliniques de la brucellose ostéo-articulaire chez l'enfant. Annales de Pédiatrie (1962), 46, 475.
- 108 - JANBON M.  
Aspect évolutif de la brucellose humaine. Bulletin et Mémoire de la Société de Médecine de Paris (1967); n°3, 32-53.
- 109 - JEANJEAN (M.F.), MANDIN (J.) et ROUX (J).  
La réaction d'Immunofluorescence dans le sérodiagnostic des brucelloses humaines. Méd. Mal. Inf. Fr. (1973), 3, n°2, 53-62.

- 110 - JEANGEOORGES S., GALTIER M., ARMENGAUD M.  
Enquête épidémiologique sur la brucellose dans la région Midi-Pyrénées.  
Revue Médicale Toulouse, Fr. (1973), 9, n°3, 235-242.
- 111 - JONES L.O. and WILSON M.M.  
Serum agglutinins in brucellosis.  
Nature (1951), 167, 558-559.
- 112 - JOUBERT L., VALETTE L.  
Le vaccin antibrucellique inactivé H38 dans la prophylaxie de la brucellose des ruminants. Bull. Soc. Sci. Vétér. Lyon (1969), 71, n°1, 65-92.
- 113 - KABAT E.A. and MAYER M.M.  
Experimental Immunochemistry. 2nd Ed, (1961), p.149, C.C. Thomas, Publisher, Springfield.
- 114 - KADAR T., OSZ G.  
Méthode de lutte contre la brucellose bovine en Hongrie. Off. International. Epizooties. Bull. Fr. (1967), 68, n°1, 589-596.
- 115 - KATZ J.S.  
La brucellose chez les animaux sauvages.  
J. of American Vet. association (1941), 98, 24.
- 116 - KELLY P.J., MARTIN W.J., SCHIRGER A. and WEED L.A.  
Brucellosis of the bones and joints. J. of American Medical Association (1960), 174, 347-353.
- 117 - KENYON A.J., JENNESS R., ANDERSON R.K.  
Rôle of immunoglobulins in fat globule clustering and the ring test phenomenon.  
J. Dairy, Sci. U.S.A. (1966), 49, n°9, 1144-1148.
- 118 - KERR W.R., COGHLAN J.D., PAYNE D.J.H. and ROBERTSON L.  
The laboratory diagnosis of chronic brucellosis.  
Lancet, (1966), 2, n°7474, 1181-1183.
- 119 - KERR W.R., PAYNE D.J.H., ROBERTSON L. and COOMBS R.R.A.  
Immunoglobulin class of brucella antibodies in human sera.  
Immunol. (1967), 13, 223-225.
- 120 - KEYSER J. de, FLORENT A. (en neerlandais)  
(études comparatives des réactions sérologiques et de l'immunité chez des veaux vaccinés contre la brucellose au moyen de la souche 19 et de vaccins non agglutinogènes).  
Vlaams diergenees Kd. T. Belg. (1967), 36, n°3, 175-190.

121 - KISS Z.

Experimental study of the Duphavac N.A. (B.R. 45-20) Brucellosis vaccine. I. Serological response of animals in brucellosis free herds. Acta. Veter. Acad. Sci. Hungar. Hongr. (1971), 21, n°23, 171-174.

122 - KONARZEWSKI R.

Enquête sur l'incidence des brucelloses latentes chez les éleveurs de chèvre dans un département de la région du Centre. Thèse Médecine Tours (1971), n°24.

123 - KOSLOV M.P. et Coll.

Immunisation combinée avec un vaccin vivant pour les brucella des trois principales espèces. (en russe). Zh. Mikrobiol. (Mosk.) 1970, 47, 124-127.

124 - LAFENETRE H.

Prophylaxie des brucelloses en France. Revue de Médecine Vétérinaire (1952), 108, (Août-Septembre).

125 - LAGNEAU F.

Epizootiologie des brucelloses animales. Revue de Patho. Gén. et de Physio. clinique (1961), 61, 463-477.

126 - LAMBERT G. and AMERAULT T.E.

Comparative study of three serologic tests for detecting the response in cattle to virulent brucella abortus. American J. of Veterinary Research, 1962, 23, 529-533.

127 - LAUWERS H. (en neerlandais)

(la réaction de l'A.B.R., l'agglutination lente, et la déviation du complément dans la lutte organisée contre la brucellose bovine). Vlaams dierjenes Kd. T., Belg. (1966), 35, n°7-8, 326-338.

128 - LAWSON J.

Brucellosis in South-West Scotland. J. of Clinical Pathology, (1972), 25, 552.

129 - LEON A.P. and LEON M.R.

The prevalence of human brucellosis in Mexico as shown by the skin test, complement fixation and agglutination. Rev.Inst. Salubridad y Renfermedades Tropica, (1964), 24, 55-65.

130 - LIVE I. and WOLF B.

Response of individuals to injection with ether-killed brucella abortus. American J. of Public Health, (1960), 50, 966-975.

- 131 - LOWBEER L.  
Brucellic osteomyelitis of man and animal. Proc. Staff. Meet. Hillcrest Mem. Hosp. (Tulsa) 1949, 6, 1-36.
- 132 - MAC DEVIT D.G.  
The relevance of the anti-human globulin (Coombs) test and the complement fixation test in the diagnosis of brucellosis.  
J. of Hygiene Cam. 1970, 68, 173-187.
- 133 - MAC DONALD A. and ELMSLIE W.H.  
Serological Investigation in suspected brucellosis. Lancet, (1967), I, 380-382.
- 134 - MAC WITHNEY and PRIOR A.P.  
Latent brucellosis in fermer.  
British Medical J., (1961), 2, 80.
- 135 - MAGALLON P.  
La fièvre ondulante bovine en Isère.  
Revue Générale de Médecine Vétérinaire 15 Août 1930, n°464.
- 136 - MAGALLON P. et VIDAL F.  
La fièvre ondulante en Isère. Montpellier Médical, Juillet 1935, 8, 214.
- 137 - MAGALLON P.  
La fièvre ondulante d'origine bovine en Isère. Bosc et Riou Ed. LYON (1932).
- 138 - MAJORI L., GRANZOTTO M. e GARGANI G.  
Anticorpi brucellari in campioni rappresentativi della popolazione maschile italiana di anni 20 raccolti nel periodo 1962-1963.  
Ann. San. Publica, (1966), 27, 325-342.
- 139 - MARCHAL A, BOST M., MASSOT C., MICOUD M. et BEAUDOING A.  
Brucellose infantile. Revue Médicales des Alpes Françaises (1972), 1, 123-129.
- 140 - MATHUR T.N.  
Investigation in brucellosis among cattle with regard to human infection. II. Brucellosis among goats and sheep. Indian J. med. Res. (1966), 54, n°7, 615-622.
- 141 - MAZARE Y.  
La Brucellose  
Monographie inédite, (1970).
- 142 - MAZARE Y.  
Les Brucelloses. In BASTIN R. - Les maladies infectieuses T 1, 698-738, Flammarion Ed. Paris (1871).

- 143 - MAZARE Y., MICOUD M., et ETERRADOSSI A.  
La Fièvre Q en Dauphiné.  
Grenoble Médico-chirurgical (1965), 3, 301.
- 144 - MELNOTTE P., SENAULT R., FOLIGUET J.M. et MASSON R.  
Endémie brucellique dans un secteur rural mosellan.  
Concours Médical (1961), 83, 2746-2752.
- 145 - MOMCHILOV B.B., PESHKOV J.  
L'immunofluorescence dans la mise en évidence des antigènes de brucella et des anticorps antibrucelliques (en bulgare). In : II kongres po mikrobiologiya Sofiya (1969) - I Sofiya Bylg. Akad. nauk. (1971), 269-272.
- 145 - MOODY M.D., BIEGELEISEN J.Z. Jr et TAYLOR G.C.  
bis  
Détection of brucellae and their antibodies by fluorescent antibody and agglutination tests.  
J. Bacteriol. (1961), 81, 990-995.
- 146 - MORGAN W.J.B.  
The serological diagnosis of bovine brucellosis.  
Veterinary Record (1967), 80, 612-621.
- 147 - MORGAN W.J.B., MAC KINNON D.J., LAWSON J.R. and CULLEN C.A.  
The Rose Bengal test plate agglutination test in diagnosis of bovin brucellosis.  
Veterinary Record (1969), 85, 635-640.
- 148 - MURATOV S.I. (en russe)  
(test sérologique à l'anneau dans le diagnostic de la brucellose). Veterinarija S.S.S.R. (1967), 44, n°1, 14-16.
- 149 - R.C. NAIRN  
Fluorescent protein tracing. - 1 vol. Livingstone Ed. Edimbourg - Londres (1962).
- 150 - NAZARETH , BARBOSA A.  
O depiste da brucelose bovina pela prova do auel no leite. Ring-test ou A.B.R.  
Bol. pecu. Porturg. (1965), 33, n°2, 39-58.
- 151 - NICOLAS J.A., PESTRE-ALEXANDRE M. et MORANGE R.  
Les limites de la S.A.W. - Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique (1968), 52, 367.
- 152 - NICOLETTI P. and MURASCHI T.F.  
Comparaison of bacteriological and serological results of bovin herds brucellosis. American J. of Veterinary Research (1966), 27, 689.
- 153 - NICOLETTI P.  
Utilisation of the card test in brucellosis eradication. J. of American Vet. M. Association (1967), 151, 1778-1883.

- 154 - NICOLETTI P. and FADAI GHOTBI M.M.  
A comparison of the tube agglutination and card test for the diagnosis of brucella melitensis infection in humans. *Canad. J. Publ. HLTH* (1971), 62, n°5, 442-445.
- 155 - NICOLLE Ch.  
Le destin des maladies infectieuses.  
Alcan Ed. Paris (1933).
- 155 - NIEL G. et FRIBOURG-BLANC A.  
bis  
Technique actuelle du test d'immunofluorescence appliqué au diagnostic de la syphilis.  
*Annales de l'Institut Pasteur* (1962), 102, 616-628.
- 156 - NOURRAIN G.  
Une enquête sur les brucelloses latentes chez l'homme  
Thèse Médecine, Tours (1969), n°46.
- 157 - NOUVEL J. et RINJARD J.  
Epidémiologie de la brucellose des mammifères sauvages.  
*Revue de Patho. Génér. et de Physio. Clin.* (1961), 61, 535-547.
- 158 - OLIN G.  
Studien über das undulant-fieber in schweden. Isaac Marcus Botryckeri-Aktiebolag. Stockholm (1935).
- 159 - OLIVEIRA H. de  
Arq. Inst. Patol. Geral. da Universidade de Coimbra (1949), 5, 75.
- 160 - O' REILLY D.J. and CUNNINGHAM B.  
An assessment of the brucellosis card test.  
*Vet. Rec.* (1971), 88/23, 590-594.
- 161 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.  
Cours sur les techniques d'immunofluorescence.  
Institut Pasteur Paris (1967).
- 162 - PACHECO G. e THIAGO de MELLO M.  
Brucellose. - Monografias do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro (1956).
- 163 - PARNAS J.  
Utilisation du vaccin vivant. Colloque sur les vaccinations contre la brucellose.  
*Annales de l'Institut Pasteur* (1962), 102, 771-826.
- 164 - PARNAS J., KRUGER W. und TOPPICHE.  
Die brucellose des Menschen. - Vet. Verlag Volk und Gesundheit Ed. Berlin (1966).
- 165 - PEDRO-PONS A., y FARRERAS P.  
La brucelosis humana.  
Salvat Ed., S.A. Barcelona (1944).

- 166 - PICHERAL H.  
La brucellose en France. Essai de géographie médicale.  
Ann. Geogr. Fr. (1969), 78, n°426, 189-205.
- 167 - PILET Ch., GORET P. et BERTHET A.  
Essai sur l'épizootiologie actuelle des brucelloses animales en France.  
Recueil de Méd. Vét. d'Alfort (1963), 139, 647-663.
- 168 - PILET Ch., TOMA B. et BONNEAU M.  
Sur le choix d'une technique de fixation du complément appliquée au diagnostic de la brucellose.  
Annales de l'Institut Pasteur (1967), 113, 947-950.
- 169 - PILET C., TOMA B.  
Les techniques de séro agglutination dans le diagnostic de la brucellose.  
Cah. Méd. Vétér. Fr. (1969), 38, n°1, 3-22.
- 170 - PILET Ch.  
La fièvre de Malte en 1971. Aspects épidémiologiques nouveaux de la brucellose et mise au point d'un nouveau vaccin.  
concours Méd. Fr. (1971), 93, n°10, 1669-1678.
- 171 - POP et Coll.  
Brucellose humaine. - Ed. Méd. Bucarest (1954).
- 172 - PORTER A.M.W. and SMITH E.M.  
Brucellosis and goat's cheese.  
British Medical J. (1971), 3, 580.
- 173 - RANQUE A. et SENEZ Ch.  
Deux cents cas de fièvre de Malte en Provence.  
Marseille Médical, 15 Juillet (1925).
- 174 - RANQUE A., et SENEZ Ch.  
La mélitococcie en Provence au cours de ces dernières années.  
Marseille Médical, 25 Octobre (1925).
- 175 - RAPPORT GENERAL D'ACTIVITE.  
Ministère de l'Agriculture.  
Direction des Services Vétérinaires (1971-72).
- 176 - RECORDIER A.M., SERRATRICE G., BESSON J. et ACQUAVIVA P.  
Rhumatisme inflammatoire et allergie brucellienne.  
Bull. et mémoire de la Soc. des Hopitaux de Paris, (1965), 115, 1383.
- 177 - REDDING J.L., ANDERSON R.K., JENNESS R. and SPINK W.W.  
Significance of 7S and macroglobulins brucella agglutinins in human brucellosis.  
The New England J. of Medicine (1965), 272, 1263-1268.

- 178 - RENOUX G.  
Anticorps bloquants chez les sujets brucelliques.  
Annales de l'Institut Pasteur : (1950), 78, 798.  
(1950), 79, 232. (1951), 80, 103. (1954), 86,  
91 ...232.
- 179 - RENOUX G.  
La brucellose des animaux sauvages et des insectes.  
Annales de l'Institut Pasteur de Tunis.  
(1957), 34, 391-404.
- 180 - RENOUX G.  
Transmission de la brucellose à l'homme.  
Annales de l'Institut Pasteur de Tunis.  
(1959), 36, 77-121.
- 181 - RENOUX G.  
Brucellose : taxonomie des brucella. Etiologie et  
épidémiologie de la brucellose humaine. Sa prophylaxie.  
Revue de Patho. Gén. et de Physio. Clin.  
(1961), 61, 439-462.
- 182 - RENOUX G.  
Diagnostic, traitement et prophylaxie de la brucellose de l'homme.  
Gazette Médicale de France (1964), 71, 639-648.
- 183 - RENOUX G. et GAUMONT R.  
Méthode de diagnostic biologique de la brucellose animale.  
Cahiers techniques du CNERNA, (1966), XII, II et  
Annales de Nutrition et d'alimentation, (1966), XX, N°1
- 184 - RENOUX G., PHILIPPON A et PLOMMET M.  
Valeur des faibles taux agglutinants dans le diagnostic des brucelloses bovines.  
Bulletin de l'Académie Vét. Française (1968), 41,  
n°9, 379-382.
- 185 - RENOUX G., PHILIPPON A. et PLOMMET M.  
Vaccination antibrucellique des vaches en milieu infecté par le vaccin inactivé H38.  
Rec. Méd. Vétér. Ec. Alfort (1969), 145, n°3, 253-255.
- 186 - RENOUX G., RENOUX M. et NOURRAIN G.  
Brucellose à "Brucella Abortus" chez l'homme en France. - Semaine des Hopitaux de Paris (1970),  
46, 2015-2023.
- 187 - ROBECCI A. e FILOGAMO G.  
Considerazioni clinico-statistiche sulle artropatie brucellari derivanti dallo studio di 924 casi di Brucellosi. - Revue du Rhumatisme et des maladies Ostéo-articulaires (1952), 19, 18-22.

- 188 - RONDANELLI E.G., GORINI P., CARCO F.P., DIONISI D.  
Correlazioni tra aspetti epidemiologici e immunologici nella infezione brucellare dell' uomo. Ricerche statistiche.  
G. Mal. Infett. Parassit. Ital. (1968), 20, n°9, 797-808.
- 189 - ROUX J. et GROS R.  
Dépistage systématique de la Brucellose chez les rhumatisants chroniques.  
Revue de Patho. Gén. et de Physio. Clinique (1959), 59, 773-776.
- 190 - ROUX J.  
Epidémiologie actuelle des Brucelloses en France.  
Revue d'Hygiène et de Méd. Sociale (1961), 9, 505.
- 191 - ROUX J. et SERRE H.  
La vaccination dans la prophylaxie des brucelloses humaines.  
Bulletin de l'INSERM. (1967), 22, n°5, 885-899.
- 192 - ROUX J. et SERRE H.  
Prophylaxie individuelle et vaccination contre les brucelloses humaines par une fraction antigénique de brucella mélitensis. - Revue d'Epidémio. de Med. Sociale et de Santé Publique (1971), 19, 503-516.
- 193 - ROUX J.  
Les vaccinations dans les brucelloses humaines et animales.  
Bulletin de l'Institut Pasteur Fr; (1972), 70, n°2, 145-202.
- 194 - ROZANSKI R., WEBER D., LEHMAN E. and BALI S.  
A village epidemic of brucellosis.  
J. of Hygiene (London), 1961, 59, 379.
- 195 - RYAN F.B.  
Eradication of ovine brucellosis.  
Australian Veterinary J. (1964), 40, 162-164.
- 196 - SASANO K.T., CADWELL D. and MEDLAR E.M.  
Complement fixation and agglutination test in brucella abortus infection.  
J. of Infections Disease (1931), 48, 476-480.
- 197 - SCHASSAN H.H.  
Die bedutung des antihumanglobulin-tests in der serodiagnostik der humanen brucellose.  
Z. Immunitätsforsch. ally. Clin. Immunol. dtsch. (1968), 134, n°5, 424-435.
- 198 - SCHILF E.A.  
Brucellosis eradication program, its present and future status.  
J. Dairy Sci. U.S.A. (1968), 51, n°7, 1121-1125.

- 199 - SENTHILLE F.  
Brucellose bovine dans l'Orne. - Bulletin de l'Académie Vétérinaire Française (1953), 26, 221-227.
- 200 - SERIE DE RAPPORTS TECHNIQUES.  
Comité mixte FAO-OMS d'experts de la Brucellose.  
n°37 : 1er rapport - Genève, 1951  
n°67 : 2e rapport - Genève, 1953  
n°148 : 3e rapport - Genève, 1958  
n°289 : 4e rapport - Genève, 1964  
n°464 : 5e rapport - Genève, 1971
- 201 - SERRE A., DANA M. et ROUX J.  
Nature des anticorps bloquants dans la brucellose humaine. - Semaine des Hopitaux de Paris. Pathologie et Biologie (1970), 18, 367-374.
- 202 - SERRE A. et ARIE M.  
Etude de quelques particularités des anticorps bloquants dans la brucellose humaine. - Semaine des Hopitaux de Paris, Patho. et Biol. (1972), 20, n°11-14, 551-557.
- 203 - SERRE H., SIMON L., et CLAUSTRE J.  
Aspects actuels et évolution de la mélitococcie rachidienne. L'actualité rhumatologique (1968) présentée au praticien. Expansion Ed. Paris (1968), 74-88.
- 204 - SERRE H., SIMON L. et CLAUSTRE J.  
Les sacroiléites mélitococciques. - Semaine des Hopitaux de Paris (1970), 46, n°50, 3311-3317.
- 205 - SIGNORELLI S.  
L'infezione brucellare dell'uomo. - Libreria V Idelson di E. Gnocchi e F°, Napoli (1949).
- 206 - SPINK W.W.  
The laboratory in the diagnosis of brucellosis. Americ. J. of Clinical Pathology, (1952), 22, 201-210.
- 207 - SPINK W.W.  
Nature of brucellosis. - Rhe University of Minesota Press, Mineapolis (1956).
- 208 - SPINK W.W.  
Host-parasit relation ship in brucellosis. Lancet, (1964), 2, 161.
- 209 - STATISTIQUES SANITAIRES MONDIALES (Rapport)  
Zoonoses de 1964 à 1969. Brucellose. (1970); 23, n°4 et 5.
- 210 - STROHL A.  
Brucellose ovine. Essai de protection d'un département en voie d'infection. Considérations générales et techniques de base. - Rev. Med. Vétér. Fr. (1971), n°3, 267-288.

- 211 - STROHL A.  
Nécessité d'une régionalisation de la prophylaxie de la brucellose. Adaptation des mesures sanitaires et des protocoles de sérologie au niveau de l'infection des circonscriptions. - Revue Med. Vétér. Fr. (1973), 36, n°4, 515-540.
- 212 - SVEHAG S.E. and MANDEL B.  
The formation and properties of polio virus neutralizing antibodies in the rabbit. - J. of Experimental Med. (1964), 119, 1-19, 21-39, 225-240, 517-535.
- 213 - SYMPOSIUM de STANDARDISATION BIOLOGIQUE XXIVE.  
6 - 8 décembre 1968, Tunis  
Karger et Cie Ed. (Bâle).
- 214 - SZYFRES B., GONZALEZ, TOME J.  
Natural brucella infection in Argentine wild foxes. Bull. organis. Mond. Santé (Suisse), 1966, 34, n°6, 919-923.
- 215 - TAYLOR R., LISBONNE M., VIDAL L.F., et HAZEMANN R.H.  
Recherches sur la fièvre ondulante en France. Bull. Org. Hygiène S.D.N. (1938), 7, 503.  
Revue de Méd. Vétérinaire (1938), 90, 185.
- 216 - THIAGO DE MELLO M.  
Advances in the diagnosis of brucellosis in man and animals.  
Ann. Microbiol. Bras. (1964), 12, 117-130.
- 217 - TOMA B., ANDRE G., PILET C.  
Diagnostic sérologique de l'infection brucellique de l'homme par l'épreuve à l'antigène tamponnée (card-test)  
Méd. Mal. Infect. Fr. (1972), 2, n°1, 25-32.
- 218 - TKACHENKO N.M., FILIPOVA T.P. (en russe)  
Méthode active d'exécution de la réaction de fixation du complément avec l'antigène de la brucellose.  
Labo. Delo. S.S.S.R. (1968), n°5, 313.
- 219 - TUSZKIEWICZ A.R. et SZEZYKOVSKI W.  
Symptomatologie de la brucellose chronique en Pologne. - Presse Médicale (1958), 66, 1343-1344.
- 220 - UHR J.W. and FINKELSTEIN M.S.  
Formation of rapidly and slowly sedimenting antibodies and immunological memory to bacteriophage. x 174.  
J. of Experimental Medicine (1963), 117, 457.
- 221 - VALETTE L. et JOUBERT L.  
La réaction de fixation du complément dans le dépistage de la brucellose à l'aide d'un appareil automatique. - Bull. de l'Acad. Vét. Fr. (1967), 40, n°8, 357-369.

- 222 - VARGUES R., RIVE M. et VEIGNEAU P.  
Application de l'Autoanalyzer au titrage des anticorps brucelliques dans la réaction de fixation du complément. - Compte-rendu des Séances de la Société de Biologie (1970), 164, n°7, 1602-1606.
- 223 - VASH KEWITCH R.B. (en russe)  
Intensité et durée de l'immunité chez le renne vacciné contre la brucellose avec la souche 19.  
Veterinarija S.S.S.R. (1966), 43, n°6, 40-43.
- 224 - VERGE J.  
La brucelloses des carnivores domestiques.  
Recueil de Méd. Vétér. d'Alfort (1946), 122, 97-114.
- 225 - VERGE J., PLACIDI L. et SANTUCCI J.  
Brucellose bovine et alimentation en lait des villes.  
Ann. d'Hygi. Publ. Industrielle et Sociale (1951), 29, 89.
- 226 - VERSHILOVA P.A.  
L'utilisation d'un vaccin vivant en U.R.S.S.  
Bulletin de l'O.M.S. (1961), 24, 85.
- 227 - VERSHILOVA P.A. (en russe)  
Bilan des études dans la lutte contre la brucellose en U.R.S.S. - Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, S.S.S.R. (1967), 44, n°9, 3-6.
- 228 - VILLAFANE-LASTRA T. de and GRIGGS J.F.  
Indust. Med. Surg. (1957), 26, 122.
- 229 - WILKINSON P.C.  
Immunoglobulins patterns of antibodies against brucella in man and animal.  
J. of Immunology (1966), 96, 457.
- 230 - WILSON M.M. and MERRIFIELD E.V.O.  
The antiglobulin (Coombs) test in brucellosis.  
Lancet (1951), 2, 913-914.
- 231 - WISNIOWSKI J.  
The role of complement fixation test in the serological diagnosis of brucellosis in cattle.  
British Veter. J. (1964), 120, 15-20.
- 232 - WISNIOWSKI J., KROLAK M., DROZDZYNSKA M.  
Standardization trial of the antiglobulin (Coombs) test applied on the serological diagnosis of brucellosis in cattle.  
Off. Internation. Epizooties Bull. Fr. (1971), 75, n°5-6, 217-229.

- 233 - WRIGHT A.E. and SMITH F.

On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and Malta fever. Lancet, (1897), 1, 656.

- 234 - ZALMAN M., LUSTREA V., GHERMAN D., et LEVIN S.

Sur les réactions sérologiques et allergiques dans les formes chroniques et latentes de brucellose. Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale de Microbiologie (1961), 20, 651-665.

- 235 - ZDRODOVSKI P.

Brucellosis. - Moscou, 1 vol. (1953).

- 236 - ZENKOVA N.F. (en russe)

Vaccination prophylactique humaine par le vaccin brucellique vivant (méthode de scarification) Tronci. Inst. Kraevoï (1956), 3, 77-85.

- 237 - ZINNEMAN H.H., GLENCHUR H. and HALL W.H.

The nature of blocking antibodies in human brucellosis. J. of Immunology (1959), 83, 206.

- 238 - ZINNEMAN H.H., GLENCHUR H. and HALL W.H.

Chronic renal brucellosis ; report of a case with studies of blocking antibodies and agglutinins. New England Medical J. (1961), 265, 872.



