



HAL
open science

ÉVOLUTION DE L'INFECTION DE LA SOURIS PAR BRUCELLA ABORTUS, BRUCELLA MELITENSIS ET BRUCELLA SUIIS VERS L'ÉTAT CHRONIQUE ET LA GUÉRISON

Nicole Bosseray, M. Plommet, J. de Rycke, Véronique Dufrenoy

► **To cite this version:**

Nicole Bosseray, M. Plommet, J. de Rycke, Véronique Dufrenoy. ÉVOLUTION DE L'INFECTION DE LA SOURIS PAR BRUCELLA ABORTUS, BRUCELLA MELITENSIS ET BRUCELLA SUIIS VERS L'ÉTAT CHRONIQUE ET LA GUÉRISON. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1982, 13 (2), pp.153-161. hal-00901369

HAL Id: hal-00901369

<https://hal.science/hal-00901369>

Submitted on 11 May 2020

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.

ÉVOLUTION DE L'INFECTION DE LA SOURIS PAR *BRUCELLA ABORTUS*, *BRUCELLA MELITENSIS* ET *BRUCELLA SUIIS* VERS L'ÉTAT CHRONIQUE ET LA GUÉRISON

Nicole BOSSERAY, M. PLOMMET et J. DE RYCKE

avec la collaboration technique de Véronique DUFRENOY

*Institut National de la Recherche Agronomique, Station de Pathologie de la Reproduction,
37380 Nouzilly, France*

Summary

KINETICS OF SPLENIC INFECTION TOWARD CHRONIC STATE AND CURE IN MICE INTRAPERITONEALLY CHALLENGED WITH *BRUCELLA ABORTUS*, *BRUCELLA MELITENSIS* AND *BRUCELLA SUIIS*. — CD-1 and OF1 Swiss mice were intraperitoneally challenged with either *Brucella abortus* 544, *B. melitensis* H38 or *B. suis* 1330 at a dose such as splenic infections 15 days after challenge were about equal. These doses were respectively 2×10^5 , 1×10^4 and 4×10^4 colony forming units. Extra groups received small doses of *B. abortus*, 2×10^3 and *B. melitensis*, 1×10^2 . The Brucellae were enumerated in spleens of groups of at least 12 mice from the second week to 24 or 37 weeks post challenge. *B. abortus* and *B. suis* challenged mice did not evidence any lethality nor macroscopic lesions. Splenic infection that induced first a short lasting splenomegaly decreased progressively from the first weeks towards self cure, as defined by no recovery of the bacteria from the spleen. *B. melitensis* on the contrary, induced a severe disease with some lethality strong and long lasting splenomegaly and macroscopic hepatic and splenic granulomas. The splenic infection plateaued for ten weeks, then decreased slowly towards self-cure. *B. abortus* and *B. melitensis* infections induced by small challenges paralleled at a lower level the previous ones. The frequency of self-cure followed a two phase level of progression. Firstly a slow progression depending on dose and challenge strain. Some mice were found cured at each sampling. Secondly, a faster progression, the number of mice found cured increasing with time. During this phase, the frequency of cure appeared independent of dose and challenge strain. Switch from phase one to phase two seemed related to the level of splenic infection.

La brucellose est une maladie de l'homme et de certains animaux due à la multiplication et à la survie dans l'organisme d'une bactérie intracellulaire facultative du genre *Brucella*. La maladie évolue en phases successives, aiguë puis chronique, parfois alternatives, comme dans la fièvre ondulante de l'homme ou comme dans l'avortement chez les ruminants, qui résulte de l'invasion du placenta par la bactérie. A terme, l'infection aboutit soit à la guérison vraie, soit à un état

chronique, avec ou sans lésion. Alors que les mécanismes immunitaires de la phase aiguë commencent à être connus, ceux de la phase chronique, conduisant ou non à la guérison, sont inconnus.

La souris offre un bon modèle d'étude, largement exploité, des étapes pathogéniques de la phase aiguë. Peu d'études, en revanche, souvent divergentes d'ailleurs, concernent la

phase chronique. Il serait cependant bien utile de disposer d'un bon modèle, pour analyser les mécanismes de l'équilibre hôte-parasite, pour tenter de les faire jouer dans le sens souhaité (Plommet *et al.*, 1982), pour analyser *in vivo* les modalités des traitements par antibiotiques (Spink et Bradley, 1960 ; De Rycke, 1980).

Les brucella appartiennent à trois espèces principales, adaptées à un hôte préférentiel, et qui ont des pouvoirs pathogènes *moysens* différents. Ainsi, chez l'homme, *B. melitensis* provoque-t-elle une maladie grave (la fièvre de Malte), tant en phase aiguë — par la fièvre — qu'en phase chronique — par les lésions. *B. suis* donne des lésions, en particulier ostéoarticulaires, difficiles à traiter. *B. abortus* donne une maladie de gravité moyenne, évoluant souvent spontanément vers la guérison. Dans chaque espèce, il y a des souches de virulence différente, telle que nous pouvons la mesurer au laboratoire dans un système particulier.

Nous avons dans ce travail observé l'évolution à long terme de l'infection splénique de la souris, à la suite de l'inoculation à deux doses de *B. melitensis* et de *B. abortus*. La virulence des souches choisies est considérée comme représentative du pouvoir pathogène de ces espèces, au vu d'analyses antérieures effectuées sur bovins et ovins. L'un de nous, dans un travail ayant un autre objectif mais mené selon un protocole analogue, a observé l'évolution de l'infection par *B. suis* (De Rycke, 1980). Les résultats bruts de ces deux séries d'expériences sont présentés groupés. Les doses inoculées ont été ajustées de manière à compenser les différences de virulence sur la base de l'infection splénique mesurée 15 jours après épreuve. L'infection évolue dans les trois cas vers la guérison, sauf dans quelques cas, rares, où des lésions graves peuvent entraîner la mort, mais gravité et guérison dépendent de la souche et de la dose d'épreuve.

Matériel et Méthodes

1. Souris

Les souris femelles de race CD-1, utilisées pour l'épreuve par *B. abortus* et *B. melitensis*, venaient directement de l'élevage Charles River (Elbeuf, France), sauf celles utilisées pour l'établissement de la courbe dose-réponse (fig. 1), qui venaient de parents Charles River, et étaient élevées au laboratoire.

Les souris femelles utilisées pour l'expérience

avec *B. suis* étaient de race OF1 (Ifffa Credo, St-Germain-sur-l'Arbresle, France). Rappelons que l'évolution de la brucellose en phase aiguë n'est pas très différente entre les deux races CD-1 et OF1 ; la première cependant maîtrise l'infection un peu plus rapidement (Plommet et Plommet, 1981).

La randomisation par cage a lieu quatre jours avant l'inoculation pour les épreuves par *B. abortus* et *B. melitensis*, et un jour avant l'inoculation pour l'épreuve par *B. suis*. Elle définit la dose d'épreuve et le moment de l'autopsie.

Les cages sont placées dans une cellule isolée de l'animalerie conditionnée (température 21 °C ; humidité relative à 60 % ; air stérile avec 12 renouvellements horaires). L'eau et l'aliment d'entretien stérilisé (DO4, UAR Villemoisson-sur-Orge, France) sont fournis *ad libitum*.

2. Protocoles expérimentaux

2.1. Courbes doses d'épreuve - infection splénique (fig. 1)

Les souris en cages de 6 sont inoculées à l'âge de 7 semaines avec des dilutions successives au 1/5 de *B. melitensis* 53H38 (souche fournie par G. Renoux), de *B. abortus* 544 et de *B. suis* 1330 (souches du Central Veterinary Laboratory, Weybridge, Grande-Bretagne) entretenues au laboratoire. Autopsie et numération des brucella dans les rates ont lieu 15 jours plus tard.

2.2. Infection chronique par *B. abortus* 544

Trois cent-soixante souris âgées de 7 semaines sont réparties en cages de 5. Deux lots de 180 sont inoculés, l'un avec $1,9 \times 10^5$, l'autre avec $1,9 \times 10^3$ bactéries. Quinze souris de chaque lot sont autopsiées après 2, 4, puis toutes les trois semaines jusqu'à la 34^e.

Les réponses correspondant aux trois cages étant toujours homogènes, les résultats sont donnés par groupe de 15.

2.3. Infection chronique par *B. melitensis* H38

Trois cent-soixante souris âgées de 9 semaines sont mises en cages par 12. Deux lots de 180 reçoivent, l'un $0,8 \times 10^4$, l'autre $0,8 \times 10^2$ bactéries. Les autopsies, par cage de 12, sont faites comme précédemment, jusqu'à la 37^e semaine. Des souris sont mortes en cours d'expérience. Elles sont remplacées, pour équilibrer les effec-

épreuve : *B. melitensis* H38 : ■ ; *B. suis* 1330 : ● ; *B. abortus* 544 : ▲ et ▼

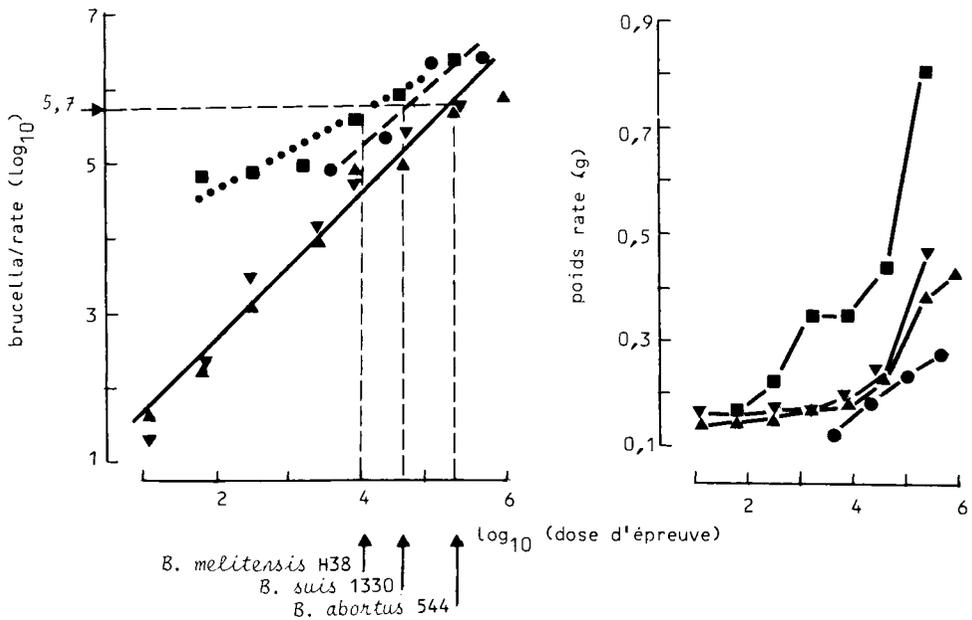


Fig. 1. — Degrés d'infection splénique et poids des rates 15 jours après épreuve intrapéritonéale à doses d'épreuve variables. Pour obtenir une infection splénique de niveau 5,70 il faut inoculer 2×10^5 *B. abortus* 544, 1×10^4 *B. melitensis* H38 ou 4×10^4 *B. suis* 1330. Moyenne de 6 souris par point.

tifs, au moment de l'autopsie par des souris tirées au sort de cages « réserve ».

2.4. Infection par *B. suis* 1330

Les résultats présentés regroupent les réponses obtenues dans deux essais suivant le même protocole. Les souris âgées de 6 à 8 semaines sont mises en cage de 7. Elles reçoivent chacune $7,4 \times 10^4$ (points 5, 6 et 7 semaines) ou $7,7 \times 10^4$ bactéries (points suivants) (fig. 1).

Les autopsies sont faites à des moments différents après l'inoculation et portent sur des effectifs variables (fig. 1) liés à l'objectif particulier de cette expérience.

3. Inoculum et inoculation

Ces opérations ont été décrites en détail (Plommet et Bosseray, 1977). En bref, les souches d'épreuve *B. abortus* et *B. melitensis*, conservées en ampoules lyophilisées titrées, sont

réhydratées au moment de l'inoculation et diluées en solution saline tamponnée de manière à obtenir la concentration souhaitée de bactéries revivifiables. Ces suspensions sont inoculées par voie intrapéritonéale (0,2 ml) aux souris à jeun depuis 16 h, puis numérotées avec exactitude par étalement de dilutions appropriées sur boîtes milieu Trypticase Soy Agar (TSA BioMérieux) et incubation.

Dans le cas de *B. suis*, l'inoculum a été préparé à partir d'une culture de 48 h sur milieu TSA, ajusté par néphélométrie, inoculé sous 0,4 ml, puis contrôlé comme ci-dessus.

4. Autopsie et numération des brucella dans la rate.

Expression des résultats

Les souris sont sacrifiées par élongation cervicale, puis autopsiées pour examen macroscopique des viscères, prélèvement de la rate et

des tissus et organes macroscopiquement lésés le cas échéant.

Les rates sont dégraissées, pesées, congelées à -20°C , puis mises en culture après broyage et dilution. Incubation de 6 jours à 37°C , en atmosphère enrichie de 10 % de CO_2 pour *B. abortus*. Cette technique a un seuil de détection évalué à 5 brucella par rate (Plommet et Bosseray, 1977).

Deux modalités ont été comparées pour la numération de *B. abortus* et de *B. melitensis* :

— dilution en solution saline tamponnée, ensemencement sur TSA,

— dilution et culture en milieux rendus isotoniques par 0,2 M de saccharose pour la recherche des brucella à paroi déficiente (Mac Ghee et Freeman, 1970).

Ces modalités ayant donné les mêmes résultats, seuls les premiers sont indiqués. *B. suis* a été numérée sur milieu TSA exclusivement. Les nombres de brucella par organe ou échantillon

(urines, ascite, tabl. 1) sont exprimés en log 10. Les résultats sont donnés en moyenne et erreur type par lot expérimental. Les guérisons observées sont indiquées en pourcentage par point et en fréquences cumulées. Celles-ci sont les rapports (%) entre le nombre total de souris guéries et le nombre total de souris examinées à la date considérée. Les réponses obtenues avec *B. suis* répondant à des protocoles différents (effectifs variables, délais différents) n'ont pas été soumises à cette transformation.

Résultats

1. Degrés d'infection et poids des rates 15 jours après inoculation

Degré d'infection et splénomégalie, à 15 jours, dépendent de la dose et de la souche d'épreuve (fig. 1). L'infection par *B. melitensis* H38 est

Tableau 1. — Lésions et infection des quatre souris inoculées par *B. melitensis* H38, autopsiées à l'agonie

L'infection atteint la rate et les ganglions lymphatiques, secondairement les reins et les poumons. Une néphrite (souris n° 1) et une pneumonie (souris n° 4) sont les causes les plus probables de la mort.

	N° des souris			
	1	2	3	4
<i>Infection expérimentale</i>				
dose inoculée	$0,8 \times 10^4$	$0,8 \times 10^4$	$0,8 \times 10^4$	$0,8 \times 10^4$
durée de l'infection (en semaines)	24	26	33	35
<i>Signes cliniques^a</i>				
splénomégalie	+	+	++	++
hypertrophie des ganglions	-	+++	+++	-
hémorragie des ganglions	-	+++	-	-
décoloration des reins	+++	-	-	-
pneumonie	-	-	-	+++
abcès généralisés	-	-	-	+++
ascite	+++	-	-	-
<i>Intensité de l'infection (log nb brucella par organe)</i>				
rate	7	7	6	5
ganglions	... ^b	6	3	3
reins	6	7	6	2
urines	6
poumons	...	6	5	6
foie	1	5
bile	...	1	1	2
ascite	0

a : + rate < 800 mg ; ++ > rate 800 mg ; +++ lésion dominante ; - sans lésion macroscopique

b : non fait

intense : elle induit une forte splénomégalie. *B. abortus* 544 induit comparativement une infection moins grave.

Pour comparer raisonnablement l'évolution des infections chroniques, il fallait partir d'infections initiales analogues. Ceci est obtenu par 2×10^5 *B. abortus* 544, 4×10^4 *B. suis* 1330 et 1×10^4 *B. melitensis* H38 qui donnent à 15 jours une infection de niveau 5,7 environ.

2. Evolution de l'infection

Les infections dues aux trois souches évoluent les unes et les autres par une décroissance moyenne progressive, aboutissant à des guérisons en nombre croissant. Les courbes présentent un bon parallélisme, fonction des doses d'épreuve (fig. 2).

Des différences entre les trois souches d'épreuve sont mises en évidence : les infections par *B. abortus* régressent dès les premières semaines, surtout à faible dose d'épreuve. Elles ne provoquent qu'une splénomégalie légère et fugace. Il n'y a pas de lésion macroscopique des viscères, ni de mortalité significative (3 morts sur 360).

Les infections par *B. melitensis* H38 restent en plateau pendant dix semaines (fig. 2c), puis régressent lentement vers la guérison. La splénomégalie est forte et durable ; elle est retardée par rapport à l'infection (fig. 2f). Des granulomes macroscopiques du foie et de la rate se forment, en particulier au cours des dernières semaines. Treize souris sur 360 sont mortes en cours d'expérience ; quatre ont été autopsiées à l'agonie (tabl. 1). L'étendue des lésions et l'infection des principaux organes diffèrent d'un cas à l'autre. L'excrétion urinaire intense (souris n° 1) peut constituer une source de recontamination pour les autres souris. Une telle recontamination expliquerait le niveau élevé de l'infection splénique d'une cage autopsiée après 22 semaines d'infection (fig. 2c).

Les infections par *B. suis* régressent très rapidement, dès la 4^e semaine, sans interruption de la décroissance jusqu'à la guérison. Elles ne provoquent pas de lésion macroscopique décelable ni de mortalité significative.

3. Cinétique de la guérison

Nous considérons comme guérie une souris d'où aucune brucella n'est isolée de la rate. Le nombre de « guéries » augmente assez régulièrement avec le temps, selon un rythme qui est fonction de la dose d'épreuve et de la souche (fig. 2g, 2h, 2i).

Pour compenser les fluctuations dues aux effectifs limités par point, nous présentons sur la

figure 3 les fréquences cumulées des guérisons pour les deux épreuves *B. abortus* et *B. melitensis*. Les observations avec *B. suis* portant sur des effectifs variables, et à des moments différents, le cumul des fréquences serait fortement biaisé. Il apparaît clairement que la guérison est un phénomène qui suit une loi régulière, présentant deux phases successives. Une première phase pendant laquelle quelques rares individus seulement se débarrassent de l'infection. Puis une phase de guérison accélérée, caractérisée par le parallélisme des courbes des quatre groupes expérimentaux. Cette phase débute quand le niveau moyen de l'infection est de l'ordre de 2,5, ce qui a lieu vers la 7^e semaine dans le groupe inoculé à faible dose de *B. abortus* 544, et aux environs de la 22^e et 28^e semaines pour les deux fortes doses d'inoculum.

Discussion

L'évolution de l'infection splénique de la souris par *Brucella* dépend de la souche et de la dose d'épreuve. Après la phase aiguë, qui dure en moyenne trois semaines, la phase chronique étudiée ici est caractérisée par une décroissance lente de l'infection, aboutissant à la guérison (définie ici comme l'absence de brucella recouvrable dans la rate) d'un nombre progressivement croissant de souris. Pour une même souche d'épreuve, les courbes correspondant à deux doses restent approximativement parallèles, ce qui fait de la contamination initiale un facteur décisif de la gravité (niveau de l'infection) et de la durée de la maladie. Nous avons déjà montré que ce parallélisme est un trait caractéristique de la phase aiguë (Plommet et Plommet, 1981). Nous avons choisi ici un inoculum tel que la colonisation de la rate 15 jours après l'épreuve soit approximativement équivalente pour les trois souches (ainsi qu'un inoculum 100 fois plus petit) de manière à égaliser les infections initiales, qui autrement pourraient différer très largement et biaiser les comparaisons entre souches pendant la phase chronique. Dans ces conditions, la moitié des souris sont guéries après 16 semaines avec *B. suis*, 31 semaines avec *B. abortus* et 28 à 37 semaines avec *B. melitensis* (fig. 2g).

La souche H38 de *B. melitensis* maintient un haut niveau d'infection pendant dix semaines, avec forte splénomégalie et lésions diverses. La souche 544 de *B. abortus* décroît d'abord rapidement, puis ensuite plus lentement, avec splénomégalie modérée et sans lésion macroscopique. Enfin, *B. suis* 1330 décroît rapidement sans interruption nette ni lésion jusqu'à guérison. La souris OF1, utilisée dans ce dernier cas,

est plutôt moins capable de maîtriser l'infection que CD-1 (Plommet et Plommet, 1981), ce qui amplifie encore la différence entre les trois souches.

Ces résultats étendent ceux obtenus par d'autres auteurs dans des observations de longue durée : Le Garrec *et al.*, (1976) sur souris CD-1 et *B. abortus* 544, Cheers et Pagram (1979) sur CBA/H et la souche vaccinale *B. abortus* 19, mais surtout ceux de Spink et Bradley (1960) sur souris ABC et *B. melitensis* 368. A partir des données originales de ces auteurs, nous avons pu reconstruire les courbes d'infection et de guérison. Elles se superposent aux nôtres. Renoux (1968) observa sur souris mâles « Providence » et *B. melitensis* 53H38, des guérisons aléatoires tout au cours de l'observation (119 jours), comme si seule notre première phase de guérison lente avait été observée. Les résultats de Young *et al.*, (1979) sont en revanche différents : sur souris femelles C 3H, l'infection à *B. melitensis* souche EP et souche vaccinale Rev-1 guérirait en 30 jours, avec splénomégalie modeste et formation de microabcès hépatiques, alors que l'inoculation de *B. abortus* 2308 et de la souche vaccinale 1119 induirait une forte splénomégalie, des lésions granulomateuses du foie et de la rate, et une infection persistante. Ces différences s'expliquent si nous admettons qu'à côté de certaines modalités du protocole (race, sexe, dose d'épreuve), les souches bactériennes présentaient des caractères de virulence (mot pris ici dans le sens d'aptitude à se maintenir dans l'organisme et y créer des lésions) différents, indépendants de l'espèce à laquelle elles appartiennent. Dans la partie de ce travail utilisant la souche *B. suis* 1330, nous souhaitions étudier plusieurs modalités de traitements d'une infection de longue durée avec lésions graves, comme dans la brucellose humaine à *B. suis*. Nous avons donc pris la souche référence de cette espèce : l'expérience nous a montré que cette souche n'est pas assez virulente pour la souris pour être un bon modèle. *B. melitensis* 53H38 eût été préférable.

Les courbes présentant les fréquences cumulées de guérison montrent à l'évidence deux phases successives, caractérisées par des pentes différentes. Nous avons testé plusieurs hypothèses, par ajustement des courbes observées aux courbes théoriques. L'ajustement le plus satisfaisant est le suivant : quelques souris guérissent, régulièrement, depuis la 4^e semaine jusqu'à la fin de l'observation, d'une manière aléatoire. Puis, à partir du moment où l'infection, qui s'abaisse régulièrement, approche du niveau

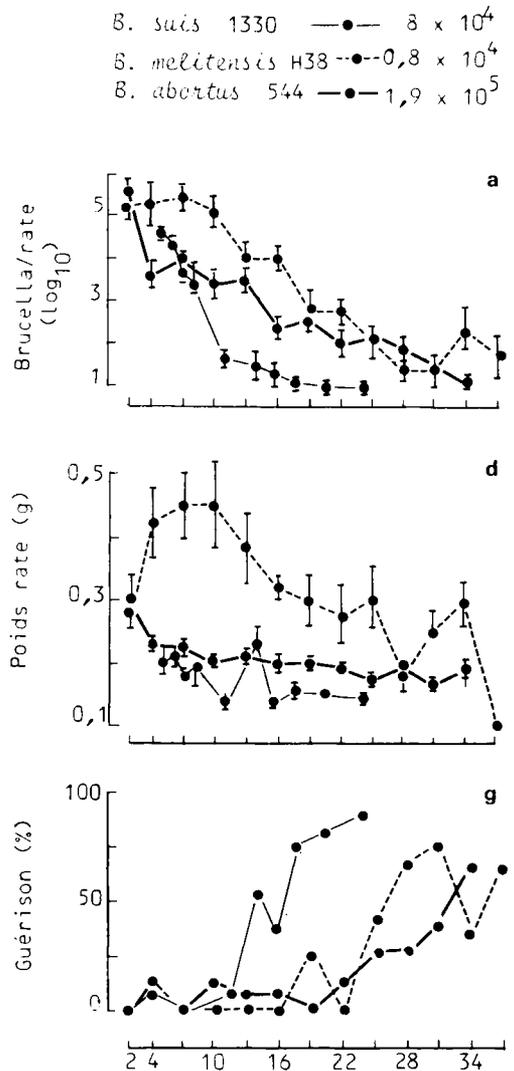


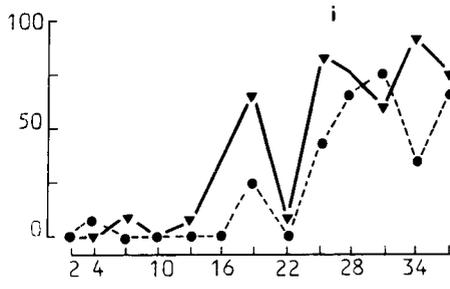
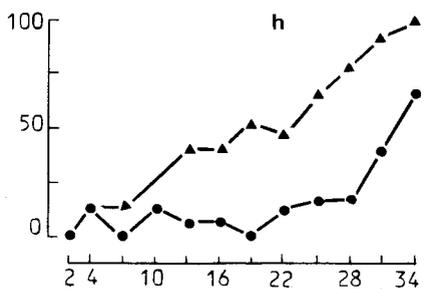
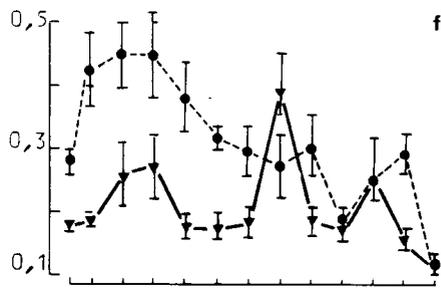
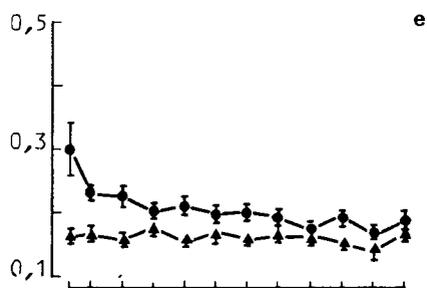
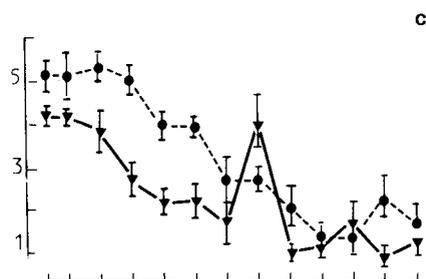
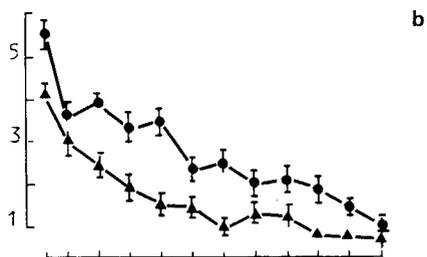
Fig. 2. — Evolution des infections spléniques, des poids des rates et des fréquences de guérisons. Epreuve intrapéritonéale. Moyenne et erreur-type par point, sur des effectifs de 15 (*B. abortus*), 12 (*B. melitensis*) ou variables (12, 14, 28, 7, 14, 13, 14, 28, 27, 28 souris pour les observations successives) avec *B. suis*.

B. abortus 544 ● $1,9 \times 10^5$

B. abortus 544 ▲ $1,9 \times 10^3$

B. melitensis H38 -●- $0,8 \times 10^4$

B. melitensis H38 -▼- $0,8 \times 10^2$



Semaines après épreuve

Fig. 2. — Voir légende ci-contre

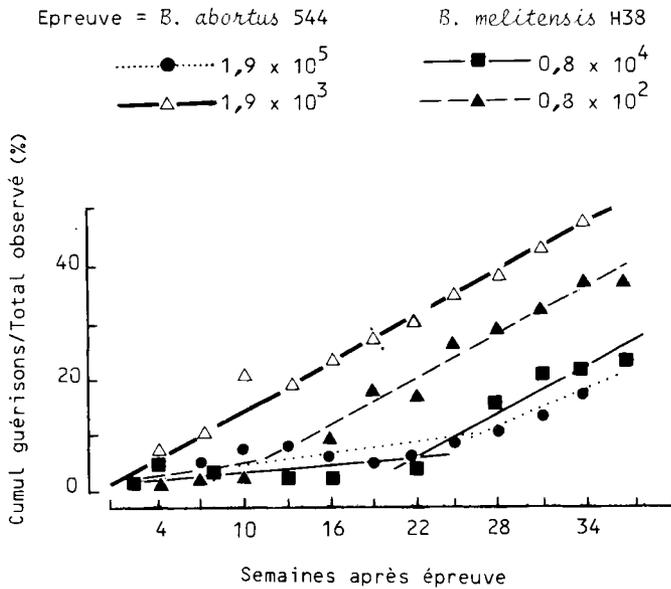


Fig. 3. — Fréquence de guérison cumulée. Le phénomène de guérison suit une loi régulière en deux phases, lente d'abord, accélérée ensuite, corrélée semble-t-il avec le niveau d'infection.

2,5, la guérison s'accélère selon une progression arithmétique : pour chaque unité de temps (21 jours), un nombre constant de guérisons supplémentaires s'ajoute. Tout se passe comme si un mécanisme, réprimé jusque-là, entrait en fonction et venait ajouter son action à celle du mécanisme de la première phase. Nous ne pouvons que spéculer sur la nature de ces mécanismes. Il est couramment admis que les brucella étant en position intracellulaire, les mécanismes immunitaires de base sont de type cellulaire. Ceci n'exclut pas cependant que certains anticorps synthétisés à partir d'un

certain stade de l'infection puissent participer d'une manière décisive à la guérison.

Si l'équilibre entre bactérie et hôte évolue en général en faveur de ce dernier, il peut être brutalement rompu par différents événements tels que la gestation, certaines infections intercurrentes, ou encore la focalisation de l'infection en des sites lésionnels. La guérison spontanée est alors différée ou devient, dans les derniers cas, tout à fait improbable.

Accepté pour publication, le 20 mai 1982.

Résumé

Des souris de race CD-1 ou OF1 ont été inoculées par voie intrapéritonéale par une souche virulente de *Brucella abortus*, *B. melitensis* ou de *B. suis*. Les rates d'au moins 12 souris ont été régulièrement prélevées pendant 24 à 37 semaines après épreuve pour la pesée et le dénombrement des *Brucella* par

organe. Les doses d'épreuves sont telles que le niveau de l'infection splénique mesurée 15 jours après inoculation soit analogue pour les trois souches, soit 2×10^5 *B. abortus* 544 ; 1×10^4 *B. melitensis* H38 et 4×10^4 *B. suis* 1330. Des doses réduites : 2×10^3 *B. abortus* 544 et 1×10^2 *B. melitensis* H38 ont également été inoculées pour analyser l'influence de la dose d'épreuve sur l'évolution de l'infection. *B. abortus* 544 et *B. suis* 1330 ne suscitent ni mortalité ni lésions macroscopiques. L'infection splénique, associée à une splénomégalie transitoire, régresse dès les premières semaines. L'infection évolue progressivement vers la guérison, définie par l'absence de *Brucella* dans la rate. *B. melitensis* H38 suscite des infections graves, parfois mortelles, une splénomégalie intense et durable et la formation de granulomes dans le foie et la rate. L'infection splénique reste en plateau pendant 10 semaines puis régresse lentement vers la guérison. Des doses d'épreuve réduites provoquent des infections initialement plus faibles mais dont l'évolution est parallèle à celle observée avec les doses élevées des souches correspondantes. La guérison est un phénomène dont la fréquence d'apparition suit une loi en deux phases. Au cours de la première, la guérison apparaît selon un rythme lent et variable avec la dose et la souche d'épreuve ; au cours de la seconde le rythme de guérison s'accélère selon une progression identique quelles que soient les doses et souches d'épreuve. L'initiation de la seconde phase paraît corrélée avec le niveau de l'infection splénique.

Références

- CHEERS C., PAGRAM F., 1979. Macrophage activation during experimental murine brucellosis : a basis for chronic infection. *Infect. Immun.*, **23**, 197-205.
- DE RYCKE J., 1980. Effect of rifampicin and tetracycline alone and in combination against *Brucella suis*. *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, **131 B**, 277-287.
- LE GARREC Y., GARRIDO-CALDERON N., PILET Ch., 1976. Influence du génotype de la souris sur la sensibilité à *Brucella abortus* 544. *International Symposium on Brucellosis, Rabat, Develop. Biol. Stand.*, **31**, 287-292.
- MAC GHEE J.R., FREEMAN B.A., 1970. Osmotically sensitive brucella in infected normal and immune macrophages. *Infect. Immun.*, **1**, 146-150.
- PLOMMET M., PLOMMET A.M., BOSSERAY N., 1982. L'évolution de la brucellose chronique de la souris n'est pas améliorée par l'administration d'un antigène vaccinal. *Ann. Rech. Vét.*, **13**, 127-132.
- PLOMMET M., BOSSERAY N., 1977. Le contrôle des vaccins antibrucelliques par dénombrement des brucella dans la rate de souris, vaccinées ou non, inoculées par voie intrapéritonéale. *J. Biol. Stand.*, **5**, 261-274.
- PLOMMET M., PLOMMET A.M., 1981. Evolution de l'infection splénique de souris, de quatre lignées, inoculées par voie veineuse par trois doses de *Brucella abortus*. *Ann. Rech. Vét.*, **12**, 345-351.
- RENOUX G., 1968. Agglutinines et infection des souris par *Brucella melitensis*. *Ann. Inst. Pasteur*, **115**, 1047-1052.
- SPINK W.W., BRADLEY M.G., 1960. Persistent parasitism in experimental brucellosis : attempts to eliminate brucellae with long-term tetracycline therapy. *J. Lab. Clin. Med.*, **55**, 535-547.
- YOUNG E.J., GOMEZ C.I., YAWN D.H., MUSER D.M., 1979. Comparison of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* infections of mice and their effect on acquired cellular resistance. *Infect. Immun.*, **26**, 680-685.