

21 Jan 1993

Bull. épiz. Dis. Afr. (1959), 7, pp. 255-263.

IMMUNITÉ CROISÉE ENTRE LA MALADIE DE CARRÉ ET LA PESTE BOVINE*

P. MORNET, P. GORET et Y. GILBERT

Laboratoire de l'Élevage de Dakar-Hann

En juin 1957, J. B. Polding et R. M. Simpson (1957), de la Faculté Vétérinaire de Kabete (Kenya), publiaient les résultats d'une expérimentation trouvant son origine dans une observation à laquelle ils eurent le mérite d'accorder toute leur attention. Ces auteurs furent frappés du fait que les chiens vivant sur les terrains des laboratoires de recherches vétérinaires de Kabete ne sont que tout à fait exceptionnellement atteints de maladie de Carré, alors que l'infection est largement répandue chez leurs congénères des environs. Or, les chiens qui paraissent réfractaires à la maladie se nourrissent de viande crue de bovins ou caprins d'expérience, infectés par le virus pestique. On pouvait donc penser que l'état réfractaire des sujets était sous la dépendance d'une immunité acquise par absorption de virus pestique bovin ou caprinisé. Pour vérifier cette hypothèse, Polding et Simpson expérimentent sur huit chiots élevés à 100 miles de Kabete dont quatre (âgés de 2 mois et demi à 3 mois et demi) introduits au laboratoire reçoivent, par voie sous-cutanée, 1 millilitre d'une suspension splénique virulente à 1 : 10, en eau distillée, de virus pestique (souche Kabete 0).

Vingt-cinq jours plus tard, ces quatre chiots et les quatre autres conservés comme témoins, et demeurés éloignés jusqu'à cette date, reçoivent, par voie sous-cutanée, 1 millilitre d'une suspension de virus desséchés de la maladie de Carré. Alors que les témoins (dont un succombe) présentent des signes cliniques et thermiques caractéristiques de l'infection expérimentale, les quatre sujets " vaccinés " ne présentent aucun trouble.

On constate, en outre, la présence d'anticorps neutralisant le virus pestique lapinisé dans le sérum de tous les chiots résistants. En revanche, ces sérums ne renferment aucun anticorps neutralisant le virus de Carré. Au surplus, un sérum de chien renfermant sûrement des anticorps neutralisant le virus de Carré et un sérum n'en renfermant pas ne neutralisent pas le virus bovipestique lapinisé.

* Article présenté à la Réunion des Spécialistes sur les Maladies à virus et Rickettsioses

Nous avons immédiatement attaché un gros intérêt à cette expérience de nos collègues du Kenya, d'un double point de vue :

— elle établissait la parenté immunologique de deux virus — virus de Carré et virus bovipestique — qu'aucune observation de laboratoire ne laissait prévoir ;

— elle ouvrait des horizons nouveaux sur les possibilités d'immunisation croisée entre deux affections très éloignées l'une de l'autre.

Mais l'orientation de nos recherches, qui se poursuivent depuis 1957,¹ fut rapidement infléchie et elles peuvent être schématiquement indiquées ainsi :

1) Essai d'immunisation du furet contre la maladie de Carré à l'aide du virus bovipestique modifié ou sauvage. Le furet a été choisi de préférence au chien parce qu'il est beaucoup plus sensible que le second et plus régulièrement réceptif.

2) Tentative parallèle d'immunisation du bœuf contre la peste bovine par le virus de Carré.

3) Mise en œuvre des techniques de séro-neutralisation des virus.

Nous nous sommes particulièrement attachés au point 2) car il est susceptible de développements économiquement importants dans la pratique.

MATERIEL

Nous passerons successivement en revue les virus ou sérums utilisés et les sujets d'expérience.

Virus bovipestique lapinisé

Il s'agit d'un virus bovipestique modifié, mondialement connu sous le nom de Nakamura III, et employé couramment comme antigène vaccinal. Une souche est régulièrement entretenue au Laboratoire Central de l'Elevage à Dakar et est conservée à l'état lyophilisé.

Virus de Carré

C'est une souche adaptée au furet, entretenue sur cet animal depuis de nombreuses années au Laboratoire de Microbiologie de l'Ecole d'Alfort par passages en série.

Le matériel virulent est constitué par la rate ou le cerveau de furets infectés, sacrifiés à la phase pré-agonique de la maladie ; il est utilisé frais ou après lyophilisation.

Le virus avianisé est constitué par l'association de deux souches. (Pittman-Moore c/o Institut Français de la Fièvre Aphteuse de Lyon et Institut Pasteur de Paris.)

¹ Conjointement au Laboratoire Central de l'Elevage de Dakar et au Laboratoire de

Virus bovipestique

C'est une souche hautement virulente, isolée au Sénégal en 1957, constituée par de la pulpe splénique et ganglionnaire lyophilisée et conservée à -20° C. au Laboratoire de Dakar.

Sérum antibovipestique

Il provient de trois laboratoires spécialisés et a été obtenu suivant la méthode classique d'hyperimmunisation de bovins à l'aide de souches sauvages du virus de la peste bovine.

SUJETS D'EXPERIENCE

Furets

Ils sont obtenus d'élevages de France, dont les sujets sont, sans exception, sensibles à la maladie de Carré.

Bovins

Les divers lots sont composés d'animaux originaires de Guinée (ex française) et de zones où la peste bovine n'est jamais apparue ou est disparue depuis de longues années. Nous insistons sur le choix de sujets entièrement réceptifs à la peste bovine dans un pays où l'endémie pestique risque de fausser les résultats par suite d'un certain degré de résistance acquise. Ceci est d'autant plus fondé que R. D. Brown (1955-56) a démontré que le "souvenir" d'une infection pestique antérieure, fut-elle vaccinale (par virus modifié), se maintient pendant de longue années et se traduit par la présence d'un taux appréciable d'anticorps dans le sérum.

PROTOCOLE EXPERIMENTALE

A. Immunisation du furet contre la maladie de Carré

a) par le virus bovipestique lapinisé

Virus frais :

— deux furets (No. 1 et 2) reçoivent, par voie sous-cutanée, 1 ml. de sang virulent de lapin sacrifié 70 heures après inoculation de virus bovipestique lapinisé.

— deux furets (No. 3 et 4) reçoivent 2 ml. du même virus par la même voie.

— un furet (No. 5) reçoit 1 ml. de sang virulent par voie musculaire.

— un furet (No. 6) reçoit 2 ml. de sang virulent par voie musculaire.

A titre de témoins :

— deux furets (No. 7 et 8) reçoivent 2 ml. de sang frais de lapin neuf respectivement par voie sous-cutanée et musculaire.

— trois furets (No. 9, 10 et 11) reçoivent par voie sous-cutanée une dose vaccinale pour chien de Carré avianisé (environ 1 gr. de tissu).

Dix-neuf jours plus tard, tous les animaux et un témoin neuf (No. 12) sont éprouvés par inoculation sous-cutanée de 10 milligrammes de tissu

splénique virulent d'un furet expérimentalement infecté et sacrifié à la période agonique de la maladie (environ 100.000 d.m.m.).

Virus lyophilisé :

Six furets reçoivent par voie sous-cutanée, 150 mg. d'organes (rate et ganglions) desséchés de lapin infecté par le virus bovipestique lapinisé.

Vingt-cinq jours plus tard, les 6 animaux et un témoin sont éprouvés par inoculation sous-cutanée de 10 mg. de tissu splénique virulent de furet.

b) par le virus bovipestique sauvage

— six furets reçoivent, par voie sous-cutanée, 2 ml. d'une suspension à 25 % dans du sang virulent d'organes (rate et ganglions) provenant d'un veau infecté de peste bovine.

Vingt-six jours plus tard, les six animaux et un témoin sont éprouvés par inoculation sous-cutanée de 10 mg. de tissu splénique virulent de furet.

B. Immunisation du bœuf contre la peste bovine par le virus de Carré

Ces recherches ont été effectuées en deux temps :

— les unes, destinées à mettre en évidence la réalité de la protection des bovins contre la peste bovine par le virus de Carré, se sont déroulées du 10.11.57 au 15.3.58.

— les autres, destinées à déterminer approximativement la dose minima protectrice, se sont déroulées du 10.2.59 au 25.5.59.

Première expérience (Goret et Coll. 1957-58 a, b).

1. Immunisation par suspension tissulaire virulente fraîche

Trois veaux de Guinée reçoivent chacun une injection par voie sous-cutanée de 1.500 mg. de rate fraîche de furet. Quinze jours plus tard, les trois animaux et un témoin reçoivent 0,3 g. d'organes (rate et ganglions) desséchés, provenant d'un veau expérimentalement infecté de peste bovine, soit environ 200.000 d.m.m.

Trois veaux de Guinée reçoivent par voie sous-cutanée 3 ml. d'une suspension à 1 p. 10 de tissu splénique virulent de furet. Vingt-sept jours plus tard, les trois animaux et un témoin reçoivent 0,4 g. d'organes (rate et ganglions) desséchés, provenant d'un veau expérimentalement infecté de peste bovine, soit environ 250.000 d.m.m.

Le témoin succombe en 8 jours en présentant des signes classiques de peste bovine.

Les trois animaux vaccinés demeurent indemnes.

2. Immunisation par le virus de Carré avianisé

Quatre veaux de Guinée reçoivent, par voie sous-cutanée, 10 doses

Quatorze jours plus tard, les quatre animaux et un témoin reçoivent, par voie sous-cutanée, 0,4 g. d'organes (rate et ganglions) desséchés, soit environ 250.000 d.m.m., provenant d'un veau expérimentalement infecté de peste bovine.

Deuxième expérience (Mornet et Coll., 1959).

Trente-deux veaux sont répartis en huit groupes de quatre animaux.

Quatre groupes (*a, b, c, d*) reçoivent, par voie intramusculaire, une suspension de rate de furet (lyophilisée), respectivement à la dose de 900 mg., 150 mg., 15 mg. et 1,5 mg.

Le groupe (*e*) reçoit par la même voie, 1,5 g. de suspension de cerveau de furet (lyophilisé).

Trois groupes (*f, g, h*) reçoivent, par la même voie, respectivement 10 g., 1 g., 0,1 g. de virus avianisé.

Vingt-deux jours plus tard, ces trente-deux animaux, plus deux témoins, subissent l'inoculation d'épreuve.

3. Neutralisation du virus de la maladie de Carré par le sérum contre la peste bovine (Goret et Coll., 1959)

Deux méthodes ont été mises en œuvre :

- 1) L'épreuve de séro-neutralisation *in ovo*.
- 2) l'épreuve de séro-neutralisation *in vivo* selon des techniques récemment mises au point.

RESULTATS

Recherches concernant A) l'immunisation contre la maladie de Carré par le virus bovipestique lapinisé ou sauvage B) l'immunisation du bœuf contre la peste bovine par le virus de Carré.

Elles sont résumées dans les tableaux I, II, III.

Tableau I. — Immunisation du furet contre la maladie de Carré par le virus de la peste bovine

IMMUNISATION PAR VIRUS BOVIPESTIQUE			EPREUVE PAR VIRUS DE CARRE					
Virus utilisé	Nature dose et voie d'inoculation	Nombre de furets inoculés	Nature dose de virus et voie d'inoculation	Délai séparant l'inoculation de l'épreuve	RESULTATS		ANIMAUX TEMOINS	
					Animaux survivants	Animaux morts	Nombre de sujets inoculés	Nombre de sujets morts
Bovipestique lapinisé.	2 ml. sang — S.C.	6	10 mg. de rate virulente.	20 jours	4	2	9	9
Id.	1 ml. sang — S.C.	2	Id.	19 jours	1	1	3	3
	2 ml. sang — S.C.	2			2	0		
	1 ml. sang — I.M.	1			0	1		
	2 ml. sang — I.M.	1			1	0		
Id.	150 mr. rate et ganglions desséchés — S.C.	6	Id.	25 jours	6	0	1	1
Bovipestique sauvage.	2 ml. suspension à 25 p. 100 de rate et ganglions en sang virulent — S.C.	6	Id.	28 jours	5	1	1	1
Totaux.		24			19	5	14	14

Le virus bovipestique lapinisé et le virus bovipestique sauvage immunisent parfaitement le furet vis-à-vis de l'infection expérimentale par le virus de Carré.

**Tableau II. — Immunisation des bovins contre la peste bovine par le virus de Carré
(1^{ère} expérience)**

IMMUNISATION PAR VIRUS DE CARRE			EPREUVE PAR VIRUS BOVIPESTIQUE					
Virus utilisé	Nature dose et voie d'inoculation	Nombre de bouvillons inoculés	Nature dose de virus et voie d'inoculation	Délai séparant l'inoculation de l'épreuve	RESULTATS		ANIMAUX TEMOINS	
					Animaux survivants	Animaux morts	Nombre de sujets inoculés	Nombre de sujets morts ¹
Virus furet (organes frais).	1 g. 50 rate — S.C.	3	30 cg. rate et ganglions — S.C.	15 jours	3	0	4	4
Id.	30 cg. rate — S.C.	3	40 cg. rate et ganglions lyophilisés — S.C.	27 jours	3	0	1	1
Virus avianisé lyophilisé.	10 gr. membrane chorio-allantoïdienne — S.C.	4	40 cg. rate et ganglions lyophilisés — S.C.	14 jours	2	2	1	1

1) le virus de Carré, sous forme de suspension tissulaire virulente fraîche, immunise parfaitement le veau vis-à-vis de l'infection expérimentale par le virus bovipestique sauvage.

2) la protection conférée par le virus de Carré avianisé se révèle beaucoup moins efficace et n'a immunisé, au cours d'un essai, que deux animaux sur quatre.

**Tableau III. — Immunisation des bovins contre la peste bovine par le virus de Carré
(2^{ème} expérience)**

IMMUNISATION PAR VIRUS DE CARRE			EPREUVE PAR VIRUS BOVIPESTIQUE					
virus utilisé	Nature dose et voie d'inoculation	Nombre de bouvillons inoculés	Nature dose de virus et voie d'inoculation	Délai séparant l'inoculation de l'épreuve	RESULTATS		ANIMAUX TEMOINS	
					Animaux survivants	Animaux morts	Nombre de sujets inoculés	Nombre de sujets morts
Virus furet lyophilisé.	900 mg. rate — S.C.	4	Rate et ganglions frais 3 g. — S.C.	23 jours	4	0		
Id.	150 mg. rate — S.C.	4	Id.	Id.	2	2		
Id.	15 mg. rate — S.C.	4	Id.	Id.	2	2		
Id.	1,5 mg. rate — S.C.	4	Id.	Id.	0	4		
Id.	1.500 mg. cerveau — S.C.	4	Id.	Id.	4	0		
Virus avianisé lyophilisé.	10.000 mg. membrane chorioallantoïdienne — S.C.	4	Id.	Id.	2	2		
Id.	1.000 mg. membrane chorioallantoïdienne — S.C.	4	Id.	Id.	2	2		
Id.	100 mg. membrane chorioallantoïdienne — S.C.	4	Id.	Id.	0	4	4	4

Il apparaît, à la lecture du tableau III, que le virus Carré/rate immunise, à la dose de 900 mg., tous les sujets ; aux doses de 150 et 15 mg., la moitié des animaux. Mais il n'en protège aucun à la dose de 1,5 mg.

Le virus Carré/cerveau, à la dose de 1.500 mg., immunise les quatre animaux du groupe. Ce résultat confirme le précédent, mais la dose unique utilisée est évidemment très élevée.

Négligeant donc ce résultat, nous constatons que, lors d'immunisation par la rate, il existe un rapport certain entre l'installation de l'immunité et

la dose. Il reste à préciser cependant la dose minima vaccinale, qui se situe entre 900 et 150 mg.

En ce qui concerne le virus avianisé, le pouvoir immunigène est nettement inférieur à celui de la rate et du cerveau puisqu'il faut 10 g. de virus pour immuniser 2 sujets sur 4, résultat obtenu avec 150 ou même 15 mg. de rate.

C. Séro-neutralisation

Les recherches C) sur la neutralisation du virus de la maladie de Carré par le sérum contre la peste bovine ont donné les résultats suivants :

a) épreuve de séro-neutralisation *in ovo*

Les sérums contre la peste bovine neutralisent le virus de Carré adapté à l'œuf embryonné. Les titres obtenus avec les divers sérums sont :

$$10^{1,27}; 10^{1,79}; 10^{1,92}; 10^{2,3}$$

La valeur moyenne d'un sérum de référence (sérum de chiens hyperimmunisés) atteignant le titre $10^{2,6}$, les sérums de bovins correspondent selon les cas à un sérum faible, moyen, bon ou très bon.

b) épreuve de séro-neutralisation *in vivo*

On sait qu'il existe un parallélisme à peu près parfait entre les résultats obtenus par les techniques de séro-neutralisation *in ovo* et *in vivo*. Nous avons pu le vérifier en constatant l'action neutralisante du sérum anti-pestique bovin vis-à-vis du virus de la maladie de Carré chez le furet.

Deux sérums antipestiques, à la dose de 1 ml. se montrent capables de neutraliser chez le furet l'un au moins 5.000 DMI₅₀ du virus de la maladie de Carré, l'autre au moins 20.000 DMI₅₀.

COMMENTAIRES

Nous n'insisterons pas dans cette note sur la protection conférée au furet (ou au chien) contre la maladie de Carré par le virus bovipestique, modifié ou non. Si son intérêt immunologique est certain et prête, à ce titre, à des développements multiples, son application ne dépasse pas pour l'instant le cadre du laboratoire.

Par contre, l'immunisation obtenue contre la peste bovine chez les bovins par l'injection de virus de Carré semble devoir retenir l'attention pour les perspectives heureuses qu'elle peut réserver.

Soulignons les caractères principaux de cette immunisation tels qu'ils nous apparaissent actuellement.

1) L'immunité obtenue est solide, car l'inoculation d'épreuve est

2) Elle s'installe à bas bruit et la participation de l'organisme n'est cliniquement pas décelable. En particulier aucune élévation thermique n'est enregistrée.

Nous ne savons pas encore si cette immunité est durable. Des expériences ultérieures nous fixeront. Nous ignorons également le mécanisme d'installation de cette immunité.

Il apparaît en tout cas que la dose minima vaccinale, en ce qui concerne le virus de Carré/rate ou avianisé, n'a pu être déterminée avec précision.

Nos recherches en cours nous permettront de serrer le problème de plus près.

Il est évident que la dose-rate sûrement vaccinale contre la peste bovine, soit 900 mg., est encore trop élevée pour être utilisable dans la pratique. Surtout si on la compare à la dose vaccinale de virus bovipestique lapinisé qui est de 5 mg.

CONCLUSION

Il existe une parenté immunologique certaine entre le virus de la maladie de Carré et celui de la peste bovine. Nous en apportons la preuve expérimentale.

Le virus bovipestique immunise parfaitement le furet contre la maladie de Carré ; de même le virus de Carré, obtenu sur furet, immunise sûrement le bœuf contre la peste bovine à la dose de 300 mg. de rate fraîche ou de 900 mg. de rate lyophilisée.

Par contre le virus de Carré avianisé ne confère qu'une protection irrégulière.

La neutralisation du virus de la maladie de Carré par le sérum hyperimmun contre la peste bovine donne des résultats positifs *in ovo* et *in vivo* (sur le furet).

Il reste à déterminer la dose minima vaccinale de virus de Carré protégeant le bœuf contre la peste bovine, la durée et le mécanisme de cette immunité.

Bibliographie

- Brown, R. D. East. Afr. Vet. Res. Org. Ann. Report 1955-56, p. 60.
Goret, P., Mornet, P., Gilbert, T., et Pilet, Ch. C.R. Acad. Sciences (1957), 245, p. 2564.
Goret, P., Mornet, P., Gilbert, Y., et Pilet, Ch. a) Bull. Acad. Vét. Fr. (1958), 31.
Goret, P., Mornet, P., Gilbert, Y., et Pilet, Ch. b) Bull. Off. Int. Epiz. (1958), 49, p. 501.
Goret, P., Fontaine, J., Mackowiak, C., et Pilet, Ch. C.R. Acad. Sciences (1959), 248, p. 2143.
Mornet, P., Goret, P., Gilbert, Y., et Goueffon, Y. C.R. Acad. Sciences (1959), 248, p. 2815.
Polding, J. B., et Simpson, R. M. Vet. Rec. (1957), 69, p. 583.

Abstract Summary.

Following the observations of Polding and Ruth Simpson (1957) on the immunological affinity between the viruses of distemper and rinderpest, further research was carried out by the authors at the Veterinary Research Centre at Dakar, West Africa. This research was carried out along the following main lines :

(1) Studies on cross-immunity in the ferret against distemper by the use of rinderpest virus either wild or modified. The ferret rather than the dog was chosen as the experimental animal because of its well-known greater and regular receptivity to the virus of distemper.

(2) Studies on immunisation of cattle against rinderpest with the virus of distemper.

(3) Studies on sero-neutralisation.

The results of investigations under the items (1) and (2) above are summarised in Tables I, III, II. Rinderpest virus immunises perfectly the ferret against distemper; similarly distemper virus from the ferret immunises effectively susceptible cattle at a dose of 300 mg. fresh spleen or 900 mg. of lyophilised spleen tissue. The immunity is solid as shown by severe challenge and is established without any perceptible clinical sign by the host. In particular, there is no thermal reaction. Duration of immunity is unknown at this stage nor anything of the mechanism of the immunity acquired.

On the other hand, avianised distemper virus established immunity only irregularly.

Neutralisation of distemper virus by bovine hyperimmune anti-rinderpest serum gave positive results both *in ovo* and *in vivo* (in the ferret).

Further studies are under way to determine the minimal vaccinal dose of distemper virus which will protect cattle against rinderpest and the duration and mechanism of this immunity.

W. G. B.
