

250000649

649

OK

RAPPORT SUR LES RECHERCHES EFFECTUEES SUR LA

PERIPNEUMONIE CONTAGIEUSE DES BOVIDES

=====

par ORUE, J. et MEMERY, G;

21000 649

Rapport sur les Recherches effectuées sur la
PERIPNEUMONIE CONTAGIEUSE DES BOVIDES

par ORUE J. et MEMERY G.

Le présent rapport est un résumé des recherches entreprises et des résultats obtenus de 1959 à 1960 au Laboratoire Central de l'Elevage de Dakar-Hann, en matière de péripneumonie contagieuse des Bovidés.

Ce mémoire sera publié dans le Rapport annuel sur l'activité de notre Etablissement pour l'année 1959/1960.

Les techniques préconisées ont été largement expérimentées avant toute pré-vulgarisation et vulgarisation. Elles ont donné dans la pratique des résultats très intéressants. C'est ainsi que 50.000 taurins (boeufs sans bosse) ont été vaccinés par voie intradermique de la face externe de l'oreille, dans une région ^{du Sénégal} très accessible et choisie comme région pilote. Toutes les vaccinations ont été soigneusement contrôlées, tout le cheptel de la région a été systématiquement immunisé.

Nous avons opéré de la même façon en Mauritanie sur les Zébus de la Région de Rosso.

Ces deux campagnes et les résultats constatés et commentés feront l'objet de deux publications en cours de rédaction.

+
+ +

RECHERCHE SUR UNE NOUVELLE VOIE D'IMMUNISATION

I - ETUDES ET EXPERIENCES PRELIMINAIRES SUR L'INNOCUITE DE LA VOIE INTRADERMIQUE

En 1955, au cours d'expériences qui ont pour principal objet la reproduction de la péripneumonie sous sa forme naturelle, et à la suite d'observations nouvelles et des résultats concordants soigneusement vérifiés, une orientation nouvelle est donnée au programme de recherches.

... / .

En effet, l'innocuité, relative selon la race, d'injections dans le mufle de lymphé virulente, est constatée. De faibles réactions sont observées sur les zébus de Mauritanie, tandis que les taurins, de race N'Dama, se montrant plus sensibles. Une immunité solide est mise en évidence, d'une part par l'injection classique de culture virulente, et, d'autre part, par les contrôles sérologiques de la fixation du complément et de la séro-agglutination rapide sur lame.

Nous écrivons, dès 1955 : (+)

" Les inoculations dans le mufle chez les taurins réceptifs, si elles confèrent une immunité solide ne sont donc pas aussi inoffensives que chez les zébus. Peut-être des cultures peu virulentes ou l'inoculation de sérosité en suspension plus faible permettront-elles d'immuniser les animaux sans réactions fâcheuses. "

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons procédé depuis cette époque à de nombreuses expériences au Laboratoire et dans différents territoires de l'Ouest-Africain, sur des animaux de race et de régions différentes (zébus et taurins), en utilisant d'abord la lymphé primaire ou secondaire, puis certains virus-vaccins atténués à des degrés divers.

A - Inoculation de Lymphé virulente.

Après les premières observations, l'objet essentiel de l'expérimentation est de rechercher le lieu et la technique d'inoculation qui seraient susceptibles d'assurer une innocuité totale aux inoculations de souches virulentes en vue d'une immunisation plus sûre.

... / ...

Il s'agit, en fait, de recourir à la méthode willemsienne en pratiquant les inoculations dans des tissus qui se montrent relativement "indifférents" à l'action pathogène de M. mycoides.

C'est pourquoi on expérimente, en premier lieu, les inoculations de sérosité virulente pure ou associée à des adjuvants (lancoline, et gel d'alumine) sur les zébus et les taurins.

Tous les animaux d'expérience ont fait l'objet :

- d'examen sérologiques avant inoculation et au cours de l'observation (séro-agglutination rapide sur lame et fixation du complément)
- d'examen sémiologiques journaliers avec prise de température.
- d'inoculation d'épreuve.

Au Laboratoire, 75 zébus de Mauritanie, 75 métis zébus-aurins du Sénégal et 30 taurins de Guinée ont été inoculés avec du matériel virulent.

Au cours des premières expériences l'inoculation est pratiquée sur les zébus de Mauritanie, dans la profondeur du mufle, le plus souvent sans conséquence fâcheuse.

Les doses utilisées ont été, au début, volontairement élevées :

- 1 ml de lymphe ou de culture
- puis - 1 ml de produit dilué au 1/50°
 puis au 1/100°

Enfin, la dose de 1/4 de ml de sérosité est adoptée.

Cependant, les quelques réactions observées incitent à modifier cette technique et à contrôler, sur un plus grand nombre d'animaux, l'innocuité totale constatée au laboratoire après inoculation intra-dermique dans le mufle.

Cette expérience est effectuée sur le terrain, dans la Circonscription de Kaédi (Mauritanie).

Elle porte sur 50 zébus de race Paul, à robe claire, âgés de 1 à 5 ans, à sérologie négative.

La moitié de ces animaux reçoit 0,25 ml de sérosité lyophilisée dans la profondeur du mufle. L'autre moitié est inoculée par voie intradermique au niveau du sillon naso-labial : les 25 zébus inoculés par cette voie restent totalement indifférents, tandis que des nodules réactionnels n'ayant aucune tendance à l'extension sont perceptibles sur certains animaux du premier lot. D'autre part, les uns et les autres résistent également à l'inoculation d'épreuve.

Mais l'innocuité totale constatée sur les zébus immunisés par cette voie se révèle, à l'usage, assez dangereuse pour les taurins : la diffusion accidentelle du germe dans le muscle ou le conjonctif lâche sous-jacent entraîne des désordres très graves.

On suppose alors qu'en associant les propriétés bien connues des adjuvants de l'immunité aux possibilités offertes par l'inoculation intradermique dans le mufle, il est possible d'obtenir de meilleurs résultats.

B - Inoculation de matériel virulent associé à certains adjuvants.

10 taurins et 10 zébus, non immunisés, à sérologie négative, sont inoculés, par voie intra-dermique dans le mufle avec 0,25 ml de lymphé enrobée soit dans un mélange de lanoline et d'huile de paraffine, soit dans du gel d'alumine.

Les réactions générales et locales sont très précoces et, d'emblée, très graves. La température dépasse 41° le matin. Dès le 10^e jour, la gravité des symptômes, l'importance des œdèmes et les réactions ganglionnaires ne laissent aucun doute sur l'évolution du processus. En conséquence, tous les animaux sont traités par injection intra-veineuse de 3 grammes de novarsénobenzol qui doit être renouvelée pour arrêter l'évolution de la péripneumonie expérimentale.

Il est donc évident que l'adjonction d'adjuvant à M. mycoides, inoculé par voie dermique, a eu pour conséquence immédiate de favoriser et même d'exacerber le développement du phénomène de WILLEMS, plus encore, peut-être, que par voie sous-cutanée.

C - Utilisation de différents vaccins.

Les résultats obtenus après inoculation de lymphé virulente chez les taurins, même par voie intra-dermique dans le mufle, n'ayant pas donné des garanties suffisantes, les recherches sont orientées vers l'emploi de virus-vaccins atténués à des degrés divers.

En effet, comme il a été signalé par ailleurs, dès 1955 (+)

... / ...

(+) ORUE (3) Rap. Annuel (Microbiologie) Lab. Cent. de l'El. "Georges Curasson"
Dakar 1955 p. 83

Le but essentiel de ces travaux vise à l'immunisation des taurins des différentes régions de l'Ouest-Africain. En raison de leur grande sensibilité raciale et individuelle et des réactions consécutives à l'inoculation sous-cutanée de souches vaccinales, même très atténuées, la protection de ces animaux est particulièrement délicate et reste la principale préoccupation, en matière de prophylaxie antipéripleumonique.

Au contraire, l'immunisation des zébus de la zone sahélienne de Mauritanie, du Sénégal, du Soudan, ne présente aucune difficulté. Leur résistance naturelle permet l'emploi de souches suffisamment virulentes pour conférer une immunité certaine, sans encourir les risques de réactions trop importantes qui seraient d'ailleurs un inconvénient mineur pour les éleveurs de ces régions, pratiquant eux-mêmes les inoculations virulentes et que n'effrayent pas des réactions, même sérieuses, toujours moins graves que celles obtenues par eux.

En conséquence, dans une deuxième série d'expériences, on utilise uniquement le taurin sur lequel sont expérimentées :

- des vaccins-cultures de virulences différentes.
- la souche murinée de 8^e passage selon la technique du Dr. GERLACH.
- les ovo-vaccins préparés à partir des souches T1, T3 et DK1.

Comme précédemment, les animaux font l'objet des examens sérologiques et sémiologiques habituels, puis sont soumis aux inoculations d'épreuve.

235 taurins du Sénégal et de Guinée ont été inoculés.

Après s'être assurés de l'innocuité constante et de l'efficacité de l'inoculation par voie intra-dermique, par l'emploi de

vaccins cultures et de la souche murinisée, les avantages que cette voie d'immunisation pouvait présenter sur les méthodes d'inoculation classiques ont été recherchés.

Dans ce but, l'ovo-vaccin lyophilisé est utilisé, pendant que se poursuivent les recherches sur sa préparation et ses conditions d'emploi. En effet, la lyophilisation de l'ovo-vaccin assure une meilleure conservation, permet la constitution de lots importants plus homogènes et contribue ainsi à l'amélioration des méthodes prophylactiques.

La souche T1, trop atténuée et non immunigène a été rapidement abandonnée. La souche DK1, obtenue récemment à Dakar, est encore en cours d'atténuation et soumise aux tests de contrôle indispensables.

La souche T3 a donc fait l'objet des expérimentations les plus nombreuses. Elle s'est révélée suffisamment atténuée pour pouvoir être utilisée par voie intradermique chez le taurin.

En 1958 et 1959, plusieurs lots de vaccins préparés à partir de cette souche, se sont révélés particulièrement efficaces.

Les expériences sont effectuées comme précédemment au Laboratoire et dans différents territoires de l'Ouest-Africain.

Au Laboratoire, 90 taurins du Sénégal et de Guinée sont inoculés soit en intradermique dans le mufle, soit dans le conjonctif lâche sous-cutané de la région costale, avec les mêmes lots de vaccin et aux mêmes dilutions, afin de comparer valablement les deux techniques.

Des études comparatives identiques sont menées en Haute-Volta, au Soudan, au Sénégal, de 1956 à 1959, sur des taurins de provenance diverses.

A Ouagadougou (Haute-Volta), la souche T1 (44° passage) se révèle trop atténuée et non immunigène. Nous n'avons donc pu tirer aucune conclusion valable des résultats obtenus.

En 1958, au Centre Fédéral de Recherches Zootechniques de Sotuba (Soudan) pour compléter des résultats précédents (Circonscription d'Elevage de Bamako et de Bougouni - Soudan -) un titrage in vivo du lot n° 2-59 de la souche T3 (13° passage sur vitellus) est effectué sur un troupeau de bovins N'Dama.

26 taurins choisis dans 4 lots d'animaux inoculés avec des dilutions variables de vaccin avianisé, soit sur la côte, soit dans le mufle, ont fait l'objet d'examen sérologiques et sémiologiques.

Les résultats confirment :

- que la dose minima vaccinale du lot N° 2-59 de la souche T3 est de 1 ml d'une dilution au 1/100° d'oeuf total.
- que la voie intradermique du mufle est d'une innocuité certaine pour les taurins avec une souche vaccinale, et d'une efficacité supérieure à la voie sous-cutanée.

A Thiès et à Sangaloam (Sénégal), une expérience analogue mais avec un vaccin moins dilué est réalisée avec le lot n° 4-59 de la même souche, sur les taurins N'Dama, provenant du Cerole de Labé (Guinée). Ces résultats probants ont permis de préconiser une nouvelle technique de vaccination, par voie intradermique au niveau du mufle.

II - VACCINATION INTRADERMIQUE DANS LE MUFLE.

A - Rappel anatomique.

Chez les bovins, on désigne sous le nom de mufle la région totalement dépourvue de poils prolongeant vers le haut la lèvre supérieure entre et dans les naseaux, constituée par une large surface mamelonnée, diversement pigmentée, légèrement déprimée en gouttière sur la ligne médiane, par le sillon naso-labial.

D'avant en arrière, il se compose :

- d'une région superficielle comprenant l'épiderme et le derme sur quel viennent s'insérer les muscles mobilisateurs de la lèvre supérieure et du mufle.
- d'une région moyenne discontinue essentiellement composée d'un tissu conjonctif lâche.
- d'une région profonde musculaire.

La région superficielle est caractérisée par un épiderme toujours humide sur l'animal en bonne santé et divisé par de petits sillons en surfaces polygonales, au centre de chacune desquelles s'ouvre le pore d'une glande naso-labiale.

Le derme dont l'épaisseur particulièrement importante atteint, par endroit, plus d'un centimètre, englobe, entre deux couches de conjonctif très dense, l'une superficielle, l'autre profonde, des glandes tubulo-acineuses multilobulaires de type salivaire ou sudoripare.

... / ...

Des travées de conjonctif dense, prenant naissance sur la couche profonde, cloisonnent cette partie glanduleuse et viennent s'insérer sur la couche superficielle, donnant à l'ensemble une structure dense et compacte.

Sur la face profonde du derme, dans la zone médiane correspondant au sillon naso-labial, on note un épaissement fibreux et nacré, constitué par les terminaisons du tendon du releveur de la lèvre supérieure et par quelques faisceaux tendineux de l'extrémité de la branche supérieure du muscle canin.

La région antérieure est, de plus, caractérisée par une vascularisation sanguine importante et par un réseau lymphatique dense.

La région profonde est constituée essentiellement par le faisceau médian du muscle incisif. D'une part, ce muscle s'insère sur le bord libre antérieur des os intermaxillaires et sur une partie de l'expansion antérieure du cartilage de la cloison médiane des cavités nasales. D'autre part, après s'être infléchi de bas en haut et d'arrière en avant, il vient se terminer dans la profondeur du derme par les myofibrilles qui s'insinuent entre des éléments glandulaires pour se fixer sur la couche superficielle de part et d'autre du raphé médian sur le pourtour interne des naseaux.

La région moyenne est constituée par un conjonctif particulièrement lâche qui assure au museau une grande mobilité. Cette couche conjonctive, bien développée dans les parties supérieures et inférieures est interrompue, dans la partie médiane, par le passage des faisceaux du muscle incisif.

B - Lieu d'élection de l'inoculation.
~~.....~~

Les observations qui viennent d'être décrites et les données anatomiques précédentes ont permis de définir, avec précision, le lieu où l'injection doit être effectuée pour éviter les accidents de vaccination sur des animaux très sensibles.

Il se situe à l'intersection du sillon naso-labial, et de la ligne horizontale virtuelle reliant l'angle interne des naseaux.

L'injection est effectuée à une profondeur de 5 à 10 millimètres, c'est-à-dire dans l'épaisseur du derme.

Cette technique évite la diffusion du germe, toujours dangereuse pour les animaux très réceptifs, soit dans le conjonctif lâche sous-jacent, soit dans les faisceaux du muscle incisif.

Il est important de noter que la densité particulière du tissu dans lequel l'injection est effectuée, rend cette opération relativement malaisée. Aussi, il est recommandé de la pratiquer avec une seringue robuste, à piston rodé, sur laquelle les aiguilles de type intradermique (10-7/10^e) peuvent être fixées, soit par un verrou, soit par un pas de vis. Cependant, un certain nombre d'autres difficultés se rencontrent dans son application : contention de l'animal malaisée et pénible, sensibilité particulière de cette région, provoquant parfois des réactions violentes de défense. C'est pourquoi, dès 1959, un lieu d'inoculation plus accessible et où l'injection intradermique du produit serait plus aisée, a été recherché. Il a semblé que l'oreille, surtout, pour des raisons anatomo-physiologiques devait réaliser ces conditions.

III - VACCINATION INTRADERMIQUE SUR LA FACE EXTERIEURE

DE L'OREILLE.

L'expérience acquise par les très nombreuses vaccinations intradermiques dans le mufle nous a permis de mettre directement au point cette nouvelle technique, et de l'expérimenter rapidement sur une grande échelle.

A - Rappel anatomique.

Le pavillon de l'oreille des bovins comprend dans sa structure : une charpente cartilagineuse composée des cartilages conchien, annulaire et scutiforme, des muscles extrinsèques et intrinsèques s'insérant à la base de l'oreille, enfin un coussinet graisseux et des téguments.

La région du pavillon intéressée par l'inoculation, se situant vers l'extrémité libre de l'oreille, ne comprend que du cartilage conchien et le revêtement cutané auquel il est très adhérent sur la face interne, tandis que, sur la face externe, il en est séparé par une très fine lame de tissu conjonctif.

Cette région bien vascularisée est caractérisée par un réseau lymphatique particulièrement dense. Ce réseau développé sur la face externe de l'oreille est constitué par des vaisseaux de diamètre variable, anastomosés entre eux, prenant naissance dans le réseau dermique et confluant en trois ou quatre troncs très importants, qui se dirigent les uns vers le ganglion préparotidien, alors que d'autres atteignent directement le relais préathoïdien et, parfois même, le ganglion rétropharyngien.

Ces données anatomiques (absence de tissu conjonctif lâche, cartilage ne permettant pas la culture in-situ, et surtout développement considérable du réseau lymphatique) expliquant l'orientation de notre expérimentation, qui nous a montré, d'autre part, la facilité de la technique opératoire rendue plus aisée par une contention permettant d'opérer sur l'animal debout.

B - Technique vaccinale.

Lieu d'inoculation : moitié supérieure de la face externe de l'oreille.

L'injection est effectuée dans le derme très aisément, même à des quantités supérieures au millilitre. On perçoit très distinctement à travers le revêtement cutané, le liquide qui forme d'abord une boule caractéristique et qui se résorbe presque instantanément, grâce au réseau lymphatique dont les troncs principaux deviennent momentanément turgescents.

Matériel : Il est recommandé d'utiliser, pour la facilité de l'opération, une seringue à verrou ou à pas de vis et des aiguilles pour injection intradermique.

C - Expérimentation..

En premier lieu, cette technique a été mise au point en laboratoire sur des boeufs N'Dama du Sénégal et de Guinée.

L'innocuité de cette voie est contrôlée par l'emploi de sérosité virulente. Pour mieux estimer les risques possibles d'accidents consécutifs à des "erreurs de lieu", intentionnellement, de la "lymphe" sûrement virulente est inoculée sous le tégument, d'une part au niveau

du cartilage, dans la moitié supéro-externe de l'oreille, et, d'autre part, dans la profondeur, à la base de l'oreille, dans la masse musculéo-adipeuse.

Dans la moitié supéro-externe du pavillon, les inoculations profondes ne provoquent jamais de réactions alarmantes nécessitant une intervention thérapeutique ou chirurgicale. Seules, les escharres de faibles dimensions, et évoluant rapidement vers la cicatrisation sont constatées. Assez souvent, l'apparition d'une adénite préparotidienne, toujours tardive (10° au 20° jour), plus ou moins volumineuse, régressant sans complication dans un délai variable est également observée.

Au contraire, à la base de l'oreille, on assiste, à partir du point d'inoculation, à la formation d'œdèmes caractéristiques ayant tendance à envahir la région parotidienne, la face, l'aube et la gouttière jugulaire.

C'est pourquoi il est préconisé, comme lieu d'inoculation, la moitié supérieure de l'oreille, précaution suffisante pour éviter tout risque d'accident, même entre les mains de vaccinateurs inexpérimentés.

L'efficacité de la méthode est étudiée en utilisant d'une part le vaccin-culture, et, d'autre part, le vaccin adapté à l'œuf embryonné, de titres et de virulence connus (souches T3 et DK1).

Une expérimentation sur une plus grande échelle est effectuée au Sénégal, sous le contrôle du Service de Microbiologie, au Centre de Recherches Zootechniques du Djoloff, à Dara, et dans la région de M'Bour, à 100 Km. de Dakar.

A Dara, 60 jeunes animaux constituant un lot homogène de 6 à 8 mois et à M'Bour, 160 animaux de tout âge sont immunisés par ce procédé.

Un certain nombre d'entre eux font l'objet de contrôles sérologiques et sont soumis à une inoculation classique d'épreuve.

Les réactions locales consécutives à la vaccination sont extrêmement rares.

Il est constaté, seulement, une adénite des ganglions satellites et, principalement du pré-parotidien, dont le volume pouvait atteindre la grosseur du poing, même avec souche atténuée. Toutefois, deux accidents sont observés dans le troupeau de M'Bour, sur deux vaches vers le 21ème jour, apparemment après rupture traumatique des lymphatiques turgescents et libération de la lymphe virulente, dans le tissu conjonctif sous-cutané et périlymphatique. Une réaction willemsienne envahit l'auge, la face et la gouttière jugulaire.

Ces adénites bénignes, et surtout ces accidents exceptionnels, mais toujours possibles, apparaissent plus tardivement que les réactions willemsiennes classiques succédant à une injection sous-cutanée.

IV - DISCUSSION.

Pour les auteurs, l'absence de réaction consécutive à l'introduction du micro-organisme au niveau du derme reconnaît pour cause essentielles :

... / ...

- 1°/ - La structure même de ce tissu formé de faisceaux conjonctifs puissants enchevêtrés et étroitement intriqués avec un réseau de fibres et de lamelles élastiques, unis par une substance fondamentale conjonctive très peu abondante.

Cette structure particulière s'oppose à la diffusion de l'agent pathogène dans les tissus contigus et à une culture "in-situ" responsable de l'apparition de phénomène de WILLEMS.

- 2°/ - Le lymphotropisme du germe, associé à la richesse du réseau lymphatique dermique qui assure un drainage rapide du matériel virulent vers les relais ganglionnaires. Cet important réseau favorise l'établissement d'une immunité plus précoce et contribue, également, à éviter le développement d'une réaction locale, hypothèse dont le bien fondé est démontré par les conséquences de l'emploi des adjuvants qui, empêchant cette résorption, permet une culture "in-situ" et, par conséquent le développement d'une réaction.

Ces caractères anatomiques et physiologiques qui sont plus particulièrement marqués au niveau du mufle se retrouvent, avec plus ou moins de netteté, dans tout le derme du revêtement cutané, et, plus particulièrement au niveau de l'oreille.

Ces hypothèses font l'objet de travaux ultérieurs et sont confirmées par l'étude comparée de l'irrigation lymphatique du derme, du tissu conjonctif et du poumon, ainsi que par la mise en évidence de la migration lymphatique de Mycoplasma mycoides et de ses propriétés lymphotropes.

Ces travaux permettent, d'autre part, d'aborder le problème de la pathogénie et de l'immunogénèse de la péripneumonie.

+

+

+

RECHERCHES SUR LE LYMPHOTROPISME DE M. MYCOIDES
ET SUR SES RAPPORTS AVEC LE SYSTEME LYMPHATIQUE

I - ETUDE DE L'IRRIGATION LYMPHATIQUE CHEZ LE BOEUF.

A - Principes généraux.

L'exploration lymphatique relève de trois modalités :

- 1°/ - la coloration "in vivo"
- 2°/ - la visualisation radiologique
- 3°/ - le repérage par radioactivité

Seule la coloration "in vivo" mérite d'être retenue.

Cette technique consiste à visualiser la topographie du réseau lymphatique d'un territoire par l'emploi de colorants spéciaux qui sont, du fait de leurs propriétés physico-chimiques, véhiculés par le réseau lymphatique.

Cependant, les difficultés sont nombreuses et tiennent autant à la physiologie du système lymphatique qu'au but particulier recherché.

Substances lymphotropes.

Les substances lymphotropes forment trois grandes variétés : les colorants, les lipides et les composés colloïdaux.

Seuls, les colorants sont utilisés dans cette expérience. Ces produits ont des propriétés chimiques différentes, mais possèdent tous un caractère commun "l'état de colloïdes électronégatif", permettant le phénomène de la coloration vitale.

Le choix s'est porté sur le Bleu de Méthyle (Triphényl-p-rosalinine trisulfonate de Na) et le Bleu Geigy.

Ces substances traceuses lymphotropes possèdent, toutes, les caractéristiques satisfaisant aux exigences de la résorption lymphatique. Leur lymphotropisme est exclusif : elles sont résorbées uniquement par le système lymphoganglionnaire, à partir des espaces lacunaires et de l'intersticiun.

- Conditions de pénétration de la substance traceuse.

Le passage dans les lymphatiques d'une substance est conditionné par deux facteurs :

- la perméabilité de la membrane capillaire lorsqu'elle existe.
- les propriétés du colorant vital.

- Conditions de circulation des colorants.

Normalement, ils sont entraînés dans le sens de l'écoulement de la lymphe. En conséquence, pour visualiser l'ensemble d'un réseau il est nécessaire d'introduire le colorant à l'origine même des vaisseaux, soit au niveau des capillaires ou des fentes lymphatiques, soit au niveau de "l'intersticiun" dans lequel baigne l'origine des vaisseaux.

Il est cependant possible d'obtenir une imprégnation du réseau à contre-courant de l'écoulement normal de la lymphe, en provoquant, expérimentalement ou artificiellement, une hypertension, puis une stase qui dilate les vaisseaux, empêche la coaptation valvulaire et permet une circulation rétrograde. Ainsi, des affectations cancéreuses et tuberculeuses des ganglions provoquent une circulation en sens contraire.

Cette circulation est enfin soumise à de nombreuses influences périphériques, centrales et mécaniques, variables selon la topographie du territoire considéré.

- Influence des relais ganglionnaires.

Le relais ganglionnaire est un obstacle à la visualisation périphérique du réseau lymphatique, ou à celle d'organe tel que le poumon. Le ganglion fixe les colorants qui pénètrent dans la lumière vasculo-ganglionnaire par athrophagocytose. Ce phénomène complexe comprend :

- l'arthrocytose ou encore colloïdopexie ou fixation vitale, concernant seulement les colloïdes à micelles fines et à charges électronégatives.
- la phagocytose intéressant les particules de taille plus volumineuse.

Ainsi, la fonction rético-histiocytaire du ganglion va constituer une barrière temporaire au passage de la substance colorée, qui s'accumule jusqu'au "blocage" de cette fonction. Le colorant, alors, ne pouvant plus être retenu, dépasse le ganglion.

B - Techniques d'exploitation adaptées aux différents buts recherchés.

Ces techniques ont permis, d'une part, d'étudier le réseau lymphatique dermique et d'en comparer la richesse avec celui du tissu conjonctif lâche sous-cutané et, d'autre part, de contrôler certains caractères du réseau pulmonaire et de sa circulation lymphatique et surtout, de préciser le mode de pénétration lymphatique par voie aérogène.

- Réseau lymphatique dermique.

L'exploration est menée en deux temps. En premier lieu on visualise les vaisseaux importants du réseau dermique et hypodermique d'une région déterminée jusqu'au ganglion satellite. Puis, par une technique beaucoup plus fine et délicate, la composition et la structure de ce réseau dans l'épaisseur même du derme est mise en évidence.

Le colorant utilisé est le bleu de Méthyle en solution saturée dans du sérum glucosé isotonique.

Dans le premier temps, les inoculations se pratiquent rigoureusement dans le derme de la région à étudier (côte - mufle - oreille - membre-queue) à l'aide d'aiguilles intradermiques fines de 5 millimètres de long sur $4/10^{\circ}$ de millimètre de diamètre. On injecte, en un seul point, 2 à $3/10^{\circ}$ de millilitre de colorant.

Dans un deuxième temps, pour la visualisation de la structure lymphatique intradermique, les inoculations sont faites très superficiellement sous l'épiderme, 2 à $3/100^{\text{ème}}$ de millilitre seulement sont injectés avec une seringue au $1/4$ de millilitre divisée au $25^{\text{ème}}$.

Les injections sont, en général, effectuées lentement pour éviter le plus possible les phénomènes de surpression trop importants, pouvant perturber l'intégrité des tissus.

Les observations sont faites 5, 10 ou 15 minutes après l'injection, soit sur l'animal sacrifié, par dissection immédiate des régions intéressées, soit par biopsie sur l'animal vivant, et fixation immédiate du fragment de derme prélevé dans du formol à 12 %, en vue des examens histologiques ultérieurs sur coupe à congélation.

- Réseau lymphatique du tissu conjonctif sous-cutané.

Lorsque l'injection de colorant est effectuée directement dans le conjonctif sous-cutané, à l'aide d'une aiguille hypodermique, une certaine quantité de colorant vient souiller le derme au point d'inoculation, ou, pendant l'injection, par remontée capillaire périphérique.

Pour pallier cet inconvénient et obtenir un dépôt de colorant uniquement dans le conjonctif sous-cutané ou sous-peaucier, on introduit sous la peau, vers le bas, par une étroite boutonnière, une sonde de 2 mm. de diamètre sur une longueur de 20 centimètres environ qui est maintenue en place pendant toute la durée de l'expérience.

A l'aide de cette sonde, on injecte cette fois 5 à 8/10ème de millilitre de colorant (3 à 5/10ème étant retenus dans le canal de la sonde).

Pour comparer simultanément l'irrigation lymphatique dermique et l'irrigation sous-cutanée, les injections sont effectuées, sur le même animal, en deux points du corps rigoureusement symétriques, généralement dans la région des côtes.

Réseau lymphatique pulmonaire.

L'investigation complète du réseau pulmonaire nécessite trois variétés d'inoculation : deux sur l'animal vivant, la troisième directement sur le poumon d'un animal, immédiatement après la sacrifice.

En premier lieu, des inoculations intratrachéales de 10ml de solution de colorant en sérum glucosé isotonique sont pratiquées sur l'animal en position couchée, dont la tête a été surélevée.

Sur d'autres animaux, le colorant est injecté directement en différents points du poumon, à travers la paroi costale, sur l'animal debout, à l'aide d'une aiguille longue et fine (120 mm. 15/10ème).

Les animaux sont abattus après un laps de temps variable, allant de 15 minutes à plusieurs heures. La cage thoracique est immédiatement ouverte. Des fragments de parenchyme sont prélevés aux différents points des zones de diffusion du colorant et fixés en formol à 12 %.

Enfin, le colorant est injecté, à l'aide d'aiguilles très fines (4/10ème) dans les espaces lymphatiques interlobulaires des poumons d'animaux sacrifiés quelques instants auparavant; Après diffusion du colorant, des fragments minces sont prélevés et fixés en formol, renouvelé fréquemment au cours des premiers stades de la fixation, pour éviter une surimpression des surfaces de section.

Des coupes histologiques sont faites, d'autre part, selon la méthode classique à la paraffine, et, d'autre part, par congélation de fragments inclus en gélatine.

Le bleu de Méthyle est très visible sur les coupes colorées au carmin aluné. L'emploi du contraste de phases permet de noter les relations du colorant et des diverses structures pulmonaires.

C - Résultats.

- Réseau dermique.

L'inoculation de 3/10ème de ml, de colorant dans l'épaisseur du derme provoque, au point d'inoculation, une imprégnation totale des tissus, formant une tâche très colorée de 1 à 3 centimètres de diamètre environ. Sur son pourtour, on constate d'abord une zone étroite à coloration dégradée, correspondant à la diffusion lacunaire, puis, une zone irrégulière, ramifiée, aranéiforme, due à la visualisation du réseau dermique et hypodermique au-delà des zones d'imprégnation et de diffusion. Des canaux lymphatiques verticillés, anastomosés entre eux, dont les valvules sont visualisées par la substance traceuse, partent de cette région, puis se réunissent en un, deux, parfois trois, gros vaisseaux de diamètre plus fort. Ces derniers cheminent à la limite du derme et de l'hypoderme, et rejoignent le, ou les, ganglions satellites dont le hile est déjà fortement imprégné de colorant.

Le drainage commence, en effet, instantanément, et quelques minutes seulement après l'injection du colorant, sa présence peut être observée au niveau du ganglion.

L'inoculation de 3/100ème de ml ne donne qu'une imprégnation de faible étendue. Rapidement, le colorant est résorbé par le réseau intradermique qui est ainsi visualisé. A l'examen histologique, on constate l'existence d'un réseau superficiel papillaire, constitué de petites et de moyennes fentes lymphatiques, se continuant, à la limite inférieure

... / ...

des papilles dermiques par des canalicules nettement déterminés, qui traversent les papilles, puis tendiniformes pour venir

des papilles dermiques par des canalicules nettement déterminés, qui traversent obliquement le derme planiforme, puis tendiniforme pour venir former finalement un réseau hypodermique de vaisseaux plus importants, eux-mêmes reliés au ganglion par de gros canaux collecteurs, cheminant entre le derme et le muscle peaucier.

Ainsi, le réseau lymphatique dermique des bovidés nous apparaît complexe et riche, Il assure un drainage immédiat, rapide, et certainement important, des substances lymphotropes introduites dans l'intersticiu.

Sa densité n'est toutefois pas uniforme et varie sensiblement d'un territoire à l'autre. Il est particulièrement riche en extrémité, membres, queue, tête (mufle) et surtout oreille.

- Réseau du tissu conjonctif sous-cutané.

Lorsque l'injection est effectuée rigoureusement dans le tissu conjonctif sous-cutané ou sous-peaucier, et qu'aucune diffusion n'a pu avoir lieu dans l'hypoderme, une tâche très contrastée, ronde assez régulière, de 5cm de diamètre environ apparaît. Une zone de diffusion lacunaire périphérique à coloration dégradée la borde, mais aucun réseau ni aucun drainage n'est constaté, même après quinze minutes.

L'irrigation du conjonctif lâche sous-cutané de la région costale est donc inexistante ou peu importante chez les bovins, exempts évidemment, de lésions anciennes ou récentes ayant pu perturber l'intégrité du réseau lymphatique de cette région.

Lorsqu'on compare, sur le même animal, les lymphatiques dermiques et ceux du conjonctif lâche de la même région (côte) la diffé-

rance de densité des deux irrigations est très démonstrative.

Réseau pulmonaire.

Seules ont été examinées les particularités caractéristiques du poumon des bovidés qui, à notre avis, conditionnent en majeure partie, la pathogénie de la péripneumonie.

Les parois interlobaires et interlobulaires sont particulièrement développées et donnent au poumon du boeuf cet aspect particulier que l'on retrouve aussi chez le porc.

Ces parois extrêmement lâches et dilatables, jouent pour ainsi dire le rôle d'une plèvre lobaire (POLICARD) . Elles constituent principalement par des espaces lymphatiques à disposition "lamelleuse", délimités d'une façon imparfaite par un endothélium mince et fragile et soutenus par un conjonctif lâche, riche en substance fondamentale et assez pauvrement vascularisé. Dans ces espaces interlobulaires, on rencontre les canalicules bien délimités, dont les deux extrémités s'ouvrent en entonnoirs reliant deux parties d'un même espace ou deux espaces voisins.

En région sous-pleurale, les canaux sont mieux définis et forment un réseau sous-pleural en communication avec les lymphatiques de la plèvre viscérale.

Au niveau du pédicule du lobule, formé des vaisseaux sanguins et de la bronche lobulaire, ces espaces se continuent par de véritables canaux à paroi propre nettement délimitée, qui accompagnent l'arbre bronchio-vasculaire jusqu'au hile du poumon. Ils sont, à ce niveau, également en communication avec les gaines lymphatiques périsvasculaires,

et péribronchiques qui entourent les vaisseaux et les bronches et leur concèdent une certaine mobilité. Leur constitution lâche et lamelleuse et leurs limites incertaines en font les homologues des espaces interlobulaires.

Il faut noter, enfin, un réseau lymphatique intralobulaire qui vient, à la sortie du lobule, en communication avec les espaces interlobulaires et les gaines périvasculaires. Ce réseau débute par des fentes lymphatiques, au niveau de l'intersticium conjonctif péribronchio-alvéolaire, entourant la zone reliant l'alvéole et la bronchiole de transition.

De plus, on rencontre, particulièrement chez le bœuf, de nombreuses formations lymphoïdes justabronchiques et de véritables petits ganglions, situés entre la bronche et l'artère. Il ne semble pas, cependant, que la totalité de la lymphe circulante doive passer obligatoirement par ces relais lymphatiques.

- Circulation lymphatique pulmonaire.

L'origine de la lymphe pulmonaire a fait l'objet de nombreuses hypothèses dont les modernes nous ont permis de tirer des déductions valables de nos observations.

Lorsqu'on injecte le colorant, en solution, dans la trachée, trente minutes après, on le retrouve, sous forme particulière, le long des conduits aérologènes et dans les alvéoles où il paraît s'accumuler au niveau de la saillie que forme le "bourrelet alvéolaire" au point de jonction des cellules alvéolaires et bronchiolaires. Quelques rares cellules alvéolaires renferment, à ce niveau, des grains de bleu de méthyle. D'autre part, le colorant sous forme soluble, cette fois, se

retrouve également en petites traînées réunies les unes aux autres dans l'intersticiu m péribronchio-alvéolaire correspondant aux fentes lymphatiques. On ne rencontre jamais de colorant dans la paroi alvéolaire en dehors de cette localisation. Puis le colorant s'observe dans les lymphatiques péribronchioliques intra-lobulaires, et, enfin, un peu plus tard, dans les gaines et les espaces lymphatiques extralobulaires.

Ainsi, chez le boeuf, une substance lymphotrope, déposée dans l'alvéole pulmonaire, atteint les fentes lymphatiques de l'intersticiu m péribronchio-alvéolaire par résorption au niveau de la zone de transition bronchio-alvéolaire (juste en avant du "bourrelet alvéolaire"). Puis elle gagne les vaisseaux lymphatiques péribronchio(vasculaires par les capillaires lymphatiques intralobulaires qui longent la bronchiole. A la sortie du lobule, cette substance qui suit le cours de la lymphe, diffuse, cependant dans la gaine péribronchio-vasculaire et les espaces interlobulaires.

Ces points sont particulièrement importants dans la pathogénie de la péripneumonie bovine, dont ils conditionnent, en partie tout au moins, le développement.

II - MISE EN EVIDENCE ET ETUDE DE LA MIGRATION

LYMPHATIQUE DE M. MYCOIDES.

A - Technique.

Cette étude a fait l'objet d'une note en juin 1960, de l'Académie des Sciences. (+)

.../...

(+) ORUE(J) MEMERY (G.) THIERY(G) Lymphotropisme et migration de M. mycoïdes agent de la péripneumonie contagieuse bovine dans les lymphatiques périphériques. C.R. Acad. Sci. 1960 250 4070. 4072

Dans une première série d'expériences, on s'est attaché à montrer que la migration de M. mycoides, à partir d'un territoire cutané, s'effectue par les vaisseaux lymphatiques, et que ce micro-organisme se comporte d'une manière identique à un colorant électro-négatif, et par conséquent, qu'il est spécifiquement lymphotrope.

Ce caractère a été mis en évidence par une technique simple.

- les animaux qui ont servi à ces expériences, sont les taurins (Bos taurus) de 18 à 24 mois, non immunisés, provenant de régions indemnes de maladies, théoriquement réceptifs, et à sérologie négative (agglutination et déviation du complément).

- la souche de M. mycoides utilisée est la souche T₃, adaptée à l'oeuf embryonné, repiquée et cultivée sur bouillon-cœur-sérum. Elle permet d'obtenir une culture rapide et abondante, et sa virulence encore satisfaisante pour nos bovins d'expérience, est suffisante pour provoquer par voie sous-cutanée, des réactions de WILLEMS pathognomoniques.

La technique comporte quatre temps :

Injection virulente. Elle consiste à inoculer rigoureusement dans le derme, 4 à 5/10ème de ml d'une culture de 72 heures, en arrière de l'épaule, au niveau de la 9ème côte environ (et non de la 7ème, comme il a été imprimé par erreur précédemment).

- Biopsie ganglionnaire. 15 à 20 minutes après l'inoculation l'exérèse du ganglion précural satellite est pratiquée selon les règles d'aseptie chirurgicale, très rapidement, sans délabrement important. De la pénicilline est injectée dans la plaie opératoire pour prévenir toute complication éventuelle, le ganglion est recueilli dans un bécier

stérile.

- Broyage et ensemencement. Après avoir été débarrassé de son conjonctif le ganglion est broyé stérilement au mixer, en présence de bouillon et de pénicilline, puis ensemencé sur bouillon-cœur-sérum et sur milieu ordinaire. Le broyat est conservé au réfrigérateur, à + 4°, pendant 24 heures.
- Inoculation de contrôle. La partie liquide du broyat est inoculée à deux bovins témoins, réceptifs, de part et d'autre de la région costale, à raison de 3ml en injection sous-cutanée.

B - Résultats.

On constate,

- En bouillon-cœur-sérum, ensemencé à partir du ganglion entre la 72ème et 96ème heure, une culture caractéristique, première preuve de la présence du micro-organisme dans le ganglion précural prélevé. Cette culture est contrôlée par examen microscopique au contraste de phase, et par repiquage en milieu ordinaire et en milieu au sérum.

- Sur l'animal opéré, entre le 6ème et le 10ème jour, le développement d'une réaction de Willems classique au niveau de la plaie opératoire. Cette réaction est généralement précédée par l'apparition d'un oedème non spécifique, consécutif à l'accumulation de la lymphe drainée par les lymphatiques afférents, et qui, en l'absence du ganglion, est déversée dans le conjonctif périganglionnaire. Au point d'inoculation, aucune modification ne se manifeste, si ce n'est, parfois, une petite

escarre sur certains animaux à pelage clair et à peau très épaisse.

- Sur les animaux témoins inoculés le développement d'une réaction caractéristique, aux deux points d'inoculation, entre le 8ème et le 10ème jour ; deuxième preuve de la présence du micro-organisme dans l'inoculum ganglionnaire.

L'injection d'un broyat de ganglion normal de bovin, traité identiquement ne provoque aucune réaction, sauf un très léger oedème fugace vers la 24ème heure.

C - Discussion.

La présence de M. mycoides dans le ganglion précural, 15 à 20 minutes après l'injection intradermique est ainsi révélée par les cultures "in vitro" et par les inoculations à des bovins réceptifs.

Ce micro-organisme se comporte donc exactement comme le bleu de méthyle que nous avons utilisé dans l'exploration lymphatique.

Sa résorption et son drainage s'effectuent macroscopiquement, suivant le même mode. Ainsi, comme le bleu de méthyle, la culture de M. mycoides se révèle essentiellement lymphotrope, mais il n'est pas possible d'affirmer que la résorption au niveau des fentes et des capillaires lymphatiques procède du même mécanisme intime, il n'en demeure pas moins que le résultat physiologique est identique.

Cette résorption semble sinon totale, du moins suffisante pour que le pouvoir pathogène du micro-organisme ne puisse se manifester

"in-situ" . En effet, aucune lésion, au point d'inoculation n'est normalement constatée. Mais, si par adjonction d'un excipient irrésorbable, on supprime ou on diminue cette résorption, on fait apparaître, comme nous l'avons vu, dans les mêmes conditions, une réaction caractéristique ayant tendance à l'envahissement.

Un phénomène du même ordre, moins intense, se produit sur certains animaux à muqueuse dépigmentée, dont la peau particulièrement épaisse, permet une large diffusion lacunaire du micro-organisme injecté et, par suite, une moins bonne résorption lymphatique. On constate, alors, parfois, une formation d'une légère escharre consécutive à la culture "in-situ" de germes non résorbés susceptibles de manifester leur pouvoir pathogène.

En outre, il est constaté :

- le passage de M. mycoïdes dans les vaisseaux lymphatiques sans dommage ni pour les vaisseaux, ni pour les ganglions.
- l'impossibilité pour le germe, une fois canalisé, de sortir du système lymphatique.

Ainsi, après excrèse du ganglion satellite du lieu d'élection, la réaction de Willems ne se développe seulement qu'à l'extrémité des vaisseaux afférents sectionnés. M. mycoïdes libéré à ce niveau dans les espaces du conjonctif périganglionnaire, peut, dans ces conditions, manifester son pouvoir pathogène.

L'étude détaillée des lésions pulmonaires met en évidence un processus pathologique analogue.

A notre avis, dans le réseau lymphatique pulmonaire, le pouvoir pathogène du micro-organisme ne se manifeste qu'à la faveur de rupture mécanique de l'endothélium provoquée par la turgescence, qui lui permet d'atteindre le tissu conjonctif de soutien.

L'observation de deux accidents de vaccination qui ont été reproduits expérimentalement par la suite, apporte un nouvel argument à cette conception.

Après vaccination intradermique auriculaire avec un ovo-vaccin très concentré, un nombre important d'animaux présentent vers le 15ème jour, une adénite réactionnelle préparotidienne normale, sans la moindre atteinte du tissu conjonctif périganglionnaire.

Cependant, une réaction extensive de type Willemsien intéressant l'auge puis la face, et la gouttière jugulaire, apparaît sur deux vaches dont l'une hors d'âge, quelques jours après l'adénite préparotidienne. Elle se développe loin du point d'inoculation sur le trajet des vaisseaux lymphatiques portant les traces d'un traumatisme extérieur, et révèle ainsi une rupture vasculaire lymphatique traumatique, origine d'une extravasation locale de lymphé virulente.

Ce phénomène est confirmé par sa reproduction expérimentale. Sur l'animal inoculé présentant une adénite pérépneumonique, on provoque un traumatisme (boutonnière au bistouri ou piqûre) soit sur le ganglion réactionnel, soit sur les vaisseaux afférents. Une réaction willemsienne classique se développe rapidement exactement à cet endroit.

En conclusion, trois faits principaux sont à résumer et à rapprocher des constatations histologiques précédentes.

- 1°/ - M. mycoïdes est essentiellement lymphotrope. A partir d'un organe ou d'un tissu riche en lymphatique, le derme par exemple, la résorption de ce micro-organisme débute dès son introduction et semble rapidement totale.
- 2°/ - M. mycoïdes essentiellement drainé par le réseau lymphatique ne peut manifester son pouvoir pathogène aussi longtemps qu'il reste canalisé par les vaisseaux et les ganglions. Son action sur les canaux lymphatiques est nulle. Dans les ganglions, comme cela a été mentionné, la présence de ce micro-organisme ne se signale que par une hyperplasie ou une surcharge adipeuse réticulaire, en l'absence de toute lésion tissulaire.
- 3°/ - La réaction willensienne caractéristique se développe chaque fois qu'une solution de continuité apparaît sur une partie quelconque du réseau (vaisseau ou ganglion) drainant une lymphe virulente.

Ces constatations, principalement d'ordre expérimental, concordent avec les résultats de l'histopathologie des lésions.

Enfin, avant d'aborder la pathogénie de la péripneumonie dans son ensemble, il est nécessaire d'insister sur une des particularités du pouvoir pathogène de M. mycoïdes.

III - MANIFESTATION DU POUVOIR PATHOGENE DE

M. MYCOIDES.

Dans la péripneumonie-maladie, le pouvoir pathogène

... //

de M. mycoïdes se manifeste principalement par une atteinte du poumon et secondairement par des lésions pleurales.

Les autres lésions qui ont été décrites, ne sont que des extensions de voisinage (péricardie, myosite intercostale et pectorale etc...).

Au contraire, les inoculations parentérales quelque soit leur lieu d'élection, provoquent une réaction de type willensien, témoin du pouvoir pathogène de l'agent causal. La diversité des aspects macroscopiques varie avec l'anatomo-physiologie de la région, de l'organe ou de la cavité choisie.

Deux exceptions importantes cependant :

- l'inoculation intralymphatique.
- l'inoculation intravasculaire.

L'inoculation rigoureuse dans le système lymphatique n'est suivie, comme nous l'avons vu, d'aucun phénomène pathologique grave et caractéristique. Avec des précautions identiques et appropriées, il en est de même par inoculations intraveineuses ou intra-artérielles.

En conséquence, on peut affirmer qu'en l'absence de toute lésion, conjonctive ou parenchymateuse, la présence du micro-organisme de la péripneumonie dans le système circulatoire sanguin ou lymphatique, ne se signale par aucune lésion macroscopique importante et spécifique.

Ces particularités du pouvoir pathogène à manifestations

locales attirent très tôt l'attention des auteurs, et encore récemment PROVOST et coll. (+) sont amenés à supposer l'existence d'une toxine nécrosante qu'ils n'ont, cependant, jamais encore pu isoler.

Si l'histopathologie permet d'en confirmer l'existence, elle ne donne aucune indication sur son origine, et laisse même planer un doute sur sa véritable nature : elle ne saurait, dans l'état actuel de nos connaissances, être définie comme une endo ou une exotoxine microbienne élaborée par M. mycoides.

Si elle est d'origine microbienne, il faut admettre qu'elle ne peut manifester son activité que dans certaines conditions ou qu'elle ne peut être élaborée qu'au sein de certains tissus. En effet, les inoculations intra-vasculaires (vaisseaux lymphatiques ou sanguins) ou intra-ganglionnaires n'entraînent aucune lésion spécifique (nécrose) malgré une multiplication du germe "in vivo" révélé par la turgescence ganglionnaire et vasculaire et la virulence de la lymphe.

Mais ne serait-elle pas, simplement, une substance métabolique, apparaissant après un certain temps, au sein du tissu conjonctif lieu de prolifération du micro-organisme ? Elle aurait alors pour origine la cytolysse histiocytaire ou la dégradation de la substance fondamentale. Ceci expliquerait l'apparition tardive de lésions spécifiques ganglionnaires, ainsi que l'extension active de la nécrose une fois installée, et, seulement, lorsque la lymphe afférente provient de lésions tissulaires péripneumoniques.

... / ...

(+) PROVOST (A) VILLEMET (J.M.) et QUEVAL (R) - Rev. El. Méd. Vét. Pays Trop. 1953 XII 381

CONSEQUENCES SUR LA PATHOGENIE ET L'IMMUNOGENESE
DE LA PERIPNEUMONIE.

Les résultats des études précédentes sur la migration essentiellement lymphatique de Mycoplasma mycoides, sur le caractère lymphotrope de ce micro-organisme et la mise en évidence de la voie de pénétration dans le réseau lymphatique pulmonaire d'une substance traceuse électro-négative par voie aérogène, autorisent à formuler un certain nombre d'hypothèses sur la pathogénie et l'immunogénèse de la péripleumonie. Ces hypothèses sont, d'une part, en parfaite concordance avec les données histopathologiques (+), et, d'autre part, elles sont corroborées par les particularités anatomo-physiologiques du poumon des bovidés.

I - CONSEQUENCES PATHOGENIQUES.

La voie d'infection principale qu'emprunte le germe de la péripleumonie semble, à priori, être la voie respiratoire. De nombreux échecs ou succès très partiels ont cependant suivi les premiers essais d'infection expérimentale par cette voie. Il a fallu attendre l'utilisation de fins brouillards de culture virulente de M. mycoides pour obtenir des résultats probants. Cette question ne sera ni approfondie

... / ...

(+) L'étude histopathologique de la péripleumonie, effectuée en commun avec le service d'Histopathologie, est décrite dans le rapport de ce service.

ni discutée ici. Cependant, à notre avis, la voie aérogène, qui ne constitue peut-être pas la seule porte d'entrée de l'agent causal, n'en demeure pas moins la voie principale d'infection. D'autre part, la complexité du tractus broncho-pulmonaire ne permet pas, à priori, de situer exactement le point de pénétration du germe.

Les résultats heureux, obtenus par l'utilisation de cultures "brumatisées", comparés aux échecs résultant d'injections intratrachéales, suffisent à démontrer, déjà, qu'il est nécessaire que les particules inhalées soient suffisamment fines pour atteindre l'extrémité des canalicules bronchioliques, voire même l'alvéole pulmonaire.

Or, M. mycoides en culture ou dans la lymphe virulente se comporte, nous l'avons vu, comme une substance lymphotrope au niveau du derme et du conjonctif ; on peut logiquement penser qu'il en est de même au niveau du poumon où le processus du passage du colorant a été étudié en détail.

Ainsi, le micro-organisme, supporté par les particules suffisamment fines parvenu dans la lumière alvéolaire, est absorbé sur le film liquide tapissant la paroi et s'écoulant vers le canal et la bronchiole de transition. Le passage vers l'intersticiun péribronchio-alvéolaire, point de départ du réseau lymphatique, s'effectue au niveau de la saillie formée par le "bourrelet alvéolaire", au point de jonction des cellules alvéolaires et bronchiolaires. Le micro-organisme atteindrait ainsi directement le réseau lymphatique dans lequel il serait ensuite canalisé.

Ce passage se fait-il sans lésion, ou sans modification cellulaire ou tissulaire locale ? Il semble qu'il en soit ainsi généralement. Cependant on peut rencontrer des modifications alvéolaires

très précoces et peut-être primaires. Il s'agit d'une réaction catarrhale accompagnée d'une infiltration cellulaire de lymphocytes, de cellules alvéolaires mobilisées, puis de polynucléaires, qui pourraient signer le passage microbien.

Après sa pénétration dans le réseau lymphatique, le devenir du germe dans l'organisme est difficile à suivre au niveau du poumon.

Dans le derme, M. mycoides drainé par les lymphatiques, est bloqué au niveau du ganglion satellite. Et ce blocage s'accompagne, parfois, d'une adénite plus ou moins volumineuse provoquant, à son tour, une stase des canaux afférents.

Le franchissement du ganglion semble être en rapport avec la virulence du germe. Il se multiplie et peut, dans certains cas, après avoir saturé le ganglion et surmonté ses possibilités de fixation, atteindre le relais suivant ou la circulation générale, et donner une bactériémie. Cette dernière mise en évidence aisément par hémoculture, est cependant relativement tardive et toujours postérieure à une affection naturelle ou expérimentale évolutive.

Cette pénétration ne relève certainement pas entièrement du même processus, mais elle est néanmoins très bien visualisée par le passage des colorants lymphotropes. Il a été ainsi constaté que le réseau lymphatique pulmonaire ne peut être atteint par une autre voie que la voie alvéolo-bronchiolaire que nous avons décrite. Du poumon, protégé par une barrière ganglionnaire difficilement franchissable, ne partent, en effet, que des vaisseaux afférents. Cette barrière formée de plusieurs relais, rend impossible, en l'absence de lésion des ganglions, toute intrusion lymphatique provenant de la périphérie.

Un certain nombre d'expériences nous ont montré l'impossibilité de l'atteinte du poumon par voie lymphatique périphérique. M. mycoïdes, comme les colorants lymphotropes que nous avons utilisés, a toujours été bloqué au niveau des premiers relais ganglionnaires et n'a jamais pu être isolé du tractus respiratoire.

Il semble donc bien improbable que l'infection d'un animal réceptif puisse être uniquement consécutive à des inoculations expérimentales ou vaccinales (comme certains l'ont prétendu) ou à la transmission par des insectes ou des acariens hématophages.

Pour les mêmes raisons, la voie amygdalienne qui a été aussi expérimentée (+), ne permet pas davantage au micro-organisme d'atteindre le réseau pulmonaire par la voie lymphatique. En effet, comme l'ont déjà montré, chez le chien, BINET et coll., pour infecter le poumon par cette voie, un germe doit obligatoirement emprunter, à un certain moment, la circulation sanguine.

La bactériémie, en l'absence de lésions capillaires ou de solutions de continuité des parois endothéliales, ne semble pas pouvoir entraîner une infestation des lymphatiques pulmonaires, comme des expériences en cours tendent à le démontrer. Ainsi, pour obtenir, par voie sanguine, des lésions de type péripneumonique, qui ont d'ailleurs un bien lointain rapport avec la maladie naturelle, il s'avère indispensable de provoquer des embolies capillaires au niveau du poumon, avec des fragments de gélose, par exemple.

La turgescence et la stase consécutives au blocage du germe par une formation lymphoïde pulmonaire, vont être à l'origine du développement ultérieur de la maladie, dont les particularités sont fonction des caractéristiques anatomo-physiologiques du poumon des bovidés.

... / ...

(+) Travaux non publiés.

Le ralentissement de l'écoulement de la lymphe, puis la stase réelle, dans les canaux afférents, peuvent s'aggraver, dans une zone très limitée par les réactions successives d'autres follicules lymphoïdes justabronchiques, très nombreux chez les bovins. Cette stase est cependant suffisante pour amorcer le processus pathologique. Elle s'établit d'autant plus facilement que les espaces et les gaines lymphatiques pulmonaires sont particulièrement lâches et extensibles. Elle entraîne une dissémination du germe dans les lymphatiques environnant, grâce aux connexions nombreuses existant entre les différents réseaux (périlobulaire, intralobulaire, péribronchio-vasculaire et sous-pleural). Le germe, drainé vers d'autres formations lymphoïdes provoque autant de blocages et, peu à peu, la stase partielle, très localisée en son début, devient totale dans un lobe ou un sublobe pulmonaire.

A ce stade d'évolution, aucune lésion caractéristique n'est encore décelable : le réseau périlobulaire est turgescent, très dilaté, les parois lymphatiques sont, encore, transparentes. Ensuite, rapidement, la turgescence provoque des ruptures de la paroi endothéliale lymphatique, particulièrement mince et fragile. La lymphe virulente s'infiltre alors dans le conjonctif péri-lymphatique de soutien et la lésion élémentaire péripneumonique peut se développer et envahir ensuite, peu à peu, les espaces lymphatiques.

Les données fournies par l'histopathologie, d'une part, et la physiopathologie, d'autre part, sont entièrement concordantes et ce phénomène pathogénique suffit à expliquer la localisation pulmonaire exclusive des lésions de l'affection naturelle. Toutes les conditions nécessaires à l'extériorisation de la maladie se trouvent, en effet, réunies dans le poumon, à l'exclusion de tout autre organe. Il est probable que le germe emprunte d'autres voies de pénétration. Mais l'absence d'une ou plusieurs de ces conditions ne lui permet pas

de déclencher une affection clinique, et ces processus d'infection atypiques pourraient être à l'origine des cas d'immunité naturelle (en réalité, naturellement acquise) et assez fréquente dans un effectif sain.

Réunies au niveau du poumon, les conditions requises et déterminantes de la péripneumonie-maladie, sont de trois ordres :

1°/ La voie d'infection :

Le poumon, comme nous l'avons vu, est l'organe que le micro-organisme atteint le plus fréquemment. Il constitue la voie d'infection naturelle classique.

2°/ La dissémination et l'importance des formations lymphoïdes :

La multiplicité des ganglions lymphatiques pulmonaires des petits ganglions bronchio-vasculaires et des formations lymphoïdes juxtabronchiques, particulièrement développées chez les bovins, provoquent par blocage des phénomènes de stase lymphatique qui, bien qu'incomplète au début et de peu d'étendue, suffit à amorcer néanmoins le processus pathologique.

3°/ La topographie et la structure des réseaux lymphatiques :

La topographie des réseaux lymphatiques pulmonaires et leurs rapports font du poumon du boeuf un organe dont la vascularisation lymphatique est considérable. Chaque lobe et lobule est, en réalité, enfermé dans un sac lymphatique en communication directe avec le réseau intralobulaire et avec un réseau général péribronchio-vasculaire. La structure de ces espaces et de ces gaines lymphatiques est carac-

térisé par leur laxité particulière qui favorise une dilatation et une turgescence considérables, par stase de lymphes virulents.

Cette dilatation entraîne obligatoirement la rupture des fragiles parois endothéliales de ces espaces, permettant à la lymphe virulente d'atteindre le conjonctif périlymphatique.

Ce processus pathogénique qui, pour la clarté de l'exposé, a été schématisé et dépouillé de toutes les influences d'ordre anatomique et physiologique, racial et individuel, microbien et épidémiologique, peut paraître un peu simple et rigoureux. Mais si, dans la réalité, il est plus complexe, il n'en demeure pas moins que le processus intime est toujours le même.

A ce sujet, il semble indispensable de rappeler ici un phénomène, désigné par nous "Réaction seconde", et qui est étudié depuis plusieurs années en raison de l'importance pathogénique que nous lui attribuons.

C'est ainsi qu'après inoculation d'une souche peu virulente ou de lymphe très atténuée, à des bovins réceptifs, aucune réaction classique n'est constatée parfois au point d'inoculation. Mais, après une inoculation d'épreuve, effectuée un mois plus tard, en un point différent du premier lieu d'élection, on voit apparaître à l'endroit de la première injection, sur certains de ces animaux, une réaction Willemsienne précoce et d'emblée rapidement évolutive.

Tout se passe comme si la deuxième inoculation exacerbe subitement la virulence de la première souche restée en sommeil

dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Ce déclenchement ou cette "réactivation" est obtenu avec d'autres germes que celui de la péripneumonie. Il a été observé une fois avec une *Pasteurella* pathogène et peut être provoqué par l'injection de vaccin anticharbonneux.

Au niveau du ganglion, le même phénomène peut se produire. Un animal, non réagissant et non immunisé, après une première inoculation intradermique auriculaire vaccinale ou virulente, peut présenter une hypertrophie ganglionnaire parotidienne, peu de temps après une nouvelle inoculation d'épreuve, effectuée sur l'autre oreille.

Cette réaction expérimentale pourrait se manifester en d'autres circonstances et déterminer l'apparition surprenante et explosive de la péripneumonie-maladie après vaccination d'animaux n'ayant extériorisé, auparavant, aucun padome pathologique suspect, bien que vraisemblablement ils recèlent le micro-organisme dans leur ganglion.

Ces accidents observés depuis longtemps au Sénégal, signalés récemment au Laboratoire de FANKHA (Tchad), ont fait l'objet d'observations particulières en Australie. Ils ne doivent pas être confondus avec l'aggravation de la maladie qui suit la vaccination d'animaux en incubation.

M. agyoides ayant atteint les lymphatiques pulmonaires, ne provoque pas toujours une adénite réactionnelle, et par suite l'affection. Sans engendrer l'immunité, il demeure "cryptique" dans le ganglion. Cette localisation correspond certainement aux foyers ganglionnaires de porteurs sains des auteurs australiens. Cependant, malgré

la présence du germe, le terme de foyer est, dans ce cas, impropre, car il implique, plus ou moins, la notion de lésion, en fait inexistante ici. Ainsi, aucun phénomène morbide ne se développe, si ce n'est après une nouvelle intrusion virulente qui déclenchera la "réactivation" de ces micro-organismes "cryptiques".

S'il existe, comme le supposent et tentent de le démontrer certains auteurs, des insectes ou des acariens vecteurs, leur intervention, à elle seule, ne peut provoquer la péripneumonie. A notre avis, elle pourrait seulement jouer le rôle d'inoculation déchaînant d'une "réaction seconde" au niveau du poumon : point de départ du processus pathologique.

Un phénomène analogue s'observe parfois au cours des immunisations avec un vaccin vivant (vaccin-culture, ovo-vaccin). L'inoculation vaccinale joue un rôle identique et provoque l'apparition de la maladie sur un ou plusieurs animaux d'un troupeau, apparemment non infectés ou non contaminés, mais probablement "porteurs de germes cryptiques".

Ce phénomène serait spécifique et en rapport direct avec les caractères pathogéniques particuliers de la péripneumonie.

II - CONSEQUENCES IMMUNOLOGIQUES DU LYMPHOTROPISME

DE MYCOPLASMA MYCOIDES

Le lymphotropisme du micro-organisme de la péripneumonie constitue un phénomène particulièrement intéressant dans l'établissement de l'immunité. Le germe tend, en effet, à atteindre toujours le

système lympho-ganglionnaire, avec plus ou moins de facilité et de rapidité selon la région, l'organe ou le tissu par lequel il a naturellement pénétré, ou au niveau duquel il a été expérimentalement introduit.

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'écueil en matière de vaccination antipéritumoneuse réside dans les conséquences pathologiques de l'inoculation parentérale de cultures virulentes ou même atténuées. Aussi, alors que les recherches sur l'immunisation auraient dû être orientées logiquement vers la mise au point de techniques assurant une apparition des anticorps meilleure et plus rapide, elles ont été longtemps détournées de ce but et axées nécessairement sur la prévention des réactions vaccinales trop souvent désastreuses.

Cette nécessité impérieuse nous amène, après de longues recherches, à la mise en évidence de l'innocuité relative de l'inoculation virulente intradermique, dans le mufle.

Par la suite, il est montré que l'innocuité de l'inoculation intradermique dans le mufle reconnaît pour causes essentielles, non les propriétés anatomo-physiologiques particulières de cette région, mais uniquement celles du derme en général. Ainsi, l'importance du réseau lymphatique dermique des bovins rendu plus accessible par l'épaisseur du derme, particulièrement développé au niveau du mufle, est contrôlée ensuite.

La mise en évidence de la résorption et du drainage du micro-organisme par le système lymphatique a confirmé les hypothèses émises, et un lieu d'élection offrant plus de sécurité, d'une utilisation et d'un abord plus faciles que le mufle est recherché. La face supéro-externe de l'oreille est expérimentée, avec succès, puis préconisée. Le réseau lymphatique dermique de cette région est, en effet,

d'une richesse considérable et cette technique vaccinale s'est révélée d'une solution très satisfaisante, dans les limites normales des variations biologiques.

- Le derme, lieu d'élection de l'inoculation vaccinale.

Le mécanisme exact de l'établissement de l'immunité dans cette affection est encore inconnu. Malgré l'apparition d'une protection souvent rapide, il est certain que cette immunité ne peut être mise sur le compte de "phénomènes d'interférence" de type classique. Le blocage ganglionnaire, dès le premier relais, est en opposition avec cette thèse. D'autre part, comme le signalent avec juste raison, PROVOST, VILLEMOT et QUEVAL, il est difficile de parler de phénomène d'interférence en l'absence de fixation cellulaire de l'agent causal.

On peut donc se demander si le système lympho-ganglionnaire contribue à l'élaboration des anticorps par la participation de tous ces éléments ou, seulement, par celle du ganglion satellite comme avec les antigènes microbiens solubles.

Le phénomène de blocage, même temporaire, du micro-organisme au niveau du premier relais ganglionnaire incite à admettre cette seconde hypothèse. Cette conception permet, en outre, d'expliquer l'efficacité particulière des inoculations vaccinales pratiquées dans le mufle et plus précisément dans son derme. Pour une même dose, elles donnent un taux d'immunisation bien supérieur à celui obtenu en d'autres lieux d'élection.

L'inoculation au niveau du mufle permet d'atteindre simultanément, comme nous l'avons déjà signalé, quatre ganglions (deux parotidiens et deux sous-maxillaires) qui constituent donc autant de

... / ...

centres d'élaboration d'anticorps. Or, cette possibilité est assez rare : généralement, un seul ganglion draine la lymphe d'une région.

centres d'élaboration d'anticorps. Or, cette possibilité est assez rare : généralement, un seul ganglion draine la lymphe d'une région. En opérant au niveau du mufle, en région sous-dermique, suivant la technique de PARCHA, sont obtenus, pour la même raison, des résultats particulièrement intéressants. La subculture, produite par la réaction qu'ils provoquent, sera en définitive drainée vers les mêmes ganglions.

Par l'inoculation intradermique auriculaire, on n'atteint directement que deux ganglions (un préparotidien et un préatloïdien) et très rarement trois (le rétro-pharyngien).

L'existence d'un certain drainage lymphatique par la voie sous-cutanée est évidente, mais comme le démontre l'injection de substances colorantes lymphotropes, la résorption est nettement plus lente et plus difficile que celle obtenue au niveau du derme. La pauvreté du tissu conjonctif sous-cutané en vaisseaux lymphatiques, associée à sa grande laxité, s'oppose à une résorption importante du micro-organisme qui, cultivant "in situ", provoque l'apparition d'une réaction de WILLIAMS classique.

La voie dermique permet donc une atteinte rapide et efficace des ganglions satellites, favorable à l'établissement d'une immunité précoce. Elle présente, de plus, l'avantage déjà signalé, d'assurer une grande inocuité, principale conséquence de la résorption lymphatique.

En effet, le réseau lymphatique dense facilite un drainage rapide de l'inoculum, favorisé par la structure compacte du derme qui s'oppose à une diffusion lacunaire trop importante. Rapidement, il ne reste, dans le tissu interstitiel, qu'une quantité de micro-organismes négligeable et infra-pathogène.

Dose vaccinale.

Il est évident, d'après ce qui précède, que la dose sûrement vaccinale est essentiellement variable avec la méthode préconisée (quelque soit le vaccin-culture ou ovo-vaccin).

Par voie sous-cutanée, la dose vaccinale est en réalité la quantité minima de micro-organisme susceptible d'engendrer, sur l'animal réceptif une réaction même très discrète. Elle correspond donc plutôt à la dose minima réactionnelle. La nécessité de cette réaction a été reconnue dès les premières études sur l'immunogénèse.

Par cette voie, comme nous l'avons vu, seule une quantité très faible du vaccin inoculé parvient au ganglion. Le véritable rôle antigénique revient donc à la subculture locale, qui, même lors de très faible réaction, est largement suffisante pour provoquer l'établissement d'une immunité solide.

Cette dose réactionnelle est fonction de deux facteurs intrinsèques, la quantité de germes inoculés et la virulence de la souche, et, d'un facteur extrinsèque, la susceptibilité raciale et spécifique des bovins dont il convient de tenir compte.

Par voie intradermique, au contraire, on est plus près de la réalité lorsqu'on parle de dose vaccinale, malgré la subculture intra-lymphatique qui augmente certainement le pouvoir antigénique de la dose inoculée. Les micro-organismes injectés sont en effet récupérés en majorité par le système lympho-ganglionnaire et, par suite, jouent un rôle antigénique direct.

La quantité de germes constituant la dose vaccinale a, par conséquent, une plus grande importance que par voie sous-cutanée. Elle doit donc faire l'objet d'un contrôle précis, la virulence de la souche devenant un facteur secondaire en raison de l'innocuité reconnue de cette voie d'inoculation.

Cette dose vaccinale a déjà été définie et évaluée approximativement à 20.000 germes revivifiables. Une plus grande précision dans sa détermination se heurte au manque de critère valable dans l'appréciation de l'immunité.

La réponse sérologique est insuffisante et trop sujette à variations pour donner des résultats concordants.

L'inoculation virulente sous-cutanée, la plus communément utilisée, nous semble, après une pratique de nombreuses années, un test trop sévère. Les animaux qui ne présentent pas de réaction locale spécifique, sont certainement immunisés, mais ceux qui font une réaction bénigne et peu évolutive, bénéficient certainement aussi d'une immunité partielle suffisante pour prévenir toute affection naturelle.

Enfin, la méthode australienne, consistant à rechercher le germe dans les ganglions du poumon après inhalation, ne nous semble pas, à priori, d'après nos propres observations, devoir donner de résultats plus probants que les techniques précédentes.

- Adjuvant de l'immunité.

L'adjonction d'adjuvants irrésorbables, comme la gélose du "vaccin sec" de PRIESTLEY, entraîne une diminution ou même la

suppression de la résorption lymphatique du germe et favorise ainsi l'apparition d'une subculture "in situ", antigénique certes, mais malheureusement à l'origine de réactions locales trop souvent dangereusement évolutives.

Ce phénomène est particulièrement démonstratif au niveau du derme. C'est ainsi qu'une souche inoculée en culture pure ne donne aucune réaction. La même souche, enrobée dans de l'huile de vaseline, provoque l'apparition d'un oedème envahissant avec eschare nécrosante, aussi grave que si l'injection avait été effectuée par voie sous-cutanée. Cet adjuvant, en s'opposant à la résorption dermique lymphatique, a permis, malgré la densité du derme, une subculture locale qui, rapidement, a pu gagner les tissus avoisinants.

Ces résultats expliquent la réduction importante du nombre d'organismes nécessaires à l'établissement de l'immunité constatée par PRIESTLEY et DAFALIA. En fait, la gélose a joué davantage le rôle d'adjuvant de la réaction que le véritable adjuvant de l'immunogénèse : l'adjonction de gélose diminue en réalité, la "dose minima réactionnelle". L'échec de l'emploi de substances adjuvantes de ce type avec des souches avirulentes ne reconnaît pas d'autre cause.

On conçoit le danger que peut revêtir l'emploi des nombreux adjuvants préconisés par DAFALIA, surtout par inoculations intradermiques dont l'innocuité repose essentiellement sur la rapidité de la résorption du virus-vaccin.

Ce phénomène explique, à notre avis, les quelques réactions auriculaires atypiques que nous avons constatées, à la suite de vaccination intradermique, et qui ne se produisent jamais avec un vaccin-culture d'un même degré d'atténuation, ni même avec une souche virulente.

En effet, l'ovo-vaccin, composé d'oeuf total finement broyé et de supports de lyophilisation, se comporte partiellement comme un vaccin avec adjuvant.

Cependant, l'efficacité particulière de l'ovo-vaccin utilisé en intradermique, semble résulter davantage de son influence directe sur l'immunogénèse que d'une diminution de la rapidité de résorption de l'ovo-vaccin par rapport à celle du vaccin-culture préparé avec la même souche, T₃ par exemple. On peut se demander si le virus absorbé sur les globules lipo-proteïdiques de l'oeuf, ne se comporterait pas comme un antigène corpusculaire ou encore comme un antigène soluble avec adjuvant. La synthèse des anticorps ne se ferait plus par le ganglion satellite (antigène soluble), mais par l'ensemble des organes lymphoïdes (-antigène insoluble ou soluble avec adjuvant).

Ces hypothèses sur l'immunogénèse de la péripneumonie font l'objet de nouvelles recherches.