

## L'encéphalite de la maladie de Carré du chien, modèle expérimental pour la neuropathologie humaine

J.-C. GUILLON (\*) et P. RECLARD (\*\*)

Note présentée par M. A. VALLÉE

---

La maladie de Carré est connue pour la diversité des symptômes qu'elle détermine chez le chien. Parmi ceux-ci, les signes neurologiques sont assez fréquents et peuvent se manifester à différents stades de la maladie. C'est ainsi qu'on les rencontre au cours de la phase aiguë très peu de temps après l'apparition des premiers signes d'atteinte des muqueuses. Mais ils peuvent s'installer tardivement alors que les premiers symptômes ont rétrocedé ou bien encore apparaître d'emblée, sans prodromes, chez des chiens de tous âges. Ces formes apyrétiques d'évolution subaiguë ou chronique sévissent souvent en vagues épizootiques localisées dans le temps et dans l'espace, si bien que les praticiens les considèrent parfois comme des entités différentes de la maladie de Carré. Par les lésions qu'elles déterminent, elles se rapprochent d'une maladie humaine, la leuco-encéphalite subaiguë sclérosante (L. E. S. S.) dont le virus de la rougeole pourrait être le responsable.

### 1. — QUELQUES CARACTÈRES DE LA MALADIE DE CARRÉ CHEZ LE CHIEN

*Sur le plan de l'anatomie pathologique*, on peut classer ces encéphalites en deux groupes ayant leurs propres caractéristiques.

Les formes aiguës d'apparition rapide se caractérisent surtout par l'importance du nombre des corps d'inclusion intracytoplasmiques à la fois dans différents viscères et le système nerveux. A ce niveau, on les rencontre surtout dans les parois vasculaires et les cellules épendymaires. La réaction encéphalitique est très discrète ou absente.

Les formes chroniques ou d'apparition tardive se traduisent

---

(\*) Service de Microbiologie Animale. Institut Pasteur, 75 — Paris 15<sup>e</sup>.

(\*\*) Laboratoire de Virologie Animale. Institut Pasteur, 92 — Garches.

principalement par une atteinte de la substance blanche du cortex, du thalamus, de l'hypothalamus, du mésencéphale, du cervelet, du bulbe et des premiers segments de la moëlle épinière. Les lésions sont ici de type inflammatoire et dégénératif : inflammation périvasculaire, gliose diffuse ou en foyers disséminés s'accompagnant d'une démyélinisation plus ou moins accusée et d'images de neurophagie myélinique (cellules gliales à corps soudanophiles). Les corps d'inclusion ont totalement disparu des viscères et n'existent que dans le tissu nerveux. Ils y sont rares, très localisés et, le plus souvent, intranucléaires bien qu'on puisse rencontrer quelques corps d'inclusion intra-cytoplasmiques, surtout au début de la maladie.

*Sur le plan de la virologie*, les multiples essais d'isolement du virus que nous avons tenté chez des chiens sacrifiés à différents stades de cette maladie, ont été le plus souvent négatifs. Ces échecs peuvent être dus, soit à la présence d'anticorps dans les tissus soit à la disparition du virus au moment du prélèvement.

Nous avons pu, cependant, isoler un certain nombre de souches. Deux le furent de chiens adultes ; elles possédaient tous les caractères des souches dites « classiques » de la maladie de Carré. Une autre le fut à partir d'un chien âgé de 6 ans atteint d'une forme neurologique primitive. Cette souche dénommée Rex C 41 (RECLARD et GUILLON, 1967) possédait des propriétés biologiques particulières en faisant une souche atténuée exclusivement neurotrophe chez le chien. Les relations qui semblent exister entre la faible virulence de certaines souches et leur neurotropisme avaient déjà été soulignées, notamment par P. GORET et coll. en 1947 qui notaient que les symptômes qu'elles déterminent sont « relativement atypiques puisque la forme nerveuse de l'infection apparaît souvent et d'emblée ». Ces constatations confirment des faits d'observation cliniques et épidémiologiques à savoir que l'évolution lente de la maladie de Carré (ces formes sont quelquefois ralenties par une sérothérapie tardive) favorise l'apparition des formes nerveuses et que la fin des épizooties de chenils ou de visonières voit apparaître des formes purement nerveuses d'évolution lente, parfois spontanément curables.

## 2. — ESSAIS D'INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

La recherche du virus par immuno-fluorescence ou par isolement a montré qu'au cours de la maladie de Carré, celui-ci se retrouvait très tôt dans le névraxe, dès le 9<sup>e</sup> jour après l'infection par aérosol

que les malades aient ou non des symptômes nerveux (APPEL, 1969). A ce stade, il n'est pas possible de déceler d'anticorps dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien. Cet auteur a infecté par nébullisation 55 chiens dont 26 contractèrent la maladie et moururent entre le 15<sup>e</sup> et le 31<sup>e</sup> jour. Deux qui n'avaient extériorisé aucun symptôme d'une maladie aiguë furent sacrifiés, atteints de convulsions, le 41<sup>e</sup> et le 60<sup>e</sup> jour. La recherche des anticorps neutralisants pratiquée sur l'un d'eux, révéla un taux égal au 1/200. L'antigène viral, mis en évidence par immuno-fluorescence, était localisé aux neurones et à la substance blanche. Au contraire, chez les animaux sacrifiés en phase aiguë, le virus était présent dans toutes les cellules nerveuses, les vaisseaux et les méninges et il n'y avait pas d'anticorps décelables.

Nous avons suspecté le rôle des anticorps dirigés contre le virus infectant le tissu nerveux, au cours d'une observation clinique. Il s'agissait d'un chien berger Allemand de 18 mois atteint de forme catarrhale de la maladie de Carré qui fut traité tardivement par des doses massives et répétées de sérum hétérologue spécifique. Les symptômes aigus disparurent mais trois mois plus tard l'animal était atteint de troubles neurologiques avec amyotrophie qui décidèrent le propriétaire à le faire sacrifier au bout de 8 mois. Aucun examen ne fut pratiqué, l'autopsie ayant été refusée.

Il nous fut possible de reproduire ces symptômes chez deux chiens inoculés expérimentalement en les traitant, dès l'apparition des premiers symptômes, par des doses massives et répétées de sérum. L'un d'eux, fut sacrifié alors qu'il était atteint de cécité totale, de surdité, de paralysie généralisée avec amyotrophie sans perte de la conscience ni de l'appétit. Les lésions nerveuses siégeaient principalement dans le cervelet et la moelle cervico-dorsale sous forme de vastes foyers de démyélinisation avec gliose.

Ces observations et ces expériences préliminaires laissent supposer que l'apparition des formes nerveuses de la maladie peuvent être en relation d'une part avec des souches de virus de virulence atténuée, d'autre part avec un certain degré d'immunité de l'organisme.

### 3. — LA LEUCO-ENCÉPHALITE SUBAIGUË SCLÉROSANTE DE L'HOMME (\*)

Cette affection individualisée par Ludo Van BOGAERT en 1939 se rapproche par bien des points des formes neurologiques tardives

---

(\*) Nous remercions vivement M<sup>me</sup> le Docteur F. CATHALA des renseignements qu'elle a bien voulu nous fournir.

de la maladie de Carré (Van BOGAERT et INNES cités par INNES et SAUNDERS, 1962). C'est une maladie qui touche principalement les enfants entre 9 et 12 ans chez lesquels on retrouve des antécédents de rougeole. Son début est insidieux, apyrétique avec troubles neurologiques frustrés suivi d'une phase neurologique évidente avec troubles psychiques, troubles de la motilité dont des décharges cloniques et toniques, une épilepsie jacksonienne ou généralisée et un tracé caractéristique de l'électro-encéphalogramme évoluant vers une phase grabataire accompagnée de démence et d'un aspect végétatif, le malade paraissant décérébré. La cachexie qui est de règle, s'installe progressivement et la mort survient après une évolution moyenne de 5 à 11 mois mais qui peut atteindre 9 ans.

Les lésions sont celles d'une panencéphalite, la localisation à la substance blanche s'intensifiant au cours de l'évolution.

A l'histologie, on relève des destructions cellulaires neuronales et gliales, une inflammation périvasculaire, une réaction gliale nodulaire ou diffuse et des foyers de démyélinisation avec cellules à corps soudanophiles. On observe également des corps d'inclusion en nombre variable à la fois dans les noyaux et dans les cytoplasmes.

Les preuves de l'étiologie morbilleuse de cette encéphalite furent apportées à la fois par des travaux d'immunologie et par l'identification du virus. Les premiers mirent en évidence des taux élevés d'anticorps à la fois dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien des malades (CONNOLLY et coll., 1967). Le virus de la rougeole fut révélé dans les cellules nerveuses par des études en microscopie électronique (BOUTEILLE et coll., 1965) et à l'aide des techniques d'immuno-fluorescence. Son isolement fut plus difficile en raison de la présence d'anticorps dans le tissu nerveux. En cultivant les cellules gliales obtenues par ponction biopsique du cerveau, il fut cependant possible d'isoler des souches de virus (BAUBLIS et coll., 1968, PAYNE et coll., 1969, HOTA-BARBOSA et coll., 1969).

Actuellement, deux théories tentent d'expliquer les mécanismes pathogéniques qui donnent naissance à ce type d'encéphalite. Celle émise par BURNET (1968) lie l'apparition de la maladie à un conflit antigène-anticorps du type hypersensibilité (la rougeole est, en effet, une maladie éruptive), celle de KOPROWSKI et coll. (1970) fait intervenir, en plus du virus de la rougeole, un virus transformant du groupe Papova.

Mises à part les différences de fréquence dans une population déterminée (l'encéphalite humaine est très rare) bien des points rapprochent la L. E. S. S. de l'encéphalite de la maladie de Carré. La grande fréquence de cette dernière et la possibilité d'une expéri-

mentation animale en plus d'études cliniques et épizootiologiques qui restent à faire, devraient permettre d'élucider certains mécanismes pathogéniques de la maladie humaine (INNES, 1968) et d'autres syndromes neurologiques individualisés par leurs caractères anatomo-cliniques mais non encore rapportés à des causes précises.

#### 4. — CONCLUSION

Toutes ces observations corroborent celles beaucoup plus anciennes qui amenèrent LEVADITI et coll. à énoncer en 1928 le concept de *la neuro-infection mortelle autostérilisable* : « certaines névraxites dues à des ultravirus neurotropes... peuvent provoquer la mort de l'animal alors que le système nerveux a cessé d'être virulent, pratiquement parlant. Les altérations histopathologiques, traduisant une réaction de défense, réussissent à neutraliser le germe, à masquer sa présence dans le tissu lésé tout en provoquant des troubles morbides dont l'intensité est incompatible avec la vie » (LEVADITI, 1931). Avec P. LEPINE et M<sup>lle</sup> SCHOEN, il démontra que l'apparition de ces lésions est liée à un facteur « organisme » et à un facteur viral. En effet, dans l'infection herpétique expérimentale du lapin, il observe qu'au cours des passages par voie intracérébrale la virulence s'atténue et que les quelques animaux qui contractent une maladie ont des lésions chroniques « dues à la liquéfaction des éléments constitutifs de l'écorce cérébrale ». Ces observations rejoignent celles contemporaines de DA FANO et PERDRAU, qui constataient la présence de telles lésions lorsque les animaux avaient une *immunité partielle* ou étaient inoculés avec des virus ayant subi des *atténuations in vitro*.

Depuis une dizaine d'années, ces infections virales d'évolution lente ont suscité un regain d'intérêt. Pour WEBB et GORDON-SMITH (1966), les lésions observées au cours de certaines encéphalites seraient dues aux anticorps dirigés contre le virus qui persisterait dans le névraxe malgré l'immunité de l'organisme. *In vitro*, on sait qu'il est possible de maintenir une infection des cellules pendant de longues périodes dans un milieu contenant des anticorps (cf. la revue générale de WALKER). Mais dans ces conditions, les quantités d'anticorps restent fixes et il ne peut être tenu compte d'une stimulation continue, par les cellules chroniquement infectées, de la production d'immunoglobulines.

Nous souhaitons que la pathologie vétérinaire puisse aider à élucider les problèmes posés par les maladies infectieuses chroniques dont on connaît actuellement, chez l'animal, des exemples plein

d'intérêt pour la pathologie humaine comme la maladie du vison aléoutien ou la tremblante du mouton et, peut-être, les pneumopathies chroniques enzootiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- APPEL (M. J. G.). — *Am. J. Vet. Res.*, 1969, **30**, 1167.
- BAUBLIS (J. V.) et PAYNE (F. E.). — *Proc. So. Exp. Biol. Med.*, 1968, **129**, 593.
- BOGAERT (L. Van) et BUSSCHER (J. de). — *Rev. neurol.*, 1939, **71**, 679.
- BOUTEILLE (M.), FONTAINE (C.), VEDRENNE (C.) et DELARUE (J.). — *Rev. Neurol.*, 1965, **113**, 454.
- BURNET (F. M.). — *The Lancet*, 1968, ii, 610.
- CONNOLLY (J. H.), ALLEN (I. V.), HURWITZ (L. J.) et MILLAR (J. H. D.). — *The Lancet*, 1967, i, 542.
- DA FANO (C.) et PERDRAU (J. R.). — *J. Path. Bact.*, 1927, **30**, 67.
- GORET (P.), MÉRY (F.), BRUNET (J.) et YVORE (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 425.
- GORET (P.), MÉRY (F.), LAMOUREUX (J.) et LEBEAU (A.). — *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1947, **20**, 303.
- HOTA-BARBOSA (L.), FUCILLO (D. A.), SEVER (J. L.) et ZEMAN (W.). — *Nature*, 1969, **221**, 974.
- INNES (J. R. M.). — *Neurology*, 1967, **18**, 161.
- INNES (J. R. M.) et SAUNDERS (L. Z.). — *Comparative Neuropathology*. Academic Press. N. Y. 1962, p. 394.
- KOPROWSKI (H.), BARBANTI-BRODANO (G.) et KATZ (M.). — *Nature*, 1970, **225**, 1045.
- LEVADITI (C.). — *Travaux de médecine expérimentale 1897-1931*, Maretheux et Pactat édit., Paris, 1931, p. 46.
- LEVADITI (C.), LEPINE (P.) et SCHOEN (R.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, **43**, 1465.
- LEVADITI (C.), SANCHIS-BAYARRI (V.) et SCHOEN (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 911.
- PAYNE (F. E.), BAUBLIS (J. V.) et ITABASHI (H. H.). — *New England. J. Med.*, 1969, **281**, 585.
- RECLARD (P.) et GUILLON (J. C.). — *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1967, **40**, 507.
- WALKER (D. L.). — *Progr. med. Virol.*, 1964, **6**, 111.
- WEBB (H. E.) et GORDON-SMITH (C. E.). — *Brit. med. J.*, 1966, **2**, 1179.