

Etude sur l'immunisation polyvalente anti-aphteuse suscitée par les virus modifiés

par J. ASSO, A. PARAF, J. VERGE,
L. DHENNIN et H. TAPIERO.

Dans la fièvre aphteuse la nécessité de prémunir les bovins contre les différents types impose de s'assurer que les divers virus vivants peuvent se multiplier simultanément chez l'animal sans qu'interviennent des phénomènes de compétition ou d'interférence.

Dans ce but, nous avons vacciné plusieurs lots de bovins à l'aide de 2 souches modifiées de virus aphteux (Type A et type C).

Nous avons mis en évidence la multiplication des virus en recherchant la viremie dans les jours qui suivaient la vaccination.

Dans la première partie nous étudierons le matériel et les méthodes d'expérimentation.

Dans la seconde partie nous exposerons les résultats expérimentaux observés.

I. — MATÉRIEL ET MÉTHODES D'EXPÉRIMENTATION

Nous étudierons successivement :

Les souches de virus,
Les animaux vaccinés.

1) *Les souches de virus.*

La souche de type C : La souche Loupoigne (Willems) d'origine bovine a été passée 200 fois sur lapins d'âge croissant (1 jour à 6 mois) par voie péritonéale la source de virus étant constituée par les muscles des lapins. Ce virus a subi ensuite 30 passages en cultures de rein de lapin.

Il possède maintenant un ensemble de caractères qui le distinguent nettement de la souche d'origine. La stabilité de ces caractères est confirmée même après plusieurs passages en série chez les bovins.

La Souche de type A :

Il s'agit d'un virus aphteux d'origine bovine qui a subi 150 passages sur des lapins de plus en plus âgés. Cette souche a été passée en série sur culture de rein de porc.

Les caractères marqueurs du virus A sont nombreux et leur détermination nous a montré qu'ils sont propres à chaque souche de virus et certains d'entre eux sont liés au pouvoir pathogène pour le bœuf.

2) *Les animaux.*

Les bovins provenant du Finistère sont âgés de 2 ans. Ils n'ont pas eu de contact naturel ou vaccinal avec le virus aphteux comme le prouvent d'une part un certain nombre de séro-neutralisations de contrôle que nous avons effectué et d'autre part la sensibilité régulière au virus des animaux témoins.

Les sujets sont placés par groupes de quatre dans les loges d'isolement du Laboratoire.

II. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

La vaccination est effectuée par inoculation intramusculaire, en un seul point, à l'encolure, de 5 ml renfermant 10^5 à 10^6 DL₅₀ souriceau de chacune des souches. Les animaux sont alors saignés à la veine jugulaire, toutes les 24 heures, pendant 12 jours.

La mise en évidence de la virémie est effectuée par inoculation au souriceau par voie péritonéale et le titrage du virus est réalisé sur culture cellulaire de rein de porc et sur souriceau. L'identification du virus se fait par séro-neutralisation et, éventuellement, par fixation du complément, à partir des cadavres de souriceaux morts après l'infection.

La séro-neutralisation est réalisée en mélangeant des quantités constantes de sérum spécifique (dilué au 1/100) avec des quantités variables de virus (dilutions logarithmiques) ; le mélange est maintenu une heure à la température du laboratoire avant d'être inoculé sur le système révélateur.

Trois semaines après la vaccination, les bovins sont à nouveau saignés pour évaluer, par séro-neutralisation, la présence des anticorps contre un ou deux types de virus. Alors les animaux reçoivent, par voie intralinguale, en deux points, 10^4 DMI₅₀ d'un virus d'épreuve virulent. Les bovins sont abattus 6 ou 7 jours plus tard et examinés afin de rechercher les lésions spécifiques apparues au niveau des différentes muqueuses sensibles.

III. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA VIRÉMIE

A. — *Lorsqu'une seule souche est inoculée.*

Pour la souche A ; dix bovins reçoivent le virus par voie musculaire à la dose de 10^6 DL₅₀ souriceau au cours d'expériences de vaccination de routine. Chez les sujets étudiés, la virémie apparaît entre 24 et 48 heures après l'injection et persiste de 3 à 6 jours ; le titre maximum du virus est en général de 10^3 DCT₅₀ par ml de sang.

Pour la souche C dix bovins reçoivent le virus par voie musculaire à la dose de 10^4 DL₅₀ souriceau. La virémie apparaît 2 à 8 jours après la vaccination. Elle disparaît 4 à 7 jours plus tard ; le titre maximum du virus dans le sang est en général de 10^4 DCT₅₀ par ml.

B. — *Lorsque deux souches sont inoculées simultanément.*

Quinze bovins reçoivent par voie musculaire en un point les deux types de virus modifiés sous le volume total de 5 ml.

Les particules infectieuses apparaissent dans le sang 24 à 48 heures après la vaccination et persistent en moyenne durant 3 à 4 jours chez 14 des 15 animaux étudiés.

Le taux de virus circulant peut atteindre 10^4 DL₅₀ souriceau par ml de sang.

Nous avons identifié par sero-neutralisation mono et bivalente les deux types de virus dans le sang des animaux : chacun des virus se multiplie indépendamment comme s'il était inoculé seul.

Les anticorps neutralisants spécifiques des deux types de virus apparaissent dans la circulation dès la fin de la période virémique chez la plupart des vaches. Cependant certains individus ne possèdent pas d'anticorps sériques 21 jours après la vaccination alors qu'ils se révèlent résistants à l'épreuve virulente.

Le titre des anticorps à l'égard des deux types de virus est généralement élevé de sorte que 1/10 de ml de sérum dilué au 1/10 neutralise 10^4 DL₅₀ souriceau de virus.

CONCLUSIONS

La recherche systématique et le titrage du virus aphteux dans le sang après vaccination des bovins par voie intramusculaire permet de préciser certaines propriétés des souches modifiées, la pathogénie de l'infection vaccinale et les relations qui existent entre cette

infection et les réactions immunologiques de l'hôte (anticorps sériques et immunité).

La présence du virus dans le torrent circulatoire est le reflet de la multiplication virale qui se déroule au sein des muscles du bovin inoculé. Il n'y a pas de corrélation entre la précocité ou le taux de virémie et le pouvoir pathogène du virus. L'inoculation simultanée de deux virus ne modifie pas chez l'hôte les caractères de multiplication de chacun d'entre eux, chaque souche se multipliant pour son propre compte sans interférence entre elles.

L'infection virale n'est pas toujours détectable par la virémie qui peut être précoce (24 heures) ou tardive (14 jours) ; fugace (moins de 24 heures) ou de longue durée (4 jours), intense (10^6 DL₅₀ souriceau par ml) ou faible (1 à 10 DL₅₀ souriceau par ml).

La période qui s'écoule entre la fin de la virémie et l'apparition des anticorps sériques peut varier de un à huit jours. La présence de virus dans le sang a pour conséquence constante l'immunité du sujet vacciné, mais cet état d'immunité peut apparaître sans que l'on ait détecté le virus aphteux dans le torrent circulatoire.

Les anticorps sériques apparaissent toujours chez les bovins qui ont présenté une virémie, aussi faible et tardive soit-elle, et il semble qu'il existe une relation entre la rapidité et l'intensité de la multiplication virale et ces mêmes propriétés de la réponse immunologique. Il faut cependant souligner que ces deux phénomènes se situent en des lieux et à des temps différents : le virus se multiplie dans des cellules nobles (épithéliales, musculaires etc...) dans un premier temps, puis diffuse et les protéines virales qui atteignent le tissu lymphoïde agissent comme un antigène quelconque pour stimuler la synthèse des anticorps.

L'immunité n'est pas absolument liée à l'apparition des anticorps sériques car si ceux-ci, à taux élevé, sont toujours accompagnés de l'immunité, cette dernière peut exister sans que l'on puisse détecter ces anticorps.

*(Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires.
Directeur : A. LUCAS)*

*Laboratoire de Virologie et d'Immunologie
de l'Institut National de la Recherche Agronomique.*