

# **Les exulcérations linguales de titrage du virus aphteux, dans le calcul de l' « Indice d'Immunité Anti-aphteuse »**

par F. LUCAM et M. FEDIDA

---

Dans un travail antérieur (1), nous avons proposé une méthode quantitative pour l'appréciation de l'immunité anti-aphteuse.

Cette méthode consiste à calculer un « indice d'immunité anti-aphteuse » ou, par abréviation, un « indice de protection K », au moyen de la relation  $K = \frac{T}{V}$ , dans laquelle T représente le titre du virus aphteux calculé sur animaux témoins, et V le titre du même virus calculé sur animaux vaccinés.

La valeur de T est obtenue au moyen de la méthode de titrage décrite par W.M. HENDERSON (2).

La valeur de V est obtenue par la même méthode, mais avec quelques modifications qui tiennent compte de ce que, chez les vaccinés, le titrage est plus lent que chez les témoins et que les lésions sont représentées non seulement par des vésicules, comme chez les témoins, mais encore par des exulcérations que nous avons qualifiées « d'aptes abortifs ». Pour ces raisons, le titrage, chez les vaccinés, est lu à la 40<sup>e</sup> heure, et les exulcérations sont comptées, comme les vésicules, dans le calcul du titre (3).

\*

\*\*

## BUT DU TRAVAIL

Une étude statistique, sur la fréquence d'apparition des exulcérations linguales, nous a montré que, si certaines sont effectivement dues à l'action du virus, d'autres sont dues au simple traumatisme d'inoculation et qu'aucun test morphologique ne permet de faire la part de l'une ou l'autre cause (4).

Le but de ce travail est de déterminer, sur la base de ce fait nouveau, si les exulcérations doivent ou non, entrer en ligne de compte dans le calcul de V et donc dans le calcul de l'indice de protection K.

\*

\*\*

#### REJET OU MAINTIEN DES EXULCÉRATIONS DANS LE CALCUL DE K

La conséquence de ce fait nouveau est que, dans le calcul du titre de virulence sur le bœuf vacciné, une erreur interviendra toujours dans un sens ou dans un autre, selon que les exulcérations seront retenues ou rejetées = en les retenant, seront comptées, comme dues au virus, des lésions qui ne le sont pas ; en les rejetant, ne seront plus comptées, comme dues au virus, des lésions qui le sont réellement.

Puisque nous sommes contraints de choisir entre deux erreurs inévitables, choisissons celle qui présentera le minimum d'inconvénients. Ce qui nous amène à mesurer ces derniers, selon que les exulcérations sont rejetées ou prises en compte.

#### *Les exulcérations sont rejetées*

Dans ce cas, la valeur calculée V du titre du virus sur animaux vaccinés est plus faible que la valeur réelle, puisqu'un certain nombre de lésions de titrage, dues incontestablement au virus, ne sont pas comptées.

On fait donc sur V une erreur en moins.

Or, dans la relation  $K = \frac{T}{V}$  on peut admettre, si toutes les conditions expérimentales sont bien observées, que T, qui est le titre calculé sur animaux témoins, est, d'un essai à l'autre, sensiblement constant, ou du moins, ne présente que de faibles variations.

Il s'ensuit que l'erreur en moins faite sur V se traduira par une erreur en plus sur K.

Quels sont les inconvénients de cette erreur ?

Pour les apprécier, reprenons l'ensemble des titrages sur animaux vaccinés qui nous ont servi à établir les variations de l'indice de protection K, en fonction des valeurs variables de l'immunité, obtenues au moyen de quantités variables de vaccin (1).

Au total, les titrages ont été effectués sur 342 bœufs vaccinés, ce qui représente 6.840 injections virulentes.

Dans ces titrages, l'échelle complète des dilutions virulentes utilisées s'est étendue de  $10^{-1}$  à  $10^{-7}$ . Mais, puisque l'immunité variait pour chaque groupe d'animaux, nous avons, pour que le titrage fût possible, choisi, pour chacun d'eux, et pour chaque virus, les dilutions encadrant la DL 50. C'est ainsi que, suivant les groupes, les séries de dilutions ont été de :  $10^{-1}$  à  $10^{-1}$  ;  $10^{-2}$  à  $10^{-5}$  ;  $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  ;  $10^{-4}$  à  $10^{-7}$ .

Si, quant à leur action pathogène, toutes les dilutions de même taux n'ont pas la même valeur et ne peuvent être comparées entre elles, puisque le réactif qui caractérise leur virulence, c'est-à-dire l'animal vacciné, a lui-même, une valeur variable, par contre les 4 séries de dilution peuvent être comparées les unes aux autres, quel que soit le type de virus, puisque, les unes et les autres, encadrant la DL 50, ont la même signification.

Indiquons donc, pour chaque série de dilution :

1° le nombre de points d'injection ; 2° les résultats obtenus, exprimés en pourcentages de vésicules, d'exulcérations et de points demeurés sans lésion (*tableau I*).

Quelle que soit la valeur  $V$  du titre de virulence sur animaux vaccinés, son calcul, de par la méthode même des totaux cumulatifs de REED et MUENCH, résultera nécessairement et exclusivement du total des lésions fournies par l'une des quatre séries de dilutions considérées.

Or, le tableau I montre, dans la colonne 4, que le pourcentage des exulcérations fourni par chaque série, croît en raison inverse des taux de dilutions utilisés.

Il s'ensuit, à l'évidence, que si les exulcérations sont rejetées du calcul de  $V$ , l'erreur qui affectera  $K$  sera d'autant plus grande que la série de dilutions virulentes aura des taux de dilution plus faibles, c'est-à-dire que  $V$  lui-même sera plus faible et, par suite, que  $K$  sera plus grand.

Ce qui veut dire que, dans la comparaison de différents vaccins anti-aphteux, non seulement nous ferons une erreur, mais, en outre, son coefficient sera variable : faible pour des vaccins de faible valeur, il deviendra de plus en plus grand pour des vaccins de plus en plus grande valeur.

TABLEAU I

*Résultats des inoculations virulentes de titrage, sur bœufs vaccinés, groupés par séries de dilutions comparables*

Séries de dilution	Nombre d'injections	Nb. et pourcentage de vésicules	Nb. et pourcentage d'exulcérations	Nb. et pourcentage de points d'inoculation restés sans lésions
1	2	3	4	5
10 <sup>-1</sup> à 10 <sup>-4</sup>	720 (180 par dilution)	57 ( 7,91 %)	371 (51,52 %)	292 (40,55 %)
10 <sup>-2</sup> à 10 <sup>-5</sup>	1400 (350 par dilution)	505 (36,07 %)	480 (34,28 %)	415 (29,64 %)
10 <sup>-3</sup> à 10 <sup>-6</sup>	2300 (575 par dilution)	892 (38,78 %)	648 (28,17 %)	760 (33,04 %)
10 <sup>-4</sup> à 10 <sup>-7</sup>	2420 (605 par dilution)	1086 (44,87 %)	550 (22,72 %)	784 (32,39 %)

*Les exulcérations sont maintenues*

A l'inverse du cas précédent, on fait une erreur en plus sur V, puisqu'un certain nombre de lésions de titrage, dues au simple traumatisme d'inoculation, sont considérées comme dues au virus. On fait par conséquent, une erreur en moins sur K.

Quels en sont les inconvénients ?

La fréquence des exulcérations d'origine traumatique ne pouvant être régie que par le hasard, doit être sensiblement constante pour un nombre suffisamment grand de points d'injection. C'est bien ce que nous ont montré nos expériences, faites dans ce sens, d'après lesquelles il semble que l'origine traumatique puisse être invoquée dans probablement un tiers des cas (4).

Dans ces conditions, le coefficient d'erreur qui affectera K sera constant. L'erreur n'aura donc aucune importance et l'interprétation de K pourra se faire comme si elle n'existait pas.

\*

\*\*

LE MAINTIEN DES EXULCÉRATIONS DANS LE CALCUL DE K  
ET SES CONSÉQUENCES

Il fallait choisir entre deux erreurs inévitables. De ce qui précède, il résulte qu'en rejetant les exulcérations nous introduisons dans les calculs une erreur dont le coefficient, étant variable, rendrait difficile l'interprétation des différentes valeurs de K.

En les maintenant, nous introduisons une erreur en sens contraire ; mais son coefficient, étant constant, tout se passera comme si l'erreur n'existait pas.

Le choix est donc tout indiqué : les exulcérations seront retenues dans le calcul du titre de virulence sur bœuf vacciné, conclusion à laquelle d'ailleurs nous avons déjà abouti dans notre précédent travail (1).

Trois conséquences de ce choix restent à examiner, qui se rapportent toutes à des cas limites.

*Limite d'interprétation de la lésion exulcération*

Il existe, bien entendu, des cas dans lesquels l'érosion épithéliale est très discrète, et devient difficile à interpréter, surtout si elle se superpose à une lésion hémorragique due au traumatisme d'inoculation. Ces cas rentrent dans le problème biologique très général des réactions douteuses. Mais ici, la réaction douteuse ne peut avoir cours, puisque la méthode de calcul des totaux cumulatifs ne peut tenir compte que des réactions positives ou négatives.

Il s'ensuit que ces cas limites seront comptés tantôt comme exulcération, tantôt comme absence de lésion et l'on peut admettre que leur classement dans l'une ou l'autre catégorie, ne dépendant plus que du hasard, se fera probablement par moitié.

Etant donné, en outre, que leur nombre est petit, au regard du total des vésicules et des exulcérations vraies, il semble qu'il y ait bien peu de chances pour que les calculs soient faussés d'une manière importante, puisqu'ils le seront dans deux sens opposés à la fois, avec des grandeurs faibles, et sensiblement égales. Et c'est bien ce que nous montre d'ailleurs la régularité des courbes de variations de  $K$  que nous avons obtenues, en fonction des variations de l'immunité (1), de même que la régularité de variation du nombre des exulcérations, en fonction du taux de dilution du virus (4).

*Limite supérieure de  $K$* 

Nous avons montré (1) que les plus fortes valeurs calculables de  $K$  seront inférieures d'un peu plus d'une unité logarithmique, au titre  $T$  calculé sur témoin. Nous avons ajouté que l'on pouvait imaginer des animaux dont l'immunité est si grande que  $K$  devient incalculable, le nombre des lésions de titrage étant insuffisant, aux dilutions virulentes d'épreuve les plus faibles, pour permettre le calcul du titre par la méthode des totaux cumulatifs de REED et MUENCH.

On peut aller encore plus loin et imaginer des vaccins conférant une immunité telle, qu'aucune lésion de titrage n'apparaît plus.

Dans cette hypothèse, on peut objecter que le maintien des exulcérations dans le calcul du titre masquera toujours le phénomène, puisque nous savons que le simple trauma-

tisme d'inoculation en provoquera toujours, à lui seul, un certain nombre.

La difficulté sera très facile à lever : lorsque le phénomène apparaîtra comme probable, il suffira de vacciner les animaux avec le vaccin suffisamment dilué, pour que les épreuves de titrage fournissent, à la fois, des vésicules et des exulcérations.

### *Limite inférieure de K*

Là encore nous avons montré (1) que la plus faible valeur de K est 1, les animaux ayant une immunité presque nulle et V devenant égal à T.

Théoriquement, cette donnée doit être rectifiée, maintenant que nous savons la double origine des exulcérations.

En effet, lorsque nous établissons le rapport  $K = \frac{T}{V}$ , le titre T est lu à la 24<sup>e</sup> heure et le titre V à la 40<sup>e</sup> heure. Or, nous avons montré que des exulcérations d'origine traumatique apparaissaient également chez les témoins, en plus des vésicules, lorsque la lecture du titrage était faite à la 40<sup>e</sup> heure (4). Si donc les animaux que nous supposons immunisés ont, en réalité, une immunité nulle, ils se comporteront comme des témoins et le titre V qu'ils fourniront sera supérieur à T, puisque, pour eux, et pour eux seulement, les exulcérations d'origine traumatique seront retenues dans le calcul du titre. Il s'ensuit que K devra prendre les valeurs négatives.

En pratique, dans cette zone de valeurs, le calcul de K risque d'être entaché de trop d'erreurs, en raison du phénomène de confluence des vésicules qui se manifeste à partir de la 25<sup>e</sup> ou 30<sup>e</sup> heure chez les animaux à immunité à peu près nulle. Ce phénomène, à lui seul, marque que l'indice de protection K n'est plus utilisable, puisque l'état qu'il caractérise, à savoir l'immunité, n'existe pas.

### CONCLUSION

Lorsqu'on effectue un titrage de virus aphteux sur bœuf vacciné, en vue de déterminer « l'indice de protection K », un certain nombre de lésions exulcératives apparaissent sur la muqueuse linguale, en plus des vésicules.

L'étude statistique de la fréquence des exulcérations ayant montré que leur origine est pour les unes virale, pour les autres traumatique, sans qu'aucun test morphologique permette de faire part de l'une ou l'autre, le problème se posait de savoir si, dans le calcul de K, les exulcérations devaient être comptées ou rejetées.

Le présent travail montre qu'en rejetant les exulcérations, le calcul de K se trouve affecté d'un coefficient d'erreur qui rend K difficilement interprétable parce que ce coefficient est variable.

En comptant les exulcérations, le calcul de K se trouve affecté d'un coefficient d'erreur qui agit en sens inverse, mais qui, cette fois, est constant et permet par conséquent l'interprétation de K comme si l'erreur n'existait pas.

En confirmations de nos précédents travaux, il convient donc, dans le calcul de « l'indice de protection K » de faire entrer, tout comme les vésicules, les exulcérations comme lésions de titrage.

---

#### BIBLIOGRAPHIE

1. LUCAM (F.) et FÉDIDA (M.). — *Comptes Rendus Acad. Sc.*, 1958, 247, 549. — *Bull. Off. Internat. Epizooties*, 1958, 49, 596.
  2. HENDERSON (W.M.). — Agricultural Research Council Report Series N° 8. Research Institute, Pirbright, Surrey, England 1949 (Thèse Université, Edimbourg, 1945).
  3. LUCAM (F.), FLACHAT (C.), FÉDIDA (M.), FONTAINE (J.) et DANNACHER (G.). — *Comptes Rendus Acad. Sc.*, 1958, 246, 2306. — *Revue Méd. Vét.*, 1958, 21, 353.
  4. LUCAM (F.) et FÉDIDA (M.). — *Comptes Rendus Acad. Sc.*, 1959, 248, 1878. — *Rev. Méd. Vét.*, 1959, 110, 433.
-