

Recherches sur l'immunisation anticlaveuse

I. — Sur la vaccination en un seul temps contre la clavelée et la fièvre charbonneuse, avec des antigènes vivants, associés et stabilisés

par L.-P. DELPY, A. RAFYI et H. Mir CHAMSY

Une communication récente de G. LISSOT (1950), sur un vaccin mixte, inactivé, contre la maladie de Newcastle et les salmonelloses aviaires, nous engage à rappeler que, dès 1947, nous avons fait connaître un vaccin mixte constitué par le virus claveleux vivant, adsorbé sur les spores également vivantes de *B. anthracis*. Ce vaccin, désigné par les initiales D. C. C. (Desséché-Charbon-Clavelée), a été longuement expérimenté au laboratoire, et depuis deux ans, les services vétérinaires iraniens l'ont administré à 2.300.000 moutons. Il est donc possible de confirmer notre précédente publication, et de préciser avec une certitude suffisante les propriétés et les indications du vaccin.

*
**

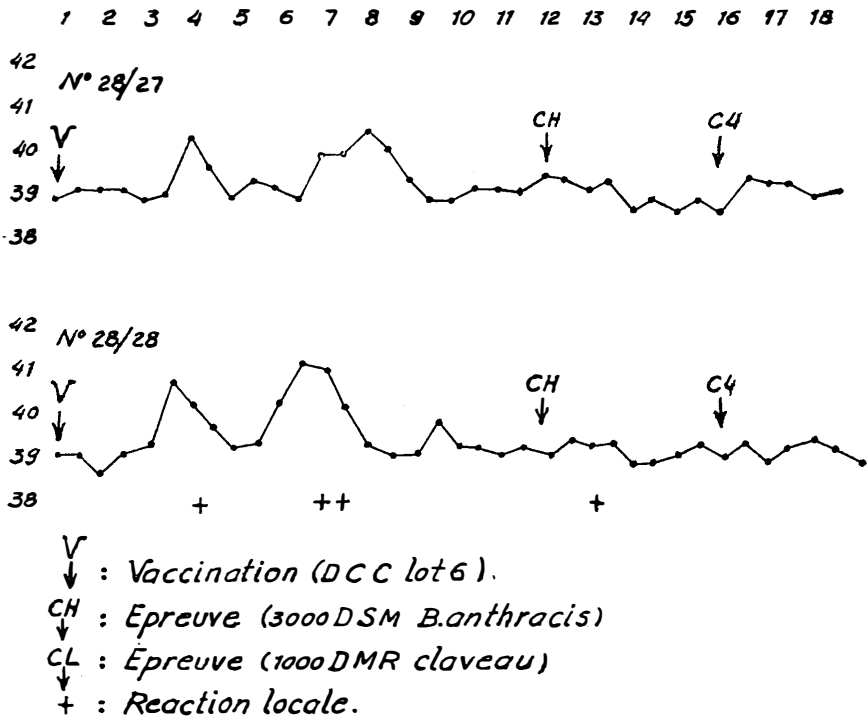
L'étude zootechnique des moutons de l'Iran est encore imparfaite. S. Sohraby (1937) distingue deux grands groupes, dérivés selon lui de la race syrienne. Le premier est caractérisé, entre autres caractères, par une queue volumineuse, constituée par un dépôt adipeux de part et d'autre des vertèbres caudales. Cette race « stéatopyge », que nous appellerons ici « *race syrienne* », est de beaucoup la plus répandue, et représente la quasi-totalité des troupeaux nomades. Le second groupe, qui peuple les provinces voisines de la mer Caspienne, et que Sohraby nomme « *race mazanderany* », est caractérisé par une queue semblable à celle des moutons européens, avec un dépôt graisseux rudimentaire ou absent. On peut évaluer à 20 millions le nombre des moutons stéatopyges, et à 3 millions le nombre des mazanderany.

Au point de vue de la vaccination anticlaveuse, la distinction de ces deux races est très importante. Les mazanderany se comportent, en effet, comme la plupart des moutons occidentaux: ils sont réceptifs au virus claveleux, non seulement par voies naturelles, mais aussi par la voie cutanée. L'inoculation dans le derme ou sous la peau d'un claveau virulent détermine une grave réaction locale, de la fièvre, et souvent une infection généralisée identique à la maladie naturelle.

Les moutons syriens, au contraire, présentent une réceptivité très différente, que nous avons mentionnée dans une communication antérieure (L.-P. DELPY et A. RAFY 1947).

Très sensibles à l'infection naturelle, qui cause une mortalité moyenne de 40 p. 100 dans les troupeaux, ils ne réagissent à l'inoculation intra cutanée que par une lésion locale et une brève hyperthermie.

GRAPHIQUE 1



L'inoculation strictement sous-cutanée ne provoque qu'une réaction très limitée. L'hypoderme ne se prête pas à la diffusion, et par conséquent il est pratiquement impossible sur ces moutons de produire du claveau par la technique de Borrel. Nous avons exposé (loc. cit.) les résultats médiocres obtenus en inoculant à des métis mérinos dix souches différentes accoutumées à l'hypoderme, à l'Institut Pasteur d'Algérie, par passages en série. Avec les souches les plus agressives, nous obtenions des pustules de 300 à 500 grammes (au lieu de 1.500 à 2.000 en Algérie) et après un à cinq passages, il fallait revenir aux souches

originale. L'exemple du claveau Maroc que nous avons donné à l'époque, est particulièrement démonstratif.

Une unique et heureuse exception mérite d'être signalée. Elle concerne un claveau « Roumain », reçu d'Alger le 6 janvier 1947, et dont notre précédent travail ne fait donc pas mention.

Conservé 20 mois à la glacière, ce claveau a été inoculé en passages à des métis mérinos à partir de juillet 1948. Au quatrième passage, l'un des sujets fit une pustule de 2.630 grammes. Le virus fut alors passé sur moutons syriens avec les résultats suivants :

N° du passage	Poids maximum des pustules
5	4.170 grammes
6	1.977 »
7	1.280 »
8	2.380 »
9	2.430 »
10	1.030 »

Passé simultanément sur métis, ce claveau a également donné des réactions exceptionnellement fortes.

L'accoutumance de cette souche particulière à l'hypoderme des moutons syriens a provisoirement résolu le problème de la production du claveau-vaccin.

En effet, le claveau roumain du dixième passage, inoculé dans le derme ou sous la peau, ne provoque jamais une infection claveuse généralisée.

Le rappel de ces observations était nécessaire pour justifier la première méthode d'immunisation qui fut employée en Iran à partir de 1933, sur plus de vingt millions de moutons syriens et qui consiste à inoculer dans le derme 0,2 cc. d'un claveau convenablement titré. Le vaccin mixte qui fait l'objet du présent travail est également destiné à ces moutons.

*

**

Dans la plupart des régions de l'Iran, les moutons sont également exposés à la fièvre charbonneuse et à la clavelée, et on considère que pour réduire à un taux négligeable les pertes causées par ces deux affections, il faudrait vacciner annuellement environ 10 millions de moutons contre les deux maladies, ce qui représente, si l'on emploie des vaccins distincts, 20 millions d'injections. L'intérêt d'un vaccin mixte, qui permettrait de vacciner deux fois plus d'animaux, avec un personnel et un budget donnés, est donc évident, dans un pays où les vaccinations sont

effectuées gratuitement par un service d'Etat et où les troupeaux sont sans cesse en déplacement. La possibilité d'obtenir la double immunité par vaccinations simultanées, affirmée par DUBOIS (1920), a été niée par JEZIC (1934), mais est, à notre avis, fonction des antigènes utilisés. Avec notre vaccin anticharbonneux sporulé (L.-P. DELPY et M. KAWEH 1946), dont l'innocuité et l'efficacité sont confirmées, et un claveau titré, nous avons souvent constaté que la vaccination simultanée en deux points différents, ou même la vaccination en un seul temps par mélange des deux vaccins, était aussi bien tolérée et conférait une aussi bonne immunité que des vaccinations effectuées à des semaines d'intervalle. La méthode n'avait cependant pas d'intérêt pratique parce que l'antigène claveleux conservé à l'état liquide hors du frigorigène devient inactif au bout de deux mois, alors que dans les mêmes conditions l'antigène charbonneux conserve ses propriétés un an et plus.

Il fallut donc attendre, pour passer aux applications pratiques, d'avoir mis au point une méthode permettant de fixer le virus sur les spores et de stabiliser le complexe pour qu'il conserve sa double efficacité pendant un temps suffisant.

Nous avons décrit (1947 et 1949) les techniques permettant de préserver la vitalité du virus claveleux, seul, ou adsorbé sur les spores charbonneuses. Sans revenir sur les détails de ces techniques, rappelons que le complexe vaccinal (D. C. C.) est obtenu en ajoutant à un volume du claveau titré représentant un certain nombre de doses, un nombre égal de doses de vaccin charbonneux. Après adsorption du virus sur les spores, le complexe est réparti et desséché dans le vide après congélation (cryo-dessiccation). Dans cet état, les spores conservent leur vitalité pendant des années. Quant au virus, il conserve son titre initial au moins un an au-dessous de 15°, et au moins 6 mois entre 30 et 40°. La validité du D. C. C. peut donc, avec sécurité, être fixée à 6 mois.

Bien que notre vaccin charbonneux puisse aussi bien être injecté dans le derme que sous la peau, l'indifférence au virus claveleux de l'hypoderme des moutons à grosse queue semblait impliquer la nécessité d'injecter le D. C. C. dans la peau. Cette technique, très satisfaisante au laboratoire, le fut beaucoup moins aux mains des vaccinateurs qui ne peuvent pas toujours effectuer correctement une injection intradermique. Or, une injection trop superficielle entraîne généralement un décollement de l'épiderme, puis une plaie ulcérée, qui permet (tout au moins théoriquement), la dissémination du virus et la création de nouveaux foyers.

Au cours de recherches destinées à accoutumer le virus cla-

veleux à l'hypoderme du mouton syrien, il avait été constaté que la fixation du virus *in situ* par l'inoculation simultanée d'un adjuvant tel que le gel d'alumine, permet d'obtenir une lésion claveuse. L'inoculation sous-cutanée du simple vaccin charbonneux provoquant la formation d'un petit nodule inflammatoire, nous avons pensé que cette réaction pourrait, elle aussi, favoriser l'implantation du claveau, et cette hypothèse a été vérifiée par les faits.

L'injection sous-cutanée du complexe D. C. C. provoque d'abord l'apparition du nodule charbonneux. Cette lésion initiale est ensuite complétée par une réaction secondaire spécifiquement claveuse. Vers le 5^e jour, se constitue un épaissement dense, axé sur le trajet de l'injection, et qui peut atteindre 3 à 4 centimètres. La tumeur est indolore, légèrement mobile entre la peau et les muscles, et se résorbe sans suppuration en 3 à 4 semaines. Si l'inoculation intéresse le derme, la réaction inflammatoire est plus intense.

La réaction générale, purement thermique, est le plus souvent du type que présente le graphique 1. Du 3^e au 5^e jour se produit l'hyperthermie due à l'antigène charbonneux. Elle est suivie, vers le 6^e ou le 7^e jour, par l'hyperthermie claveuse qui dure de 2 à 3 jours. L'état général n'est pas affecté, il n'y a pas d'avortements.

12 jours après vaccination, les sujets tolèrent l'inoculation de 3.000 doses sûrement mortelles de *B. anthracis*, puis supportent sans aucune réaction l'inoculation dans le derme de 1.000 doses minima réactionnelles de claveau. L'ordre des épreuves peut être inversé sans changer les résultats.

Lorsque le vaccin est employé en milieu infecté de charbon ou de clavelée, ce qui est en Iran le cas le plus fréquent, la mortalité att. à la fièvre charbonneuse cesse dans la première semaine. En ce qui concerne la clavelée, l'immunité ne se manifeste que vers le 10^e jour; il existe donc une décade critique, au cours de laquelle de nouveaux cas d'infection peuvent se produire, mais la morbidité et la léthalité ne sont pas plus grandes que dans les troupeaux témoins.

La durée de la double immunité, contrôlée au laboratoire, et confirmée par les vétérinaires, est certainement supérieure à un an.

Actuellement, le D. C. C. est distribué en flacons renfermant 50 doses de complexe lyophilisé. Au moment de l'emploi, 10 cc. d'eau bouillie froide sont introduits à travers le bouchon et on obtient instantanément une suspension homogène. La dose vac-

cinale, soit 0,2 cc., est injectée sous la peau, au niveau de la région glabre qui est partiellement cachée par l'articulation huméro-radiale.

Il est probable que ce type de vaccin pourrait être employé dans d'autres pays. La seule précaution indispensable est d'étudier préalablement la réaction des races locales au virus claveloux introduit à dose immunisante dans l'hypoderme.

Au point de vue immunologique, il est intéressant de noter le triple rôle des spores charbonneuses : rôle antigénique spécifique, rôle de support pour le virus claveloux, enfin, rôle d'adjuvant qui, en provoquant la réaction inflammatoire initiale, permet la fixation et la multiplication du virus dans un tissu qui lui est normalement réfractaire.

Nous voyons ici une vérification nouvelle des théories générales de C. RAMON sur le rôle des réactions locales dans la production de l'immunité, et sur les vaccinations associées.

Institut d'Etat des sérums et vaccins, Hessarek, Iran.

BIBLIOGRAPHIE

- DUBOIS (Ch.), 1920. — *Rev. Gén. Méd. Vét.*, p. 483.
- JEZIC (J.), 1934. — *Tierarztl. Rundschau*, 13, 31.
- SOHRABY (S.), 1937. — Les races de mouton et la laine de l'Iran (Paris, Rodstein, 17, rue Cujas).
- DELPY (L.-P.) et KAWEH (M.), 1946. — *Bull. Académie vétérinaire*, 19, 102 et *Archives Institut d'Hessarek*, 4, 1.
- DELPY (L.-P.) et RAFYI (A.), 1947. — *Bull. Académie vétérinaire*, 20, 347.
- DELPY (L.-P.) et MIR CHAMSY (H.), 1947. — *C. R. Académie des Sciences*, 228, 138.
- DELPY (L.-P.) et MIR CHAMSY (H.), 1949. — *C. R. Académie des Sciences*, 228, 1071.
- LISSOT (G.), 1950. — *Bull. Académie vétérinaire*, 23, 327.
-
-