

Vaccination contre la maladie de Carré par virus vivant adapté au Furet (Méthode de Green)

par P. GORET, F. MÉRY, A. MUTEL et P. VILLEMEN

La question de la vaccination contre la maladie de Carré demeure à l'ordre du jour (1).

Un point est bien acquis, une immunité solide et durable ne saurait être obtenue, comme dans les autres maladies à ultravirus, qu'à la faveur de l'inoculation d'un virus vivant dont l'action peut être différemment tempérée. La vaccination comportera donc toujours un certain pourcentage de risques.

Une méthode a largement fait ses preuves, celle de l'immunisation mixte par virus vivant et sérum homologue étudiée et préconisée par l'un de nous (2) en 1936, à la suite des remarquables travaux de LAIDLAW et DUNKIN.

En Angleterre et en France, par suite des événements traversés depuis 1939, la méthode a dû être pratiquement abandonnée. Elle conserve de nombreux adeptes et mériterait sans doute d'être reprise.

Devant la pénurie de sérum permettant l'immunisation mixte, l'un de nous a tenté, en 1944, la mise au point d'un vaccin, préparé par adsorption du virus sur hydroxyde d'aluminium et dessiccation (3). La méthode présentait l'avantage de ne comporter qu'une seule injection, sans précaution spéciale. Les résultats expérimentaux formels obtenus sur le furet et sur le chien permettaient d'en conseiller l'utilisation dans la pratique.

Son emploi sur une large échelle n'a pas donné les résultats qu'on était en droit d'en attendre. A côté de succès incontestables on a enregistré des échecs, plus particulièrement dans les grands centres urbains et leurs environs où le virus voit vraisemblablement s'exalter son pouvoir pathogène.

Ce vaccin pourrait sans nul doute être perfectionné. Il a paru inutile de s'y attacher puisque le savant américain GREEN montrait dès 1939 que le virus passé en série sur le furet perdait ses

(1) Voir à ce sujet la mise au point de A. BRION. La maladie de Carré. — *Revue Méd. Vétér.* 1947, **98**, 409.

(2) GORET, VUILLAUME, LELANDAIS et ROUSSEAU; *Bull. Acad. Vét. Fr.* 1936, **9**, 410.

(3) GORET et M^{lle} G. YVORE. — *Ann. Inst. Past.* 1946, **72**, 53 et 1947, **73**, 804.

GORET. *Société des Sciences Vétérinaires de Lyon*. Séance du 2 Mars 1947 (sous presse).

qualités pathogènes pour le chien mais était capable de vacciner cet animal contre la maladie (4).

La méthode simple, pratique, économique, largement utilisée aux Etats-Unis comporte, comme toutes les autres, son pourcentage d'accidents et d'échecs mais paraît, nonobstant, donner toute satisfaction. Entre les mains des praticiens qui ont pu l'utiliser en France, ce vaccin d'origine américaine n'a donné, dans l'ensemble, que des résultats favorables, semble-t-il.

Il était intéressant de reprendre cette méthode et, le cas échéant, de l'introduire en France comme l'un de nous s'y est attaché. Mais malgré les difficultés d'expérimentation soulevées par *l'ignorance où l'on se trouve (au laboratoire comme dans la pratique) de la sensibilité naturelle des chiens soumis aux inoculations*, (il arrive, en effet, que les animaux de laboratoire se montrent moins sensibles ou insensibles par rapport aux chiens soumis à la vaccination et réciproquement), deux constatations se sont tout de suite imposées (5) :

1. — Un virus français fixé (6) après 60 passages (et au delà) sur furet, s'est encore révélé virulent pour le chien (sur 150 sujets inoculés, 11 p. 100 contractèrent la maladie) alors que la virulence du virus américain disparaît pour le chien dès le 30^e passage.

2. — Le virus original de GREEN passé en France, sur furets, voit, dès le premier passage, sa virulence se réexalter d'une façon sensible pour le chien : Il est impossible, sous peine de nombreux accidents (au moins 10 p. 100 sur 260 chiens), d'utiliser les doses très élevées préconisées par les auteurs américains (25 milligrammes, quels que soient le poids et la taille du sujet).

Cependant à la dose de 10 milligrammes le virus américain original après premier passage en France sur furets, est bien toléré (2 p. 100 d'accidents, pourcentage normal sur 340 chiens).

A cette dose le vaccin a été très largement diffusé mais les renseignements fournis, quant à sa valeur, sont apparemment imprécis et contradictoires.

Il nous a paru intéressant de rendre compte de nos propres observations qui ne portent sans doute que sur un nombre restreint de sujets mais ont l'avantage d'avoir été, dans l'ensemble, scrupuleusement poursuivies.

(4) Pour la bibliographie et les détails concernant cette question, voir la revue générale érite sur ce sujet : GORET; La vaccination contre la maladie de Carré par le Virus furet de Green. *Rev. Méd. Vét.* 1947, 98, 145.

(5) P. GORET et M^{lle} G. YVORE. — *C. R. Société de Biol.* 1947, 141, 932.

(6) P. GORET et M^{lle} G. YVORE. — *C. R. Soc. Biol.* 1947, 141, 423.

De novembre 1946 à janvier 1948, nous avons procédé à deux séries de vaccination, l'une à l'Ecole vétérinaire de Lyon (7), l'autre à Paris, à la clinique canine de l'un de nous.

Les vaccinations ont été pratiquées dans les meilleures conditions, sur des chiens de 3 mois à 1 an, — en moyenne 3-5 mois — en bon état, vermifugés une semaine avant l'intervention, présentant une température normale, et mis en surveillance ou quarantaine pendant les 12-15 jours suivant la vaccination.

Le virus utilisé était un virus américain — souche Green adapté au furet — provenant des laboratoires Fromm et ayant subi de 2 à 5 passages sur furets français. La dose de virus inoculée fut uniformément de 10 milligrammes.

I. — Vaccinations pratiquées à Lyon.

Nombre de chiens vaccinés et suivis : 65.

Tous les animaux ont été revus :	3	après	14	mois
	7	—	13	—
	7	—	12	—
	4	—	11	—
	6	—	10	—
	10	—	9	—
	11	—	8	—
	9	—	7	—
	8	—	6	—

SUITES DE LA VACCINATION :

a) 11 chiens ont présenté du 2^e au 9^e jour après la vaccination une réaction normale durant de 1 à 3 jours caractérisée par de l'abattement, de l'anorexie et une hyperthermie ayant atteint jusqu'à 39°9;

b) On enregistra 5 accidents de vaccination, signés par l'apparition de la maladie du 2^e au 12^e jour sous forme intestinale (2 cas), pulmonaire (1 cas), intestinale et pulmonaire (2 cas).

Les animaux guérirent en 8 à 20 jours par un traitement symptomatique et, dans deux cas, par l'injection de pénicilline;

c) 49 sujets ne présentèrent aucune réaction.

RÉSULTATS. — Nous avons enregistré 8 échecs de vaccination : 6 animaux ont contracté une maladie très bénigne ayant cédé

(7) Nous remercions M. le Professeur BRON d'avoir mis si aimablement à notre disposition toutes les ressources de sa clinique.

en quelques jours au traitement symptomatique et, dans deux cas, à l'injection sous-cutanée de virus-furet.

Ces cas se répartissent comme suit :

1 forme nerveuse d'emblée (stoppée par le vaccin, type Green, en 24 heures), 5 mois après la vaccination;

5 formes catarrhales (dont 1 cas avec évolution d'une kératite), respectivement 4, 4, 4, 3 et 2 mois après la vaccination.

2 animaux ont contracté une maladie grave mortelle :

1 avec évolution successive classique de toutes les formes cliniques, 5 mois après la vaccination;

1 avec méningite, 3 mois après la vaccination.

En résumé : en établissant une *statistique sévère*, c'est-à-dire en comptant *tous les accidents*, même bénins, et *tous les échecs* même ceux caractérisés par l'évolution d'une maladie si bénigne qu'on peut les considérer comme des « demi-succès », on compte sur 65 chiens vaccinés :

5 accidents, soit 7,7 p. 100,

7 échecs, soit 12,3 p. 100.

II. — Vaccinations pratiquées à Paris.

Nombre de chiens vaccinés : 73 (*tous n'ont pas été revus*).

SUITES DE LA VACCINATION :

a) On eut à enregistrer 7 accidents de vaccination dont 2 mortels. Ces cas se répartissent comme suit :

1 forme nerveuse 15 jours après la vaccination stoppée au sulfarsénol;

1 forme nerveuse avec troubles oculaires 3 semaines après la vaccination (guérison après 3 semaines de traitement);

1 forme catarrhale suivie de troubles nerveux 18 jours après la vaccination. Guérison lointaine;

1 forme nerveuse d'emblée 22 jours après la vaccination, ayant entraîné la mort;

1 forme intestinale grave 22 jours après la vaccination, guérison au bout d'un mois;

1 forme intestinale grave suivie de forme nerveuse 22 jours après la vaccination et ayant entraîné la mort;

1 forme pulmonaire et intestinale 16 jours après la vaccination, guérison au bout de 15 jours.

(On remarquera que, contrairement à la règle, ces accidents sont survenus longtemps après l'intervention, au delà de la limite habituellement admise.)

b) Dans le mois qui a suivi la vaccination, 7 sujets présentèrent des atteintes de maladie de Carré sans qu'il soit possible de préciser s'il s'agit d'accidents ou d'échecs de vaccination. Ces cas se répartissent comme suit :

5 réactions thermiques avec troubles gastro-intestinaux cédant en 48 heures à l'injection de serum homologue;

2 cas d'apparition brutale de phénomènes trophiques sur les yeux, kératite diffuse, hyperthermie. Guérison rapide par le sulfarsénol. On constate une rechute dans 1 cas, guérison par le sulfarsénol.

c) Enfin 4 échecs de vaccination ont été enregistrés :

1 forme pulmonaire et intestinale grave, 3 mois et 1/2 après la vaccination, guérie en 15 jours (traitement spécifique et symptomatique);

1 forme pulmonaire, suivie de la forme nerveuse (animal non revu);

2 formes classiques avec succession des localisations pulmonaire, digestive et nerveuse, 3 mois après la vaccination. Une guérison après 2 mois de traitement. Une évolution mortelle.

En résumé : 18 cas de maladie de Carré ont été constatés sur 73 chiens vaccinés dont 7 accidents, 4 échecs et 7 atteintes dont l'origine n'est pas précisée.

On peut raisonnablement mettre respectivement 4 de ces cas sur le compte d'un accident et 3 sur le compte d'un échec.

En ces conditions, notre statistique « parisienne » établie dans le même esprit que la précédente indique :

11 accidents (dont 2 mortels), soit 15 p. 100,

7 échecs (dont 1 mort), soit 9,6 p. 100.

Si l'on compare les deux statistiques, on remarque que la proportion des échecs est à peu près comparable alors que la proportion des accidents (ou au moins des très fortes réactions ayant nécessité des soins) a été beaucoup plus forte à Paris.

Nous dirons plus loin l'hypothèse que nous formulons à ce sujet.

Une statistique d'ensemble donne les résultats suivants :

	NOMBRE de CHIENS	ACCIDENTS	% AGE	ÉCHECS	% AGE
1 ^{re} série LYON.....	65	5	7,7 %	8	12,3 %
2 ^{me} série PARIS.....	73	11	15 %	7	9,6 %
TOTAL.....	138	16	11,5 %	15	10,8 %

Il est bien difficile de se faire une opinion définitive sur les dangers et la valeur du vaccin que nous avons utilisé, le nombre des animaux vaccinés demeurant relativement faible.

Les résultats toutefois ne semblent pas s'accorder avec ceux consignés par les auteurs américains.

Mais il importe de souligner encore que le vaccin utilisé ne saurait être homologué au virus-furet de Green. Il s'agit certes, nous le répétons, de la souche adaptée au furet en Amérique mais *passée sur furet français et administrée à la seule dose possible de 10 milligrammes.*

Il importe cependant d'essayer d'analyser les causes des accidents et des échecs enregistrés.

1° *Accidents.* — Bénins ou graves leur nombre apparaît beaucoup plus grand que celui qu'on est en droit d'attendre et ne correspond pas à celui que l'un de nous a enregistré au début de ses recherches sur le même virus adapté en France (2 p. 100 sur 340 chiens) (8).

En outre, il est extrêmement curieux de constater — et le fait nous est revenu de plusieurs côtés — que le pourcentage d'accidents occasionnés par un même vaccin utilisé dans la pratique sur une grande échelle s'est multiplié d'une façon telle, que le vaccin n'est plus actuellement délivré dans le commerce et fait l'objet de nouvelles recherches pour sa mise au point. Cependant plus de 5.000 doses avaient donné jusqu'ici entière satisfaction aux praticiens, compte tenu du pourcentage normal de risques encourus.

Ce pourcentage d'accidents souvent graves — où certains sont

(8) *C. R. Soc. Biol. Loc. cit.*

plus graves que l'infection naturelle — est bien supérieur à celui que nous signalons aujourd'hui.

On pourrait penser que la souche a été « souillée » au cours des passages par un virus pleinement virulent pour le chien. Cette hypothèse ne paraît pas devoir être retenue étant donné le soin apporté à la préparation du vaccin et à l'isolement absolu auquel sont soumis les furets producteurs de virus.

En revanche, nous pensons fermement que le virus furet original de Green qui, dès le premier passage en France, manifeste une virulence certaine pour le chien voit, contrairement à ce qui est advenu aux Etats-Unis, son pouvoir pathogène s'exalter au cours des passages successifs sur furets, non seulement pour le furet mais aussi pour le chien.

Et ceci explique : qu'au cours de nos essais avec un premier passage, le taux des accidents ne fut que de 2 p. 100, qu'il se soit élevé dans nos essais plus récents réalisés avec un virus de plusieurs passages et qu'il soit plus élevé dans une série que dans l'autre (passages différents et réceptivité différente des chiens).

Cette hypothèse est étayée par les faits suivants : réexaltation de la virulence pour le chien dès le premier passage! Affirmation ancienne de LAIDLAW et DUNKIN du passage indéfini en série du chien au furet et du furet au chien; possibilité de vacciner en France avec un virus-furet de nombreux passages, pendant des années, par l'immunisation mixte (virus-sérum), méthode qui n'était pas à l'abri de tout accident témoignant du maintien de la virulence de la souche furet; existence, chez le chien, en France, dans les conditions naturelles, de virus forts déjà fixés dans leur virulence pour le furet (9).

Des expériences en cours nous fixeront sur la valeur de cette hypothèse. Nous pouvons dire que, déjà, elles ont confirmé l'exaltation de la virulence pour le chien dès le premier passage sur furet en France du virus adapté aux Etats-Unis par GREEN (10) ;

2° *Echecs*. — Il ne semble pas que pour expliquer les échecs on doive avoir recours à l'hypothèse d'une mauvaise préparation ou d'une mauvaise conservation du virus : les accidents témoignent de sa vitalité...

(9) GORET, MERY BRUNET et M^{lle} YVORE. — *C. R. Soc. Biol.* 1947, **141**, 425 et *Bull. Soc. Sciences Vét. Lyon*, séance du 15 décembre 1946.

(10) Nous avons fait remarquer, dans nos publications antérieures, que certaines formes très sévères ou d'autres « atypiques » de la maladie actuelle en France (dues pour certaines à un virus « fixé » pour le furet), ressemblaient aux formes qui évoluent chez des chiens infectés par un virus furet non encore définitivement atténué pour le chien (Green). Cette constatation est troublante. L'hypothèse peut être soulevée d'une modification d'allure de la maladie dans sa gravité et dans ses manifestations cliniques, due à l'action d'un virus furet introduit par la vaccination.

Nous avons, dans une publication antérieure, donné notre avis sur l'origine des échecs actuellement enregistrés (11).

Exaltation et modification quantitative et qualitative du pouvoir pathogène de certains virus actuels (mais non leur pluralité) et existence possible de « maladies du jeune âge » différentes de la maladie de Carré nous apparaissent comme des causes probables (12).

En conclusion. — Nos essais de vaccination contre la maladie de Carré à l'aide d'un virus adapté au furet aux Etats-Unis — souche Green — et entretenu par passages sur furets en France, démontrent la nécessité de nouvelles recherches portant sur le pouvoir pathogène d'un tel virus, sur la variabilité et les modifications de sa virulence pour le chien en fonction des passages sur furets en France. Ces recherches sont actuellement en cours.



(11) GORET, MERY, LAMOUREUX et LEBEAU. *Bull. Ac. Vét. Fr.* 1947, 20, 303.

(12) Soulignons que si certains virus « forts », « atypiques » ou « neurotropes » isolés par nous et à l'origine d'évolutions graves étaient des virus « furets » (voir hypothèse, ci-dessus, note 10), la vaccination par virus furet devrait être pleinement efficace...