

## ARTICLES ORIGINAUX

# Nouvelles recherches sur l'immunisation croisée : maladie de Carré — peste bovine

par J. M. VILLEMOT †, A. PROVOST et P. GORET

L'ensemble des travaux relatifs à la question de la parenté immunologique unissant le virus de la maladie de Carré et celui de la peste bovine a fait l'objet, début 1960, d'une revue générale faisant le point de la question\*. Nous en rappelons la conclusion :

1) Le virus de la peste bovine est susceptible d'infecter les carnivores et provoque chez eux une maladie cliniquement inapparente, mais génératrice d'anticorps neutralisants. Le virus de la maladie de Carré (souche furet) provoque chez les bovins une affection inapparente, décelable seulement par les techniques sérologiques.

Les souches avianisées possèdent un pouvoir infectant irrégulier.

2) L'infection par le virus de la peste bovine confère aux carnivores une résistance solide à la maladie de Carré, immunité vraie, solide et durable (au moins 11 mois et demi). Réciproquement, l'infection par le virus de Carré confère aux bovins une immunité solide contre la peste bovine.

3) Les sérums contre la peste bovine neutralisent le virus de Carré *in ovo* et *in vivo* à des dilutions analogues à celles des sérums homologues.

Les sérums contre la maladie de Carré neutralisent faiblement et irrégulièrement le virus bovipestique.

4) .....

---

\* MORNET, GORET, GILBERT et GOUEFFON. — Sur les relations croisées des caractères antigènes et immunogènes des virus de la peste bovine et de la maladie de Carré. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1960, **13** : 5.

*Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1961, **14**, n° 3.

Reçu pour publication : juin 1961.

5) La structure antigénique du virus bovipestique semble plus complexe que celle du virus de Carré, qui représenterait une forme dégradée de celui-ci.

Des expériences étant poursuivies dans le même sens depuis novembre 1957 au laboratoire de Farcha, il nous a semblé intéressant d'en publier quelques-unes. Elles ont pour but d'une part de préciser la dose de virus de Carré nécessaire pour obtenir l'immunité du bœuf contre la peste bovine et d'autre part de tenter d'élucider le mécanisme et la nature de cette immunité paraspécifique.

### I. — IMMUNITÉ ANTIPESTIQUE CONFÉRÉE AU BOVIN PAR INOCULATION DE VIRUS DE CARRÉ

#### PREMIÈRE EXPÉRIENCE\*. — ÉPREUVE PAR LE VIRUS CAPRIPESTIQUE.

Cette expérience a été réalisée sur un nombre important d'animaux. Pour des raisons psychologiques tenant à la mentalité des propriétaires et pour des raisons d'ordre financier, il nous était impossible de courir le risque d'une épreuve virulente pouvant entraîner la mort de plusieurs sujets « vaccinés » et provoquer sûrement la mort des témoins. C'est la raison qui nous a fait choisir comme virus d'épreuve la souche de virus bovipestique adaptée à la chèvre. On sait en effet les réactions violentes manifestées

---

\* Expérience réalisée en février-mars 1959. Nous tenons à remercier notre confrère J. LECLERC qui nous a aimablement aidés pour sa réalisation concrète.

par les animaux sensibles soumis à l'inoculation de ce virus-vaccin.

### Matériel et méthode :

**Protocole :** Inoculation à des taurins Kouri (race bovine, très sensible au virus bovipestique) de doses de virus de Carré échelonnées entre 100 et 300 mg d'organes de furets infectés (rate et cerveau), puis épreuve par le virus capripestique.

**Virus de Carré :** Même souche et même présentation que celles employées dans les expériences de GORET et Coll. Les bovins reçoivent par voie intramusculaire 100, 200 ou 300 mg de rate ou de cerveau de furet infecté lyophilisé, inoculés sous le volume de 1, 2 ou 3 ml en sérum physiologique.

La chaîne du froid a été ininterrompue depuis la lyophilisation du matériel jusqu'à son utilisation finale.

**Virus capripestique** — Souche vaccinale du Laboratoire de Farcha, titrant  $10^{4,6}$  : DI 50/chèvre par gramme de produit lyophilisé. Chaque bovin reçoit par voie sous-cutanée  $10^{2,8}$  DI 50/chèvre, soit une dose vaccinale normale pour un bœuf. La réaction thermique chez le bœuf s'établit après 3 jours d'incubation et présente son acmé au 6<sup>e</sup> jour.

**Bovins.** — Trois cents bœufs de race Kouri, parqués dans une île du lac Tchad. La réceptivité à la peste bovine de la population bovine que nous avons utilisée ne semble faire aucun doute : pas de vaccination antipestique dans ce canton depuis plus de deux ans, animaux âgés de 12 mois à 2 ans (sauf 6, âgés de 8 mois) donc n'hébergeant plus d'anticorps antipestiques d'origine maternelle.

La réalité de la réceptivité des bovins de ces îles est d'ailleurs témoignée par la vaccination de contrôle au virus capripestique que nous avons effectuée dans les îles avoisinantes : 100 p. 100 des bovins âgés de 1 à 2 ans réagissent violemment et la mortalité post-vaccinale dépasse 2 p. 100 dans la semaine suivant l'inoculation.

Ayant reçu le virus de Carré, les bovins sont éprouvés par groupe d'environ 50 aux 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup>, 13<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jours après la « vaccination », selon le protocole suivi dans le tableau I.

Etant donné la grande sensibilité de ce type de bétail au virus capripestique, une différence de température de  $1^{\circ}5$  entre la température moyenne des jours avant l'épreuve et celle des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours après l'épreuve virulente a été jugée comme devant être pathognomonique d'une infection à virus capripestique.

Il est à noter que dans cette expérience nous ne jugeons pas de la survie ni de la mortalité

TABLEAU I - Epreuve par le virus capripestique.- Protocole de l'expérience.

Inoculation de virus de Carré	Epreuve au :				
	7ème jour	9ème jour	11ème jour	13ème jour	15ème jour
Rate 300 mg	101 à 112	135 à 145	113 à 125	126 à 134	146 à 150
Rate 200 mg	201 à 209	210 à 219	220 à 229	230 à 242	244 à 250
Rate 100 mg	301 à 308	309 à 316	317 à 324	325 à 337	338 à 350
Cerveau 300 mg	417 à 428	401 à 411	412 à 416 429 à 434	435 à 443	444 à 451
Cerveau 200 mg	501 à 513	514 à 524	525 à 534	535 à 543	544 à 551
Cerveau 100 mg	601 à 609	610 à 619	620 à 628	629 à 641	642 à 650
Témoins	270 bovins Kouri parqués dans des îles voisines de celle où est réalisée l'expérience.				

éventuelles après l'épreuve virulente, mais uniquement du développement du virus. On en peut donc inférer que la résistance qui sera mise en évidence sera due, non pas à une immunité avec ses différentes modalités, mais uniquement à la présence (ou à l'absence) d'un taux minimum d'anticorps neutralisant le virus capripésteque\*.

### Résultats

Ils sont consignés dans le tableau II. Le numérateur indique le nombre d'animaux réagissants

(différence de température supérieure à 1°5), le dénominateur le nombre d'animaux inoculés de virus capripésteque. Les pourcentages s'appliquent aux rapports directement à leur gauche.

Trois chiffres sont aberrants : R 300 du 15<sup>e</sup> jour ; R 100 du 11<sup>e</sup> jour ; C 200 du 7<sup>e</sup> jour. Les deux premiers tiennent à ce que trop peu d'animaux ont été utilisés dans le calcul, ce petit nombre d'animaux étant dû au fait que l'éleveur était absent au moment des prises de température et que sa famille ne savait pas où se trouvaient les bovins manquants.

TABLEAU II - Epreuve par le virus capripésteque. Résultats.

Groupes	7ème jour		9ème jour		11ème jour		13ème jour		15ème jour	
	R 300	3/12	25 %	4/8	50 %	8/13	61 %	5/8	65 %	0/2
R 200	1/9	11 %	2/10	20 %	2/9	22 %	8/13	61 %	5/6	83 %
R 100	1/8	12,5 %	2/7	28 %	0/6	0 %	5/12	41 %	6/11	54 %
C 300	0/10	0 %	6/10	60 %	6/11	55 %	7/9	77 %	7/8	87,5 %
C 200	8/13	61 %	3/11	27 %	2/8	25 %	4/8	50 %	4/8	50 %
C 100	0/9	0 %	3/10	30 %	2/9	22 %	4/13	30 %	6/9	66 %
Témoins	Les 270 animaux réagissent au virus capripésteque									

TABLEAU III - Epreuve par le virus capripésteque. Totaux cumulatifs.

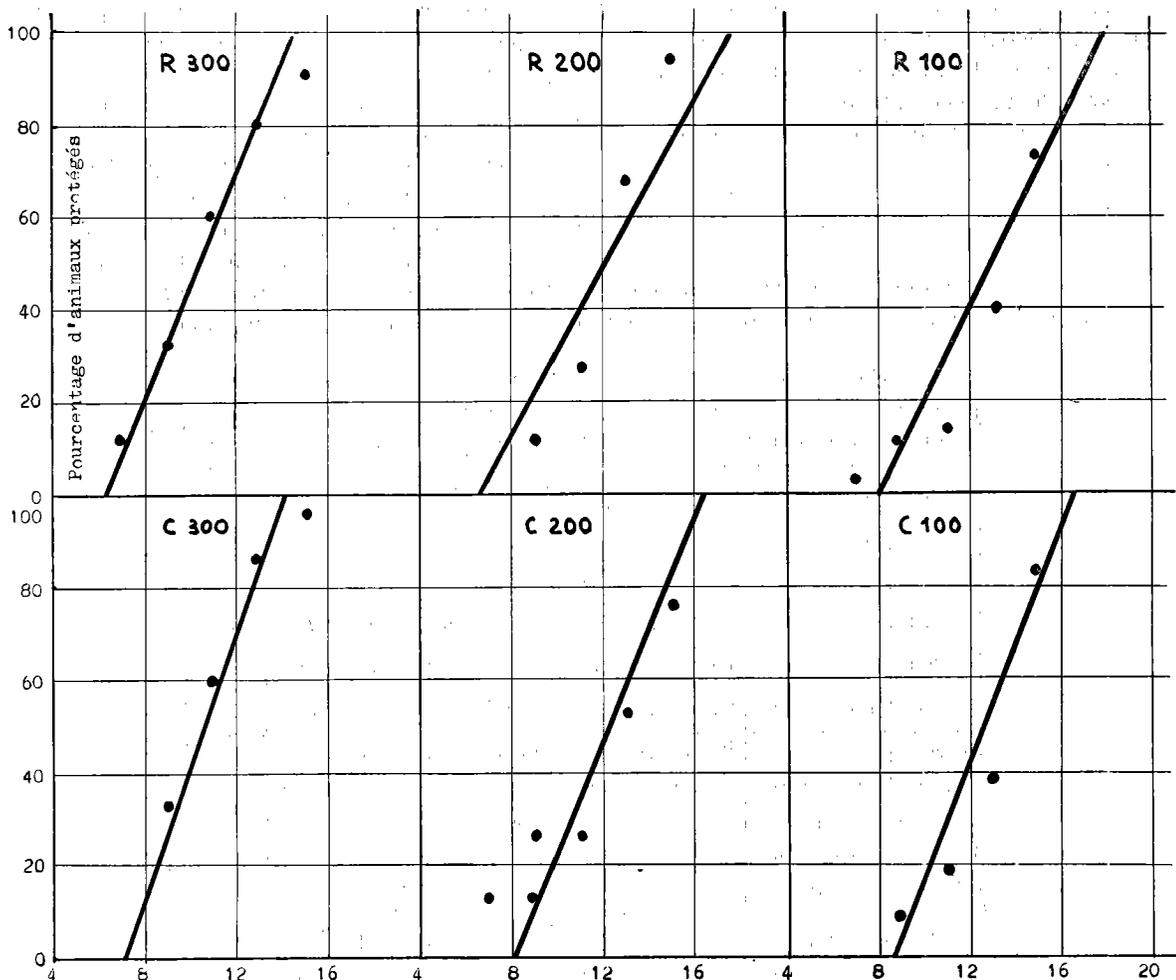
Groupes	7ème jour		9ème jour		11ème jour		13ème jour		15ème jour	
	R 300	3/26	11,5 %	7/31	32,4 %	15/25	60 %	20/25	80 %	20/22
R 200	1/30	3,3 %	3/24	12,5 %	5/18	27,8 %	13/18	68,5 %	18/19	94,7 %
R 100	1/30	3,3 %	3/26	11,5 %	3/21	14,3 %	8/20	40 %	14/19	74 %
C 300	0/22	0 %	6/18	33,3 %	12/20	60 %	19/21	86,5 %	26/27	96,5 %
C 200			2/23	13,1 %	5/19	26,8 %	9/17	53 %	13/17	76,5 %
C 100	0/37	0 %	3/31	9,5 %	5/26	19,2 %	9/33	39,1 %	15/18	83,5 %

\* L'épreuve est réalisée avec une assez faible dose de virus (environ 1 DI bœuf) correspondant à la dose immunisante normale. Or le virus capripésteque ne demande, chez le bœuf, qu'un taux très faible d'anticorps pour être neutralisé. J. T. EDWARDS écrit à ce propos : « When a highly goat-adapted virus was used even a small dose of serum may be sufficient to prevent the virus establishing itself. These findings tally with those of GREEN and CARLSON working on distemper in foxes... » (Ref. 14 th intern. vet. Cong. London, 1949, : 2 441).

La série C 200 du 7<sup>e</sup> jour était composée d'animaux jeunes (six d'entre eux étaient âgés d'environ 8 mois ; c'est la seule série comprenant des veaux), c'est-à-dire dont on est en droit de penser qu'ils avaient encore un taux suffisant d'anticorps maternels neutralisant le virus capripésteque.

En utilisant un groupe d'animaux plus âgés, on aurait dû trouver un taux de sujets protégés

GRAPHIQUE I. - Epreuve par le vaccin capripéste. Totaux cumulatifs.



d'environ 11 p. 100 analogue à celui de la série R 200 du 7<sup>e</sup> jour.

Un simple coup d'œil à ce tableau pourrait laisser penser que le virus de Carré immunise mal contre le virus capripéste, puisque dans les meilleures conditions, 87,5 p. 100 des animaux sont immuns le 15<sup>e</sup> jour.

Or, comme bon nombre d'entre eux se trouvent déjà immunisés les jours antérieurs, il nous a semblé rationnel de transformer nos chiffres en totaux cumulatifs dans chaque groupe de vaccination.

Le tableau III et le graphique I rendent compte de ce mode de calcul.

L'examen du graphique I montre des faits intéressants :

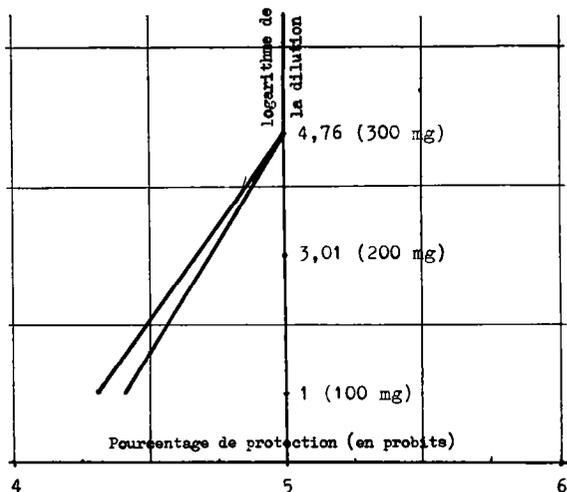
Si l'on prend le jour où 50 p. 100 des animaux sont protégés (point où la courbe est la plus fidèle), on voit qu'il existe un rapport entre le taux d'animaux protégés et la dose reçue. C'est d'ailleurs ce qu'affirme le graphique 2 où en abscisse sont portés les probits des taux de protection au jour 10,5 (jour qui donne 50 p. 100 de protection pour R 300, pris comme référence) et en ordonnée les logarithmes des dilutions de vaccins, 100 mg étant pris comme base ( $\log = 1$ ).

Les courbes obtenues sont des droites, ce qui indique qu'il y a un rapport certain entre le nombre d'animaux qui sont trouvés immuns à un jour donné et la dose qui a servi à immuniser.

Autrement dit, plus importante est la dose, plus grand est le nombre d'animaux protégés.

Ce fait semble plaider en faveur de la thèse que le virus de Carré se comporte dans nos essais comme un antigène « inerte ». S'il en était autrement, si le virus de Carré vaccinait le bœuf comme un virus-vaccin, on devrait retrouver dans cette expérience un phénomène de tout ou rien, comme dans les essais de MORNET et Coll. (op. cit.).

GRAPHIQUE II - EPREUVE PAR LE VIRUS CAPRIPESTIQUE



**Conclusion.** Quoi qu'il en soit, d'ailleurs, le résultat pratique est que trois semaines après la « vaccination » par le virus de Carré, le bœuf est immun vis-à-vis du virus pestique et que cette immunité commence à s'installer assez solidement et sur un nombre déjà important d'animaux dès le 9<sup>e</sup> jour.

Une dose de 100 mg de virus de Carré virulent lyophilisé peut assurer l'élaboration de cette immunité.

## DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — ÉPREUVE PAR LE VIRUS BOVIPESTIQUE.

### Matériel et méthode

**Protocole :** Inoculation de zébus réceptifs à la peste bovine par voie intramusculaire avec des doses variables de 150 à 800 mg de virus de Carré lyophilisé, à raison de trois animaux par paliers de 100 mg. Epreuve de quelques animaux

par le virus bovipestique un mois après l'inoculation de virus de Carré et du reste des sujets quatre mois après l'inoculation\*.

**Virus utilisé :** Nous n'avons utilisé dans cette expérience que de la rate, lyophilisée et conservée à  $-20^{\circ}\text{C}$ , de furets sacrifiés à la phase préagonique de la maladie de Carré expérimentale. Un ml de la dilution à  $10^{-5}$  de ce matériel virulent confère au furet une maladie mortelle de 10 à 12 jours.

Avant les inoculations, le matériel virulent a été soigneusement pesé à l'état sec dans une hotte contenant un déshydratant. Il a été ensuite remis en suspension au 1/10 en milieu sérique tamponné à pH : 7,2 maintenu à  $0^{\circ}$  pendant la durée des inoculations. Les inoculations ont été faites par voie intramusculaire.

Le virus pestique d'épreuve est constitué par de la rate de bovin réagissant à la peste bovine, lyophilisée et conservée sous vide à  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Son titre est de  $10^{5,5}$  DL 50 par gramme de virus sec. Pour l'épreuve virulente, chacun des animaux immunisés reçoit  $10^{3,5}$  DL 50 par voie sous-cutanée.

**Bovins d'expérience :** Vingt-trois zébus de race arabe, en état d'entretien médiocre, âgés de 12 à 15 mois ont été inoculés avec des doses variables de virus de Carré, par voie intramusculaire. Avant l'inoculation, on s'était assuré de leur réceptivité à la peste bovine par un sondage sérologique utilisant la séro-neutralisation du virus pestique lapinisé Nakamura III par leurs sérums, selon la technique exposée par R. D. BROWN et G. R. SCOTT.

Tout bovin dont le sérum ne neutralise pas le virus lapinisé à la dilution de  $10^{-1}$  peut être considéré comme réceptif à la peste ; tel était le cas de nos animaux.

Lors des épreuves par le virus bovipestique, des témoins réceptifs furent inoculés pour faire la preuve du pouvoir pathogène du virus.

Les températures ont été prises chaque matin à 7 heures. Les animaux réagissant à l'inoculation virulente ont été autopsiés et la réalité de leur infection pestique affirmée par le test de

\* Des circonstances indépendantes de notre volonté dues à une carence en personnel au cours des essais et à des impossibilités de déplacement nous ont interdit de procéder à des épreuves plus serrées dans le temps.

diffusion en gélose (G. WHITE) effectuée à l'aide des ganglions.

**Résultats :** Le tableau IV donne le détail des inoculations pratiquées et indique les résultats obtenus lors des épreuves virulentes.

a) Epreuve virulente un mois après la vaccination. Les trois animaux éprouvés (l'un ayant reçu 200 mg de virus, les deux autres 700 mg) sont morts de peste bovine dans les délais de 11 à 13 jours.

b) Epreuve virulente quatre mois après la

— que l'immunité conférée par le virus de Carré lyophilisé est lente à s'établir; elle ne semble pas ici suivre le processus immunologique qui caractérise les immunisations par virus vivants ;

— que cette latence dans l'apparition de l'immunité antipestique n'est pas influencée par la dose de virus de Carré inoculée, ce qui est pour le moins surprenant, en regard de nos résultats antérieurs. Mais les conditions imparfaites de nos épreuves ne permettent pas de considérer cette conclusion comme formelle.

TABLEAU IV - Epreuve par le virus bovipestique. Résultats.

Rate de furet infecté lyophilisé Dose inoculée	Numéro des zébus inoculés	Epreuve virulente effectuée 1 mois après l'inoculation de virus de Carré		Epreuve virulente effectuée 4 mois après l'inoculation de virus de Carré			
		N° animaux	Résultat	N° animaux	Résultat		
150 mg	67 - 68 - 69	78	Mort de peste	67 - 68 - 69			
200 mg	76 - 77 - 78			70 - 71	Résistant		
300 mg	70 - 71 - 72			83	Résiste		
400 mg	82 - 83			61 - 63	Résistant		
500 mg	61 - 62 - 63			64 - 65 - 66	Résistant		
600 mg	64 - 65 - 66			74 - 75	Morts de peste	73	Résiste
700 mg	73 - 74 - 75			80 - 81	Résistant		
800 mg	79 - 80 - 81	92 - 93	Morts de peste	53 - 58	Morts de peste		
Témoins							

Nota : Les zébus 76, 77 et 82 sont morts de Heart-water avant les épreuves virulentes. Les 62, 72 et 79 ont été inclus par erreur dans une expérience sur la pasteurellose et n'ont pas été éprouvés.

vaccination. Tous les animaux résistent ; les témoins meurent de peste.

**Conclusion :** La dose minima immunisante semble donc être de 150 mg de virus sec ; trois bovins sur trois inoculés avec cette quantité se sont révélés immuns quatre mois après l'inoculation. En revanche, les trois animaux éprouvés un mois après l'inoculation, se sont montrés sensibles à la peste, bien que deux d'entre eux (nos 74 et 75) aient reçu des doses de virus (700 mg) dont on pouvait croire, d'après les premières expériences de MORNET et Coll. qu'elles devaient entraîner la protection.

Cette expérience semble indiquer :

Il n'est pas exclu de penser que les 3 animaux éprouvés au bout d'un mois ne reflètent pas l'état d'immunité, à cette période, de l'ensemble des animaux. Il est par ailleurs paradoxal de constater qu'un vaccin même inerte n'engendre pas plus rapidement l'immunité à la forte dose d'immunigène inoculée (700 mg).

\* \* \*

Dans le but de déceler la nature de l'immunité et du mécanisme de cette immunisation hétérologue, nous nous proposons de rechercher si le phénomène d'interférence pouvait être mis en évidence chez les sujets soumis à la vaccination

antipestique à l'aide du virus de Carré. Cet essai n'a pu être mené à bien du fait de l'apparition spontanée de la peste bovine chez nos sujets d'expérience. L'observation poursuivie en dehors des conditions expérimentales mérite cependant à notre sens d'être relatée.

### TROISIÈME OBSERVATION. — ABSENCE D'INTERFÉRENCE *IN VIVO* DU VIRUS DE CARRÉ VIS-A-VIS DE LA PESTE BOVINE

On sait que les virus-vaccins modifiés antipestiques produisent une interférence chez le bœuf vis-à-vis du virus pestique virulent : inoculé 48 heures avant l'inoculation virulente pour le virus capripastique (PFAFF), 96 à 103 heures pour le virus lapinisé (BROTHERSTON), ils protègent contre la peste bovine. Il semblait intéressant d'étudier l'interférence éventuelle du virus de Carré vis-à-vis de l'infection bovipestique.

L'observation que nous relatons n'a pas été conduite expérimentalement ; à l'origine, les animaux inoculés de virus de Carré devaient servir à une expérience sur la date de l'apparition de l'immunité antipestique.

Quarante veaux zébus arabes de 12 à 14 mois reçoivent, par voie intramusculaire, 900 mg de virus de Carré, (rate et cerveau de furet du même lot que celui rapporté dans les expériences précédentes). Neuf jours après l'inoculation, on constate un premier cas de peste. D'autres cas, à raison de 5 à 6 par jour, éclatent les jours suivants. Au total, 36 veaux sur quarante « vaccinés » contractent la peste, la maladie s'étageant sur trois semaines dans le troupeau.

Lorsque l'on connaît l'épizootologie de la peste bovine au Tchad, où l'incubation naturelle est d'une dizaine de jours, on est en droit de penser que quelques veaux seulement étaient en incubation (ou venaient juste d'être en contact avec le virus) au moment où ils reçurent le virus de Carré.

La marche de l'enzootie montre que tous n'ont pas été infectés dans le même temps (maladie s'étageant sur trois semaines), et nombre d'entre eux auraient dû se trouver immuns par suite de l'inoculation de virus de Carré.

Cette observation indique :

1) qu'il n'y a pas phénomène d'interférence

entre le virus de Carré et le virus de la peste bovine. GORET et Coll. ont d'ailleurs montré chez le furet cette même absence d'interférence peste bovine—maladie de Carré.

2) que, confirmant l'expérience antérieure poursuivie sur les zébus arabes, l'immunité parasécifique n'est pas installée chez les sujets trois semaines après l'inoculation massive (900 mg) de virus de Carré.

### QUATRIÈME EXPÉRIENCE. — ÉTUDE DE LA VIRÉMIE A VIRUS DE CARRÉ CHEZ LE ZÉBU

J. B. POLDING, R. M. SIMPSON et G. R. SCOTT (1959) n'ont pu retrouver le virus de Carré dans le sang 4 jours après l'inoculation au bœuf de 10.000 unités virulentes.

Nous avons pensé qu'il était utile de vérifier ce fait. Si, effectivement, la virémie à virus de Carré était inexistante chez le bœuf, on pouvait trouver dans ce fait explication à la lenteur de l'apparition de l'immunité antipestique constatée dans notre expérience II et notre observation III, le virus de Carré se comportant alors comme un antigène inerte et présent en trop faible quantité après l'inoculation pour donner rapidement une réponse immunologique appréciable.

#### Protocole

Inoculation de virus de Carré à un zébu, puis saignée à des temps variables après l'inoculation et réinoculation immédiate à des furets ; le rythme en est indiqué dans le tableau V.

#### Matériel :

**Virus utilisé** : identique à celui de la deuxième expérience.

**Bovin d'expérience** : le zébu n° 78 de la 2<sup>e</sup> expérience a été sélectionné. Son sérum, à la dilution de  $10^{-3}$ , étudié en séro-neutralisation par la technique de R. D. BROWN et G. R. SCOTT ne neutralisait pas le virus pestique lapinisé ; on pouvait donc estimer certaine sa réceptivité à la peste.

Il a reçu 200 mg de rate de furet lyophilisée par voie intramusculaire.

**Furets** : Animaux provenant d'un élevage de France et maintenus en observation depuis

8 mois. Leur sensibilité au virus de Carré a été éprouvée à la fin de l'expérience par inoculation de ce virus.

Ils ont chacun reçu par voie sous-cutanée 10 ml de sang dilué à parties égales en solution d'Alsever, provenant des saignées du veau 78. Les inoculations aux furets ont été réalisées dans la minute suivant la saignée.

### Conclusion

Notre observation concorde avec celle des auteurs anglais : une virémie à virus de Carré ne semble pas s'établir chez le zébu.

Deux objections peuvent venir à l'esprit :

— La dose inoculée était trop faible. Pourtant les expériences de MORNET et Coll. et les nôtres

TABLEAU V - Virémie à virus de Carré chez le zébu.

Temps écoulé entre l'inoculation de virus de Carré et la saignée	N° des furets inoculés	Observations des furets	Résultat des inoculations de virus de Carré aux furets vivants 3 mois après l'inoculation de sang
2 heures	55	Maladie de Carré précoce possible	
	56	Maladie de Carré précoce possible	
6 heures	42	0	Maladie de Carré
	54	Malade - guérit	-
1 jour	51	0	Maladie de Carré
	52	Maladie de Carré	-
1 jour et demi	57	0	Maladie de Carré
	58	0	Maladie de Carré
2 jours	49	0	Maladie de Carré
	50	0	Maladie de Carré
3 jours	47	0	Maladie de Carré
	48	0	Maladie de Carré
4 jours	45	0	Maladie de Carré
	46	0	Maladie de Carré
5 jours	43	0	Maladie de Carré
	44	0	Maladie de Carré
6 jours	41	0	Maladie de Carré
	53	0	Maladie de Carré

### Résultats

Ils sont rassemblés dans le tableau V.

Le virus de Carré a pu être retrouvé chez le zébu, 2, 6 et 24 heures après l'inoculation, plus jamais ensuite. Ceci prouve la réalité de l'inoculation ; le virus mis en évidence par le furet est celui qui a été inoculé au zébu mais sa multiplication *in vivo* n'a pas eu lieu.

Le résultat de l'inoculation de virus de Carré aux furets survivants 3 mois après l'expérience ne laisse aucun doute quant à leur sensibilité à ce virus.

indiquent qu'une dose de 100 à 200 mg de virus est suffisante pour conférer l'immunité.

Au surplus le fait que l'on retrouve le virus de Carré jusqu'à la 24<sup>e</sup> heure après l'inoculation prouve que la période d'éclipse qui existe dans les infections virales ne s'est pas produite dans le cas présent, ce qui entraîne la conclusion que le virus de Carré ne subit pas de cycle de reproduction car il ne se fixe pas sur des cellules sensibles.

— le veau inoculé possédait des anticorps antipeptiques neutralisants, qui auraient neutralisé le virus inoculé. Nous ne le pensons pas,

d'une part parce que nous n'avons pu mettre en évidence de tels anticorps, d'autre part parce que pendant vingt-quatre heures le virus inoculé peut être réisolé.

Si neutralisation *in vivo* il y avait, on ne retrouverait absolument pas de virus à aucun moment après l'inoculation.

## DISCUSSION GÉNÉRALE

La réalité d'une parenté immunologique entre les deux virus de la peste bovine et de la maladie de Carré ne fait aucun doute. Il a été démontré (GORET et Coll. ; Y. GILBERT, P. MORNET et Y. GOUEFFON 1960 ; J. B. POLDING, R. M. SIMPSON et G. R. SCOTT, 1959) que chacun d'eux, chez leur hôte hétérologue, conférait une immunité vraie par anticorps neutralisants. Les essais relatés ici confirment l'existence de cette immunité hétérologue.

Toutefois, l'apparition de cette immunité laisse place à la discussion. Si chez le chien inoculé de virus bovipestique on peut mettre en évidence une virémie à ce virus, tel n'est pas le cas chez le zébu recevant le virus de Carré.

D'autre part, si effectivement l'immunité anti-pestique existe dans cette espèce après inoculation de ce virus, dans deux de nos essais cette immunité s'est révélée d'installation fort lente (Zébus arabes), plus rapide dans notre première expérience (Taurins Kouri).

Ces résultats sont en apparente contradiction avec ceux constatés par GORET et Coll., MORNET et Coll. sur veaux de Guinée d'une part et ceux de J. B. POLDING, R. M. SIMPSON et G. R. SCOTT d'autre part qui ont constaté dans un cas l'absence d'immunité anti-pestique deux mois après l'inoculation au bœuf de  $10^4$  unités virulentes de virus de Carré (G. R. SCOTT, communication personnelle).

Toutefois, les résultats présentés ici sont eux-mêmes en contradiction si nous considérons la première expérience effectuée sur des taurins Kouri en excellent état physiologique et la deuxième poursuivie (comme la recherche de la virémie) sur des zébus arabes en état d'entretien médiocre. Rappelons toutefois que les conditions d'épreuves sont différentes et que la résistance des taurins Kouri à une DI de virus capripestique ne peut être comparée à l'épreuve sévère par le virus sauvage.

Bien que notre expérimentation se révèle encore actuellement insuffisamment poussée, elle peut suggérer néanmoins, si on la confronte avec les essais antérieurs, que le mécanisme d'installation de l'immunité anti-pestique par virus de Carré chez les bovins peut varier en fonction de la réceptivité plus ou moins grande des diverses races bovines au virus de Carré et avec l'état d'entretien des animaux.

Il serait indispensable que tous les essais entrepris au cours des recherches futures sur ce passionnant sujet s'appliquent à des animaux de même race très sensibles à la peste et en excellent état physiologique. Un fait demeure néanmoins comparable dans nos essais et les observations antérieurement publiées : Plus grande est la quantité de virus de Carré inoculée et plus grande se révèle le nombre d'animaux protégés.

## II. — SÉRO-NEUTRALISATION DU VIRUS BOVIPESTIQUE PAR LE SÉRUM CONTRE LA MALADIE DE CARRÉ

En complément de nos recherches sur l'immunisation active, nous avons cru intéressant de reprendre sur le bœuf avec le virus bovipestique sauvage l'étude de la séro-neutralisation du virus bovipestique par le sérum contre la maladie de Carré. Rappelons que GORET et Coll., MORNET et Coll. ont montré que le sérum contre la peste bovine neutralisait parfaitement *in vivo* et *in ovo* le virus de Carré mais que le sérum contre la maladie de Carré ne neutralisait que faiblement et irrégulièrement le virus bovipestique lapinisé. Par ailleurs, les épreuves de séro-protection contre le virus de Carré par le sérum contre la peste bovine sont, contrairement aux épreuves de séro-neutralisation, décevants.

### Matériel et méthode

Il s'agit de titrer sur bœuf un virus bovipestique virulent, puis d'effectuer une séro-neutralisation (technique à virus constant, sérum variable) d'une quantité connue de ce virus par un sérum anti-Carré, le zébu étant l'animal choisi pour mettre en évidence l'absence ou la réalité de la neutralisation du virus pestique.

Comparativement, on effectue la séro-neu-

tralisation de ce même virus par un sérum de zébu immun contre la peste bovine.

1. — *Virus bovipestique*. — Le virus employé est la souche de référence du Laboratoire de Farcha, lyophilisé et conservé sous vide en quantités aliquotes, en flacons de 20 ml à raison de 5,5 ml par flacon d'une suspension à parties égales de rate de bœuf réagissant à l'infection pestique (sacrifié à l'acmé de la réaction thermique) et du diluant de Fry.

2. — *Sérum contre la maladie de Carré*. — Le sérum provient d'un lot commercial de sérum thérapeutique contre la maladie de Carré. Le sérum a été préparé sur chien recevant d'abord, du virus de Carré adapté au furet, puis du virus virulent. Son titre moyen (méthode de J. FONTAINE\*) est de  $10^{2,6}$ .

3. — *Sérum contre la peste bovine\*\**. — Il est obtenu par l'hyperimmunisation classique d'un zébu non réagissant à l'inoculation de virus pestique (donc immun, pour une cause ou pour une autre, comme cela est fréquent dans la zone sahélienne africaine). Ce processus d'immuni-

sation comporte l'inoculation mensuelle par voie sous-cutanée de 5 litres de sang virulent citraté.

4. — *Bovins*. — Des zébus de la race Borroro, âgés de 15 mois à 3 ans, originaires de Bouar (République Centrafricaine), région où la peste n'a pas sévi depuis quinze ans, ont été mis en quarantaine dans une ferme du sud du Tchad, région dépourvue d'élevage bovin et où une contamination pestique accidentelle n'était pas à craindre.

On était en droit de supposer leur pleine sensibilité au virus bovipestique *puisque n'ayant jamais été, non plus que leurs parents, en contact avec lui*.

Les températures matinales ont été prises tous les jours avant et après l'inoculation, dès le lever du soleil pour éviter la hausse thermique normale des animaux qui se produit dès les premières heures du jour dans les régions sahéliennes.

Après l'inoculation, les zébus furent observés tous les jours. Tous furent sacrifiés à la fin de l'expérience pour juger de leurs lésions pestiques éventuelles.

TABLEAU VI

Neutralisation du virus pestique par le sérum anti-maladie de Carré.

Dilutions du sérum anti-m <sup>10</sup> de Carré (1ml en contact avec 200 DL 50 de virus pestique)	Zébus					
	inoculés		réagissants		non réagissants	
	Nombre	Numéro	Nombre	Numéro	Nombre	Numéro
$10^{-1}$	2	31-32	1	32	1	31
$10^{-1,5}$	2	33-34	2	33-34	0	-
$10^{-2}$	2	35-36	2	35-36	0	-
$10^{-2,5}$	2	37-38	1	37	1	38
$10^{-3}$	2	39-40	1	39	1	40
$10^{-4}$	1	41	0	-	1	41

\* J. FONTAINE. — *Bull. Acad. vét. France*, 1959, 32 : 81 et 88.

\*\* Le sérum de zébu immun employé dans cette expérience provenait de la même saignée que celui qu'on employé IMAGAWA, GORET et ADAMS (*Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A.*, 1960, 46 : 1119), d'une part dans la séro-neutralisation des virus de Carré et morbilleux par le sérum antipestique, et GORET et Coll. dans le traitement de la maladie de Carré par le même sérum.

5. — *Technique de séro-neutralisation*. — Elle est adaptée de celle de SCOTT et BROWN pour la peste bovine.

Avant leur utilisation, sérums anti-Carré et antipestique ont été inactivés une demi-heure à  $56^{\circ}\text{C}$ .

Le virus bovipestique lyophilisé a été remis en suspension dans son volume initial d'eau bidistillée stérile à  $0^{\circ}\text{C}$ , puis les dilutions de

virus effectuées dans le milieu « mist-dessicans », maintenu lui aussi à 0°C.

200 DL 50/bœuf de virus (titre obtenu dans un titrage préalable dont le résultat est rapporté ci-dessous) sous le volume de 1 ml sont mélangés avec 1 ml de chacune des dilutions des sérums anti-Carré et anti-pestique, les dilutions de ces sérums étant faites par paliers d'une demi-puissance logarithmique de base 10.

Après un temps de contact de 1 h 1/2 à 30°C, temps au bout duquel les mélanges sont refroidis à 0°C, les inoculations des zébus sont effectuées avec 1 ml des mélanges ; chaque animal reçoit donc 100 DL 50/bœuf de virus pestique, neutralisé ou non suivant le cas.

Le calcul des titres neutralisants des sérums a été fait selon les procédés classiques.

inclure dans le calcul les zébus nos 38, 40 et 41. Il nous semble plutôt que leur comportement doit correspondre à une hyposensibilité raciale (euphémisme qui cache notre ignorance) du zébu Borroro à la peste bovine ; on ne peut en effet mettre en doute leur passé pathologique ou immunologique pouvant impliquer la présence d'anticorps neutralisants spécifiques dans leurs sérums, et il est certain d'autre part qu'ils n'avaient jamais été vaccinés contre la peste bovine. On est donc réduit à l'hypothèse énoncée plus haut, que sanctionnent d'autres observations de résistance de cette race de zébus à la peste.

Il apparaît donc plus logique de ne pas comprendre dans le calcul de  $TN_{50}$  les résultats des dilutions supérieures à  $10^{-2}$  du sérum anti-Carré. Dans ces conditions, le  $TN_{50}$  de ce sérum

TABLEAU VII

Neutralisation du virus pestique par le sérum antipestique.

Dilutions du sérum antipestique (1ml en contact avec 200 DL 50 de virus pestique)	Zébus			
	Inoculés		réagissants	non réagissants
	Nombre	Numéro		
$10^{-1}$	2	42-43	0	2
$10^{-1,5}$	2	53-54	0	2
$10^{-2}$	2	55-56	0	2
$10^{-2,5}$	2	57-58	0	2
$10^{-3}$	2	59-60	0	2
$10^{-4}$	1	61	0	1

### III. — RÉSULTATS

1. — **Titration du virus bovipestique.** — Le titre obtenu a été de  $10^{5,5}$  DL 50/bœuf par gramme de virus lyophilisé.

2. — **Neutralisation du virus pestique par le sérum anti-maladie de Carré.**

Le tableau VI collige les résultats.

Si l'on fait le calcul des totaux cumulatifs, on trouvera que le titre neutralisant 50 p. 100 ( $TN_{50}$ ) du sérum anti-Carré envers le virus bovipestique est de  $10^{-1,5}$ .

Un tel résultat est manifestement erroné, et nous pensons qu'il est préférable de ne pas

est de  $TN_{50} = 10^{-1}$ , en supposant que le veau non réagissant 31 ait lui aussi été sensible à la peste.

Il existait un moyen de le savoir : c'eût été de conserver les animaux pendant quelque temps, puis de les éprouver ensuite à l'aide d'un virus pestique virulent. Pour des raisons inhérentes à l'organisation matérielle de l'expérience, ceci n'a pu être réalisé, et le doute plane toujours.

En prenant donc les choses au mieux, le sérum anti-Carré a un  $TN_{50}$  de  $10^{-1}$ .

3. — **Neutralisation du virus pestique par le sérum anti-pestique.**

Le tableau VII rend compte des résultats.

Aucun des zébus n'a fait de réaction ni ther-

mique ni clinique. Dans les meilleures conditions de calcul, le  $TN_{50}$  de ce sérum est donc de  $10^{-4}$ , ce qui dénote un sérum excellent\*. Même en admettant que nos résultats soient faussés par quelques veaux "hyposensibles", ce sérum conserve toujours un titre appréciable.

### Conclusion.

Cette expérience confirme le faible pouvoir neutralisant du sérum contre la maladie de Carré envers le virus de la peste bovine.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1) L'existence de l'immunité croisée maladie de Carré × peste bovine chez le bœuf est confirmée.

\* Titré par IMAGAWA, GORET et ADAMS vis-à-vis du virus pestique lapinisé selon la technique de HUARD et Coll., ce même sérum (calf Farcha 293) donnait un titre neutralisant excellent.

2) Le mécanisme de cette immunité traduite par le temps d'installation semble varier en fonction du degré de sensibilité des races bovines et de la sévérité de l'épreuve.

3) L'immunité s'étend à un nombre d'autant plus grand d'animaux que la quantité de virus de Carré inoculé est plus grande.

4) Le sérum contre la maladie de Carré ne possède qu'un très faible pouvoir neutralisant vis-à-vis du virus bovipestique sauvage.

5) Comme il a déjà été souligné, il apparaît que dans la "famille" des virus bovipestique, morbilleux et de Carré, ce dernier se révèle "dégradé" dans ses qualités antigéniques et immunigènes par rapport aux deux autres.

*Institut d'élevage et de médecine vétérinaire  
des pays tropicaux : Laboratoire national de  
recherches vétérinaires de Farcha, Fort-Lamy  
(Tchad),*

et

*Laboratoire de microbiologie de l'École vétéri-  
rinaire d'Alfort (France).*

## SUMMARY

### Further Research on Cross-Immunity in Distemper and Rinderpest.

1. The existence of cross-immunity in Distemper and Rinderpest is confirmed in cattle.
2. The mechanism of this immunity with reference to the period of establishment appears to vary in degree with the susceptibility of the bovine breed and the severity of the challenge.
3. Immunity is related to the quantity of virus of distemper inoculated.
4. Distemper anti-serum has only a low degree of neutralisation against wild rinderpest virus.
5. As already emphasised, in the family group of viruses comprising that of rinderpest, human measles and distemper, the latter has lower antigenic and immunogenic qualities, in relation to the other two.

## RESUMEN

### Nuevas investigaciones sobre la inmunización cruzada : Moquillo — Peste bovina.

- 1º La existencia de la inmunidad cruzada Moquillo × Peste bovina sobre el buey es confirmada.
- 2º El mecanismo de esta inmunidad interpretado por el tiempo que tarda en instalarse parece variar en función del grado de sensibilidad de las razas bovinas y de la severidad de la prueba.
- 3º La inmunidad se extiende a un mayor número de animales si la cantidad de virus del Moquillo inoculados es más grande.
- 4º El suero contra el Moquillo no posee mas que un pequeño poder neutralizante frente al virus de la Peste bovina salvaje.
- 5º Como ya se ha señalado, parece que en la familia de virus de la Peste bovina, viruela y Moquillo, este último se revela degradado en sus cualidades antigénicas y de inmunidad con relación a los otros dos.