

ARTICLES ORIGINAUX

Un cas particulier d'allergie infectieuse, la sensibilisation du porc à l'antigène de l'encéphalo-myélite enzootique

par H. JACOTOT, J. LEVADITI, A. VALLÉE et B. VIRAT

Dans un travail antérieur nous avons montré que lorsque le virus de l'encéphalo-myélite enzootique du porc était incorporé à un adjuvant gras tel que lanoline diluée dans une huile minérale, son inoculation par voie hypodermique, d'ordinaire sans effets apparents, était susceptible de provoquer l'écllosion de la maladie tout comme l'inoculation intracérébrale (1).

Des observations que nous rapportons aujourd'hui, il ressort que le même excipient est de nature à susciter chez le porc un état d'allergie spécifique dont il existe peu d'exemples dans le domaine des viroses ; ces observations ont été faites au cours d'expériences sur la vaccination contre la maladie de Teschen.

Dans les essais qui nous intéressent ici, l'antigène vaccinant était un broyat formolé d'encéphales, prélevés à la dernière période de la maladie, sur des porcs préalablement inoculés avec le virus de Teschen ; cet antigène était additionné d'adjuvants divers en vue d'études comparatives. Les épreuves par inoculations de virus étaient effectuées dans des délais variables après la vaccination ; elles consistaient en l'inoculation intracérébrale, à gauche et à droite, d'une suspension nerveuse virulente, chaque sujet recevant environ 1.000 doses mortelles.

La réponse à une telle inoculation virulente des porcs neufs que nous utilisons habituellement (de race Large-White) se situe cliniquement entre le 7^e et le 15^e jour, l'apparition des premiers

troubles locomoteurs oscillant entre le 7^e et le 13^e jour, et la mort par paralysie survenant entre le 10^e et le 15^e jour, selon l'agressivité du virus. Ces manifestations s'accompagnent d'une réaction thermique importante qui s'amorce habituellement 24 ou 36 heures avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques. Quant aux altérations histologiques du névraxe, maintenant bien définies, elles sont caractérisées par l'abondance particulière et la diffusion des infiltrats inflammatoires périvasculaires, tant dans l'encéphale et le cervelet qu'aux différents niveaux de la moelle épinière.

Le comportement des sujets vaccinés soumis aux mêmes épreuves varie dans des limites très larges au gré de l'expérimentation, mais chez ceux qui réagissent, les troubles sont retardés plutôt qu'avancés et atténués plutôt qu'exacerbés.

L'inoculation du virus de Teschen par la voie musculaire ne permet qu'exceptionnellement de reproduire la maladie. L'inoculation intracérébrale elle-même ne réussit parfaitement que chez les porcelets de moins de 3 mois ; au delà, les résultats sont en fonction inverse de l'âge ; chez les adultes les échecs sont presque la règle.

OBSERVATIONS

Des porcelets sevrés depuis 2 mois sont répartis en 2 groupes pour un essai de vaccination en deux temps à 15 jours d'intervalle ; aux uns, on injecte l'antigène formolé additionné de gel d'alumine, aux autres, le même antigène incorporé à de la lanoline, le mélange gras étant ensuite fluidifié par addition d'huile de vaseline ; la posologie est établie de manière que, quel que soit l'adjuvant choisi, les quantités d'antigène

(1) JACOTOT H., VIRAT B., VALLÉE A., LEVADITI J. et GUILLON J. C. Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop., 1961, 14 (1) : 13.

Reçu pour publication : février 1961.

Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop. 1961, 14, n° 2.

administrées soient les mêmes dans les deux groupes de porcs.

Six mois et demi après la vaccination, on éprouve 2 porcs de chaque groupe par inoculation intracérébrale de virus. L'un des 2 porcs qui avaient reçu le vaccin au gel d'alumine résiste sans aucun trouble ; l'autre accuse une légère modification de l'habitus, et, pendant quelques jours, un peu de fléchissement des membres postérieurs ; il se rétablit rapidement. L'un des 2 porcs (n° 35) qui avaient reçu le vaccin préparé avec de la lanoline résiste sans aucun trouble ; l'autre présente, 23 jours après l'inoculation d'épreuve, des troubles caractérisés qui vont s'aggravant et justifient son abattage *in extremis* le 28^e jour. L'examen histologique (n° X. 1878) de ce porc confirme l'existence de lésions d'encéphalo-myélite, localisées strictement à la substance grise, et caractérisées par une dégénérescence des cellules de la corne antérieure, avec quelques infiltrats des cellules histio-lymphocytaires. Le porc témoin présente les premiers troubles locomoteurs 11 jours après l'inoculation du virus ; on le sacrifie *in extremis* 2 jours plus tard.

Six mois après, les sujets ayant alors 15 mois, on éprouve 2 autres animaux de chaque groupe ; mais cette fois chaque porc reçoit le virus par voie musculaire, dans les cruraux, à gauche et à droite, à dose deux fois plus forte, en suspension dans un mélange de mayoline 2214 et d'arlacel A. Les 2 porcs témoins ne manifestent aucun trouble. Les 2 porcs qui avaient reçu le vaccin au gel restent également indemnes. Les 2 porcs qui avaient reçu le vaccin gras (n° 36 et 37) présentent soudainement le 5^e jour des signes que seul un mécanisme allergique peut expliquer ; tremblements, dyspnée, puis décubitus : on relève chez l'un des épitaxis ; dès le lendemain ils sont en hypothermie ; l'un meurt le 7^e jour (n° 37), l'autre (n° 36) alors agonisant, est sacrifié. A l'autopsie pratiquée sommairement, on relève chez l'un une forte congestion de tous les viscères, chez l'autre la réplétion de la vessie qui est énormément dilatée.

Six mois plus tard, on éprouve encore par inoculation intramusculaire comme dans l'épreuve ci-dessus, 2 porcs ayant reçu le vaccin gras (n° 31 et 34) ; ces animaux sont alors âgés de 21 mois. Les mêmes constatations se renouvellent : les premiers troubles se produisent le

5^e jour : forte hyperthermie, tremblements, dyspnée intense, hyperesthésie cutanée. Le porc n° 31 est sacrifié complètement inerte après 2 jours : la vessie congestionnée est très distendue et des hémorragies sous-méningées siègent à hauteur de la protubérance. L'autre porc, n° 34, aussi gravement atteint, ne meurt qu'après 6 jours : il y a péricardite avec épanchement, congestion des viscères, hypertrophie et décoloration des reins.

EXAMENS HISTO-PATHOLOGIQUES

L'histo-pathologie des centres nerveux des porcs qui ont présenté ces réactions inhabituelles ne manque pas d'intérêt ; en voici le relevé.

Porc 37 (Examen Y. 608). L'encéphale n'a malheureusement pas été contrôlé. La moelle est le siège de méningo-myélite très importante intéressant les méninges et les vaisseaux de la substance blanche plus que de la substance grise, avec d'importants infiltrats histio-lymphocytaires péri-vasculaires. Bien qu'atteinte, la corne antérieure est très peu lésée, comparativement aux autres parties. Les cellules motrices sont presque toutes intactes. L'histopathologie suggère donc l'idée d'une myélite vasculaire à évolution anormale puisque la souche de virus utilisée restait typique.

Porc 36 (Examen Y. 609). Même aspect, mais la méningo-myélite à prédominance vasculaire est plus accusée. Les méninges, épaissies, sont largement infiltrées de cellules histio-lymphocytaires disposées tout le long de pédicules vasculaires de la substance blanche et des septa ; les infiltrats sont moindres autour des vaisseaux de la substance grise ; les cellules motrices de la corne antérieure sont pratiquement intactes. Les racines des nerfs rachidiens sont également intéressées et, par place, infiltrées de cellules inflammatoires. En somme, méningo-myélite subaiguë diffuse touchant avant tout les vaisseaux et non poliomyélite ; les images observées sont comme le négatif des images habituelles. Là encore nous n'avons malheureusement pas examiné l'encéphale.

Porc 34 (Examen Y. 1670). Toutes les coupes de la moelle et du cerveau montrent des lésions importantes de méningo-encéphalo-myélite

aiguë avec manchons périvasculaires histio-monocytaires siégeant dans la substance blanche et contrastant avec l'absence de lésions dégénératives des cellules neuro-ganglionnaires. Cet aspect est particulièrement net au niveau de la corne d'Ammon dont les couches de cellules neuroganglionnaires intactes alternent avec des rangées de vaisseaux profondément modifiés par la vascularite.

Porc 31 (Examen Y. 1671). Réaction méningée fibrino-histiocytaire dans le cerveau et surtout dans la substance grise du mésencéphale ; nombreux manchons périvasculaires, mais sans les dilatations vasculaires ni l'abondance extrême de cellules histio-lymphocytaires des formes précédentes. Destruction et atrophie des cellules de Purkinje du cervelet sans infiltration cellulaire. Aux divers niveaux de la moelle, les méninges et la substance blanche sont intactes, les cornes antérieures contiennent uniquement des neurones en involution à protoplasme homogène rétracté, fortement chromophile, à noyaux pycnotiques et sans réaction cellulaire de voisinage. De rares vaisseaux sont entourés d'une ou deux couches de cellules histio-lymphocytaires.

Les lésions décelées chez ce dernier porc peuvent être considérées comme classiques pour une évolution aussi rapide ; au contraire, celles des trois premiers porcs sont différentes. Comment interpréter cette dissemblance ? Indépendamment de la réaction allergique, du choc, qui se sont produits de la même façon chez les sujets des deux groupes, ceux-ci ont dû faire face à l'atteinte du virus puisqu'il a été inoculé pleinement virulent dans les muscles de la cuisse ; mais les 2 porcs du premier groupe dont la vaccination datait de un an ont pu lui opposer une plus grande résistance que les derniers éprouvés 6 mois plus tard.

EXPÉRIENCE DE CONTRÔLE

5 porcelets de 3 mois reçoivent, en une seule injection, une préparation obtenue par incorporation de l'antigène formolé à la lanoline, puis dilution en huile de paraffine. Cinq semaines après, on procède aux épreuves par voie musculaire, de la façon suivante : un porc reçoit le virus seul, il accuse une montée thermique régulière et modérée vers la fin de la première

semaine, sans plus ; 2 porcs reçoivent respectivement les mélanges lanoline-huile de paraffine sans virus et huile de paraffine-arlacel sans virus, ils ne présentent aucun trouble ; enfin les 2 derniers porcs reçoivent respectivement les mêmes mélanges gras, mais additionnés de virus : ils font une poussée thermique le lendemain et présentent dans les jours suivants des variations de température désordonnées et de l'hyperesthésie cutanée ; on note de plus chez l'un d'eux de l'inquiétude et l'inclinaison de la tête sur le côté.

RÉSUMÉ ET INTERPRÉTATION

Nous avons observé chez des porcs adultes qui avaient reçu antérieurement, par voie sous-cutanée, l'antigène de Teschen sous forme de broyat d'encéphale formolé et incorporé à un excipient gras, la lanoline, des réactions inhabituelles à la suite d'une épreuve par un virus de même nature mais pleinement pathogène, incorporé lui aussi à un excipient gras et inoculé par voie musculaire.

Les accidents débutaient soudainement le 5^e jour et présentaient les caractères de manifestations allergiques : troubles circulatoires et accroissement de la perméabilité vasculaire (congestion des viscères, épanchements cavitaires, hémorragies), contractures de la musculature lisse (dyspnée, occlusion vésicale) ; poussée thermique soudaine suivie, après un ou deux jours, d'une phase d'hypothermie caractérisée se prolongeant jusqu'à la mort.

Des porcs qui avaient reçu initialement le même antigène formolé additionné de gel d'alumine et les témoins d'épreuve auxquels l'antigène n'avait pas été injecté préalablement, ont résisté sans manifester rien de semblable, à l'inoculation intramusculaire du virus en excipient gras.

Dans une expérience de contrôle, les jeunes porcs remplissant les mêmes conditions que ceux qui ont fait l'objet de nos premières constatations, ont présenté comme eux des phénomènes de choc, mais très atténués, consécutivement à l'épreuve pratiquée 5 semaines après la vaccination ; ceux qui avaient reçu le virus non incorporé à un excipient gras ou un excipient gras sans virus, n'ont rien manifesté de tel.

Il apparaît ainsi que l'antigène obtenu par action du formol sur le virus de la maladie de Teschen incorporé à la lanoline est apte à susciter chez le porc, en même temps qu'un processus immunitaire, un état d'allergie spécifique qui se traduit par des phénomènes de choc lorsque, ultérieurement, on inocule par voie musculaire le virus lui-même incorporé à un excipient huileux. Ces lipides mal tolérés par les tissus jouent un rôle important à la fois dans la préparation des sujets par injection d'antigène vaccinant et le déclenchement de la réaction consécutive à l'épreuve virulente.

Mais tous les porcs ne possèdent pas une égale aptitude à se sensibiliser à un tel antigène ; les sujets qui nous ont fourni la matière de la première observation ont tous réagi violemment ; or, ils appartenaient à un lot expérimental formé de deux portées provenant du même élevage ; on ne saurait manquer de rapprocher cette constatation de la notion de prédisposition héréditaire bien établie en allergologie.

Il convient de souligner que, si les réactions que nous avons enregistrées se présentent avec les caractères objectifs des manifestations d'allergie — compte tenu des variations que l'on observe en ce domaine selon l'espèce, la race, l'individu — elles se produisent dans des délais inusités ; apparaissant le 5^e jour, elles accusent sur les réactions allergiques de type infectieux un retard de 2 ou 3 jours. Pour expliquer ce retard, l'hypothèse pourrait être émise d'un processus analogue à celui de la maladie sérique, le virus d'épreuve stimulant d'abord la production d'anticorps par action de rappel puis, déclenchant brusquement, quelques jours après, les accidents allergiques par le complexe qu'il forme avec cet anticorps.

Enfin, les caractères particuliers des lésions

histologiques relevées chez les porcs 37, 36 et 34 méritent d'être soulignées : la prédominance de ces lésions autour des vaisseaux de la substance blanche les rapproche de celles qui ont été observées dans certaines leuconévrites expérimentales.

CONCLUSION

Le virus de l'encéphalo-myélite enzootique des porcs présenté sous forme de broyat d'encéphale formolé incorporé à un excipient gras est apte à sensibiliser le porc vis-à-vis d'une épreuve consistant en l'inoculation intramusculaire de suspension cérébrale virulente, incorporée elle-même à un excipient huileux. L'adjuvant lipidique exalte la sensibilisation suscitée par l'injection première d'antigène et intensifie la réaction consécutive à l'inoculation seconde de virus.

La sensibilisation aux antigènes microbiens est un phénomène d'ordre général qui s'accomplit en même temps que l'immunisation, mais les manifestations allergiques par lesquelles elle s'exprime sont relativement rares et le plus souvent discrètes, surtout dans le domaine des viroses. Sans doute les accidents que nous avons observés dans l'encéphalomyélite enzootique des porcs sont-ils dus, en grande partie, aux qualités propres de la lanoline et des huiles minérales ; il n'est pas exclu néanmoins que, dans la pratique des vaccinations en plusieurs temps ou comportant des rappels contre les maladies à virus, des adjuvants usuels, moins puissants, soient capables de susciter des troubles de même nature, qui probablement d'ailleurs, ne retiendraient pas l'attention ou resteraient inexplicables.

Institut Pasteur, Paris.

SUMMARY

A case of infectious allergy through the sensitization of pigs by the antigen of enzootic encephalomyelitis

The virus of porcine encephalomyelitis contained in a formalised emulsion of brain incorporated in a fatty excipient may sensitize a pig against a challenge consisting of an intra-muscular injection of a virulent cerebral suspension which is also incorporated in an oily medium. The lipid adjuvant exalts the sensitivity induced by the earlier injection of antigen and intensifies the reaction consequent on the second injection of virus.

Sensitization with microbial antigens is a normal phenomenon which occurs at the same time as immunization, but the allergic manifestations which transpire are relatively rare and discreet, particularly with the viruses. No doubt the reactions which have been observed in enzootic encephalomyelitis of pigs have been due largely to properties in the lanoline and the mineral oils used. Nevertheless, one cannot exclude that where the immunisation procedure requires more than one injection of vaccine or where a live virus is used, even the mild and usual adjuvants are capable of instigating trouble of the same kind which probably has escaped attention or remained inexplicable.

RESUMEN

Un caso particular de alergia infecciosa, la sensibilización del cerdo al antígeno de la encefalo-mielitis enzoótica

El virus de la encefalo-mielitis epizootica de los cerdos presentado bajo la forma de un triturado de encéfalo formolado incorporado a un diluyente graso es apto para sensibilizar el cerdo frente a la inoculación intramuscular de suspensión cerebral virulenta, incorporada a su vez a un excipiente oleoso. El solvente lipídico exalta la sensibilización producida por la inyección primera de antígeno y amplifica la reacción consecutiva a la segunda inoculación de virus.

La sensibilización a los antígenos microbianos es un fenómeno de orden general que se realiza al mismo tiempo que la inmunización, pero las manifestaciones alérgicas por las que se exterioriza son relativamente raras y lo más corriente discretas, especialmente en las virosis. Sin duda los accidentes que hemos observado en la encefalo-mielitis enzoótica de los cerdos se deben, en gran parte, a las cualidades propias de la lanolina y de los aceites minerales ; de todos modos no puede excluirse que, en la práctica de vacunaciones en varios tiempos o que conduzcan a llamadas contra las enfermedades a virus, las substancias activadoras sean capaces de determinar desórdenes de la misma naturaleza, que probablemente por otra parte, no son apreciados o quedan sin comprender.