

Protection antipestique conférée aux bovins par le virus de la rougeole

Application aux veaux passivement immuns par anticorps maternels

par A. PROVOST, Y. MAURICE et C. BORREDON (*)

I. E. M. V. T. Laboratoire de Recherches Vétérinaires de Farcha,
Fort-Lamy, Tchad.

RÉSUMÉ

Utilisant la souche MB 113 Y du virus de la rougeole adaptée à la culture en cellules rénales bovines, les auteurs montrent que l'inoculation intramusculaire de ce virus au zébu réceptif à la peste bovine n'est suivie d'aucune réaction clinique bien qu'existe une virémie. Les bovins inoculés sont résistants pendant au moins 11 mois à la contamination bovine. Cette immunité est d'origine humorale (présence d'authentiques anticorps antipestiques) et peut-être cellulaire. Les bovins inoculés n'élaborent pas, ou à de très faibles titres seulement, d'anticorps antimorbilleux. Les veaux immuns de peste bovine par anticorps colostraux sont justiciables de l'inoculation avec la souche MB 113 Y qui leur confère une protection antipestique à un âge auquel le vaccin antipestique de cultures cellulaires serait inefficace. Devant le comportement biologique et immunologique particulier de cette souche morbilleuse, les auteurs expriment l'opinion qu'elle a une position intermédiaire entre les virus pestiques et morbilleux auxquels elle aurait emprunté divers constituants antigéniques.

I. — INTRODUCTION

La question des communautés antigéniques de trois virus de la rougeole de la maladie de CARRÉ et de la peste bovine est parfaitement documentée ; il n'y a pas lieu d'y revenir ici, renvoyant le lecteur intéressé à la dernière revue consacrée à ces problèmes (2).

Les premiers espoirs mis dans l'immunisation antipestique du bœuf par le virus de CARRÉ ont été déçus par la reconnaissance de son absence

de prolifération chez le bœuf et, partant, par l'importance des quantités de virus qui devaient être inoculées pour en faire un procédé, certes théoriquement valable, mais malheureusement non rentable (38).

On remarquera toutefois que si l'immunisation antipestique du bœuf par le virus de CARRÉ a fait le soin d'un certain nombre d'expériences, bien peu ont trait à l'inoculation du bœuf avec le virus morbilleux (**). Ce dernier aspect méritait

(*) Aide technique de Madame G. DUFAU et Monsieur Z. N'GALDAM que les auteurs sont heureux de remercier ici.

(**) Lorsque ces expériences ont été entreprises (1965), on ne connaissait pas encore la publication de DELAY et coll. (11) dont les conclusions ne diffèrent d'ailleurs pas de ce qui est exposé dans cette introduction.

d'être étudié à la fois dans l'optique de la virologie générale qui tient à élucider les rapports exacts des trois virus et, plus pragmatiquement, dans celle de la possibilité d'immunisation du bœuf par le virus de la rougeole.

Dans une expérience préliminaire, PLOWRIGHT montrait que le virus de la rougeole ne paraissait pas capable de protéger le bœuf contre l'inoculation bovipestique d'épreuve (19). Toutefois, trois inoculations intraveineuses conféraient au lapin une certaine résistance vis-à-vis de l'inoculation ultérieure de virus pestique lapinisé, résistance appréciée non par la montée thermique subséquente à l'épreuve mais par l'absence de mortalité alors que mouraient les témoins. De ces deux expériences, PLOWRIGHT concluait que le virus de la rougeole ne se répliquait pas chez le bœuf. Le chapitre paraissait être clos.

Rouvert récemment par des chercheurs américains (11), ces derniers confirmaient les travaux de PLOWRIGHT et concluaient eux aussi à l'inefficacité du virus morbilleux pour protéger le bœuf contre la peste bovine.

Tous les échecs et semi-échecs qui viennent d'être résumés ont un point commun qui est l'absence de prolifération du virus, rougeole ou CARRÉ, chez l'hôte hétérologue, en l'occurrence le bœuf.

En serait-il de même si le virus pouvait se répliquer chez son hôte et par là apporter une masse antigénique suffisante et même laisser sa trace sur les cellules immuno-compétentes, formatrices d'anticorps ? Sur un plan purement dogmatique, l'expérience valait d'être tentée. Les virus morbilleux adaptés aux cellules bovines au demeurant existent : ce sont la souche MB 113 Y de SCHWARZ et ZIRBEL (29) et la souche Sugiyama de MATUMOTO (13) ; cette dernière est utilisée au Japon comme vaccin antirougeoleux.

Ce sont les résultats des expériences conduites selon la ligne de pensée qui vient d'être évoquée et surtout l'application pratique à la vaccination des veaux, qui font l'objet de cette note. Elle s'articule en trois chapitres distincts : le premier vise à prouver le bien fondé de l'hypothèse, le second décrit un essai à long terme mené sur des veaux passivement immuns ; le troisième est une discussion générale.

II. — INOCULATION DU BŒUF AVEC UN VIRUS MORBILLEUX ADAPTÉ AUX CELLULES BOVINES (*)

Le principe de l'expérience est simple : inoculer à des bœufs réceptifs au virus pestique une souche de virus morbilleux capable de se répliquer en cellules bovines, puis les éprouver quelques temps plus tard avec un virus bovipestique pathogène ; juger de leur comportement.

Matériels et méthodes.

1. — *Cultures cellulaires.* On utilise des cultures cellulaires de rein d'embryon de veau zébu obtenues classiquement et entretenues en milieu de Eagle MEM contenant 10 p. 100 de sérum de veau sans anticorps antipestiques.

La souche cellulaire HeLa est entretenue en milieu de Eagle MEM contenant 10 p. 100 de sérum de poulain.

2. — *Souches de virus.* Le choix de la souche de virus morbilleux s'est porté sur celle de SCHWARZ et ZIRBEL (29), cytopathogène pour les cellules bovines, dénommée MB 113 Y (**). Elle a été choisie plutôt que la souche Sugiyama tout simplement parce qu'elle est parvenue avant cette dernière au laboratoire. Il est probable, mais non prouvé, que les conclusions qui sont tirées du présent travail puissent s'appliquer à la souche japonaise ; ce point sera discuté plus loin.

La souche pathogène Measles 4 (***) du même virus a servi à infecter des singes.

L'épreuve virulente de virus bovipestique est réalisée avec la souche DK, régulièrement pathogène pour le bœuf par contact direct (24).

Les souches MB 113 Y et DK sont cultivées dans le système cellulaire de veau ci-dessus décrit. On récolte lorsque l'effet cytopathique est à son

(*) Cette première partie a fait l'objet d'une note à l'Académie des Sciences (C. R. Acad. Sc., 1967, 264 : 2961-2964).

(**) A Monsieur le Docteur SCHWARZ, de la Dow Chemical Cie, Indianapolis, Ind., U. S. A., est acquise notre gratitude pour l'obligeance qu'il a eu de nous envoyer sa souche et l'autorisation qu'il nous a fournies de l'utiliser pour les expériences ici rapportées.

(***) Cette souche nous a été confiée par Madame le Docteur Gisela ENDERS-RUCKLE, de la Virusabteilung des Medizinischen Landesuntersuchungsamtes, Stuttgart-O, Allemagne. Qu'avec nos hommages, elle trouve ici l'assurance de notre reconnaissance.

maximum d'intensité puis on dilue au 1/10^e dans une solution de peptone à 5,5 p. 100 et on lyophilise.

La souche Measles 4, quant à elle, est entretenue sur cellules HeLa.

Le titrage s'effectue par inoculation à des tubes roulants tapissés de cellules de rein d'embryon de veau, ou de cellules HeLa suivant le cas, de dilutions géométriques de raison 10 des différents virus. Le titre est exprimé en dose cytopathogène 50 p. 100 (DCP₅₀) pour les cellules.

3. — *Animaux d'expérience.* Six bouillons de race zébu bororo sont importés de République Centrafricaine, territoire non infecté de peste bovine et où, de ce fait, aucune vaccination antipestique n'est pratiquée. Une séro-neutralisation effectuée avant le début de l'expérience atteste l'absence d'anticorps antipestiques dans leurs sérums.

Ils sont maintenus pendant la durée de l'expérience en étable isolée. Pendant la première séquence, avant l'épreuve virulente par virus bovine pestique, les 6 bouillons sont en contact avec deux singes *Erythrocebus patas* placés dans une cage directement dans le box d'isolement. Une prise de sang faite préalablement à leur introduction indique qu'ils ne possèdent pas d'anticorps morbilleux.

4. — *Déroulement de l'essai.* Cinq bouillons reçoivent par voie intramusculaire (muscles de l'encolure) une inoculation de virus morbilleux souche MB 113 Y estimée contenir 10^{4,2} DCP₅₀ de virus lyophilisé.

Un bouillon et les deux singes sont laissés en contact avec eux comme témoins d'une éventuelle excrétion du virus inoculé.

Du 2^e au 6^e jour après l'inoculation, les 5 bovins inoculés et le bovin témoin sont saignés ; le sang est récolté dans une solution de versène à 1,5 p. 100 puis centrifugé à faible vitesse. Les leucocytes situés à l'interface plasma-hématies sont recueillis et servent à infecter des tubes roulants de cultures cellulaires de rein d'embryon de veau. On apprécie dans les jours suivants l'apparition de lésions cytopathiques, dépendantes d'une virémie à virus morbilleux.

Un mois après l'inoculation les 5 bouillons inoculés et le bovin placé en contact sont soumis à un aérosol infectieux de virus bovine pestique

souche DK, selon les modalités expérimentales déjà décrites (22).

Du 2^e au 6^e jour après l'épreuve, par aérosol, on leur prélève du mucus nasal sur écouvillon de coton stérile. Après reprise dans quelques millilitres de tampon et traitement polyantibiotique, certains prélèvements ont été traités immédiatement, d'autres congelés ; cette dernière pratique semble avoir l'avantage de supprimer les contaminations fongiques. Les prélèvements sont inoculés à des tubes de cultures cellulaires de rein d'embryon de veau qui sont maintenus en observation pendant 12 jours. On recherche ainsi les lésions éventuellement produites par le virus bovine pestique qui feraient la preuve de son existence dans le mucus nasal.

L'examen clinique des bovins est réalisé tous les jours, avec prise de température. Le cas échéant, des autopsies sont faites et l'on s'efforce de rechercher la cause de la mort.

Des prises de sang sont effectuées à différents intervalles avant et après l'épreuve et les sérums soumis à des tests sérologiques.

Le jour de l'épreuve virulente des bovins, les singes sont saignés puis éprouvés avec la souche morbilleuse Measles 4. Ils sont placés en cage dans un autre box d'isolement, observés chaque jour et soumis à une nouvelle prise de sang trois semaines plus tard.

5. — *Techniques sérologiques.* Elles ne sont citées que par leur référence :

a) Séro-neutralisation du virus bovine pestique en cultures cellulaires selon les modalités techniques de PLOWRIGHT et FERRIS (20). Le titre neutralisant TN₅₀ d'un sérum est exprimé par l'inverse de la dilution qui neutralise le virus dans 50 p. 100 des tubes.

b) Inhibition de l'hémagglutination morbilleuse, tant pour rechercher les anticorps rougeoleux que bovine pestiques (6, 17). Le titre est exprimé par l'inverse de la dilution de sérum inhibant totalement l'agglutination.

c) Recherche du précipitogène bovine pestique par précipitation-diffusion en gélose (30).

Résultats.

1. — *Culture du virus morbilleux en cellules bovines.*

On a eu quelques difficultés au départ à faire

proliférer la souche MB 113 Y sur les cellules de rein d'embryon de zébu. Alors que d'après les résultats publiés, on devait s'attendre à trouver un effet cytopathique en une quinzaine de jours, rien ne se manifestait au bout de trois semaines. On a alors procédé à l'infection cellulaire simultanément à la répartition des cellules dans le flacon de culture ; ces cellules, reprises d'une primoculture de rein d'embryon de zébu, constituent de ce fait un second repiquage.

L'effet cytopathique s'est manifesté en une douzaine de jours, d'abord par un aspect sale des cultures puis par l'apparition de polycaryocytes ; ces derniers sont quelque peu différents de ceux du virus pestique, tout au moins pour cette souche dans nos conditions de culture. Les lésions consistent en l'apparition de plages acellulaires apparemment réalisées par rétraction des cellules et non par lyse ; en bordure des plages existent les polycaryocytes, moyennement réfringents, hébergeant un nombre considérable de noyaux. En quelques jours les plages s'étendent jusqu'à

devenir coalescentes en même temps que le liquide se charge de débris cellulaires. On n'a pas remarqué de cellules étoilées.

Pour la réalisation du « vaccin » la récolte est intervenue alors que les plages acellulaires occupaient environ 50 p. 100 de la surface. On n'a eu aucune difficulté pour lyophiliser le virus en tampon peptoné.

A signaler, bien que ceci soit hors du cadre de cet exposé, que la souche MB 113 Y prolifère sur cellules de lignée de hamster BHK21-C13.

2. — Comportement des bovins après inoculation de virus de la rougeole.

Aucun trouble morbide ne s'est manifesté chez les bovins inoculés non plus que chez le témoin ; un seul animal (n° 2871) a accusé un clocher thermique de 39°7 le 6^e jour après l'inoculation.

L'étude de la virémie à virus morbillieux a fourni les résultats groupés dans le tableau 1. La détermination a été uniquement qualitative.

TABLEAU N°1

Virémie à virus morbillieux chez les bovins inoculés avec la souche MB113 Y

N° Bovins	Jours après inoculation				
	3	4	5	6	7
Témoin 2869	- (.)	-	-	-	-
Inoculés 2871	-	+ (.)	+	+	-
2873	-	-	+	+	-
virus 2876	-	+	+	+	-
2877	-	-	+	+	+
rougeole 2878	-	-	+	+	+

(.) Les signes + et - indiquent respectivement l'isolement du virus ou non à partir de la fraction leucocytaire du sang.

3. — Comportement des bovins après l'épreuve virulente à virus bovipestique.

Le bouvillon 2876 est mort de heart-water 4 jours après l'épreuve virulente ; à aucun moment il n'a présenté de symptôme de peste bovine et aucune lésion de peste n'était relevée à l'autopsie. La précipitation-diffusion en gélose réalisée sur un broyat de ganglion mésentérique a fourni un résultat négatif. Il semble que l'on puisse en confiance affirmer que sa mort n'est pas due à la peste bovine.

Par contre, le bouvillon 2869 est mort de peste 8 jours après l'aérosol infectieux ; l'évolution clinique a été classique. La précipitation-diffusion en gélose indiquait la présence de l'antigène pestique dans un broyat ganglionnaire.

Aucun des quatre autres bovins n'a manifesté le moindre trouble morbide ni présenté d'hyperthermie. Pourtant on a pu réisoler le virus bovipestique à partir de prélèvements nasaux ainsi que l'indique le tableau 2. La détermination a été uniquement qualitative. Ce n'est que pour les

TABLEAU N°II

Isolement du virus bovipestique d'épreuve après aérosol infectieux chez les bovins primitivement inoculés avec la souche MB113 Y

N° Bovins	Jours après épreuves				
	2	3	4	5	7
Témoin 2869	+	NF	+	NF	+
2871	+	+	S	-	+
2873	+	+	NF	S	NF
2876	-	S			
2877	+	+	-	S	-
2878	-	+	S	NF	-

+ = isolement du virus ; NF = isolement non tenté ; - = pas d'isolement ; S = souillé.

prélèvements du jour 7 que l'on a appliqué la congélation préalable à l'isolement.

4. — Comportement des singes.

A aucun moment leur bonne santé n'a été troublée. Après épreuve par le virus morbillieux virulent, ils ne sont pas malades, mais trois semaines plus tard, présentent une montée d'anticorps inhibant l'hémagglutination morbillieuse alors que cette réaction fournissait une réponse

négative pour leurs sérums prélevés avant la mise en contact avec les bovins et un mois après celle-ci.

5. — Cinétique des anticorps.

L'évolution des anticorps inhibant l'hémagglutination morbillieuse et neutralisant le virus pestique dans les sérums des bovins est indiquée dans le tableau 3.

TABLEAU N°III

Cinétique des anticorps dans le sérum des bovins inoculés avec la souche MB113 Y

Animaux	0		21		29	29 + 4		29 + 14		29 + 20		29 + 27	
	IHM	SNP	IHM	SNP		IHM	SNP	IHM	SNP	IHM	SNP	IHM	SNP
Témoin 2869	< 2	< 0,3	< 2	< 0,3		< 2	< 0,3	†					
2871	< 2	< 0,3	16	2,1	Epreuve peste	64	2,1	32	3	32	NF	32	3
2873	< 2	< 0,3	< 2	1,5		< 2	1,5	< 2	2,1	< 2	NF	2	2,1
2876	< 2	< 0,3	< 2	1,5		†							
2877	< 2	< 0,3	< 2	1,5		< 2	1,5	2	1,8	2	NF	2	1,8
2878	< 2	< 0,3	2	1,5		8	2,1	8	2,4	8	NF	8	2,4

IHM = Inhibition de l'hémagglutination morbillieuse (exprimée par l'inverse de la dilution inhibante de sérum)

SNP = Séro-neutralisation du virus pestique (exprimé par l'exposant de la dilution log.10.)

On remarquera deux points qui paraissent importants et seront discutés plus loin :

- La dissociation existant tout au long de l'expérience entre l'inhibition de l'hémagglutination morbillieuse et la séro-neutralisation pestique.

- L'apparente absence de réponse anamnes-

tique ou une réponse modérée après l'épreuve virulente.

Discussion.

Certains des résultats ci-dessus exposés et laissés sans commentaires, sont pourtant remarquables.

1. — L'inoculation au zébu du virus de la rougeole n'est suivie d'aucun effet fâcheux. Un seul bovin a présenté un petit pic thermique sans accuser pour cela une baisse d'appétit ni d'autres troubles. Néanmoins, existe une virémie transitoire, ainsi qu'on l'a vu. Il ne semble pas qu'il s'agisse du virus inoculé, trop fortement « dilué » dans la masse, mais d'une véritable multiplication comme le montre encore, dans le tableau 1, le délai de 4 jours nécessaire à sa mise en évidence.

C'est à nos yeux l'un des résultats les plus importants de l'expérience, qui tranche totalement avec celui de PLOWRIGHT (19). Comment expliquer cette divergence ? Il apparaît qu'au Kenya a été utilisée la souche EDMONSTON, cultivée sur cellules de singes. Or le virus morbilleux entretenu dans ce système cellulaire se réplique difficilement en cellules bovines, le succès n'étant d'ailleurs pas certain à chaque passage (13, 29).

La souche MB 113 Y adaptée aux cellules bovines a pu au contraire proliférer *in vivo* comme elle fait en culture. Il est vraisemblable, au vu de la virémie détectable soutenue de 3 jours, qu'une quantité considérable de virions a été produite et a pu toucher les cellules immunofonmatrices. Témoin en est la montée d'anticorps.

On remarquera que le comportement de la souche MB 113 Y chez le bœuf est également totalement différent du comportement de la souche EDMONSTON, pourtant sa parente, chez le chien.

Dans cette espèce, on ne détecte pas de virémie à virus morbilleux (16). La culture ordinaire du virus « vaccinal » en cellules humaines ou simiennes est-elle aussi en cause ? Il semble que non car la même souche EDMONSTON adaptée à la culture en cellules rénales de chiot, ne prolifère pas non plus chez le chien (14). La souche MB 113 Y utilisée ici se singularise donc parmi les virus utilisés dans l'immunisation hétérotypique.

Enfin, point important pour toute application pratique, le virus inoculé au bœuf paraît ne pas être excrété, ou, s'il l'est, n'est pas contagieux. La réceptivité conservée du bovin témoin et surtout des deux singes semble le prouver.

2. — Les bovins inoculés avec la souche MB 113 Y puis recevant un aérosol de virus pestique

qui tue le témoin (comme c'est toujours le cas avec la souche DK conférée par aérosol (24) résistent parfaitement du point de vue clinique. Le virus est néanmoins retrouvé dans le mucus nasal. On peut se poser la question de savoir s'il s'agit d'une authentique infection occulte ou d'une multiplication locale du virus d'épreuve apportée par l'aérosol. La recherche d'une virémie à virus bovipestique aurait pu y répondre ; elle n'a malheureusement pas été entreprise, la raison étant que le plan d'expérience primitif n'avait pas envisagé ce résultat inattendu. Néanmoins si l'on considère que le bouvillon 2876 mort de heart-water le 4^e jour après l'aérosol semblait ne pas héberger de virus (précipitation-diffusion en gélose négative), on peut être de l'opinion que seule une multiplication locale du virus d'épreuve a existé. Quelle que soit la réponse dogmatique exacte d'ailleurs, le fait important est celui de la présence du virus dans le mucus nasal qui fait que ces bovins peuvent être des vecteurs du contagé.

Il n'y a pas lieu d'épiloguer ici plus longtemps sur ce point. Les auteurs pensent qu'il s'agit là d'un phénomène général de l'infection bovipestique, étayant leur opinion sur des expériences réalisées tant à Farcha qu'à Dakar et Muguga ainsi que sur des contrôles d'immunité (8, 21, 23).

3. — Une constatation intéressante est la dissociation existant entre les immunogénèses bovipestiques et morbilleuses, autre fait inattendu, après l'inoculation d'un virus morbilleux dont on sait qu'il a pu se multiplier chez les bovins.

A ne considérer que les résultats du 21^e jour après l'inoculation, on pourrait croire que l'on a inoculé aux bovins un virus *pestique* de culture cellulaire qui chez certains bovins ne détermine qu'une élévation transitoire et de peu d'importance de l'inhibition de l'hémagglutination morbilleuse, quand bien même elle existe (7). Ce résultat était si étonnant que les réactions sérologiques ont été refaites à plusieurs reprises, en changeant d'expérimentateur et de réactifs.

Il est en opposition totale avec tout ce qui est connu de l'immunisation hétérotypique dans le groupe des virus rougeole- peste bovine-maladie de CARRÉ (11), de même que dans le système immunologique peste porcine-maladie des muqueuses (3). En général, on n'assiste qu'à une production modérée d'anticorps hétérologues au virus

inoculé (11, 26, 40) ; bien souvent, ces derniers n'existent même pas (4, 12, 39). La situation est totalement inversée dans le cas présent.

Peut-être est-il bon d'ajouter que pendant le mois suivant l'inoculation du virus morbillieux et avant l'épreuve virulente, aucun virus bovipestique virulent n'a été manipulé au laboratoire, excluant tout stimulus antigénique pestique occulte pour les bovins d'expérience.

On verra dans la discussion générale qu'il s'agit d'un comportement immunologique très particulier de la souche MB 113 Y et on tentera d'y apporter une explication.

4. — L'examen du tableau 3 montre clairement que l'épreuve bovipestique des bouvillons inoculés n'est pas suivie d'une réaction anamnésique, sauf peut-être chez le n° 2878 ; encore est-ce à un taux bien modeste.

Ce résultat tranche lui aussi, avec ce qui est connu dans l'immunisation hétérotypique : la « vaccination » d'un hôte avec un virus hétérologue (par exemple le virus de la rougeole chez le chien) n'est suivie, on vient de le dire, d'aucune montée d'anticorps du virus spécifique de l'espèce (en l'occurrence, il n'y a pas de production d'anticorps antiviruses de CARRÉ), mais lors de l'épreuve virulente avec le virus spécifique de l'espèce, ces anticorps apparaissent en 3 ou 4 jours, au lieu d'une semaine ou plus s'il n'y a pas de préparation par le virus hétérologue, et ils atteignent un titre plus élevé (16, 26). On mesure combien, dans le cas présent, on est loin de cette situation. Là encore, il est curieux de constater que sur le plan de l'immunogénèse la souche MB 113 Y se comporte plus comme un virus pestique qu'un virus morbillieux.

5. — Il paraît douteux que la protection clinique dont ont joui les bovins inoculés avec le virus morbillieux soit due à un phénomène d'interférence virale. Il est certes possible, sinon presque certain, que de l'interféron circulant a pu se produire ; il est néanmoins problématique, d'après tout ce que l'on sait de lui (5), qu'il ait persisté *in vivo* pendant un mois. Il paraît beaucoup plus logique d'attribuer la résistance des bovins à la présence des anticorps antipestiques présents dans leur sérum au moment de l'épreuve virulente. On conçoit néanmoins que pourrait être évoquée une éventuelle association non infectieuse du virus morbillieux et de cellules

réceptrices, génératrice continue d'interféron, hypothèse non prouvée avancée par certains (16).

Que retenir au total de l'essai ? Il est pleinement concluant sur le plan pratique. Il semble que l'on puisse recommander l'utilisation du virus morbillieux pour la protection antibovipestique de bovins dans des territoires exposés mais qui répugnent à l'introduction et à l'utilisation de vaccins antipestiques vivants. Le virus morbillieux MB 113 Y offre sur les vaccins antipestiques inactivés l'avantage d'une plus grande aisance dans la production et d'un prix de revient incomparablement moindre. Une autre application est suggérée dans le prochain chapitre.

Sur le plan dogmatique, nous avons eu des scrupules à parler d'immunité antipestique et nous avons, jusque là, employé le terme : protection. Au regard de tout ce qui vient d'être dit, il paraît pourtant que le comportement des bovins ayant reçu la souche MB 113 Y ne se différencie pas de celui de bovins qui auraient été vaccinés avec un virus pestique, même en ce qui concerne l'excrétion virulente dans le mucus nasal.

On peut estimer, nous semble-t-il, que la souche MB 113 Y détermine une immunité vraie par anticorps circulants ; ce n'est pas une immunité hétérotypique.

III. — INOCULATION AVEC LE VIRUS DE LA ROUGEOLE DE VEAUX IMMUNS PAR ANTICORPS MATERNELS

« Il n'y a que ceux qui sont dans les batailles qui les gagnent » SAINT-JUST.

L'une des plus spectaculaires applications de l'immunisation hétérotypique est la vaccination avec les virus morbillieux du chiot possédant encore des anticorps maternels dirigés contre le virus de CARRÉ, anticorps dont la présence hypothétique pendant plusieurs semaines la réussite de la vaccination spécifique (15). Le problème est exactement le même dans l'immunisation du veau né de vache vaccinée contre la peste, quel que soit le vaccin antipestique utilisé (9, 35, 36). Il devenait dès lors tentant d'essayer chez les veaux le virus morbillieux MB 113 Y.

L'intérêt de cette vaccination devait être double : protéger effectivement les veaux vis-à-vis

d'une contamination pestique pendant au moins plusieurs mois, le temps pour eux d'être justiciables de la vaccination antipestique, réalisée annuellement dans la pratique ; mais en même temps, cette vaccination hétérologue ne devait pas interférer avec la vaccination spécifique, garantie certaine de l'immunité antipestique.

Le principe de l'expérience est dès lors très simple :

- Inoculer avec la souche MB 113 Y un certain nombre de veaux nés de mères vaccinées contre la peste ; en éprouver quelques-uns avec un virus pestique virulent six mois et un an après l'inoculation ; revacciner ceux qui restent avec l'un ou l'autre des vaccins utilisés dans la pratique et juger de l'immunisation spécifique par le relevé thermique et la cinétique des anticorps ;

- Vacciner un groupe de veaux identique au premier avec un vaccin antipestique et, pour comparaison, lui faire subir les mêmes épreuves que le premier groupe ; on s'attend en principe à ce que ce dernier groupe ne soit que partiellement ou pas du tout immunisé.

Matériels et méthodes.

1. — *Cultures cellulaires.* Identiques à ce qui a été exposé précédemment.

2. — *Souches de virus.* La souche morbilleuse MB 113 Y a été cultivée et lyophilisée ainsi qu'il a été dit. Chaque dose vaccinale renferme $10^{4.2}$ DCP₅₀ de virus.

Le vaccin antipestique de cultures cellulaires est celui qui est normalement produit à Farcha, avec la souche RPKO-BK de PLOWRIGHT et FERRIS à son 35^e passage en cellules rénales bovines ; à ce passage, elle est encore un peu hyperthermisante chez certains sujets.

Les lots utilisés dans l'expérience titraient respectivement $10^{3.7}$ et $10^{3.2}$ DCP₅₀ par dose vaccinale.

Le vaccin capripestique est produit selon les normes classiques (25).

La souche bovipestique virulente DK a été utilisée avec les modalités techniques déjà spécifiées.

3. — *Techniques sérologiques.* Semblables à celles précédemment utilisées.

4. — *Déroulement de l'expérience.* Pour se mettre dans les conditions de la pratique telle

qu'elle serait lors d'une éventuelle utilisation de la souche MB 113 Y dans le dessein proposé, on fait le choix de plusieurs villages des environs de Massakory (Tchad) disposant d'un bétail sédentaire que l'on était assuré de retrouver régulièrement. Les vaccinations antipestiques ont été pratiquées régulièrement depuis une quinzaine d'années dans ce poste. On est donc en droit de penser avoir là un échantillon représentatif de l'état immunitaire du cheptel bovin tchadien.

Pour plus de similitude encore avec les conditions pratiques, on décide de faire l'intervention au mois d'octobre, époque à laquelle les tournées de vaccination auraient dû vacciner le bétail des endroits choisis.

Un protocole d'accord avec le Service de l'Élevage du Tchad avait auparavant fixé les conditions techniques et décidé qu'aucune vaccination n'interviendrait dans ces villages en dehors de l'action du laboratoire. Il a apparemment été respecté.

Une prise de sang préalable est effectuée sur les veaux des villages en même temps qu'ils sont numérotés ; après quoi 160 sujets âgés de 2 à 8 mois (la plupart de 4), nés en principe de mère parfaitement immunisées contre la peste, reçoivent une inoculation intramusculaire de $10^{4.2}$ DCP₅₀ de virus morbilleux MB 113 Y.

Un autre groupe de 20 veaux reçoit par voie sous-cutanée une dose vaccinale de vaccin antipestique de cultures cellulaires estimée contenir $10^{3.7}$ DCP₅₀ par dose. Un autre groupe de 20 veaux reçoit un placebo d'eau distillée (à vrai dire destiné psychologiquement aux propriétaires plus qu'aux veaux). Ces deux groupes étaient destinés à apprécier le comportement immunologique du vaccin antipestique sur veaux passivement immuns ainsi que la disparition normale des anticorps colostraux.

Un mois après les inoculations les veaux sont de nouveaux saignés.

Il y a lieu de faire ici une remarque générale qui a son importance pour la discussion de l'expérience : il aurait été logique de disposer du sérum sanguin des vaches mères des veaux pour contrôler leur taux d'anticorps sériques et le rapporter à celui de leurs veaux. Mais étant donné des habitudes traditionnelles d'élevage, il a été impossible de pouvoir disposer des vaches pendant la journée, celles-ci rentrant du

pâturage à la nuit tombée et y retournant à l'aurore. Il n'était donc pas possible, dans ces conditions, d'opérer de prise de sang sur les vaches mères, ce qui aurait été d'autant plus délicat à réaliser que cette opération aurait profondément troublé la vie villageoise alors qu'on s'est au contraire efforcé tout au long de l'expérience, de garder la confiance des éleveurs.

Cinq mois après la vaccination, on se rend acquéreur de 3 veaux du premier groupe et de 3 veaux du second.

Le protocole initial prévoyait l'achat de 12 veaux du 1^{er} groupe et de 6 dans chacun des deux autres. Exposée aux propriétaires, cette procédure avait rencontré leur acquiescement. Une hostilité incompréhensible à la vente et à la prise de sang a dû faire modifier *in extremis* le déroulement des opérations.

Ramenés au laboratoire, les 6 veaux achetés reçoivent un aérosol de virus bovine pestique souche DK en même temps qu'un bouillon réceptif acheté en R. C. A. (disons tout de suite, pour n'y plus revenir, que ce dernier meurt de peste). Des prises de sang sont réalisées avant et après l'épreuve.

Onze mois après la vaccination, la plus grande partie des veaux inoculés a pu être saignée, avec cette fois l'accord complet des propriétaires, sauf

les groupes ayant reçu le vaccin de cultures cellulaires et le placebo d'eau distillée. Douze sujets du premier groupe (virus morbilleux) sont achetés, amenés au laboratoire, où ils reçoivent un aérosol de virus bovine pestique en même temps qu'un témoin qui meurt de peste dix jours plus tard.

Soixante veaux du premier groupe reçoivent soit une dose vaccinale de vaccin capripéistique, soit une dose vaccinale de vaccin antiépéistique de cultures cellulaires contenant $10^{3,2}$ DCP₅₀ de virus. Les températures rectales des veaux sont prises chaque matin pendant une semaine.

La prise de sang de contrôle qui devait intervenir 45 jours après la vaccination a dû être différée *sine die* pour des raisons totalement indépendantes de notre volonté et de celles des propriétaires qu'il n'y a pas lieu de détailler ici.

Résultats.

Le tableau n° 4 expose les plus saillants des résultats qui seront commentés dans les paragraphes suivants.

1. — Anticorps colostraux.

Leur mesure figure dans les colonnes 4 et 5 du tableau 4.

TABLEAU IV. — Récapitulation générale de l'expérience d'inoculation des veaux, nés de mères vaccinées contre la peste bovine, soit avec le virus de la rougeole MB1 13 Y soit avec le vaccin de cultures cellulaires.

Villages	Veaux		Cinétique des anticorps						Epreuve	
			Avant vaccination		1er mois		11ème mois		du 11 ^e mois	
			IHM	SNP	IHM	SNP	IHM	SNP	Nature	Réponse
Malioum	2112	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	4	> 2	VCP	R
	2113	4	< 2	0,9	< 2	0,9	8	> 2	VCP	R
	2116	4	< 2	< 0,3	2	> 1,2	2	2,7	TC	R
	2117	4	< 2	< 0,3	< 2	0,6	NF	> 3	TC	R
	2118	4	< 2	NF	< 2	NF	2	> 3	PB	R
	2119	4	< 2	NF	< 2	> 1,2	2	> 3	TC	R
	2125	4	< 2	0,3	< 2	0,3	< 2	> 3	VCP	R
	2126	4	< 2	NF	< 2	> 1,2	4	2,7	VCP	R
	2127	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	< 2	2,7	PB	R
	2128	4	< 2	> 1,2	NF	NF	< 2	< 0,3	VCP	S
Tamadaye	2130	6	< 2	NF	< 2	> 1,2	< 2	1,7	VCP	S+
	2131	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	NF	NF	TC	S-
	2132	6	< 2	0,3	4	> 1,2			PB	R
	2134	4	< 2	< 0,3	2	> 1,2	2	2	VCP	R
	2135	6	< 2	0,9	Tr2	1,2	< 2	1,7	TC	R
	2136	6	2-4	> 1,2	2-4	> 1,2	< 2	3	TC	S+
	2137	3	< 2	0,9	< 2	> 1,2	< 2	2	VCP	S-
	2138	3	< 2	> 1,2	< 2	> 1,2	< 2	< 0,3	VCP	R
	2140	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	< 2	> 3	TC	R
	2142	4	< 2	1,2	NF	> 1,2			PB	R
	2143	3	< 2	0,3	NF	NF	< 2	NF	TC	R
	2146	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	NF	NF	VCP	R
	2147	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2			PB	R
	2148	4	< 2	0,6	< 2	> 1,2	2	> 2	VCP	R
	2150	4	< 2	0,9	< 2	NF	< 2	1,7	TC	R
	2151	4	< 2	< 0,3	NF	NF	< 2	2	TC	R
	2152	4	< 2	< 0,3	2	> 1,2	< 2	2,7	VCP	R
	2153	4	< 2	0,6	< 2	> 1,2	< 2	NF	TC	R
2154	4	< 2	< 0,3	< 2	NF	Tr2	> 3	VCP	R	
2156	4	< 2	NF	< 2	> 1,2	< 2	2,7	TC	R	
2162	4	< 2	NF	< 2	NF	< 2	< 0,3	TC	S	

TABLEAU N°IV (suite)

V i l l a g e s	Veaux		Cinétique des anticorps						Epreuve du 11 ^e mois	
			Avant vaccination		1 ^{er} mois		11 ^{ème} mois			
	N°	Mois	IHM	SNP	IHM	SNP	IHM	SNP	Nature	Réponse
Sikeri	2186	4	< 2	NF	< 2	NF	< 2	< 0,3	PB	S
	2192	4	< 2	NF	< 2	NF	< 2	3	TC	R
	2193	4	4-8	0,9	4-8	NF	< 2	< 0,3	VCP	S
	2195	4	< 2	< 0,3	< 2	NF	< 2	> 3	TC	R
	2197	4	< 2	0,3	< 2	> 1,2	NF	NF	TC	R
	2701	4	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2				
	2702	4	< 2	< 0,3	2	> 1,2	2	> 2	VCP	R
	2708	2	< 2	< 0,3	< 2	> 1,2	< 2	> 2	VCP	R
	2709	4	< 2	NF	< 2	NF	< 2	2,7	VCP	R
	2710	4	< 2	< 0,3	Tr2	> 1,2	4	2,7	PB	R
	2713	4	< 2	< 0,3	4	> 1,2	< 2	> 3	TC	R
	2715	4	< 2	NF	< 2	> 1,2	< 2	1,7	PB	R
	2717	4	2	> 1,2	4	> 1,2	< 2	< 0,3	TC	S
	2718	4	< 2	0,6	< 2	> 1,2	< 2	NF	VCP	R
	2723	4	< 2	0,6	< 2	NF	< 2	> 2	TC	R
	2725	4	8	0,6	32	> 1,2	4	2,7	VCP	R
	2727	4	2	1,2	< 2	> 1,2	< 2	< 0,3	PB	S
	2728	4	< 2	NF	Tr2	> 1,2	32	> 3	PB	R
	2730	4	< 2	< 0,3	< 2	0,9	< 2	> 2	TC	R
	2733	4	NF	NF	4	> 1,2	< 4	> 3	VCP	R
	2734	6	NF	NF	NF	> 1,2	< 2	> 2	VCP	R
	2738	4	NF	NF	< 2	> 1,2	8	1,7	PB	R
	2739	12	NF	NF	4-8	NF	16	> 3	PB	R
	2742	4	< 2	NF	< 2	> 1,2	4	NF	PB	R
	2743	8	< 2	< 0,3	4-8	NF	< 2	2,7	VCP	R
	2744	4	< 2	NF	< 2	> 1,6	< 2	1,7	VCP	R
	2750	4	< 2	NF	< 2	NF	< 2	3	VCP	R
	2752	10	< 2	1,2	< 2	> 1,2	< 2	> 2	VCP	R
	2755	4	< 2	Tr	< 2	NF	< 2	> 3	VCP	R
	2757	2	< 2	0,3	< 2	NF	< 2	< 0,3	PB	S
2758	2	< 2	0,9	< 2	NF	< 2	2	VCP	R	
2759	4	< 2	0,9	< 2	NF	< 2	< 0,3	PB	S	
2760	4	< 2	0,3	< 2	NF	Tr2	> 2	VCP	R	
Kalikakori	2762	4	2	> 1,2	< 2	> 1,2				
	2766	4	2	< 0,3	< 2	> 1,2				
	2775	4	2	< 0,3	< 2	> 1,2				

Abréviations : IHM = Inhibition de l'hémagglutination morbilleuse ;
 SNP = Séro-neutralisation pestique ; Tr = Traces ; NF = Test non fait ;
 VCP = Vaccin caprinisé ; TC = Vaccin de cultures cellulaires ;
 PB = Virus bovine pestique pathogène ; R = Résiste ; S = Sensible.

a) Il n'y a aucune concordance entre les résultats fournis par le test d'inhibition de l'hémagglutination morbilleuse et celui de séro-neutralisation bovine pestique pour la mesure des anticorps colostraux. C'est un fait acquis depuis plusieurs années en ce qui concerne l'immunogénèse pestique : plus est éloigné dans le temps le stimulus antigénique, plus importante est la dissociation des deux tests. Une publication à venir précisera ces résultats.

b) Fort de ce qui vient d'être dit, on ne considère pour commenter la répartition des anticorps colostraux hébergés par les veaux, que les résultats des séro-neutralisations.

On se rend compte que la répartition est extrêmement hétérogène par classes d'âge et par titres sériques.

● Le tableau 5 regroupe les résultats par classes d'âge. Y sont considérés comme positifs tous les veaux possédant des anticorps même à l'état de traces.

Le nombre de 49 sérums est notablement inférieur au nombre de veaux de l'expérience ; pour diverses raisons, dont une panne de congélateur, il n'a pas été possible de disposer de la totalité des prélèvements.

Il est intéressant de constater que dans le

TABLEAU N°V
Répartition des anticorps antipestiques
colostraux par classes d'âge

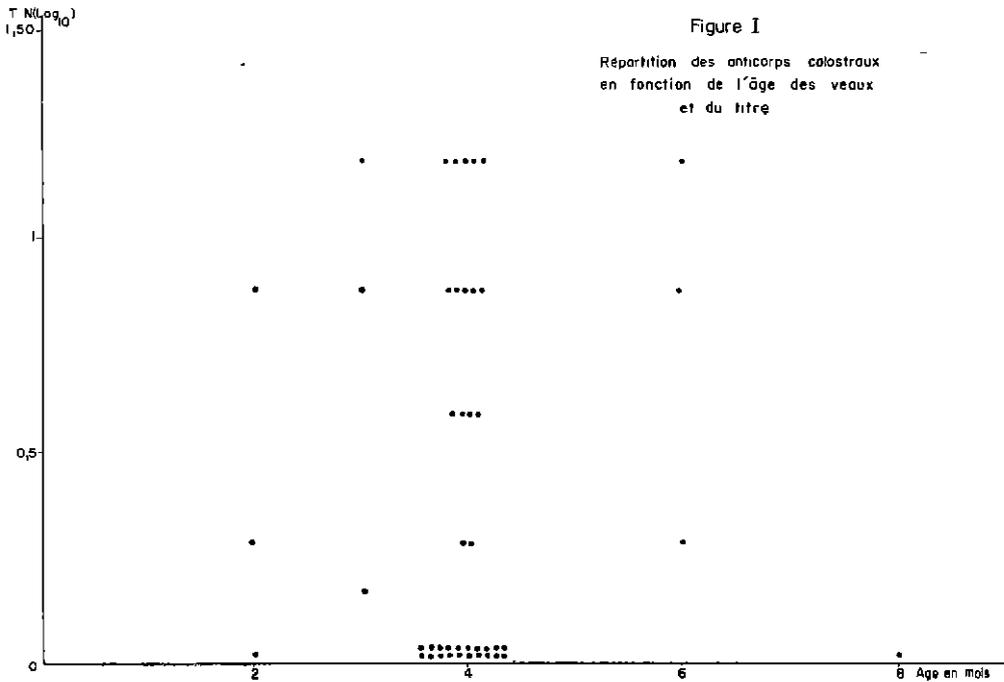
Age en mois	Etat des anticorps		Total
	Présents	Absents	
2	2	1	3
3	3	0	3
4	17	21	38
6	3	0	3
8	0	1	1
10	1	0	1
Total	26	23	49

groupe d'âge de 1 à 6 mois il n'y a que 53 p. 100 de veaux possédant des anticorps, ce faible chiffre étant influencé par le nombre important de veaux de 4 mois les ayant déjà perdus (21 sur 38).

● La répartition quantitative des anticorps, colligée dans la figure 1, est elle aussi digne de remarque par son hétérogénéité.

Avec ces données, il paraît impossible de pouvoir tracer une ligne de régression statistique des anticorps colostraux.

De ces résultats, que peut-on conclure ? Entre le 5^e et le 6^e mois de leur vie, environ 50 p. 100 des veaux de l'expérience, échantillon de ceux de



l'Ouest tchadien, voient disparaître leurs anticorps colostraux, c'est-à-dire récupèrent une réceptivité totale au virus bovipestique ou aux virus vaccinaux. Cette donnée sera discutée plus loin.

2. — Immunogénèse.

On peut la juger sur trois critères, au demeurant complémentaires.

a) *Genèse d'anticorps.* Un simple coup d'œil aux colonnes 6 et 7 du tableau 4 qui fournissent les résultats enregistrés un mois après l'inocula-

tion, montre qu'il y a lieu de dissocier l'étude des anticorps antipestiques neutralisant et des anticorps inhibant l'hémagglutination morbillieuse. Il n'y a, là non plus, aucune concordance dans les deux groupes de résultats, ce qui vient recouper les résultats de l'expérience princeps.

On peut analyser la genèse des anticorps engendrés par le virus MB 113 Y en fonction de l'état immunitaire des veaux au moment de l'inoculation.

● Immunogénèse antipestique en fonction de

la présence d'anticorps antipeptiques. La situation est résumée dans le tableau 6.

Pour le calcul, on a inclus dans la colonne 7 quelques-uns des chiffres de la colonne 9 du tableau 4, lorsqu'ils étaient positifs pour les veaux dont on n'avait pu disposer du sérum prélevé un mois après inoculation ; étant donné l'en-

semble des résultats, cette pratique semble parfaitement justifiée.

Il est apparent que lorsqu'il n'y a pas d'anticorps antipeptiques transmis, le virus MB 113 Y détermine une montée d'anticorps franche (et durable). Sont ainsi pleinement confirmés les résultats de la première expérience.

TABLEAU N°VI

Génèse des anticorps antipeptiques en fonction de la présence d'anticorps antipeptiques colostraux lors de l'inoculation du virus morbillieux MB 113 Y

Veaux sans anticorps antipeptiques		Veaux avec anticorps antipeptiques	
Montée d'anticorps	Pas de montée	Montée d'anticorps	Pas de montée
23	0	17	7

Chez les veaux possédant des anticorps passivement transmis, le succès de l'immunisation n'est atteint que pour 70 p. 100 d'entre eux. L'analyse du défaut d'immunogénèse antipe-

ptique chez 30 p. 100 des veaux en fonction de l'âge et du titre des anticorps présents avant l'inoculation fournit les chiffres rassemblés dans le tableau 7.

TABLEAU N°VII

Immunogénèse antipeptique en fonction de l'âge et du titre des anticorps colostraux et de l'âge des veaux inoculés avec le virus morbillieux MB 113 Y.

Montée d'anticorps					Pas de montée d'anticorps				
N°	Age	Titre sérique			N°	Age	Titre sérique		
		Avant inoculation	1 mois	11 mois			Avant inoculation	1 mois	11 mois
2136	6	>1,2	>1,2	3	2128	4	>1,2		0
2142	4	1,2	>1,2		2138	3	>1,2	>1,2	0
2752	10	1,2	>1,2	>2	2717	4	>1,2	>1,2	0
2137	3	0,9	>1,2	2	2727	4	1,2	>1,2	0
2113	4	0,9	>0,9	>2	2193	4	0,9		0
2135	6	0,9	1,2	1,7	2758	4	0,9		0
2150	4	0,9		1,7	2757	2	0,3		0
2725	4	0,9	>1,2	1,7					
2758	2	0,9		2					
2153	4	0,6	>1,2						
2718	4	0,6	>1,2						
2723	4	0,6		>2					
2132	6	0,3	>1,2						
2148	4	0,3	>1,2	>2					
2197	4	0,3	>1,2						
2760	4	0,3		>2					
2755	4	Tr		>3					

Les titres sériques sont exprimés par l'exposant de la dilution logarithmique log 10 du TN₅₀

Deux données nous paraissent nettement aberrantes : les chiffres du veau 2752 et du veau 2757 ; notre opinion est que les deux sérums ont été intervertis lors des manipulations, ce qui serait logique avec la suite des résultats. Il est clair que ce n'est pas l'âge du veau qui intervient mais le titre des anticorps colostraux, résultat auquel on pouvait s'attendre. Le titre sérique qui permet une immunogénèse normale se situe entre $TN_{50} = 1$ à 1,2. Lorsque cette immunogénèse a pu se faire, il ne semble pas que le titre sérique résiduel au moment de l'inoculation

influe sur la qualité ni le titre des anticorps antipestiques produits. Il paraît y avoir une sorte de loi du tout ou rien.

- Immunogénèse antipestique en fonction de la présence d'anticorps antimorbilleux. Il est patent que les anticorps ne gênent en rien la montée d'anticorps antipestiques.

- Immunogénèse antimorbilleuse en fonction de la présence d'anticorps antimorbilleux. Le tableau 8 rend compte de cette influence ; elle paraît être sans signification.

TABLEAU N°VIII

Génèse des anticorps antimorbilleux en fonction de la présence d'anticorps antimorbilleux colostraux lors de l'inoculation de virus morbilleux MB 113 Y

Veaux sans anticorps morbilleux		Veaux avec anticorps morbilleux	
Montée d'anticorps	Pas de montée	Montée d'anticorps	Pas de montée
9	40	2	4

- Immunogénèse antimorbilleuse en fonction de la présence d'anticorps antipestiques. On peut analyser globalement l'immunogénèse morbilleuse, auquel cas on voit qu'un mois après l'inoculation 29 veaux n'ont élaboré aucun anti-

corps morbilleux contre 10 qui en ont produit, mais fait étonnant, aux faibles titres de 1 : 2 ou 1 : 4. On peut mettre en cause une certaine lenteur dans la montée des anticorps morbilleux qui, bien que non apparente sur le tableau 9,

TABLEAU N°IX

Immunogénèse des anticorps morbilleux en fonction de la présence d'anticorps antipestiques colostraux lors de l'inoculation de virus morbilleux MB113 Y

Mois après inoculation	T o t a l		Sans anticorps colostraux		Avec anticorps colostraux	
	Montée d'anticorps	pas de montée d'anticorps	Montée d'anticorps	pas de montée d'anticorps	Montée d'anticorps	pas de montée d'anticorps
1 mois	10	29	6	15	4	14
11 mois	11	30	6	13	5	17

existe néanmoins : 12 veaux sans anticorps morbilleux au premier mois en possèdent le 11^e.

La présence d'anticorps antipestiques colostraux ne semble pas être un facteur perturbant l'immunogénèse morbilleuse car les différences ne sont pas significatives.

La faiblesse et la lenteur dans l'élaboration des anticorps morbilleux est frappante lorsqu'on la compare à l'immunogénèse antipestique chez les

mêmes veaux : 40 ont une montée d'anticorps antipestiques contre 10 seulement pour les anticorps morbilleux ; dans le groupe de veaux n'hébergeant pas d'anticorps colostraux, 23 sujets voient apparaître des anticorps sériques neutralisant le virus pestique alors que 6 seulement vont développer des anticorps morbilleux. Il y a apparemment là un paradoxe pour des animaux ayant reçu un authentique virus d'ori-

gine rougeoleuse ! Paradoxe d'autant plus grand que le vaccin de cultures tissulaires induit la formation d'anticorps morbilleux de titres plus élevés que le virus MB 113 Y.

b) *Cinétique des anticorps.* Elle a été évoquée au fil des lignes précédentes et dans les tableaux 4, 7 et 9. Les anticorps antipestiques élaborés sont stables pendant au moins 11 mois les différences de titre apparentes ne sont dues qu'à des modalités dissemblables de dilution des sérums. Les anticorps antimorbilleux activement élaborés sont restés stables chez 4 veaux, sont apparus chez 12 et disparus chez 4.

c) *Résistance aux épreuves.* Aucune discrimination n'a été faite dans le choix des veaux lors de l'achat.

● Epreuve bovipestique virulente réalisée 5 mois après l'inoculation (veaux n° 2132, 2142, 2147, 2732, 2766, 2775). Aucun des veaux inoculés

avec le virus MB 113 Y n'a été malade ; les anticorps antipestiques ont légèrement augmenté chez un animal, tout comme les anticorps antimorbilleux.

Sur les trois veaux du groupe témoin ayant reçu le vaccin antipestique de cultures cellulaires, deux sujets (n° 2766 et 2775) n'ayant pas d'anticorps colostraux au moment de l'inoculation et ayant de ce fait élaboré des anticorps antipestiques, résistent parfaitement sans que se modifie leur sérologie. Le troisième (n° 2762) meurt de peste avant d'avoir produit des anticorps ; chez lui la vaccination antipestique a été inefficace par suite de la présence d'anticorps colostraux résiduels (tableaux 4 et 10).

● Epreuve bovipestique virulente réalisée 11 mois après l'inoculation (n° 2118, 2127, 2186, 2710, 2727, 2728, 2738, 2739, 2742, 2757, 2759). Quatre animaux (n° 2186, 2727, 2757, 2759) ont fait une montée thermique de faible amplitude,

TABLEAU N°X

Epreuves bovipestiques réalisées 5 et 11 mois après l'inoculation de virus morbilleux MB 113 Y ou de vaccin antipestique de cultures cellulaires

Date Épreuve	Vaccin	N°	Symptômes	S é r o l o g i e			
				J		J + 10	
				I H M	S N P	I H M	S N P
5 ^{ème} mois	MB 113 Y	2132		16	>3	16	>3
		2142		8	2,7	8	3
		2147		32	3	64	3
	Peste cultures cellulaires	2762		<2	<0,3	< 2	0,3 †
		2766		32	NF	32	NF
		2775		16	NF	16	NF
11 ^{ème} mois	MB 113 Y	2118		2	>3	8	>3
		2127		<2	2,7	8	2,7
		2186	F	<2	<0,3	Tr	0,6
		2710		4	2,7	4	2,7
		2715		<2	1,7	2	>3
		2727	F	<2	<0,3	16	0,6
		2728	L	32	>3	32	>3
		2738		8	2,7	16	2,7
		2739		16	>3	16	>3
		2742		4	NF	8	2,7
		2757	F	<2	<0,3	8	0,6
		2759	F	<2	<0,3	8	0,6

Abréviations : F = Fièvre ; L = Larmoiement ; † = Meurt.

présenté un peu de larmolement mais pas de diarrhée alors que, on l'a dit, mourrait le bovin témoin. Les autres sont restés en bonne santé ; aucun n'est mort. Le tableau 10 regroupe ce résultat.

Il est intéressant de constater que si la sérologie morbilleuse a un peu évolué au cours des 10 premiers jours après l'aérosol infectieux, évoquant la possibilité d'une réaction anamnétique, la sérologie pestique s'est modifiée que pour les quatre animaux ayant présenté de la fièvre et est restée inchangée chez les autres sauf le n° 2715 ; on peut évoquer pour ce dernier la possibilité d'une réaction anamnétique.

- Revaccinations effectuées au 11^e mois. Vingt-huit veaux ont reçu le vaccin capripastique, 20 celui de cultures cellulaires.

Les animaux possédant des anticorps antipestiques au moment de la revaccination n'ont pas présenté de montée thermique (tableau 4), hormis le n° 2130 qui, avec un titre $TN_{50} = 10^{1.7}$, a eu un petit épisode fébrile tardif et le n° 2136, lui aussi un peu fiévreux bien que possédant un $TN_{50} = 10^3$ (*).

On conçoit qu'il aurait été intéressant de posséder les sérums des veaux revaccinés ; on a expliqué ci-dessus qu'il avait été impossible d'aller les prélever. Il est vraisemblable que le titre des anticorps antipestiques s'est peu modifié sauf pour ceux présentant un assez bas titre avant la revaccination (par analogie avec le n° 2715 du tableau 10) et que, toujours par analogie avec l'épreuve virulente, le titre des anticorps morbilleux a dû quelque peu augmenter.

Il y a lieu d'évoquer ici un épisode pestique survenu dans un autre village où des veaux avaient été eux aussi inoculés avec la souche MB 113 Y. Une vague de peste est passée trois mois après la vaccination, épargnant tous les veaux ayant reçu le virus morbilleux mais touchant la plus grosse partie de ceux que les propriétaires n'avaient pas présentés. La démonstration de l'efficacité du « nouveau vaccin » a été si éclatante (ce qu'ils n'avaient jamais vu sur les veaux), qu'ils ont demandé que ce seul vaccin soit fait à l'avenir !

(*) Il n'y a pas lieu d'être surpris de la qualité hyperthermisante du vaccin de cultures cellulaires tchadien ; c'est très précisément dans cette optique qu'a été retenu le 35^e passage *in vitro* de la souche RPKOBK.

C'est bien volontiers que l'on peut confirmer cette observation si l'on se rappelle qu'aucun des veaux inoculés puis éprouvés et ayant fait la peste n'est mort, alors que mourraient, fait habituel avec la souche DK, les témoins non vaccinés. Est-ce qu'en dehors de tout phénomène immunologique et, partant, de la présence d'anticorps colostraux, l'inoculation de virus de la rougeole est bénéfique au regard de la protection antipestique ? Ce point sera discuté plus loin.

Discussion.

Les résultats exposés attirent plusieurs réflexions.

1. *Concernant la persistance des anticorps colostraux.* On a vu qu'à l'âge de 6 mois 47 p. 100 des veaux ont perdu leurs anticorps colostraux ; par ailleurs, la répartition selon l'âge est extrêmement hétérogène. C'est une situation qui diffère quelque peu de celle existant en Nigeria du Nord et plus précisément dans la province de Bornou, jouxtant le lac Tchad et soumise aux mêmes conditions écologiques générales que les villages où a eu lieu notre expérience. ROWE (28) y a montré que 90 p. 100 des veaux de 6 mois possédaient encore des anticorps. SMITH (35) quant à lui, utilisant une technique de séro-neutralisation différente, estime que la négativation se produit à un âge un peu plus élevé que celui auquel nous arrivons. D'après les chiffres publiés par BROWN (9), on peut penser que dans l'Est africain le déclin des anticorps est aussi un peu moins rapide qu'au Tchad. Par contre, dans les exemples qu'ils citent, SINGH et coll. (32) arrivent à des chiffres approchant les nôtres. Il est possible que notre échantillonnage ait été trop faible mais, à notre sens, il y a aussi une autre raison qui tient aux pratiques d'élevage de l'Ouest tchadien. Dans cette zone, les vaches font leur premier veau assez tard, au plus tôt à 4 ans, 4 ans et demi ; les avortements, d'étiologie exacte non encore précisée encore que l'on puisse penser — précisément dans les villages où nous avons opéré — que la brucellose intervienne (18), conduisent les éleveurs à conserver longtemps leurs productrices, jusqu'à l'âge de 12 à 14 ans parfois. On conçoit, dans ces conditions, que la trace sérique de la primo-vaccination pestique s'efface graduellement, même si 12 ans après elle les anticorps antipestiques sont toujours présents

(10), et qu'en conséquence les anticorps transmis soient à un titre initial relativement faible. N'ayant pu disposer des sérums des vaches mères des veaux, cette opinion n'est que circonstanciée. Il semble néanmoins acquis par la présence des marques auriculaires de vaccination que toutes les vaches avaient été à plusieurs reprises vaccinées, dont au moins une fois avec le vaccin capripestique, utilisé au Tchad jusqu'en 1964. Il ne paraît pas non plus que les veaux aient été privés de la première tétée riche en colostrum puisqu'en fait 5 veaux sur 6 ont des anticorps jusqu'à l'âge de 3 mois. C'est à partir du 4^e mois que s'accomplit la conversion, donc un peu plus tôt qu'ailleurs sans que l'on puisse préciser les raisons. Il est tout de même bon de noter que c'est dans cette région de l'Ouest tchadien que nous avons rencontré le plus de bovins adultes hypogammaglobulinémiques.

A l'appui de la thèse présentée selon laquelle c'est l'âge de la vaccination de la vache qui intervient dans l'état immunitaire de son veau, on peut citer l'opinion des vétérinaires des provinces Nord du Tchad où l'âge moyen du bétail est plus bas et où par voie de conséquence les veaux ne retrouvent leur réceptivité aux vaccins antipestiques qu'à 8 mois passés (37).

Quoi qu'il en soit de l'âge, ce qui compte dans la présente expérience, c'est le reliquat d'anticorps hébergé par les veaux.

2. *Concernant l'immunogénèse antipestique.* C'est, évidemment, le point capital de l'expérience. On a montré que l'immunisation antipestique avec la souche MB 113 Y était valable pendant au moins 11 mois lorsque le titre sérique TN_{50} des veaux en anticorps colostraux descendait en dessous de $10^{1.2}$. Ce chiffre ne peut en toute rigueur être comparé aux autres publiés à propos de la vaccination antipestique parce que les techniques ou les vaccins utilisés ont été différents (9, 35) ; toutefois, de la discussion de SMITH (35), on peut déduire que les veaux ayant un « index de neutralisation » supérieur à 2,1, 2,3 c'est-à-dire de moins de 9 mois, ne répondront pas à la vaccination avec le vaccin de cultures tissulaires. PLOWRIGHT et TAYLOR (21), quant à eux, trouvent que de simples traces d'anticorps gênent l'immunogénèse ; SINGH et coll. (33) ont eu un veau avec un $TN_{50} = 10^1$ qui ne répondait pas à la vaccination et 6 autres avec des TN_{50} nuls

ou égaux à $10^{0.88}$ qui répondaient mal. C'est reprendre, chiffrée, l'opinion des utilisateurs qui estiment que la vaccination antipestique avec le vaccin de cultures cellulaire ne peut être entreprise avec plein succès avant l'âge de 8 à 9 mois.

Le virus morbilleux MB 113 Y paraît pouvoir être immunigène avec un reliquat d'anticorps colostraux plus important que le vaccin pestique spécifique. La conséquence pratique est qu'avec lui l'âge de la vaccination effectuée avec succès peut être abaissé, ce qui réduit d'autant — sans pourtant l'annuler — le nombre de veaux qui présentent le « hiatus immunitaire de l'âge » dans les mois suivant l'intervention.

Mais, on l'a indiqué, en dehors de toute immunogénèse, il n'en reste pas moins que les veaux ayant reçu ce virus et n'ayant pas élaboré d'anticorps colostraux ne meurent pas lorsqu'ils sont exposés à la peste. Navrante pour l'épizootiologiste, c'est une donnée chère à l'éleveur qui préférera retrouver un veau convalescent plutôt qu'un cadavre.

On ne peut, certes, qu'épiloguer sur le mécanisme de cette résistance. Elle a des analogies avec ce qu'a observé PLOWRIGHT dans la protection des lapins vis-à-vis du virus pestique lapinisé par le virus de la rougeole (19), la protection de la même espèce par le virus de CARRÉ constatée par l'un de nous ou avec ce qui est connu dans la protection du chien par le virus de la rougeole vis-à-vis du virus de CARRÉ : on invoque alors une infection latente des cellules réceptrices du virus de CARRÉ par le virus morbilleux (34) ; la protection dure ce que dure la vie de ces cellules, c'est-à-dire diminue peu à peu. Est-il significatif d'ajouter que dans la présente expérience la protection paraît avoir été partielle au 11^e mois alors que d'après les propriétaires elle était totale au troisième mois ?

IV. — DISCUSSION GÉNÉRALE

On était parti de l'idée que chez le bœuf réceptif à la peste et chez le veau hébergeant des anticorps antipestiques colostraux, le virus de la rougeole pouvait se comporter comme chez le chien avec quelques-unes des caractéristiques suivantes (15, 16) :

- absence de replication et de virémie,
- pas de formation d'anticorps du virus homo-

logue de l'espèce mais genèse éventuelle d'anticorps hétérologues,

- pas de neutralisation *in vivo* par les anticorps colostraux,
- réaction anamnétique des anticorps homologues à la sollicitation antigénique homologue,
- protection sous la dépendance d'un phénomène autre que la simple séro-protection.

A notre étonnement, c'est tout le contraire de chacun de ces points qui a été fourni par la réponse des bouvillons et des veaux ayant reçu le virus de la rougeole, souche MB 113 Y adaptée à la culture en cellules bovines.

On pouvait certes s'attendre à ce que le virus se multipliât chez le bœuf ; c'est très exactement pour cette raison qu'avait été choisie la souche MB 113 Y. Il est par contre surprenant que ce virus n'induise que peu ou pas d'anticorps morbilleux au profit d'authentiques anticorps antipestiques ; que ce virus soit neutralisé par les anticorps antipestiques, heureusement pour les applications pratiques, à un titre inférieur au virus homologue mais néanmoins significatif. Enfin de cette étude il semble ressortir que le virus MB 113 Y confère au veau deux sortes de protections vis-à-vis de la peste : l'une entièrement sous la dépendance d'anticorps neutralisant, l'autre de nature non encore élucidée.

Est-il une explication à ce comportement paradoxal de la souche MB 113 Y chez le bœuf qui en beaucoup de points rappelle celle d'un vrai virus pestique ? Nous pensons que oui et proposons la suivante.

La souche EDMONSTON du virus de la rougeole a d'abord subi dans le laboratoire du Pr. ENDERS un certain nombre de passages en cellules humaines (24 passages en cellules rénales puis 27 en cellules amniotiques) ; elle était à ce moment parfaitement hémagglutinante (17). A Indianapolis, la souche a été cultivée pendant 45 passages en cellules rénales bovines avant d'être envoyée à Farcha sous le nom de souche MB 113 Y. Elle y a été adaptée aux cellules de zébu ; le « vaccin » a été préparé avec le 4^e passage tchadien. Le point intéressant est qu'alors la souche MB 113 Y n'est plus hémagglutinante pour les hématies d'*Erythrocebus patas*, propriété négative que possèdent en général les myxovirus cultivés en cellules bovines, le myxovirus parainfluenza 3 mis à part.

Or, on sait qu'en se libérant de leur cellule-hôte de replication, les myxovirus entraînent avec eux un fragment de la membrane cellulaire, incorporée dans leur propre enveloppe (27) ; ce doit bien être le cas du virus MB 113 Y qui, incorporant dans son enveloppe — support en principe de l'activité hémagglutinante — des fragments de membrane cellulaire bovine, devient de ce fait non hémagglutinant.

Le virus MB 113 Y apparaît alors comme composé de virions possédant un acide nucléique gardant l'empreinte morbilleuse mais néanmoins capable de replication en cellules bovines et d'une enveloppe très proche de celle du virus pestique. Si l'on se souvient que nous avons montré que les nucléocapsides des virus pestiques et morbilleux possédaient des propriétés antigéniques et sérologiques communes à l'exclusion des enveloppes virales, on arrive à la notion qu'effectivement le virus MB 113 Y est bien proche d'un authentique virus bovinepestique.

Cette conception est en accord à la fois avec la neutralisation du virus MB 113 Y par les sérums antipestiques alors que, quoiqu'on ait pu penser, le virus morbilleux n'est pas neutralisé ordinairement par les sérums antipestiques comme cela vient d'être très clairement et élégamment démontré (31), et, est aussi en accord avec la genèse d'anticorps antipestiques par la souche ; ces deux propriétés sont basées toutes deux sur l'enveloppe virale, comme l'indique la virologie générale.

De toutes ces considérations théoriques, que reste-t-il dans la pratique :

— la souche MB 113 Y peut sans danger pour le bœuf ni son entourage servir à le protéger contre la peste pendant plusieurs mois ;

— chez les veaux immuns de peste par anticorps colostraux, elle peut être utilisée pour les protéger dans l'intervalle de temps pendant lequel ils recouvrent leur réceptivité entière au virus pestique ;

— se pose néanmoins pour les génisses qui auront reçu le virus dans leur jeune âge la question suivante : leurs veaux à naître hébergeront-ils une qualité spéciale d'anticorps neutralisant qui ne les rendra plus justiciable de cette pratique ? Des expériences sont en cours pour répondre à la question.

SUMMARY

Rinderpest Protection in cattle by Measles Virus. Application in calves with passive immunity from maternal antibodies

Using strain MB 113 Y of measles virus adapted to culture on bovine kidney cells, the authors show that the intramuscular injection of this virus in zebu cattle rinderpest susceptible, is followed by no clinical reaction, although there is a viraemia. Inoculated animals are resistant to Rinderpest infection for at least 11 months. The origin of the immunity is humoral (presence of genuine rinderpest antibodies), and possibly cellular. Inoculated cattle either produce no measles antibodies, or produce them only at very low titres. Calves with colostral immunity to rinderpest can be inoculated with strain MB 113 Y which confers protection against Rinderpest at an age where tissue-culture rinderpest vaccine would be ineffective. In view of the particular biological and immunological characteristics of this strain of measles virus, the authors express the opinion that it occupies an intermediate position between rinderpest and measles viruses, from which it derives various antigenic constituents.

RESUMEN

Protección antipestica transmitida a los bovinos mediante el virus del sarampión. Aplicación en los terneros pasivamente inmunes por los anticuerpos maternos.

Se utiliza la cepa MB 113 Y del virus del sarampión adaptada al cultivo en células de riñones de bovinos. Los autores demuestran que no está seguida con ninguna reacción clínica la inoculación intramuscular del dicho virus en el cebú receptivo a la peste bovina, aunque se encuentre una viremia. Los bovinos inoculados son resistentes a la contaminación bovinepéptica durante 11 meses a lo menos. Es de origen humoral (presencia de verdaderos anticuerpos anti-pesticos) y acaso celular ésta inmunidad. Los bovinos inoculados no elaboran, o solamente en muy pequeños títulos, anticuerpos morbillosos.

Los terneros inmunes de peste bovina por los anticuerpos del calostro necesitan la inoculación con la cepa MB 113 Y, dando a ellos una protección antipestica en edad en que la vacuna antipestica de cultivos celulares sería ineficaz. Según el comportamiento biológico e inmunológico particular de ésta cepa morbillosa, los autores piensan que la dicha tiene una posición intermedia entre los virus pesticos y morbillosos y comporta varios constituyentes antigenicos semejantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anonyme. — **Recherches sur la persistance du virus pestique dans les viandes réfrigérées provenant de bovins atteints de peste bovine et sur la possibilité de propagation de celle-ci par les viandes d'animaux exportées des régions infectées.** Rapport final. Publication I. E. M. V. T., 10, rue Pierre Curie, 94-Alfort, janvier 1965.
2. Anonyme. — **Connaissances acquises récemment sur la peste bovine et son virus.** *Rev. Elev. Med. Vet. pays trop.*, 1966, **19**, 365-413.
3. ATKINSON (G. F.) et al — **Bovine virus diarrhoea vaccine for protection of pigs against hog cholera.** *Proc 66th. Ann. Meet. U. S. sanit. Livest. Ass.*, p. 326.
4. BAKER (J. A.), SHEFFY (B. E.), ROBSON (D. S.) et GILMARTIN (J.). — **Response to measles virus by puppies with maternally transferred distemper antibodies.** *Cornell, Vet.*, 1966, **56**, 588-594.
5. BARON (S.). — **Interferon.** *Ann. Rev. Mic.*, 1966, **20**, 291-318.

6. BÖGEL (K.), ENDERS-RUCKLE (G.) et PROVOST (A.). — Une réaction sérologique rapide de mesure des anticorps anti-bovipestiques. *C. R. Acad. Sc. (Paris)*, 1964, **259**, 482-484.
7. BÖGEL (K.), PROVOST (A.) et ENDERS-RUCKLE (G.). — Hämagglutinations-Hemmergsreaktion bei Rinderpest. II. Antikörperproduktion nach Inokulation verschiedener Lebendimpfstoffe beim Rind. *Zentbl. Bakt, I, Org.* 1966, **201**, 137-153.
8. BOURDIN (P.), ROBIN (P.), DIAGNE (L.), MONNIER (J.) et BERNARD (G.). — In : Rapport annuel pour l'année 1966 du Laboratoire National de Recherches Vétérinaires de Dakar-Hann, p. 49-51.
9. BROWN (R. D.). — Rinderpest immunity in calves. I. The acquisition and persistence of maternally derived antibody. *J. Hyg. (Camb)* 1958, **56**, 427-434.
10. BROWN (R. D.) et RASHID (A.). — Duration of rinderpest immunity in cattle following vaccination with caprinized rinderpest virus. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1965, **13**, 311-315.
11. DELAY (P. D.), STONE (S. S.), KARZON (D. T.), KATZ (S.) et ENDERS (J.). — Clinical and immune response of alien host to inoculation with measles, rinderpest and canine distemper viruses. *Am. J. Vet. Res.*, 1965, **26**, 1359-1373.
12. GILLESPIE (J. H.) et KARSON (D. T.). — A study of the relationship between canine distemper and measles in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1960, **105**, 547-551.
13. MATUMOTO (M.), MUTAI (M.), OGIWARA (H.) et NAKAMORA (M.). — Prolifération du virus rougeoleux en culture de cellules rénales bovines. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1192-1195.
14. MOURA (R. A.) et WARREN (J.). — Sub-clinical infection of dog by canine-adapted measles virus evidenced by their subsequent immunity to canine distemper virus. *J. Bact.*, 1961, **82**, 702-705.
15. OTT (R. L.). — Comments on heterotypic (measles) vaccine. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1966, **149**, 692-698.
16. PEACOCK (G. V.). — Heterotypic virus vaccines. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1966, **149**, 675-680.
17. PERIES (J.). — Technique d'inhibition de l'hémagglutination appliquée à la rougeole. *Path. Biol.*, 1964, **12**, 223-225.
18. PERREAU (P.). — La brucellose bovine au Tchad. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop.*, 1956, **9**, 247-259.
19. PLOWRIGHT (W.). — Rinderpest virus. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1962, **101**, 548-563.
20. PLOWRIGHT (W.) et FERRIS (R. D.). — Rinderpest virus in tissue cultures. III. Stability of cultured virus and its use in virus neutralization test. *Arch. ges. Virusf.*, 1961, **11**, 516-533.
21. PLOWRIGHT (W.) et TAYLOR (W. P.). — Long term studies of the immunity in East african cattle following inoculation with rinderpest culture vaccine. *Res. Vet. Sc.*, 1967, **8**, 118-128.
22. PROVOST (A.). — Essai de transmission de la peste bovine par aérosol virulent. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1958, **6**, 79-85.
23. PROVOST (A.) et BORREDON (C.). — Comportement des bovins vaccinés avec le vaccin antipestique de culture cellulaire vis-à-vis de l'infection bovipestique naturelle. A paraître.
24. PROVOST (A.), MAURICE (Y.) et BORREDON (C.). — Note sur la peste bovine expérimentale du dromadaire. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop.*, 1968, **3**, sous presse.
25. PROVOST (A.), VILLEMOT (J. M.) et QUEVAL (R.). — La production du vaccin capripestique au laboratoire de Farcha. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1958, **6**, 361-371.
26. ROBERTS (J. A.). — A study of the antigenic relationship between human measles virus and canine distemper virus. *J. Imm.*, 1965, **84**, 622-628.
27. ROTT (R.), DRZENIEK (R.), SABER (M. S.) REICHERT (E.). — Blood group substances, Forssman and mononucleosis antigens in lipid-containing RNA viruses. *Arch. ges. Virusf.*, 1966, **19**, 273-288.
28. ROWE (L. W.). — A screening survey for rinderpest neutralising antibodies in cattle in northern Nigeria. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1966, **14**, 49-52.
29. SCHWARZ (A. J. F.) et ZIRBEL (L. W.). — Propagation of measles virus in non primate tissue culture. I. Propagation in bovine kid-

- ney tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1959, **102**, 711-714.
30. SCOTT (G. R.) et BROWN (R.). — Rinderpest diagnosis with special reference to the agar gel double diffusion test. *Bull. epiz. Dis. Afr.*, 1961, **9**, 83-120.
31. SHISHIDO (A.), YAMANOUCHI (K.), HIKITA (M.), SATO (T.), FUKUDA (A.) et KOBUNE (F.). — Development of a cell culture system susceptible to measles, canine distemper, and rinderpest viruses. *Arch. ges. Virusf.*, 1967, **22**, 364-380.
32. SINGH (K. V.), OSMAN (O. A.), EL CICY (I. F.) et BAZ (T. I.). — Colostral transfer of rinderpest neutralizing antibody to offspring of vaccinated dams. *Canad. J. Comp. Med.*, 1967, **31**, 295-298.
33. SINGH (K. V.), OSMAN (O. A.), BAZ (T. I.) et EL CICY (I. F.). — The use of tissue culture rinderpest vaccine for egyptian cattle and water buffaloes. *Cornell Vet.*, 1967, **57**, 465-479.
34. SLATER (E. A.) et MURDOCK (F. M.). — Why does measles virus induce resistance to canine distemper? *Vet. Med.*, 1963, **58**, 717-723.
35. SMITH (V. W.). — Active immunization of calves with tissue cultured rinderpest vaccine. *J. Comp. Path.*, 1966, **76**, 217-224.
36. STRICKLAND (K. L.). — Vaccination of calves against rinderpest. *Vet. Rec.*, 1962, **74**, 630-631.
37. TACHER (G.). — Communication personnelle.
38. VILLEMOT (J. M.), PROVOST (A.) et GORET (P.). — Nouvelles recherches sur l'immunisation croisée : maladie de Carré - peste bovine. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays trop.*, 1961, **14**, 233-144.
39. WARREN (J.). — The relationships of the viruses of measles, canine distemper and rinderpest. *Adv. Virus Res.*, 1960, **7**, 27-60.
40. WARREN (J.), NADEL (M. K.), SLATER (E.) et MILLIAN (S. J.). — The canine distemper-measles complex. I. Immune response of dog to canine distemper and measles viruses. *Am. J. Vet. Res.*, 1960, **21**, 111-119.