

REACTIONS IMMUNITAIRES ET PROTECTION DU PORCELET CONTRE LES INFECTIONS DIGESTIVES APPLICATIONS A LA GASTRO-ENTERITE TRANSMISSIBLE DU PORC

J.J. METZGER (1) et J.M. AYNAUD (2)

I.N.R.A. - 78850 Thiverval-Grignon

(1) Station de Virologie et d'Immunologie

(2) Laboratoire de Pathologie porcine

La protection du tube digestif, du porcelet, même vis-à-vis de maladies infectieuses néonatales à tropisme intestinal, implique deux particularités que nous allons nous attacher à décrire dans la 1ère partie de cet exposé. Tout d'abord, il s'agit d'un phénomène localisé à un organe, à une muqueuse, et les caractères des mécanismes mis en jeu sont sensiblement différents de ceux des mécanismes de l'immunité générale. Ils sont souvent moins bien connus : ainsi, la nature des anticorps, leur fonction, leur biologie sont différentes de celles des anticorps circulants. Les résistances à l'infection bactérienne, dans un milieu aussi contaminé que le tube digestif, impliquent des mécanismes de reconnaissance vis-à-vis de l'agresseur différents de ceux mis en jeu à l'intérieur de l'organisme où toute présence étrangère sera sans exception combattue. L'infection intestinale se caractérisera donc, non par la simple présence et multiplication bactérienne ou virale, mais par l'agression de la barrière intestinale et parfois son débordement conduisant à la septicémie.

Le deuxième caractère de cette protection implique le fait qu'elle a lieu chez un animal très dépendant de la mère, par le colostrum puis par le lait, plus encore que sur le plan nutritionnel ou sur le plan de la protection thermique. De ce point de vue également, le porcelet (et à moindre degré, le veau, l'agneau...), représente un modèle physiologique particulier qui permet, bien mieux que chez l'enfant ou chez les animaux de laboratoire habituels, d'étudier ces mécanismes de protection. En effet, dans l'utérus, du fait de la placentation épithéliochooriale, le porcelet n'est en contact ni avec les antigènes (sauf effraction de la membrane placentaire, accidentelle, infectieuse ou expérimentale) ni avec les anticorps maternels. A la naissance, le porcelet, bien que apte à répondre quasi normalement à une stimulation antigénique, est considéré comme "immunologiquement vierge". Le transfert passif de l'immunité se fera obligatoirement par le colostrum d'abord, puis par le lait. Enfin ce transfert passif, s'il confère une certaine protection, provoque également un blocage de l'immunisation active.

Nous assistons donc à des équilibres entre stimulation antigénique et inhibition par les anticorps, entre immunité locale et immunité générale, et l'ensemble de ces éléments doit être pris en compte lorsque l'on veut définir une prophylaxie efficace et appropriée à la maladie en cause, comme nous allons tenter de le faire dans la deuxième partie de cet exposé, au sujet de la Gastroentérite-Transmissible.

I - L'IMMUNITE LOCALE INTESTINALE CHEZ LE PORCELET - INFLUENCE DE L'IMMUNITE MATERNELLE.

1 - Caractères de l'immunité humorale locale du tube digestif

On entend généralement par "immunité locale" l'ensemble des phénomènes immunitaires spécifiques d'antigènes ou non spécifiques, restreints à un tissu ou à un organe. C'est ainsi que l'on a parlé d'immunité particulière au tissu nerveux (présence d'anticorps dans le liquide céphalorachidien par exemple).

L'immunité locale propre aux surfaces muqueuses en contact avec le milieu extérieur et responsable des sécrétions externes (lait, urine, larme, mucus respiratoire, sécrétion digestive...) constitue un système à part (1). Enfin nous verrons que malgré quelques analogies, l'immunité locale propre au tube digestif et à la mamelle diffère sensiblement de celle de l'appareil respiratoire.

Ce type d'analyse est aussi ancien que l'étude de l'immunologie. En 1891, déjà, Ehrlich (2) immunisait des souris par voie orale, et Besredka en 1927 introduisait la notion d'immunité locale (4).

Les mieux étudiés des constituants sont les immunoglobulines que l'on retrouve présentes dans les sécrétions. Support de l'activité anticorps, ces molécules ont été distinguées suivant leur constitution physico-

chimique, leur fonction biologique, leur fréquence dans les diverses humeurs et leur cinétique d'apparition en 5 grandes classes IgG, IgA, IgM, IgE et IgD (3). Le tableau 1 présente les caractéristiques de ces molécules. Chez le porc seules les 4 premières ont été décrites et purifiées (7) ainsi que deux sous-classes d'IgG (5). Leur dosage dans les différentes sécrétions a été déterminée chez la truie et chez le porcelet à divers âges (8-9).

TABLEAU 1
CARACTERES DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Taux moyen dans le sérum mg/ml	8,0 - 16,8	0,5 - 1,9	1,4 - 4,2	0,00013	0,03 - 0,4
Masse moléculaire du monomère	150 000	190 000	180 000	196 000	170 000
Degré de polymérisation	1	5	1 - 2	1	1
Présence de la chaîne J	-	+	- ou +	-	-
Nombre de sous-classes	4	1 (2)	2	1	1
Présence du composant sécrétoire	-	-(+)	- ou +	-	-
Fixation du complément	+	+	-	-	-
Fixation aux cellules	- ou +	-	-	+	?
Activité réaginique	-	-	-	+	-

Les IgA constituent le support principal de l'immunité spécifique locale : (1-3-10) : en effet, synthétisées et secrétées par les plasmocytes sanguins ou tissulaires, elles reçoivent au cours de leur excrétion dans la lumière digestive un "composant sécrétoire" qui leur confère une meilleure résistance contre les enzymes protéolytiques de l'intestin, donc une survie prolongée, et l'aptitude à tapisser la muqueuse intestinale, donc à

protéger plus spécifiquement ces cellules. Dans le tube digestif, la quantité d'IgA est 18 fois plus élevée qu'en IgG alors que dans le sérum on en trouve le 1/13^e. Les IgA contrairement aux IgM ne fixent pas le complément, elles ne sont donc pas efficaces pour la destruction des germes du tube digestif. Cependant, il a été récemment montré, en présence de lysozyme, que les IgA peuvent activer le système complément par la voie alterne de la properdine (11-12). Il semble que la fonction principale de ces molécules soit d'empêcher l'adhérence des germes pathogènes à la surface de l'épithélium, et de bloquer ainsi leur aptitude à synthétiser les diverses toxines (13-14). En effet, il a été démontré que chez les individus immunisés contre le vibron cholérique, le nombre de germes pathogènes présents dans le tube digestif est identique à celui trouvé chez l'individu non immun mais leur répartition dans la lumière était différente : chez l'animal immun, il ne se produit aucune adhérence du germe aux muqueuses digestives et les vibrions sont libres dans la lumière intestinale.

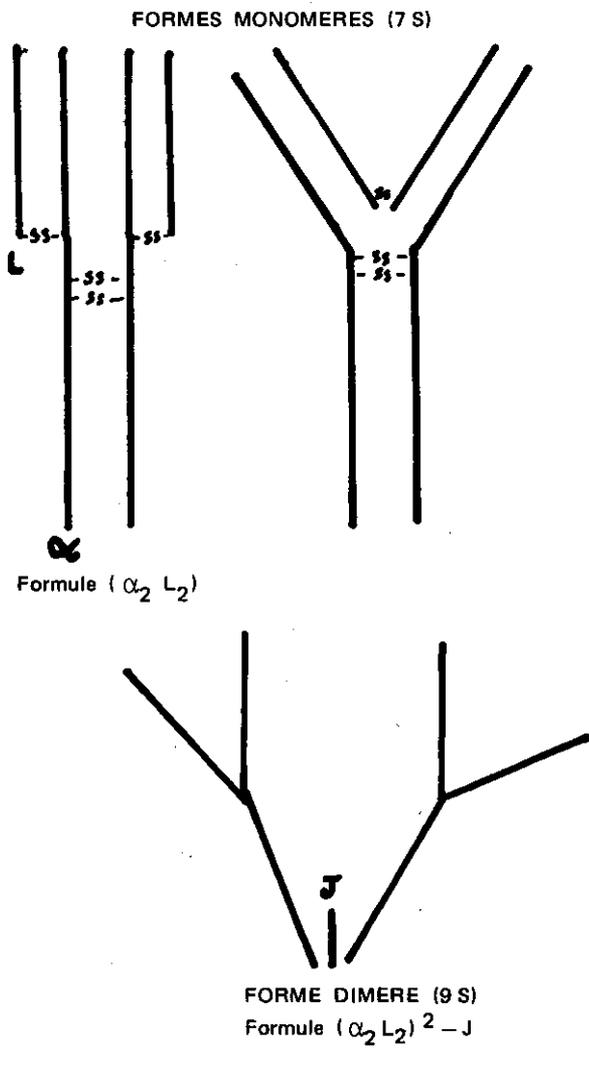
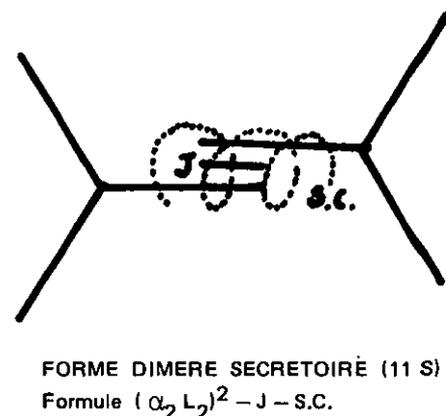


FIGURE 1
STRUCTURE DES IgA HUMAINES.
POUR LES FORMES DIMERES, LES CHAINES INDIVIDUELLES N'ONT PAS ETE REPRESENTES NI A LA POSITION DES LIAISONS DISULFURES.



Chez les organismes déficients dans leur aptitude à produire des IgA, les fonctions immunitaires locales sont préservées. Dans ce cas, les IgM sont alors capables de remplacer les IgA absentes du tube digestif. Elles sont excrétées dans la lumière digestive, elles peuvent se lier au composant sécrétoire, mais surtout, leur aptitude à fixer le complément est 100 fois plus élevée que pour les IgG. Elles interviendront donc surtout par la destruction des bactéries.

Des études récentes conduites chez les bovins (15) ont suggéré que les IgG₁ pouvaient jouer un rôle similaire aux IgA dans le tube digestif du veau cependant que ces molécules ne fixent pas le composant sécrétoire. Une telle observation n'a pas encore été faite chez le porcelet.

Les IgE ou réagines sont les anticorps responsables des réactions anaphylactiques (6). Comme leur présence est fortement augmentée chez les animaux possédant des parasites intestinaux, et que l'on retrouve dans la *lamina propria* de nombreuses cellules possédant des IgE de surface, les réagines ont été longtemps considérées comme des molécules du système immunitaire local, et la fréquence des allergies d'origine alimentaire semblait confirmer l'hypothèse. Il semble actuellement que la fréquence des IgE au niveau du tube digestif soit essentiellement liée à la forte proportion de ces mastocytes qui ont la propriété de fixer les IgE circulantes à leur surface (16-17). Les essais d'induction expérimentale de diarrhées par choc anaphylactique provoqué par ingestion d'antigène se sont révélés jusqu'à présent infructueux.

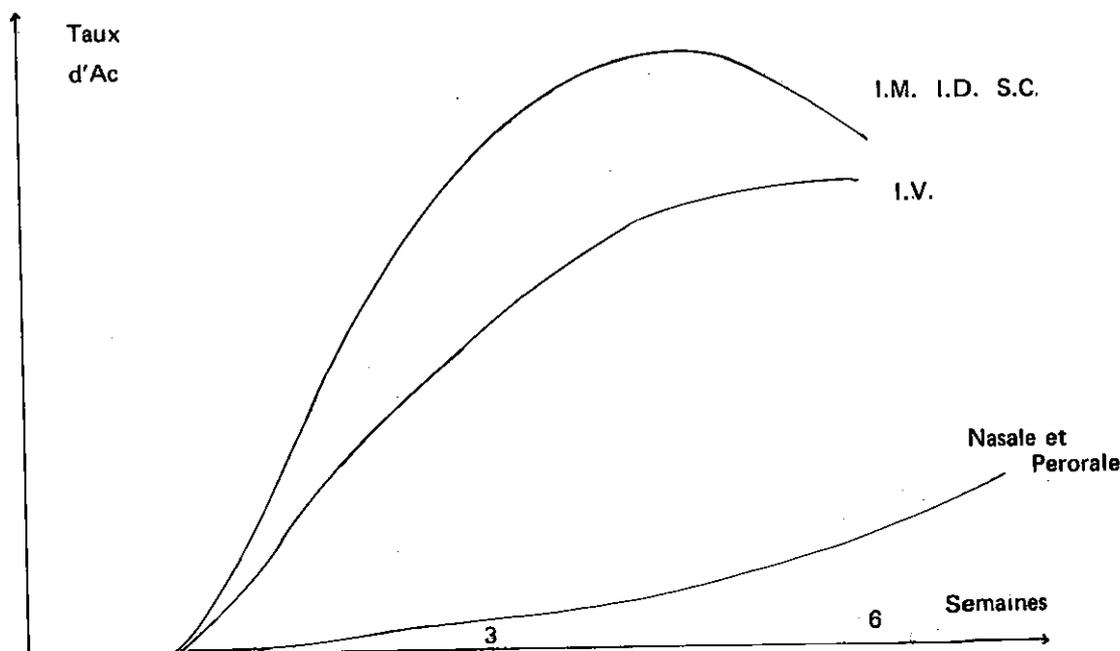
2 - Les cellules responsables de la synthèse des anticorps locaux : l'induction par les antigènes

Par des études de transfert d'immunoglobulines marquées par des isotopes radioactifs, il a été démontré que l'essentiel des anticorps locaux du tube digestif est synthétisé par les lymphocytes présents dans la lamina propria : sous muqueuse du tube digestif. De nombreux travaux, parfois contradictoires dans leurs conclusions, ont mis en évidence et dénombré des plasmocytes spécifiques de chacune des classes d'Ig chez le porc (18-19-20). Si les cellules à IgA restent les plus nombreuses le nombre de cellules à IgM et à IgG est élevé.

L'administration d'antigène par voie orale fait apparaître en 1 à 3 jours des anticorps dans le tube digestif. Le pic étant atteint vers le 10ème, ce n'est que plus tard que les anticorps apparaissent (21-23-24) dans la circulation générale. Les antigènes traversent la muqueuse, et vont stimuler les cellules des plaques de Peyer. On assiste alors à une mobilisation de ces cellules stimulées que l'on retrouve dans la rate puis dans le canal thoracique et enfin dans la *lamina propria*. Cependant si l'on continue à administrer le même antigène par la même voie, on observe une diminution de l'immunité voire une tolérance immunitaire (22). Il n'y a pas de réponse immunitaire de type secondaire très nette au niveau du tube digestif, et l'immunisation locale interfère avec l'absorption d'antigènes par la muqueuse digestive (25-27). Les individus déficients dans leur aptitude à fabriquer les IgA ont une quantité assez élevée d'anticorps anti-alimentaires. Chez le porc, nous avons pu observer que l'immunité générale induite après une stimulation par voie locale reste très lente, même avec de fortes doses d'antigène ou avec une administration prolongée de cet antigène (figure 2).

FIGURE 2

CINETIQUE D'APPARITION DES ANTICORPS SERIQUES CHEZ LE PORCELET
EN FONCTION DU MODE D'IMMUNISATION : les animaux ont reçu 1 mg de lysozyme en présence d'adjuvant de Freund, par les voies intra-musculaires (I.M.), intradermiques (I.D.), sous-cutanées (S.C.), intra-veineuses (I.V.) ou par les voies pérorales ou nasales. Le taux d'anticorps antilysozyme est mesuré par hémagglutination passive.



Inversement, une immunisation par voie parentérale ne stimule pas l'immunité locale. Les relations entre Immunité locale et Immunité générale ont été mises en évidence par une expérience récente réalisée chez le rat avec le vibrio-cholérique car une première immunisation - par voie générale - qui est suivie d'une seconde stimulation - par voie locale - conduit à une excellente immunité locale (26).

Le rôle exact des plaques de Peyer est encore mal connu. Il s'agit de formations lymphoïdes, très riches en lymphocytes mais ne contenant aucun lymphocyte synthétisant les Ig. Lors d'une sollicitation antigénique, on peut y retrouver des antigènes, mais on assiste surtout à la mobilisation des cellules stimulées qui viendront coloniser préférentiellement la lamina propria (28 à 31).

3 - L'immunité à médiation cellulaire, au niveau local

Les lymphocytes, cellules responsables des phénomènes immunitaires, ont été subdivisés en deux populations différentes suivant leur origine. Les lymphocytes B, issus de la moëlle osseuse, (et chez l'oiseau dépendants de la Bourse de Fabricius), sont responsables de la synthèse des anticorps. Les lymphocytes T, dépendants du thymus, sont à l'origine des phénomènes immunitaires à médiation cellulaire : rejet de greffe par exemple. Ces phénomènes peuvent être mis en évidence chez l'animal immunisé par les tests de transformation lymphoblastique induits spécifiquement par l'antigène ainsi que par des réactions d'hypersensibilité cutanée. Or cette réactivité est indépendante des anticorps humoraux et ne peut être transmise passivement à un animal "neuf" que par transfert des lymphocytes.

Une immunité à médiation cellulaire, spécifique pour l'immunité locale qui n'a été mise en évidence que récemment (32).

Ainsi, chez un animal immunisé expérimentalement par voie orale, on retrouve des lymphocytes circulants réagissant avec l'antigène (33). En réalité, l'immunité à médiation cellulaire (CMI) locale, a surtout été étudiée pour l'appareil respiratoire car le transfert passif de cellules pulmonaires immunes à un animal provoque une hyperactivité de cet animal à l'administration d'antigène par aérosols (34-35). Ces études ont montré l'indépendance de deux formes d'immunisation : l'immunité locale ne peut être induite par injection parentérale d'antigène que lorsque de très fortes doses sont employées : on retrouve donc pour l'immunité cellulaire ce qui avait été montré pour l'immunité humorale : que les anticorps circulants ne participent que très peu à fournir des anticorps locaux. Par contre, il n'a pas été démontré de différence entre les populations cellulaires responsables de la CMI locale et celles responsables de la CMI générale analogue à la différence entre les IgA sécrétoires et les autres classes d'anticorps.

La nature de l'antigène en cause conditionne le type de réponse : un antigène protéique administré par voie orale provoque l'apparition d'anticorps alors que ce même antigène couplé à un acide gras entraîne une immunité à médiation cellulaire (36). Ainsi, les antigènes des parois bactériennes stimulent une forme d'immunité différente de celle provoquée par les antigènes saccharidiques ou les protéines de la capsid des virus. On s'attendra donc à trouver une immunité différente suivant la composition chimique de l'antigène, ou suivant la nature de l'adjuvant d'immunité que l'on aura ajouté à un vaccin.

Si le rôle des anticorps au cours des infections intestinales semble maintenant bien connu, l'importance de la CMI locale n'a pas encore été clairement défini.

Les mécanismes d'action de la CMI impliquent essentiellement la destruction de l'antigène par les lymphocytes K (Killer). Mais la transformation lymphoblastique des lymphocytes T provoque la libération de médiateurs chimiques solubles qui ont des actions variées, sur les macrophages qu'ils mobilisent localement et qu'ils activent, sur la perméabilité des parois des vaisseaux, sur l'apparition de réactions anaphylactoïdes... Le plus connu de ces facteurs est le MIF (Facteur d'inhibition de la migration des macrophages) et nous verrons que cette substance a été mise en évidence, chez le porc infecté par le virus de la TGE, pour les cellules provenant de la Lamina propria (63). Mais jusqu'à présent, nul ne peut définir la part de la protection locale spécifiquement liée à la CMI, et celle liée à l'immunité due aux anticorps locaux.

L'hypothèse la plus séduisante, puisque les IgA ne sont pas des anticorps destructeurs d'antigène car ils ne fixent que fort mal le complément, serait que l'immunité à médiation cellulaire n'interviendrait qu'à partir du moment où l'agent infectieux a réussi à adhérer à la surface des épithéliums digestifs, ou bien à bloquer la multiplication des virus en détruisant la cellule de l'hôte qui a été "transformée" à la suite de l'infection (37-38). Comme pour l'immunité humorale locale, la réponse cellulaire est rapide, mais de courte durée sans phénomène de rappel évident.

4 - Les facteurs non spécifiques de l'immunité locale digestive

Nous avons vu l'importance de l'intégrité des muqueuses pour éviter les troubles digestifs. Il devient évident que tout élément qui perturbera cet équilibre contribuera à modifier la protection locale : un trouble alimentaire : traumatisme, stase alimentaire, déséquilibre, carence, modification de la flore, entraînera un changement du milieu intestinal, donc la nécessité d'établir rapidement un nouveau équilibre avant l'invasion par le nouvel agent et de contrôler le développement de la nouvelle flore.

L'organisme, en dehors de son système immunitaire, dispose de moyens non spécifiques dont nous ne donnerons ici que quelques exemples. Les macrophages sont pourvus d'un pouvoir cytotoxique et de phagocytose. De l'encre de chine administrée per os sera retrouvée dans les cellules épithéliales, à la surface des plaques de Peyer, 6 heures plus tard (39).

Vis-à-vis des virus, la synthèse d'interféron permet d'inhiber de façon non spécifique la multiplication des agents infectieux. Cependant, au niveau du tube digestif, encore peu de travaux ont été réalisés, et la différence entre une synthèse très précoce d'anticorps et celle de l'interféron est souvent difficile à faire.

Le virus de la TGE est beaucoup plus pathogène chez le nouveau-né que chez l'adulte. S'agit-il d'une différence de la susceptibilité des cellules vis-à-vis du virus ou bien est-ce lié au développement d'immunité croisée avec d'autres antigènes ? L'adulte non immunisé n'est pas résistant totalement puisqu'il fait une diarrhée bénigne ! Des expériences récentes ont montré que la différence pourrait être liée, soit à une sensibilité du virus aux protéases, soit à une différence due à la vitesse de renouvellement des cellules qui est plus lente chez l'adulte. Le rôle inhibiteur de la transferrine et de la lactoferrine sur la multiplication bactérienne est liée à leur propriété de fixer le fer et de provoquer une carence relative en fer (40). Ainsi la composition du milieu digestif représente un facteur non spécifique de la résistance des animaux vis-à-vis des infections digestives, et nous verrons tout à l'heure que la flore intestinale joue un rôle essentiel dans l'apparition des cellules formant les IgA dans la *lamina propria*.

5 - Ontogénèse de l'immunité digestive chez le porcelet

Déjà vers le 60e jour après la conception, chez le fœtus de porc, on assiste aux premières manifestations de l'immunité : apparition des follicules lymphoïdes, du thymus, (les plaques de Peyer ne se développent pleinement qu'à la suite de la colonisation du tube digestif par les bactéries) des lymphocytes ayant des immunoglobulines de surface (42-43). Dans les plaques de Peyer, les lymphocytes apparaissent dès le 77e jour de la gestation (41). L'immunisation des fœtus est possible par effraction de la barrière placentaire dès le 60e jour après la conception ; cependant la barrière placentaire étant, chez le porc, imperméable aux grosses molécules donc aux antigènes et aux immunoglobulines maternelles, le porcelet naît "immunologiquement vierge", c'est-à-dire qu'il ne possède pas d'immunoglobulines circulantes, donc pas d'anticorps protecteurs. Son système immunologique ne se mettra en route que lorsqu'il sera stimulé par les antigènes.

Au niveau du tube digestif, la flore intestinale joue un rôle particulièrement important dans l'apparition des cellules à IgA de la Lamina propria (45-47) et les plaques de Peyer sont pratiquement inexistantes chez le fœtus ainsi que chez l'animal maintenu à l'état axénique. Le fait que les animaux et les hommes soient beaucoup plus susceptibles aux infections intestinales après un traitement oral avec un antibiotique à large spectre est une preuve supplémentaire de l'importance de la flore gastro-intestinale pour la protection de l'individu (46).

Nous avons vu également que les antigènes alimentaires peuvent provoquer une réponse immunitaire locale.

La protection immunitaire que l'on verra apparaître après quelques jours au niveau du tube digestif du porcelet sera donc spécifique des antigènes avec lesquels le contact aura eu lieu. Dans le cas d'E.coli, les anticorps dirigés contre les antigènes O et K protègent contre les diarrhées en inhibant l'adhérence de la bactérie alors que les anticorps spécifiques contre l'entérotoxine ne sont pas protecteurs. C'est la raison pour laquelle une modification soudaine des souches d'E. coli lors d'un changement d'habitat ou d'environnement peut entraîner des troubles gastro-intestinaux. Cependant on note fréquemment des immunisations croisées dues à l'existence d'antigènes similaires (48-58-59).

La fréquence et la gravité des infections néonatales par les bactéries, et spécialement par E.Coli s'explique d'une part par l'hétérogénéité et la complexité antigénique des diverses souches, d'autre part par les difficultés d'immunisation du tube digestif vis-à-vis de ces antigènes. Ainsi, par exemple chez le porcelet, l'antigène

K88 d'E.coli semble porté par toutes les souches pathogènes des Colibacilles qui sont capables d'adhérer à l'épithélium intestinal puis de synthétiser la ou les toxines responsables des diarrhées (49). Nous avons vu ci-dessus que cette immunisation locale ne peut être obtenue qu'à l'aide d'une administration locale d'antigène ou d'une immunisation générale à forte dose d'antigènes.

Chez l'animal nouveau-né, la mise en route des phénomènes immunitaires est soumise à certains facteurs inhibiteurs transmis par la mère, (α globuline,...) ou libérées par le nouveau-né (corticoïdes, α -foeto-protéine) (50-51), mais l'action de ces agents sur l'immunisation locale n'a pas encore été étudiée.

6 - Interférence de l'immunité d'origine maternelle - Protection et inhibition

A la naissance, le porcelet se trouve donc démuné devant les agressions virales ou microbiennes. Lorsqu'il est placé en élevage conventionnel, même si celui-ci ne comporte que des germes banaux, l'animal ne peut survivre que s'il reçoit du colostrum maternel alors qu'en milieu anémique, le porcelet résiste bien sans colostrum, tant que le milieu reste stérile. Chez le porc, le transfert passif de l'immunité se fait exclusivement par la voie colostrale, et l'intestin ne reste perméable aux grosses molécules et spécialement aux anticorps que durant les 36 premières heures de la vie. Dans l'heure qui suit la prise de colostrum, le titre en IgG, IgA et IgM dans le sérum du nouveau-né est le reflet de la situation chez l'adulte. L'animal sera donc protégé contre les infections par les germes ayant déjà immunisé la mère et contre ceux possédant une antigénicité croisée. Tous les anticorps colostraux peuvent donc passer dans la circulation du nouveau-né, quelle que soit la classe à laquelle ils appartiennent. Nous avons ainsi pu montrer le transfert des réagines de la mère et leur persistance chez le porcelet (6).

La composition du colostrum de la truie en anticorps et en immunoglobulines a été étudiée par de nombreux auteurs. La teneur en IgG et IgM est plus élevée que chez les espèces ne transmettant pas une immunité humorale passive après la naissance (52-53), mais rapidement cette richesse diminue alors que le colostrum se transforme en lait et que l'intestin du nouveau-né devient imperméable (tableau 2). On considère le colostrum comme un transudat du sérum de la mère alors que le lait est une véritable sécrétion. Les IgA se comportent différemment. La proportion des IgA activement synthétisées par la mamelle par rapport aux IgA simplement excrétées à partir du sérum augmente durant les 8 premiers jours de la lactation. Ainsi donc, si les anticorps, reflets de l'immunité générale de la mère (IgG et IgM) tendent à disparaître dans le lait, l'importance des IgA, reflets de l'immunité locale, persiste tout au long de la lactation, et la mère est capable de fournir de façon continue jusqu'au sevrage des IgA, principales responsables de l'immunité locale chez le porcelet.

TABLEAU 2

TAUX DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ LE PORC (en mg/ml) (selon Bourne)

	IgG	IgA	IgM
Sérum adulte	18,3	1,4	3,1
Sérum Truie	24,2	2,4	2,9
Colostrum 0 h.	61,8	9,7	3,2
Lait 24 h.	11,8	3,8	1,8
Lait 2 jours	8,2	2,7	1,8
Lait 3 à 7 jours	1,9	3,4	1,2
Lait 8 à 35 jours	1,4	3,0	0,9
Sécrétion intestinale en %	10 %	85 %	5 %

Les Immunoglobulines G et M du sérum passivement transmises par le colostrum, sont progressivement éliminées par le jeune animal. Leur temps de demi-vie varie suivant la classe des anticorps transmis (tableau 3). Cependant, leur titre est généralement suffisant pour assurer la protection générale du porcelet, jusqu'à ce que celui-ci synthétise ses propres anticorps.

TABLEAU 3

TEMPS DE DEMIE-VIE DES IMMUNOGLOBULINES PORCINES (selon Bourne)

Mesurée chez le porcelet dans la circulation sanguine. Localement et surtout dans la lumière intestinale, ces temps sont très modifiés suivant l'hydrolyse par les enzymes digestifs (IgG), le pouvoir d'attachement aux membranes des cellules (IgE) ou aux épithéliums (IgA) et la présence du composant sécrétoire.

IgG	IgA	IgM
13,8 jours	2,6 jours	2,8 jours

Il en va autrement pour les IgA locales qui sont capables de bien résister aux hydrolases digestives grâce à leur S.C. (composant sécrétoire) et qui sont apportées à chaque tétée (54).

L'apparition des IgA anticorps dans le colostrum et dans le lait est provoquée par l'immunisation locale de la mère (55). Les élégantes expériences de Bohl avec comme modèle la TGE mettent bien en évidence l'importance de la voie d'immunisation de la mère dans son aptitude à transmettre la protection aux porcelets. L'immunisation par la maladie naturelle ou par l'infection expérimentale fait apparaître les IgA protectrices dans le colostrum et dans le lait en même temps que se développe l'immunité digestive chez la mère. Par contre une immunisation par vaccination parentérale fait apparaître dans le colostrum des IgG neutralisant le virus mais incapables de protéger efficacement le porcelet (56). Des expériences d'immunisation locale ont montré une relation étroite entre l'immunité digestive et l'immunité colostrale. Par contre l'immunisation par la voie aérienne n'a pas d'action sur l'immunité de la mamelle. Une injection d'antigène dans le tissu conjonctif de la mamelle provoque une excellente immunité générale (IgG). Par contre, lorsque l'injection a lieu dans le canal du trayon, on provoque surtout l'apparition d'IgA sécrétoires. Pratiquement, cette méthode pour protéger indirectement le porcelet est peu applicable chez la truie et moins encore de façon courante.

Cette immunité passivement acquise par le porcelet, si elle lui confère une protection momentanée, protection liée au taux d'anticorps présent, est également capable d'interférer avec l'immunisation active du porcelet lui-même (57). Ainsi, les porcelets possédant un titre élevé d'anticorps passifs ne peuvent pas être vaccinés tant que les anticorps circulants n'ont pas diminué en deçà d'un certain taux, variable avec l'antigénicité du vaccin. Cet antagonisme entre immunité active et passive doit être connu pour chaque maladie afin de déterminer précisément la date optimale de la première vaccination chez le jeune. Cette détermination est particulièrement importante lors de l'emploi de vaccins vivants pour lesquels on utilise au départ de faibles quantités d'antigène qui doit se multiplier.

Localement, l'étude systématique des relations entre les possibilités de vacciner et le niveau de l'immunité passive n'a pas encore été entreprise. Cette étude est délicate par la difficulté de mesurer quantitativement le niveau d'immunité dans le tube digestif. Cependant on peut penser que la même inhibition existe si l'antigène est détruit par les anticorps ou ne peut entrer en contact avec les cellules compétentes. Du tropisme de l'agent vaccinal dépendra le type d'immunité produite.

7 - Protection non spécifique transférée par le colostrum

Outre les anticorps, supports de l'immunité passive, le colostrum apporte au nouveau-né d'autres éléments intervenant dans la protection.

Il a été récemment démontré la présence de cellules dans le colostrum humain. Il s'agit de lymphocytes et de macrophages dont le rôle véritable reste à démontrer. En effet, sauf s'il y a colonisation du tube digestif du nouveau-né par ces cellules... auquel cas on risque le phénomène de rejet, ces cellules ne sont pas aptes à résister longtemps dans ce milieu (60-61) bien qu'elles comportent des cellules fonctionnelles, lymphocytes T et lymphocytes B.

De nombreux facteurs non spécifiques passent de la mère au nouveau-né. Chez la souris, le colostrum peut contenir de l'interféron capable de protéger contre le virus de l'Influenza (62). Chez les bovins, une simple mammite provoque des modifications importantes de la composition du colostrum, et spécialement de la lactotransferrine qui joue également un rôle protecteur.

Faut-il répéter que si le colostrum est source de protection pour le nouveau-né, il peut, en cas d'hygiène défectueuse, être à l'origine de l'infection du nouveau-né, soit du fait de la mammite, soit à la suite de manipulation de ce colostrum.

II. - APPLICATIONS A LA GASTROENTERITE TRANSMISSIBLE DU PORC

La Gastroentérite transmissible du porc (G.E.T.) est une diarrhée virale très contagieuse responsable de lourdes pertes économiques dans les grands élevages. Bien que le virus soit pathogène pour les porcs de tous âges, les pertes observées découlent surtout du taux élevé de mortalité (100 %) chez les porcelets de moins de 15 jours.

Les enquêtes sérologiques réalisées ces deux dernières années en France et en particulier en Bretagne ont révélé une progression inquiétante de cette maladie. Le but de cet exposé est de tenter de faire le point sur les méthodes d'immunisation actuellement proposées ou en cours d'étude en vue de la protection des troupeaux contre la maladie dont les pertes économiques importantes préoccupent éleveurs et vétérinaires.

Les très nombreux travaux publiés à ce jour ont permis de comprendre le lien principal de multiplication du virus, l'évolution des lésions et leur rapport avec les signes cliniques. Mais surtout on connaît bien maintenant le mécanisme de l'immunité par lequel les porcelets allaités par une truie immune sont protégés passivement contre la maladie. Toutefois, à l'heure actuelle, si toutes les recherches n'ont pas encore permis de déboucher sur une méthode pratique, efficace et inoffensive d'immunisation, elles ont du moins largement contribué à montrer sur quelles voies il fallait dans l'avenir travailler pour trouver une solution à la prophylaxie médicale.

1 - Pathogénie de la G.E.T. : Rappel

Le virus de la G.E.T. n'est pathogène que pour le porc. Toutefois le chien et certains oiseaux se sont montrés réceptifs à la multiplication virale et susceptibles d'excréter ultérieurement le virus. Chez le porc, l'infection naturelle s'effectue facilement par la voie buccale. La résistance aux acides et aux enzymes digestifs permet au virus sauvage virulent d'atteindre rapidement l'intestin grêle (jejunum) où il se multiplie intensément au niveau des cellules épithéliales des villosités intestinales.

a) Pathogénie de l'infection chez le jeune porcelet âgé de moins de quinze jours

- Multiplication virale intense dans l'intestin et également dans le poumon. 24 heures après l'infection on retrouve dans l'intestin 10^6 à 10^7 particules infectieuses/ml.
- **Excrétion massive du virus** par les fèces qui sont très riches en matériel virulent.
- Destruction étendue des cellules épithéliales des villosités intestinales.
- **Abrasion des villosités** au niveau du jejunum et de l'iléum.
- **Malabsorption aigüe** : signes cliniques internes.
- Diarrhée et mort en 3 à 4 jours.

La morbidité et la mortalité sont de l'ordre de 90 à 100 %.

b) Pathogénie de l'infection chez le porc à l'engrais et la truie

- Multiplication modérée du virus dans le poumon et l'intestin.
- Lésions modérées.
- Diarrhée - signes cliniques.
- **Excrétion du virus par les fèces, les sécrétions nasales et le lait.**
- **Guérison clinique.**
- Persistance du virus au niveau du poumon et de l'intestin chez certains animaux "porteurs de virus".
- **Immunité de courte durée** (6 à 12 mois).
- Anticorps spécifiques présents dans le sérum, le colostrum et le lait.

Si la morbidité est élevée, en revanche la mortalité est faible ou nulle.

c) Influence des divers facteurs sur l'expression clinique de la maladie.

1 - Facteurs tenant à l'agent infectieux

- Le pouvoir pathogène propre à chaque souche de virus.
- L'association du virus de la G.E.T. avec le colibacille. Au cours d'une enquête réalisée sur le terrain en France, LABADIE et col. (1976) ont signalé l'existence de formes sub-aigües de la G.E.T. où le virus était associé avec des souches pathogènes de colibacille. Dans ce cas, l'évolution était plus lente. Les animaux jeunes et adultes présentaient de la diarrhée. L'abrasion des villosités intestinales était observée. Chez les porcelets la morbidité et la mortalité étaient respectivement de 100 % et 70 %.

2 - Facteurs tenant à l'animal

- L'âge et l'état immunitaire de l'animal constituent deux principaux facteurs déterminants.

3 - Facteurs tenant aux conditions extérieures

- La température ambiante : on sait que la G.E.T. est une maladie de la saison froide. Récemment FURUUCHI (1976) a démontré que les changements de température ambiante avaient une influence importante sur le niveau de multiplication du virus (souche atténuée) dans l'organisme du porcelet nouveau-né. En particulier chez le porcelet maintenu à 31-35°C la multiplication du virus est ralentie voire inhibée, tandis que vers 12-18°C on observait au contraire une intense multiplication virale.

Des observations récentes réalisées par certains éleveurs en France tendent à confirmer ces résultats en soulignant le rôle bénéfique d'une température ambiante élevée sur la survie des porcelets infectés.

- L'alimentation : FURUUCHI (1976) a également signalé que l'administration au porcelet du colostrum non immun ou d'une ration artificielle quelques heures avant l'infection avait une influence inhibitrice sur la multiplication virale dans l'organisme. Dans les troupeaux non immuns au début de l'infection, certains éleveurs savent bien qu'en mettant rapidement en oeuvre un sevrage précoce chez tous les porcelets âgés de plus de 10 jours, on obtient une réduction importante du taux de mortalité chez ces derniers bien que le taux de morbidité reste encore très élevé.

Ces observations suggèrent donc que la température ambiante et l'alimentation pourraient exercer une influence importante sur l'expression clinique et virologique de la maladie.

4 - Facteurs tenant à l'élevage

- L'état immunitaire et la taille du troupeau : les chercheurs Tchèques ont bien montré que dans les grands effectifs comportant un système de mise-bas en continu, la maladie se maintenait et se manifestait généralement par des vagues successives de G.E.T. interrompues par des périodes de calme de 4 à 8 semaines. L'infection est entretenue en permanence par l'apport continu de nouvelles portées. Toutefois la réceptivité des porcelets à la maladie, l'intensité des symptômes cliniques ainsi que le pourcentage de mortalité dépendaient de l'état immunitaire des truies qui est très variable d'un sujet à l'autre (l'immunité est de courte durée). Le système de mise-bas continue dans les grands effectifs offre donc les conditions hautement favorables au développement et à l'entretien de la maladie.

2 - Protection immunitaire du jeune porcelet contre la G.E.T.

La protection immunitaire du jeune porcelet contre la T.G.E. peut être réalisée par deux méthodes différentes : soit par l'immunisation passive qui met en oeuvre l'infection ou la vaccination de la mère avant la mise-bas, soit l'immunisation active du porcelet nouveau-né à l'aide de la vaccination.

a) *Immunisation passive*

1 - Mise en évidence de l'immunité passive "lactée" après l'infection naturelle de la truie.

Trois semaines après l'infection naturelle les truies bénéficient d'une immunité suffisante pour protéger passivement leurs portées par les anticorps spécifiques transférés par le colostrum et le lait. Au cours des 2 premiers jours de sa vie le porcelet absorbe par le colostrum les anticorps qui vont envahir le sang. De tels anticorps protégeront le porc contre les virus présentant un caractère septicémique comme par exemple celui de la Peste porcine ou celui de la maladie d'Aujeszky. En revanche ces anticorps colostraux n'auront aucune action vis-à-vis des virus se multipliant localement dans les cellules de la muqueuse intestinale comme celui de la G.E.T. par exemple qui n'a pas besoin de pénétrer dans la circulation pour provoquer la maladie. Ainsi les anticorps colostraux présents dans le sang n'auront aucun effet sur l'évolution de la G.E.T. si le porcelet est infecté.

Si on retire un porcelet possédant des anticorps colostraux dans son sang et allaitant une mère immune et si on le place sous une truie non immune, ce dernier deviendra pleinement réceptif au virus de la G.E.T. en quelques heures. Inversement si on place un porcelet ne possédant pas d'anticorps circulants sous une truie immune, l'animal sera parfaitement protégé contre l'infection et aussi longtemps qu'il absorbera le lait de la truie immune.

La protection du porcelet né de mère immune repose donc essentiellement sur la présence continue des anticorps spécifiques dans la lumière de l'intestin. Une telle présence n'est obtenue que par l'ingestion régulière de lait "immun". Quand un porcelet dans ce cas, est infecté oralement par le virus de la G.E.T., il se produit une neutralisation du virus dans la lumière de l'intestin avant que ce dernier n'ait eu le temps d'infecter les cellules sensibles de la muqueuse intestinale et aucune maladie ne se développera. Par opposition à l'immunité passive d'origine colostrale active surtout contre les infections à caractère septicémique, nous qualifions d'immunité "lactée" la protection conférée localement par les anticorps du lait contre les infections à tropisme intestinal.

2 - Caractéristiques de l'immunité "lactée" induite à la suite de l'infection naturelle de la truie

La protection passive conférée par la truie au jeune porcelet par l'intermédiaire de l'immunité "lactée" résulte donc de la présence dans le lait des anticorps spécifiques appartenant principalement à la classe des Immunoglobulines A. Ces anticorps persistent tout au long de la lactation à un titre élevé. On conçoit donc que la protection du porcelet par l'immunité "lactée" est dépendante des trois facteurs suivants :

- **La durée de l'allaitement :** l'arrêt de l'allaitement résultant d'un sevrage trop précoce, supprime prématurément la protection passive conférée par le lait.
- **La quantité de lait effectivement ingérée par chaque porcelet :** la protection passive diminuera ou cessera si la truie présente de l'agalaxie. L'immunité "lactée" sera faible ou nulle chez les porcelets qui pour une raison quelconque, auront têté irrégulièrement ou insuffisamment leur mère.
- **La qualité du lait :** l'intensité de l'immunité lactée n'est pas seulement déterminée par la présence ou l'absence de lait renfermant les anticorps mais encore aussi par sa concentration en anticorps appartenant principalement aux IgA. La protection du porcelet reposant exclusivement sur la présence d'anticorps dans l'intestin, il importe que ces derniers ne soient pas détruits dans le milieu intestinal. Or parmi les trois grandes classes d'immunoglobulines (IgG, IgM et IgA), on sait en effet que seules les immunoglobulines A "sécrétoires" possèdent la propriété d'être plus résistante aux enzymes protéolytiques grâce à l'existence d'une "pièce sécrétoire" dans leur molécule. Cette propriété fait défaut chez les IgG et les IgM. Dans le cas de la G.E.T., les IgA représentent donc les agents par excellence de la protection locale de la muqueuse intestinale puisque leur activité anticorps n'est pas détruite par les sucs digestifs.

En résumé, la protection du porcelet contre la G.E.T. réside dans l'absorption régulière de lait contenant le plus longtemps possible à un taux élevé des anticorps spécifiques de la classe IgA.

L'ensemble de ces 3 facteurs a donc une influence déterminante sur l'évolution de la maladie. En d'autres termes, en fonction des caractères de l'immunité lactée au moment de l'infection, on assistera soit à une protection totale du porcelet, soit à l'évolution d'une maladie atypique d'allure bénigne, soit à des troubles plus sévères.

Les chercheurs se sont donc efforcés de préciser quelles étaient les meilleures méthodes pour obtenir une immunité lactée de qualité optimale permettant de conférer au porcelet de moins de 15 jours une protection de 100 %.

3 - Comment induire une bonne immunité "lactée" : vaccination ou infection ?

L'immunisation passive du porcelet contre la G.E.T. peut être réalisée par la mise en oeuvre chez la truie par l'administration par différentes voies soit de virus sauvage pleinement virulent, soit de vaccin à virus vivant soit enfin de vaccin à virus inactivé. Les résultats sont très variables selon la méthode utilisée et les nombreux travaux publiés à ce jour soulignent l'importance primordiale des 2 facteurs suivants :

- la voie d'administration de l'antigène et secondairement le nombre de rappels dans le cas de la vaccination.
- les qualités de la souche de virus utilisée comme vaccin.

Les résultats obtenus par les nombreuses équipes qui ont étudié ce problème et en particulier celle de BOHL, peuvent être résumés en une seule phrase : **A l'heure actuelle, seule l'administration à la truie par voie orale du virus sauvage virulent quelques semaines avant la mise-bas permet d'induire une bonne immunité "lactée" capable de protéger 90 à 100 % des porcelets.**

Plusieurs vaccins ont été proposés avec plus ou moins de succès. Les vaccins à virus vivant constitués de souches de virus atténuées en culture cellulaire ont donné des résultats décevants. Si leur innocuité semble satisfaisante, leur efficacité est encore problématique. Même après avoir subi plusieurs rappels avant la mise-bas, les truies vaccinées ne confèrent à leurs porcelets qu'une protection partielle : la morbidité est toujours de 100 % toutefois la mortalité varie de 14 à 60 % selon la souche de virus vaccinal et selon la voie d'administration. Entre les mains de certains auteurs c'est la voie intra-mammaire qui donnerait les meilleurs résultats (14 % de mortalité après l'infection virulente d'épreuve des porcelets). Par la voie orale et la voie intra-musculaire, on observe encore respectivement 25 % et 40-60 % de mortalité selon les auteurs.

Des vaccins à virus inactivé ont été également proposés mais ici encore les résultats sont très variables selon les laboratoires.

L'administration de virus sauvage virulent par voie intra-musculaire n'induit qu'une protection partielle (70 % de mortalité). Par ailleurs, si par voie intra-mammaire la protection contre la mortalité est excellente (0 % de mortalité), la morbidité est encore de 100 %.

Il faut finalement retenir que seule l'infection virulente de la truie par la voie orale est susceptible de réduire la morbidité et supprimer totalement la mortalité. Si elles sont capables de réduire partiellement la mortalité, toutes les autres méthodes proposées sont encore inefficaces pour protéger le porcelet contre la mortalité.

4 - Mécanisme de l'induction de l'immunité lactée

a) A la suite des travaux de BOHL, on commence maintenant à comprendre pourquoi on observe entre les souches virulentes et les souches atténuées une telle différence dans le pouvoir immunogène exprimé au niveau de l'immunité "lactée". En effet seule l'infection virulente par la voie naturelle (per os) est capable d'induire dans le lait des quantités élevées d'anticorps de la classe IgA. La vaccination avec les vaccins à virus vivant ou les vaccins à virus inactivé, ainsi que l'injection intra-musculaire ou intra-mammaire de virus sauvage virulent induisent une bonne production d'anticorps dans le sérum, le colostrum et le lait mais hélas ces anticorps produits appartiennent exclusivement à la classe IgG dont on connaît la médiocre efficacité au niveau de l'intestin.

On sait qu'il existe une relation étroite entre le système immunitaire "sécrétoire" de la mamelle et celui de l'intestin par l'intermédiaire vraisemblablement des lymphocytes circulants. Dans le cas de la G.E.T., il est bien démontré à la suite des travaux de BOHL que la présence continue dans le lait des anticorps de la classe IgA à un titre élevé tout au long de la lactation est étroitement dépendante d'une bonne stimulation antigénique locale de l'intestin. Le fait que seule l'infection orale de la truie par les souches sauvages virulentes est capable d'entraîner une bonne immunité "lactée", suggère le rôle déterminant de l'intensité de la multiplication virale dans l'épithélium intestinal sur l'induction de cette immunité "lactée". En d'autres termes, le pouvoir immunogène du virus est conditionné par son pouvoir de multiplication au niveau de l'intestin.

b) Rôle déterminant des propriétés du virus sur l'induction de l'immunité lactée.

Les souches de virus sauvage virulent qui sont douées d'un intense pouvoir de multiplication au niveau de l'intestin, possèdent par ailleurs un excellent pouvoir immunogène quant à l'induction de l'immunité "Lactée".

En revanche, les souches de virus atténuées utilisées comme vaccin vivant qui présentent un pouvoir de multiplication modéré, ont un pouvoir immunogène limité à la production des anticorps de la classe IgG entraînant une immunité lactée de qualité médiocre.

Des travaux récents réalisés par FURUUCHI en 1975 et par nous-mêmes en 1977, ont montré que les souches virulentes étaient "solides" vis-à-vis de l'action inactivante de la chaleur (55°C) ou des enzymes protéolytiques de l'intestin (trypsine) ; alors que dans les mêmes conditions les souches atténuées obtenues par passage en culture cellulaire se révélaient au contraire d'une grande "fragilité". La sensibilité marquée des souches atténuées aux agents inactivants présents dans le milieu intestinal peut largement contribuer à limiter la production de virus et donc la quantité globale de matériel possédant une activité antigénique, ce qui expliquerait en grande partie le faible pouvoir immunogène de ces vaccins résultant donc d'une faible stimulation antigénique locale de l'intestin.

Le faible pouvoir immunogène des vaccins à virus vivants proposés à l'heure actuelle tiendrait donc vraisemblablement aux propriétés *in vitro* propres aux souches atténuées préparées dans les divers laboratoires concernés.

Le problème qui reste à résoudre pour l'avenir est donc de s'efforcer d'isoler au laboratoire des virus "mutants" atténués pour le porcelet mais dont les propriétés leur assurent un niveau de production de matériel viral antigénique dans le milieu intestinal suffisamment élevé pour induire la stimulation antigénique locale nécessaire pour développer une bonne immunité lactée. La tâche est délicate mais néanmoins nous pensons qu'il a toutes les chances d'être résolu dans l'avenir dans la mesure où on s'efforcera d'approfondir nos connaissances sur les propriétés *in vitro* du virus de la T.G.E. en particulier celles (marqueurs génétiques) qui sont en relation avec la virulence.

b) Immunisation active du porcelet nouveau-né

L'immunisation active du porcelet nouveau-né de mère non immune consiste à administrer à ce dernier dans les premières heures de la vie un vaccin. A l'heure actuelle peu de travaux ont été publiés et seuls FURUUCHI (1976) et BOHL (1976) ont abordé l'étude de la réponse du porcelet nouveau-né à la suite de l'administration par voie orale de souches de virus atténuées par passage en culture cellulaire. Dans les 2 ou 3 jours qui suivent la vaccination on observe une multiplication modérée du virus dans une partie limitée de l'intestin et dans certains organes tels que l'appareil respiratoire et les ganglions. Selon le degré d'atténuation de la souche de virus, on observe ou non de la diarrhée d'ailleurs bénigne mais jamais de mortalité.

Chez les porcelets vaccinés maintenus à 35°C, FURUUCHI signale une importante réduction de la multiplication du virus vaccinal dans l'organisme : le poumon est le seul organe où le virus est retrouvé à un titre d'ailleurs très faible. Il en résulte une immunité active faible ou nulle. L'immunité active obtenue à la suite de la vaccination réalisée dans les conditions optimale est caractérisée par l'apparition des anticorps décelables dans le sérum dès le 5ème jour et surtout par une excellente protection contre l'infection virulente mortelle à partir de cette même date. Ces premiers résultats sont encourageants, toutefois certains points mériteraient encore de faire l'objet d'études plus approfondies : innocuité et stabilité génétique des souches de vaccin, influence des conditions extérieures telles que la température ambiante.

3 - Le point de vue pratique : vaccination de la truie ou vaccination du porcelet

Pour les éleveurs et les vétérinaires, il restera donc à choisir soit l'immunisation passive du porcelet c'est-à-dire l'infection ou la vaccination de la truie quelques semaines avant la mise-bas, soit l'immunisation active du porcelet c'est-à-dire la vaccination de chaque nouveau-né dans chacune des portées.

A l'heure actuelle, aucune des deux méthodes n'est encore au point et les laboratoires concernés devront encore développer des travaux pour perfectionner chacune des deux possibilités.

Dans une optique optimiste on peut déjà dresser un tableau des avantages et inconvénients respectifs de l'une et l'autre méthode sur les plans scientifiques, pratiques et économiques.

IMMUNISATION PASSIVE OU IMMUNISATION ACTIVE DU PORCELET CONTRE LA G.E.T.
AVANTAGES ET INCONVENIENTS RESPECTIFS DE L'UNE ET L'AUTRE METHODES

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
INFECTION VIRULENTE DE LA TRUIE	<ul style="list-style-type: none"> - excellente efficacité - protection immédiate - interventions et manipulations réduites. - coût économique nul. 	<ul style="list-style-type: none"> - danger de contagion - entretien de l'infection virulente dans le troupeau.
VACCINATION DE LA TRUIE	<ul style="list-style-type: none"> - protection immédiate - innocuité excellente - interventions et manipulations réduites. - coût économique modéré. 	<ul style="list-style-type: none"> - efficacité encore incertaine : un bon vaccin reste à mettre au point. - plusieurs rappels seraient indispensables avant la mise-bas.
VACCINATION DU PORCELET NOUVEAU-NE	<ul style="list-style-type: none"> - excellente efficacité. 	<ul style="list-style-type: none"> - protection conférée seulement 5 jours après la vaccination. - virulence résiduelle du vaccin ? - influence de la température ambiante. - interventions et manipulations nombreuses lors des mises-bas. - nécessité de l'élevage en bande. - coût économique plus élevé.

CONCLUSION GENERALE

Nous avons décrit, au cours de la première partie de cet exposé, les caractères généraux de l'immunité digestive chez le jeune porcelet, et nous avons passé en revue les facteurs capables de moduler cette réponse immunitaire.

A côté des nombreux facteurs non spécifiques de la protection, nous insistons sur l'aspect spécifique, incluant les réactions croisées de la réaction immunitaire locale. La mise en route de cette immunité locale est conditionnée par les modalités appropriées d'immunisation. A cette occasion nous avons reconnu les liens privilégiés existant entre l'immunité digestive et l'immunité au niveau de la mamelle.

La réaction que nous avons analysée est celle d'un très jeune animal, dont le système immunitaire n'est pas entièrement fonctionnel et surtout, est fortement dépendant, chez le porcelet, du transfert passif des immunoglobulines colostrales. Au bout de quelques jours, les immunoglobulines du lait continuent à assurer la protection du seul tube digestif.

Au cours de la deuxième partie, nous avons tenté de faire le point sur les deux méthodes actuellement proposées pour protéger le jeune porcelet contre la G.E.T. Aucune de ces deux méthodes n'est encore parfaite et c'est dans un avenir proche en fonction des futurs résultats obtenus dans les laboratoires que nous pourrions faire pencher notre faveur envers l'une ou l'autre. Mais il faut avoir à l'esprit qu'en protégeant même à 100 % le porcelet contre la T.G.E. on n'aboutira seulement qu'à une diminution voire une suppression des pertes économiques dans les meilleurs cas. C'est le but qu'il faut raisonnablement se fixer à court terme. On n'arrivera pas par cette méthode à éradiquer le virus ou l'infection virale de la population porcine, compte-tenu que les adultes sont des porteurs potentiels de virus. Une fois les pertes économiques réduites à un niveau acceptable, il conviendra alors de se fixer comme but à long terme l'éradication du virus de la population porcine, tâche difficile et laborieuse car nécessitant l'arrêt des vaccinations et la mise en oeuvre d'un vaste programme de contrôles sérologiques.

BIBLIOGRAPHIE

I -- BIBLIOGRAPHIE GENERALE : IMMUNITE INTESTINALE

- 1 - B. CHARLEY. 1976 - Rec. Med. Vet. 152 (3) 163.
- 2 - P. EHRLICH. 1891 - Deutsches Med. Wochenschrift. 17, 1218.
- 3 - J.J. METZGER et P. PERY. 1975 - Rec. Med. Vet. 151, 761.
- 4 - BESREDKA A. 1927 - Baltimore Md. Willfams and Wilhins Co.
- 5 - J.J. METZGER et M. FOUGEREAU. 1967 - C.R. Acad. Sci. 265, 724.
- 6 - J.J. METZGER. 1976. Rec. Med. Vet. 152, 169.
- 7 - F.J. BOURNE. 1971 - Veterinary Animal. 12, 74.
- 8 - J. CURTIS et F.J. BOURNE. 1971 - Biochim. Biophys. Acta, 236, 319.
- 9 - PORTER P. 1969 - Biochim. Biophys. Acta, 181, 381.
- 10 - J. BIENENSTOCK. 1974 - In Progress in Immunology. II. Vol. 4. Ed. Brent et Holborow. North. Holland Publishing Company.
- 11 - M. ADOLFINI, A.A. GLYNN, M. LINDSAY et C.M. MILNE. 1966 - Immunology. 10, 517.
- 12 - I.R. HILL et P. PORTER. 1974. Immunology. 26, 1239.
- 13 - E.S. FUBARA et R. FRETER. 1973. J. Imm. 111, 395.
- 14 - R.C. WILLIAMS et R.J. GIBRONS. 1972. Science. 177, 395.
- 15 - T.J. NEWBY et f.J. BOURNE. 1976. Immunology. 31, 475.
- 16 - S. NAKAJIMA, D.N. GILLESPIE et G.J. GLEICH. 1975. Clin. Exp. Immunol. 21, 306.
- 17 - T. TADA et H. ISHIZAKA. 1970. J. Immunol. 104, 377.
- 18 - W.D. ALLEN et P. PORTER. 1977. Immunology, 52, 819.
- 19 - P.J. BROWN and F.J. BOURNE. 1976. Am. J. Vet. Res. 37, 9.
- 20 - P.J. BROWN and F.J. BOURNE. 1976. Am. J. Vet. Res. 37, 1309.
- 21 - H. BAZIN, G. LEVI et G. DORIA. 1970. J. of Immunol. 105, 1049.
- 22 - C. ANDRE, J.F. HEREMANS, J.P. VAERMAN et C.L. CAMBIASO. 1975. J. Exp. Med. 142, 1509.
- 23 - H. BAZIN, C. ANDRE et J.F. HEREMANS. 1973. Ann. Immunologie (Inst. Pasteur), 124 C, 253.
- 24 - J. HOPKINS et J.G. HALL. 1976. Nature. 259, 308.
- 25 - W.A. WALKER, K.J. ISSELBACHER et K.J. BLOCH. 1972. Science. 177, 608.
- 26 - M.F. PIERCE et J.L. GOWANS. 1975. J. Exp. Med. 142, 1550.
- 27 - P. BRANTZAEG et K. TOLO. 1977. Nature. 266, 262.
- 28 - J. BIENENSTOCK, et J. DOLEZEL. 1971. J. of Imm. 106, 938.
- 29 - D. GUY-GRAND, C. GRISCELLI et P. VASSALLI. 1974. Em. J. Immunol. 4, 435.
- 30 - J.W. MULLER-SCHOOP et R.A. GOOD. 1975. J. Immunol. 114, 1757.
- 31 - S.W. CRAIG et J.J. CEBRA. 1971. J. Exp. Med. 134, 188.

- 32 - PEROTTO J.L., LE MING HANG, K.J. ISSELBACHER et K.S. WARREN. 1974. *J. Exp. Med.* **140**, 296.
- 33 - M. DRUGUET et C. ANDRE. 1975. *Ann. Immunol.* **126 C**, 475.
- 34 - B. GALIMDO et Q.N. MYRVIK. 1970. *J. Immunol.* **105**, 227.
- 35 - K. YAMAMOTO, R.L. AMACKER et E. RIBI. 1970. *Infect. Immunity*, **1**, 595.
- 36 - J.V. LUSTIG, C.H.L. RIEGER, S.C. KRAFT, R. HUNTER et R.M. ROTHBERG. 1976. *Cell. Immunol.* **24**, 164.
- 37 - R.M. WELSH et M.V. HASPEL. 1977. Meeting report. *Clin. Immunol. Immunopath.* **8**, 150.
- 38 - A.C. ALLISON. 1967. *Brit. Med. Bull.* **23**, 60.
- 39 - J.P. KRAEHEBUHL, E. GLOOR et B. BLANC. 1967. *Z. Zellforsch.* **76**, 170.
- 40 - B. REITER et J.D. ORAM. 1967. *Nature*. **216**, 328.
- 41 - V. DLABAC et J. STERZL. 1973. KARGER. Bâle. p. 222.
- 42 - A.M. BINNS, A. FEINSTEIN, B.W. GURNER et R.R.A. COOMBS. 1972. *Nature New. Biol.* **239**, 114.
- 43 - J. STERZL, L. MANDEL, I. MILLER et I. RIHA (1965). In STERZL et RIHA. *Pull. House of Czech. Acad. Sci. Ed. Prague*, p. 351.
- 44 - R.M. BINNS et D.B.A. SYMONS. 1974. *Research. Vet. Sci.* **16**, 260.
- 45 - P.A. CRABBE, M. BAZIN, M. EYSSEM et J.F. HEREMANS. 1968. *Int. Arch. Allerg.* **34**, 362.
- 46 - C.P. MILLER et M. BOHNHOF. 1963. *J. Inf. Dis.* **113**, 59.
- 47 - M.C. MOREAU et R. DUCLUZEAU - Résultats non publiés.
- 48 - R.L. MYEROWITZ, Z.T. MANDZEL, R. SCHNEERSON et J.B. ROBBINS. 1973. *Infect. Immun.* **7**, 137
- 49 - G.W. JONES et J.M. RUTTER. 1972. *Infect. Immun.* **6**, 918.
- 50 - R. STEIN-WERBLOWSKY. 1975. *Oncology*. **32**, 196.
- 51 - J.J. METZGER, C. BALLETT et M. HOUDAYER. 1978 (sous presse). *Am. J. Vet. Res.*
- 52 - BRAMBELL, F.W.R. 1970. In *Frunction of biology*. **18**. North Holland Publishing Company.
- 53 - BOURNE F.J. 1973. *Proc. Nutr. Soc.* **32**, 205.
- 54 - PORTER P., DE NOAKES et W. ALLEN. 1970. *Immunology*. **18**, 245.
- 55 - M.R. WILSON, P. BROWN et J. SVENDSEN. 1972. *Canad. J. comp. Med.* **36**, 44.
- 56 - BOHL E.H., R.K.P. GUPTA, M.V.F. OLQUIN et L.J. SAIF. 1972. *Infect. Immunity*, **6**, 289.
- 57 - HOERLEIN A.B. 1957. *J. Imm.* **78**, 112.
- 58 - R.A. GIBBONS, G.W. JONES et R. SELLWOOD. 1975. *J. Gen. Microb.* **86**, 228.
- 59 - J.A. MORRIS, A.E. STEVENS and W.J. SOJKA. 1977. *J. Gen. Microb.* **99**, 353.
- 60 - C.W. SMITH et A.S. GOLDMAN. 1968. *Pediatr. Res.* **2**, 103.
- 61 - R.M. GOLDBLUM, S. ATTLSTEDT, B. CARLSSON, L.A. MANSON, U. JODAL, G. LINDIN JANSON et A. SOHL-AKERLUND. 1975. *Nature*. **257**, 797.
- 62 - B.M. KORSANTIVA, V.I. BAKHUTASHVILI, A.L.A. SMORODINTSEV. 1974. *Acta. Virol.* **18**, 217.

63 - G.T. FREDERICK et E.H. BOHL. 1976. J. Immunol. **116**, 1000.

II – BIBLIOGRAPHIE SPECIALE : GASTROENTERITE TRANSMISSIBLE

1. Pathogénie de la maladie chez le jeune porcelet

- E.O. HAELTERMAN, 1972, J.A.V.M.A. **160**, 534.
- N.R. UNDERDAHL et col. 1972. Canad. Vet. J. **13**, 9.
- J.O. NORMAN et col. 1973. Canad. J. Comp. Med. **37**, 167.
- M. PENSAERT et coll. 1970. Archiv. Ges. Virusforschung. **31**, 321 et **31**, 335.
- K. FURUUCHI. 1969. Nat. Inst. Hlth. Qu. **9**, 185.

2. Pathogénie de la maladie chez la truie

- L.J. KEMENY et coll. 1977. Am. J. Vet. Res. **38**, Am. J. Vet. Res. **38**, 307.
- L.J. KEMENY. 1975. The Cornell. Vet. **65**, 352.

3. Pathogénie de maladie chez le porc à l'engrais - Animaux porteurs de virus

- N.R. UNDERDAHL. 1975. Am. J. Vet. Res. **36**, 1473.
- P.J. SPRINO. 1976. Am. J. Vet. Res. **37**, 171.
- N.R. UNDERDAHL et coll. 1974. Am. J. Vet. Res. **35**, 1209.
- M. MORIN et coll. 1974. Am. J. Vet. Res. **35**, 251.

4. Immunisation passive du jeune porcelet

- E.H. BOHL et coll. 1972, J.A.V.M.A.A. **160**, 543.
- E.H. BOHL et coll. 1975. Infect and Immunity. **11**, 23.
- E.H. BOHL. 1975. Am. J. Vet. Res., **36**, 267.
- E.H. BOHL et coll. 1972. Infect. and Immunity. **6**, 289.
- S. DJURICKOVIC et coll. 1970. The Vet. Rec. **87**, 62.
- J. STEPANEK et coll. 1971. Acta. Vet. BRNO. **2**, 69.
- A. MORILLA et coll. 1976. Am. J. Vet. Res., **37**, 1011.
- E. MOCSARI et coll. 1975. Acta. Vet. Sci. Hung. **25**, 41

5. Immunisation active du jeune porcelet

- S. FURUUCHI et coll. 1976. Am. J. Vet. Res., **37**, 1401.
- S. FURUUCHI. 1976. Infect. and Immunity. **13**, 990.
- G. THOMAS FREDERICK, E.H. BOHL et coll. 1976. Am. J. Vet. Res. **37**, 165.

6. Propriétés in vitro du virus en relation avec le pouvoir pathogène

- S. FURUUCHI et coll. 1975. Nat. Inst. An. Hlth. Q., **15**, 139.

7. Prophylaxie médicale

- B. TOMA. 1973. Rec. Med. Vet. 149, 1531.
- M. PENSAERT (1971). 24ème session générale de l'O.I.E. Paris 24-29 Mai 1971.

8. Incidence de la G.E.T. en France

- R. CARNERO, C. COSTES et M. PICARD. 1976. Bull. Acad. Vet. Fr. 49, 53.
- J.P. TILLON, Ph. VANNIER et J.M. AYNAUD. 1976. Rec. Med. Vet. 152, 653.
- Ph. VANNIER, J.P. TILLON, J.M. AYNAUD et L. MALLORY. 1977. Rec. Med. Vet. 153, 103.
- J.P. LABADIE, J.M. AYNAUD, L. RENAULT, J. VAISSAIRE, C. MAIRE et M. DELAHAYE. 1977. Rev. Med. Vet. 128, 455.