

P74.3

LA REPONSE IMMUNITAIRE DU JEUNE PORCELET

P. ROUZE

*I.N.R.A. Station de Virologie et d'Immunologie
78850 Thiverval-Grignon*

Lors des Journées de la Recherche Porcine de 1972, J.J. METZGER a souligné l'intérêt qu'il y avait à mieux connaître l'immunologie du jeune porcelet. Dans cet article nous tenterons d'analyser les problèmes qui en résultent dans la conduite de la prophylaxie médicale.

LA REPONSE IMMUNITAIRE

Pour la clarté de l'exposé qui suivra il nous a semblé utile de rappeler quelques données essentielles d'immunologie. Une réaction immunitaire est la conséquence de l'introduction (naturelle ou artificielle) d'un élément étranger à l'organisme, l'antigène. Il faut noter qu'un antigène est souvent une structure complexe constituée d'un assemblage de molécules ; chacune des molécules elle-même présente plusieurs motifs antigéniques distincts ("déterminants").

La réaction immunitaire peut se traduire de deux manières :

- **Immunité humorale** : Sécrétion d'immunoglobulines, protéines à fonction anticorps, c'est-à-dire capables de se combiner spécifiquement à l'antigène.
- **Immunité à médiation cellulaire** : Stimulation de cellules qui fixent l'antigène, en absence d'anticorps.

Dans les deux cas il est possible de transférer passivement l'immunité acquise par un animal immun à un animal qui ne l'est pas ; c'est dans la façon d'effectuer ce transfert que réside la caractéristique la plus évidente des deux types d'immunité : dans le premier cas par le sérum ou les sécrétions de l'animal immun, dans le second par les cellules lymphoïdes.

En dehors de conditions expérimentales très particulières, l'induction sélective d'une seule de ces deux immunités est encore impossible. L'importance de l'immunité cellulaire dans la défense de l'animal contre les maladies est encore mal connue, à de rares exceptions près comme celle de la tuberculose.

On assimile souvent l'immunité humorale à l'immunité sérique qui n'en est que l'aspect le mieux étudié. Celle-ci est le fait d'une stimulation antigénique générale et se caractérise par l'apparition d'anticorps dans la circulation sanguine. On distingue selon leurs propriétés biologiques et physiques cinq classes d'immunoglobulines : les plus répandues, les IgG, puis IgM et les IgA, enfin IgE et IgD.

En contrepartie, en réponse à une stimulation localisée au niveau des muqueuses (digestives, respiratoires, génitales, glandes mammaires) se développe une immunité "sécrétoire" qui se traduit par la sécrétion locale d'anticorps, principalement IgA et accessoirement IgM.

ETAT IMMUNITAIRE DU PORCELET NOUVEAU-NE

Le porcelet nouveau-né est pleinement immunocompétent, c'est-à-dire que le porc acquiert toutes ses potentialités de défense immunitaire avant la naissance (1, 2).

Cette capacité est acquise très tôt au cours de la vie foetale ; on a pu montrer l'apparition d'anticorps chez le fœtus alors que l'injection d'antigène avait été effectuée au 80ème jour de la gestation (3).

De la même façon l'infection de truies dès le 30ème jour de la gestation par le virus de la Peste porcine, conduit à la synthèse active d'anticorps neutralisants par le fœtus (4).

Bien que capable de s'immuniser activement, le porcelet, protégé au cours de sa vie foetale par la barrière placentaire du contact des substances antigéniques, n'acquiert pas d'immunité active et naît donc "immunologiquement vierge". (6).

L'absence d'immunoglobulines dans le sérum des nouveau-nés est l'illustration la plus évidente de cette déficience. Certains auteurs (5, 7) ont néanmoins pu montrer l'existence de très faibles quantités d'IgG et d'IgA "naturelles" dans le sérum des porcelets n'ayant pas bu de colostrum. L'existence de ces immunoglobulines pourrait s'expliquer par le passage transplacentaire d'éléments pathogènes ou non venant stimuler le système immunitaire du fœtus - tel que cela a pu être montré pour la Peste porcine -, ou par celui des immunoglobulines de la mère du fait de lésions placentaires, hypothèse qui, à ce jour, n'a pas été démontrée.

ACQUISITION PASSIVE DE L'IMMUNITE

Le porcelet acquiert une immunité passive en ingérant le colostrum maternel pendant les tous premiers jours qui suivent la naissance. Les anticorps du colostrum sont formés chez la truie au cours des 3 dernières semaines de la gestation par le transfert d'immunoglobulines sériques (IgG et IgM) et la synthèse locale par les glandes mammaires d'IgA et d'IgM (8). Leur concentration est alors supérieure à celle du sérum de la Truie (cf. Tableau 1).

TABLEAU 1
NIVEAU D'IMMUNOGLOBULINE DANS LE SERUM, LE COLOSTRUM ET LE LAIT
(concentrations exprimées en mg/ml)
(d'après CURTIS et BOURNE, BBA, 1971, 236, 319-332)

	IgG	IgA	IgM
SERUM PORC ADULTE	18,3	1,4	3,1
SERUM TRUIE	24,3	2,4	2,9
COLOSTRUM (0 h.)	61,8	9,7	3,2
LAIT 24 heures	11,8	3,8	1,8
LAIT 2 jours	8,2	2,7	1,8
LAIT 3 - 7 jours	1,9	3,4	1,2
LAIT 8 - 35 jours	1,4	3,0	0,9

Les immunoglobulines colostrales traversent la paroi intestinale et viennent peupler la circulation sanguine du nouveau-né.

Le stock, ainsi constitué voit ensuite son importance décroître exponentiellement au cours des semaines qui suivent. La vitesse de décroissance du taux d'immunoglobulines, mesurée par le temps de demi-disparition - temps nécessaire à la disparition de la moitié des immunoglobulines - varie selon la classe (tableau n° 2).

TABLEAU 2
TEMPS DE DEMI-DISPARITION DES IMMUNOGLOBULINES INJECTEES PASSIVEMENT
A DES PORCELETS NOUVEAU-NES (en jours)
(d'après CURTIS et BOURNE, Immunology 24, 147-155)

	IgG	IgA	IgM
MOYENNE	13,8	2,6	3,8
EXTREMES mini	6,6	1,9	2,3
OBSERVES maxi	22,0	3,3	3,1

A cette phase de passage des anticorps colostraux, qui prend fin avec la rupture de perméabilité de la paroi intestinale, entre 12 et 72 h après la naissance selon les auteurs, succède la période de la lactation proprement dite.

Le tableau 1 montre que, par comparaison avec le colostrum, le lait est fortement appauvri en IgG (1/40) alors que le taux d'IgA se maintient à 3 mg/ml (1/3).

Les anticorps du lait ne participent plus à la constitution du stock sérique mais interviennent essentiellement dans la protection du tractus digestif. A cet égard les IgA, capables de se fixer à la paroi intestinale, jouent un rôle primordial dans la défense du jeune animal contre les organismes pathogènes intestinaux responsables des phénomènes de diarrhées et entérotoxémies néonatales.

IMMUNITE ACTIVE

Il est établi de longue date que l'ingestion de colostrum est non seulement bénéfique mais nécessaire à la survie des porcelets. Cependant HOERLEIN (12) a montré que l'existence d'une immunité acquise passivement par le porcelet s'oppose à l'établissement d'une immunité active propre.

Cette constatation expérimentale conduit à vacciner les animaux après le sevrage, alors que le titre en anticorps sériques est fortement diminué.

Par voie de conséquence, il apparaît qu'entre deux états de protection optimale (après la naissance et après la vaccination) le porcelet passe par une période de susceptibilité plus probable à la maladie. L'existence de cette période et sa durée sont fonction de paramètres qui dans la pratique sont ignorés, à savoir l'état immunitaire de la truie et la vitesse de disparition des anticorps. Il faut remarquer en outre que le sevrage, dont on sait qu'il est un des moments critiques de la vie du Porc, se situe dans cette période de protection minimale.

IMMUNISATION ACTIVE PRECOCE ?

Le problème pratique qui se pose est celui de maintenir une protection immunitaire efficace tout au long de la vie économique de l'animal.

En utilisant comme modèle un antigène protéique simple, le lysozyme du blanc d'œuf de poule, nous nous sommes proposés de stimuler des porcelets nés de mère immune.

Les truies ont été immunisées avant la gestation avec 50 mg de lysozyme et rappelées un mois avant la mise à bas avec 50 mg de lysozyme (ces injections comme toutes celles qui suivent ont été pratiquées par voie intramusculaire, en présence d'Adjuvant complet de Freund).

Huit porcelets d'une portée de 11 nés d'une mère immune ont été immunisés avec 0,1, 1 ou 10 mg de lysozyme deux mois après leur naissance ; les 3 autres porcelets ont servi de témoins pour la mesure de la disparition des anticorps colostraux.

Le titre des anticorps sériques chez la truie, mesuré par hémagglutination passive, était de 1/50.000 au moment de la mise bas.

Une portée témoin (truie non immunisée) de 8 porcelets a été immunisée dans les mêmes conditions.

Les résultats de cette expérience résumés au tableau 3 tendent à montrer qu'il est possible, dans ces conditions, d'induire une réponse immunitaire active chez des porcelets protégés passivement.

La réponse obtenue est de la même importance que celle suscitée chez les animaux témoins issus de mère non immune.

TABLEAU 3

REPONSE IMMUNITAIRE DE PORCELETS ISSUS DE MERE IMMUNE

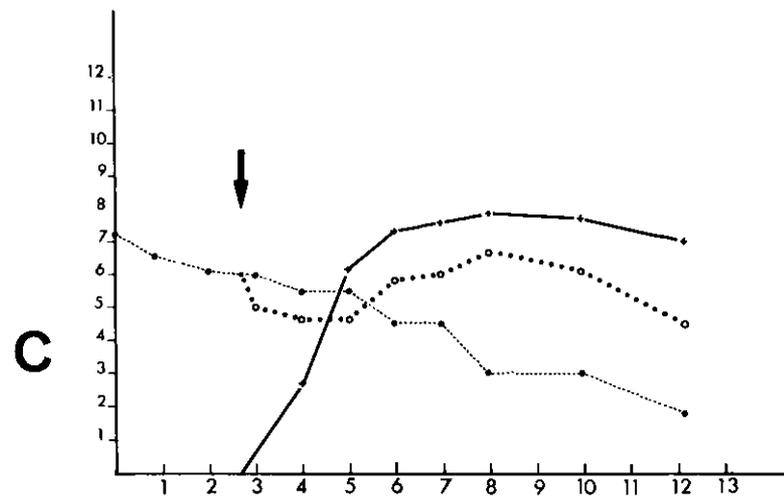
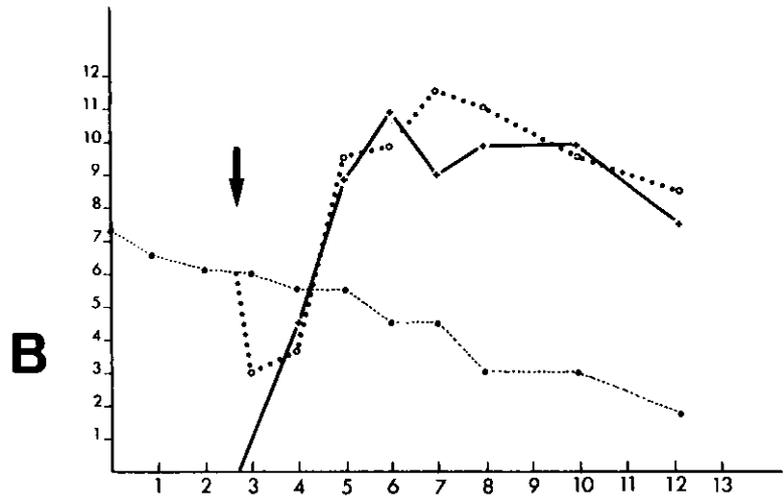
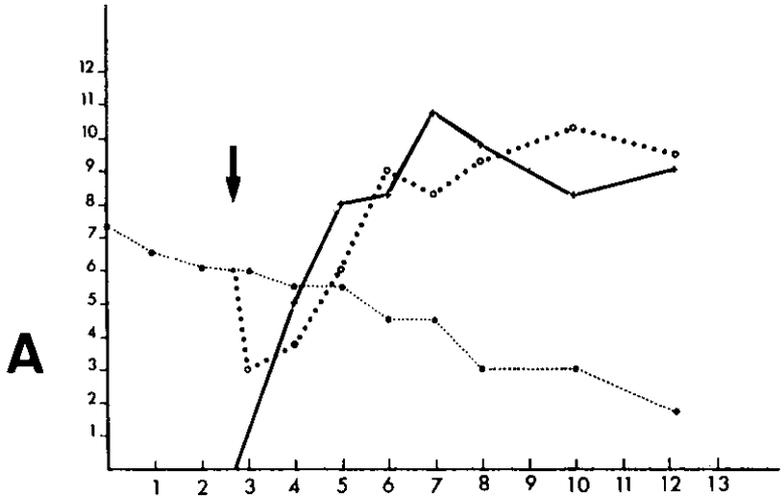
en abscisse : TEMPS en semaines
 en ordonnée : TITRE en anticorps hémagglutinants
 (\log_2)

colostrum immun
 ↓
 PORTEE 1
 | lot expérimental
 | lot témoin
 | (non immunisé)
 PORTEE 2 (immunisée) ———
 ↑
 colostrum non immun

la flèche indique le jour de
 l'immunisation par injection
 intramusculaire de lysozyme
 (& adjuvant de Freund)

doses d'antigène :

- A 10 mg
- B 1 mg
- C 0,1 mg



A l'examen d'expériences parallèles il semble plus difficile d'obtenir un tel résultat si l'immunisation est pratiquée plus tôt alors que le titre en anticorps passifs est encore très élevé. Cependant il devrait être possible de lever cette difficulté, due notamment à la nécessité d'employer des fortes doses immunisantes, en rendant l'antigène plus immunogène. A cet égard, nous avons obtenu des résultats très encourageants, chez le Porc, par la polymérisation du lysozyme à la Glutaraldéhyde.

Il nous faut redire le caractère préliminaire de ce travail dont les résultats sont encore incomplets. Il serait intéressant de mieux connaître la part prise dans la défense du Porc par l'immunité à médiation cellulaire et la possibilité d'induire exclusivement ce type d'immunité (9, 10). D'autre part nous avons entrepris d'analyser les déterminants antigéniques, pour le Porc, de notre modèle d'étude - le lysozyme - dans la perspective d'obtenir des anticorps à spécificité restreinte (11).

Ces deux approches qui nécessitent encore un long travail expérimental, devraient permettre d'immuniser les porcelets à tout âge, tout en conservant l'intégralité de la protection maternelle.

Par le choix du lysozyme nous avons volontairement restreint notre étude aux antigènes simples non vivants. L'emploi d'antigènes vivants, capables de se multiplier dans l'organisme, pose des problèmes sensiblement différents. Cependant la connaissance de plus en plus fréquente de la structure de ces antigènes (virus, bactéries ou parasites) et en particulier des molécules responsables de l'apparition de la protection, dont un exemple réalisé dans notre laboratoire est celui de la Fièvre aphteuse (13), permet d'envisager l'application de notre travail à ces molécules simples obtenues par fractionnement des antigènes vivants ou par synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. SILVERSTEIN A.M. and PARSHALL C.J. (1966). Immunologic maturation in utero : Kinetics of the primary antibody response in the fetal lamb. *Science*, **154**, 1675.
2. SOLOMON J.B. (1971). *Foetal and Neonatal Immunology*, Elsevier, New-York.
3. BINNS R.M. (1967). Bone marrow and lymphoid cell injection of the pig foetus resulting in transplantation tolerance of immunity, and Immunoglobulin production. *Nature*, **214**, 179.
4. HOUDAYER M. et AYNAUD J.M. (1973). Ontogénie de la réponse du porcelet vis-à-vis du virus de la Peste porcine (à paraître).
5. FRANĚK F. and RIHÁ I. (1964). Purification and structural characterization of 5 S γ globulin in new born pigs. *Immunochemistry*, **1**, 49.
6. METZGER J.J. and FOUGEREAU M. (1968). Caractérisation biochimique des Immunoglobulines γ G et γ M de Porc. Rôle de la dose d'antigène dans l'immunisation des adultes et des truies gestantes. *Rech. Vet.*, **1**, 37.
7. PROKEŠOVÁ L., REJNEK J., ŠTERZL J. and TRAVNÍČEK J. (1969). Isolation and characterization of immunoglobulins in the serum of precolostral pigs. *Folia Microbiol.*, **14**, 372.
8. CURTIS J. and BOURNE F.J. (1971). Immunoglobulin quantitation in sow serum, colostrum and milk and the serum of young pigs. *Biochim. Biophys. Acta*, **236**, 319.
9. COON J. and HUNTER R. Selective induction of delayed hypersensitivity by a lipid conjugated protein antigen which is localized in thymus dependent lymphoid tissue. *J. Immunol.*, **110**, 183.
10. YOUNG J.D. and LEUNG C.Y. (1970). Immunochemical studies on lysozyme and Carboxymethylated lysozyme. *Biochemistry*, **9**, 2755.
11. ARNON R. (1968). A selective fractionation of anti lysozyme antibodies of different determinants specificities. *Eur. J. Biochem.*, **5**, 583.
12. HOERLEIN A.B. (1957). The influence of colostrum on antibody response in baby pigs. *J. Immunology*, **78**, 112.
13. LAPORTE J., GROSCLAUDE J., WANTYGHM J., BERNARD S. et ROUZE P., (1973). Neutralisation en culture cellulaire du pouvoir infectieux du virus de la fièvre aphteuse par des sérums provenant de porcs immunisés à l'aide d'une protéine virale purifiée. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **276**, 3399.