

*Bull. Acad. Vét. de France*, 1986, 59, 443-449

## COMMUNICATIONS

---

### **A propos d'un cas de toxico-pathologie chez des souris de laboratoire**

par H. MAURIN-BLANCHET\*

---

#### **RÉSUMÉ**

La pathologie, chez l'animal de laboratoire, s'exprime souvent de manière originale.

L'auteur relate un incident survenu au sein d'une unité animale d'élevage de souris de laboratoire.

De nombreux cas de mortalité sont constatés chez des souris de sexe mâle appartenant à la lignée consanguine CBA ; les animaux malades, surtout des mâles, présentent une paralysie du train postérieur. Par précaution, les souris de cette lignée ont été sacrifiées.

Parallèlement à une recherche d'éventuels agents infectieux, cause de l'épizootie, une enquête portant sur les circonstances de l'incident montre que, par erreur, des animaux ont été préalablement euthanasiés dans le local à l'aide de vapeurs de chloroforme, produit hautement toxique pour le sexe mâle de la souche en question. Les autres lignées de souris n'ont pas été affectées. Les lésions histologiques ont confirmé l'origine toxique de l'affection, dont la gravité est directement liée au génotype de la souche concernée.

*Mots clés* : Souris de laboratoire - Lignée CBA - Toxico-pathologie - Chloroforme.

#### **SUMMARY**

#### **CLINICAL REPORT OF A TOXICO-PATHOLOGY CASE IN A LABORATORY MOUSE UNIT**

Laboratory animal pathology often presents particular and specific aspects.

---

\* Service Vétérinaire, Centre de Recherches I.N.S.E.R.M, Hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.

In a breeding animal facility, one room is devoted to available weaned inbred strains of mice.

A severe condition is detected on large lots of CBA mice, especially males, with an important mortality, after a flaccid paralysis of posterior limbs.

That disease occurs a fortnight after the killing of a lot of mice in excess, with chloroform, CH.CL3, fumes in a bell-jarr.

In prophylactic ames, in that strain, stamping-out of all animal will be decided, though neither morbidity nor mortality are displayed in cages homing mice belonging to other strains maintained in the same room.

A toxic origin is suspected because of the convergence of several features: typical histo-pathological lesions, and historic reports of genetic pre-disposition of some mouse inbred strains to that volatil toxic.

*Key words:* Laboratory mouse - CBA strain - Toxicopathology - Chloroform.

## INTRODUCTION

Chez l'animal de laboratoire, la notion de pathologie demande à être abordée avec un regard particulier, car son expression est souvent originale. C'est ainsi qu'il convient de souligner l'importance des infections inapparentes, qui se révèlent hautement préjudiciables pour la valeur de l'expérimentation, quand elles sont ignorées (Y. RICHARD) [5].

Alors que l'animal « naïf » semblera sain à l'observateur non averti, l'intervention d'un facteur de « stress », expérimental ou non, pourra déclencher l'éclosion d'un syndrome évolutif plus ou moins grave, ou seulement une modification des réponses normales de l'organisme à des stimulations provoquées.

Il convient d'évoquer aussi la sensibilité particulière de lignées animales sélectionnées dans une finalité précise, mais avec, parfois, un patrimoine génétique défavorable à la conservation de l'espèce en cause. Cela est d'autant plus vrai, lorsqu'il s'agit de mutants pathologiques [6].

## CIRCONSTANCES DE L'INCIDENT

Un effectif d'environ 800 souris sevrées est hébergé dans une des salles d'élevage de l'unité animale, consacrées à la conservation d'un certain nombre de lignées consanguines de souris.

Notamment, 200 souris de la lignée C3H\*\* et 400 de la souche CBA\*\* sont logées par lots de 25 individus de même sexe et de même

---

\*\* La lignée consanguine C3H a été sélectionnée par STRONG en 1920, à partir d'une souris Bagg et d'un mâle DBA, sur sa propension à présenter un taux très élevé de tumeurs mammaires spontanées. Le même auteur a sélectionné la souche CBA, de même origine, sur le critère inverse [2].

âge en cages en matière plastique stérilisable, contenant une litière constituée de copeaux de bois blanc stérilisés. Les animaux ont à leur disposition « ad libitum » une nourriture sous forme de bouchons de composition idoine, et reçoivent une eau de boisson acidifiée à pH 3, pour éviter le développement de micro-organismes dans les biberons. Les locaux sont climatisés, approvisionnés en air neuf, filtré.

Dans ce même local, des souris sevrées disponibles, appartenant à des lignées autres, sont logées dans des conditions identiques, à proximité des précédentes, sur les portoirs supportant les boîtes.

Pendant la première quinzaine du mois, un excédent de production est enregistré dans l'élevage des souris de lignée C3H : parmi le stock de souris déjà constitué en pièce de réserve, un certain nombre d'entre elles présentaient un mauvais état général, notamment des animaux âgés affectés de plages de dépilation plus ou moins étendues. Afin d'éviter l'hébergement et l'entretien inutile d'animaux, devenant trop âgés pour une utilisation rationnelle, l'élimination immédiate de ces souris est décidée. Cette mesure a pour autre finalité la prévention du risque de voir apparaître une pathologie spontanée ou occasionnelle liée à l'âge ou à la surpopulation.

Durant la seconde quinzaine, une affection sévère, d'allure épizootique, est constatée sur des lots importants de souris CBA, frappant essentiellement les mâles, avec une mortalité moyenne journalière de 10 % de l'effectif initial, et ce, après une paralysie flasque des membres postérieurs.

Par prudence les méthodes offensives de la prophylaxie sanitaire sont mises en œuvre : à l'exception des quelques individus conservés pour des analyses ultérieures, nous procédons à l'élimination de tous les animaux de cette lignée, contenus dans les cages du local où des malades avaient été découverts, y compris ceux qui paraissent sains, donc les « suspects » et les « contaminés ».

Le noyau de reproduction, hébergé dans une autre cellule, n'a pas été affecté.

Il importe de noter qu'aucune morbidité ni mortalité n'ont été mises en évidence parmi les souris appartenant à d'autres lignées, stockées dans cette même pièce.

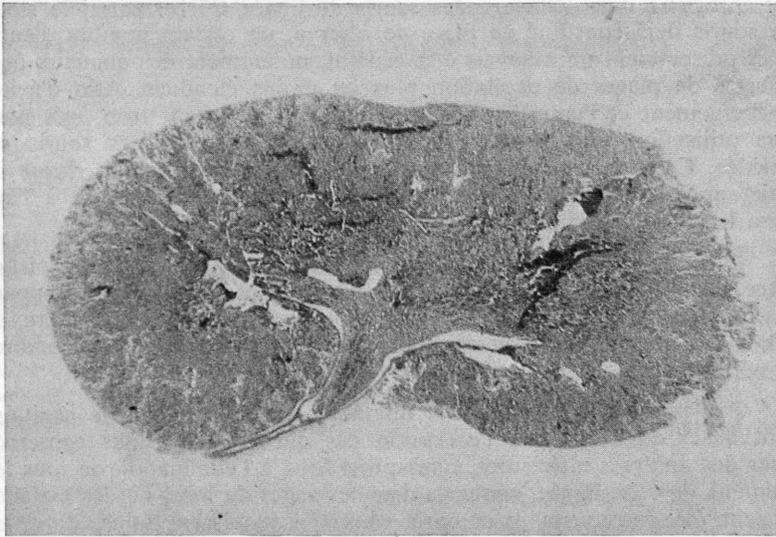
### ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE ET RECHERCHES DE LABORATOIRE

L'évolution de l'affection pathologique constatée conduisait à orienter le diagnostic vers une origine toxique ou infectieuse :

En conséquence, et parallèlement, furent conduits deux types d'investigation, l'un ayant trait aux examens effectués au laboratoire, l'autre relatif aux circonstances entourant l'incident.

## LES EXAMENS DE LABORATOIRE

- *L'examen nécropsique* a permis de mettre en évidence :
  - des reins blancs et gonflés présentant à la section des foyers hémorragiques (cf. cliché A : section longitudinale de rein de souris malade ; grossissement :  $\times 10$ ) ;
  - un foie « en damier » ;
  - une vessie vide.



Cl. A

*Section longitudinale de rein de souris ( $\times 10$ )*  
Suffusions hémorragiques dans le parenchyme rénal

- *Les examens microbiologiques* (note 1)

Les colorations de Gram et de Ziehl-Nielsen pratiquées sur des empreintes de foie et de rein d'animaux atteints n'ont pas permis de déceler la présence de bactéries.

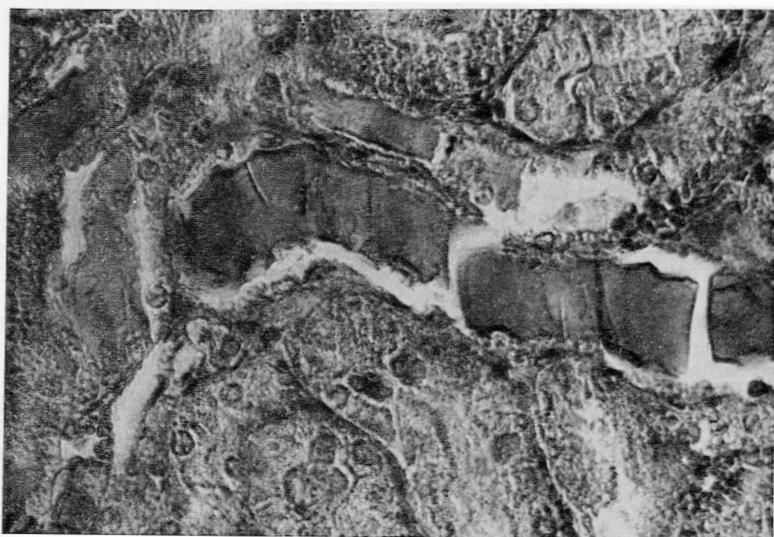
De même, se sont révélées négatives les tentatives de mise en culture de prélèvements effectués à partir du sang du cœur et de cellules hépatiques.

---

*Note 1* : Service de Bactériologie (Pr G.L. DAGUET), Hôpital Saint-Antoine, Paris.

*Cl. B1*

Présence massive de cylindres hyalins, obstruant la plupart des canalicules d'excrétion du rein de souris malade ( $\times 25$ )

*Cl. B2*

Dépôt de cellules desquamées (cylindre hyalin)  
dans un canalicule d'excrétion rénal ( $\times 40$ )

● *Les examens histo-pathologiques* (note 2)

De fines coupes d'organes ont été colorées par les méthodes usuelles (hémalum-éosine-safran) ; les sections les plus caractéristiques ont fait l'objet de documents photographiques (note 3).

Les lésions les plus évidentes ont été trouvées sur les coupes de rein : une très importante glomérulo-néphrite épithéliale avec, parfois, des plages hémorragiques est manifeste ; de très nombreux cylindres hyalins, produits par la desquamation des cellules dégénérées de la paroi des canalicules glomérulaires, obstruent la plupart des tubes excréteurs urinaires.

De telles lésions suffisent à expliquer l'absence d'urine dans la vessie, et les symptômes de paralysie du train postérieur des animaux atteints (cf. clichés B 1 [ $\times 25$ ] et cliché B 2 [ $\times 40$ ]).

L'ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Cette reconstitution des diverses phases de « l'épizootie » a permis de mettre en évidence plusieurs faits :

● Le premier lot d'animaux a été sacrifié à l'aide d'une cloche en verre contenant un anesthésique gazeux, en l'occurrence du chloroforme (CH-CL3) ; or l'agent technique chargé de l'intervention était un remplaçant, ignorant de l'absolue nécessité d'utiliser les vapeurs de chloroforme en milieu très ventilé, et, en aucun cas, dans le local contenant les autres souris, disponibles pour la recherche.

● Une étude bibliographique nous a, par ailleurs, rappelé les origines de la souche des souris CBA au plan génétique :

Le stock initial provient de la lignée DBA/2 [2], caractérisée notamment par une hypersensibilité des mâles aux effets toxiques des vapeurs du chloroforme (HILL R.N. *et al.* [3]), et ce, même à distance, à dose faible et pendant une courte durée d'exposition.

Cette caractéristique se retrouve également au sein de la lignée C3H (T.B. DUNN [1] et HILL R.N. [3]).

Enfin, dans le cas rapporté ici, une indisposition passagère a été observée chez la technicienne de l'animalerie qui avait fait usage de l'anesthésique, avec des signes évidents d'atteinte hépatique et rénale (W.F. von OTTINGEN [4]).

---

Note 2 : Service d'Anatomie Pathologique (Pr L. ORCEL), Hôpital Saint-Antoine.

Note 3 : Service Photographique du Centre de Recherches I.N.S.E.R.M.-Saint-Antoine (clichés : Y. ISSOULIE).

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'incident observé est donc la conséquence d'une intoxication due au chloroforme.

L'absence de résultats positifs à l'issue des investigations bactériologiques nous a confortés dans l'élimination d'une cause infectieuse.

Toutefois, la rapidité de l'évolution de l'affection et son importance quantitative évidente nous ont conduit à prendre des mesures limitatives énergiques, analogues à celles que l'on peut prendre en face d'une maladie à caractère de contagiosité élevée.

Accessoirement, mais pour des raisons de toxicité liée au produit lui-même, il est recommandé d'employer, de préférence au chloroforme, l'éther anesthésique à saturation en enceinte fermée, pour l'euthanasie des animaux, ou encore, si l'on en dispose, du gaz carbonique (CO<sub>2</sub>), dans les mêmes conditions.

Cet exemple illustre la nécessité d'allier deux notions essentielles :

— la rapidité d'intervention afin de prévenir, autant que faire se peut, toute extension d'un processus pathologique ;

— le contrôle des limites de cette action, afin d'éviter la prise de mesures de trop grande ampleur, prématurées, génératrices de perte d'un capital génétique ou scientifique de grande valeur, car souvent difficile à reconstituer.

L'unité animale devra disposer d'une zone d'isolement suffisante, et avoir accès à des moyens de diagnostic précoce.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] DUNN (T.B.). — Spontaneous lesions of mice. In: Ribelin (W.E.), Mc. Coy (J.R.), Ed. : *The Pathology of Laboratory Animals*. Springfield : Ch.C. Thomas, 1965, 307.
- [2] FESTING (M.F.W.) : *Inbred Strains in Biomedical Research*. The Macmillan Press Ltd., London, 1979 : CBA (p. 160), C3H (p. 168), DBA/2 (p. 188).
- [3] HILL (R.N.), CLEMENS (T.L.), LIU (D.K.) and VESELL (E.S.). — Genetic Control of Chloroform toxicity in Mice. *Science*, N.Y. (1975), 190, 159.
- [4] Von OTTINGEN (W.F.). — *The Halogenated Hydrocarbons of Industrial and Toxicological Importance*. Elsevier, Amsterdam (1964), 77.
- [5] RICHARD (Y.). — Introduction à la Pathologie des Animaux de Laboratoire ; Aide-Mémoire de Pathologie infectieuse des Animaux de Laboratoire. Suppl. au vol. XI, n° 1, 1<sup>er</sup> trim. 1986, *Sci. Techn. Anim. Lab.*, 5.
- [6] SABOURDY (M.) (sous la direction de). — Les Mutants Pathologiques chez l'Animal. Leur Intérêt dans la Recherche Bio-Médicale. *Coll. nat. du C.N.R.S.*, n° 924 (Orléans-la-Source, 2-3 avril 1969). Ed. du C.N.R.S., Paris, 1970.