

COMMUNICATIONS

Sur la généralisation du fibrome infectieux de Shope. Cas particulier des Lapins à fourrure

par H. JACOTOT, A. VALLÉE et B. VIRAT

Les chercheurs qui se sont intéressés au fibrome de Shope n'ont jamais signalé la généralisation de ce processus néoplasique dans les conditions naturelles; par généralisation nous entendons, non la formation dans le voisinage immédiat de la lésion initiale de quelques fibromes contemporains de cette lésion, mais la dissémination des tumeurs à la surface du corps, loin du point de départ de l'infection (1).

A ne considérer que ce qui se passe en Amérique, on inclinerait à penser que c'est là une éventualité improbable. En effet, le fibrome infectieux est enzootique depuis longtemps, parmi les lapins sauvages de ce pays, et il y a certainement subi de nombreux passages sur son hôte naturel; or il n'apparaît pas que le virus de Shope ait acquis de ce fait l'aptitude à généraliser ses manifestations histologiques.

D'autre part, à la suite de la campagne de vaccination contre la myxomatose qui a été effectuée en France, en 1953, campagne au cours de laquelle un grand nombre de nos confrères ont inoculé le virus de Shope à des milliers de lapins domestiques, aucun fait n'a été signalé, jusqu'à présent, qui put être rapporté à l'exaltation de ce virus.

Les observations que nous consignerons ici montrent que, pour grande qu'elle soit dans presque tous les cas, la résistance des lapins au virus de Shope peut, dans certaines circonstances, faire place à un état de réceptivité permettant l'extension du processus néoplasique à tout le territoire cutané.

1° FIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE OBSERVÉE AU LABORATOIRE.

Cette observation ayant été exposée ailleurs dans ses détails (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1954, 86, 246) nous n'en rapporterons ici que l'essentiel.

(1) Expérimentalement, AHLSTROM et ANDREWES ont pu réaliser une fibromatose généralisée en inoculant le virus de Shope par voie veineuse à des lapins qui, préalablement, avaient reçu par voie musculaire du goudron ou quelque hydrocarbure cancérogène.

Le 3 juillet 1953, huit lapins de race commune reçoivent chacun par voie testiculaire, 0,5 cm³ d'une suspension au 1/500° de virus de Shope, soit 0,25 cm³ dans chaque testicule. Les examens successifs auxquels on les soumet permettent de suivre l'évolution normale d'orchites doubles chez ces animaux. Le 5 août, c'est-à-dire, trente-trois jours après l'inoculation, on constate que l'un d'eux est porteur de 24 tumeurs cutanées ayant l'apparence de fibromes. Ces lésions siègent aux oreilles (8 + 3), à un membre antérieur (6), aux membres postérieurs (5), sur le dos (2); les plus grosses ont la dimension d'une noisette, les plus petites celles d'un grain de millet; sur la moitié d'entre elles la peau est nécrosée; aucune n'est le siège de phénomènes inflammatoires aigus.

Le lendemain, l'animal mourait et l'autopsie mettait en évidence une pleuro-pneumonie pasteurellique massive.

Deux lésions métastatiques furent prélevées sur le cadavre, l'une siégeait à l'oreille, l'autre sur le dos; l'une et l'autre présentaient sur la coupe les caractères histo-pathologiques du fibrome de Shope.

Une autre lésion, prélevée au jarret, fut mise en suspension et inoculée à des lapins qui réagirent par la formation de petites tumeurs; trois passages du virus furent effectués sur un total de 34 lapins; aucun de ceux-ci ne manifesta le moindre trouble et aucun d'eux ne présenta de métastase; plusieurs furent ultérieurement inoculés avec du virus de SANARELLI (virus du myxome infectieux) et 3 résistèrent à l'épreuve.

Enfin, avec le testicule de l'un des lapins du premier passage, il fut possible de préparer un antigène en présence duquel le sérum antifibrome fixait spécifiquement le complément.

Il s'agissait donc bien d'un cas de généralisation du fibrome de Shope après inoculation intratesticulaire du virus.

2° FIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE OBSERVÉE DANS LA PRATIQUE.

C'est à la diligence du docteur LE CAIN, directeur des services vétérinaires à Guéret, que fut effectuée l'étude des deux cas que nous allons maintenant rapporter.

Le 5 novembre, notre confrère le docteur TAILHARDAT, de Chénerailles (Creuse) vaccinait contre la myxomatose 6 lapins angoras, par injection de 0,5 cm³ de virus de Shope, sous la peau, derrière l'épaule. Une dizaine de jours après, ces animaux présentaient au point d'inoculation, une tumeur qui rapidement allait atteindre le volume d'un petit œuf de poule; puis, dans les jours suivants, on constatait sur deux d'entre eux la présence

d'une quinzaine de petites tumeurs secondaires; il y en avait en divers points du corps et notamment sur le cou, le thorax, la croupe; leur grosseur variait de celle d'une lentille à celle d'un haricot. Trois semaines après l'inoculation, ces lésions se flétrissaient déjà; les lapins avaient maigri sensiblement, mais ils se rétablirent ensuite.

C'est seulement le 3 décembre que, sur notre demande, deux formations métastatiques furent prélevées par notre confrère qui nous les expédia dans de l'eau glycinée à 50 pour cent. L'une, qui était déjà dans la phase de régression, siégeait sur la croupe, l'autre, entre les deux épaules, sur la ligne du dessus.

Le problème se posait ici encore d'établir la nature et l'étiologie de ces formations. Nous l'avons résolu en effectuant un certain nombre d'épreuves que voici succinctement rapportées.

a) *Inoculations en série au lapin.* — Quatre passages ont été successivement effectués qui ont comporté l'emploi de 23 lapins au total. Les suspensions de tissu tumoral étaient injectées, ou sous la peau, ou dans les testicules. Les suites en ont été celles qu'entraîne l'inoculation du virus de Shope : orchite, plus ou moins importante ou, sous la peau, formation de tumeurs évoluant sans troubles généraux; ces lésions n'ont jamais fait de métastases, mais certaines, au troisième et quatrième passages, ont acquis un développement important (44 g).

b) *Etude sérologique.* — 2 lapins du troisième passage ont été saignés, un mois après l'inoculation; leurs sérums ont donné une réaction de fixation du complément négative, en présence de l'antigène myxomateux de Sanarelli et positive, en présence de l'antigène fibromateux de Shope; l'un, provenant du lapin 297, qui avait été inoculé dans le testicule, déviait faiblement, l'autre, provenant du lapin 300, inoculé sous la peau, déviait fortement (+ + + au delà du 1/16).

D'autre part, la tumeur prélevée sur le lapin 276 et le testicule du lapin 278 du deuxième passage ont permis de préparer un antigène en présence duquel des sérums antifibromes authentiques (8582 et 51) fixaient spécifiquement le complément.

c) *Etude immunologique.* — Des lapins des premier, deuxième et troisième passages, soit en tout 12 animaux, ont été inoculés dans les semaines suivantes avec des suspensions de virus du myxome de Sanarelli; 8 ont résisté à l'épreuve, montrant par là qu'ils étaient bien en état de prémunition.

d) *Etude histologique.* — Cette étude a été conduite avec la collaboration de notre collègue le docteur LEVADITI, que nous

remercions très vivement ici. Les examens ont porté, d'une part, sur les coupes des deux tumeurs réséquées par notre confrère TAILHARDAT, d'autre part, sur les coupes d'une tumeur sous-cutanée d'un lapin du quatrième passage (n° 351); ils ont mis en évidence, dans tous les cas, les structures et les éléments histopathologiques caractéristique du fibrome de Shope.

TENTATIVES POUR RÉALISER EXPÉRIMENTALEMENT LA GÉNÉRALISATION DU FIBROME DE SHOPE

Mettant à profit les constatations précédentes, nous nous sommes proposé d'abord de provoquer la formation de métastases en soumettant à l'épilation des lapins vaccinés. Cette expérience scindée en 6 essais, a porté sur 9 lapins de race commune, 2 albinos et 2 angoras. Le protocole comportait :

1° L'inoculation sous-cutanée, en un, deux ou plusieurs points, d'une suspension de fibrome de Shope; à la suite de cette inoculation des tumeurs se sont formées chez tous les animaux, leur volume variant de celui d'un petit pois à celui d'un petit œuf de poule.

2° L'épilation, dans des délais variant de dix à quinze jours pour la plupart des lapins; cette opération, pratiquée à la main, intéressait le dos et les parties supérieures de la côte et des flancs. Aucune lésion ne s'est formée dans la suite, ailleurs qu'au point d'inoculation du virus de Shope, même chez les angoras, dont pourtant le poil avait été arraché déjà une ou plusieurs fois avant que nous les utilisions.

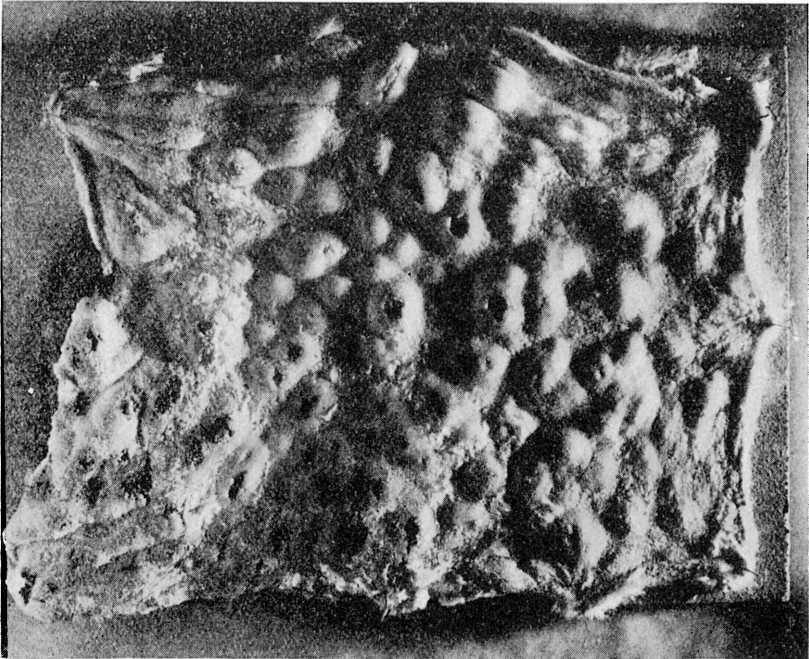
Nous avons essayé, d'autre part, d'exalter le pouvoir infectieux du virus de Shope ou d'affaiblir la résistance de l'organisme vis-à-vis de ce virus en mettant en œuvre l'A.C.T.H. et la cortisone. Dans une première expérience, 3 lapins ont reçu, en même temps qu'on les vaccinait, 2,5 mg. d'A.C.T.H. par voie musculaire et, semblablement, 3 autres ont reçu 25 mg de cortisone, par voie buccale. Dans une deuxième expérience, ces hormones ont été administrées aux doses indiquées, trois jours de suite à partir du lendemain de la vaccination. Les fibromes d'inoculation se sont toujours normalement développés, mais aucune lésion métastatique n'a pu être décelée.

LA MYXOMATOSE CHEZ LES LAPINS A FOURRURE

Notre attention a été attirée sur le cas particulier des lapins à fourrure par notre confrère le docteur LAFON, de Saint-Pierre-d'Oléron. En septembre 1953, il nous écrivait ceci : « Le 19 août,

je vaccine des lapins angoras contre la myxomatose (donc avec du virus de Shope). Une quinzaine de jours après la vaccination, certains de ces lapins sont épilés; dans deux exploitations, trois ou quatre jours après l'épilage, des points rouges apparaissent sur tout le corps; ils finissent par être extrêmement nombreux et chacun d'eux donne naissance à un nodule dur de couleur rouge cerise. Après quelques jours le lapin meurt ».

Partagés entre l'hypothèse de fibrome généralisé et celle de



myxomatose chez les vaccinés, nous avons demandé à notre confrère de nous envoyer un malade. Le lapin angora que nous avons reçu et dont la maladie était considérée comme à ses débuts, présentait de petites tumeurs inflammatoires, au nombre d'une dizaine sur les épaules, le dos, les lombes; un nodule lui éversait la paupière droite dénonçant, par son apparence et d'une manière presque certaine, l'infection par le virus de Sanarelli.

Un écouvillon, passé un peu rudement sur la conjonctive, fut passé de la même manière sur la conjonctive d'un lapin neuf qui contracta une myxomatose mortelle en dix jours.

Il nous parut intéressant de reproduire expérimentalement ces faits. 2 lapins angoras reçoivent d'abord 0,5 cm³ de virus de Shope derrière chaque épaule; leurs fibromes de prémunition se développent normalement et chacun d'eux présente bientôt deux tumeurs dont l'une a le volume d'une noix; deux mois après la vaccination on leur épile la partie supérieure du corps puis, dix jours plus tard on leur inocule le virus de Sanarelli; l'un fait une myxomatose mortelle, l'autre une myxomatose bénigne mais, chez l'un et l'autre, la région épilée est le siège d'une véritable éruption de nodules myxomateux; sur le dos du premier on en compte 127 à l'état floride, et une cinquantaine seulement, rapidement en voie de dessiccation et de rétraction chez le deuxième. La photographie ci-jointe se rapporte au plus atteint de ces animaux; il présentait disséminés sur le reste du corps, 35 autres myxomes, ce qui portait le total des tumeurs cutanées à 162.

Chez des lapins de race commune, en procédant de la même façon, nous avons pu obtenir des résultats semblables; sur des territoires cutanés, épilés le jour même de l'inoculation du virus de Sanarelli, de nombreux myxomes se forment au cours de l'évolution de la myxomatose, myxomes régulièrement arrondis et dont certains ont 1 cm de diamètre. Nous n'avons pas observé la formation massive de myxomes chez des lapins de race commune qui avaient subi l'épilation dix-sept, vingt-sept et trente-trois jours avant l'inoculation de virus du myxome.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Parmi 250 lapins qui avaient reçu, à titre expérimental, du virus de Shope, l'un qui avait été inoculé dans les testicules a présenté ultérieurement une fibromatose généralisée se traduisant par la formation de 24 petites tumeurs métastatiques en divers points de la surface du corps

D'autre part, dans la pratique, chez 2 angoras vaccinés avec le même virus de Shope, on a observé la présence d'une quinzaine de petites tumeurs disséminées à bonne distance du point d'inoculation du vaccin; et il a été établi qu'il s'agissait, chez l'un de ces animaux, de fibromes métastatiques.

Les passages en série du matériel virulent ont porté sur 34 lapins dans le premier cas, sur 23 dans le deuxième; aucun de ces animaux n'a présenté d'autre tumeur que le fibrome d'inoculation, d'ailleurs bien développé chez la plupart d'entre eux.

Il ne nous a pas été possible de provoquer expérimentalement la généralisation du fibrome de Shope, en épilant les lapins pour

traumatiser le tégument cutané, non plus qu'en leur administrant de la cortisone ou de l'A.C.T.H., afin d'ébranler leur résistance naturelle.

Parmi les lapins vaccinés avec le virus de Shope et qui, dans la suite sont exposés à la contamination par le virus de Sanarelli, il s'en trouve qui, insuffisamment prémunis, contractent une myxomatose plus ou moins grave avec formation de myxomes cutanés. Ces myxomes sont particulièrement nombreux chez les lapins à fourrure qui ont été soumis à l'épilation dans les jours qui précèdent ou qui suivent la contamination. Le processus, imputable alors au seul virus du myxome, ne doit pas être interprété comme une généralisation du fibrome vaccinal.

(*Institut Pasteur, Service de microbiologie animale.*)

Discussion

M. FORGEOT. — Si j'ai bien entendu votre exposé, vous avez observé les premiers cas de généralisation à la suite d'une injection intratesticulaire. Je n'ai pas entendu que vous ayez répété cette expérience au laboratoire.

M. JACOTOT. — Il nous est arrivé fréquemment d'inoculer dans le testicule, à titre expérimental, et cette fois-là seulement nous avons observé une généralisation; apparemment c'était un cas fortuit, lié à quelque circonstance qui nous échappe.

M. LISSOT. — N'était-il pas question, dans l'article spécial du traité des viroses animales d'une généralisation provoquée par l'action de substances cancérisantes ?

M. JACOTOT. — J'ai dit que l'on n'avait pas observé la généralisation du fibrome de Shope, dans les conditions naturelles, mais expérimentalement; AHLSTRÖM et ANDREWES ont réussi à provoquer une généralisation en inoculant le virus de Shope à des lapins qui, préalablement, avaient reçu une substance cancérigène.

M. LISSOT. — Par voie intraveineuse ?

M. JACOTOT. — Ces auteurs opéraient ainsi, nous le signalons d'ailleurs dans notre note : « AHLSTRÖM et ANDREWES ont pu réaliser la généralisation en inoculant le virus de Shope, par voie veineuse, à des lapins qui, préalablement, avaient reçu par voie musculaire du goudron ou quelque hydrocarbure cancérigène »; par conséquent, le goudron par voie musculaire et le virus de Shope par voie veineuse. Sensibilisation du tégument d'abord et injection, par voie veineuse, pour disséminer le virus.

