

COMMUNICATIONS

L'Immunité contre la myxomatose des Lapins est-elle transmissible de la mère à ses Lapereaux?

par H. JACOTOT, A. VALLÉE et B. VIRAT

Nous rapporterons ici un certain nombre d'expériences ayant pour objet de rechercher si les diverses formes d'immunité que peut présenter la lapine vis-à-vis du virus de Sanarelli sont susceptibles de déterminer dans sa descendance directe la résistance à la myxomatose.

Nous précisons que toutes les épreuves, excepté une qui sera indiquée dans le texte, ont été effectuées avec le virus originel de Sanarelli, virus que l'on peut considérer comme possédant le pouvoir pathogène le plus élevé; dans le cas où il a été inoculé, ce virus a été employé à des doses assurant la transmission (10 à 100 D.m.m.) et, de fait, aucun témoin n'a échappé à la maladie; lorsque le mode d'infection a été la contamination naturelle, par contact, les lapereaux à éprouver ont été exposés aux conséquences de la cohabitation la plus étroite soit dans le nid, soit, après le sevrage, dans les limites restreintes d'une petite cage où ils vivaient avec leur mère.

D'autre part nous soulignons que tous les témoins des épreuves par inoculation ont été des lapins adultes alors que les sujets en expérience étaient des lapereaux de 2 à 7 semaines.

1° Cas de l'immunité naturelle.

On admet que sur 1.000 lapins d'Europe inoculés avec le virus de Sanarelli, lapins neufs bien entendu, 990 environ contractent une myxomatose mortelle, les autres opposant à l'infection une résistance plus ou moins accusée qui, dans tous les cas, leur permet de survivre. Nos propres constatations sont en accord avec cette notion et nous avons rapporté déjà plusieurs exemples de

résistance naturelle à la myxomatose (4). Or, il nous a été possible d'étudier le comportement à l'égard du virus du myxome de plusieurs parents de l'un des lapins que nous avons cités. Il s'agit de la femelle 36.98 qui, entre nos mains, s'est montrée à peu près totalement réfractaire. Elle faisait partie d'une portée de 7 lapins; nous avons pu en inoculer 4, soit 2 mâles et 2 femelles, avec du virus de Sanarelli; tous les quatre ont contracté une myxomatose caractérisée et sont morts, certains il est vrai avec 2 ou 3 jours de retard sur les témoins. Le père s'est contaminé naturellement de myxomatose au laboratoire; il est mort après 13 jours de maladie. Enfin la mère ayant mis bas quelque temps après son arrivée au laboratoire, nous avons inoculé le virus de Sanarelli à 2 de ses petits, 40 jours après leur naissance; ils sont morts d'une myxomatose tout à fait classique, mais avec un retard de 2 jours sur le témoin.

Il ressort de cet exposé que, ni le père de la lapine 36.98 ni ses frères de la même portée ou de celle qui a suivi ne bénéficiaient, vis-à-vis du virus de Sanarelli, de la résistance que cette lapine lui a opposée; tous sont morts dans une forme banale. Il est vrai que, chez plusieurs d'entre eux, la maladie a évolué un peu moins rapidement que chez les témoins; il est indiscutable aussi que, par suite de leur mort prématurée, plusieurs membres de cette famille de lapins ont échappé à nos investigations. Tout de même, nous croyons avoir quelques raisons de considérer l'immunité du lapin 36.98 comme de caractère essentiellement individuel et hors du champ de l'hérédité.

2° Cas de l'immunité spécifique active acquise

La question ici est de savoir si les lapins nés de parents guéris de myxomatose possèdent, à quelque degré, l'immunité contre la maladie. Nous avons examiné 4 portées de lapereaux remplissant ces conditions :

a) La lapine 383 a été vaccinée par injection de virus de Shope; elle n'a répondu à cette inoculation que par la formation *in situ* d'une granulation de 2 mm. 2 semaines après, on l'éprouve par inoculation de virus de Sanarelli; les témoins mourront en 10 et 12 jours; la lapine 383 fait localement un volumineux myxome qu'elle éliminera, et guérit.

Le lapin 815 a été vacciné par injection de virus de Shope dans les testicules; une réaction du parenchyme glandulaire et des enveloppes a fait suite à la vaccination. 2 semaines après, on éprouve ce lapin par inoculation de virus de Sanarelli; il présen-

tera localement une masse myxomateuse importante et, à distance, aux oreilles et aux pattes, de nombreux nodules, puis guérira.

Accouplée ultérieurement au lapin 815, la lapine 383 donnera une première portée 5 mois après l'immunisation et une deuxième portée 4 mois plus tard.

Première portée : elle est de 3 lapereaux. 15 jours après la mise-bas, au commencement du sevrage, on inocule le virus de Sanarelli à l'un d'eux; il contracte la myxomatose et meurt 12 jours après. Ses deux frères, qu'il n'a pas contaminés malgré la promiscuité du nid, sont inoculés à leur tour 24 jours plus tard; ils ont alors 42 jours. La maladie évolue chez eux avec ses caractères ordinaires et les tue en 11 et 18 jours respectivement, alors que les témoins meurent en 11 et 12 jours.

Deuxième portée : elle est de 4 lapereaux. Lorsque les petits commencent à sortir du nid, 16 jours après leur naissance, on en inocule 2; ils mourront de myxomatose 6 et 8 jours après, tandis que le témoin mourra en 11 jours. Les deux autres lapereaux étant restés indemnes, on les inocule à leur tour 8 et 10 jours après la mort des premiers avec une souche atténuée (*Uriarra III*), aimablement fournie par le professeur FENNER. Ils contractent l'un et l'autre la myxomatose et meurent en 8 et 14 jours. Des deux témoins l'un meurt en 15 jours, l'autre guérit.

b) La lapine 489 a été vaccinée par inoculation de virus de Shope; elle a fait, au point d'inoculation, un nodule de 4 mm. Eprouvée 7 jours après par inoculation de virus de Sanarelli, elle présentera localement un myxome de 10 mm, sans plus. Réinoculée 2 semaines plus tard avec le même virus de Sanarelli, elle s'y montre indifférente; les témoins de ces deux épreuves sont morts de myxomatose en 13 jours et 11 jours.

La lapine 489 est ultérieurement accouplée au lapin 815 employé précédemment; elle donne, 11 mois après avoir été activement immunisée, une portée de 3 lapereaux. 16 jours après la mise-bas, alors que les petits commencent à sortir du nid, on inocule à l'un d'eux le virus de Sanarelli; il mourra de myxomatose 9 jours après, 3 jours avant le témoin. Contrairement à ce qui a été observé précédemment, ce lapereau contamine, tardivement d'ailleurs, l'un de ses frères qui meurt de myxomatose après 5 jours de maladie et celui-ci contamine le dernier de la portée qui mourra à son tour de myxomatose. Les derniers lapereaux avaient respectivement 36 et 45 jours lorsqu'ils ont présenté les premiers signes de la maladie.

c) La lapine 437 a été vaccinée par inoculation de virus de

Shope et sans réaction locale. Eprouvée 8 jours après par inoculation de virus de Sanarelli et réinoculée avec le même virus 3 semaines plus tard, elle reste à peu près indifférente alors que les témoins meurent de myxomatose en 13 et 14 jours.

A la même époque, le lapin 36.70 a contracté naturellement la myxomatose; il a fait une maladie nodulaire et en a guéri (exemple d'immunité naturelle).

Accouplée ultérieurement au lapin 36.70, la lapine 437 donne, 7 mois après avoir été activement immunisée, une portée de 5 lapereaux. 16 jours après la mise bas, le 23 avril, on inocule le virus de Sanarelli à l'un des petits, il contracte la myxomatose et meurt le 30. Les premiers signes de la maladie apparaissent ce même jour chez un autre lapereau qui meurt de myxomatose le 5 mai. Le 8, un troisième est reconnu malade, il mourra le 10. Le 17, un quatrième présente les premiers signes et il meurt le 22. Enfin, le dernier est reconnu malade le 28 et il mourra le 31.

Cette fois, les événements se sont succédé à une cadence qui conduit à penser que les trois derniers lapereaux ont été contaminés par leurs frères isolément, l'un après l'autre.

Il ressort de ces expériences que, dans les conditions où nous nous sommes placés, les petits nés de lapins activement immunisés contre la myxomatose se sont montrés, dans les cinq semaines suivant le sevrage, à peu près entièrement réceptifs au virus de Sanarelli; tous ont contracté une myxomatose mortelle, qu'ils aient été inoculés ou se soient contaminés par cohabitation.

Ces conclusions sont en accord avec les constatations qui ont été faites autrefois par Ch.-J. MARTIN (2).

3° Cas de l'immunité paraspécifique active acquise.

Par immunité paraspécifique, nous entendons celle qui suit l'inoculation du virus du fibrome de Shope.

a) *La vaccination par virus de Shope intervient au cours de l'allaitement.*

La lapine 44.93 a donné le 1^{er} septembre 1953, une portée de 4 petits. Le 10 on la vaccine : 2 cm³ d'une suspension de virus de Shope au 1/400^e lui sont injectés en 20 piqûres de 0,10 cm³. Pour toute réaction elle présente deux nodules de 3 millimètres qui se résorbent dans les 3 semaines. Le 24 octobre, c'est-à-dire 1 mois et demi après la vaccination, ses petits étant encore avec elle, on éprouve cette lapine par inoculation de virus de Sana-

relli. Elle contracte une myxomatose nodulaire, atténuée, qui évolue spontanément vers la guérison. Le 9 novembre, on sépare les petits de leur mère en les laissant groupés. Le 12, l'un d'eux présente des signes de myxomatose, il mourra le 15. Les trois autres seront successivement atteints de la maladie, l'un après l'autre; chez chacun d'eux, la maladie évoluera vers la mort en 3 à 5 jours, après une période d'incubation de 10 à 12 jours chaque fois.

Ainsi la mère, qui était fortement immunisée, n'a pu faire bénéficier ses lapereaux de sa résistance vis-à-vis du virus de Sanarelli.

b) *La vaccination est pratiquée au cours de la gestation.*

La lapine 507 a été vaccinée le 14 mai 1954 par injection de 0,5 cm³ d'une suspension au 1/400 de virus de Shope. Elle a réagi par la formation d'un fibrome de 20 millimètres. 13 jours après la vaccination, elle donne une portée de 4 petits. 2 de ces lapereaux sont vaccinés à leur tour et avec le même vaccin, lorsqu'ils atteignent l'âge de 2 semaines; ils font, l'un un fibrome de 20 millimètres, l'autre un fibrome de 6 millimètres. Le 29 juin, c'est-à-dire 18 jours après, les lapereaux ayant 1 mois, on éprouve la mère et ses 4 petits par inoculation de virus de Sanarelli. La lapine fait une myxomatose d'intensité moyenne dont elle guérit complètement en 2 mois. Les deux lapereaux vaccinés font une maladie d'intensité moindre mais avec lésion délabrante au point d'inoculation; ils finissent par mourir 35 jours après l'épreuve. Quant aux deux lapereaux non vaccinés, ils meurent de myxomatose 9 et 10 jours après cette épreuve, en même temps que les témoins.

De cette expérience, il ressort : 1° que la mère n'a pas transmis l'immunité active paraspécifique à ses petits, comme le montre le comportement des deux lapereaux non vaccinés; 2° qu'elle n'a pas transmis aux deux autres une immunité paraspécifique passive, puisqu'ils ont réagi normalement à l'inoculation du virus de Shope et ont acquis, du fait de cette inoculation, une résistance très marquée à l'égard du virus de Sanarelli.

Ces constatations confirment et complètent celles de R.-R. HYDE et R.-E. GARDNER (3).

c) *La vaccination précède la gestation.*

1° La lapine 131 a été vaccinée le 25 mars 1953 par injection de 0,5 cm³ d'une suspension au 1/60 de virus de Shope. Au point d'injection s'est formé un petit nodule de 4 millimètres; 3 semaines après la vaccination il n'en restait plus trace.

2 mois plus tard, la lapine donne une portée de 2 lapereaux.

Lorsque ces petits animaux ont 1 mois, on en sépare un de la mère et on éprouve celle-ci par inoculation de virus de Sanarelli. Elle contracte une myxomatose fruste, à évolution très lente, entraînant un amaigrissement progressif tel qu'on sacrifiera l'animal 7 semaines plus tard. 35 jours après l'inoculation du myxome à cette femelle, on remet avec elle le lapereau qui avait été séparé; les deux petits ont alors 2 mois et demi; on leur inocule le virus de Sanarelli et ils font l'un et l'autre une myxomatose qui les tue dans les mêmes délais que les témoins.

Dans le cas présent, les jeunes lapins n'ont manifesté, à l'âge de 10 semaines, aucune résistance au myxome, tandis que dans le même temps leur mère accusait une immunité appréciable. Il est à remarquer que l'un d'eux, maintenu du 43^e au 70^e jour de sa vie auprès de sa mère, n'a pas contracté la myxomatose, même sous une forme inapparente, puisqu'il s'est révélé entièrement réceptif dans la suite.

2° La lapine 238 a été vaccinée le 27 novembre 1953 par injection sous-cutanée de 0,5 cm³ d'une suspension au 1/50 de virus de Shope; elle a répondu à cette inoculation par la formation d'un fibrome de 35 millimètres qui s'est résorbé en 2 mois.

7 mois après, elle donne une portée de 3 lapereaux. 1 mois plus tard, on éprouve la mère et ses petits par inoculation de virus de Sanarelli. La lapine contracte une myxomatose nodulaire bénigne, dont elle guérit rapidement. Les trois lapereaux meurent en 11, 10 et 9 jours, dans les mêmes délais que les témoins.

Ainsi, 8 mois après avoir été vaccinée, alors qu'elle possédait encore une forte immunité, la mère n'a transmis aucune résistance à ses petits.

CONCLUSIONS ET COMMENTAIRES

Les observations rapportées ici ne portent pas sur un grand nombre d'animaux mais elles ont pu être suivies de près et consignées avec précision; nous nous croyons autorisés à en tirer des conclusions valables dans les conditions mêmes où nous avons expérimenté :

1° Il ne semble pas que la résistance naturelle que possèdent de rares lapins contre la myxomatose soit héréditairement transmissible; en l'état actuel de nos connaissances, elle se présente comme un caractère accidentel, imprévisible et inexplicable.

2° Dans les conditions de nos expériences, les lapereaux nés de parents qui possèdent l'immunité spécifique active pour avoir

été touchés plus ou moins gravement par le virus de Sanarelli, sont sensibles à ce virus et, apparemment, au même degré que les lapereaux nés de parents neufs, qu'on les considère lorsqu'ils commencent à sortir du nid ou dans les 5 semaines suivantes.

3° L'immunité active paraspécifique qui fait suite à l'inoculation du virus du fibrome de Shope n'est pas transmise par la lapine à ses petits.

Il semble ainsi qu'on doive abandonner l'espoir de voir se former des familles de lapins naturellement réfractaires à la myxomatose, et, d'autre part, il paraît peu probable que, dans les circonstances actuelles, puissent se constituer en France des populations dont la réceptivité s'amointrisse, d'une génération à l'autre, par le jeu des contaminations et recontaminations en zone d'enzootie.

A vrai dire si certaines de nos constatations sont un peu inattendues : caractère individuel de l'immunité naturelle, réceptivité des lapereaux dont les parents possèdent l'immunité spécifique active, d'autres sont conformes à des notions établies.

On sait en effet que le sérum des animaux guéris de myxomatose et même hyperimmunisés, selon l'expression consacrée, par des inoculations massives et répétées de virus de Sanarelli, n'est que très faiblement préventif et à peu près totalement dépourvu de pouvoir curatif. On sait aussi que, dans la plupart des cas, le virus du fibrome de Shope inoculé sous la peau se multiplie *in situ*, sans essaimer; et l'on n'a aucune raison de penser qu'il doive habituellement passer de la mère au fœtus et doter celui-ci de l'immunité paraspécifique.

Dans plusieurs de nos expériences néanmoins, les lapereaux exposés d'une manière directe et constante à la contamination y ont échappé ou ne l'ont subie qu'après de longs délais; bien que la transmission de la myxomatose par contact ne soit pas fatale, comme nous l'avons montré ailleurs (1), ces faits conduisent à se demander si les lapereaux considérés étaient totalement réceptifs. D'autre part nous avons observé dans un certain nombre de cas, l'allongement de la période d'incubation ou la prolongation de l'évolution des troubles avant la mort; et ces constatations méritent peut-être d'être retenues parce que, normalement les très jeunes lapins étant sans défense vis-à-vis du virus de Sanarelli, succombent plus rapidement que les adultes.

On ne saurait donc rejeter systématiquement l'hypothèse que les lapereaux nés de mères immunisées possèdent une trace d'immunité, mais il n'apparaît pas que dans nos régions ce fait doive être de quelque conséquence tant que le virus responsable de la

maladie restera doué des propriétés pathogènes de la souche originelle.

En irait-il différemment si une ou plusieurs souches atténuées se présentaient un jour ? Sans apporter de réponse formelle, les résultats de l'expérimentation conduite récemment par FENNER et MARSHALL, en Australie, justifient la question (4).

(*Institut Pasteur. Service de Microbiologie animale.*)

BIBLIOGRAPHIE

1. JACOTOT (H.), VALLÉE (A.) et VIRAT (B.). — *Bull. Acad. Vét. de France*, 1933, **26**, p. 431.
2. MARTIN (Ch.-J.). — *4 th. Rep. Direct. Inst. An. Path. Univ. of Cambridge*, 1934, 1935, p. 16.
3. HYDE (R.-R.) et GARDNER (R.-E.). — *Am. J. Hyg.*, 1939, **30**, p. 57.
4. FENNER (F.) et MARSHALL (I.-D.). — *J of Hyg*, 1934, **52**, p. 324.

Discussion

M. NICOL. — M. Jacotot a-t-il essayé de faire des injections répétées pour obtenir une hyper-immunisation des mères par exemple, et jusqu'à un nombre d'injections important ? Combien d'injections avez-vous pu faire ?

M. JACOTOT. — On peut faire autant d'injections que l'on veut, car lorsqu'un lapin a guéri de la myxomatose il est parfaitement indifférent aux injections que l'on fait ensuite. Nous avons essayé cela à une époque où il nous paraissait intéressant de préparer un sérum hyper-immun.

M. NICOL. — Je profite de l'occasion pour demander à M. DRIEUX si la structure placentaire de la lapine permet le passage de l'immunité par la voie placentaire, ou bien est-ce par la voie mammaire ?

M. le Professeur DRIEUX. — Le placenta de la lapine est un placenta hémo-chorial, c'est-à-dire l'un des placentas les plus perméables, et dans certains cas il a été démontré que les éléments d'immunité pouvaient franchir ce placenta. Néanmoins, je ne crois pas qu'en matière de myxomatose il ait été fourni des indications expérimentales d'une valeur absolue en la matière. Précisément, j'aurais voulu demander à M. JACOTOT si, dans un autre ordre d'idées, il a pu faire quelques observations concernant le passage à travers le placenta, non plus des éléments d'immunité, mais du virus même de la myxomatose ?

M. JACOTOT. — Le virus de la myxomatose passe vraisemblablement, et non seulement le virus, mais également les anticorps; l'on peut faire la réaction de déviation du complément avec le sérum des lapereaux. C'est dans le lait que, semble-t-il, le passage ne se fait pas chez la lapine. Certains expérimentateurs ont étudié la question pour beaucoup d'autres maladies, et il semble que les anticorps ne traversent pas facilement la mamelle de la lapine.

M. NICOL. — La chose n'est sans doute pas très facile, mais il serait intéressant de voir, au moment où il y a le plus d'anticorps dans la mamelle, si en prélevant par un artifice quelconque quelques gouttes de colostrum, l'on n'a pas une activité contre le virus.

M. JACOTOT. — Il ne le semble pas, d'après les auteurs qui se sont intéressés à la question. Au contraire, il y a une concordance assez étroite entre la teneur en anticorps du sang de la mère et la teneur en anticorps du sang des petits pendant les premières semaines.

M. NICOL. — Généralement chez les femelles où les anticorps passent à travers la mamelle, il faut tout de même une certaine immunité pour que ce passage puisse se réaliser. Au-dessous d'un certain seuil les anticorps ne passent pas à travers la glande mammaire.

M. JACOTOT. — Ce que vous dites concerne surtout les anticorps microbiens. Nous sommes ici dans le domaine des ultravirus où les faits ne sont pas exactement superposables.

M. FORGEOT. — Pour répondre à l'intervention de M. NICOL sur le passage des anticorps dans le lait au cours de l'injection myxomateuse du lapin je me permettrai de citer les observations que m'a communiquées le Docteur DUMAS, chef de service à l'Institut Pasteur, au cours d'un voyage effectué en commun pour nous rendre au symposium international de bactériologie alimentaire qui se tenait à Lille. DUMAS a observé les faits suivants, à la campagne où il passait ses vacances : une lapine est atteinte de myxomatose dix jours après la naissance de ses 4 petits; elle allaite ceux-ci pendant environ 3 semaines; mais, *huit jours après leur sevrage*, les 4 petits ont succombé à la myxomatose. Ceci nous montre donc que le passage des anticorps dans le lait, au cours de la maladie *naturelle*, est possible mais qu'ils ne donnent aux petits qu'une immunité passive, temporaire.

M. JACOTOT. — L'observation de M. DUMAS dont nous parle notre Président, ne paraît pas absolument concluante, car il y a des causes d'erreurs. Il faut tenir compte : 1° de ce que la transmission de la myxomatose par contact n'est pas fatale; elle se fait quelquefois avec une facilité et une rapidité déconcertantes alors que, d'autres fois, il faut attendre des jours et des semaines pour que le lapin neuf, que l'on a mis à côté du malade, se contamine; on ne sait pas pourquoi; 2° de ce que chez les lapereaux l'évolution de la myxomatose est un peu particulière; les lapereaux très jeunes offrent peu de résistance à toutes les agressions, quelles qu'elles soient, et lorsque la myxomatose apparaît chez eux elle entraîne très rapidement la mort, souvent avec très peu de symptômes, un peu de gonflement des paupières et c'est tout; il est très possible que, dans le nid, les petits échappent pendant plusieurs jours à la contamination par leur mère, et que la mère morte, l'infection par le virus de Sanarelli, s'ajoutant au fait qu'ils ne peuvent plus têter, entraîne rapidement la mort.