

COMMUNICATIONS

Le myxome infectieux du Lapin dans les garennes françaises

par H. JACOTOT et A. VALLÉE

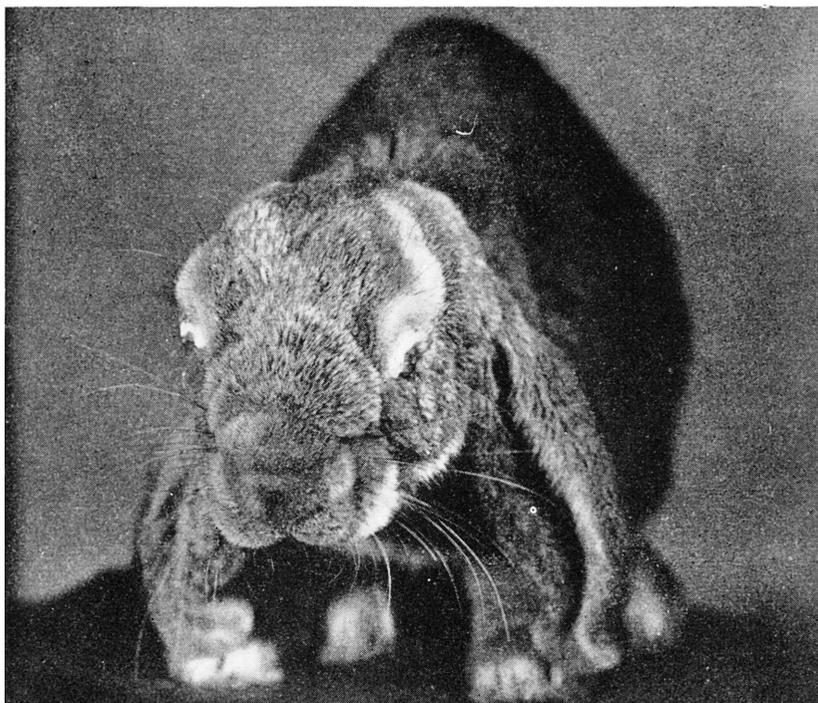
Le myxome infectieux est une maladie très contagieuse des lapins domestiques descendants du lapin de garenne d'Europe (genre *Oryctolagus*); il est transmissible aux lapins sauvages de même ascendance; les lièvres ne le contractent pas et il n'est inoculable à aucune autre espèce animale. Son agent est un ultravirus qui a été isolé par SANARELLI dans l'élevage de son laboratoire, à Montevideo, en 1898; la maladie a été retrouvée ultérieurement en plusieurs points du Nouveau Continent, mais sa présence n'a jamais été signalée ailleurs qu'en Amérique (1).

Dans les premiers jours du mois d'octobre 1952, nous avons été informés que les lapins de garenne de la région de Rambouillet mouraient en grand nombre d'une maladie qu'on nous décrivait comme frappant à la fois les yeux et les organes génitaux. A l'instigation de notre confrère le Docteur THUILLIER, un propriétaire de chasse de la région nous fit remettre un cadavre pour examen. Et il nous fut assez facile d'identifier le virus en cause et d'établir qu'il s'agissait de myxome infectieux (2).

Les renseignements fragmentaires que nous avons réunis ne nous permettent pas de préciser le point du territoire où l'épizootie a pris naissance; certains de nos correspondants pensent que le foyer initial s'est constitué dans le département d'Eure-et-Loir au cours de l'été dernier; la contagion, peut-être torpide au début, semble s'être propagée rapidement en automne; le département de Seine-et-Oise est largement contaminé depuis plusieurs semaines et l'on signale aujourd'hui de sévères hécatombes dans la région de Fontainebleau, en Seine-et-Marne.

Et ce qui ajoute encore à la gravité de la situation, c'est que la maladie paraît se propager facilement aux clapiers; on nous rapporte qu'à Orphin, dans le Sud-Ouest du département de Seine-et-Oise, et à Saint-Denis-d'Authon, aux confins des départements d'Eure-et-Loir, de l'Orne et de la Sarthe, des lapins

domestiques sont morts de myxome. Quelque part dans une ferme contaminée, l'éleveur se serait hâté de vendre ses lapins pour ne pas tout perdre...; un jour viendra sans doute où nos



Lapin domestique inoculé le 13 octobre 1952 (Virus de Rambouillet), photographié avant la mort le 24-10-52.
Blépharite bilatérale. — Déformation de la face. — Épaississement et chute des oreilles.

confrères des services d'inspection des viandes auront à connaître de ce sujet (*).

Les manifestations cliniques de la maladie et les lésions qu'elle engendre sont caractéristiques. Celles-ci peuvent être réunies sous trois chefs selon leur siège : lésions de la face, lésions anogénitales, lésions dispersées du tissu conjonctif sous-cutané. Le

(*) Nous adressons nos vifs remerciements aux confrères qui ont bien voulu ou nous faire parvenir des lapins atteints de myxome, ou nous communiquer les renseignements qu'ils avaient recueillis, et particulièrement aux Docteurs-Vétérinaires AUBERT, BOULIGNAT, DEGOIS, LISSOT, THUILLIER.

myxome infectieux débute généralement par une blépharite bilatérale; les paupières s'infiltrent et laissent sourdre une sérosité d'abord limpide, puis purulente; l'œdème s'étend progressivement à toute la face dont l'aspect finit par être véritablement hideux; on le dit parfois « léonin » (figure).

L'apparition des signes ano-génitaux suit de près celle des signes oculaires; il s'agit d'œdèmes aigus de l'anus, de la vulve, du fourreau, du scrotum; une orchite intense est quelquefois le signe dominant.

Enfin, en divers points de la surface du corps et notamment sur les faces et à la base des conques auriculaires, le long des rayons osseux inférieurs des membres, de part et d'autre de l'échine; des nodosités se forment dont le volume va de celui d'un grain de blé à celui d'une amande; et des lésions de même nature ne manquent jamais de se constituer là où le tégument a subi quelque blessure.

La substance de ces formations et celle des œdèmes est faite de tissu myxomateux. Les testicules, les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus, les poumons montrent eux-mêmes à l'examen histologique des altérations de caractère franchement néoplasique. A l'autopsie, seule l'hyperplasie des testicules se signale à l'attention, parfois aussi celle des ganglions lymphatiques et à un moindre degré celle de la rate.

Le myxome évolue habituellement en moins de dix jours, période d'incubation comprise, les manifestations objectives s'échelonnant sur trois à cinq jours; nous avons cependant observé des périodes d'incubation de 8 et 9 jours dans nos essais de transmission par cohabitation. L'évolution s'accompagne d'une fièvre généralement légère et entraîne, dans les trois ou quatre jours qui précèdent la mort un amaigrissement assez sensible (43 p. 100 du poids initial, en moyenne dans nos observations).

Le myxome infectieux est considéré comme toujours mortel pour le lapin de garenne; au cours de nos recherches, il a tué les 50 lapins domestiques que nous avons inoculés par les procédés les plus divers.

La maladie est très contagieuse et sa transmission par cohabitation s'obtient facilement au laboratoire. Nous l'avons réussie 14 fois sur 17 dont une fois après 24 heures et une fois après 36 heures de contact infectant; dans les conditions naturelles, les lapins s'infectent le plus souvent par contact, direct ou indirect, mais on a démontré que des moustiques jouaient en certains cas le rôle de vecteurs du contagé. Les sécrétions palpébrales et

le mucus nasal, hautement virulents, sont la source naturelle du virus; les excréments n'interviennent qu'accessoirement. C'est par les muqueuses, et notamment la conjonctive que le virus pénètre dans l'organisme.

Expérimentalement, toutes les voies d'inoculation se prêtent à la transmission : nous avons utilisé avec succès les inoculations par scarifications cutanées, intradermiques, sous-cutanées, intra-veineuses, intratesticulaires, intracérébrales et par instillation oculaire; enfin, dans le seul cas où nous l'avons appliquée, l'introduction du virus « per os » a déclenché, après une période d'incubation de 10 jours, un myxome mortel en 4 jours. Au laboratoire, le choix du matériel virulent est très large; les exsudats inflammatoires, le sang, le liquide d'œdème, le suc des formations myxomateuses et des testicules ou le broyat des tissus lésés, conviennent également.

L'ultravirus du myxome infectieux présente au microscope électronique une forme ovoïde; son diamètre, établi par filtration, est de 175 millimicrons. Il traverse facilement les bougies L₁, mais moins régulièrement les bougies L₃. Il se porte électivement sur les éléments cellulaires du système réticulo-endothélial, mais n'est pas sans action sur les tissus d'origine ectodermique; l'infection résultant de sa multiplication est tout à la fois de caractère septicémique et de caractère néoplasique. Il offre aux antiseptiques une assez grande résistance; néanmoins nous le tuons dans de courts délais par addition de faibles quantités de formol. Par la congélation, la dessiccation, par l'immersion dans la glycérine à 50 p. 100 on peut facilement assurer sa conservation.

La multiplication du virus sur fragments de testicules en culture artificielle, a été réalisée en 1938, mais le procédé est dépassé par la culture sur chorio-allantoïde d'œuf embryonné (HAAGEN et DU-DSCHENG-HSING). Nous avons nous-même cultivé sur embryon de poulet la souche de Rambouillet, puis à partir du matériel virulent ainsi constitué (membrane chorio-allantoïdienne ou liquide embryonnaire), nous avons retransmis le myxome aux lapins.

Aucun des procédés habituels de vaccination n'a permis jusqu'à présent de préserver de l'infection les animaux sensibles. A ce sujet cependant, il est intéressant de savoir que les lapins inoculés de fibrome infectieux, autre virose des lapins sauvages, sont réfractaires au myxome infectieux.

Nous avons repris la question de la vaccination à la lumière des acquisitions récentes en immunologie. Car, si l'on ne doit

pas envisager de prévenir la contagion dans les garennes par des moyens médicaux, il pourrait apparaître opportun de le faire dans les élevages de lapins domestiques.

C'est dans la même perspective que se justifieraient des essais de traitement; or, l'emploi des antibiotiques est resté parfaitement infructueux entre nos mains jusqu'à présent. Nous avons utilisé seuls ou diversement associés, sans parvenir à modifier sensiblement l'évolution du myxome ni à retarder sa terminaison fatale, la pénicilline, la streptomycine, l'auréomycine, la terramycine, l'acide para-amino-salicylique, l'isoniazide de l'acide nicotinique, la sulfadiazine, la thiosémicarbazone.

En résumé, le myxome infectieux du lapin est apparu, il y a quelques mois, dans la région de Rambouillet; il frappe actuellement les garennes des départements de Seine-et-Oise, d'Eure-et-Loir, de Seine-et-Marne; il menace celles des départements voisins s'il n'y a déjà pénétré.

C'est la première fois que cette redoutable contagion s'observe, dans les conditions naturelles, ailleurs qu'en Amérique et ce doit être aussi la première fois qu'elle déclenche une épizootie parmi les lapins de garenne.

Sur l'origine du foyer, toutes les hypothèses sont permises depuis l'éclosion spontanée « de novo » qu'en d'autres domaines des maladies infectieuses certains ont invoquée déjà, jusqu'à l'imprudence d'un propriétaire désireux de mettre fin à la pullulation des lapins sur ses terres et s'aidant, pour se faire, d'une arme bactériologique pour une fois efficace et, de surcroît, terriblement dangereuse.

Quoi qu'il en soit, dans l'impossibilité où l'on est d'arrêter la progression du contagé chez les lapins sauvages, ce qui importe, c'est d'en préserver les lapins domestiques; il appartient aux vétérinaires d'éclairer les éleveurs sur la haute contagiosité des malades et des cadavres et de leur indiquer les précautions à prendre pour soustraire les animaux sains aux causes de contamination. Un jour viendra, tôt ou tard, où les moyens leur seront donnés de prévenir médicalement et de traiter efficacement le myxome infectieux du lapin.

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

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SANARELLI. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1898, **23**. 863.
- (2) H. JACOTOT et A. VALLÉE. — Un foyer de myxome infectieux chez les lapins de garenne dans la région de Rambouillet, *Soc. Franç. de Microb.*, Séance du 6 novembre 1932.

Discussion

M. DRIEUX. — La communication de M. JACOTOT m'a très vivement intéressé et je voudrais d'abord souligner sa très grande importance du point de vue économique. De ce point de vue en effet, le myxome est un véritable fléau qui vient frapper les animaux que l'on chasse; il est nécessaire de ne pas négliger l'importance de cette épizootie. La mortalité est considérable et la subtilité de la contagion est, elle aussi, considérable. Nous risquons par conséquent de voir s'étendre très vite cette épizootie qui, partie vraisemblablement de la région de Rambouillet, a envahi l'Eure-et-Loir, gagne l'Eure; peut-être même des foyers existeraient-ils déjà dans l'Orne. Il est évidemment difficile d'envisager des mesures sanitaires réellement efficaces, mais enfin, tout ce qu'il est possible de mettre en œuvre comme moyens de protection, doit être dès maintenant utilisé sous peine de voir décimer nos chasses avec une extrême rapidité.

Bien que le myxome du lapin ne soit pas transmissible à l'homme — du moins le pense-t-on jusqu'à présent — il y a un grand intérêt économique à faire connaître cette maladie dont M. JACOTOT, le premier en France, a isolé le virus et a, par conséquent, démontré l'identité exacte.

Il est bien des problèmes encore qui s'attachent à l'étude de cette maladie. D'après sa dénomination, il s'agirait d'une tumeur qui a pour cause un agent du type virus. Je souligne tout de suite l'intérêt doctrinal de la question, puisque les tumeurs à virus sont extrêmement rares en ce qui concerne les mammifères : on ne connaît guère, comme tumeur maligne de caractère infectieux, que le papillo-épithéliome du lapin de R. SHORE.

Le myxome infectieux du lapin mérite-t-il véritablement ce nom ? S'agit-il vraiment d'une tumeur comme on voudrait le faire admettre ? On discute encore sur ce point. Les examens histologiques des lésions qui ont été faits un peu partout, que nous avons pu reprendre grâce aux nombreux cadavres amenés des environs de Paris au Service des Autopsies de l'École d'Alfort, permettent de discuter longuement sur la nature réellement néoplasique de ce myxome. On trouve évidemment dans le tissu d'énormes cellules conjonctives étoilées avec un énorme noyau irrégulier qui évoquent bien l'allure d'une formation tumorale d'origine conjonctive. Mais il y a également une réaction inflammatoire qui se dessine à l'intérieur de ces tissus, il y a une infiltration par des polynucléaires, par des cellules éosinophiles, par des macrophages. En outre, le tissu myxomateux n'est pas rigoureusement comparable au tissu réellement néoplasique de la série conjonctive. Même dans le myxome, tumeur vraie, et non transmissible, que l'on peut observer dans d'autres espèces, on ne voit pas ces cellules qui restent éloignées les unes des autres, qui ne contractent d'anastomose que par de très fins filaments. Il y a là une structure très particulière du myxome infectieux du lapin qui le distingue des tumeurs myxomateuses vraies.

Il est un autre point intéressant à souligner aussi, c'est le fait que ce myxome infectieux est exclusivement l'apanage des lapins. Tous les essais qui ont pu être faits quant à sa transmission aux autres espèces ont échoué. Je signale ici un petit point particulier qui a été précisé à mon laboratoire par M. G. THIERY : nous avons essayé de transmettre à la souris nouveau-née, au cobaye nouveau-né ce virus du lapin et nous n'y sommes pas parvenus. On arrive quelquefois aussi à transmettre les virus à des espèces différentes en modifiant l'état hormonal; ici encore nous avons échoué, en administrant

folliculine, progestérone, cortisone à des souris, à des cobayes. Le virus semble bien spécifique du lapin.

Ce qui est intéressant à souligner encore, c'est la parenté entre le myxome infectieux et le fibrome infectieux isolé par SHOPE en 1931 et qui, lui, est fort heureusement une maladie bénigne du lapin. Mais alors qu'initialement, comme l'avait montré SANARELLI, le myxome infectieux est une maladie du lapin domestique, le fibrome infectieux est une maladie du lapin sauvage. On peut cependant passer le myxome infectieux au lapin sauvage, expérimentalement, en particulier par injections intra-testiculaires, et l'on peut également passer le virus du fibrome du lapin sauvage au lapin domestique, et celui-ci n'accuse que très peu l'hébergement de ce virus.

Le point extrêmement intéressant à souligner aussi, c'est que SHOPE a fait connaître la parenté antigénique entre le virus du myxome et celui du fibrome, puisque l'on peut réaliser, avec les deux, une sorte d'immunité croisée. C'est là un point d'autant plus intéressant que l'on pourrait envisager peut-être d'appliquer à la protection des lapins, contre le myxome infectieux, la méthode qui a donné quelques résultats à SHOPE du point de vue expérimental. J'ai reçu dernièrement une lettre de SHOPE me disant que les résultats obtenus par lui en vaccinant des lapins contre le myxome par injection du virus du fibrome avaient été extrêmement encourageants. Je lui avais demandé de m'envoyer une souche de virus de fibrome pour entreprendre des essais de protection des lapins contre le myxome. Il m'a répondu dans le sens que je viens d'indiquer, et peut-être, en poussant la recherche, arriverait-on à réaliser une vaccination à l'aide du virus du fibrome.

Un dernier point, enfin, c'est que les lésions sont caractérisées, dans le myxome infectieux par l'accumulation d'une substance mucoïde. La substance myxomateuse est en effet une substance mucoïde, c'est vraisemblablement une muco-protéine. Aussi bien dans les paupières épaissies, que dans la vulve tuméfiée, que même dans la gaine vaginale chez le mâle, cette matière est extrêmement riche en substance mucoïde; elle donne d'ailleurs des réactions métachromatiques. On peut se demander s'il n'y aurait pas à envisager une lutte contre la maladie en utilisant des diastases actives contre les muco-polysaccharides. Ce serait là une voie à tenter également. Cette voie n'est pas tellement hypothétique, si je puis dire, car je crois avoir lu dans l'article écrit par LÉPINE sur le myxome infectieux dans l'ouvrage classique de LEVADITI, LÉPINE et VERGE sur les ultra-virus, que des vaccins préparés contre le myxome infectieux semblent avoir manifesté quelque efficacité si l'on ajoute à l'antigène un peu de pneumocoque, type III. M. JACOTOT a certainement connaissance de ces faits. On peut se demander si précisément l'action antigénique n'est pas exercée par les substances muco-polysaccharides, et peut-être y aurait-il intérêt à chercher dans cette voie un moyen de lutte contre le myxome infectieux du lapin, qui, je le répète, menace de devenir une véritable épizootie frappant très lourdement nos garennes.

M. GORET. — M. DRIEUX vient de donner quelques arguments qui vont à l'encontre de la nature néoplasique absolue de ce myxome infectieux du lapin de garenne. Et cependant, je crois que dans les toutes dernières expériences des auteurs américains, il y a un argument qui maintient formellement la notion de la nature néoplasique de ces tumeurs. Cet argument, le voici : lorsque l'on inocule le fibrome dont nous a parlé M. JACOTOT au

lapin, on le vaccine en quelque sorte contre le myxome, mais, ajoutent les chercheurs, à la condition formelle que la tumeur formée par le fibrome soit résorbée. Si la tumeur ne se résorbe pas, il n'y a pas d'immunité contre le myxome, et pour qu'il y ait vaccination il faut utiliser une souche de fibrome virulente. On sait en effet que l'emploi de virus atténué contre le fibrome ne donne absolument aucun résultat. Je me demande si l'on ne peut rapprocher cette notion des notions anciennes connues de tous les anatomo-pathologistes, particulièrement de Péron, à savoir que toute greffe néoplasique pratiquée sur une espèce animale, et qui se résorbe, empêche ensuite une nouvelle greffe par la même tumeur, en un point déterminé et sensible. Je me demande donc s'il y a là vraiment une immunité au sens immunologique du terme, ou simplement une résorption tumorale qui empêche ultérieurement le lapin de contracter le myxome.

M. ROBIN. — A-t-on une hypothèse sur l'origine de l'épidémie observée dans la région de Rambouillet? Il me semble qu'il y a une lacune dans la suite des faits; elle a été observée d'abord à Montevideo sur le lapin domestique et brusquement elle apparaît dans la région de Rambouillet. A-t-on des idées sur cette transmission à grande distance?

M. JACOTOT. — En effet, il y a une lacune dans la suite des événements. C'est en 1898 que SANARELLI a fait la première observation. Une autre a été faite dix ans plus tard au Brésil, puis d'autres en Amérique du Nord. La maladie a été considérée d'abord comme une maladie du lapin domestique; en réalité, et comme l'a souligné M. DRIEUX c'est une maladie des lapins domestiques et sauvages, issus du lapin de garenne d'Europe, c'est-à-dire qui appartiennent au genre *Oryctolagus*. Cependant, en Amérique du Nord des expérimentateurs ont constaté que des lapins sauvages du genre *Sylvilagus* offraient une certaine réceptivité au myxome; et ARAGO déclarait, en 1942, qu'un lapin sauvage du Brésil, variété de *Sylvilagus* était le réservoir du virus. Voilà tout ce que l'on savait de la maladie naturelle et de sa transmission dans la nature.

Or, subitement, il y a quelques mois, un important foyer est apparu à Rambouillet. Etablir l'enchaînement est très difficile. Nous écrivons dans la note que je vous présente : « Sur l'origine du foyer, toutes les hypothèses sont permises, depuis l'éclosion spontanée « *de novo* » qu'en « d'autres domaines des maladies infectieuses certains ont invoquée déjà « (je pensais, notamment, au cas marocain de maladie d'Aujeszky de « M. REMLINGER) jusqu'à l'imprudence d'un propriétaire, désireux de mettre « fin à la pullulation des lapins sur ses terres, etc. » Entre ces deux hypothèses on en imagine plusieurs; on peut penser par exemple que, depuis la libération, plus ou moins récemment, le virus a été importé d'Amérique par des lapins ou simplement par des insectes piqueurs qui se seraient infectés là-bas et auraient transmis la maladie à des lapins de France, celle-ci restant torpide pendant quelques mois ou quelques années, puis explosant à la faveur de circonstances particulières. Quoi qu'il en soit, l'éclosion de ce foyer a été quelque chose de tout à fait inattendu.

Je me permets d'insister sur l'intérêt de la question posée par M. DRIEUX relativement à la nature exacte des tumeurs ou des lésions tumorales déterminées par l'ultra-virus en cause. Les anatomo-pathologistes anglo-saxons considèrent qu'il s'agit bien de myxome, mais, comme M. DRIEUX, je ne crois

pas que le problème ait été parfaitement élucidé. Ce qui est certain c'est que ce virus est très particulier; il est à double vocation; c'est un virus qui frappe le système réticulo-endothélial mais qui n'est pas sans action sur les épithéliums; et d'autre part, c'est un virus qui détermine des phénomènes inflammatoires et une septicémie (il se retrouve partout dans l'organisme, dans le sang comme ailleurs), mais qui, en même temps suscite la formation de véritables néoplasmes ou de pseudo-néoplasmes.
