

NOTE

**UTILISATION DE LA CYCLOPHOSPHAMIDE
COMME SUBSTANCE DÉPILATOIRE
POUR LA RÉCOLTE DES POILS DU LAPIN ANGORA**

J. ROUGEOT et R.-G. THÉBAULT

*Station centrale de Physiologie animale,
Centre national de Recherches zootechniques, 78 - Jouy-en-Josas
Institut national de la Recherche agronomique*

RÉSUMÉ

Nous avons montré que la cyclophosphamide pouvait être utilisée pour faciliter la récolte des poils du Lapin Angora si on l'administrerait oralement, les autres modes d'administration, par injection intraveineuse ou sous-cutanée, s'étant révélés toxiques aux doses nécessaires à l'épilation. Ainsi, en faisant ingérer en une seule fois des doses comprises entre 60 et 80 mg/kg de poids vif, c'est-à-dire respectivement 3,5 et 2,5 fois inférieures à la dose mortelle, on peut épiler 5 à 6 jours après le traitement un Lapin Angora en 7 à 12 minutes, au lieu de 35 à 50 ordinairement, à condition, toutefois, que l'ingestion se fasse en moins de 24 heures. Si l'on considère que les récoltes se répètent tous les 100 jours environ, on voit que le gain de temps réalisé est appréciable, même si l'on tient compte du traitement le plus long, celui effectué par ingestion forcée, qui dure 1 à 2 minutes. Aucun trouble de toxicité autre que la chute des poils, ne s'est manifesté chez les 28 Lapins traités à ces doses et la repousse de la toison s'est effectuée dans les délais normaux, sans modification de sa structure. Il reste cependant à résoudre les problèmes que posent la répétition du traitement, l'absorption de la cyclophosphamide sur la reproduction et sa rétention dans les tissus susceptibles d'être consommés.

I. — INTRODUCTION

Parmi les corps utilisés dans la chimiothérapie des tumeurs cancéreuses, la cyclophosphamide se distingue par des propriétés dépilatoires particulièrement prononcées. Mais cette action n'a lieu que lorsque les follicules pileux sont en activité, car la cyclophosphamide agit en bloquant la prolifération des cellules du bulbe pileux. C'est pourquoi HOMAN *et al.* (1969) étudièrent son

action sur des animaux dont les poils poussent de façon permanente ou, du moins, pendant une assez longue période : Caniche, Cobaye à poils longs, Lapin Angora, Mouton. Or, parmi ces espèces, seul le Mouton semble pouvoir supporter les doses de cyclophosphamide susceptibles de produire la chute complète des poils sans manifester aucun autre trouble dû à la toxicité de la drogue.

Cette observation présentait un grand intérêt pour la récolte des poils textiles par épilation, car toutes les substances administrées jusqu'à présent s'étaient révélées trop toxiques, notamment la plus employée d'entre elles, l'acétate de thallium (LJUN, 1938).

Effectivement, DOLNICK *et al.*, montrèrent dès 1969 qu'on pouvait envisager d'utiliser la cyclophosphamide pour récolter la laine des Moutons en leur administrant oralement, en une seule fois, des doses de 10 à 30 mg/kg de poids vif et très inférieures à la dose mortelle, puisque celle-ci se situe à 90 mg/kg. Cependant dans les conditions actuelles, cette méthode de récolte de la laine ne présente d'intérêt que pour les éleveurs de petits troupeaux ayant des difficultés à se procurer un tondeur ou pas assez habiles pour entreprendre la tonte eux-mêmes. En effet, les manipulations — traitement à la cyclophosphamide, pesée, épilation — sont plus longues que la tonte effectuée par un professionnel ; en outre, si l'on ne veut pas dénuder complètement le Mouton, il faut ajuster avec précision la dose de cyclophosphamide au poids de l'animal afin d'obtenir une simple constriction de la laine permettant d'arracher la toison au bout de 2 ou 3 semaines de pousse après le traitement ; enfin, il faut prendre des précautions pour que, lors de cette période d'attente, le Mouton ne se laisse pas arracher accidentellement la laine. En fait, le seul élément vraiment positif de cette méthode par rapport à la tonte est l'absence de fausses coupes.

Par contre, le traitement à la cyclophosphamide ne pourrait présenter que des avantages pour la récolte du poil de Lapin Angora.

En effet, en France du moins, on a l'habitude de récolter le poil de cet animal par épilation. Par rapport à la tonte, cette méthode offre l'avantage d'obtenir des poils de meilleure qualité, car la repousse du poil, qui se fait en synchronisme sur tout le corps, après épilation, donne une toison plus homogène et parce qu'il ne se produit pas de fausses coupes qui déprécient d'environ 15 p. 100 la valeur de la récolte par leur présence. Mais cette méthode de récolte est un travail long et pénible et une opération douloureuse pour les animaux, qui parfois meurent à la suite du choc qu'elle provoque. La raison en est qu'on ne peut épiler le Lapin Angora qu'au début de la maturité de la toison, juste avant la chute spontanée des poils. En effet, à ce moment-là, il n'y a qu'une partie seulement des follicules pileux qui ont atteint le stade de repos, avec leurs poils enracinés peu profondément et pouvant, par conséquent se laisser arracher facilement, sans causer de lésion. Or, comme ces follicules pileux, parvenus les premiers au stade de repos ne tardent pas à reprendre leur activité en produisant un nouveau poil et en laissant tomber l'ancien dans la toison, qui se feutre et devient inutilisable, on est bien obligé d'épiler avant cette chute, alors qu'il reste, suivant les animaux et les régions du corps, 50 à 90 p. 100 de follicules pileux encore en activité et profondément enfoncés dans le derme. C'est ce qui explique que l'épilation, bien que rendue possible par la présence d'un certain nombre de follicules pileux en repos, soit une opération laborieuse qui demande 35 à 50 minutes par animal à une personne entraînée.

On conçoit donc tout l'intérêt que présenterait l'utilisation de la cyclophosphamide pour la récolte du poil du Lapin Angora, si l'on parvenait à la lui administrer sans lui causer d'effet toxique, intérêt d'autant plus justifié qu'on ne trouve pas chez cette espèce les inconvénients rencontrés chez le Mouton, l'élevage se faisant exclusivement en clapiers individuels, qui ôtent tout souci de protection contre les intempéries et les radiations solaires et toute crainte de perte de poils par arrachage accidentel.

Nous avons donc repris les expériences de HOMAN *et al.*, sur l'action dépilatoire de la cyclophosphamide chez le Lapin Angora, mais en administrant cette drogue par d'autres voies que l'injection intraveineuse, dans l'hypothèse que cette façon de procéder, par ailleurs peu commode pour les éleveurs, était en grande partie responsable des troubles que ces auteurs avaient constatés.

II. — MATÉRIEL ET MÉTHODES

2. 1. Nous avons administré des doses uniques de cyclophosphamide brute (Asta Werke) comprises entre 30 et 300 mg/kg de poids vif à 70 Lapins Angora qui avaient été épilés 92 jours auparavant (tabl. 1). Parmi ceux-ci, un premier lot de 24 Lapins fut traité par injection sous-cutanée, et un deuxième lot de 46 Lapins par voie orale, soit en ajoutant la cyclophosphamide à l'eau de boisson (18 Lapins) soit en l'introduisant de force dans la bouche des animaux (28 Lapins) à l'aide d'une seringue munie d'un gros embout (THÉBAULT, ROUGEOT, MORET, 1969). Lorsque la dose adéquate de cyclophosphamide fut déterminée et la technique d'administration mise au point, 10 Lapins supplémentaires furent traités à raison de 70 mg/kg de cyclophosphamide par ingestion forcée, afin de comparer les variations de leur poids par rapport à celles de 10 Lapins témoins (tabl. 2).

2. 2. Nous avons pris comme critères d'action de la cyclophosphamide sur la chute de la toison, le fait que les poils s'arrachaient aisément même sur les régions du corps que l'on n'épile ordinairement que très difficilement comme la gorge, les pattes et la queue, et le fait que les racines des poils arrachés n'étaient pas collées ensemble comme elles le sont après un épilage normal, mais séparées comme dans une mèche tondue. L'examen microscopique de la racine des poils montre bien en effet que, dans ces conditions, celle-ci a subi soit un arrêt complet de la croissance après un affinement progressif, soit une rupture à l'épilation sur une constriction assez prononcée.

III. — RÉSULTATS

3. 1. En se référant au tableau 1, on constate :

TABLEAU I

Action de divers modes d'administration de la cyclophosphamide, selon différentes doses, sur la rupture des poils dans les follicules pileux

| Modes d'administration | | Doses (mg/kg) | Nombre de Lapins traités | Cas où les poils ont été rompus | Morts |
|--------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|---------------------------------|-------|
| Injections sous cutanées | | 30 | 3 | 0 | |
| | | 50 | 1 | 0 | |
| | | 60 | 4 | 1 | |
| | | 70 | 5 | 2 | |
| | | 80 | 5 | 3 | |
| | | 90 | 6 | 6 | |
| Voie orale | dans l'eau de boisson | 30 | 2 | 0 | |
| | | 40 | 2 | 1 | |
| | | 50 | 3 | 3 | |
| | | 60 | 3 | 1 * | |
| | | 80 | 5 | 3 * | |
| | | 90 | 3 | 2 * | |
| | à la seringue | 30 | 2 | 0 | |
| | | 40 | 1 | 0 | |
| | | 60 | 6 | 6 | |
| | | 80 | 6 | 6 | |
| | | 100 | 6 | 6 | |
| | | 140 | 2 | 2 | |
| | 200 | 3 | 3 | 2 | |
| | 300 | 2 | 2 | 2 | |

* A ces trois doses, les Lapins qui ont présenté une forte résistance à l'épilation sont ceux qui ont mis plus de 48 heures pour absorber la totalité de la dose de cyclophosphamide.

3. 1. 1. En injection sous-cutanée, on n'obtient une rupture régulière des poils chez tous les Lapins, qu'à partir de la dose de 90 mg/kg de cyclophosphamide, dose qui est déjà mortelle, puisque 2 Lapins sur 6 ainsi traités sont morts. Les poils se sont bien épilés le jour même de leur décès pour les 2 Lapins qui sont morts, soit 3 jours après le traitement, et 7 jours après le traitement, pour les Lapins qui ont survécu. Ces résultats décevants et la difficulté d'effectuer des injections sous-cutanées avec une substance peu soluble (10 p. 100 à 35°C) nous ont conduit à abandonner rapidement cette méthode d'administration.

3. 1. 2. Absorbée dans l'eau de boisson, la cyclophosphamide produit régulièrement une rupture de toutes les racines des poils à partir de la dose de 60 mg/kg chez tous les Lapins, à condition toutefois que la totalité de la drogue soit absorbée en moins de 24 heures. En effet, les 5 Lapins qui n'ont pu être épilés que très difficilement en raison du maintien de l'activité des follicules pileux, comme le prouvaient les racines des poils collées ensemble, avaient tous mis plus de 48 heures à absorber leur boisson à cause, sans doute, du mauvais goût de celle-ci. Par contre, les autres Lapins qui avaient mis moins de 24 heures à absorber leur boisson, se sont facilement laissés épiler en 7 à 12 minutes, 5 à 6 jours après le traitement.

Au point de vue toxicité, aucun décès ni même aucun autre trouble que la chute des poils, n'ont été constatés jusqu'à la dose de 90 mg/kg, dose à laquelle nous avons arrêté cette série d'expériences en raison de l'irrégularité des résultats devant la réticence de certains Lapins à boire spontanément la drogue.

3. 1. 3. En administration orale forcée par seringue, le traitement a été opéré avec des doses s'échelonnant entre 30 et 300 mg/kg. En dessous de 60 mg/kg on n'obtient aucun effet, tandis qu'avec cette dose et celles qui lui sont supérieures, on obtient toujours une rupture de tous les poils chez tous les Lapins, ce qui confirme les résultats précédents obtenus avec la cyclophosphamide ajoutée à l'eau de boisson. Les Lapins se sont tous épilés aisément en 7 à 12 minutes, avec un délai de 5 à 6 jours après le traitement par les doses de 60 à 80 mg/kg et un délai nettement plus bref de 3 à 4 jours après le traitement pour les doses supérieures.

Les effets de toxicité autres que la chute des poils apparaissent dès la dose de 100 mg/kg, 2 Lapins ayant eu des diarrhées passagères, l'un à 100 mg/kg, l'autre à 140 mg/kg. A partir de 200 mg/kg on atteint les doses mortelles avec 2 morts sur 3 à 200 mg/kg et 3 morts sur 3 à 300 mg/kg.

TABLEAU 2

*Variation du poids corporel des Lapins Angora
après traitement à la cyclophosphamide et épilation*

| Écarts en jours par rapport à la date d'épi- lation J0 | - 7 ⁽¹⁾ | J0 | + 3 | + 7 | + 14 |
|---|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Poids des 10 La- pins témoins ⁽²⁾ | 3,76 ± 0,08 ⁽³⁾ | 3,74 ± 0,08 | 3,68 ± 0,09 | 3,70 ± 0,09 | 3,76 ± 0,09 |
| Poids des 10 La- pins traités . . | 3,66 ± 0,13 | 3,63 ± 0,11 | 3,58 ± 0,10 | 3,61 ± 0,11 | 3,69 ± 0,11 |

⁽¹⁾ Jour du traitement.

⁽²⁾ Poids en kilogramme net, après déduction du poids des poils.

⁽³⁾ Écart-type de la moyenne.

Les écarts des moyennes des poids aux différentes dates par rapport aux moyennes des poids à J0 ne présentent pas de différence significative (test *t*).

3. 2. En se référant au tableau 2 on constate que si l'on fixe une dose de 70 mg/kg c'est-à-dire supérieure de 16,5 p. 100 à la dose minimale nécessaire à la rupture des racines des poils, on épèle facilement en 7 à 12 minutes les Lapins 5 à 6 jours après le traitement sans que l'on ait constaté de perte anormale de poids corporel par rapport aux témoins. Les variations de poids corporels sont faibles dans ces deux lots de Lapins et les écarts des moyennes des poids corporels aux différentes dates, par rapport à celle du jour de l'épilation (J_0) ne sont pas significatives. Ce maintien du poids des Lapins traités est en accord avec le fait que nous n'avons constaté aucune perte d'appétit, même temporaire, ni aucun autre trouble visible d'ordre digestif ou respiratoire.

3. 3. Au point de vue repousse des poils, il n'a été constaté aucune différence entre l'action d'une épilation ordinaire et celle effectuée après le traitement à la cyclophosphamide, à part le fait dans ce dernier cas que la peau reste lisse et blanche sans aucune trace d'irritation, le Lapin n'ayant d'ailleurs aucunement souffert de l'épilation : les poils font éruption à la surface de la peau 15 à 20 jours après la récolte, la totalité des follicules pileux entrant en activité en synchronisme, comme le montrèrent les examens histologiques ; il en résulte une toison parfaitement structurée avec la présence des trois catégories de poils habituelles, jarres droits, jarres en flamme et duvets dont les sommets sont régulièrement étagés selon trois niveaux dans la mèche.

IV. — DISCUSSION

Ainsi, la cyclophosphamide se révèle beaucoup moins toxique lorsqu'on l'administre oralement que lorsqu'on le fait par injection ; en effet, par injection, les doses minimales nécessaires à l'arrêt de l'activité des follicules pileux sont mortelles, que ce soit par voie intraveineuse comme l'ont fait HOMAN *et al.*, ou par voie sous-cutanée comme nous l'avons tenté nous-mêmes. Par contre, en utilisant la voie orale, et pourvu que le Lapin absorbe la drogue en moins de 24 heures, ce qui est réalisé de façon sûre avec la seringue, l'arrêt des follicules pileux est obtenu sans aucun autre trouble chez les 28 Lapins traités avec des doses comprises entre 60 et 80 mg/kg de poids vif : ces doses qui sont respectivement 3,5 fois et 2,5 fois moindres que la dose mortelle offrent une marge de sécurité assez large.

Les avantages que présentent pour l'élevage des Lapins Angora, l'épilation après administration de cyclophosphamide sont donc substantiels.

En effet, le Lapin est épilé sans effort en 7 à 12 minutes au lieu de 35 à 50 ordinairement ; le temps consacré au traitement est faible : celui-ci se fait en une seule fois et dure 1 à 2 minutes si l'on opère par ingestion forcée, quelques secondes si l'on verse la cyclophosphamide dans l'eau de boisson qu'il suffirait de rendre appétante par un excipient à mettre au point. Si l'on rappelle que la récolte se renouvelle tous les 100 jours environ, on voit que le gain de temps est très appréciable. Quant au Lapin, il ne souffre plus du tout de l'épilation, ce qui est un argument non négligeable en faveur de l'utilisation de la cyclophosphamide.

Il reste cependant trois points à éclaircir en ce qui concerne la toxicité de la cyclophosphamide avant que cette substance puisse être couramment utilisée par les éleveurs pour épiler leurs Lapins :

1° On ignore encore l'effet des traitements répétés, même s'ils sont espacés de 3 mois, aussi bien sur la santé de l'animal que sur la quantité et la qualité des poils produits ;

2° étant donné que la cyclophosphamide bloque la multiplication des cellules, des études s'imposent pour savoir si cette substance agit sur les fonctions de reproduction, que ce soit sur les cellules germinales ou le développement de l'embryon.

3° Il faut déterminer dans quelle mesure la cyclophosphamide est retenue dans les divers tissus et les rend impropres à la consommation.

Aussi, le bilan déjà très positif des expériences que nous venons d'exposer nous incite-t-il à résoudre le plus rapidement possible ces problèmes.

Reçu pour publication en mai 1970.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été accompli dans le cadre d'un contrat de recherches conclu avec le Syndicat national Angora-Qualité, à qui nous exprimons notre reconnaissance pour son soutien autant efficace qu'amical. Nous remercions également la firme allemande Asta-Werke qui nous a fourni gracieusement la cyclophosphamide.

SUMMARY

UTILIZATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE FOR HARVESTING ANGORA RABBIT WOOL, BY PLUCKING

The present study shows that oral administration of cyclophosphamide to Angora Rabbits may facilitate harvesting of their wool, whereas the doses necessary for plucking are toxic when given intravenously or subcutaneously. Thus, Rabbits receiving only a single dose of cyclophosphamide, ranging between 60 and 80 mg/kg live weight (i. e. 3,5 and 2,5 times lower respectively than the mortal dose) may be plucked 5 to 6 days after the treatment in 7 to 12 minutes instead of 35 to 50 minutes ; but the ingestion time must not exceed 24 hours. Taking into account that harvesting is repeated about every 100 days, the gain of time is appreciable, even in the case of the longest treatment consisting of forced ingestion during 1-2 minutes. In the 28 Rabbits treated with the above mentioned doses, we did not notice any toxic effect other than that of wool loss, and the fresh growth of fleece took place within the normal time without modification of the structure of the latter. However, further studies would be necessary to elucidate problems arising from the repetition of the treatment, the effect of cyclophosphamide absorption upon reproduction, and the retention of this substance in the tissues likely to be consumed.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- DOLNICK E. H., LINDHAL I. L., TERRILL C. E., REYNOLDS P. J., 1969. Cyclophosphamide as a chemical « defleecing » agent for sheep. *Nature*, **221**, 467-468.
- HOMAN E. R., ZENDZIAN R. P., BUSEY W. H., RALL D. P., 1969. Loss of hair in experimental animals induced by cyclophosphamide. *Nature*, **221**, 1058-1059.
- ILJIN N. A., 1938. Selective thallium in sheep. *Nature*, **141**, 162.
- THÉBAULT R. G., ROUGEOT J., MORET B., 1970. Administration de drogues par voie orale au Lapin : *Rec. Méd. vét. Alfort* **146**, 941-942.