

Description clinique, nécropsique et histologique de cas de Maladie Hémorragique Virale (VHD) à virus variant, survenus dans 60 élevages de lapins de chair (*Oryctolagus cuniculus*) vaccinés ou non vaccinés en France en 2010/2011.

S. BOUCHER¹, G. LE GALL-RECOLE², G. PLASSIART³, B. SRAKA¹

¹ LABOVET Conseil (Réseau Cristal) - ZAC de la Buzenière - BP 539 - 85505 Les Herbiers cedex, France
Correspondant : s.boucher@labovet.fr

² Anses – Laboratoire de Ploufragan/Plouzané – Zoopôle -Les Croix, BP 53, 22440 Ploufragan, France

³ LAPV57, 11 Avenue Leclerc de Hautecloucq BP 20317 57006 Metz Cedex 01, France

Résumé. Depuis la fin août 2010, de nombreux cas de VHD ont été décrits dans le nord et le nord-ouest de la France sur des cheptels vaccinés ou non vaccinés avec 3 souches vaccinales autorisées en France. Un virus variant de VHD a été caractérisé fin octobre 2010. Après avoir présenté la population d'étude (lapins de souche commerciale et lapins nains) et son statut vaccinal (85% des cheptels sont vaccinés), les auteurs retiennent 60 cas cliniques pour lesquels le virus variant a été mis en évidence par ELISA et/ou PCR dans un département où le virus variant a été séquencé. Ils décrivent l'aspect clinique de la maladie qui touche des troupeaux parfois très jeunes (9 jours). La maladie semble plus icterique que dans le cas des infections à virus classique. Le tableau nécropsique est décrit organe par organe et ne varie pas beaucoup de celui qu'on note dans les formes classiques. Enfin, les lésions histologiques du foie induites par ce nouveau variant sont semblables à celles de souches classiques, décrites en 1992. Ils suggèrent une mauvaise protection par les vaccins actuels contre la forme variante de la maladie.

Abstract: Clinical, necropsic and histological description of Viral Haemorrhagic Disease (VHD) caused by variant virus, occurring on 60 farms of vaccinated or non-vaccinated commercial rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in France in 2010/2011.

Since the end of August 2010, a large number of VHD cases have been reported in North-Western France in livestock populations either non-vaccinated or vaccinated with 3 vaccine strains authorised in France. A VHD variant virus was characterized at the end of October 2010. After presenting the study population (commercial strain rabbits and dwarf pet rabbits) and its vaccination status (85% of livestock populations were vaccinated), the authors selected 60 clinical cases for which the variant virus was detected by ELISA and/or PCR in a department in which the variant virus has been sequenced. They describe the clinical aspects of the disease, which affects occasionally very young herds (9 days). The disease appears more icteric than conventional viral infections. The necropsic presentation is described on a per organ basis and does not vary significantly from that observed with conventional forms. Finally, the histological liver lesions induced by this new variant are similar to those of the conventional strains, described in 1992. They suggest poor protection against the variant form of the disease by current vaccines.

Introduction

Fin août 2010, dans le Pas de Calais, un élevage de lapins de chair dont les femelles étaient vaccinées contre la VHD a subi un important épisode clinique de cette maladie entraînant plus de 25 % de mortalité du cheptel reproducteur et une forte mortalité des lapereaux non vaccinés. Depuis cette date, de nombreux cas de cette maladie ont été décrits dans le nord et le nord-ouest de la France. Les analyses moléculaires réalisées fin octobre à l'Anses ont permis de caractériser un nouveau variant de VHD. De même, l'analyse a posteriori d'un cas de mortalité en élevage a permis de détecter ce variant en Ille-et-Vilaine au printemps 2010 (Boucher et col. 2011). Cent cinq cas ont été répertoriés mi mai 2011 par les services d'autopsie et de sérologie du laboratoire Labovet Analyses (85 Vendée). Les cas surviennent sur des cheptels non vaccinés mais également – chose quasi inconnue jusqu'à lors – sur des cheptels vaccinés avec l'une des trois souches commerciales

de vaccins habituellement utilisées en France. Parallèlement dans les mêmes régions, l'ONCFS (Office National de la Chasse) et le réseau SAGIR (Lamarque *et al.*, 2000) décrivent des cas de mortalités anormales chez le lapin de garenne. Beaucoup d'entre eux sont attribués à une hépatite virale (Maes, 2010).

1. Matériel et méthodes

1.1 Description des animaux

Les lapins pris en compte pour l'étude sont ceux qui sont arrivés au laboratoire LABOVET ANALYSES entre les mois d'août 2010 et mars 2011 provenant de 60 élevages professionnels. Il s'agit essentiellement d'animaux de souches commerciales Hy+, Hycole, Hyla ou de lapins nains de compagnie, minoritairement représentés, tous positifs après analyse ELISA et/ou PCR VHD. Ils sont issus de départements pour lesquels le séquençage du virus a pu être effectué. Les âges vont de 9 jours à 2 ans. Les

éleveurs sont en général adhérents d'un groupement de producteurs, quelques rares éleveurs sont indépendants.

La majorité des reproducteurs (85%) était vaccinée au moins une fois dans l'année qui précédait l'épisode clinique soit vers le sevrage (32 à 36 jours d'âge pour 15% des animaux vaccinés), soit vers 10 semaines (65% des animaux vaccinés) soit après la première Insémination Artificielle (IA) (5% des lapins vaccinés) avec l'une des souches vaccinales suivantes : AG88 (DERCUNIMIX® ou CUNICAL® 63,77% des cas), 3116AP (LAPINJECT® 18% des cas) ou LAPIMUNE® souche RHVD non spécifiée (9,76% des cas). Toutes ces souches vaccinales ont été isolées à la fin des années 80 ou au début des années 90 et sont très proches les unes des autres. La VHD est arrivée en effet en France en 1988 et elle a commencé à toucher les élevages professionnels en 1989 (Morisse, 1988 ; Boucher, 1989). Il n'est pas possible d'attribuer à une souche vaccinale donnée une efficacité supérieure ou inférieure à une autre suite à nos simples observations. Nous observons une différence de nombre de cas en fonction de la souche vaccinale utilisée, mais ce nombre est aussi corrélé au nombre de vaccins de chaque souche vaccinale vendus dans l'année.

1.2 Localisation géographique des animaux atteints

Une carte des départements où 105 cas ont été signalés cliniquement est dressée. Les départements où l'identification du virus variant a pu être réalisée sont signalés en foncé.

Tableau 1 : départements où un cas au moins de VHD a été indiqué (bleu foncé : variant identifié)



1.3. Analyses de laboratoire

Lors de suspicion clinique, pour chaque département, les analyses ont été réalisées avec une méthode ELISA sandwich antigénique mettant en évidence un calicivirus agent de la VHD (Le Gall-Reculé, 1999). Secondairement, pour au moins un cas dans chaque département parmi les 60 élevages retenus ce virus a été séquencé afin de déterminer son appartenance ou non au génotype variant (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011).

2. Résultats

2.1 Description clinique de la maladie

Cliniquement, les lésions observées sont celles de la VHD, avec cependant des cas de lésions plus ictériques proches de ce que l'on observe avec la calicivirose du lièvre (EBHS). Ainsi, des carcasses montrent un ictère flamboyant caractérisé par des séreuses et des organes très jaunes, ainsi qu'une urine jaune fluorescent. Sur 10% des lapins environ on note une épistaxis.

La maladie atteint aussi un plus grand nombre de lapereaux plus jeunes que ceux qui sont contaminés par les virus VHD classiques (vers 6 à 8 semaines) (Ruvoën-Clouet, 1995, Boucher et Nouaille, 2002 ; Boucher, 2010). Ainsi, même si quelques exceptions sont connues avec le virus classique (notamment avec un cas sur des lapereaux de 26 jours en 2003, (Boucher et Nouaille, 2002), nous avons décrit récemment un cas de contamination avec le nouveau variant (avec clinique, mortalité et lésions caractéristiques) sur des lapereaux de 9 jours d'âge.

Lors de la mort, comme pour la VHD à virus classique, le lapin bondit et crie comme il le fait lors d'accident vasculaire ou cardiaque. Les troupeaux vaccinés comptent moins de morts (20% maximum) que les cheptels non vaccinés (jusqu'à 99% dans un des cas). On note aussi des cas de lapins très fatigués, sub-ictériques, et qui ne meurent pas. Certaines lapines adultes avortent sans pour autant mourir. Contrairement à ce que nous observions avec le virus classique, cette forme d'hépatite virale due au virus variant semble pouvoir prendre une forme moins aiguë et avec parfois des mortalités plus tardives.

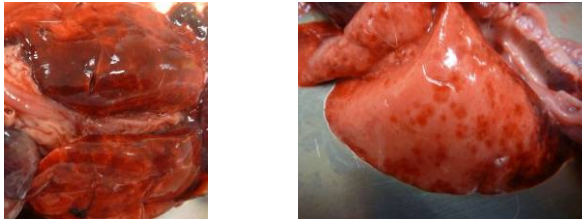
2.2 Description lésionnelle de la maladie

Dans cette hépatite virale, le virus est à l'origine de la destruction des cellules hépatiques et par conséquent d'une insuffisance hépatique. Celle-ci se traduit par un déficit du métabolisme de la bilirubine qui s'accumule rapidement et précocement dans les tissus d'où l'apparition d'ictère. Celui-ci s'apprécie nettement au niveau des muqueuses.

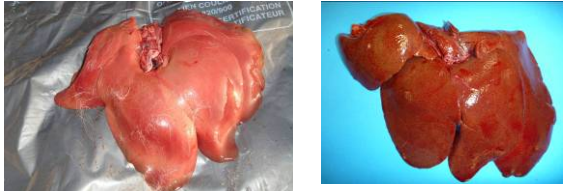


Les facteurs de coagulation sont également produits en moindre quantité et rapidement consommés (la nécrose hépatique libère des facteurs qui activent la coagulation). Il s'installe une CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée) ou coagulopathie de consommation à l'origine d'un déficit de coagulation qui se traduit par l'apparition d'hémorragies. Le sang coagule lentement et se retrouve souvent dans la trachée.

Les poumons présentent de nombreuses pétéchies suffusions confluentes.



Le foie est hypertrophié, décoloré, jaunâtre.



On note une splénomégalie importante.



Les reins sont très congestifs, parfois hémorragiques



Le thymus est hypertrophié et parsemé de pétéchies.



La graisse devient souvent jaunâtre.



2.3 Description histologique de la maladie

Les examens histologiques ne montrent pas de différence par rapport aux observations faites lors de reproductions expérimentales de VHD en 1992 (Plassiart *et al*, 1992). Le foie est remanié par des foyers de nécrose disséminés de petite taille. On remarque aussi des microthrombi intracapillaires en nombre variable.

2.4. Analyses moléculaires

Soixante prélèvements ont été analysés et trouvés positifs par ELISA VHD. Pour chaque département, un ou plusieurs prélèvements ont été envoyés à l'Unité virologie, immunologie, parasitologie aviaires et cuniques de l'Anses de Ploufragan pour séquençage. Dans tous les cas retenus pour l'étude, le virus VHD variant a été caractérisé. Ce virus est proche mais très différent des virus VHD classiques ou même du variant antigénique découvert en 1999 en France et qui circule toujours. L'identité nucléotidique n'est que de 85,7%, ce qui permet de proposer que le virus découvert constitue un nouveau variant du virus VHD. Des analyses phylogéniques montrent que le variant forme à lui seul un nouveau groupe génétique assez distant des calicivirus connus chez le lapin qu'ils soient pathogènes ou non (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011).

Tableau 2 : départements français touchés par la VHD en 2010/2011.

Départements où la clinique permet la suspicion mais non retenus pour l'étude car virus non séquencé	ELISA ou test PCR positif	Séquençage virus variant positif
08 02 51 77 28 53	+	Non réalisé
72 69 67 68 88		
Départements retenus dans l'étude où la clinique permet la suspicion et où le séquençage est positif	ELISA ou test PCR positif	Séquençage virus variant positif
29, 22, 56, 35, 44, 49, 37, 79, 85, 86, 50, 14, 62, 59, 51, 74.	+	+

3. Discussion

La maladie ayant pour origine un virus de la VHD variant isolé en 2010 en France est cliniquement semblable à la maladie hémorragique virale du lapin habituellement observée. On note toutefois un caractère ictérique souvent plus marqué et une atteinte possible de lapereaux non sevrés, encore au nid.

Les lapins vaccinés avec les vaccins dont nous disposons actuellement en France semblent mal protégés contre cette nouvelle forme de la maladie. Alors que les vaccins protègent très bien les populations contre le virus de la VHD classique. On note jusqu'à 20% de lapins vaccinés morts lors d'épisode clinique dû au nouveau variant.

Il serait donc sans doute utile de rajouter dans les vaccins actuels la valence du virus VHD variant 2010 afin de les rendre plus fonctionnels.

Conclusion

Notre étude décrit les aspects cliniques, lésionnels et histologiques de cas de VHD dus au virus variant découvert en France en 2010. La maladie n'est pas fondamentalement très différente de sa forme classique mais elle touche des lapereaux plus jeunes que d'habitude, prend une forme moins aiguë et plus ictérique et répond mal aux vaccins ayant une AMM en France en 2010.

Références

- BOUCHER S. 1989. La VHD ou maladie hémorragique virale du lapin. *Cuniculture* n°89, 16 (5), septembre/octobre 242-246.
- BOUCHER S. 2010. Maladie virale hémorragique compliquée d'une pasteurellose. *Le Point Vétérinaire* Mars N° 303p.
- BOUCHER S., LE GALL-RECULE G., PLASSIART G. 2011. maladie hémorragique virale du lapin : un nouveau variant du virus de la VHD est mis en évidence en France. *La Semaine Vétérinaire* N° 1437, fév. P 40-41.
- BOUCHER S., NOUAILLE L., 2002. Manuel pratique des maladies des lapins. *France Agricole* 2^e éd. p 104 - 109.
- LAMARQUE, F., HATIER, C., ARTOIS, M., BERNY, P., DIEDLER, C. 2000. Le réseau SAGIR, réseau national de suivi sanitaire de la faune sauvage française. *Epidémiologie et Santé Animale* 37, 21-30
- LE GALL-RECULE G. 1999. Détection du virus responsable de la maladie hémorragique virale du lapin par ELISA. Révision du 3 février 1999, pp 4.
- LE GALL-RECULE G., BOUCHER S., LE NORMAND B., PLASSIART G., PORTEJOIE Y., DECORS A., BERTAGNOLI S., GUERIN JL., MARCHANDEAU S., 2011. Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. *Veterinary Record* Feb.5, p 137, 138.
- MAES S. 2010. Le point sur les épidémies de VHD et d'EBHS de l'automne 2010. <http://www.oncfs.gouv.fr/IMG/> consulté le 18 mai 2011.
- MORISSE JP. 1988. Le syndrome « septicémique hémorragique » chez le lapin : premières observations en France. *Le Point Vétérinaire*. 20(117):79-83.
- PLASSIART, G., GUELFY, J-F., GANIERE J-P., WANG, B., ANDRE-FONTAINE, G. & WYERS, M. 1992. Hematological parameters and visceral lesions relationships in rabbit viral hemorrhagic disease. *Journal of Veterinary Medicine Series B* 39, 443-453
- RUVOËN-CLOUET N. 1995. Le virus de la maladie hémorragique du lapin : étude du récepteur érythrocytaire et des caractéristiques antigéniques appliquées au diagnostic séroépidémiologique. Thèse de doctorat de l'Université de Nantes spécialité virologie.