

CONNAISSANCES ET ACTUALITÉS SUR LA MALADIE HÉMORRAGIQUE VIRALE DU LAPIN

Le Gall-Reculé Ghislaine¹, Boucher Samuel²

¹ ANSES, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Unité VIPAC, BP 53, 22440 Ploufragan, France

² LABOVET Conseil (Réseau Cristal), ZAC de la Buzenière, BP 539, 85505 Les Herbiers cedex, France

Correspondant : Ghislaine.legall-recule@anses.fr

Résumé – La maladie hémorragique virale du lapin (RHD pour "Rabbit Hemorrhagic Disease") est une maladie infectieuse qui affecte les lapins domestiques et sauvages de l'espèce *Oryctolagus cuniculus*. L'agent étiologique, le RHDV, est un calicivirus du genre *Lagovirus*. Quand elle est apparue dans les années 80 en Europe, la RHD a été responsable de fortes mortalités de lapins induisant d'importantes pertes économiques pour l'industrie du lapin et un impact écologique majeure au niveau de la faune sauvage. L'impact de la RHD dans les élevages a été contrôlé par des mesures sanitaires et la vaccination jusqu'à l'émergence d'un nouveau génotype de virus, le RHDV2. Cette synthèse présente les connaissances disponibles sur la RHD et le RHDV2 avec une attention particulière sur les données récentes obtenues sur le RHDV2.

Abstract – Knowledge and news on the Rabbit hemorrhagic disease. The Rabbit hemorrhagic disease (RHD) is an infectious disease of domestic and wild European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). The etiological agent, the RHDV, is a calicivirus of the genus *Lagovirus*. When appeared in the 80's in Europe, RHD caused high mortalities in rabbits and induced important economic lost on rabbit industry and a major ecological impact in wildlife. Impact of RHD in industrial farms was controlled by sanitary measures and vaccination until the emergence of a new genotype, named RHDV2. This revue presents the knowledge available on RHD and RHDV2 with a particular attention on the recent data obtained on RHDV2.

Introduction

La maladie hémorragique virale du lapin (RHD pour "Rabbit Hemorrhagic Disease", initialement appelée VHD pour « Viral Hemorrhagic Disease ») est une maladie hautement infectieuse et souvent fatale qui affecte les lapins d'élevage (de chair et de fourrure), de compagnie et les lapins sauvages (lapins de garenne), de l'espèce *Oryctolagus cuniculus*. La rapidité de l'évolution de la maladie, sa contagiosité et son taux de mortalité très élevé dans les populations indemnes (60 à 100% des lapins atteints meurent 48 à 72 heures après l'infection) ont justifié l'inscription de la RHD dans la liste des maladies animales notifiables à l'Office International des Epizooties.

Elle a été décrite pour la première fois en République populaire de Chine en 1984, apparemment chez des lapins Angora importés d'Allemagne (Liu *et al.*, 1989), puis a diffusée dans les élevages de tout le pays et en Corée, suite à l'importation de lapins chinois. La RHD a été détectée dès 1986 en Europe, en Italie, et le premier cas a été répertorié en France en juillet 1988 sur des lapins domestiques du département de la Haute Saône (Morisse *et al.*, 1991), avant de diffuser rapidement dans les élevages et la faune sauvage de l'ensemble du territoire français. Des cas de RHD ont été décrits peu de temps après dans des élevages de lapins de chair sur le continent

africain, en Arabie Saoudite ainsi que sur le continent américain, souvent suite à l'importation de lapin de pays contaminés, ces pays n'abritant pas de populations sauvages de lapins de l'espèce *Oryctolagus cuniculus*. Elle a par ailleurs été rapportée dans les populations de lapins sauvages en Australie en 1995 et en Nouvelle Zélande en 1997, suite cette fois-ci à son introduction volontaire comme agent de lutte biologique pour contrôler le nombre de lapins sauvages considérés comme des nuisibles majeurs pour la faune et la flore endémiques et l'agriculture (synthèses dans Abrantes *et al.*, 2012 et Le Gall-Reculé, 2003). La rapide diffusion géographique a été facilitée par la très forte contagiosité du virus, sa persistance dans l'environnement et notamment dans la matière organique, et sa transmission efficace via un transport passif par des objets contaminés ou par l'intermédiaire de vecteurs (insectes, oiseaux, mammifère charognards, homme). La RHD est devenue endémique dans les régions de distribution naturelle du lapin de garenne, en Europe et extrême nord de l'Afrique, ainsi qu'en Australie et Nouvelle Zélande suite à son introduction, mais des foyers sont régulièrement observés dans les élevages de lapins non vaccinés des autres pays.

L'émergence de la RHD a été responsable d'importantes pertes économiques dans les élevages industriels de lapins de chair ou de lapins producteurs de fourrure chinois et européens. Ainsi, 140 millions de lapins domestiques sont morts en Chine en 1984 et plus de 90 millions de lapins en Italie au cours des deux années qui ont suivi son arrivée. Elle a également eu un impact écologique majeur dans les pays, dont la France, où les intérêts cynégétiques et l'équilibre de la faune sauvage se sont trouvés affectés du fait des fortes mortalités engendrées dans les populations de lapins de garenne (Marchandeau *et al.*, 2000). De même, et notamment en Péninsule ibérique, des espèces protégées prédatrices tels le lynx pardelle ou ibérique (*Lynx pardinus*), l'aigle ibérique (*Aquila adalberti*), et dans une moindre mesure, l'aigle de Bonelli (*Hieraetus fasciatus*), ont connu un déclin drastique (Delibes-Mateos *et al.*, 2008), le lapin constituant une espèce clef des écosystèmes d'Europe occidentale.

L'agent étiologique, le « Rabbit Hemorrhagic Disease virus » ou RHDV, est un virus non enveloppé à ARN positif simple-brin de la famille des *Caliciviridae*, genre *Lagovirus*. Ce genre comprend un second calicivirus pathogène distinct, le virus du Syndrome du lièvre brun européen ou EBHS pour "European brown hare syndrome" qui infecte trois espèces de lièvres (le lièvre d'Europe *Lepus europaeus*, le lièvre variable *L. timidus* et le lièvre corse *L. corsicanus*). Jusqu'en 2010, un seul sérotype était connu, incluant un variant antigénique possédant le même niveau de pathogénicité que le RHDV mis en évidence simultanément en Italie et en Allemagne à la fin des années 90. Compte tenu des différences génétiques et antigéniques qu'il présente avec les autres souches de RHDV, ce variant est considéré comme un sous-type distinct de RHDV et a été nommé "RHDVa" (Capucci *et al.*, 1998). Il a été rapidement caractérisé et est toujours présent dans d'autres pays d'Europe et hors de l'Europe (Afrique, Amérique et surtout en Asie d'où il pourrait avoir émergé) mais presque exclusivement en élevage. En Asie, il a remplacé les souches d'origine. Par contre, depuis sa mise en évidence en 1999 en France métropolitaine dans la faune sauvage, il a été très peu détecté y compris en élevage (Le Gall-Reculé, 2003 ; Le Gall-Reculé G., comm. pers). Il en est de même en Péninsule ibérique. Les lapins vaccinés contre la RHD sont protégés vis-à-vis d'une infection par le RHDVa. Par ailleurs, différentes souches de lagovirus de lapin non-pathogènes ou faiblement pathogènes, proches du RHDV mais relativement distantes (entre 15 et 20% de divergence nucléotidique au niveau du gène codant la protéine de capsid) ont été caractérisées, soulignant l'existence d'une grande diversité génétique parmi les lagovirus du lapin. Le premier virus non-pathogène, dénommé RCV pour "Rabbit Calicivirus", a été identifié dans l'intestin grêle de lapins domestiques sains en Italie en 1996 (Capucci *et al.*, 1996). Par la suite, différents virus non-

pathogènes formant des génotypes distincts ont été caractérisés en Europe (Forrester *et al.*, 2007 ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2011b) et en Australie (Strive *et al.*, 2009) chez des lapins domestiques et/ou sauvages. Un potentiel virus faiblement pathogène, nommé MRCV pour « Michigan rabbit calicivirus », a été identifié aux USA sur des lapins domestiques morts montrant des signes cliniques de RHD (Bergin *et al.*, 2010) mais sa pathogénicité reste à confirmer, les infections expérimentales ayant échoué à reproduire la maladie.

Jusqu'en 2010, les analyses phylogéniques ont révélé l'émergence progressive de groupes génétiques distincts de RHDV. A partir de l'été 2010, plusieurs cas cliniques de RHD ont été rapportés en élevage chez des lapins vaccinés vis-à-vis du RHDV dans le nord-ouest de la France (Boucher *et al.*, 2011) ainsi que dans la faune sauvage par le réseau de Surveillance épidémiologique de la faune sauvage SAGIR (réseau ONCFS/FNC/FDC) avec parfois un taux de mortalité significatif, résultant à la ré-émergence de la maladie dans les populations de lapins (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011a). L'agent étiologique correspond à un nouveau génotype de RHDV, nommé RHDV2, distinct du RHDV et du RHDVa. Il présente un profil antigénique unique, échappe partiellement à l'immunité dirigée contre les souches de RHDV, y compris les souches vaccinales, et touche plus fréquemment les lapereaux de 4 semaines d'âge (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013a). Il a diffusé en moins d'un an dans toute la France, et a été décrit dès 2012 dans d'autres pays européens puis hors de l'Europe, en Australie début 2014, en Afrique début 2015 et récemment au Canada (été 2016). Cette diffusion a été facilitée par ses caractéristiques biologiques (résistance dans l'environnement et mode de transmission) identiques au RHDV et la faible immunité des lapins vis-à-vis de ce nouveau génotype. Dans les pays à forte densité de lapins sauvages (France, Péninsule ibérique, Iles de Sardaigne, les archipels Canaries, des Açores et de Madère), le remplacement des virus classiques RHDV est presque total. En France, même s'ils représentent moins de 2% des virus caractérisés depuis 2012, des RHDV sont toujours détectés en élevage et dans la faune sauvage (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013b ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2015 ; Boucher *et al.*, 2016). L'origine du RHDV2 est inconnue à ce jour.

La RHD, qu'elle soit due au RHDV ou au RHDV2, reste une maladie d'importance économique majeure pour la production de viande de lapin dans le monde et une menace pour les populations de lapins de garenne et les écosystèmes naturels européens. En France, second pays européen producteur de viande de lapin en 2016, le contrôle de la maladie en élevage est notamment réalisé par la vaccination mais la RHD constitue toujours la première cause de mortalité du lapin de garenne et la première cause de mortalité d'origine virale, bien avant la myxomatose.

1. Le virus

Taxonomie

La reproduction expérimentale de la maladie et les études anatomo-pathologiques ont démontré la nature virale de l'affection et différents travaux de caractérisation moléculaire ont permis de classer définitivement le virus de la RHD (RHDV) au sein de la famille des *Caliciviridae* avec celui de l'EBHSV (synthèse dans Abrantes *et al.*, 2012). Ces deux maladies, bien que hôte spécifique, présentent de nombreuses similitudes au niveau épidémiologique, lésionnel et étiologique. Les calicivirus infectent une large gamme d'animaux incluant les humains, et causent une variété de signes cliniques selon les virus (gastro-entérite, lésions vésiculeuses, coryza, pneumonie, hépatite fuminante,...). L'acquisition des séquences complètes des génomes de nombreux calicivirus animaux et humains ont permis de définir plus précisément leurs organisations génomiques ainsi que leurs mécanismes de réplication. Grâce aux études phylogéniques réalisées à partir de ces données au cours des années 90, la classification des *Caliciviridae* a été dans un premier temps redéfinie en quatre genres et les virus de l'hépatite E ont été retirés. Depuis, le comité international de taxonomie des virus (ICTV) dans son 9^{ème} rapport de 2011 reconnaît cinq genres : les genres *Norovirus* et *Sapovirus* qui rassemblent les calicivirus humains, le genre *Lagovirus* qui rassemble les calicivirus des lagomorphes (lapin et lièvre), le genre *Vesivirus* qui rassemble les calicivirus de plusieurs autres espèces animales, et le genre *Nebovirus*, nouvellement reconnu, qui regroupe pour l'instant des virus entériques bovins avec comme espèce type la souche « Newbury-1 ». D'autres genres proposés n'ont pas encore été reconnus et plusieurs espèces de calicivirus ne sont pas classées.

Au sein du genre *Lagovirus*, aucune nomenclature officielle n'existe pour nommer les différents virus. Jusqu'à présent, le RHDV et l'EBHSV étaient considérés comme deux espèces virales distinctes principalement sur la base de la différence de leur espèce hôte (lapin et lièvre, respectivement). De même, le nom des maladies induites (RHD et EBHS) sont liés aux espèces hôtes. La capacité du RHDV2 à infecter les lapins ainsi que plusieurs espèces de lièvres (voir chapitre « Epidémiologie descriptive ») dans lesquels il cause une maladie similaire à l'EBHS, montre les limites de ces dénominations et a amené à reconsidérer la taxonomie des lagovirus et des maladies. Une nouvelle nomenclature basée sur des critères génétiques a été ainsi proposée en vue d'être soumise au ICTV (Le Pendu *et al.*, 2017).

Le génome viral

Le génome du RHDV consiste en un ARN simple brin de polarité positive d'une longueur totale de 7437 nucléotides. L'ARN est polyadénylé à son extrémité 3' et lié à son extrémité 5' de façon covalente à une

petite protéine de 10 à 15 kDa dénommée VPg, impliquée dans l'initiation de la traduction. En plus de l'ARN génomique, un ARN subgénomique polyadénylé de 2,2 kb lié lui aussi de façon covalente à une protéine VPg, a été mis en évidence. La séquence complète de cet ARN est identique au tiers 3'-terminal de l'ARN génomique. L'organisation génomique du RHDV se caractérise par la présence de deux cadres de lecture (ORF). L'ORF1 code une polyprotéine de 1344 acides aminés (NH₂-p16-p60-p41-p72-VP60-COOH) à partir de laquelle sont générées, grâce à un mécanisme de clivage protéolytique dans lequel intervient la protéase virale du RHDV, deux protéines structurales (la VPg et la VP60) et les six protéines non structurales (dont une hélicase, une protéase et une ARN polymérase ARN dépendante). La protéine VP60 est aussi produite directement après traduction de l'ARN subgénomique, ce qui représente d'ailleurs la source majeure de production de cette protéine. L'ORF2, d'une longueur de 351 nucléotides, est situé à l'extrémité 3' terminale des ARN génomique et subgénomique et code une protéine structurale mineure (VP10) présente dans les virions matures (synthèses dans Abrantes *et al.*, 2012 et Le Gall-Reculé, 2003).

Caractéristiques morphologiques, biologiques et physico-chimiques

Le RHDV, comme tous les calicivirus, est un virus de petite taille d'environ 35 nm, non enveloppé et présentant une structure icosaédrique. Les virions présentent à leur surface des dépressions en forme de "calice", d'où le nom de calicivirus. La capsid est formée par l'assemblage de 180 copies d'une protéine structurale unique de 60 kDa (VP60). L'analyse structurale par cryo-microscopie a permis de montrer que le nombre de triangulation est égal à 3 et que la particule virale est constituée par 90 dimères de la protéine de capsid (Thouvenin *et al.*, 1997). La protéine de capsid est constituée de trois domaines selon sa configuration tridimensionnelle : le « N-terminal arm » (« NTA », le bras en position N-terminal) et le domaine « S » (« Shell », coquille) correspondent aux 230 premiers acides aminés et constituent la charpente interne de la capsid, tandis que le domaine « P » (« Protruding », qui fait protrusion) correspond aux autres acides aminés exposés à la surface du virion. Le domaine P est lui-même divisé en deux sous-domaines, P1 et P2, le second étant le plus exposé à la surface de la capsid. Cette partie de la protéine est soumise à la pression immunologique de l'hôte et présente la plus grande variabilité génétique et antigénique. Des sites potentiellement impliqués dans l'interaction virus-hôte (dont des sites d'attachement aux récepteurs cellulaires) ont été mis en évidence (Wang *et al.*, 2013).

Le virus possède à sa surface des hémagglutinines capables d'agglutiner les érythrocytes humains quel

que soit leur groupe mais surtout ceux de type "O" et "A", et avec des titres beaucoup plus faibles, les érythrocytes de cochon d'inde, de poulet, d'oie et de mouton (Mitro et Krauss, 1993). Cependant, des souches non-hémagglutinantes ont aussi été identifiées.

A part quelques-uns, la majeure partie des calicivirus incluant les calicivirus humains et les lagovirus ne se multiplient pas en culture de cellules, et ceci malgré de nombreuses tentatives d'adaptation sur des cultures primaires de cellules de l'hôte naturel (rein, foie, poumon) ou encore sur des lignées cellulaires (PK15, BHK21, MA104, IBRS2, Hela, Vero,...) ou sur œufs embryonnés de poule. Seuls des auteurs chinois ont décrit un système cellulaire de type épithélial (DJRK) issu de cellules de rein de lapin capable de répliquer le RHDV mais les résultats de ces travaux n'ont pas été reproduits par d'autres équipes. L'inoculation expérimentale d'animaux sensibles reste donc pour l'instant l'unique moyen d'isoler, de multiplier et de titrer le pouvoir infectieux du virus.

La résistance du RHDV est très grande (synthèses dans Abrantes *et al.*, 2012 et Le Gall-Reculé, 2003), ce qui explique en partie sa forte contagiosité et l'importance de sa transmission par voie indirecte. Concernant le RHDV2, rien n'indique à ce jour qu'il diffère du RHDV. Le RHDV résiste plusieurs jours à la putréfaction et à la chaleur, plusieurs mois au froid et à la congélation, ainsi qu'à plusieurs cycles de congélation-décongélation. Selon les auteurs, il reste viable en milieu sec (sur un tissu) entre 20 et 150 jours à température ambiante dans des conditions de laboratoire et au moins 10 jours en conditions naturelles, tandis que placé expérimentalement dans un organe (foie de bovin), le virus est toujours infectieux 91 jours après. Sa viabilité n'est pas altérée ni après un traitement à l'éther, au chloroforme ou à la trypsine, ni à des valeurs de pH de 3,0. Toutefois, le virus est inactivé après un traitement de 10% d'hydroxide de sodium (soude), de formaldéhyde et de bêta-propiolactone (de 1 à 1,4% et de 0,2 à 0,5% respectivement et selon les auteurs). Il n'y a pas de donnée publiée sur l'action de désinfectants pour le RHDV mais des travaux portant sur des calicivirus d'autres genres ont montré qu'ils étaient sensibles aux halogènes, aux agents oxydants et à un mélange alcool-aldéhyde (Zonta *et al.*, 2016).

2. La maladie

Aspects cliniques

La RHD est une hépatite virale généralement septicémique. La maladie revêt actuellement différents aspects cliniques souvent liés au virus en cause. Le RHDV donne une maladie plutôt aiguë alors que les formes subaiguës ou chroniques sont plutôt dues au RHDV2 (Boucher *et al.* 2011, Le Gall Reculé, 2003, Le Gall Reculé *et al.* 2011a, Le Gall Reculé *et al.* 2013a).

La maladie a généralement une évolution très rapide. Toutefois, on notera une phase de courte durée précédant la mort durant laquelle l'animal semble avoir beaucoup de difficulté à respirer. Il se poste dans un coin de sa cage, les pattes avant étirées, la tête souvent en l'air et semble souffrir (Boucher, 1989 ; Boucher *et al.* 2012 ; Boucher et Nouaille, 2013 ; Liu *et al.*, 1989 ; Morisse, 1988 ; Morisse, 1989). Il présente souvent (mais pas systématiquement) une dyspnée et/ou une épistaxis (Boucher, 2010). Un ictere est parfois visible sur la conjonctive. A ce stade, proche de la mort, il est en hypothermie (autour de 38°C). Dans les 12 à 36 heures qui précèdent, il aura exprimé un pic thermique qui s'élève jusqu'à 41,5°C (Abrantes *et al.* 2012, Boucher et Nouaille, 2013). Lors de la mort, le lapin bondit et crie comme il le fait lors d'accident vasculaire ou cardiaque (Morisse, 1989 ; Boucher *et al.*, 2012).

On peut classer l'évolution clinique de la maladie sous trois formes (Abrantes *et al.*, 2012 ; Boucher *et al.*, 2011 ; Marcato *et al.*, 1991 ; Xu and Chen, 1989) :

- suraiquë : pas de signe clinique et mort très rapide,
- aiguë : anorexie, apathie, congestion de la conjonctive et signes neurologiques comme un opisthotonos, une excitation, une paralysie ou de l'ataxie. On note aussi dans cette forme des signes respiratoires possibles (trachéite, dyspnée, cyanose), une épistaxis dans 10% des cas, parfois une rectorragie et plus rarement des hémorragies oculaires.
- subaiguë : le lapin peut présenter des symptômes similaires mais survivre. C'est la forme que l'on rencontre de plus en plus avec le RHDV2. Le lapin fabrique alors des anticorps lui permettant de survivre à une éventuelle réinfection (Patton 1989 ; Boucher et Nouaille 2013). Les femelles gravides atteintes par cette forme de la maladie avortent généralement (Boucher S., comm. pers.).
- chronique : Une forme chronique de la maladie a été décrite durant une épizootie sur un faible nombre de lapins. Les animaux présentent alors une jaunisse, sont léthargiques et anorexiques. Ils ne meurent pas et séroconvertissent (Capucci *et al.*, 1991). Cette forme plus chronique de la maladie a été associée à la présence de virions possédant une capsidie dégradée par l'action des anticorps (Capucci *et al.*, 1991 ; Granzow *et al.*, 1996).

Réceptivité des lapins

Les lapins de moins de 4 semaines d'âge sont résistants au RHDV, puis la proportion d'animaux sensibles augmente progressivement entre 4 et 8 semaines pour être totale à 8-9 semaines. Par contre, et c'est l'une ses caractéristiques importantes, le

RHDV2 touche plus fréquemment les jeunes lapereaux de 4 semaines, souvent même avant le sevrage, avec parfois des cas à 9 jours d'âge (Boucher et Nouaille, 2013).

Pathogénie

Dans cette hépatite virale, certains auteurs disent que le virus est à l'origine de l'apoptose des cellules hépatiques induite par le virus et la splénomégalie (Alonso *et al.* 1998 ; Park, 1995). Quoi qu'il en soit, la destruction des cellules est à l'origine d'une insuffisance hépatique. On peut observer une épistaxis (sang extériorisé par les narines) ou du sang à l'anus. En effet, les facteurs de coagulation sont 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 de pétéchies et suffusions, notamment sur les poumons, le cœur, les reins, parfois le colon (Boucher *et al.*, 2012 ; Boucher et Nouaille, 2013 ; Ueda *et al.* 1992). Le sang coagule lentement et se retrouve souvent en nature dans la trachée. C'est cette CIVD qui est en général à l'origine de la mort (Ueda *et al.*, 1992).

L'insuffisance entraîne un déficit du métabolisme de la bilirubine qui s'accumule rapidement et précocement dans les tissus d'où l'apparition d'ictère flamboyant caractérisé par des séreuses très jaunes. Il s'apprécie nettement au niveau des muqueuses et de la peau : elles peuvent prendre un aspect jaunâtre inhabituel.

La raréfaction des lymphocytes B et T dans le foie et la rate accompagne la maladie et se caractérise par une déficience de la réponse immunitaire (Marques *et al.*, 2010 ; Xu and Chen, 1989) et une progression fatale de la maladie dans les 2-3 jours. En revanche, les lapins résistants développent des titres élevés d'IgM (puis d'IgA et d'IgG) déjà trois jours après

l'infection, présentant ainsi une réponse immunitaire humorale efficace (Lavazza and Capucci, 2008).

Aspects lésionnels

Macroscopiques

Les lésions sont caractéristiques. L'autopsie révèle un processus hémorragique marqué avec une trachéite mucohéorragique, des pétéchies, voire des zones hémorragiques plus étendues, sur le poumon, des pétéchies sur le thymus. De façon moins constante, on peut observer une congestion ou des hémorragies au niveau des reins, de la rate, des intestins, du colon. La rate, les ganglions et le thymus sont hypertrophiés et congestionnés, notamment en début de maladie (Boucher S., comm. pers.). Le foie se décolore, jaunît et augmente de volume. Il est classiquement décrit comme ayant un aspect de « feuille morte » ou de foie cuit. Le foie, les poumons et la rate sont les organes primaires les plus constamment lésés.

Les lésions observées lors d'épisode dû au RHDV2 sont celles de la RHD classique, avec cependant des cas de lésions plus ictériques. On recueille une urine jaune clair très marqué. Les lésions hémorragiques des reins sont plus systématiques (Boucher *et al.*, 2011 ; Boucher *et al.*, 2012 ; Boucher et Nouaille, 2013 ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2013).

Microscopiques

Les examens histologiques des organes lors d'épisode à RHDV2 en France depuis 2010 ne montrent pas de différence avec ce qui était observé en 1992. Elles sont semblables aux observations faites lors d'infections expérimentales de RHDV (Boucher *et al.*, 2012 ; 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. Les examens histologiques révèlent aussi un œdème, une nécrose du thymus et une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) sur le foie, le rein, le poumon (Boucher *et al.*, 2011).

Tableau 1. Lésions macro et microscopiques observées en cas de RHD (d'après Abrantes *et al.*, 2012 ; Boucher *et al.*, 2011 ; Boucher et Nouaille, 2013 ; Ferreira *et al.*, 2006 ; Marques *et al.*, 2010 ; Mitro and Krauss, 1993 ; OIE, 2010 ; Ramiro *et al.*, 1999)

Organe	Lésions
Foie	Macroscopique : hypertrophié, décoloré, jaunâtre Microscopique : altérations dégénératives des hépatocytes compatibles avec l'apoptose (vacuolisation extensive, altérations sévères de la structure mitochondriale, pycnose et lyse) activation des cellules de Kupffer, leucopénie. Le foie est remanié par des foyers de nécrose disséminés de petite taille. On remarque aussi des microthrombi intracapillaires en nombre variable
Trachée	Macroscopique : congestion et présence de sang en nature avec ou sans mucus dans la lumière de l'organe Microscopique : hyperhémie des muqueuses, hémorragies pétéchiales ou diffuses

Organe	Lésions
Poumons	Macroscopique : congestion généralisée de l'organe avec zones hémorragiques Microscopique : hyperémie, œdème pulmonaire, hémorragies intra-alvéolaires et périvasculaires, parfois faible bronchiolite catarrhale, prolifération de lymphocytes
Reins	Macroscopique : hypertrophie, coloration rouge foncé, hémorragies dans les boucles glomérulaires et médullaire rénale Microscopique : hyperhémie, thrombi hyalin, tubulite dilatée, infiltration lymphocytaire, dégénérescence de l'épithélium tubulaire
Rate	Macroscopique : splénomégalie, coloration rouge foncé à violette. La rate est dite « en cigare » Microscopique : hyperémie, parfois caryorhémie au sein des follicules, hémosidérose, leucopénie
Thymus	Macroscopique : le thymus est hypertrophié et parsemé de pétéchies Microscopique : œdème, nécrose
Tube digestif	Macroscopique : il arrive qu'on puisse voir des suffusions et pétéchies sur certaines zones de l'intestin ou du colon.
Mamelle et cavité abdominale	Macroscopique : de petites quantités d'exsudats séreux, occasionnellement sanglants, parfois des hémorragies
Muscles	Macroscopique : peu ou pas de lésion, pétéchies sur le cœur parfois visibles Microscopique : anémie, pétéchies dans le muscle cardiaque, nécrose focale dans le myocarde, altération dégénérative, hémosidérose
Système nerveux central	Macroscopique : congestion des vaisseaux corticaux, vaisseaux dilatés dans la région de la pie-mère du cortex et du cervelet Microscopique : hyperhémie, petites hémorragies dans le cortex, parfois encéphalomyélite non purulente avec infiltration lymphocytaire
Graisse, peau	Macroscopique : la graisse et la peau accumulent les pigments biliaires et deviennent souvent jaunâtres Microscopique : pas de remaniements notables
Sang	Macroscopique : il coagule mal. On le dit « en gelée de groseille »

3. Immunité

Après une infection, le virus induit la formation d'anticorps spécifiques, la réponse humorale étant très importante dans la protection des lapins vis-à-vis de la RHD. Après une infection expérimentale non létale, le développement de titres élevés en IgM a été observé dès 3 jours post-infection pendant 15 jours avant de décliner rapidement, parallèlement à la production d'IgA plus persistante mais qui décline aussi. Les titres en IgG augmentent plus lentement mais sont présents plusieurs mois (Cooke *et al*, 2000). Ainsi, les animaux ayant survécu à une infection sont protégés efficacement vis-à-vis d'un nouveau passage viral et il s'établit alors une immunité durable pouvant être transmise au lapereau par voie colostrale (Mitro and Krauss, 1993). Cette immunogénicité est directement

liée à la protéine de capsid (VP60). Les travaux de Ferreira *et al*. (2008) ont montré que des lapereaux de 4 semaines (donc naturellement résistants au RHDV) inoculés expérimentalement produisaient un titre élevé en anticorps après sept jours et ce pendant plusieurs semaines. Ces lapins résistaient à une nouvelle infection virale réalisée vers huit semaines d'âge montrant ainsi que leur système immunitaire était capable de reconnaître et de conférer une protection à long terme.

Une immunité croisée allant d'une absence totale de protection croisée à une protection partielle ou complète peut être induite par les différentes souches de lagovirus non pathogènes. Ainsi, le RCV caractérisé en Italie confère une protection totale vis-à-vis d'une infection par le RHDV (Capucci *et al*,

1996), tandis que les souches australiennes RCV-A1 ne protègent que partiellement (Strive *et al.*, 2010). A l'inverse, la souche 06-11 caractérisée en France et phylogénétiquement plus proche des souches de RHDV que de RCV-A1, ne protège pas les lapins immunisés contre une épreuve RHDV (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011b).

4. Epidémiologie descriptive

Espèces sensibles

Seuls le lapin d'Europe *Oryctolagus cuniculus*, incluant les deux sous-espèces *O. c. cuniculus* et *O. c. algirus* (Muller *et al.*, 2009), est sensible au RHDV. Les essais d'infections croisées des deux caliciviroses des lagomorphes n'ont pas permis de reproduire la RHD sur le lièvre brun et l'EBHS sur le lapin d'Europe. Parmi les espèces de lagomorphes implantées en Amérique du Nord et en Amérique centrale, *Romerolagus diazzy* ne montre pas de signe de la maladie mais peut abriter le virus, tandis que les espèces *Lepus californicus* et *Sylvilagus floridanus* ne sont pas sensibles au virus. Bien que certaines espèces sympatriques puissent séroconvertir ou être d'éventuels réservoirs (renard, rongeurs) (Leighton *et al.*, 1995 ; Merchan *et al.*, 2011), tous les essais de transmission du RHDV à des espèces animales domestiques (porc, âne, cheval, chien, chat, hamster...), ou sauvages (souris, rat, renard, furet, oiseaux et reptiles) se sont avérés infructueux.

A la différence du RHDV et de l'EBHSV qui sont hôte-spécifique, le RHDV2 passe la barrière d'espèce. Il infecte plusieurs espèces de lièvres du genre *Lepus* en causant une maladie proche de celle de l'EBHS, souvent avec un degré de mortalité comparable. Le RHDV2 infecte naturellement le lièvre Sarde (*Lepus capensis mediterraneus*) ainsi que le lièvre Corse (*Lepus corsicanus*) mais très sporadiquement et avec une virulence réduite (Camarda *et al.*, 2014 ; Puggioni *et al.*, 2013). Des cas d'infection de lièvres d'Europe (*Lepus europaeus*) ont plus récemment été décrits en Italie, en Espagne, en Australie et en France (Hall *et al.*, 2017 ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2017 ; Marchandau *et al.*, 2017 ; Velarde *et al.*, 2016 ;) ainsi qu'un cas sur un lièvre variable (*Lepus timidus*) en Suède (OIE, 2017). En Italie et en Espagne, les cas décrits chez les lièvres d'Europe correspondaient à des cas sporadiques, tandis que les données australiennes n'indiquent pas si les cinq lièvres infectés correspondaient à une infection occasionnelle ou au début d'une épidémie. Par contre, les travaux menés en France après sa première détection montrent que le RHDV2 y est largement distribué dans les populations de lièvres puisqu'il a été responsable en 2015 de plus d'un tiers (37%) des cas de mortalité due à un lagovirus, le restant étant due à l'EBHSV (Marchandau *et al.*, 2017).

En ce qui concerne la santé humaine, aucun cas de maladie consécutive à la manipulation d'animaux infectés par la RHDV ou le RHDV2 n'a été décrit

parmi les populations les plus exposées comme les éleveurs, les chasseurs ou les vétérinaires. Une analyse sérologique réalisée en Australie en 1996 sur 259 personnes travaillant en contact direct avec des lapins n'avait pas révélé la présence d'anticorps anti-RHDV chez ces personnes (Carman *et al.*, 1998).

Modes de transmission

La transmission du RHDV est essentiellement horizontale, les voies d'entrée naturelles du virus étant la voie digestive et les voies respiratoires supérieures (Mitro and Krauss, 1993, Ruvoën-Clouet *et al.*, 2000). De même pour le RHDV2, des inoculations expérimentales par voie orale à des lapins naifs ont permis de reproduire la maladie (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013), tandis que les observations réalisées dans les élevages infectés confortent l'importance de ce type de transmission.

La contamination peut se faire par contact direct avec des animaux malades, le virus étant présent dans le sang, les organes, les sécrétions, sur la peau, au niveau des muqueuses (Mitro and Krauss, 1993) et est excrété dans le milieu extérieur en très grande quantité via les urines et les matières fécales. Bien que résistants à la RHD classique, les jeunes lapereaux sont réceptifs à une infection à faible dose et même si l'excrétion virale observée est très faible, ils peuvent transmettre le virus avant leur séroconversion par contact direct aux autres lapins lors d'épizooties (Matthaei *et al.*, 2014). La transmission se fait aussi par l'intermédiaire des cadavres d'animaux infectés, principale source de diffusion virale en milieu naturel. Des cas de RHD ont par ailleurs été décrits dans certains pays suite à l'importation de carcasses congelées de lapins infectés (Liu *et al.*, 1984). La contamination peut également avoir lieu indirectement par l'intermédiaire de l'eau ou de végétaux contaminés, de matériel d'élevage souillé ou encore par le biais de vecteurs ayant été en contact avec du matériel virulent. Des études expérimentales ont mis en évidence le rôle des carnivores par l'intermédiaire de leurs déjections et celui des oiseaux nécrophages suite à l'ingestion de cadavres de lapins infectés. De même des insectes tels que les mouches par leurs sécrétions orales et anales via la voie orale et les conjonctives, les moustiques et les puces, sont des vecteurs mécaniques de la maladie. Comme cela a été mis en évidence en Australie, les insectes volants constituent d'importants vecteurs de dissémination sur de longues distances, au moins pendant l'établissement initial de la maladie tandis que la transmission par contact est probablement le mode de transmission principal de l'infection pour maintenir la maladie dans les populations locales. Selon d'autres hypothèses, le virus pourrait également être véhiculé sous forme d'aérosol par l'air ou la pluie (synthèse dans Le Gall-Reculé, 2003).

En conditions expérimentales, la transmission de la RHD est réalisée à partir d'un surnageant de broyât de

foie d'un animal infecté, filtré à 0,22 µM et injecté en intramusculaire. Les premiers cas de mortalité apparaissent alors 40 à 48 heures après inoculation. Il est possible de transmettre également la maladie par les autres voies parentérales (sous-cutanée et intrapéritonéale), orale et nasale. Le contact direct entre un animal inoculé et un sujet témoin permet de transmettre au second la maladie avec une mortalité différée de 24 heures environ par rapport au premier. Ce délai est porté à 4-5 jours quand les animaux naïfs sont placés dans des cages contiguës (Le Gall-Reculé G., comm. pers.). Des transmissions expérimentales du RHDV2 ont été réalisées par voie intramusculaire, intraveineuse et orale à partir de surnageants de broyat de foie infectés (10% p/v). Les mortalités (entre 0 et 75% selon les expérimentations et les inocula utilisés) sont généralement apparues un peu plus tardivement et sur une période de temps un peu plus longue qu'avec le RHDV (3 à 9 jours post-inoculation et pendant 5 jours environ). Suite à l'inoculation de RHDV2, alors que les animaux ont plutôt développé une forme subaiguë/chronique de la maladie, certains lapins parmi ceux ayant montré des taux de mortalités élevés ont présenté une forme aiguë de la maladie et sont morts 3-4 jours après l'inoculation (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013).

Saisonnalité et variation de l'impact

En Europe, la répartition des mortalités dans la faune sauvage dues à la RHD est saisonnière. La majorité des animaux sont atteints et meurent entre juillet et décembre avec généralement un maximum en octobre. Ce sont surtout les jeunes animaux nés dans l'année, devenus sensibles au RHDV, n'ayant jamais été en contact avec le virus et ne possédant plus d'anticorps maternels qui sont les plus touchés.

L'impact de la RHD est influencé par plusieurs facteurs. Parmi les facteurs environnementaux, la température et l'humidité semblent être les plus importants. Ainsi, le taux de mortalité est plus élevé chez les populations des pays ou des zones géographiques situés en climat chaud et sec (Espagne, Portugal, France) comparé à celui observé chez les populations des régions plus froides et plus humides (Grande-Bretagne et autres pays d'Europe du Nord). Il en est de même en Australie, où les mortalités sont plus élevées dans les régions arides et semi-arides de l'intérieur du pays qu'au niveau des régions côtières plus humides et tempérées. Dans ces dernières, la maladie est saisonnière avec un pic de mortalité en automne, suite à la saison de reproduction. Ces différences de répartition géographique et de saisonnalité de la maladie seraient dues à la survie du virus en association avec l'abondance et l'activité des vecteurs (surtout des insectes) et non à l'action directe de la température sur la pathogénie du virus (synthèse dans Cooke and Fenner, 2002). Les autres facteurs pouvant augmenter l'impact de la RHD sont la période de la saison de reproduction et les effets

négatifs de la fragmentation des populations (notamment suite à l'action d'une autre maladie telle que la myxomatose) en diminuant l'immunité des jeunes animaux (Foucher *et al.*, 2007). De même, des études de modélisation ont mis en évidence les relations existant entre la dynamique et la structure spatiale des populations avec l'impact de la maladie et la co-évolution hôte-pathogène (calvete 2008 et Foucher *et al.*, 2009). Par ailleurs, l'existence de lapins porteurs d'anticorps vis-à-vis de lagovirus non pathogènes conférant une protection croisée partielle contre les souches virulentes a été mise en évidence en Australie, pays dans lequel les titres en anticorps les plus élevés ont été observés dans les populations de lapins des régions humides (Liu *et al.*, 2014).

5. Epidémiologie moléculaire

Le degré de variation génétique existant au niveau de la protéine de capsid entre les souches de RHDV récoltées sur plusieurs années est relativement faible (moins de 10% de différence nucléotidique). Cependant, des populations virales de RHDV génétiquement bien définies se répartissent dans plusieurs groupes génétiques (variants) en fonction de l'année de collecte plutôt qu'en fonction de leur origine géographique. Ces résultats confirment que la maladie se caractérise par une succession d'épizooties au sein des populations de lapins. Ainsi en France, plusieurs variants se sont succédés dans le temps (G1 à G5), les plus anciens ayant disparu (Le Gall-Reculé *et al.*, 2003). Au moment de la détection du RHDV2 en 2010, le variant G5 était majoritaire et seules quelques souches de RHDVa étaient identifiées (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011). En péninsule ibérique, les souches contemporaines résultent de l'évolution génétique d'un ancien variant (G1) initialement trouvé en Europe. Depuis son introduction en Espagne, le virus a évolué indépendamment, les Pyrénées agissant comme une barrière naturelle aux lapins et donc à la dispersion du virus (Muller *et al.*, 2009). Par contre, en Australie et Nouvelle Zélande, les RHDV caractérisés entre 1995 (date de l'introduction du RHDV comme arme biologique pour tenter d'éradiquer les populations de lapins sauvages) et 2011 forment un groupe monophylétique ayant pour ancêtre commun la souche CAPM V-351 (G2) introduite (Kovalisky *et al.*, 2014). Le groupe génétique G2 inclut la souche caractérisée en Chine en 1984 et est toujours présent dans ce pays où il co-circule de façon minoritaire avec les souches RHDVa (Hu *et al.*, 2016).

Les dernières études phylogéniques publiées à ce jour ont montré que les souches RHDV2 analysées dans la faune sauvage ou dans les élevages avaient évolué génétiquement depuis la détection de ce virus en France en 2010 sans qu'aucun nouveau variant ou génotype n'ait été mis en évidence (Boucher *et al.*, 2016 ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2015 ; Lopes *et al.*, 2015a ; Neimanis *et al.*, 2017).

Les connaissances apportées récemment par le séquençage des génomes entiers de RHDV ont mis en évidence la fréquence relativement importante des événements de recombinaison entre lagovirus, phénomène pouvant constituer un facteur majeur d'évolution virale (Esteves *et al.*, 2015). Bien qu'ayant émergé il y a peu de temps, des virus recombinants entre un RHDV2 (gène codant la protéine de capsid) et un RHDV classique ibérique (G1) ou un lagovirus non pathogène du lapin (gènes non structuraux) ont été caractérisés en 2012 en Péninsule Ibérique et aux Açores sans qu'une différence de pathogénicité de ces souches pour le lapin n'ait été constatée (Lopes *et al.*, 2015b). Quelque uns de ces virus recombinants G1/RHDV2 ont été caractérisés dernièrement dans le sud-ouest de la France chez des lapins et des lièvres (Le Gall-Reculé *et al.*, 2017). Il est à noter que ce type de recombinaison n'affecte pas les antigènes de la protéine de capsid reconnus par les anticorps induits lors d'une infection naturelle ou vaccinale.

6. Pathogénicité et mécanismes de sensibilité des lapins à la RHD

Pour pénétrer dans leurs cellules hôtes et initier leur cycle de réplication, le RHDV comme le RHDV2 se fixent sur des antigènes tissulaires de groupe sanguin ABH des glycanes de type HBGA (histo-blood group antigen) présents sur la surface des érythrocytes et des cellules épithéliales notamment de la trachée, du duodénum et de l'intestin grêle des lapins. Le RHDV se fixe sur les oligosaccharides H type 2, A type 2 et B type 2 des HBGA (Ruvoën-Clouet *et al.*, 2000). Les travaux menés pour mieux comprendre les mécanismes de sensibilité des lapins au RHDV ont montré que cette fixation était dépendante du groupe génétique de RHDV parallèlement au niveau d'expression des différents antigènes A, B et H chez le lapin (lapins A+B+, A+B-, A-B-) (Nyström *et al.*, 2011). Ainsi, la sensibilité à une souche virale s'exprime à la fois qualitativement (sensible vs résistant) et quantitativement (très sensible à peu sensible pour les individus sensibles). Il a été aussi montré la mise en place d'un processus de co-évolution lapin/RHDV au cours du temps. En effet, les différents groupes génétiques de RHDV collectés entre 1990 et 2006 présentaient des profils de fixation différents qui ont évolué au cours du temps. La proportion d'animaux préférentiellement reconnus par les souches anciennes a diminué sous la pression de sélection de la maladie. Le RHDV a ensuite évolué pour reconnaître les animaux résistants aux premières souches. Le motif B type 2 était toujours le motif le mieux reconnu alors que les souches classiques anciennes ne reconnaissaient pas le motif A type 2 ni le motif difucosylé Le^y. La capacité de reconnaissance de l'antigène H type 2 a diminué au cours du temps avec à l'inverse une augmentation de la

reconnaissance de l'antigène A chez les souches plus récentes.

Concernant le RHDV2 et bien qu'il existe des différences de reconnaissance au niveau individuel, la fixation sur les glycanes de type HBGA se fait indépendamment du groupe ABH des animaux. En effet, les motifs A type 2 et B type 2 sont bien reconnus et en absence de ces motifs, ce sont les motifs H type 2 et éventuellement Le^y qui servent de ligand pour le RHDV2. Toutefois, comme pour le RHDV, sa capacité de reconnaissance des glycanes est liée au niveau d'expression des antigènes ABH. Ainsi, même si tous les lapins ne sont pas également reconnus par le RHDV2, leur sensibilité semble ne dépendre que de leur niveau d'expression des antigènes tissulaires, induisant ainsi un impact plus important du RHDV2 que du RHDV sur les populations (Le Gall-Reculé *et al.*, 2015).

7. Prophylaxie

Prévention et surveillance en France

Actuellement en France circule essentiellement du RHDV2. Dès lors, la synthèse de ce chapitre ne prendra en compte que ce type de virus.

La prévention repose avant tout sur une bonne vaccination. Pour que le virus ne circule pas aisément, on considère habituellement qu'il faut que 70% du cheptel soit vacciné. Aujourd'hui, la faune sauvage n'est pas vaccinée, les éleveurs professionnels ne vaccinent que les lapins reproducteurs, les lapins de compagnie sont très mal vaccinés et les lapins fermiers le sont très aléatoirement. Et que dire des lièvres et des rongeurs qui ne sont pas non plus vaccinés? Dès lors, on peut penser que sur l'ensemble des lapins français seuls 1 à 2% sont réellement bien protégés par un vaccin. Ce n'est pas suffisant pour empêcher la circulation virale. Il faut absolument renforcer les barrières sanitaires.

Pour cela, toutes les **portes d'entrée du virus** doivent être contrôlées.

- Les contacts avec les lapins sauvages (risque indirect : éleveurs chasseurs ; risque direct : crottes laissées sur le quai d'embarquement, ce qui attire le lapin sauvage);

- les visites sans précaution sanitaire

- les foires et les expositions de lapins ou de chiens.

En cas de visite, et pour l'entrée dans l'élevage, les mesures suivantes doivent être mises en œuvre :

- l'absence de parking devant les entrées d'air ;

- l'utilisation de pédisacs ou de chaussures restant à l'élevage ;

- le port d'une charlotte jetable ;

- le port d'une cote jetable neuve, et non déjà présente sur l'exploitation (afin de prévenir le risque d'introduction de virus sur les habits propres)

- le lavage avec du savon et la désinfection des mains (gel hydroalcoolique) avant et après la visite ;
- le respect des zones sales et propres des sas sanitaires (ne pas introduire de virus, ni en sortir) ;
- le changement de vêtements et de chaussures pour l'éleveur également (risque de contamination depuis l'extérieur).

Des **mesures d'hygiène strictes** doivent être prises :

- désinfection du matériel et des locaux avec un produit virucide homologué à la dose recommandée.
- une lutte contre les vecteurs potentiels est conseillée. Elle inclut :
 - o une dératisation ;
 - o la pose d'un grillage ou d'un cache-moineaux contre les oiseaux ;
 - o la fermeture hermétique des sorties des fosses ;
 - o une vigilance vis-à-vis des chiens (le virus est retrouvé dans leurs excréments) et, de façon générale, de tout animal domestique
 - o un éloignement des camions d'équarrissage, qui doivent s'arrêter loin de l'élevage. Il convient de déplacer le bac, puis de le désinfecter avant de le remettre en place ;
 - o une prudence vis-à-vis des autres véhicules en les garant si possible loin de l'élevage ;
 - o une protection contre les lapins sauvages (souvent illusoire, le nettoyage des abords de l'élevage et l'usage de grillages se révèlent parfois efficaces). Il convient de balayer les quais d'embarquement après chaque départ. Si des crottes sont présentes autour du bâtiment, chauler les abords est conseillé.

Les fourrages verts sont à proscrire pour les lapins de compagnie.

Les mesures sanitaires offensives sont mises en place lorsque la maladie se déclare en élevage et comportent :

- un isolement du cheptel, en informant les partenaires pour éviter les visites ;
- une vaccination d'urgence des animaux vaccinés depuis plus de 5 mois.
- une élimination le plus rapidement possible des animaux malades et suspects, avec un stockage des cadavres dans un bac fermé ;
- une destruction réglementée des cadavres par incinération, car le virus reste plusieurs mois sur les os des cadavres ;
- une désinfection des locaux et du matériel avec un produit homologué employé aux doses virucides recommandées ;
- un nettoyage complet suivi d'une désinfection, puis un vide sanitaire (6 semaines) dans la salle concernée, quand cela est possible.

Vaccination

Sont commercialisés en France deux vaccins avec AMM : FILAVAC VHD KC+V (Filavie) bivalent renfermant les valences RHDV et RHDV2 (souche française) et ERAVAC (Hipra) monovalent renfermant une valence RHDV2 espagnole (Anses 2017a et b). Soulignons que la protection croisée entre RHDV et RHDV2 est faible (Le Normand *et al.* 2015). Il est important d'adapter la souche vaccinale au contexte épidémiologique.

Tableau 2. Principales caractéristiques des vaccins Filavac VHD KC+V et ERAVAC

NOM DEPOSE	Souches vaccinales	Adjuvant	Voie et volume injecté	Précaution
FILAVAC VHD KC+V	LP.SV.2012 (RHDV2) et IM507.SC.2011 (RHDV)	Hydroxyde d'aluminium	voie sous-cutanée 0,2 mL pour les présentations 50 et 200 doses ou 0,5 mL pour la présentation 1 dose.	
ERAVAC	V 1037 (RHDV2)	Huile minérale	Voie sous-cutanée sur la paroi thoracique latérale : 0,5 mL	Ne pas injecter les femelles gravides ou en lactation

Un consensus a été trouvé pour le protocole vaccinal des reproducteurs en élevage de chair. Il semble donner satisfaction dans la grande majorité des cas.

- o A l'âge de 5 semaines primovaccination 1
- o A l'âge de 11 semaines primovaccination 2
- o Rappel tous les 6 mois.

L'immunité est conférée, sept jours après la première vaccination selon les fabricants. Cependant, depuis 2016, nous trouvons aussi des lapins vaccinés depuis plus d'un mois qui tombent malades quand même. Des études sont en cours pour essayer de comprendre le phénomène et l'enrayer.

Traitements

Il n'existe aucun traitement possible. Expérimentalement, des traitements antihémorragiques ont été essayés. Ils se sont révélés inefficaces. En effet, la rapidité de l'évolution de la maladie ne laisse pas le temps de soigner le lapin. (Boucher 1989 ; Boucher et Nouaille, 2013 ; Morisse, 1989)

Conclusions

L'épidémiologie de la RHD a changé avec l'émergence du RHDV2. Ainsi, la maladie présente des différences en termes de durée de la maladie un peu plus longue, de taux de mortalité variables (de 30 à 80%), d'une plus forte proportion de formes chroniques, et surtout, de sa capacité à infecter et à induire des mortalités chez les très jeunes lapereaux jusque-là épargnés. De même, le RHDV2 a passé une autre barrière, celle de l'espèce, en infectant plusieurs espèces de lièvre dont le lièvre européen. Ce résultat est important à prendre en compte car l'agrandissement de la population hôte du RHDV2, en changeant le schéma de circulation du virus et par conséquent l'épidémiologie de la maladie dans les populations hôtes, pourrait changer l'impact de la maladie et l'évolution de la virulence du RHDV2. Par ailleurs, la capacité du RHDV2 à infecter potentiellement tous les phénotypes de lapin entraîne un plus fort impact sur cette espèce que le RHDV.

Depuis 2015-2016, une augmentation de la sévérité et du taux de mortalité des infections RHDV2 est observée en France et ailleurs en Europe. Les infections expérimentales réalisées en Italie avec deux souches de RHDV2 récoltées en 2014 et 2015, ont donné des résultats similaires à ceux qui ont été observés avec la souche de référence de RHDV classique, RHDVBs89 (Capucci *et al.*, 2017). L'une des explications de cette augmentation de la pathogénicité et de la virulence serait que le RHDV2, nouveau génotype viral ayant émergé très récemment chez le lapin, continue d'évoluer et soit en train de s'adapter à son hôte pour acquérir une virulence optimale (Boucher *et al.*, 2016 ; Capucci *et al.*, 2017 ; Lopes *et al.*, 2015). Cela pourrait aussi se traduire par l'augmentation de l'atteinte des jeunes lapereaux. La disposition de vaccins spécifiques du RHDV2 protégeant complètement d'une infection virale devrait ainsi limiter la contamination et la diffusion du RHDV2 dans les pays affectés.

L'origine du RHDV, incluant celle du RHDV2 qui a émergé tout récemment, ainsi que celle de l'EBHSV,

n'est pas connue. L'hypothèse de l'évolution de souches non pathogènes vers la pathogénicité est partagée par certains auteurs sans avoir été confirmée. Cette hypothèse n'explique pas non plus l'émergence brutale d'une forte pathogénicité à plusieurs occasions et sur une période de temps très courte (entre les années 70 et 80). Par ailleurs, les virus pathogènes et non pathogènes connus montrent une distance nucléotidique du gène de la protéine de capsid trop importante (environ 20%) pour suggérer un lien direct. Toutefois, les virus non pathogènes n'ont pas été beaucoup recherchés chez le lapin et le lièvre, ce qui pourrait expliquer que les ancêtres des souches pathogènes n'aient pas encore été trouvés. La seconde hypothèse parallèlement avancée par Esteves *et al.* (2013) implique le saut de la barrière d'espèce à partir de lapins à queue blanche (*Sylvilagus floridanus*) originaires d'Amérique du nord, de virus non pathogènes pour cette espèce. Ces lapins américains ont été introduits massivement et à plusieurs reprises en Europe dans les années 60, juste avant l'apparition du RHDV et de l'EBHSV. Un projet européen est en cours de réalisation pour tenter de répondre à cette question (ERA-Net Anihwa, projet « ECALEP ») (Esteves *et al.*, 2013).

Références

- Abrantes J., van der Loo W., Le Pendu J., Esteves P. J., 2012. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Vet. Res.* 43:12.
- Abrantes J., 2014
- Alonso C, Oviedo JM, Martin-Alonso JM, Diaz E, Boga JA, Parra F, 1998. Programmed cell death in the pathogenesis of rabbit hemorrhagic disease. *Arch. Virol.*, 143: 321-332.
- Anses, 2017a
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FILAVAC+VHD+K+C%2BV+SUSPENSION+INJECTABLE+POUR+LAPINS> (consulté le 04 sept 2017)
- Anses, 2017b
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/004239/vet_med_000339.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c (consulté le 04 sept 2017)
- Bergin I.L., Wise A.G., Bolin S.R., Mullaney T.P., Kiupel M., Maes R.K., 2010. Novel calicivirus identified in rabbits, Michigan, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 15: 1955-1962.
- Boucher S., 1989. La VHD ou maladie hémorragique virale du lapin. *Cuniculture* n°89, 16 (5), septembre/octobre, p. 242-246.
- Boucher S., 2010. Maladie virale hémorragique compliquée d'une pasteurellose. *Le Point Vétérinaire Mars* N° 303 p.
- Boucher S., Le Gall-Reculé G., Plassiart G., Sraka B., 2011. Description clinique, nécropsique et histologique de cas de Maladie Hémorragique Virale (VHD) à virus variant, survenus dans 60 élevages de lapins de chairs (*Oryctolagus cuniculus*) vaccinés ou non vaccinés en France en 201-2011. In : 14èmes J. Rech. Cunicole Fr, Le Mans (INRA ed.), ITAVI publ. Paris. p. 143-146.
- Boucher S., Le Gall-Reculé G., Le Normand B., Bertagnoli S., Guérin J-L., Decors A., Marchandeu S., Plassiart G., 2012. Aspects cliniques de la maladie hémorragique virale due au virus variant 2010. *Le Point Vétérinaire* 327 : 35-38.
- Boucher S., Le Gall-Reculé G., Le Minor O., 2016. Questions d'actualités sur la VHD à virus variant RHDV2. *Compte-*

- rendu de la Journée Nationale ITAVI sur l'élevage du lapin de chair, 16 novembre 2016, Pacé, France, p. 51-56.
- Boucher S., Nouaille L., 2013. Maladie des lapins. France Agricole Paris, 3^e éd. p. 128-135.
- Camarda A., Pugliese N., Cavadini P., Circella E., Capucci L., Caroli A., Legretto M., Mallia E., Lavazza A., 2014. Detection of the new emerging rabbit haemorrhagic disease type 2 virus (RHDV2) in Sicily from rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and Italian hare (*Lepus corsicanus*). Res. Vet. Sci. 97: 642-645.
- Capucci L., Cavadini P., Schiavitto M., Lombardi G., Lavazza A., 2017. Increased pathogenicity in rabbit haemorrhagic disease virus type 2 (RHDV2). Vet. Rec. 180: 426.
- Capucci L., Fallacara F., Grazioli S., Lavazza A., Pacciarini M.L., Brocchi E., 1998. A further step in the evolution of rabbit hemorrhagic disease virus: the appearance of the first consistent antigenic variant. Virus Res. 58: 115-126.
- Capucci L., Fusi P., Lavazza A., Pacciarini M.L., Rossi C., 1996. Detection and preliminary characterization of a new rabbit calicivirus related to rabbit haemorrhagic disease virus but non pathogenic. J. Virol. 70: 8614-8623.
- Capucci L., Scicluna M-T., Lavazza A., 1991. Diagnosis of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome. Rev. Sci. Tech. 10: 347-370.
- Carman J.A., Garner M.G., Catton M.G., et al. 1998. Viral haemorrhagic disease of rabbits and human health. Epidemiol. Infect. 121: 409-418.
- Cooke B.D., Fenner F., 2002. Rabbit haemorrhagic disease and the biological control of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in Australia and New Zealand. Wildl. Res. 29: 689-706.
- Cooke B.D., Robinson A.J., Merchant J. C., Nardin A., Capucci L., 2000. Use of ELISAs in field studies of rabbit haemorrhagic disease (RHD) in Australia. Epidemiol. Infect. 124: 563-576
- Delibes-Mateos M., Ferreras P., Villafuerte R., 2008. Rabbit populations and game management: the situation after 15 years of rabbit haemorrhagic disease in central southern Spain. Biodivers. Conserv. 17: 559-574.
- Esteves P.J., Abrantes J., Bertagnoli S., Cavadini P., Gavier-Widén D., Guitton J-S., Lavazza A., Lemaitre E., Letty J., Lopes A.M., Neimanis A.S., Ruvoën-Clouet N., Le Pendu J., Marchandeau S., Le Gall-Reculé G., 2015. Emergence of Pathogenicity in Lagoviruses: Evolution from Pre-existing Nonpathogenic Strains or through a Species Jump? PLoS Pathog 11:e1005087
- Ferreira P.G., Costa-e-Silva A., Monteiro E., Oliveira M.J., Aguas A.P., 2006. Liver enzymes and ultrastructure in rabbit haemorrhagic disease (RHD). Vet Res Commun. 30: 393-401.
- Ferreira, P.G., Dinis M., Costa-e-Silva, A., Águas A.P., 2008. Adult rabbits acquire resistance to lethal calicivirus infection by adoptive transfer of sera from infected young rabbits. Vet. Immunol. Immunopath. 121: 364-369.
- Forrester N.L., Trout R.C., Gould E.A., 2007. Benign circulation of Rabbit haemorrhagic disease virus on Lambay Island, Eire. Virology 358: 18-22.
- Fouchet D., Marchandeau S., Bahi-Jaber N., Pontier D., 2007. The role of maternal antibodies in the emergence of severe disease as a result of fragmentation. J R Soc Interface 4: 479-489.
- Foucher D., Le Pendu J., Guitton J-S., Guiserix M., Marchandeau S., Pontier D., 2009. Evolution of microparasites in spatially and genetically structured host populations: the example of RHDV infecting rabbits. J. Theor. Biol. 257: 212-227.
- Granzow H., Weiland F., Strebellow H.G., Liu C.M., Schirmmeier H., 1996. Rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV): ultrastructure and biochemical studies of typical and core-like particles present in liver homogenates. Virus Res. 41: 163-172.
- Hall R.N., Peacock D.E., Kovaliski J., Mahar J.E., Mourant R., Piper M., Strive T., 2017. Detection of RHDV2 in European brown hares (*Lepus europaeus*) in Australia. Vet. Rec. 180: 121.
- Hu B., Fan Z., Wang F., Song Y., Wei H., Liu X., Qiu R., Xu W., Yuan W., Xue J., 2016. A new variant of rabbit hemorrhagic disease virus G2-like strain isolated in China. Virus Res. 215: 20-24.
- Kovalisky J., Sinclair R., Mutze G., Peacock D., Strive T., Abrantes J., Esteves P.J., Holmes E.C., 2014. Molecular epidemiology of Rabbit Haemorrhagic Disease Virus in Australia: when one became many. Mol. Ecology. 23: 408-420.
- Lavazza A., Capucci L., 2008. How Many Caliciviruses are there in Rabbits? A Review on RHDV and Correlated Viruses Lagomorph Biology. Edited by: Alves PC, Ferrand N, Hackländer K., Springer Berlin Heidelberg, p. 263-278.
- Leighton F.A., Artois M., Capucci L., Gavier-Widén D., Morisse J-P., 1995. Antibody response to rabbit viral hemorrhagic disease virus in red foxes (*Vulpes vulpes*) consuming livers of infected rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). J. Wildl. Dis. 31: 541-544.
- Le Gall-Reculé G., 2003. Le virus de la maladie hémorragique virale du lapin ou RHDV. Virologie 7: 203-215.
- Le Gall-Reculé G., Boucher S., Le Normand B., Plassiart G., Portejoie Y., Decors A., Bertagnoli S., Guerin J-L., Marchandeau S., 2011a. Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. Vet. Rec. 168: 137-138.
- Le Gall-Reculé G., Lemaitre E., Bertagnoli S., Hubert C., Top S., Decors A., Marchandeau S., Guitton J-S. 2017. Large-scale EBHS-like outbreaks in European brown hares (*Lepus europaeus*) in France caused by RHDV2 strains spatially shared with rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Vet. Res. in press.
- Le Gall-Reculé G., Zwingelstein F., Fages M-P., Bertagnoli S., Gelfi J., Aubineau J., Roobrouk A., Botti G., Lavazza A., Marchandeau S. 2011b. Characterisation of a non-pathogenic and non-protective infectious rabbit lagovirus related to RHDV. Virology 410: 395-402.
- Le Gall-Reculé G., Lavazza A., Marchandeau M., Bertagnoli S., Zwingelstein F., Cavadini P., Martinelli N., Lombardi G., Guérin J-L., Lemaitre E., Decors A., Boucher S., Le Normand B., Capucci L., 2013a. Emergence of a new lagovirus related to *Rabbit haemorrhagic disease virus*. Vet. Res. 44:81.
- Le Gall-Reculé G., Lemaitre E., Zwingelstein F., Decors A., Portejoie Y., Faure E., Marchandeau S., 2013b. Suivi de la propagation dans les populations françaises de lapins de garenne du nouveau virus de la maladie hémorragique virale du lapin (VHD) caractérisé en 2010. In : 15^{èmes} J. Rech. Cunicole Fr, Le Mans (INRA ed.), ITAVI publ. Paris. p. 237-240.
- Le Gall-Reculé G., Le Pendu J., Lemaitre E., Le Moullac-Vaidye B., Decors A., Beauté V., Faure E., Marchandeau S., 2015. Le nouveau virus de la maladie hémorragique virale du lapin (VHD) : situation du RHDV2 en Europe et étude de la sensibilité des lapins à ce virus. In : 16^{èmes} J. Rech. Cunicole Fr, Le Mans (INRA ed.), ITAVI publ. Paris. p. 21-24.
- Le Normand B., Boucher S., Marlier D., Le Gall-Reculé G., Marchandeau S., Decors A., Ferte H., Dilé B., Bertagnoli S., 2015. « Santé et prévention des maladies » p 215 In Gidenne T. et al. Le lapin de la biologie à l'élevage, Quae Ed. Versailles 270 p.
- Le Pendu J., Abrantes J., Bertagnoli S., Guitton J-S., Le Gall-Reculé G., Lopes A.M., Marchandeau S., Alda F., Almeida T., Alves P.C., et al., 2017. Proposal for a unified classification system and nomenclature of lagoviruses. J. Gen. Virol. 98: 1658-1666.
- Liu J., Fordham D.A., Cooke B.D., Cox T., Mutze G., Strive T., 2014. Distribution and prevalence of the Australian non-pathogenic rabbit calicivirus is correlated with rainfall and temperature. PloS One 9: e113976.
- Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q., Qian N.H., 1984. A new viral disease in rabbits (in Chinese). Ani. Husb. Vet. Med., 16: 253-255.

- Lopes A., Correia J., Abrantes J., Melo P., Ramada M., Magalhães M., Alves P., Esteves P., 2015a. Is the New Variant RHDV Replacing Genogroup 1 in Portuguese Wild Rabbit Populations? *Viruses* 7: 27.
- Lopes A.M., Dalton K.P., Magalhães M.J., Parra F., Esteves P.J., Holmes E.C., Abrantes J., 2015b. Full genomic analysis of new variant rabbit hemorrhagic disease virus revealed multiple recombination events. *J. Gen. Virol.* 96: 1309-1319
- Marcato P.S., Benazzi C., Vecchi G., Galeotti M., Della Salda L., Sarli G., Lucidi P., 1991. Clinical and pathological features of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome. *Rev. Sci. Tech.* 10: 371-392.
- Marchandeau S., Chaval Y., Le Goff E., 2000. Prolonged decline in the abundance of wild European rabbits and high immunity level over three years following the arrival of rabbit haemorrhagic disease. *Wildl. Biol.* 6: 141-147.
- Marchandeau S., Guitton J-S., Lemaitre E., Bertagnoli S., Hubert C, Top S, Lequeux T., Daluzeau M., Decors A., Le Gall-Reculé G., 2017. Spread of RHDV2 in rabbit and hare populations in France. Evidence for frequent species jumps. Proceedings of the 33rd International Union of Game Biologists Congress, 22-25 August 2017, Montpellier, France, p. 248.
- Marques R.M., Costa E.S.A., Aguas A.P., Teixeira L., Ferreira P.G., 2010. Early acute depletion of lymphocytes in calicivirus-infected adult rabbits. *Vet. Res. Commun.* 34: 659-668.
- Matthaei M., Kerr P.J., Read A.J., Hick P., Haboury S., Wright J.D., Strive T., 2014. Comparative quantitative monitoring of rabbit haemorrhagic disease viruses in rabbit kittens. *Virol. J.*, 11: 109.
- Merchan T., Rocha G., Alda F., Thompson G., de Trucios S.H., Pagés A., 2011. Detection of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in nonspecific vertebrate hosts sympatric to the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Inf. Genet. Evol.* 11: 1469-1474.
- Mitro S, Krauss H., 1993. Rabbit hemorrhagic disease: a review with special reference to its epizootiology. *Eur. J. Epidemiol.* 9: 70-78.
- Morisse J-P., 1988. Le syndrome « septicémique hémorragique » chez le lapin : premières observations en France. *Point Vétérinaire* 20:79-83.
- Morisse J-P., 1989. La maladie hémorragique virale du lapin (VHD). *L'éleveur du lapin* 26: 18-27.
- Muller A., Freitas J., Silva E., Le Gall-Reculé G., Zwingelstein F., Abrantes J., Esteves P.J., Alves P.C., Van der Loo W., Kolodziez Y., Nowotny N., Thompson G., 2009. Evolution of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) from the Iberian Peninsula. *Vet. Microbiol.*, 135 : 368-373.
- Neimanis A.S., Ahola H., Zohari S., Larsson Pettersson U., Bröjer C., Capucci L., Gavier-Widén D., 2017. Arrival of rabbit haemorrhagic disease virus 2 to northern Europe: Emergence and outbreaks in wild and domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Sweden. *Transbound. Emerg. Dis.* in press.
- Nyström N., Le Gall-Reculé G., Grassi P., Abrantes J., Ruvoën-Clouet N., Le Moullac-Vaidye B., Lopes A. N., Esteves P. J., Strive T., Marchandeau S., Dell A., Haslam S. M., Le Pendu J., 2011. Histo-blood group antigens act as attachment factors of Rabbit hemorrhagic disease virus infection in a virus strain-dependent manner. *PLoS Pathog.* 7(8), e1002188.
- OIE, 2010. Manuel Terrestrial: Rabbit haemorrhagic disease. Office International des Epizooties, p. 1-15.
- OIE, 2017. World Animal Health Information Database (WAHIS Interface). http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=22452. Accessed 20 January 2017.
- Park J.H., Lee Y.S., Itakura C., 1995. Pathogenesis of acute necrotic hepatitis in rabbit hemorrhagic disease. *Lab. Anim. Sci.* 45: 445-449.
- Patton N.M., 1989. Viral hemorrhagic disease. A major new disease problem of rabbits. *Rabbit Res.* 12: 64-67.
- Plassiart G., Guelfi J-F., Ganière J-P., Wang B., André-Fontaine G., Wyers M., 1992. Hematological parameters and visceral lesions relationships in rabbit viral hemorrhagic disease. *J. Vet. Med. Ser. B* 39: 443-453
- Puggioni G., Cavadini P., Maestrà C., Scivoli R., Botti G., Ligios C., Le Gall-Reculé G., Lavazza A., Capucci L., 2013. The new French 2010 Rabbit Hemorrhagic Disease Virus causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*). *Vet. Res.* 44:96.
- Ramiro-Ibáñez F., Martín-Alonso J.M., García Palencia P., Parra F., Alonso C., 1999. Macrophage tropism of rabbit hemorrhagic disease virus is associated with vascular pathology. *Virus Res.* 60: 21-28.
- Ruvoën-Clouet N., Ganière J-P., André-Fontaine G., Blanchard D., Le Pendu J., 2000. Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens of the ABH histo-blood group family. *J. Virol.* 74: 11950-11954.
- Strive T., Wright J.D., Kovaliski J., Botti G., Capucci L., 2010. The non-pathogenic Australian lagovirus RCV-A1 causes a prolonged infection and elicits partial cross-protection to rabbit haemorrhagic disease virus. *Virology* 398: 125-134.
- Strive T., Wright J.D., Robinson A.J., 2009. Identification and partial characterisation of a new Lagovirus in Australian wild rabbits. *Virology* 384: 97-105.
- Thouvenin E., Laurent S., Madelaine M-F., Rasschaert D., Vautherot J-F., Hewat E.A., 1997. Bivalent binding of a neutralising antibody to a calicivirus involves the torsional flexibility of the antibody hinge. *J. Mol. Biol.* 270: 238-246.
- Ueda K., Park J.H., Ochiai K., Itakura C., 1992. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in rabbit haemorrhagic disease. *Japon. J. Vet. Res.* 40: 133-141.
- Velarde R., Cavadini P., Neimanis A., Cabezón O., Chiari M., Gaffuri A., Lavín S., Grilli G., Gavier-Widén D., Lavazza A., Capucci L., 2016. Spillover Events of Infection of Brown Hares (*Lepus europaeus*) with Rabbit Haemorrhagic Disease Type 2 Virus (RHDV2) Caused Sporadic Cases of an European Brown Hare Syndrome-Like Disease in Italy and Spain. *Transbound. Emerg. Dis.* DOI: 10.1111/tbed.12562.
- Wang X., Xu F., Liu J., Gao B., Liu Y., Zhai Y., Ma J., Zhang K., Baker T. S., Schulten K., Zheng D., Pang H., Sun F., 2013. Atomic Model of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus by Cryo-Electron Microscopy and Crystallography. *PLoS Pathogens* 9: e1003132
- Xu Z.J., Chen W.X., 1989. Viral haemorrhagic disease in rabbits: a review. *Vet. Res. Commun.* 13: 205-212.
- Zonta W., Mauroy A., Farnir F., Thyry E., 2016. Comparative Virucidal Efficacy of Seven Disinfectants Against Murine Norovirus and Feline Calicivirus, Surrogates of Human Norovirus. *Food Environm. Virol.* 8: 1-12.

