

AU SERVICE DE SAGIR

41

Monsieur le Président de la Fédération
Départementale des Chasseurs

à l'attention du Responsable SAGIR

NOTE D'INFORMATION

Envoyée le 31 Octobre 1990

"VHD" DU LAPIN, "EBHS" DU LIÈVRE, MALADIES VIRALES DES LAGOMORPHES

Le phénomène actuel de mortalité anormale enregistré sur lièvre est un sujet de grave préoccupation pour tous.

Les structures concernées menant les recherches sur cette grave pathologie sont :

- l'Office National de la Chasse ;
- l'Unité de Pathologie Cunicole du Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA) à Ploufragan ;
- le Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires du CNEVA à Alfort.

L'analyse des causes possibles de ces mortalités met en évidence un ensemble de paramètres microbiens et environnementaux dont le virus, encore mal connu, de la maladie hémorragique virale. Il y a de bonnes raisons de penser cependant que cet agent est loin d'être le seul responsable d'un syndrome identifié depuis des années. Vouloir rattacher au seul virus tous les cas de mortalité du lièvre, sans rechercher d'autre cause, est certainement excessif.

La technique diagnostique consiste actuellement à rechercher directement l'image des particules virales en microscopie électronique sur des préparations de foie, il faut une demie journée pour traiter deux prélèvements ! Au rythme actuel d'analyses fort compliquées, il faudra plusieurs semaines pour traiter l'ensemble des prélèvements reçus. Il est donc fondamental que les suspicions de maladie hémorragique virale soient bien fondées et que les organes prélevés soient envoyés à Alfort par le Laboratoire Départemental après élimination de toutes les autres causes possibles de mortalité.

*Les maladies hémorragiques virales du lapin et du lièvre étant transmises prioritairement par contact et par les aliments, les mesures principales consistent à **LIMITER AU MAXIMUM LA DISPERSION DES ANIMAUX** et à **DETRUIRE SUR PLACE** par le feu ou la chaux vive les cadavres non ramassés à fin d'analyse.*

Il n'existe pas de méthodes curatives vis-à-vis des maladies virales en général et seules les vaccinations, lorsque l'on peut les mettre au point, peuvent être des méthodes préventives. Il est remarquable que pour les maladies virales des lagomorphes, découvertes depuis peu (juillet 1988 en France), il soit déjà possible de disposer de vaccins, que l'on ne peut malheureusement pas mettre en oeuvre sur les animaux sauvages sauf dans les cas de lâchers.

NOUS VOUS ADRESSONS CI-JOINT LA PLUS RECENTE MISE AU POINT DES RECHERCHES SUR CETTE MALADIE. ELLE A ETE PRESENTEE AUX "ENTRETIENS DE BOURGELAT" (ENV DE LYON) LE 19 OCTOBRE 1990 PAR LE DR-VET. J.P. MORISSE.

Claude MALLET
Mission de la Préservation de la Faune
OFFICE NATIONAL DE LA CHASSE

NB : Se reporter aussi aux notes d'information "Au service de SAGIR" n° 22, 27, 28, 29, 34 et 38.



LES ENTRETIENS DE BOURGELAT

18 - 19 octobre 1990

SIÈGE SOCIAL :

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1 avenue Bourgelat
B.P. 83 - 69280 Marcy l'Étoile - Tél. 78 87 25 25

SECRETARIAT GÉNÉRAL :

Fondation Marcel Méneux, 17 rue Bourgelat
69002 Lyon - Tél. 72 72 30 15

LA MALADIE HÉMORRAGIQUE VIRALE DU LAPIN ET DU LIÈVRE

J.P. Morisse, G. Le Gall, E. Boilletot*
CNEVA - Ploufragan

Bien que de nombreuses analogies existent entre la Maladie Hémorragie Virale du Lapin (VHD) et une maladie hémorragique du Lièvre, appelée Syndrome du Lièvre Brun Européen (E.B.H.S.), il n'est pas formellement établi que les affections rencontrées chez ces deux espèces animales soient dues à un seul et même virus.

A - CHEZ LE LAPIN : VHD

Cette maladie, décrite en Chine et en Corée en 1984-1985 (8-18), s'est propagée rapidement à l'Europe de l'Est puis de l'Ouest de 1986 à 1989 (7) ; en France, les premiers cas ont été reconnus en 1988 (12-13). L'apparition de la maladie dans certains pays du continent africain (Égypte, Tunisie) du continent américain (Mexique) (17) et dans certaines îles de l'Océan Indien (Réunion en 1990), font de cette affection une véritable panzootie.

1 - Tableau clinique

Même si des formes subaiguës sont décrites par certains auteurs, le tableau clinique dans notre pays est dominé par la brutalité de l'évolution de la maladie et par le niveau de mortalité qui atteint pratiquement toujours 80 %, 4 à 5 jours après l'observation du premier cas.

Les lésions sont celles d'une septicémie hémorragique et sont particulièrement importantes au niveau des poumons, de la trachée et du thymus. Les lésions d'hypertrophie et de dégénérescence hépatique sont constantes et l'examen histopathologique confirme la présence d'une altération massive des hépatocytes (hépatite nécrosante) (11-12-13).

La présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est

* Centre National d'Études Vétérinaires et Alimentaires
Unité de Pathologie Cunicole - B.P. 53 - 22440 Ploufragan

constante au niveau de différents organes (foie, rate, reins, etc...) et cette CIVD peut être à l'origine (tout comme les troubles de synthèse des facteurs de coagulation) des hémorragies observées au niveau de l'appareil respiratoire.

La maladie est facilement transmissible expérimentalement au lapin (tous les autres animaux de laboratoire s'avérant réfractaires), par administration de broyats d'organes infectés (le foie principalement). Quelle que soit la voie (per os, SC, IM, IV), 12 à 24 heures après le contact infectieux on observe une très forte hyperthermie (41-41,5°C) rapidement suivie par une hypothermie ; la mortalité apparaît au bout de 36-48 heures et au terme de 4 jours 80 à 90 % des sujets d'expérience sont morts avec des lésions identiques à celles observées dans les cas spontanés (12-13).

2 - Etiologie et diagnostic

La mise en évidence de particules virales d'un diamètre de 32-34 nm est aisée au niveau des principaux viscères et surtout du foie mais jusqu'à présent ces virus n'ont jamais pu être multipliés sur cultures cellulaires ou sur oeufs embryonnés.

L'identité exacte de ce virus observé pour la première fois en Chine en 1984-1985 fait encore actuellement l'objet de controverses car la nature exacte du génome viral ne peut être étudiée qu'après concentration et purification du virus puisque ce dernier ne peut être cultivé.

- Pour certains auteurs chinois et américains (8, 17, 18) il s'agirait d'un virus ADN de type parvovirus ;

- pour d'autres auteurs (1, 15), ce virus appartiendrait à la famille des calcivirus (ARN).

On ne peut s'empêcher d'être frappé par de nombreux points communs avec certaines hépatites virales humaines non A non B et en particulier avec l'hépatite E ou hépatite transmise par voie fécale-orale : même morphologie virale : virus de 32-34 nm supposé être un calcivirus et mêmes lésions au niveau des hépatocytes (11). Cette hépatite E sévissant sous forme de larges épidémies dans des régions à faible niveau sanitaire (transmission probable par l'eau souillée), évolue sur un mode aigu ou suraigu et peut être responsable d'une mortalité élevée (jusqu'à 20 %) chez la femme enceinte (3, 16).

Rappelons enfin, dans l'hypothèse chinoise et américaine d'un virus ADN (et bien que la taille du virus ne corresponde pas exactement) que divers hepadnavirus (groupe auquel appartient le virus de l'hépatite B), ont été isolés chez différents rongeurs : marmotte américaine (WBV) et différents types d'écureuils (GSBV et TSBV).

Les premières recherches réalisées sur plusieurs sérums provenant de nos

infections expérimentales (recherches aimablement réalisées par Madame le Docteur GASSIN du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nantes), n'ont pas permis la mise en évidence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou HBs Ag (antigène Australia) ou de l'agent Delta (virus défectif à ARN ne pouvant se répliquer qu'en présence du virus de l'hépatite B).

Quel qu'il soit, le virus de la VHD n'a jamais été impliqué dans le moindre incident sanitaire chez les humains en contact direct avec les animaux malades tels que éleveurs, vétérinaires ou expérimentateurs, même dans les pays confrontés depuis plusieurs années à ce problème.

Ce virus est, de toute évidence, très résistant à la putréfaction et à la congélation pendant de très longues périodes ; il résiste à l'éther et au chloroforme et n'est pas inactivé par chauffage à 50°C pendant 1 heure ; par contre, la soude à 1 %, le formol à 0,4 % ou la bêta-propiolactone l'inactivent totalement.

Le diagnostic de certitude, (l'évolution et les lésions permettant déjà un diagnostic de forte suspicion) est basé sur l'immuno-électromicroscopie et sur les propriétés agglutinantes du virus vis-à-vis des érythrocytes humains de type 0. Des techniques plus élaborées : immunofluorescence et ELISA sont actuellement en cours de mise au point.

3 - Epidémiologie

3.1. Populations touchées

Dans tous les pays, sans exception, les petits élevages fermiers ont été les plus lourdement touchés ; en Italie et en Espagne de nombreux élevages intensifs ont également été atteints tandis qu'en France, alors que plusieurs centaines de foyers ont été recensés en milieu fermier, on ne déplore que quelques cas dans le secteur industrialisé (une quinzaine environ).

Dans tous les pays où existent des populations de lapins sauvages, on a constaté une extrême sensibilité de ces derniers à la VHD et bien qu'une évaluation précise de l'incidence de la maladie soit impossible, il est certain que le niveau de mortalité a été (et est encore) localement très élevé.

Une observation constante et encore inexplicquée est l'insensibilité totale des très jeunes lapereaux, les cas les plus précoces semblent apparaître à partir de 6-8 semaines. Etant donné le caractère foudroyant de la maladie chez les adultes, il ne peut s'agir d'une immunité d'origine colostrale.

Bien que nous manquions de recul et de certitude, il est vraisemblable qu'après l'anéantissement de certaines populations sauvages adultes, les jeunes sujets prennent la relève et reconstituent des effectifs apparemment normaux.

Quelle est la nature de la résistance du lapereau ? Y a-t-il immunité chez ces jeunes sujets après le contact viral et combien de temps dure-t-elle ? De nombreux travaux sont nécessaires pour répondre à ces différentes questions.

3.2. Mode de contamination

La VHD est à l'évidence une hépatite virale et de grandes quantités de virus sont émises par les déjections (et peut-être par les sécrétions). La facilité de transmission expérimentale par la voie orale et l'étude de nombreux cas spontanés (12, 13) montrent que l'alimentation souillée est certainement le principal véhicule de la maladie ; ainsi s'explique la sensibilité particulière des élevages fermiers dont la caractéristique essentielle est d'utiliser des végétaux qui peuvent être facilement souillés par des sujets malades ou par des cadavres.

La contamination par l'homme ou par des insectes piqueurs ne peut pas être exclue et les précautions sanitaires jouent un rôle très important dans l'apparente résistance des élevages intensifs.

3.3. Apparition et diffusion géographique

Il est toujours malaisé de tenter d'expliquer l'apparition et la diffusion d'une maladie nouvelle.

Le terme même de maladie nouvelle ne recouvre en fait que la notion de première identification dans le temps, les polémiques soulevées par l'Encéphalite Spongiforme Bovine (BSE) sont à cet égard révélatrices (2).

La chronologie des mises en évidences successives dans les différents pays impose l'idée d'une propagation d'Est en Ouest, soit à la faveur des exportations de viande de lapin congelée chinoise (la Chine est le premier exportateur mondial), soit à la faveur des échanges commerciaux entre Europe de l'Est et Europe de l'Ouest ; pourtant, plusieurs auteurs chinois insistent sur une origine occidentale de la maladie dans leur pays suite à l'importation de reproducteurs Angora antérieure à 1984 (18).

Pourrait-il y avoir eu résurgence du virus et transmission au lapin domestique et sauvage à partir d'une autre espèce animale ?

B - CHEZ LE LIÈVRE : EBHS

Chez le lièvre (*Lepus europaeus*), existe depuis 1980-1983 en Scandinavie (4) puis à partir de 1985-1986 dans d'autres pays européens dont la France (6, 9, 10), une maladie baptisée Syndrome du Lièvre Brun Européen ou EBHS (European Brown Hare Syndrome), caractérisée par un syndrome

hémorragique et par une hépatite souvent accompagnée d'ictère.

Devant l'intensité des lésions hépatiques et des troubles de la coagulation, l'hypothèse d'une origine toxique liée :

- soit à la consommation excessive de colza "00",
 - soit à l'utilisation sur les cultures betteravières d'un hélicide : le mercaptodiméthur ou "mesuro",
- a été considérée comme vraisemblable.

Une autre hypothèse privilégiant une origine bactérienne a été retenue en raison de la fréquence de l'isolement de *Clostridium sordellii* sur les cadavres de lièvres.

Une origine virale avait été initialement écartée en raison de l'insuccès des différentes tentatives d'isolement sur cultures cellulaires ; pourtant en 1988, des particules virales morphologiquement semblables à celles de la VHD sont observées par différents auteurs (7, 11, 13).

VHD et EBHS sont-elles une seule et même maladie ?

Les souches virales isolées des cadavres de lièvres présentent une différence notable et constante par rapport au virus VHD : elles sont dépourvues d'activité hémagglutinante, ex : sur les 21 derniers prélèvements reconnus positifs en microscopie électronique dans notre laboratoire, seuls 3 présentent une activité hémagglutinante significative ; s'agit-il d'une altération des agglutinines par la putréfaction fréquemment observée sur les cadavres de lièvres ou d'une différence fondamentale du virus ?

La maladie du lièvre est-elle transmissible au lapin ? Les opinions divergent à ce sujet ; pourtant récemment (14), nous avons reproduit chez le lapin une maladie présentant toutes les caractéristiques lésionnelles, virologiques et sérologiques de la VHD à partir de lésions prélevées sur des lièvres atteints de EBHS.

Le fait que ces lésions de lièvres aient été prélevées en 1986, c'est-à-dire bien avant les premières observations de VHD chez le lapin, pose le problème de l'antériorité d'une maladie virale chez les lièvres et du rôle qu'elle aurait pu jouer dans l'apparition de la VHD chez le lapin.

L'identité totale des deux affections ne sera démontrée que lorsque la transmission pourrait être réalisée dans les deux sens ; nos essais d'induction de la VHD au lièvre ont échoué, mais nous supposons que les animaux d'expérience n'étaient pas totalement dépourvus d'anticorps EBHS (le virus EBHS n'étant qu'exceptionnellement hémagglutinant, les anticorps ne peuvent pas être détectés par inhibition de l'hémagglutination).

Si le EBHS, connu depuis une dizaine d'années, est bien d'origine virale, il doit y avoir juxtaposition de populations de statuts immunitaires totalement

différents, cela semblerait correspondre à des sensibilités variables suivant les zones géographiques : formes suraiguës, formes subaiguës avec ictères (rarissimes chez le lapin) ou résistance apparemment totale.

C - PRÉVENTION VACCINALE DES MALADIES HÉMORRAGIQUES VIRALES DES LAPINS ET DES LIÈVRES (VHD ET EBHS)

A défaut de vaccins obtenus sur cultures cellulaires, l'utilisation de broyats de foie inactivés par le formol ou par la bêta propiolactone, préconisée par les auteurs chinois, a permis depuis 1984 à différents pays de lutter efficacement contre la maladie.

En France, l'urgence de la situation a incité les autorités vétérinaires à accepter le principe d'essais cliniques élargis pour 3 vaccins étrangers. Ces essais portant sur plusieurs centaines de milliers de doses, semblent d'ores et déjà très concluants tant sur le plan de l'innocuité que de l'activité.

Au niveau de la faune sauvage, le vaccin a également été utilisé sur des lapins de garenne avant les lâchers ; l'appréciation de son intérêt chez le lièvre est plus délicate puisque, faute de lièvres sensibles expérimentalement, des essais de protections vaccinales n'ont pu être entrepris. Il convient cependant de noter que la parfaite innocuité des vaccins proposés et les nombreux points communs entre les deux maladies, justifient les essais de vaccination réalisés sur le terrain par différents éleveurs.

EN CONCLUSION

La maladie hémorragique virale du lapin et le syndrome du lièvre brun européen, également d'origine virale, doivent être considérés sinon comme une seule et même maladie, tout au moins comme des hépatites virales très proches l'une de l'autre.

Ces virus ont-ils des parentés antigéniques avec les agents de certaines hépatites humaines non A et non B ? Nous pouvons aborder sans crainte cette hypothèse puisque l'étude épidémiologique de ces maladies animales montrent qu'elles ne se transmettent pas à l'homme.

Comme on le voit, de très nombreux travaux sont encore nécessaires pour répondre aux nombreuses questions soulevées par ces affections d'apparition récente.

Comme en matière de myxomatose, ce fléau écologique pour les uns est considéré par les autres comme un puissant allié potentiel de l'agriculture, et dans cet esprit, les différents centres d'études européens ont été visités par des chercheurs désireux d'inviter le virus de la VHD à participer activement à la gestion des population cunicoles en Australie...

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Capucci L., Lavazza A., Scicluna M.T., 1989
Communication, réunion de la Société Européenne des Virologistes Vétérinaires, Lyon, 7-8 déc.
- 2 Eddy R., 1990
Is BSE a new disease. *The Vet. Record*, May 26, 537.
- 3 Gassin M., 1990
L'hépatite C, 31 mai, CHU Nantes.
- 4 Gavier D., 1988
Meeting on Diseases of Hares and the European Brown Hare Syndrome Uppsala, Sweden.
- 5 Gregg D.A., 1989
Communication, réunion de la Société Européenne des Virologistes Vétérinaires, Lyon 7-8 décembre.
- 6 Henriksen P., Gavier D., Elling F., 1984
Acute necrotising hepatitis in Danish farmed hares. *The Vet. Record* 4, 125, 486-487.
- 7 Lavazza A., Vecchi G., 1989
Osservazioni su alcuni episodi di mortalità nella lepre, evidenziazione al microscopio elettronico di una particella virale. *Selezione Veterinaria*, XXX, (3), 461-468.
- 8 Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q., Qian N.M., 1984
A new viral disease in rabbits. *Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 16, (6), 253-255.
- 9 Louzis C., 1987
Analyses pathologiques effectuées sur les espèces de petit gibier en cours de l'année 1987. C.R. d'activité LCRV Maisons-Alfort.
- 10 Mallet C., 1986
Mortalité des lièvres en sept-oct. Communiqué de Presse ONC, 21 nov.
- 11 Marcato P.S., Benazzi C., Galeotti M., et Della Sarda L., 1988
L'epatite necrotica infettiva dei Leporidi. *Rivista di Coniglicoltura*, 8, 41-50.
- 12 Morisse J.P., 1988
Le syndrome Septicémie Hémorragique chez le lapin, premières observations en France. *Le Point Vétérinaire*, 20, (117), 79-83.
- 13 Morisse J.P., 1989
La maladie Hémorragique Virale du Lapin : Etat des recherches et évolution. *L'Éleveur de Lapins*, 26, 18-27.
- 14 Morisse J.P., Picault J.P., Boilletot E., Morin M., 1990

- Relations étiologiques entre le syndrome du lièvre brun européen (EBHS) et la maladie hémorragique virale du lapin (VHD). *Rev. Med. Vet.*, 141, 6, 463-467.
- 15 Ohlinger V.E., Haas B., Ahl R., Weiland F., 1989
Infectious haemorrhagic disease of rabbits, a contagious disease caused by a calicivirus. *Tierärztliche Umschau*, 44, (5), 284-294.
 - 16 Reyes G.R. et al., 1990
Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A, non B hepatitis, *Science*, 247, 1335-1339.
 - 17 USDA, 1989
Necrotic hepatitis of rabbits. *Foreign animal disease report* 17-2 7-10.
 - 18 Wu W., Nianxing D., Shengjiang L., 1988
A new virus isolated from hemorrhagic disease in rabbits. 4th World Rabbit Congress, 456-461.