

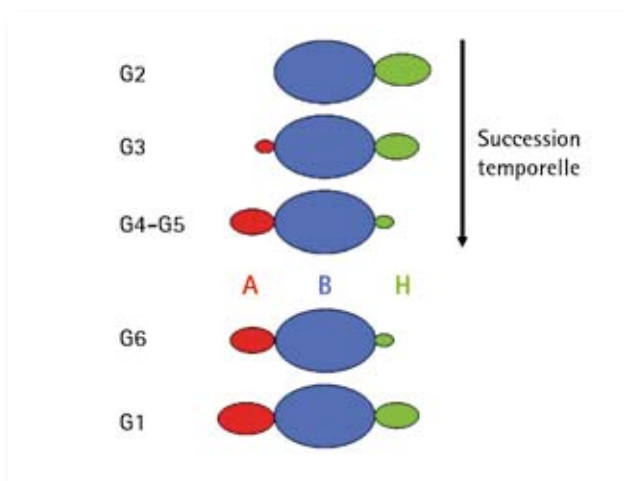
Mécanisme de sensibilité/résistance du lapin au RHDV

Dans le cadre du programme visant à étudier le modèle lapin/RHD, un volet concerne l'étude des mécanismes de sensibilité à cette maladie (Nyström *et al.*, 2011). Ce travail est mené en partenariat avec l'Inserm pour qui le système lapin/RHD est un modèle d'étude de maladies virales humaines. En effet, le RHDV (virus de la RHD) est un calicivirus, famille à laquelle appartiennent les norovirus responsables d'épidémies de gastroentérite.

Depuis l'émergence de la maladie en 1984, le RHDV a évolué et s'est diversifié. Jusqu'à l'apparition d'un nouveau variant viral en 2010, on classait les RHDV en six génogroupes G1 à G6. Les génogroupes G1 et G6 forment deux groupes bien distincts alors que G2, G3, G4, G5 sont le fruit d'une évolution continue au cours de laquelle ces génogroupes se sont succédé dans le temps.

Nous avons montré que les différents génogroupes de virus reconnaissent les lapins de manière différentielle. Les lapins ne sont pas tous sensibles aux mêmes souches virales et, parmi ceux sensibles à une même souche, le niveau de sensibilité varie d'un individu à l'autre. La sensibilité à une souche s'exprime donc à la fois qualitativement, sensible vs résistant, et quantitativement, très sensible à peu sensible pour les individus sensibles.

Il a aussi été mis en évidence que le RHDV se fixe sur des récepteurs présents sur les parois de l'intestin grêle, de la trachée et du duodénum. Leur synthèse est commandée par les gènes du groupe sanguin. Ainsi, selon leur profil génétique les lapins expriment ou non trois récepteurs viraux A, B et H selon quatre combinaisons : H+A-B-, H+A+B-, H+A+B+ et H-A+B+.



▲ **Figure 1.** Affinité des différents génogroupes (G1 à G6) de RHDV pour les différents récepteurs viraux (A, B et H). La taille de l'ellipse indique le niveau d'affinité.

Or les souches de RHDV n'utilisent pas toutes les mêmes récepteurs viraux. Toutes se fixent sur le B, en revanche pour le A et le H l'affinité varie d'un génogroupe à l'autre. On observe aussi que l'évolution du RHDV du G2 vers le G5, s'accompagne d'une évolution de l'affinité du virus qui développe sa capacité à se fixer sur le A tandis que sa capacité à se fixer sur le H diminue (*figure 1*), mettant en évidence un mécanisme de coévolution entre le virus et son hôte.

Enfin, nous avons analysé l'effet d'une sévère épidémie de RHD survenue dans les Pyrénées-Orientales en 2006 qui avait fortement touché la commune de Canohès alors que celle de Clairà, distante d'une quinzaine de kilomètres, n'avait pas été affectée. Elle était due à un G5 qui a une forte affinité pour le B, une affinité moyenne pour le A et une faible affinité pour le H. En comparant les deux populations (*tableau 1*) on constate que l'épidémie a très fortement réduit la proportion d'individus B+ (0 % à Canohès vs 82 % à Clairà) et dans une moindre mesure la proportion d'individus A+ (40 % à Canohès vs 87 % à Clairà). Ce résultat montre clairement la mise en place d'un processus de sélection qui a contribué à modifier la structure génétique de la population de Canohès.

	A+B+	A+B-	A-B-
Clairà	18 (82 %)	1 (5 %)	3 (14 %)
Canohès	0	2 (40 %)	3 (60 %)

▲ **Tableau 1.** Distribution des phénotypes A+B+, A+B- et A-B- à Canohès après une épidémie de RHD due à un virus de type G5 et à Clairà, commune voisine n'ayant pas été touchée par cette épidémie. Différence significative, $p = 0,002$.

Ce travail a permis de décrypter les mécanismes de sensibilité/résistance des lapins de garenne au RHDV. Il démontre que c'est le groupe sanguin d'un lapin qui détermine son niveau de sensibilité à un virus. Il montre en outre qu'un processus de coévolution lapin/RHDV s'est mis en place. Le virus exerce une pression de sélection qui fait évoluer la structure génétique des populations de lapins. Il s'adapte lui-même à cette évolution en développant sa capacité à infecter de nouveaux profils génétiques de lapins. En matière de santé humaine, l'étude du modèle lapin/RHDV a permis de mettre en évidence les mécanismes de fixation des norovirus qui, eux aussi, utilisent les antigènes tissulaires de groupe sanguin comme récepteurs viraux.