

# Maladies virales du lapin de garenne et du lièvre : le point sur les travaux financés par l'Office national de la chasse

*François Lamarque \**



*Lièvre d'Europe. Eric MIDOUX - ONC*

Les recherches sur les maladies virales du lapin de garenne et du lièvre d'Europe portent, pour le premier, sur la myxomatose et la maladie hémorragique virale (VHD) et, pour le second, sur le syndrome hémorragique (EBHS). Si les travaux sur la myxomatose sont menés depuis vingt cinq ans par l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, ceux sur les maladies hémorragiques virales, connues en France depuis la deuxième moitié des années 1980, ont été entrepris, sous l'impulsion de l'ONC, il y a moins de cinq ans.

\* ONC - Direction de la recherche  
et du développement

Les travaux sur la maladie hémorragique virale du lapin de garenne (VHD) ont débuté en 1993, ceux sur le syndrome hémorragique du lièvre brun (EBHS) en 1995. Sept conventions avec des instituts de recherche renommés ont ainsi été passées au cours des quatre dernières années, pour un montant global de 1 500 000 F, financé par le budget du Conseil national de la chasse et de la faune sauvage.

## QUELS SONT LES ACQUIS OBTENUS AUJOURD'HUI ?

### En matière de myxomatose...

La convention passée par l'ONC avec le laboratoire de maladies contagieuses de l'École nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT) a contribué à la mise au point du vaccin SG 33 en 1976, vaccin largement utilisé aujourd'hui en élevage cynicole bien que son efficacité et son innocuité ne soient pas parfaites.

Les études de biologie moléculaire entreprises au cours des années 80 ont permis de bien connaître la structure de ce virus très complexe. Ceci a conduit au développement de nouvelles stratégies pour pallier les insuffisances des vaccins anti-myxomateux existants, fabriqués à partir de virus myxomateux modifiés ou atténués comme le SG 33 précédemment évoqué, ou à partir d'un virus très proche, celui du fibrome de Shope. La première stratégie consiste à mettre au point de nouvelles souches virales atténuées de type SG 33, mais plus immunogènes et ne provoquant pas la baisse des défenses immunitaires reprochée à cette souche. La deuxième est basée sur l'obtention de protéines purifiées du virus myxomateux utilisées comme antigène inerte. La substance injectée ne comporte alors plus aucune fraction «vivante» du virus. Ces protéines «vaccinantes» dénuées de pouvoir pathogène permettent de s'affranchir de tous les problèmes d'innocuité liés à l'emploi d'un vaccin vivant. Parallèlement à ces études sur le vaccin, le laboratoire associé (Institut national de la recherche agronomique/École nationale vétérinaire de Toulouse) de microbiologie moléculaire a mis au point plusieurs tests de dépistage sérologique de la myxomatose. Le prélèvement nécessaire peut être facilement collecté sur le terrain à l'occasion des opérations de capture, puisqu'il suffit de col-



Jean-Jacques ETIENNE - Droits réservés

lecter quelques gouttes de sang sur une bandelette de papier buvard. Ces tests, de plus en plus sophistiqués, autorisent non seulement des études épidémiologiques fines, mais aussi un suivi des vaccinations. Le dernier test sérologique à l'étude permettrait en effet de différencier les animaux infectés, ou ayant été infectés, par une souche de terrain, des animaux vaccinés avec le SG 33.

### ... de maladie hémorragique virale du lapin de garenne (VHD) ...

Plusieurs équipes scientifiques de grande réputation ont travaillé sur cette nouvelle virose du lapin apparue en 1988. L'École nationale vétérinaire de Nantes a confirmé, grâce à plusieurs essais portant sur des cellules de moelle osseuse de jeune lapereau et des macrophages alvéolaires (cellules pulmonaires), l'impossibilité de cultiver le virus de la VHD. Ce fait, reconnu aujourd'hui par les chercheurs du

monde entier, explique la difficulté rencontrée pour élaborer un vaccin «classique».

L'Unité de virologie et d'immunologie moléculaires - biologie des calcivirus de l'Institut national de recherche agronomique (INRA) de Jouy-en-Josas a identifié et cloné les protéines de ce virus ; elle a aussi précisé leur rôle. C'est cette équipe qui a cloné la protéine VP 60, constituant unique de la capsid (enveloppe) du virus et responsable de son pouvoir immunogène. Cette protéine, mise à la disposition des autres équipes de recherches françaises a été à la base de tous les travaux sur les vaccins recombinants. De plus, la VP 60 peut former, dans certaines circonstances, des pseudo-particules virales structurellement et immunologiquement indifférenciables du virus de la VHD, qui confèrent une protection contre le virus. Il est donc possible d'utiliser ces pseudo-particules pour produire un vaccin inerte efficace ►

vis à vis de la VHD. Ce vaccin pourrait, après quelques améliorations, être administré par voie orale. Il tomberait cependant sous le coup de la réglementation des organismes génétiquement modifiés (cf. infra).

L'Unité 271 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et L'Ecole nationale vétérinaire de Lyon (ENVL) ont mis au point un vaccin contre la VHD obtenu par génie génétique. Il s'agit d'un vaccin recombinant, obtenu en insérant la séquence codant pour la protéine de capsid du virus de la VHD dans le génome du virus de la vaccine, virus responsable du cow-pox chez les bovins mais aussi, éventuellement, de la vaccine chez l'homme (maladie bénigne qui lui confère une immunité vis à vis de la variole). Ce vaccin pourrait être utilisé par voie orale après quelques transformations validées par un programme expérimental de vaccination. L'équipe lyonnaise a également

mis au point un test de détection du virus très sensible (mais coûteux) à réserver pour les études fondamentales. Elle a enfin étudié les stades précoces de l'infection par le virus de la VHD afin d'éclaircir sa pathogénie et sa transmission.

Le laboratoire associé INRA/Ecole nationale vétérinaire de Toulouse de microbiologie moléculaire a construit trois virus vaccins recombinants portant le gène codant pour la VP 60 : un virus de la vaccine et deux virus de la myxomatose. Les premiers essais de vaccination avec ces trois recombinants ont montré une excellente efficacité et une très bonne innocuité par voie intradermique, mais aussi, avec des doses vaccinales plus importantes, par voie orale. L'un des deux recombinants utilisant le virus de la myxomatose comme support fera prochainement l'objet d'un développement industriel pour la vaccination intradermique des lapins contre la myxomatose et la VHD. Ce vaccin

sera utilisable lors des lâchers de repeuplement ou lors des opérations de capture. La vaccination par voie orale avec ce même recombinant est techniquement possible. Les travaux actuels de l'équipe de Toulouse qui visent à améliorer son efficacité (réduction de la dose vaccinale utilisée, protocole de vaccination, appât-support) et sa sécurité d'utilisation en nature devraient déboucher prochainement sur la mise au point d'un vaccin bivalent contre la myxomatose et la VHD, administrable par voie orale.

Enfin, le Centre national d'études vétérinaires et alimentaires (CNEVA) de Ploufragan a testé, en animalerie protégée, l'efficacité des préparations vaccinales fabriquées par les autres équipes de recherche travaillant sur la VHD. Ce laboratoire a également mis en place un outil de surveillance épidémiologique de la variabilité moléculaire des souches de virus de la VHD. Ceci permettra d'assurer une vaccination efficace, en adaptant le vaccin à la souche de virus circulant, à l'instar de ce qui se fait pour la grippe humaine. Cela garantira aussi un diagnostic fiable ainsi qu'une bonne connaissance de l'évolution génétique des différentes souches et de leur distribution dans le temps et dans l'espace.

#### **et... de syndrome hémorragique du lièvre brun européen (EBHS).**

Profitant de la parenté existant entre les deux virus et des connaissances acquises à l'occasion des travaux sur la VHD, deux des équipes précédemment citées ont également développé des recherches sur l'EBHS. Le CNEVA de Ploufragan a élaboré un test ELISA permettant une détection rapide et fiable du virus qui constitue une alternative moins coûteuse au diagnostic par microscopie électronique. L'équipe de l'INRA de Jouy-en-Josas a mis au point un test pour la détection fine des anticorps anti-EBHS qui pourra être employé pour toutes les études épidémiologiques sur cette maladie.

#### **D'excellents résultats scientifiques, mais un développement incertain**

Les travaux financés et/ou impulsés par l'Office national de la chasse ont donc débouché sur des résultats très intéressants. Grâce à eux, on dispose aujourd'hui d'un vaccin largement utilisé pour la myxomatose : le SG 33. Par ailleurs, la bonne connaissance du virus myxomateux a permis de mettre au point des outils épidémiologiques indispensables, les tests de dépistage et d'envisager de fabriquer de nouveaux vaccins encore plus performants.



Jean-Claude CHANTELAT - Droits réservés



Yvan VILAIR - ONC

*Trois vaccins contre la VHD et deux tests de diagnostics de l'EBHS ont été mis au point grâce aux travaux de recherches financés par l'ONC.*



Jean-Jacques ETIENNE - Droits réservés

Les travaux sur les maladies hémorragiques virales ont eu des résultats plus extraordinaires encore. En effet, ils ont permis la mise au point de trois vaccins contre la VHD dont un bivalent VHD-myxomatose (le vaccin VHD inerte INRA Jouy, le vaccin recombinant Vaccine-VHD INSERM/ENVL et le vaccin mixte VHD Myxomatose INRA/ENVT) et de deux tests de diagnostic de l'EBHS. Ces résultats spectaculaires ont été obtenus en seulement trois ans ! Ils ont en outre fait l'objet de quatre publications particulièrement remarquées dans la communauté scientifique et de deux thèses d'université.

Malheureusement, dans le contexte actuel, il est peu probable qu'un industriel accepte de se lancer dans le développement commercial de vaccins recombinants administrés par voie orale. En effet, d'une part il s'agit d'organismes génétiquement modifiés qui seraient dispersés en nature ce qui non seulement induit des difficultés réglementaires (constitution d'un dossier d'AMM - Autorisation de mise sur le marché - extrêmement complexe et coûteux) mais encore fait actuellement l'objet d'un mouvement de rejet de l'Union Européenne sous la pression de l'opinion publique internationale (suite notamment à la maladie de la

«vache folle» et au projet d'importation de soja et de maïs transgénique). D'autre part, les coûts de production des doses efficaces sont trop élevés pour que la fabrication soit envisagée compte tenu de l'étroitesse du marché potentiel qui ne permettra pas d'économies d'échelle (une dose reviendrait à environ 10 F et il en faudrait sans doute plusieurs pour vacciner un lapin de garenne). Enfin, il n'est pas sûr que l'option «vaccination des lapins de garenne» soit aujourd'hui politiquement correcte aux yeux des ministères de tutelle (Environnement et surtout Agriculture). Cependant, et même si la piste la plus prometteuse (recombinant myxomatose-VHD) semble devoir être écartée pour l'instant pour des raisons d'ordre économique, conjoncturel, politique et non technique, il n'en reste pas moins vrai que les résultats des travaux de recherche financés par l'ONC ont dépassé les espérances initiales au point que toutes les autorités scientifiques s'accordent à dire que les chasseurs ont participé à un effort collectif de recherche d'une grande valeur.