



Myxomatose

Les lapins ont développé indépendamment les mêmes mécanismes de résistance génétique en France, en Australie et au Royaume-Uni

Stéphane Marchandeau¹, Guillaume Queney², Joel M. Alves³⁻⁵, Miguel Carneiro⁴, Nuno Ferrand^{4,6,7}

> La myxomatose est une maladie virale hautement infectieuse, virulente et contagieuse du lapin de garenne (*Oryctolagus cuniculus*). Son agent étiologique, MYXV (virus de la myxomatose), est un Leporipoxvirus de la famille des *Poxviridae*. Il circule naturellement chez les lapins américains du genre *Sylvilagus* chez lesquels il cause des fibromes cutanés localisés. Son important pouvoir pathogène vis-à-vis du lapin de garenne est à l'origine de son introduction légale en Australie en 1950 puis illégale en France en 1952 pour réguler les populations de lapins responsables de dégâts écologiques et économiques majeurs. Suite à ces introductions, il a rapidement diffusé à travers le continent australien et à travers l'Europe causant de fortes mortalités dans les populations de lapins, estimées à l'époque à 90-99 % [1, 2].

Il a rapidement été constaté une diminution de l'impact de la maladie et une progressive reconstitution des populations de lapins sous l'effet conjoint de la baisse de virulence des souches virales et du développement de résistance dans ces populations. Le système lapin/myxomatose est ainsi devenu la référence en matière de coévolution entre un hôte et son pathogène [3, 4]. Des études récentes ont montré que le système continuait d'évoluer, le virus développant de nouvelles stratégies pour contourner le système immunitaire du lapin [5, 6].

En dépit de nombreuses études, les bases de la résistance génétique à la

myxomatose restent mal connues et le rôle joué par la composante génétique dans la résistance à la maladie a fait l'objet de controverses [7].

Pour décrypter les bases génétiques de la résistance à la myxomatose, nous avons comparé des lapins modernes avec des spécimens conservés dans des muséums et collectés avant ou juste après l'introduction de la myxomatose, l'un de ces échantillons anciens ayant même été collecté par Charles Darwin, en 1869. Dans ce travail publié dans *Science* [8], nous nous sommes focalisés sur trois pays où la résistance à la myxomatose s'est développée indépendamment et dans lesquels le lapin a une histoire différente : l'Australie, la France et le Royaume-Uni. En effet, l'aire de distribution d'origine du lapin de garenne comprend la Péninsule Ibérique et le sud de la France. Il a été introduit au Royaume-Uni depuis la France au XIII^e siècle. Il a ensuite été importé en Australie au XIX^e siècle : la majorité des populations australiennes seraient dérivées d'une introduction depuis le Royaume-Uni en 1859.

Pour obtenir des données de polymorphisme à l'échelle du génome, un séquençage haut-débit de l'exome, du génome mitochondrial et de trois régions génomiques codant le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) a été conduit sur 152 lapins et a permis d'identifier 757 333 SNP (*single nucleotide polymorphism*).

Une première étape a montré que les échantillons modernes et anciens d'un

¹Office national de la chasse et de la faune sauvage, Unité PFS, Parc de la Rivière, 8, boulevard Albert Einstein, 44323 Nantes, France.

²Antagene, Laboratoire de génétique animale, 6, allée du Levant, 69890 La Tour de Salvagny, France.

³Department of genetics, University of Cambridge, Cambridge, CB2 3EH, Royaume-Uni.

⁴CIBIO, Centro de investigação em biodiversidade e recursos genéticos, InBIO laboratório associado, Universidade do Porto, 4485-661 Vairão, Portugal.

⁵Palaeogenomics and bio-archaeology research network, Research laboratory for archaeology and history of art, University of Oxford, Dyson Perrins building, South parks road, Oxford OX1 3QY, Royaume-Uni.

⁶Departamento de biologia, Faculdade de ciências da Universidade do Porto, 4169-007 Porto, Portugal.

⁷Department of zoology, Faculty of sciences, University of Johannesburg, Auckland Park 2006, Afrique du Sud.

stephane.marchandeau@oncfs.gouv.fr

même pays présentait une diversité et une structure génétique similaires. Les évolutions de fréquences alléliques observées ne sont donc pas artéfactuelles et peuvent être interprétées comme un résultat de la sélection naturelle.

Notre étude montre une évolution parallèle des fréquences alléliques dans les trois pays. Parmi les 757 333 SNP identifiés, nous avons sélectionné les 1 000 polymorphismes affichant la plus forte variation de fréquence allélique entre échantillons modernes et anciens dans chaque pays. On constate que les allèles ayant changé de fréquence simultanément dans deux ou trois pays sont plus nombreux qu'attendu sous le seul effet du hasard (*Figure 1*). Nous avons ainsi identifié 92 SNP dont la fréquence a changé dans deux ou trois pays simultanément. Parmi eux, on constate que dans 87 cas c'est la fréquence du même allèle qui augmente.

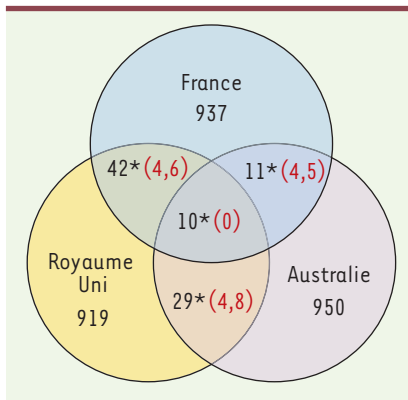


Figure 1. Changements parallèles de fréquence allélique en Australie, en France et au Royaume-Uni. Diagramme montrant le chevauchement des 1 000 SNP (*single nucleotide polymorphism*) avec les changements les plus importants de fréquences alléliques entre les échantillons modernes et historiques dans chaque pays. Les nombres en noir indiquent le nombre observé de SNP et les nombres en rouge le chevauchement attendu après 1 000 permutations aléatoires d'échantillons modernes et historiques dans chaque pays. * $p < 0,001$ (figure adaptée de [8]).

En complément de cette évolution parallèle, on observe une évolution spécifique à chaque population dont les causes possibles sont diverses : conditions environnementales, structure génétique initiale des populations (sous l'effet de *bottlenecks*¹, certains allèles peuvent être rares ou manquants dans des populations) ou processus indépendants de coévolution.

De nombreux changements de fréquence allélique concernent des gènes liés à l'immunité. Ainsi, l'un des SNP sélectionnés joue un rôle dans l'activité antivirale du gène *IFN- α 21A* (codant l'interféron- α 21A). Nous avons montré expérimentalement que l'allèle sélectionné réduit significativement la répllication d'une souche atténuée de MYXV (mutant M029). La sélection naturelle a donc augmenté l'expression de la réponse interféron chez les populations modernes de lapins. Cet allèle sélectionné

¹ Ou goulot d'étranglement, réduction de la diversité génétique.

tionné a aussi un effet antiviral sur le VSV (*vesicular stomatitis virus*), ce qui suggère un accroissement général de l'activité antivirale de l'IFN- α 21A [9] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Manry et L. Quintana-Murci, *m/s* n° 12, décembre 2012, page 1095 (→).

La sélection qui s'est opérée sous l'effet du MYXV pourrait ainsi contribuer à augmenter la résistance des lapins à d'autres virus, notamment au RHDV (*rabbit haemorrhagic disease virus*).

D'autres évolutions concernent des gènes proviraux qui commandent la synthèse de protéines que le virus détourne à son profit. Outre l'augmentation de la défense antivirale, la résistance aux virus peut en effet se développer par une diminution de l'activité de ces gènes proviraux. Un changement significatif de fréquence allélique a été détecté sur le gène *VPS4*. Nous avons montré que la protéine *VPS4* (*vacuolar protein sorting 4-A*) est provirale et intervient dans les premières étapes de la répllication de MYXV. Il semble que la sélection opérée sous l'effet de la myxomatose ait altéré l'expression de cette protéine *VPS4* chez les populations modernes de lapins.

La sélection parallèle d'allèles ayant un effet antiviral a été rendue possible par l'existence d'une variabilité génétique héritée de plusieurs millénaires d'évolution en Europe et qui a été introduite avec les lapins au Royaume-Uni puis en Australie. Cette variabilité génétique explique le développement rapide de la résistance à la myxomatose après les premières épidémies. En effet, cinq ans après l'introduction du virus en Australie, l'existence d'une résistance génétique à la maladie a été établie [10]. En complément, nous avons constaté que l'effondrement des populations causé par la myxomatose n'a pas eu d'incidence sur la diversité génétique qui est restée similaire entre populations historiques et modernes. Nous avons observé un résultat similaire lors de l'émergence de la RHD (*rabbit haemorrhagic disease*). En effet, à l'échelle d'une population de lapins qui avait subi une épidémie de

RHD causant des mortalités estimées à 90 %, nous n'avons enregistré aucune perte de diversité génétique [11]. Ainsi, même après avoir été soumise à des effondrements de populations causés par deux maladies virales, l'espèce a conservé le même potentiel d'évolution pour faire face à des pathogènes émergents auxquels elle pourrait être exposée dans le futur.

L'ensemble de nos résultats suggèrent donc que la résistance à la myxomatose est polygénique et résulte d'une accumulation de changements de fréquence allélique sur l'ensemble du génome plutôt qu'à quelques évolutions ayant un effet majeur sur la réponse immunitaire. Ce processus plaide pour une évolution graduelle de la résistance au cours du temps. Lorsque la résistance se développe au travers d'une réduction de la répllication du virus plutôt qu'à un évitement de l'infection, on doit s'attendre, en réponse, à une augmentation de la virulence du virus. C'est ce qui a été observé sur une période récente avec l'émergence de souches virales très immunosuppressives [6]. Il semble donc que le virus ait trouvé la parade pour contourner les mécanismes de défense développés jusqu'à présent par le lapin sous l'effet de la sélection génétique. ♦

Myxomatosis: rabbits have separately developed the same mechanisms of genetic resistance in France, Australia and the United Kingdom

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par le Fonds Social Européen et le Portuguese Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, Programa Operacional Potencial Humano—Quadro de Referência Estratégica Nacional (SFRH/BD/72381/2010) pour JMA.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fenner F, Ratcliffe FN. *Myxomatosis*. Cambridge : Cambridge University Press, 1965 : 380 p.
2. Giban J. Répercussion de la myxomatose sur les populations de lapin de garenne en France. *Terre Vie* 1956 ; 103 : 179-87.



RÉFÉRENCES

- Fenner F, Fantini B. *Biological control of vertebrate pests. The history of myxomatosis, an experiment in evolution*. Oxon : CABI Publishing, 1999 : 340 p.
- Woolhouse MEJ, Webster JP, Domingo E, et al. Biological and biomedical implications of the co-evolution of pathogens and their hosts. *Nat Genet* 2002 ; 32 : 569-77.
- Kerr PJ. Myxomatosis in Australia and Europe: a model for emerging infectious diseases. *Antiviral Res* 2012 ; 93 : 387-415.
- Kerr PJ, Cattadori IM, Liu J, et al. Next step in the ongoing arms race between myxoma virus and wild rabbits in Australia is a novel disease phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : 9397-402.
- Sobey WR, Conolly D. Myxomatosis: non-genetic aspects of resistance to myxomatosis in rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Aust Wildl Res* 1986 ; 13 : 177-87.
- Alves JM, Carneiro M, Cheng JY, et al. Parallel adaptation of rabbit populations to myxoma virus. *Science* 2019 ; 363 : 1319-26.
- Manry J, Quintana-Murci L. Génétique des populations et immunité chez l'homme : le cas des interférons. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1095-101.
- Marshall ID, Fenner F. Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. V. Changes in the innate resistance of Australian wild rabbits exposed to myxomatosis. *J Hyg* 1958 ; 56 : 288-302.
- Queney G, Ferrand N, Marchandau S, et al. Absence of a genetic bottleneck in a wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) population exposed to a severe viral epizootic. *Mol Ecol* 2000 ; 9 : 1253-64.

NOUVELLE

Un nouveau mécanisme de résistance aux antibiotiques

Le recyclage des ribosomes

Mélie Duval¹⁻³, Pascale Cossart¹⁻³

L'enjeu de la résistance aux antibiotiques

Chez les bactéries, résister aux antibiotiques est un enjeu majeur pour leur survie. Si ces agents anti-bactériens sont depuis les années 1950 largement utilisés dans des stratégies thérapeutiques, leur origine est bien plus ancienne. En effet, les microbes qui les produisent (les champignons, les bactéries) en font usage depuis toujours afin de coloniser des niches écologiques en inhibant, voire en tuant, leurs compétiteurs. Afin de résister à ces antibiotiques, les bactéries possèdent initialement, ou ont acquis par transfert, de nombreux gènes leur permettant de s'en protéger. Leurs capacités de résistance sont ainsi en fait soit intrinsèques, c'est-à-dire dues à des propriétés qui leur sont spécifiques, comme la présence d'une membrane externe qui les protège, soit acquises, provenant d'autres bactéries via des éléments génétiques mobiles et transmissibles, tels que les plasmides ou les transposons.

Les mécanismes de résistance les plus répandus permettent aux bactéries soit d'expulser les antibiotiques dès leur

pénétration, soit d'en empêcher l'entrée. Elles peuvent aussi les dégrader ou les modifier, les rendant ainsi inefficaces. Elles peuvent enfin transformer la cible de l'antibiotique, de sorte que celui-ci ne puisse plus agir (Figure 1).

Un nouveau mécanisme de résistance

Notre laboratoire étudie depuis de nombreuses années, la bactérie *Listeria monocytogenes* responsable de la listériose, et devenue un modèle pour la recherche en biologie des infections [1]. Cette bactérie pathogène possède une extraordinaire capacité à s'adapter aussi bien aux stress de l'environnement, ce qui lui permet, par exemple, de survivre et de se multiplier sur le sol, qu'aux différents traitements qu'elle rencontre dans la chaîne alimentaire (addition de sel, congélation, etc.). Cette adaptabilité résulte d'un arsenal de gènes qu'elle possède, et dont elle régule finement l'expression, grâce à différents mécanismes comme les *thermoswitches*¹, qui lui permettent de

¹Département de biologie cellulaire et infection, Unité des interactions bactéries-cellules, Institut Pasteur, 25-28, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.

²Inserm, U604, F-75015 Paris, France.

³INRA, unité sous contrat H2020, F-75015 Paris, France.

pascale.cossart@pasteur.fr

détecter par la température son entrée dans un organisme, et ainsi d'exprimer des gènes critiques pour sa virulence [2].

Nos collaborateurs de l'Institut Weizmann (Israël), avec qui nous avons identifié les sites de démarrage de l'initiation de transcription de tous les gènes de *Listeria* exprimés après sa croissance dans différentes conditions de culture [3], ont récemment développé une technique, appelée « *term-seq* », permettant d'identifier précisément, non seulement les sites de fin de transcription, mais aussi la quantité de transcrits produits selon les conditions de culture. En effet, la transcription de certains gènes, après son démarrage, peut soit s'arrêter très rapidement, le gène n'est alors pas exprimé, soit continuer jusqu'à transcription complète du gène (Figure 2). La technique « *term-seq* » permet d'identifier les gènes qui sont soumis à cette régulation.

Nous avons étudié par cette méthode, le comportement de *Listeria* en l'absence ou en la présence de deux antibiotiques, la lincomycine et l'érythromycine [4].

¹ Interrupteurs thermiques.