

La myxomatose

S. Bertagnoli ^{(1, 2)*} & S. Marchandeau ⁽³⁾

(1) Institut national de la recherche agronomique (INRA), UMR 1225, 23, chemin des Capelles, 31076 Toulouse, France

(2) Université de Toulouse, Institut national polytechnique, École nationale vétérinaire de Toulouse (INP-ENVT), 23, chemin des Capelles, 31076 Toulouse, France

(3) Office national de la chasse et de la faune sauvage, Direction de la recherche et de l'expertise, 8 boulevard Albert-Einstein, CS 42355, 44323 Nantes cedex 3, France

*Auteur chargé de la correspondance : s.bertagnoli@envt.fr

Résumé

La myxomatose, maladie majeure du lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), sévit de façon enzootique sur plusieurs continents. C'est une maladie infectieuse, virulente et contagieuse dont l'agent pathogène est un virus de la famille des *Poxviridae*, genre *Leporipoxvirus*. Celui-ci provoque, pour sa forme classique, une maladie souvent létale, caractérisée par une immunodépression sévère et l'apparition de pseudotumeurs cutanées (myxomes), propices à une transmission mécanique efficace par de nombreux arthropodes piqueurs. Des formes cliniques atypiques, dites amyxomateuses, de gravité variable et semblant privilégier la transmission directe sont apparues assez récemment en Europe. Les interactions hôte-virus ont été particulièrement bien étudiées depuis l'introduction volontaire du virus myxomateux en Australie et en Europe, mettant en évidence un processus remarquable de coévolution. Des analyses moléculaires récentes ont révélé l'extraordinaire capacité évolutive du virus myxomateux.

Mots-clés

Coévolution hôte-virus – Lapin européen – Myxomatose – Transmission vectorielle mécanique – Virus myxomateux.

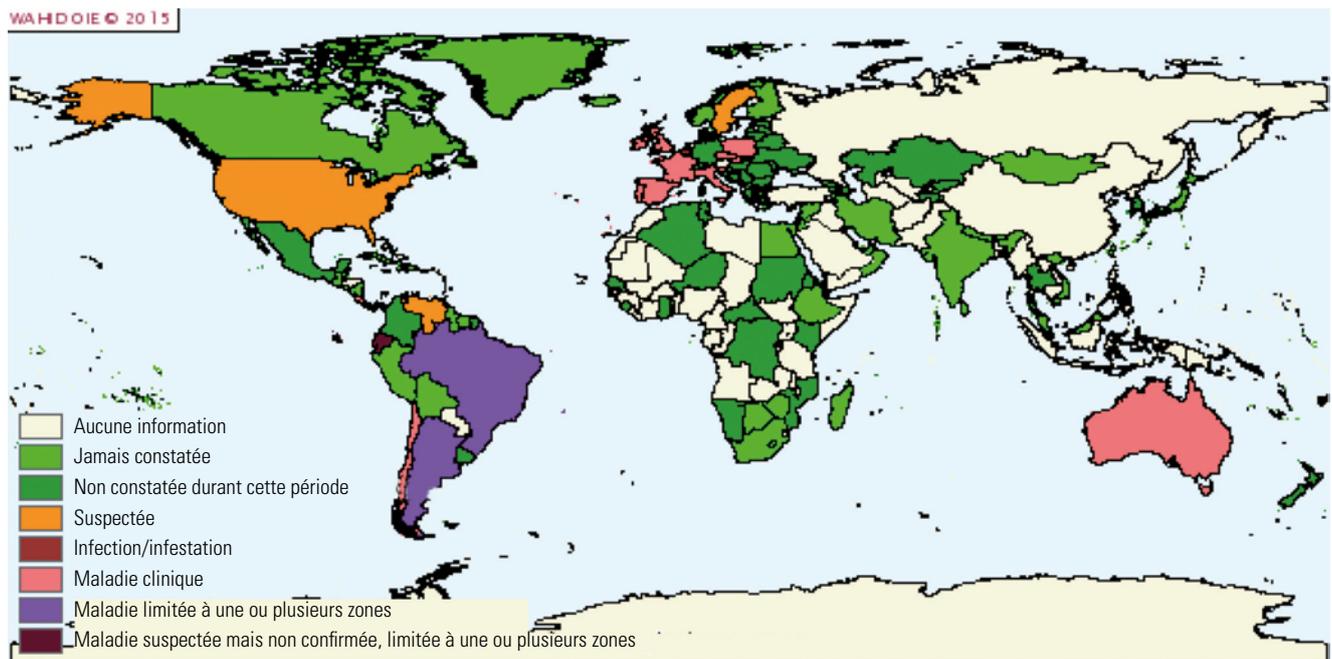
Historique

La myxomatose est une maladie infectieuse, virulente et contagieuse à transmission essentiellement vectorielle, qui touche le lapin européen *Oryctolagus cuniculus*. Elle est due au virus myxomateux (MYXV), poxvirus du genre *Leporipoxvirus*, apparenté au plan immunologique au virus du fibrome de Shope (SFV). Elle a été décrite pour la première fois en 1896 en Uruguay par Guisepppe Sanarelli, lors de la survenue d'une nouvelle maladie mortelle affectant des lapins de laboratoire. Elle se caractérisait par l'apparition de pseudotumeurs appelées « myxomes », au niveau de la tête, de la région anogénitale et dorsolombaire, généralement associée à des troubles respiratoires et à une blépharo-conjonctivite, aboutissant à la mort de l'individu en une dizaine de jours dans les cas les plus graves. La maladie fut appelée myxomatose (du grec *muxa*, mucus et *oma*, tumeur).

La ressemblance étroite entre le MYXV et les autres membres de la famille des *Poxviridae*, tels que les virus de la vaccine, de la variole ou de la variole aviaire (*fowlpox*), a été mise en évidence pour la première fois en 1927 (1). Le MYXV est remarquable dans le sens où il cause une maladie bénigne

(fibrome cutané localisé) chez ses hôtes naturels, les lapins américains du genre *Sylvilagus*, mais provoque une maladie grave pouvant atteindre 100 % de mortalité chez les lapins européens du genre *Oryctolagus*.

En raison de son important pouvoir pathogène pour le lapin européen, le MYXV a été délibérément introduit pour contrôler les populations de lapins en Australie en 1950 puis en France en 1952, d'où il a diffusé dans l'ensemble de l'Europe y compris la Grande Bretagne. Son introduction en Australie comme agent de contrôle biologique s'est inscrite dans une politique globale de contrôle des populations alors qu'en France elle a été réalisée illégalement par un propriétaire souhaitant éradiquer l'espèce de sa propriété (2, 3). Plus de 60 ans après son introduction en Europe et en Australie, la myxomatose évolue désormais de manière enzootique avec des micro-épizooties régionales et saisonnières (Fig. 1). Ainsi, aux formes aiguës, rapidement mortelles, se sont surajoutées des formes subaiguës et atténuées, non systématiquement mortelles et génératrices d'immunité (4). La myxomatose reste néanmoins une des principales causes de mortalité du lapin sauvage et participe à la régression des populations observée en Europe depuis une trentaine d'années.

**Fig. 1****Distribution mondiale du virus de la myxomatose**

Distribution du virus de la myxomatose pendant le deuxième semestre 2013

Source : OIE, Système d'information zoosanitaire (WAHIS), Cartes de distribution des maladies, myxomatose (www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/Diseasedistributionmap/index/)

Le virus myxomateux

Comme tous les poxvirus, le MYXV est de grande taille (286 × 230 × 75 nm) et possède un génome à ADN double brin (161,8 kb) dont les extrémités sont constituées de régions répétées inversées terminales (TIR, 11 557 pb), codant 158 ORF (séquences à cadre ouvert de lecture) uniques et 12 ORF en double copie. Le MYXV n'infecte que les lagomorphes, et se répartit en deux grands groupes phylogéniques :

- les souches californiennes, dont l'hôte naturel est *Sylvilagus bachmani* ;
- les souches sud-américaines, dont l'hôte naturel est *Sylvilagus brasiliensis*.

Les virus issus de ces deux sous-populations provoquent la myxomatose chez le lapin européen et parfois le lièvre brun (*Lepus europaeus*) (5). Les souches introduites en Europe et en Australie sont d'origine sud-américaine.

L'évolution du pouvoir pathogène observée dans les populations de lapins européens en zone d'enzootie est en partie liée à des modifications génétiques altérant les fonctions de certains gènes de virulence. Ainsi la séquence complète du génome d'une souche naturellement atténuée isolée en Espagne en 1995, et issue de la souche Lausanne introduite en France en 1952, a révélé 73 modifications

génétiques, induisant l'inactivation de quatre gènes dont trois semblent jouer un rôle dans l'expression du pouvoir pathogène (6). Plus récemment, le séquençage complet de nombreuses souches de divers grades, récoltées entre 1950 et 1999, a mis en évidence les capacités évolutives remarquables du MYXV, avec un taux de substitution moyen estimé à 10–5 substitutions/site/an, l'un des plus importants jamais observés pour un virus à ADN double brin, le rapprochant ainsi du virus de la variole (7, 8). Ces études ont également montré que les mécanismes sous-jacents à l'expression du pouvoir pathogène du MYXV ou à son atténuation sont multiples et complexes, ceci se manifestant par des convergences phénotypiques entre souches, sans correspondances génétiques évidentes. Ainsi, le processus évolutif du MYXV est caractérisé par un taux de substitution nucléotidique assez inhabituel pour un virus à ADN double brin, des changements fréquents de virulence, et un fort pouvoir de diffusion spatiale.

Étude clinique

La myxomatose peut prendre une forme très impressionnante lors d'infection par des souches d'origine sud-américaine alors qu'elle est plus discrète lors d'infection par des souches californiennes, mais dans chaque cas la mortalité peut atteindre 100 %. Très souvent, on observe des surinfections bactériennes à germes Gram négatif, particulièrement

Pasteurella multocida et *Bordetella bronchiseptica*, au niveau du tractus respiratoire et des conjonctives, celles-ci contribuant à la létalité de la maladie. L'évolution épidémiologique de la myxomatose induite par les souches d'origine sud-américaine a été particulièrement bien étudiée en Australie, où, peu de temps après l'introduction du virus, des formes atténuées de maladie ont été observées. Ainsi, Fenner et Marshall (1957) proposèrent de décrire la virulence des souches virales, et de les classer, selon le taux de létalité et le temps moyen de survie des animaux d'expérimentation, en conditions de laboratoire (Tableau I) (9).

Ainsi, les souches de grade I sont des souches hypervirulentes (souches type Lausanne, SLS), tandis que les souches de grade V sont des souches très atténuées, les autres étant intermédiaires.

Signes cliniques

Pour la forme nodulaire classique de la maladie, les myxomes ne régressent pas et l'immunodépression associée contribue à la virulence de la maladie (10). Depuis 1979, des formes « amyxomateuses » sont apparues en Europe. Elles présentent une forte diminution du tropisme cutané et les myxomes sont remplacés par des tuméfactions diffuses des paupières (blépharite œdémateuse), parfois du scrotum et des oreilles (11, 12). Par comparaison, les signes cliniques respiratoires sont apparus prédominants et la fausse apparence d'une élévation du pneumotropisme, inchangé en réalité, a incité au classement initial de ces formes comme « respiratoires » (13).

Dans le cas d'infection par les souches européennes et australiennes, on observe plusieurs types d'évolution clinique (Fig. 2) :

- les souches de grade I et II donnent des formes aiguës de la maladie et sont généralement mortelles. L'incubation est de cinq jours, les myxomes secondaires apparaissant en six à sept jours en trois localisations successives (céphaliques, avec blépharoconjunctivite, tuméfaction

Tableau I
Critères de gradation de la virulence des souches de virus myxomateux (3)

Grade de virulence	Taux de létalité (%)	Temps moyen de survie (jours)
I	>99	< 13
II	95–99	14–16
III	70–95	17–28
IIIa	90–95	17–22
IIIb	70–90	23–28
IV	50–70	29–50
V	<50	–



a) Infection par la souche Toulouse 1 (grade 1) 10 jours post-inoculation



b) Infection par une souche amyxomateuse (isolat de terrain), 20 jours post-inoculation



c) Infection par une souche atténuée (isolat de terrain) (grade 5)

Fig. 2
Lapins domestiques atteints de myxomatose : types d'évolution clinique suivant les souches de virus myxomateux
Source : Institut national polytechnique, École nationale vétérinaire de Toulouse (INP-ENVT)

œdémateuse, déformation de la face [faciès léonin] et jetage et larmolement purulent ; anogénitales, accompagnées d'un œdème régional ; dorsolombaires et tarsométatarsiennes, déformant la silhouette du dos et des membres postérieurs) et la mortalité intervient 10 à 15 jours après inoculation (14). Les myxomes, hémisphériques, suintants, de la taille d'une noisette, deviennent le plus souvent nécrotiques et confluent mais restent indolores. Un dysfonctionnement général du système immunitaire exacerbe les fréquentes surinfections bactériennes ;

– les souches de virulence atténuée (grade V) donnent des formes bénignes de la maladie, localisées, peu exsudatives et autocurables. Les lapins présentent des nodules pisiformes en petit nombre, non exsudatifs, très fermes, surtout auriculaires et métatarsiens, rapidement surmontés d'une croûte (14) ;

– les souches de pathogénicité intermédiaire (grades III et IV) donnent des formes de la maladie se situant entre ces deux extrêmes. On peut remarquer que les souches européennes se différencient essentiellement des souches australiennes par la protubérance des myxomes cutanés (14).

Dans la forme hyper-aiguë de la maladie due aux MYXV de souches californiennes, les lapins succombent en environ une semaine, et souvent ne présentent que des signes cliniques externes mineurs, tels qu'une inflammation et un œdème des paupières. Des hémorragies cutanées peuvent être observées en phase ultime et des convulsions précèdent souvent la mort, révélant un neurotropisme accusé, au détriment de l'ectodermotropisme (10).

Épidémiologie, mode de transmission et rôle des arthropodes vecteurs

Le principal mode de transmission est la piqûre d'arthropodes, vecteurs passifs, la voie d'inoculation majeure étant la voie intradermique (15). Les Culicidés, Siphonaptères et Simulidés sont les principaux vecteurs, les poux, les tiques et les acariens ne jouant qu'un rôle accessoire. L'efficacité d'une telle transmission est variable et dépend principalement du titre viral des lésions cutanées (un seuil de 10^7 ID₅₀/g de peau lésée a été défini lors de l'étude de la transmission par les moustiques) et de la taille des populations vectrices. Une transmission par contact direct a également été évoquée chez les lapins domestiques (13, 16). Elle pourrait expliquer certaines épizooties hivernales (17) mais son importance relative est difficile à évaluer en présence de vecteurs. Néanmoins, la seule transmission par contact direct a permis la propagation de la myxomatose

dans l'archipel de Kerguelen, de son introduction en 1955-1956 jusqu'à l'introduction de la puce du lapin en 1987 (18, 19).

Diagnostic

Le diagnostic s'appuie sur l'observation des signes cliniques et le contexte épidémiologique. Toutefois, ce diagnostic clinique peut être rendu difficile en raison de la discrétion des signes cliniques induits par des souches virales atténuées et du moindre tropisme cutané des souches amyxomateuses. Ainsi est-il souvent utile de confirmer les suspicions cliniques par un diagnostic de laboratoire.

Même si les différentes techniques traditionnelles disponibles (isolement viral, immunodiffusion en gélose, immunofluorescence...) varient dans leur capacité à détecter le MYXV dans les lésions myxomateuses, dans tous les cas, l'agent causal peut aussi être identifié par la mise en évidence du génome du MYXV par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) simple ou quantitative (20-23).

Enfin, rappelons que la myxomatose est inscrite au *Code sanitaire pour les animaux terrestres (Code terrestre)* de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), et qu'à ce titre, les Pays et Territoires Membres sont tenus de notifier l'apparition de foyers de la maladie conformément aux dispositions du *Code terrestre* de l'OIE (24).

Prophylaxie

Comme pour de nombreuses maladies virales contagieuses animales, la myxomatose n'admet qu'une lutte préventive et non curative en l'absence de viostatiques spécifiques réellement efficaces *in vivo*. La lutte contre la myxomatose, uniquement mise en œuvre en élevage, s'appuie généralement sur des mesures sanitaires et la pratique de la vaccination.

Prophylaxie sanitaire

Les protections mécaniques et chimiques contre les vecteurs s'inscrivent, au premier chef, dans la liste des exigences sanitaires de l'élevage du lapin.

Prophylaxie médicale

Vaccination hétérologue

Le SFV a été utilisé le premier et pendant des dizaines d'années. Ce vaccin vivant hétérologue peut être utilisé à partir de 28 jours d'âge, par voie sous-cutanée ou par

injection intradermique. L'injection intradermique semble conférer une meilleure réponse immunitaire et donc une meilleure protection clinique que l'injection sous-cutanée. Les rappels sont effectués bisemestriellement ou semestriellement selon le risque.

L'avantage de ce vaccin réside dans son innocuité, notamment il ne provoque qu'une immunodépression minimale et peut être utilisé dans les élevages à pathologies respiratoires. Toutefois, il ne doit pas être utilisé sur des sujets trop jeunes, qui sont hyper-réceptifs au virus fibromateux et qui pourraient déclarer une fibromatose généralisée et en mourir, ou sur les femelles gravides. En effet, le taux élevé en corticoïdes lors de la gestation peut stimuler la lésion fibromateuse provoquée (14). En revanche, ce vaccin ne confère qu'une protection vaccinale partielle et de courte durée, toujours inférieure à la spécificité homologe. Ainsi, bien que très fréquemment utilisé, ce vaccin n'apporte qu'une protection très relative, insuffisante face à des souches de forte virulence, même si les souches sauvages susceptibles d'être rencontrées sur le terrain sont de virulence intermédiaire.

Vaccination homologe

Divers travaux ont permis d'obtenir des souches virales atténuées par passages en cultures cellulaires, soit à partir de la souche californienne MSD (souches Saïto, Borghi, MAV...), soit à partir d'isolats de type sud-américain issus de la souche Lausanne (souches SG33, Pisa, Leon 162...) (25). Dans tous les cas, la protection conférée, après administration par voie intradermique ou sous-cutanée, bien qu'imparfaite, est bien meilleure que celle obtenue avec le SFV (bonne protection clinique précoce et pendant environ six mois). Néanmoins, l'innocuité de ces vaccins, contrairement au SFV, n'est pas parfaite, en particulier pour les plus jeunes lapins.

En outre, le choc vaccinal immuno-dépressif, consécutif à toute administration de virus modifié, à pouvoir pathogène résiduel notable, a pu, dans les élevages concentrés avec de mauvaises conditions hygiéniques, rompre l'équilibre précaire entre l'hôte et des bactérioses respiratoires de portage ou d'évolution à bas bruit (26).

Enfin, il faut noter que le MYXV, comme de nombreux poxvirus, est un vecteur viral efficace, puisque diverses souches atténuées ont servi à l'élaboration de vaccins recombinés permettant une vaccination simultanée contre la myxomatose et la maladie hémorragique du lapin (RHD) (27-29).

Impact en nature

En Australie comme en France on estime que les populations de lapins ont été réduites de plus de 90 % lors de la diffusion initiale du virus (30, 31). Ensuite, elles se sont peu à peu

reconstituées sous l'effet d'une coévolution entre l'hôte et son pathogène (25, 30, 32). En effet, des souches virales de plus faible virulence ont rapidement été isolées (9, 33). En parallèle, certaines études ont montré que les lapins ont développé une résistance à la maladie (34-39) mais l'origine génétique de cette résistance n'est pas clairement établie (40, 41). Quoi qu'il en soit, cette résistance est d'un effet limité car elle ne fait que réduire le taux de mortalité et la gravité des signes cliniques pour une souche virale donnée (3, 36). Enfin, le développement de l'immunité au sein des populations est le troisième facteur qui a conduit à la diminution de l'impact de la maladie (3, 42).

En Australie, des souches virales de moindre virulence ont été détectées dès 1952-1953 (33) et dès 1955 les souches de grade III sont devenues dominantes en nature. Elles présentent un avantage sélectif, en termes de persistance et de diffusion, qui est le fruit d'un compromis entre la survie des lapins infectés et le niveau d'excrétion virale. Les souches très virulentes sont handicapées par le faible temps de survie des lapins infectés qui ne leur permet de propager le virus que pendant quelques jours. À l'inverse, les souches très atténuées sont handicapées par la faible quantité de particules virales excrétées par les lapins infectés, bien que leur temps de survie soit plus long. Pour augmenter l'efficacité du contrôle biologique opéré par la maladie deux stratégies ont été adoptées. D'une part, procéder à des introductions des puces du lapin (*Spilopsyllus cuniculi* et *Xenopsylla cunicularis*), principaux vecteurs du virus en Europe, pour favoriser la diffusion du virus et augmenter l'impact de la maladie (43, 44). Cette démarche a aussi été entreprise dans les îles subantarctiques de l'archipel de Kerguelen (18). D'autre part, procéder à des introductions régulières de souches virulentes de myxomatose (souche Lausanne de grade I). Ces souches n'ont jamais réussi à prendre le dessus sur les souches sauvages et ces introductions ont eu de faibles conséquences sur l'impact de la myxomatose à grande échelle, même si localement des effets sur la maladie ont pu être notés (45, 46). En Europe, une diminution de la virulence des souches virales a aussi été constatée mais on y observe une plus forte proportion de souches de grade II qu'en Australie (3). Deux hypothèses non exclusives peuvent expliquer cette différence. D'une part, la souche Lausanne introduite en France en 1952 est plus virulente que la souche SLS introduite en Australie en 1950. D'autre part, en Europe la diffusion des souches les plus mortelles est favorisée par les puces car lorsqu'un lapin meurt de myxomatose elles cherchent à infester un nouvel hôte, lui transmettant alors le virus (3).

Des travaux récents ont décrit les mécanismes qui déterminent l'impact de la myxomatose à l'échelle des populations. Les anticorps maternels jouent un rôle-clé dans ces mécanismes en atténuant la sévérité de l'infection tout en permettant l'activation du système immunitaire (47). Ainsi, lorsque le virus circule efficacement au sein des

populations, il permet l'entretien d'une forte immunité de groupe (*herd immunity*) qui limite l'impact de la maladie (48). La taille des populations et la durée de la saison de reproduction favorisent la persistance du virus dans les populations et limitent ainsi l'impact de la maladie (49). À plus grande échelle, la fragmentation des populations perturbe la circulation des virus entre populations et donc l'entretien de l'immunité, ce qui favorise l'émergence de formes sévères de la maladie (50).

Ainsi l'impact de la myxomatose est déterminé non seulement par la coévolution entre l'hôte et son pathogène mais aussi par la dynamique et la structure spatiale à large échelle des populations de lapins (47).

Bilan

La myxomatose est une maladie exemplaire à plusieurs égards. C'est un exemple riche d'enseignements d'un agent pathogène qui acquiert de la virulence en changeant d'hôte. Sa diffusion en nature au sein des populations de lapins européens en a fait un des modèles les plus étudiés de coévolution hôte/pathogène (3, 51). En élevage, le développement de vaccins a permis de contrôler la maladie qui n'est plus un enjeu sanitaire prioritaire. En

nature, la myxomatose reste un enjeu majeur de biologie de la conservation qui peut être appréhendé de deux façons diamétralement opposées. En Europe, où le lapin est une espèce d'intérêt patrimonial, l'introduction de la myxomatose a eu des conséquences dramatiques pour les écosystèmes. Elle a en effet amorcé le déclin des populations de lapins qui a été accentué par l'évolution des habitats puis par l'émergence de la maladie hémorragique du lapin. Ce déclin des populations a modifié l'équilibre des écosystèmes et notamment mis en danger des prédateurs spécialistes du lapin tels que le lynx pardelle (*Lynx pardinus*), l'aigle ibérique (*Aquila adalberti*) ou l'aigle de Bonelli (*Aquila fasciata*) ou des espèces inféodées aux terriers de lapins comme le lézard ocellé (*Timon lepidus*). En revanche, en Australie le déclin des populations de lapins a permis une reconstitution des écosystèmes altérés par la pression exercée par l'espèce sur la végétation. Ainsi, même si elle est insuffisante pour régler les problèmes posés par le lapin, l'utilisation de la myxomatose comme agent de contrôle biologique est considérée comme un succès car le niveau des populations au début des années 1990 était estimé à 5-25 % de ce qu'il était avant 1950 (25).

La mixomatosis

S. Bertagnoli & S. Marchandeu

Resumen

La mixomatosis, que es una importante enfermedad del conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*), está presente como enzootia en varios continentes. El agente patógeno de esta enfermedad infecciosa, virulenta y contagiosa es un virus del género *Leporipoxvirus*, familia *Poxviridae*. En la forma clásica, el virus provoca una enfermedad a menudo letal, caracterizada por una fuerte inmunodepresión y la aparición de pseudotumores cutáneos (mixomas) que propician una eficaz transmisión mecánica por numerosos artrópodos picadores. Últimamente han aparecido en Europa formas clínicas atípicas, llamadas amixomatosas, que presentan gravedad variable y en las que parece predominar la transmisión directa. Las interacciones hospedador-virus, estudiadas con particular detenimiento desde la introducción deliberada del virus mixomatoso en Australia y Europa, ponen de manifiesto un notable proceso de coevolución. Últimamente los análisis moleculares han revelado la extraordinaria capacidad evolutiva del virus.

Palabras clave

Coevolución hospedador-virus – Conejo europeo – Mixomatosis – Transmisión vectorial mecánica – Virus mixomatoso.

Références

- Aragão H.B. (1927). – Myxoma of rabbits. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 20, 237–247.
- Armand-Delille P.F. (1953). – Une méthode nouvelle permettant à l'agriculture de lutter efficacement contre la pullulation du lapin. *C.R. Acad. Agric. Fr.*, **13**, 638–639.
- Fenner F. & Fantini B. (1999). – Biological control of vertebrate pests. The history of myxomatosis, an experiment in evolution. CABI Publishing, Oxon.
- Ross J. (1972). – Zoological and wildlife review. Myxomatosis and the rabbit. *Br. Vet. J.*, **128**, 172–176.
- Barlow A., Lawrence K., Everest D., Dastjerdi A., Finnegan C. & Steinbach F. (2014). – Confirmation of myxomatosis in a European brown hare in Great Britain: myxomatosis. *Vet. Rec.*, **175** (3), 75–76. doi : 10.1136/vr.g4621.
- Morales M., Ramírez M.A., Cano M.J., Párraga M., Castilla J., Pérez-Ordoy L.I., Torres J.M. & Bárcena J. (2009). – Genome comparison of a nonpathogenic myxoma virus field strain with its ancestor, the virulent Lausanne strain. *J. Virol.*, **83** (5), 2397–2403. doi : 10.1128/jvi.02189-08.
- Kerr P.J., Rogers M.B., Fitch A., DePasse J.V., Cattadori I.M., Twaddle A.C., Hudson P.J., Tschärke D.C., Read A.F., Holmes E.C. & Ghedin E. (2013). – Genome scale evolution of myxoma virus reveals host-pathogen adaptation and rapid geographic spread. *J. Virol.*, **87** (23), 12900–12915. doi : 10.1128/jvi.02060-13.
- Kerr P.J., Ghedin E., DePasse J.V., Fitch A., Cattadori I.M., Hudson P.J., Tschärke D.C., Read A.F. & Holmes E.C. (2012). – Evolutionary history and attenuation of myxoma virus on two continents. *PLoS Pathog.*, **8** (10), e1002950. doi : 10.1371/journal.ppat.1002950.
- Fenner F. & Marshall I.D. (1957). – A comparison of the virulence for European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of strains of myxoma virus recovered in the field in Australia, Europe and America. *J. Hyg. (London)*, **55**, 149–191.
- Fenner F. (1994). – Myxoma virus. In *Virus infection of vertebrates*, Vol. 5, Virus infection of rodents and lagomorphs (A.D.M.E. Osterhaus, éd.). Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam, 59–70.
- Joubert L., Duclos P. & Tuailon P. (1982). – La myxomatose des garennes dans le sud-est. La myxomatose amyxomateuse. *Rev. Méd. Vét.*, **133**, 739–753.
- Marlier D., Mainil J., Sulon J., Beckers J.F., Linden A. & Vindevogel H. (2000). – Study of the virulence of five strains of amyxomatous myxoma virus in crossbred New Zealand white/Californian conventional rabbits, with evidence of long-term testicular infection in recovered animals. *J. Comp. Pathol.*, **122**, 101–113.
- Brun A., Saurat P., Gilbert Y., Godard A. & Bouquet J.F. (1981). – Données actuelles sur l'épidémiologie, la pathogénie, et la symptomatologie de la myxomatose. *Rev. Méd. Vét.*, **132** (8-9), 585–590.
- Joubert L., Leftheriosis E. & Mouchet J. (1972). – La myxomatose, Tomes I et II. L'Expansion scientifique française, Paris.
- Fenner F. & Ratcliffe F.N. (1965). – Myxomatosis. Cambridge University Press, Cambridge.
- Mykutowycz R. (1958). – Contact transmission of infectious myxomatosis of the rabbit *Oryctolagus cuniculus* (L.). *CSIRO Wildl. Res.*, **3**, 1–6.
- Dunsmore J.D., Williams R.T. & Price W.J. (1971). – A winter epizootic of myxomatosis in subalpine south-eastern Australia. *Aust. J. Zool.*, **19**, 275–286.
- Chekchack T., Chapuis J.-L., Pisanu B. & Boussès P. (2000). – Introduction of the rabbit flea, *Spilopsyllus cuniculi* (Dale), to a subantarctic island (Kerguelen archipelago) and its assessment as a vector of myxomatosis. *Wildl. Res.*, **27**, 91–101.
- Chapuis J.-L., Chantal J. & Bijlenga G. (1994). – La myxomatose dans les îles subantarctiques de Kerguelen, en l'absence de vecteurs, trente années après son introduction. *C.R. Acad. Sci., Sci. Vie*, **317**, 174–182.
- Albini S., Sigrist B., Güttinger R., Schelling C., Hoop R.K. & Vöggtlin A. (2012). – Development and validation of a myxoma virus real-time polymerase chain reaction assay. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **24** (1), 135–137. doi : 10.1177/1040638711425946.
- Cavadini P., Botti G., Barbieri I., Lavazza A. & Capucci L. (2010). – Molecular characterization of SG33 and Borghi vaccines used against myxomatosis. *Vaccine*, **28** (33), 5414–5420. doi : 10.1016/j.vaccine.2010.06.017.
- Belsham G., Polacek C., Breum S., Larsen L. & Botner A. (2010). – Detection of myxoma viruses encoding a defective M135R gene from clinical cases of myxomatosis; possible implications for the role of the M135R protein as a virulence factor. *Viol. J.*, **7** (1), 7.
- Duarte M.D., Barros S.C., Henriques A.M., Fagulha M.T., Ramos F., Luís T. & Fevereiro M. (2014). – Development and validation of a real time PCR for the detection of myxoma virus based on the diploid gene M000.5L/R. *J. Virol. Meth.*, **196**, 219–224. doi : 10.1016/j.jviromet.2013.11.014.
- Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (2014). – Myxomatose. Article 13.1.1. In *Code sanitaire pour les animaux terrestres*, chapitre 13.1. OIE, Paris. Page web : www.oie.int/index.php?id=169 & L=1 & htmfile=chapitre_myxomatosis.htm (consultée le 12 septembre 2014).

25. Kerr P.J. (2012). – Myxomatosis in Australia and Europe: a model for emerging infectious diseases. *Antiviral Res.*, **93** (3), 387–415. doi : 10.1016/j.antiviral.2012.01.009.
26. Arthur C.P. & Louzis C. (1988). – La myxomatose du lapin en France : une revue. In *Maladies de la faune sauvage. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **7** (4), 937–957.
27. Bertagnoli S., Gelfi J., Le Gall G., Boilletot E., Vautherot J.F., Rasschaert D., Laurent S., Petit F., Boucraut-Baralon C. & Milon A. (1996). – Protection against myxomatosis and rabbit viral hemorrhagic disease with recombinant myxoma viruses expressing rabbit hemorrhagic disease virus capsid protein. *J. Virol.*, **70** (8), 5061–5066.
28. Barcena J., Morales M., Vazquez B., Boga J.A., Parra F., Lucientes J., Pages-Mante A., Sanchez-Vizcaino J.M., Blasco R. & Torres J.M. (2000). – Horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease by using a recombinant myxoma virus. *J. Virol.*, **74** (3), 1114–1123. doi : 10.1128/jvi.74.3.1114-1123.2000.
29. Spibey N., McCabe V.J., Greenwood N.M., Jack S.C., Sutton D. & van der Waart L. (2012). – Novel bivalent vectored vaccine for control of myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease. *Vet. Rec.*, **170** (12), 309. 10.1136/vr.100366.
30. Fenner F., Marshall I.D. & Woodroffe G.M. (1953). – Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. I. Recovery of Australian wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from myxomatosis under field conditions. *J. Hyg. (London)*, **51**, 225–244.
31. Giban J. (1956). – Répercussion de la myxomatose sur les populations de lapin de garenne en France. *Terre Vie*, **103**, 179–187.
32. Arthur C.P., Chapuis J.-L., Pages M.V. & Spitz F. (1980). – Enquêtes sur la situation et la répartition écologique du lapin de garenne en France. *Bull. Mens. ONC*, 37–90.
33. Fenner F. (1953). – Changes in the mortality rate due to myxomatosis in the Australian wild rabbit. *Nature*, **172**, 228.
34. Ross J. & Sanders M.F. (1977). – Innate resistance to myxomatosis in wild rabbits in England. *J. Hyg. (London)*, **79**, 411–415.
35. Ross J. & Sanders M.F. (1984). – The development of genetic resistance to myxomatosis in wild rabbits in Britain. *J. Hyg. (London)*, **92**, 255–261.
36. Marshall I.D. & Douglas G.W. (1961). – Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. VIII. Further observations on changes in the innate resistance of Australian wild rabbits exposed to myxomatosis. *J. Hyg. (London)*, **59**, 117–122.
37. Marshall I.D. & Fenner F. (1958). – Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. V. Changes in the innate resistance of Australian wild rabbits exposed to myxomatosis. *J. Hyg. (London)*, **56**, 288–302.
38. Williams C., Moore R. & Robbins S. (1990). – Genetic resistance to myxomatosis in Australian wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (L). *Aust. J. Zool.*, **38** (6), 697–703. doi : 10.1071/ZO9900697.
39. Kerr P.J., Merchant J.C., Silvers L., Hood G.M. & Robinson A.J. (2003). – Monitoring the spread of myxoma virus in rabbit *Oryctolagus cuniculus* populations on the southern tablelands of New South Wales, Australia. II. Selection of a strain of virus for release. *Epidemiol. Infect.*, **130** (1), 123–133. doi : 10.1017/S0950268802007860.
40. Sobey W.R. & Conolly D. (1986). – Myxomatosis: non-genetic aspects of resistance to myxomatosis in rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Aust. Wildl. Res.*, **13**, 177–187.
41. Kerr P.J. & Best S.M. (1998). – Myxoma virus in rabbits. In *Résistance génétique aux maladies animales* (M. Müller & G. Brem, éd.). *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **17** (1), 256–268.
42. Garnier R., Boulinier T. & Gandon S. (2013). – Evolution of the temporal persistence of immune protection. *Biol. Lett.*, **9** (3), 20130017. doi : 10.1098/rsbl.2013.0017.
43. Cooke B.D. (1983). – Changes in the age-structure and size of populations of wild rabbits in south Australia, following the introduction of European rabbit fleas, *Spilopsyllus cuniculi* (Dale), as vector of myxomatosis. *Aust. Wildl. Res.*, **10**, 105–120.
44. King D.R., Oliver A.J. & Wheeler S.H. (1985). – The European rabbit flea, *Spilopsyllus cuniculi*, in south-western Australia. I. Study sites and population dynamics. *Aust. Wildl. Res.*, **12**, 227–236.
45. Berman D., Kerr P.J., Stagg R., Van Leeuwen B.H. & Gonzalez T. (2006). – Should the 40-year-old practice of releasing virulent myxoma virus to control rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) be continued? *Wildl. Res.*, **33**, 549–556.
46. Saint K.M., French N. & Kerr P. (2001). – Genetic variation in Australian isolates of myxoma virus: an evolutionary and epidemiological study. *Arch. Virol.*, **146** (6), 1105–1123. doi : 10.1007/s007050170109.
47. Marchandeu S., Pontier D., Guitton J.-S., Letty J., Fouchet D., Aubineau J., Berger F., Leonard Y., Roobrouck A., Gelfi J., Peralta B. & Bertagnoli S. (2014). – Early infections by myxoma virus of young rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) protected by maternal antibodies activate their immune system and enhance herd immunity in wild populations. *Vet. Res.*, **45** (1), 26.
48. Fouchet D., Marchandeu S., Langlais M. & Pontier D. (2006). – Waning of maternal immunity and the impact of diseases: the example of myxomatosis in natural rabbit populations. *J. Theor. Biol.*, **242**, 81–89.
49. Fouchet D., Guitton J.-S., Marchandeu S. & Pontier D. (2008). – Impact of myxomatosis in relation to local persistence in wild rabbit populations: the role of waning immunity and the reproductive period. *J. Theor. Biol.*, **250**, 593–605.

50. Fouchet D., Marchandeu S., Bahi-Jaber N. & Pontier D. (2007). – The role of maternal antibodies in the emergence of severe disease as a result of fragmentation. *J. Roy. Soc. Interface*, **4**, 479–489.
51. Woolhouse M.E.J. (2002). – Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends Microbiol.*, **10** (10), s3–s7. doi : 10.1016/s0966-842x(02)02428-9.
-

