

# Immunité maternelle et impact des maladies : l'exemple de la myxomatose chez le lapin de garenne

Jean-Sébastien Guitton, David Fouchet\*, Stéphane Marchandeau, Michel Langlais\*\* & Dominique Pontier\*

\* UMR-CNRS 5558, Biométrie et Biologie Évolutive, Université de Lyon 1, 69622 Villeurbanne cedex

\*\* UMR-CNRS 5466, Mathématiques Appliquées de Bordeaux, INRIA Futurs Anubis, case 26, Université de Bordeaux 2, 33076 Bordeaux cedex

## Contexte de l'étude

Associées à la dégradation des habitats, les maladies virales qui affectent le lapin de garenne, myxomatose et RHD, figurent parmi les principaux facteurs limitant la dynamique des populations. Toutefois, certaines études suggèrent que la myxomatose a un impact limité lorsque ces virus circulent très efficacement dans les populations (Marchandeau & Boucraut-Baralon, 1999). On observe alors que la protection immunitaire des populations est forte et durable, que les jeunes lapins s'immunisent très tôt et qu'apparaissent régulièrement des cas de myxomatose sous forme bénigne.

Le facteur clé expliquant ce patron d'expression de la myxomatose semble être lié à l'âge de première infection et à l'immunité maternelle. Une première infection avant que le jeune ait perdu ses anticorps maternels permettrait le développement d'une forme atténuée de la maladie accompagné d'une sollicitation du système immunitaire permettant ensuite à ce jeune de développer une immunité propre. Ce fonctionnement est celui qui prévaut par exemple dans le cas de la malaria (Snow *et al.*, 1997).

Le but de ce travail était d'étudier les conséquences d'une interaction hôte-parasite où l'hôte tire bénéfice d'une exposition précoce au parasite. En utilisant l'exemple du couple lapin-myxomatose, nous avons développé un modèle mathématique pour comprendre l'impact de la myxomatose lorsque la première infection intervient très tôt, c'est-à-dire au moment où la maladie peut être atténuée par les anticorps maternels. Nous avons ainsi étudié la relation entre l'intensité de la circulation virale, le niveau d'endémie et l'impact de la maladie. Ce modèle prend en compte la saisonnalité de la reproduction et la durée des immunités acquise et maternelle.

## Le modèle

Il est construit sur la base des hypothèses suivantes :

1. seule la première infection peut conduire à la mort de l'hôte ; les autres infections sont contrôlées par le système immunitaire ;
2. l'immunité maternelle permet d'atténuer la maladie sans empêcher le développement d'une immunité acquise ;
3. l'immunité acquise est soit à vie soit décroît avec le temps ; une infection au cours d'une période de protection partielle permet de réactiver le système immunitaire ;

4. en l'absence d'infection lors de la période pendant laquelle le jeune bénéficie de l'immunité maternelle, l'hôte totalement sensible développe la forme sévère de la maladie s'il est infecté.

Ce modèle déterministe est dérivé du modèle SIR (*Susceptible infected recovered*). La population est divisée en six compartiments (figure 1) : lapins sensibles [S], protégés par des anticorps maternels [M], sévèrement infectés [I], modérément infectés [ $I_M$ ], nouvellement rétablis donc totalement protégés [ $R_N$ ] et anciennement rétablis [ $R_F$ ].

Les individus I peuvent transmettre le virus à d'autres lapins. Ils peuvent mourir de la maladie avec un taux  $\alpha$  ou guérir avec un taux  $\sigma$ . Les individus  $I_M$  ne meurent pas de la mala-

die mais peuvent aussi la transmettre avec un taux  $q$  fois inférieur au taux de transmission des individus I. Au contact d'individus infectés, les individus S peuvent devenir I avec un taux  $\Lambda = \beta(I + qI_M)/N$  où N est la taille de la population et  $\beta$  le taux de transmission de la maladie. La transmission de la maladie suit la loi du mélange proportionné qui est mieux adaptée aux espèces socialement structurées que la loi d'action de masse qui suppose que le taux de contacts entre individus dépend de la taille de la population. Les lapins M et  $R_F$  peuvent devenir infectés sous la forme  $I_M$  avec un taux  $\rho\Lambda$  et  $\rho_R\Lambda$  respectivement. Les individus M perdent progressivement leurs anticorps maternels à un taux  $w$ . Les individus  $R_N$  perdent progressivement leur immunité pour devenir  $R_F$  avec un

taux  $w_R$ . Tous les individus meurent de mortalité naturelle, hors myxomatose, à un taux  $\mu_0 + \delta N$ . Ils se reproduisent au taux  $b(t)$  qui dépend du temps pour intégrer le caractère saisonnier de la reproduction.

Lorsque les données existent, la valeur des paramètres a été fixée sur la base de travaux empiriques (tableau 1). Ainsi, nous avons considéré que les anticorps maternels persistent un mois (Fenner & Marshall, 1954 ; Kerr, 1997). La mortalité occasionnée par la myxomatose est de 60 %, ce qui correspond à une souche virale de grade III qui est la plus fréquemment rencontrée en nature (Fenner & Fantini, 1999). La survie annuelle des adultes est de 50 % (Smith & Trout, 1994). Malheureusement, pour certains paramètres les connaissances manquent ou sont trop fragmentaires. C'est notamment le cas de la durée de l'immunité acquise. Certaines études ont montré qu'elle dépend de la sévérité de la maladie (Saurat *et al.*, 1980) alors que d'autres suggèrent qu'elle peut être très longue et dépasser un an (Fenner *et al.*, 1953 ; Kerr, 1997). Nous avons donc considéré deux types d'immunité acquise : l'une acquise à vie et l'autre décroissante dans le temps. Le taux de transmission du virus  $\beta$  est inconnu et dépend de divers paramètres, comme par exemple l'abondance d'insectes piqueurs. Nous avons choisi de faire varier sa valeur pour étudier son effet sur les prédictions du modèle.

Les simulations ont été réalisées sous MATLAB. Pendant 10 ans, la population a été maintenue indemne de myxomatose. À l'année 10, un individu infecté I a été introduit dans la population. L'impact de la myxomatose a été mesuré par la proportion de premières infections sévères dans la population.

## Principaux résultats

### Effet du taux de transmission

Dans cette première partie nous avons considéré une saison de reproduction courte et une immunité acquise qui décroît dans le temps.

Lorsque le taux de transmission est faible (figure 2) on observe un pic épi-

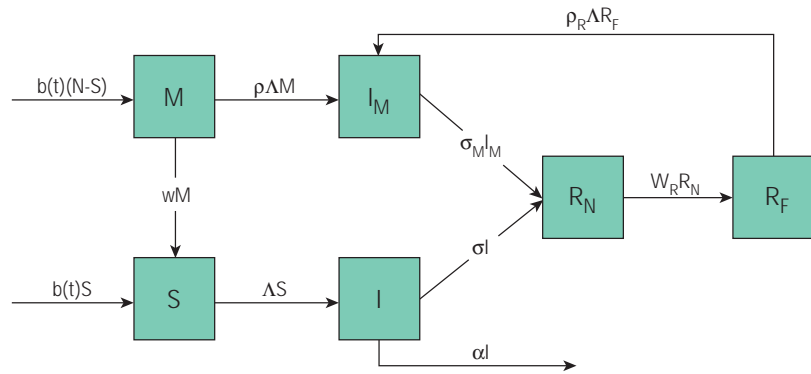


Figure 1 : Diagramme de transfert du modèle.

Tableau 1 : Valeurs basiques des paramètres. L'unité de temps est le mois.

Paramètre	Valeur de base
Taux de mortalité initial, $\mu_0$	0,01
Facteur densité-dépendant de la mortalité, $\delta$	Reproduction courte : 0,000485 Reproduction longue : 0,00094
Taux de perte des anticorps maternels, $w$	1
Taux de perte de l'immunité, $w_R$	Immunité décroissante : 1/6 Immunité à vie : 0
Taux de mortalité additionnel lié à une infection sévère, $\alpha$	0,6
Taux de guérison d'une infection sévère, $\sigma$	0,4
Taux de guérison d'une infection atténuée, $\sigma_M$	1
Taux de transmission du virus, $\beta$	Varie entre 0,1 et 1 000
Coefficient de susceptibilité relative d'un jeune portant des anticorps maternels, $\rho$	0,5
Coefficient de susceptibilité relative d'un individu rétabli, $\rho_R$	0,1
Taux de transmission relative d'un individu présentant une forme atténuée de la maladie, $q$	0,5

démique par an avec une forte proportion de premières infections sévères : puisque le taux de transmission est faible, une forte proportion de jeunes est infectée à un âge avancé, après la perte des anticorps maternels, d'où le développement d'une forme sévère de la maladie. Pendant l'automne, l'immunité des survivants limite la circulation du virus. Le nombre de lapins infectés est très faible au début de la saison de reproduction suivante. Une nouvelle épidémie survient lorsque des jeunes sensibles naissent, mais ceux-ci sont infectés tardivement, comme l'année précédente. On constate au final que la taille de la population est fortement affectée par la myxomatose.

À l'inverse, lorsque le taux de transmission est élevé, la proportion de premières infections sévères est faible car

les jeunes sont exposés au virus avant la perte de leur immunité maternelle et ne développent alors que des infections atténuées (figure 3). On observe également des infections modérées toute l'année, ce qui témoigne d'une persistance du virus dans la population et favorise une contamination suffisamment précoce des jeunes lors de la saison de reproduction suivante. Ainsi, la taille de la population est à terme très peu affectée par la myxomatose.

### Effet de l'allongement de la période de reproduction

Lorsque la saison de reproduction est longue, le virus persiste d'année en année dans la population grâce à l'apport régulier par les naissances d'individus sensibles (figure 4a). En outre, dès le début de la saison de

reproduction les jeunes peuvent être infectés tôt et développent alors une forme atténuée de la maladie. À l'inverse, lorsque la saison de reproduction est courte le virus ne peut persister dans la population car après l'épidémie tous les animaux sont protégés. Les jeunes nés avant la réintroduction du virus ne bénéficient pas d'une infection précoce et développent alors une forme sévère de la maladie. En conséquence, la proportion d'animaux développant une forme sévère de la maladie est plus forte lorsque la saison de reproduction est courte (figure 4b).

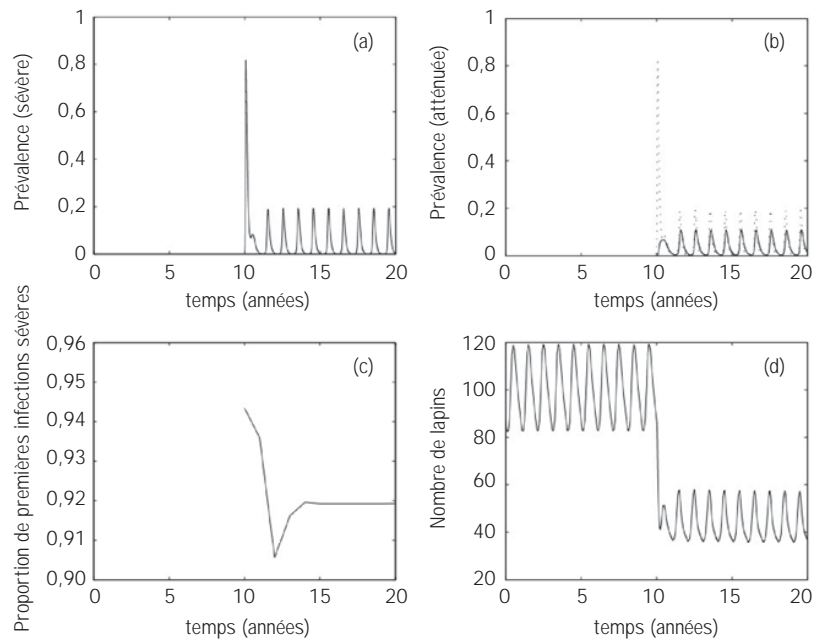
### Effet de la durée de l'immunité

La durée de l'immunité est un paramètre sur lequel les informations ne sont pas suffisamment précises pour pouvoir lui fixer une valeur standard. En comparant deux scénarii avec une immunité décroissante ou une immunité à vie, on n'observe pas de différence qualitative des résultats (Figure 4b) : les effets du taux de transmission et de la durée de la période de reproduction restent les mêmes. Ce paramètre n'est donc pas d'une importance cruciale et l'incertitude accompagnant sa valeur réelle n'affecte donc pas l'interprétation des résultats du modèle.

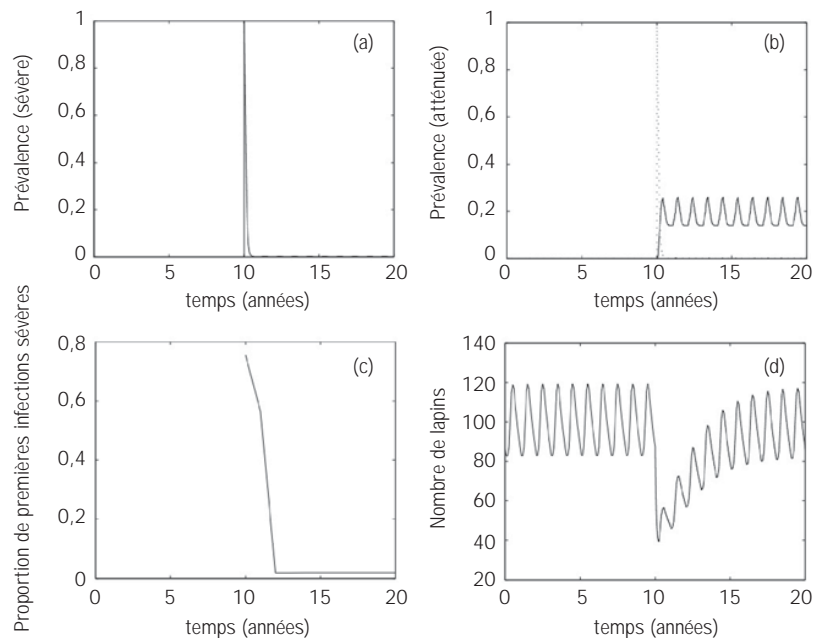
## Discussion

Le but de ce travail était d'examiner l'effet de la perte progressive d'immunité sur la circulation et l'impact de la myxomatose. Comme tout modèle, sa validité dépend fortement de la justesse de la valeur que l'on attribue à chaque paramètre. On considère donc généralement que les enseignements que l'on peut tirer d'un modèle sont essentiellement qualitatifs, ce qui est le cas ici.

Comme nous en avons fait l'hypothèse, le facteur clé du système lapin-myxomatose réside dans l'intensité de la circulation du virus et l'âge de première infection. Ainsi lorsque le taux de transmission du virus est élevé au sein de la population, son impact peut être très faible. Les lapins ont alors une forte probabilité d'être infectés très jeunes, avant la perte totale de leur immunité maternelle, ce qui leur permet de ne développer qu'une forme atténuée de la maladie tout en



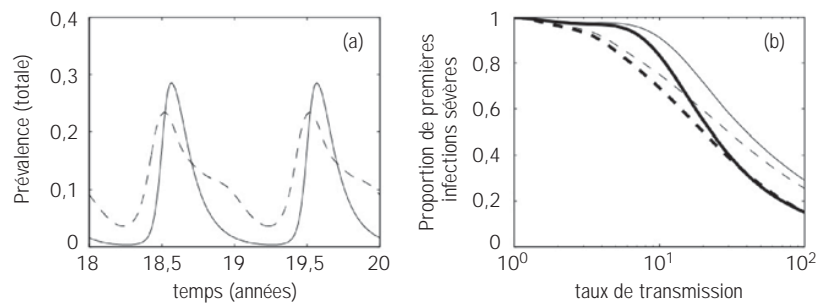
**Figure 2 :** Population de lapin avec une courte saison de reproduction et un faible taux de transmission ( $\beta = 10$ ). L'immunité décroît à partir de 6 mois. Le virus est introduit pour la première fois dans la population la dixième année. (a) Prévalence des formes sévères de la maladie ; (b) Prévalence des formes atténuées de la maladie (formes sévères en pointillés) ; (c) Pourcentage de lapins développant une forme sévère de la maladie lors de la première infection ; (d) Évolution de la taille de la population.



**Figure 3 :** Population de lapin avec une courte saison de reproduction et un fort taux de transmission ( $\beta = 10^3$ ). L'immunité décroît à partir de 6 mois. Le virus est introduit pour la première fois dans la population la dixième année. (a) Prévalence des formes sévères de la maladie ; (b) Prévalence des formes atténuées de la maladie (formes sévères en pointillés) ; (c) Pourcentage de lapins développant une forme sévère de la maladie lors de la première infection ; (d) Évolution de la taille de la population.

stimulant leur système immunitaire. Ils ont peu de chance de mourir de cette forme atténuée de la maladie et en guérissent tout en développant une immunité qui les protégera de futures réinfections. En effet, puisque la circulation du virus est efficace, ils auront une forte probabilité d'être ré-exposés au virus avant la perte totale de cette immunité acquise et de nouveau ils ne développeront qu'une forme atténuée de la maladie qui re-stimulera leur système immunitaire. On comprend aisément que dans un tel système, un lapin qui naît avec des anticorps maternels a peu de chance de succomber à la myxomatose. En outre, lorsqu'ils se reproduisent, ces lapins donneront naissance à des jeunes qui seront protégés contre une première infection précoce grâce à leurs anticorps maternels. Avec ce type de fonctionnement du virus, les populations sont constituées d'une forte proportion d'individus porteurs d'anticorps, on observe peu de formes sévères de la maladie mais des cas réguliers de formes atténuées. Les prédictions du modèle sont alors conformes aux observations réalisées en nature (Marchandeau & Boucraut-Baralon, 1999). Inversement, lorsque le virus circule moins bien, avec un taux de transmission plus faible, la probabilité d'être exposé au virus pendant la période d'immunité maternelle diminue et le risque de développer une forme sévère de la maladie augmente. On a alors affaire à la forme classique d'expression de la maladie avec une flambée épidémique annuelle provoquant de fortes mortalités.

Un autre facteur important est la persistance du virus dans la population tout au long de l'année. Nos travaux ont ainsi mis en évidence un effet important de l'allongement de



**Figure 4 :** Impact des paramètres du modèle. (a) Prévalence totale (formes sévères + formes atténuées) de la maladie pour une période de reproduction courte (ligne pleine) et une période de reproduction longue (ligne pointillée) ; l'immunité décroît après 6 mois ;  $n > 15$  ans c'est-à-dire que le système est à l'équilibre ; (b) Proportion de lapins développant une forme sévère de la maladie lors de leur première infection en fonction de la durée de la période de reproduction (lignes pleines : courte, lignes pointillées : longue) et de la durée de l'immunité (trait normal : décroît dans le temps, trait gras : à vie).

la saison de reproduction. Plus elle est longue, plus le système est alimenté en jeunes sensibles ou modérément sensibles qui permettent au virus de persister. L'impact de la myxomatose sera donc plus faible dans des conditions biogéographiques permettant une saison de reproduction longue, la longueur de la saison de reproduction étant principalement déterminée par la disponibilité en nourriture (Poole, 1960). Cet effet lié à la saison de reproduction pourrait expliquer les différences d'impact de la maladie entre le nord et le sud de la France. Il semble en effet que, schématiquement, la myxomatose ait un plus fort effet dans le sud de la France que dans le nord. Les conditions de sécheresse estivale qui y sont rencontrées et qui induisent un arrêt de reproduction pourraient expliquer que la myxomatose y ait un effet limitant important.

Enfin, si ce travail a été réalisé sur l'interaction myxomatose-lapin, il est probable que ses conclusions puissent

s'étendre au cas de la RHD. En effet, les deux virus présentent des caractéristiques assez proches. La sensibilité à la RHD apparaît progressivement au cours du deuxième mois au fur et à mesure de la synthèse des récepteurs sur lesquels se fixent les virus (Ruvoën-Clouet *et al.*, 2000). Alors que dans le cas de la myxomatose seuls les jeunes issus de mères immunisées sont protégés, dans celui de la RHD tous les jeunes le sont. Même si le mécanisme est différent, le résultat est similaire. L'immunité acquise contre la RHD est plus longue que celle dirigée contre la myxomatose, mais comme nous l'avons montré, ce facteur est de peu d'importance. La principale différence réside dans l'impact de la maladie. La co-évolution du couple lapin-myxomatose a conduit à une forte atténuation de la virulence moyenne de la maladie depuis 50 ans alors que dans le cas de la RHD l'existence de souches de virulence atténuée n'a pas été mise en évidence à ce jour.

## BIBLIOGRAPHIE

- Fenner F., Marshall I.D. & G.M. Woodroffe (1953) – Studies in the epidemiology of infectious myxomatosis of rabbits. I. Recovery of Australian wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from myxomatosis under field conditions. – Journal of Hygiene 51 : 255-244.
- Fenner F. & I.D. Marshall (1954) – Passive immunity in myxomatosis of the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) : the protection conferred on kittens born by immune does. – Journal of Hygiene 52 : 321-336.
- Fenner F. & B. Fantini (1999) – Biological control of vertebrate pests. The history of myxomatosis – an experiment in evolution. – CABI Publishing, Oxon, 339 pp.
- Kerr P.J. (1997) – An ELISA for epidemiological studies of myxomatosis : persistence of antibodies to myxoma virus in European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). – Wildlife Research 24 : 53-65.

- Marchandeau S. & C. Boucraut-Baralon (1999) – Épidémiologie de la myxomatose et des calciviroses apparentées à la VHD au sein d'une population sauvage de lapins de garenne (*Oryctolagus cuniculus*). – *Gibier Faune Sauvage Game and Wildlife* 16 : 65-80.
- Poole W.E. (1960) – Breeding of the wild rabbit, *Oryctolagus cuniculus*, in relation to the environment. – *CSIRO Wildlife Research* 5 : 21-43.
- Ruvoën-Clouet N., Ganière J.P., André-Fontaine G., Blanchard D. & J. Le Pendu (2000) – Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens of the ABH histo-blood family. – *Journal of Virology* 74 : 11950-11954.
- Saurat P., Chantal J., Ganière J.P., Gilbert Y., Picavet D. & C. Lefort (1980) – La réponse immunitaire dans la myxomatose. Étude de la réponse humorale. – *Bulletin Mensuel de l'Office National de la Chasse Sp. Scien. Tech* : 297-309.
- Smith G.C. & R.C. Trout (1994) – Using Leslie matrices to determine wild rabbit population growth and the potential for control. – *Journal of Applied Ecology* 31 : 223-230.
- Snow R.W., Omumbo J.A., Lowe B., Molyneux C.S., Obiero J.O., Palmer A., Weber M.W., Pinder M., Nahlen B., Obonyo C., Newbold C., Gupta S. & K. Marsh (1997) – Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. – *Lancet* 349 : 1650-1654.

## ABSTRACT

### Maternal immunity and impact of diseases : the example of myxomatosis in the European rabbit.

*Jean-Sébastien Guitton, David Fouchet, Stéphane Marchandeau, Michel Langlais & Dominique Pontier*

■ Myxomatosis is a leporipoxvirus that infects the European rabbit, inducing a high mortality rate. Observations lead us to hypothesize that a rabbit carrying maternal antibodies (or having recovered) can be infected (or re-infected) upon being exposed (or re-exposed) to the virus. Infection will lead to mild disease, boosting host immune protection. Using a modelling approach we show that this phenomenon may lead to a difference of impact of myxomatosis according to its transmission rate. Young are exposed when they still carry maternal antibodies and develop a mild disease in high transmission populations. Our results show that the impact of myxomatosis is generally higher in epidemic situations than in populations where the virus circulates throughout the year. As a consequence, waning of acquired immunity and the continuous supply of newborn all along the year may reduce the impact of the disease.