

DES SOURIS ET DES HOMMES... ET DES VIRUS!

OF MICE AND MEN...AND VIRUSES!

Par Frank SAUVAGE

(Communication présentée le 21 février 2013)

RÉSUMÉ

Au delà des grands facteurs d'émergence des infections, il faut comprendre les mécanismes de la relation hôte-parasite qui mènent à l'épidémie. L'association campagnol roussâtre-*Hantavirus Puumala* est un modèle de nombreuses zoonoses émergentes car ce virus cause une néphropathie humaine. Il est étudié ici par la modélisation mathématique basée sur des suivis de terrain. Les questions sont hiérarchisées et abordées progressivement à travers les scénarios associés ayant trait à l'écologie des acteurs et aux dynamiques résultantes. Les cas humains n'ont lieu que dans certaines parties de l'aire de répartition du réservoir. La transmission par le sol apparaît décisive dans la propagation du virus tout comme la dynamique d'excrétion qui, en synergie avec la dynamique du réservoir, pourrait conduire à une concentration élevée de virus dans le milieu. Les observations révèlent que la maladie est susceptible de s'étendre géographiquement sous l'effet des modifications environnementales, des dynamiques du réservoir et du virus.

Mots-Clés : FHSR, maladie infectieuse, zoonose, émergence, hantavirus, campagnol roussâtre, modélisation.

SUMMARY

Beyond the main factors of infectious disease emergence, it is crucial to understand mechanisms of the host-parasite relationships through several significant models. We studied here the bank vole-Puumala hantavirus system, which constitutes a model for emerging zoonoses as Puumala is the agent of a human nephropathy. Studies used mathematical modeling based on field data. We present a hierarchical questioning and the associated scenarios are explored. They deal with host and virus ecology and dynamics. Human cases appear in a limited range of the host geographic distribution. Indirect transmission through the contaminated litter and the viral shedding dynamics appeared crucial for the virus spread and persistence. The human contamination may also depend on a synergy in bank vole and virus dynamics. The endemic area of the nephropathy is likely to extend geographically under the effect of the environmental modifications.

Key-Words: HFRS, infectious disease, zoonosis, emergence, hantavirus, bank vole, modeling

INTRODUCTION

Les maladies infectieuses demeurent une des toutes premières causes de mortalité humaine dans le monde (WHO 2003) et de nouvelles infections sont apparues régulièrement depuis l'an 2000 (SRAS, gripes aviaire et porcine, Chikungunya...). Les trois-quarts de ces maladies émergentes sont d'origine animale (Daszak *et al.* 2001). L'aire de répartition de leurs agents pathogènes et celle des espèces qui les hébergent (espèce-réservoir) sont généralement plus étendues que l'aire de la distribution de la maladie qu'ils provoquent chez l'homme (Mills & Childs, 1998). Les études visant à

comprendre l'apparition et le développement de nouvelles maladies infectieuses ont repris de l'importance, en particulier celles portant sur les hantaviruses chez l'homme et sur l'association du hantavirus Puumala (PUUV) et de son réservoir, le campagnol roussâtre *Myodes glareolus*.

Les hantavirus constituent l'un des cinq genres de la famille des Bunyaviridae et Reynes (2013) en expose la taxonomie au cours de cette séance consacrée aux hantaviruses. Ils ont pour hôte principal une espèce de rongeur ou d'insectivore, contrairement aux

(1) Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, UMR-CNRS 5558 Université Claude Bernard Lyon 1
43, Bd du 11 Novembre 1918 - 69622 Villeurbanne Cedex - Tel: +33 (0) 4 72 43 13 37
e-mail: frank.sauvage@univ-lyon1.fr

autres genres qui sont des virus d'arthropodes. Ils sont très largement distribués géographiquement, tant en zone tropicale que tempérée. Ils entraînent, chez l'homme, des infections qui posent des problèmes de santé publique d'acuité variée selon les régions du globe (McCaughy & Hart, 2000). Sur le continent américain, ils provoquent une forme de hantavirose appelée syndrome pulmonaire (HPS), mortelle dans 40% à 60% des cas. Dans l'ancien monde, ils sont responsables de la fièvre hémorragique à syndrome rénal (FHRS), dont le nombre annuel de cas est estimé entre 100 000 et 200 000, avec une grande majorité en Chine (Schmaljohn & Hjelle, 1997) ; la mortalité varie de 0,1% à 20% selon les virus. Une forme atténuée de FHRS ou néphropathie épidémique (NE) est due au virus Puumala dont l'identification date de 1980 (Brummer-Korvenkontio *et al.* 1982). Elle est prépondérante en Europe occidentale (Verhagen *et al.* 1986), avec 15 000 cas annuels dans l'Europe entière et un taux de mortalité autour de 0,1%. Toutefois, son incidence s'est accrue ces dernières années (Heyman *et al.* 2001), de même que son aire de répartition. En France, son incidence est de 95 cas par an, au cours de ces dix dernières années (Reynes, 2013 dans ce numéro).

En Europe de l'Ouest, les campagnols roussâtres présentent une infection inapparente et excrètent le virus en grande quantité dans leurs urines, leurs fèces et leur salive. L'homme se contamine essentiellement par l'inhalation de leurs déjections mises en suspension (Hart & Bennett, 1999) et plus rarement, à la suite de morsures. Une transmission directe de la forme clinique HPS entre personnes a été considérée comme possible en Argentine (Enria *et al.* 1995). Les espèces de rongeurs hébergeant les hantavirus sont souvent rurales et forestières, ce qui fait de la FHRS ou du HPS des maladies professionnelles du secteur primaire affectant les agriculteurs, bûcherons, ouvriers du bois ou du nettoyage – ou des maladies associées à des sports et loisirs de pleine nature. Ces activités sont majoritairement le fait d'une population masculine jeune.

L'approche présentée ici n'est pas clinique ou médicale mais est basée sur l'écologie de l'association virus-réservoir animal à partir des données recueillies en milieu naturel lors de suivis de terrain. En effet, la situation chez l'animal conditionne celle qui prévaut chez l'Homme, puisqu'elle en est à l'origine (Mills & Childs, 1998). Ces suivis sont complétés par l'exploration de certains scénarii obtenus par la modélisation mathématique. Cette double approche amène des réponses qu'aucune ne permettrait isolément. Nous allons l'illustrer à travers l'histoire des travaux sur l'association PUUV-campagnol-NE

APPORTS DES ÉTUDES DE BIOLOGIE

Les hantaviroses sont un exemple de maladies émergentes. L'étude des relations hôte-virus au sein de populations sauvages permettent la compréhension des stratégies de la persistance des virus, face aux fluctuations de l'espèce réservoir. La dynamique de la contamination humaine nous a amené à nous intéresser à celle de l'excrétion virale par les rongeurs infectés afin de comprendre le mécanisme de l'émergence de la FHRS et expliquer sa distribution actuelle.

Évolution de la densité des campagnols roussâtres

La reproduction du campagnol prend généralement place entre mars et octobre, où de trois à six jeunes naissent par portée. La gestation durant 18 à 20 jours et la lactation 17 ou 18 jours, le nombre moyen de portées sur l'année s'élève de quatre à cinq. Les femelles, ayant passé l'hiver et celles nées au printemps peuvent mettre bas dans l'année jusqu'en septembre-octobre. Il existe un cycle saisonnier des populations de campagnols, le minimum d'effectif étant rencontré à la fin de l'hiver et au début du printemps, avant que les individus de l'année précédente n'aient commencé à se reproduire. La population augmente ensuite progressivement. A ce cycle annuel, peut se superposer un cycle pluriannuel, lié à celui des fructifications des chênes et des hêtres ou à la prédation spécifique selon les régions de l'aire de distribution, qui présente un pic d'abondance ou de pullulation tous les deux à quatre ans, suivi d'un fort déclin des densités l'année suivante.

La densité des campagnols roussâtres peut donc varier fortement d'une année sur l'autre et selon la localisation de leur habitat le long d'un axe nord-sud (Yoccoz *et al.* 2000). En Scandinavie, les densités maximales sont de 100 à 500 fois plus élevées que les densités minimales observées au cours d'un cycle s'étalant sur trois à quatre ans (Korpimäki, 1993). Ce rapport n'est que de quelques dizaines en Belgique et dans les Ardennes où les populations paraissent plus stables, c'est à dire soumises essentiellement aux variations saisonnières résultant de la reproduction (Heyman *et al.* 2001).

Relations avec les épisodes de néphropathie épidémique

La compilation des cas humains de NE détectés au cours des années a fait apparaître, une périodicité des épidémies qui ont lieu tous les deux à quatre ans, selon les régions d'Europe. Elles apparaissent en relation avec des pics de la densité des campagnols roussâtres. Ce schéma est également mis en évidence dans la plupart des autres associations hantavirus-hôtes (Schmaljohn & Hjelle, 1997, McCaughy & Hart, 2000).

En France, suite aux premiers suivis de population de campagnols roussâtres, il est apparu que la périodicité des épidémies humaines se calque également sur celle des pics de densité des campagnols roussâtres (Sauvage *et al.* 2002, Augot *et al.* 2008). Toutefois, la relation entre épidémie humaine et densité des populations réservoirs ne semble pas aussi simpliste lorsqu'on la recherche localement et d'autres facteurs semblent devoir être identifiés pour comprendre la dynamique de contamination chez le réservoir et chez l'Homme. La situation française de la maladie est originale par rapport au autres pays européens : sa position charnière présente l'ensemble des situations : épidémie de NE, endémie et absence de cas (**Figure 1**). Par ailleurs, il a été observé que la densité des campagnols roussâtres est plus stable dans les zones indemnes de NE, où ses variations saisonnières sont seulement liées à la période de reproduction.

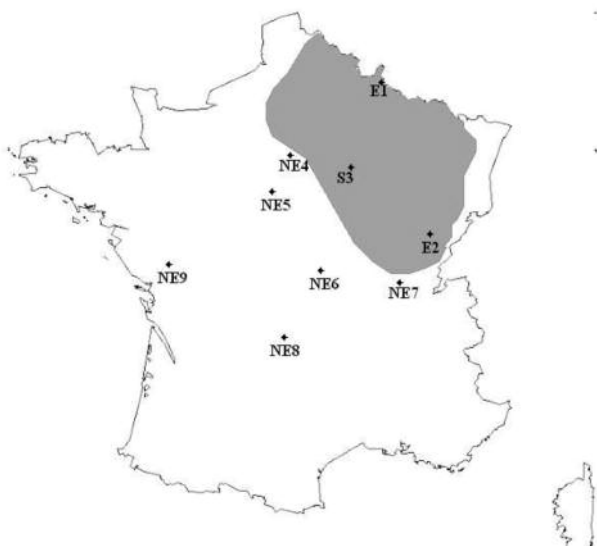


Figure 1: Localisation des différents sites échantillonnés. Les sites E1 (Ardennes), E2 (Doubs) et S3 (Aube) sont situés dans la zone endémique et sporadique où des cas humains de néphropathie endémique (NE) sont régulièrement ou sporadiquement reportés (zone grisée). Les sites NE4 à NE9 sont situés dans des zones non-endémiques de NE : NE4 dans l'Essonne, NE5 dans le Loiret, NE6 dans l'Allier ; NE7 dans l'Ain, NE8 en Corrèze et NE9 en Vendée.

Comment le virus peut-il persister dans le réservoir face aux fortes variations de la population ?

La quasi-totalité des études réalisées sur l'association hantavirus-campagnols a montré que l'infection par les hantavirus est asymptomatique et n'a d'effets délétères ni sur la survie ni sur la fécondité du campagnol roussâtre (Schmaljohn & Hjelle, 1997). Le virus pourrait simplement persister, même à faible densité, à l'intérieur d'une classe spécifique des populations de campagnols roussâtres. Une telle classe n'a jamais pu être identifiée jusqu'ici, ce qui amène à rechercher un acteur supplémentaire dans le système pour comprendre la persistance à long-terme du virus Puumala dans les populations de l'espèce réservoir.

Le virus pourrait trouver refuge dans une autre espèce de rongeurs, aux effectifs plus stables, qui constituerait un réservoir secondaire prêt à réinfecter le campagnol roussâtre lors de la phase suivante de la croissance démographique. Des mulots appartenant au genre *Apodemus*, eux-mêmes réservoirs de leurs propres hantavirus (comme la souche Dobrava pour le mulot à collier *Apodemus flavicollis*), ont été trouvés séropositifs au virus Puumala dans plusieurs études, dont les nôtres. Cependant, cette séropositivité est observée uniquement lors des pics de densité du campagnol. Il semble donc ne s'agir que d'un débordement. Des changements d'hôtes sont mis en évidence dans certains cas, mais cela est rare et ne concerne pas le virus Puumala dans nos régions.

Enfin, la possibilité d'une transmission indirecte par le milieu contaminé entretiendrait une certaine prévalence jusqu'à la remontée des effectifs de l'espèce hôte. Initialement, cette hypothèse a attiré le scepticisme. Une caractéristique des hantavirus

est d'être des virus enveloppés. Très sensibles à la dessiccation et aux UV, ils ne résistent pas plus de quelques heures hors de l'hôte. Cependant, le tropisme rénal du virus entraîne son excrétion principalement par l'urine. L'urine des campagnols infectés se mêlerait aux eaux de la litière forestière et les virions excrétés se trouveraient alors en solution, à l'abri de la lumière et de la chaleur grâce au couvert végétal. Ces conditions sont optimales pour la survie virale (Edwards, 2000). L'entretien des marques territoriales permettrait ainsi la présence permanente d'un inhalateur à Puumala, même en l'absence physique du rongeur. Les conditions du milieu forestier (température, humidité, pH...) pourraient ainsi moduler i) la durée du maintien du pouvoir infectieux dans le sol et par tant ii) l'importance relative de la transmission indirecte par rapport à la transmission directe parmi les rongeurs et enfin iii) la probabilité de contamination humaine, la durée de survie du virus dans le milieu étant un des éléments déterminant la concentration virale atteinte dans l'environnement.

LES RÉSULTATS DE LA MODÉLISATION

La transmission indirecte, une piste négligée

L'association hôte-parasite est un système complexe par la diversité des acteurs, de leurs interactions et des processus non linéaires sous-jacents, comme celui de la transmission entre individus infectés et individus sains. L'outil de la modélisation dynamique s'est alors imposé pour explorer cette voie de transmission indirecte et ses conséquences prévisibles sur la dynamique du système, puisque une telle transmission ne peut être directement observée sur le terrain. La modélisation mathématique pouvait constituer une approche à condition de tenir compte des réalités de terrain dans le choix des hypothèses et le paramétrage des modèles (May, 2004).

Pour explorer cette hypothèse de transmission indirecte, nous avons construit un premier modèle d'une population de campagnols de la zone d'endémie, c'est à dire présentant un cycle de pullulation, d'une période de trois ans. Tenant compte des connaissances empiriques du fonctionnement de l'association Puumala - campagnol roussâtre, le modèle sépare les classes de jeunes de celles des individus reproducteurs et intègre ou non une transmission de l'infection par le sol contaminé. Il considère également deux sites, l'un optimal pour la survie des rongeurs, le second de qualité moindre. Ils sont couplés par une migration des jeunes dépendant de la densité des adultes reproducteurs sur le site d'origine et associée à un pourcentage de jeunes mourant pendant la migration. Puisqu'il est admis que la contamination se réalise par voie aérienne à travers l'inhalation de particules virales, nous avons représenté une incidence densité-dépendante : le taux de contact par unité de temps croît linéairement avec la densité de rongeurs. Le reste des hypothèses découle directement des observations extraites de la littérature ou présentées précédemment. Tous les adultes reproducteurs participent de façon équivalente à la reproduction, qu'ils soient infectés ou non. En l'absence de transmission verticale, tous les jeunes naissent sains. La durée de la saison de reproduction a été fixée arbitrairement à six mois par an, ce qui constitue une moyenne réaliste (Verhagen *et al.* 1986)

avec une moyenne de deux portées de cinq petits par individu et par an (correspondant ainsi à une moyenne de quatre portées par femelle car nous ne distinguons pas les sexes). Un individu infecté le demeure toute sa vie du fait de la chronicité de l'infection. Nous ne considérons pas de phase d'exposition entre la contamination et l'acquisition du caractère infectieux car cette phase apparaît courte en regard de la durée de l'infection. Les variations saisonnières des effectifs de la population prennent en compte la variation du taux de reproduction, de période annuelle, et celle de la capacité du milieu (ou densité maximale de campagnols qui peuvent vivre par unité de surface), de période trisannuelle où se succèdent une année défavorable, une année moyenne, puis une année favorable à leur survie. Les individus migrants acquièrent leur maturité sexuelle en arrivant sur l'autre site. Leur taux de maturation sexuelle et celui des individus restés sur place sont traités selon un même modèle de densité-dépendance. La **figure 2** présente le schéma du modèle complet, c'est à dire intégrant les deux classes d'âge de rongeurs (jeunes et adultes), les deux sites (optimal et sub-optimal), leur couplage par la dispersion juvénile, mais également les transmissions directe et indirecte du hantavirus Puumala au sein des populations de campagnols roussâtres.

En présence d'une transmission par le sol contaminé, la propagation du hantavirus est bien supérieure (**Figure 3**). La transmission indirecte accroît radicalement la circulation du hantavirus dans les populations de campagnols. Durant l'année du pic de densité, la prévalence (estimée par le rapport du pic d'individus infectés sur le pic précédent de densité de sains, les infectés étant issus de la population saine présente quelques semaines plus tôt) atteint 28,5% sur le site optimal et 19% sur le site sub-optimal. La période de quasi-disparition du virus, (lorsque moins d'un campagnol infecté est présent par hectare), diminue: elle passe à moins de 15 mois avec la transmission indirecte contre 25 mois lorsque celle-ci n'est pas prise en compte.

Des travaux expérimentaux ont depuis confirmé cette hypothèse (Kallio *et al.* 2006) : la durée pendant laquelle la litière contaminée peut infecter avec succès un rongeur sain dépasse douze jours à une température supérieure à 20°C, et sans doute le mois sous la neige des régions scandinaves. La mise en évidence, d'abord par la modélisation dynamique, puis par les travaux expérimentaux, de la survie du virus hors de son hôte et le maintien de son pouvoir infectieux durant un laps de temps étendu dans l'environnement ont modifié la vision des virus enveloppés que l'on pensait inactivés après quelques heures au maximum. L'acteur de l'ombre de l'association est bien le sol, qui fait le lien entre tous les acteurs. La prise en compte des conditions de survie dans le sol va enrichir et préciser l'étude du processus de transmission.

Dynamiques du réservoir et dynamique d'excrétion: une piste pour expliquer la distribution de la NE dans le temps et dans l'espace?

Nous avons soulevé la question des facteurs déterminant la distribution de la FHSR, plus restreinte que celle du réservoir. Comment expliquer cette distribution de la maladie humaine en

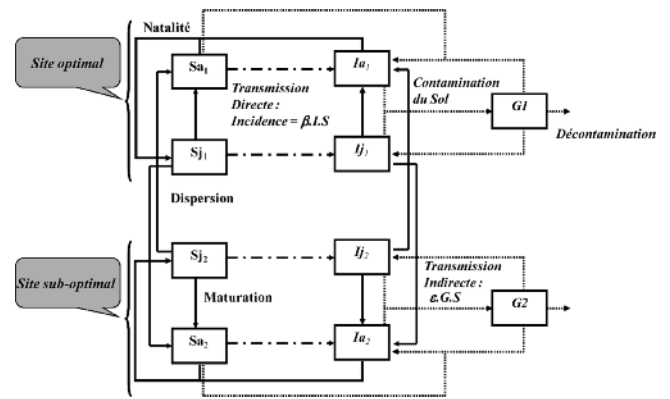


Figure 2 : Représentation schématique du premier modèle complet (voir texte). La « partie démographique » du modèle est schématisée par des traits pleins avec des noms en caractère roman. La « partie transmission » du hantavirus est représentée par des traits en pointillé et avec des noms en caractères italiques ; la transmission directe du virus est matérialisée par des traits discontinus et celle indirecte par des traits en petit pointillé régulier. Les jeunes naissent comme sains juvéniles *Sj* et peuvent ou se faire infecter rapidement en tant que juvéniles, passant en classe *Ij*, ou devenir adultes sains en classe *Sa*. Les adultes peuvent aussi se contaminer et passer en classe *Ia*. Les compartiments *G1* et *G2* donnent la fraction de surface contaminée par des excréta de rongeurs infectés sur les sites optimaux ou sub-optimaux respectivement.

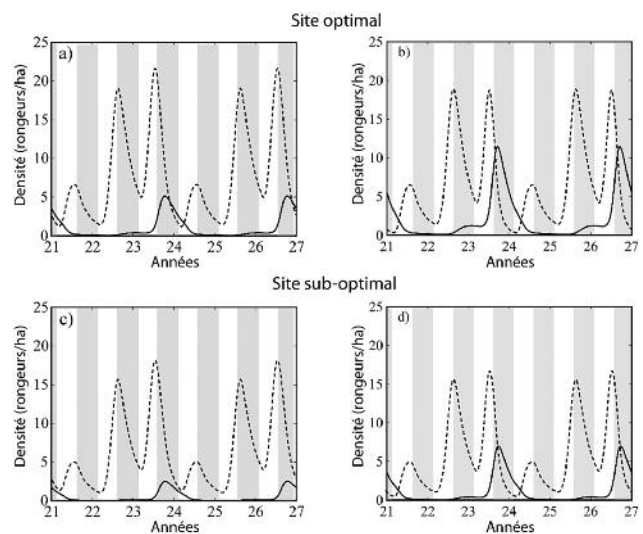


Figure 3 : Résultats du modèle précédent concernant la démographie de la classe adulte de campagnols roussâtres considérés comme vivant dans un site favorable (site optimal) en a et b, ou dans un site moins favorable (site sub-optimal) en c et d. La transmission indirecte du virus a été considérée comme absente en a et c et présente en b et d. L'évolution de la densité démographique est représentée en pointillé pour les individus sains et en continu pour les individus infectés. L'alternance des saisons de reproduction ou hivernales est soulignée par la couleur de l'arrière-plan, respectivement blanc ou grisé. Les résultats montrent deux cycles trisannuels entre les années 21 et 27 afin de présenter la dynamique stabilisée indépendante des conditions initiales (année 0). Quelle que soit la nature du site, la densité des individus infectés (courbes continues) lors des pics de pullulation est plus importante avec une transmission indirecte (c et d).

France, alors que l'espèce réservoir est présente sur l'ensemble du territoire ? Gavrilovskaya *et al.* (1990) signalent une excrétion du virus beaucoup plus importante lors du premier mois de l'infection du campagnol, qualifiée de phase aiguë, comparée à celle de la phase chronique qui lui succède pour le reste de la vie du rongeur. Une croissance forte du nombre de campagnols infectés, lors des pics de densité dans les populations cycliques des zones endémiques, couplée à l'augmentation de la proportion d'individus nouvellement atteints pourraient agir en synergie. La transmission rapide du virus parmi les nombreux jeunes entrants dans la population au même moment pourrait amener une forte densité d'individus en phase aiguë d'excrétion. La forte contamination du milieu par le virus qui en résulterait permettrait la contamination de l'homme. Ces évènements seraient nettement minorés dans les populations plus stables des zones françaises indemnes de NE; la transmission entre rongeurs y serait plus étalée dans le temps, sans apparition de grande concentration d'individus en phase aiguë d'excrétion. Les remarques précédentes nous amènent à comparer la dynamique de la circulation du hantavirus dans les populations de campagnols roussâtres et les populations humaines selon que les densités de rongeurs présentent un profil cyclique ou stable au cours des années. Le virus n'a été recherché jusqu'ici que dans les populations de campagnols roussâtres à proximité desquelles ont lieu les épidémies humaines. Qu'en est-il du hantavirus et de sa persistance éventuelle dans les populations du réservoir hors de ces zones?

Définition du second modèle

Le nouveau modèle distingue deux classes de rongeurs infectés en précisant le profil d'excrétion, ceux en phase aiguë dans leur premier mois d'infection et ceux en phase chronique après ce premier mois (Figure 4). Une population humaine type est également représentée, calquée sur celle de la ville de Monthermé, l'une des plus concernée des Ardennes par la FHRS. La population travaillant de façon régulière en forêt est distinguée de celle ne s'y rendant que pour le loisir, afin de tenir compte de l'hétérogénéité de l'exposition à la maladie.

Deux situations sont comparées, ne se distinguant que par l'influence du milieu amenant soit une population cyclique, soit une population saisonnière. La différence se traduit par une alternance trisannuelle d'années défavorable, moyenne ou favorable pour la population cyclique et par une capacité constante pour la population « stable » ne présentant que les variations saisonnières de la reproduction. Désormais, les campagnols nouvellement contaminés entrent pour un mois dans une première classe d'infectés qu'ils quittent à l'issue de ce délai pour intégrer la seconde classe, celle des infectés chroniques. Les paramètres de transmission diffèrent dans la première classe de ceux prévalant dans la seconde. La partie humaine du modèle distingue les travailleurs forestiers du reste de la population. Chaque catégorie possède ses propres fréquences de déplacement en forêt et son propre taux de transmission. Toutes les contaminations se réalisent lors de séjours en forêt dont nous avons standardisé la durée pour tous. Une fois infec-

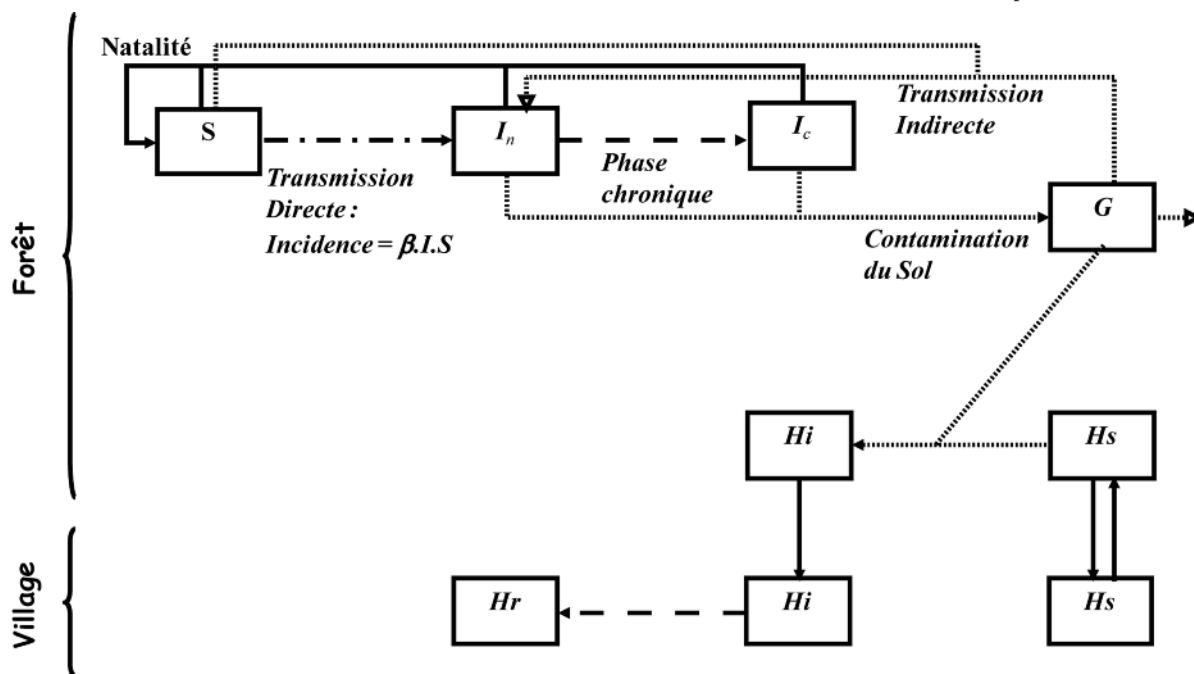


Figure 4 : Représentation schématique du second modèle. Les traits continus représentent la « partie démographique » ; les traits discontinus, la « partie transmission directe et évolution de l'infection » par le hantavirus et les traits en pointillés la « partie transmission indirecte » du virus via le sol contaminé. Les compartiments S, I_n, I_c correspondent respectivement aux fractions saine, infectée en phase aiguë et infectée en phase chronique de la population de campagnols. G désigne la proportion de sol contaminé. H_s, H_i et H_r désignent les fractions saines, atteintes de NE et guérie (et donc inaccessible à nouveau au virus) de la population humaine de la ville modélisée. β.S.I est la fonction d'incidence de type action de masse gérant le rythme auquel de nouvelles infections directes ont lieu par unité de temps, dépendant d'un taux de transmission individuel β et des densités à la fois de rongeurs sains S et infectés I. Le modèle prend en compte que la population de campagnols roussâtres est responsable de la contamination du sol et que le sol contaminé transmet en retour le virus à des campagnols sains, mais également aux humains qui se trouvent en forêt.

tées et rentrées à la ville, le comportement vis à vis de la forêt des personnes infectées ou guéries n'est plus pris en compte car il n'a pas été identifié de réinfection par Puumala. Nous avons considéré une population humaine constante, sans naissance ni mortalité, ce qui est une approximation acceptable à l'échelle de quelques années, i.e. quelques cycles de la population de campagnols roussâtres. Ainsi, la classe des patients guéris de la NE constitue l'historique de la dynamique de l'infection humaine sur la période étudiée de neuf ans. La **figure 4** présente le schéma du modèle complet en soulignant les relations entre ses différentes composantes. La population de campagnols roussâtres, réservoir du hantavirus Puumala, est responsable de la contamination du sol. Le sol contaminé peut transmettre en retour le virus à des campagnols sains mais également aux humains qui se trouvent en forêt.

Résultats

Le nombre de cas de contaminations humaines est conditionné par la proportion de la surface forestière contaminée. Un pic de cas de NE est observé dans la communauté humaine vivant à proximité de la population cyclique de campagnols l'année du pic de densité. L'augmentation du nombre de cas débute dès l'automne de l'année précédente, comme cela est constaté sur le terrain (Brummer-Korvenkotio *et al.* 1982, Sauvage *et al.* 2002). Elle est la même dans les deux groupes humains, les travailleurs forestiers et les autres. Les activités pratiquées en forêt différencient cependant la prévalence entre ces deux groupes : elle est supérieure pour les travailleurs dont la probabilité d'être exposés est plus élevée. Le nombre de malades déclarés atteint six au total au cours de cette année de densité maximale des populations réservoirs (**Figure 5**). Après neuf années, soit trois cycles complets des populations de

campagnols, 27 personnes ont contracté la FHSR. La prévalence de la maladie dans la ville la plus exposée est alors en moyenne de 1,05%, mais elle est de 10% dans la population travaillant en forêt contre 0,25% dans le reste de la population. Ces résultats correspondent à ceux rapportés par Penalba *et al.* (2001). Pour la communauté humaine vivant à proximité de la population plus stable de campagnols, la proportion de sol contaminée reste très faible, au maximum 2,7%. Les cas humains sont exceptionnels et demeurent inférieurs à un pour chaque année.

Ces modèles et les observations de la distribution des cas humains montrent que la maladie humaine apparaît avec l'afflux de rongeurs sains et l'excrétion virale moyenne élevée des infectés, pendant l'année du pic de densité dans la population cyclique. En effet, du fait de la démographie, l'afflux de campagnols sains permet une forte et rapide augmentation du nombre d'individus infectieux et une proportion très élevée, parmi eux, de rongeurs en phase aiguë d'excrétion virale. Ces nombreux individus infectés excrètent une quantité moyenne élevée de virus, ce qui renforce la concentration virale dans le milieu en comparaison de la situation dans les populations saisonnières de l'espèce réservoir. Cette concentration permet alors de franchir le seuil suffisant pour la contamination humaine et une épidémie peut se développer. Dans la population plus stable, au contraire, le virus peut se maintenir mais à un faible niveau. Parmi les infectés, la proportion d'individus en phase chronique est élevée. Dans ces conditions, la FHSR ne parvient pas à s'établir chez l'Homme. Le temps de survie du virus hors de l'hôte pourrait être plus court dans les zones au climat plus doux et diminuer encore les probabilités de contamination humaine.

MISE EN ÉVIDENCE D'UNE ZONE À RISQUE ÉLARGIE ET QUESTIONS EN SUSPENS

La présence discrète du virus dans une zone considérée indemne est possible : un cas a déjà été rapporté en Haute-Savoie dans les années 1980 (Dournon *et al.* 1984), alors que la population de rongeurs dans cette région ne présentait que des variations saisonnières (Yoccoz & Mesnager, 1998). L'infection résultait d'une morsure et non de l'inhalation de poussières contaminées (Dournon *et al.* 1984), ce qui a permis de révéler par hasard la présence de rongeurs infectés, alors que le niveau de concentration virale dans le milieu ne permettait pas la contamination humaine. Un simple événement perturbant la dynamique du campagnol roussâtre pourrait donc conduire à l'émergence de la zoonose au sud de sa zone d'endémie. Les modèles pointent les éléments à rechercher en priorité à travers les études sur le terrain ; en l'occurrence ici la détection du virus dans les populations de l'espèce réservoir dans les zones considérées indemnes de NE. La notion de zone à risque permet aussi d'aborder celle de l'échantillonnage : on ne peut trouver le pathogène que là où on le cherche.

La modélisation nous a alerté sur la nécessité de détecter le virus dans les populations de l'espèce réservoir dans les zones considérées indemnes de NE. Or on ne recherche généralement le virus que dans les régions où des cas symptomatiques, chez l'homme, ont été rapportés. La zone à risque peut ainsi être sous-estimée.

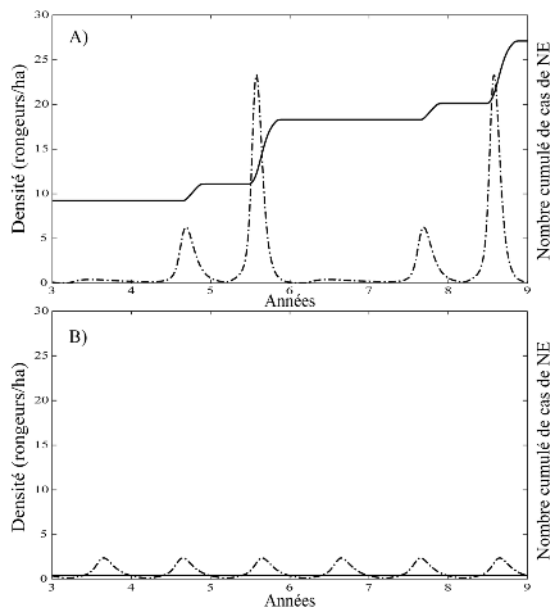


Figure 5 : Résultats de la seconde modélisation sur la démographie : densité par hectare de campagnols en phase aiguë d'infection (courbe en traits discontinus) et nombre total de cas humains de NE depuis l'introduction du virus (courbe en traits continus). En A, sont représentés les résultats lorsque la population de campagnols exhibe des pics de densité élevée et en B, lorsqu'elle est saisonnières avec de faibles pics de densité. On remarque une augmentation du nombre de cas de NE à chaque pic de pullulation de campagnols en phase aiguë d'infection.

Nous avons alors entrepris un échantillonnage et un suivi des populations hors de la zone d'endémie. Deux résultats importants sont à signaler. Nous avons mis en évidence une circulation notable du virus dans des régions où aucun cas de NE n'a été rapporté. Ainsi, la circulation du hantavirus Puumala a été évaluée dans l'Essonne (NE4) de la figure 1, dans le Loiret (NE5) et dans l'Allier (NE6). Le fait que nous n'ayons pas trouvé de campagnols roussâtres infectés dans les autres sites (NE 7 à 9) ne signifie pas que le virus soit absent : les effectifs capturés n'ayant pas été très élevés, il est possible que l'absence de rongeurs contaminés dans nos échantillons soit seulement le résultat du hasard. Le second résultat nous a surpris. Dans ces régions, les populations de campagnols roussâtres évoluaient selon une dynamique démographique présentant des variations pluriannuelles, comme dans les régions endémiques. On pourrait supposer que cette dynamique, imposée par de nouvelles modifications de l'environnement, présage une prochaine extension de la zone d'endémie. On peut également s'interroger sur les causes de l'absence de cas de NE, dans une zone cliniquement indemne, où cependant le virus est présent. Les hypothèses sont multiples et relèvent de plusieurs niveaux :

- le niveau de la population de rongeurs (densité et concentration des individus),
 - celui de l'individu (variabilité de la résistance à l'infection selon les capacités individuelles de défense immunitaire, dynamique de l'excrétion du virus, voir Rohfritsch *et al.* 2013 dans ce numéro),
 - celui du virus (virulence différente des souches circulantes).
- Sur le versant humain, les types d'activités et les moments où elles sont exercées, peuvent être aussi différents et rendre improbable la rencontre homme-virus, comme dans les zones endémiques. Enfin, les signes d'appel de la maladie peuvent rester frustrés, entraînant une absence de diagnostic.

L'association hantavirus-campagnol roussâtre, par ses propriétés et les questions qu'elle pose, permet d'aborder l'étude d'autres hantaviruses plus sévères mais également d'autres zoonoses telles les arénaviruses, la maladie de Lyme, la peste..., dont l'agent pathogène est hébergé par des rongeurs.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été effectués avec le soutien financier de l'AFSSET, programme EST-75 et l'ANR SEST « Pathocénose ».

Les collaborateurs ayant participé à l'acquisition et au traitement en laboratoire des données sont Jean-Baptiste Pons, Denis Augot et Philippe Marianneau (ANSES), Mathilde Couteaudier et Noël Tordo (Institut Pasteur).

BIBLIOGRAPHIE

- Augot, D., Sauvage, F., Boue, F., Bouloy, M., Artois, M., Demerson, J.-M., Combes, B., Coudrier, et al. 2008. Spatial and temporal patterning of bank vole demography and the epidemiology of the Puumala hantavirus in northeastern France. *Epidemiology and Infection* 136: 1638-1643.
- Brummer-Korvenkotio, M., Henttonen, H., Vaheri, A. 1982. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: Ecology and virology of Nephropathia Epidemica. *Scand. J. Infect. Dis.* 36: 88-91.
- Daszak, P., Cunningham, A. A., Hyatt, A. D. 2001. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Trop.* 78: 103-16.
- Dournon, E., Moriniere, B., Matheron, S., Girard, P.M., Gonzalez, J.P., Hirsch, F., McCormick, J.B. 1984. HFRS after a wild rodent bite in the Haute Savoie and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1: 676-677.
- Edwards, S. 2000. Survival and inactivation of classical swine fever virus. *Veterinary Microbiology* 73: 175-181.
- Enria, D., Padula, P., Segura, E. L., Pini, N., Edelstein, A., Riva Posse, C. 1995. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina* 58: 709-711.
- Gavrilovskaya, I.N., Apekina, N.S., Bernshtein, A.D., Demina, V.T., Olulova, N.M., Myasnikov, Y.A. & Chumakov, M.P. 1990. Pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome virus infection and mode of horizontal transmission of hantavirus in bank voles. *Arch Virol.* (suppl 1): 57-62.
- Hart, C.A. & Bennett, M. 1999. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes and Infection* 1: 1229-1237.
- Heyman, P., Vervoort, T., Escutenaire, S., Degraeve, E., Konings, J., Vandenvelde, C., Verhagen, R. 2001. Incidence of hantavirus infections in Belgium. *Virus Research* 77: 71-80.
- Kallio, E.R., Klingström, J., Gustafsson, E., Manni, T., Vaheri, A., Henttonen, H., Vapalahti, O., Lundkvist, A. 2006. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol.* 87: 2127-2134.
- Korpimäki, E. 1993. Regulation of multianual vole cycles by density-dependant avian and mammalian predation? *Oikos* 66: 359-363.
- May, R.M. 2004. Uses and abuses of mathematics in biology. *Science* 303: 790-793.
- McCaughey, C. & Hart, C.A. 2000. Hantaviruses. *J Med Microbiol.* 49: 587-599.
- Mills, J. & Childs, J. 1998. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerging Infectious Diseases* 4: 529-537.
- Morse, S. S. 1995. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases* 1: 7-15.
- Reynes, J.M. 2013. Taxonomie des Hantavirus et situation des Hantaviruses en France. *Bull Acad vét France* 166(2) : 155-162.
- Rohfritsch, A., Guivier, E., Galan, M., Chaval, Y., Cosson, J.F., Charbonnel, N. 2013. Apport de l'immunogénétique à la compréhension des interactions entre le campagnol roussâtre *Myodes glareolus* et l'hantavirus Puumala. *Bull Acad vét France* 166(2) :171-184.

- Penalba, C., Galempeix, J.M. & Lanoux, P. 2001. Epidémiologie des infections à hantavirus en France. *Médecine des Maladies infectieuses* 31: 272-284.
- Sauvage, F., Penalba, C., Vuillaume, P., Boue, F., Coudrier, D., Pontier, D. & Artois, M. 2002. Puumala hantavirus infection in humans and in the reservoir host, Ardennes region, France. *Emerging Infectious Diseases* 8: 1509-1511.
- Schmaljohn, C. & Hjelle, B. 1997. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* 3: 95-104.
- Verhagen, R., Leirs, H., Tkachenko, E. & Van der Groen, G. 1986. Ecological and epidemiological data on hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Arch Virol.* 91: 193-205.
- WHO 2003. The World Health Report. Communicable diseases 2002. Global defence against the infectious disease threat. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1-231.
- Yoccoz, N.G. & Mesnager, S. 1998. Are alpine bank voles larger and more sexually dimorphic because adults survive better? *Oikos* 82: 85-98.
- Yoccoz, N.G., Hansson, L., & Ims, R.A. 2000. Geographical differences in size, reproduction and behaviour of bank voles in relation to density variations. *Pol J Ecol.* 48: 63-72.