

INTERET DES MODELES DETERMINISTES ET STOCHASTIQUES EN EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES : EXEMPLE DU HANTAVIRUS PUUMALA*

Frank Sauvage¹ et Dominique Pontier¹

RESUME : Au delà des grands facteurs d'émergence des infections, il faut comprendre les mécanismes de la relation hôte-parasite qui mènent à l'épidémie. Le système campagnol roussâtre-Hantavirus Puumala est étudié par la modélisation mathématique. Ce virus cause une néphropathie représentative de nombreuses zoonoses émergentes. Deux patrons démographiques existent pour le réservoir : saisonnier ou pluriannuel. Les cas humains n'ont lieu que dans les aires du patron pluriannuel. Les modèles montrent que la transmission via le sol contaminé est décisive dans la propagation et la persistance du virus. Les aires d'endémie de la néphropathie et la simultanéité des épidémies dans les deux espèces reposent sur la synergie, susceptible de s'étendre géographiquement sous l'effet des modifications environnementales, des dynamiques du réservoir et du virus.

Mots-clés : Emergence, zoonose, maladie infectieuse, hantavirus, Puumala, modèles déterministes, modèles stochastiques, transmission indirecte, mécanisme d'émergence.

SUMMARY : Beyond the main factors of infectious disease emergence, it is crucial to understand mechanisms of the host-parasite relationships. We studied here the bank vole-Puumala hantavirus system through mathematical modelling. Puumala is the agent of a human nephropathy representative of several emergent rodent-borne zoonoses. Two main patterns exist for the reservoir population dynamics: a seasonal one and a multi-annual one. Human cases take place only in the multi-annual pattern area. The models reveal the importance that the vole infection through the contaminated litter can have on Puumala spread and persistence. The endemic area of the nephropathy and the simultaneity of the epidemics in the two species, revealed by field data, rest on the synergy of dynamics of both vole populations and viral shedding. The synergy is likely to extend geographically under the effect of the environmental modifications.

Keywords : Disease emergence, zoonosis, infectious disease, hantavirus, Puumala, deterministic model, stochastic model, indirect transmission, mechanism.



* Texte de la conférence présentée à la Journée AEEMA, 19 mai 2005

¹ UMR-CNRS 5558 " Biométrie et Biologie évolutive ", Université C. Bernard Lyon-1, 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

I - INTRODUCTION

Historiquement, les maladies infectieuses ont toujours occupé le premier rang des causes de mortalité [WHO, 2000, 2002]. Cet état des choses a semblé devoir changer au cours du XX^{ème} siècle. En effet, depuis la mi-XIX^{ème} jusqu'au début des années 1970, les progrès de la lutte sanitaire contre les infections furent spectaculaires [Satcher, 1995]. Malheureusement, ces perspectives radieuses s'obscurcirent à partir de 1970. Les agents infectieux firent preuve d'une résistance inattendue. Il faut désormais comprendre les mécanismes d'apparition des infections. Il faut souligner qu'alors que 49% des maladies humaines sont des zoonoses, *i.e.* des infections animales dont les agents pathogènes franchissent la barrière d'espèce vers l'Homme, c'est le cas de 73% des maladies émergentes [Daszak *et al.*, 2001].

En se restreignant aux maladies humaines, les facteurs d'émergence désormais identifiés sont nombreux. Les principaux sont les suivants : les modifications démographiques, les changements sociologiques, les échanges commerciaux ou touristiques, le progrès technologique, les conflits militaires, les problèmes de politique de santé publique qu'ils soient techniques ou liés aux infrastructures, les traits d'histoire de vie des agents pathogènes et leur variabilité génétique ou encore les modifications climatiques [p.e. Raoult, 1999]. Chacun agit sur un certain nombre de leviers favorisant l'émergence. Il faut conserver à l'esprit que cette vision synthétique est grandement artificielle car les facteurs d'émergence sont souvent imbriqués et interviennent rarement de façon isolée. Les facteurs précédents peuvent être groupés en trois catégories principales: *i)* ceux liés aux activités ou aux comportements humains, *ii)* les facteurs résultant des modifications des conditions environnementales, qu'elles découlent des activités humaines ou qu'elles soient naturelles, et *iii)* les facteurs favorisant la plasticité des pathogènes. Les facteurs humains sont les plus nombreux. Les modifications démographiques, les changements sociologiques, les échanges commerciaux ou touristiques, le progrès technologique, les conflits militaires ou les problèmes de politique de santé publique constituent les facteurs anthropiques pouvant favoriser l'apparition ou la propagation de maladies infectieuses. Les modifications climatiques constatées au cours des dernières décennies, en particulier le réchauffement renforcé par l'activité humaine, et les conséquences indirectes des activités

agricoles et de la déforestation sont les principaux facteurs d'altération des conditions de vie dans les milieux naturels. Ils peuvent aboutir à l'émergence de nouvelles maladies. Enfin, les traits d'histoire de vie des agents pathogènes et leur variabilité génétique semblent impliqués dans le franchissement des barrières d'espèces et dans la ré-émergence de maladies anciennes, grâce à l'acquisition de résistances aux chimiothérapies.

Malheureusement, nos connaissances des mécanismes de l'émergence demeurent essentiellement qualitatives. Comment ces grands facteurs agissent-ils concrètement sur la transmission du pathogène à l'Homme ? Il apparaît qu'il existe différentes échelles d'étude et que ces grands facteurs généraux se placent à une échelle trop large pour que leur incidence puisse être appréhendée tant que le mécanisme de la contamination humaine n'est pas connu. De plus, puisque la plupart des maladies émergentes sont des zoonoses, la dynamique de l'agent pathogène et sa relation avec la dynamique de ses espèces réservoirs apparaît comme le grand oublié parmi ces facteurs d'émergence. Ce facteur se place pourtant juste en amont de la contamination humaine. Ce n'est que lorsque sera comprise la circulation du parasite dans le réservoir et que les mécanismes de sa transmission à l'homme seront identifiés, que nous pourrons nous interroger sur les conséquences des variations de tel ou tel facteur d'émergence sur la diffusion de la maladie au sein des communautés humaines.

Face à des systèmes aussi complexes que les relations hôtes-parasites, l'accumulation de données de terrain est insuffisante pour comprendre les mécanismes à l'œuvre. Les interactions sont très complexes entre de multiples facteurs. De plus, le processus dynamique de la transmission, depuis un individu infecté vers un individu sensible, est un processus non linéaire puisqu'il repose à la fois sur les effectifs ou les densités d'individus sensibles et infectieux. La compréhension de la dynamique d'une maladie est donc difficile sans la structure formelle d'un modèle mathématique [Hethcote, 2000]. Ces modèles permettent aussi de guider efficacement les actions de santé publique.

Le modèle d'étude ici est le système hantavirus Puumala – campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*). Notre travail vise une meilleure compréhension du cycle extra-

humain des infections zoonotiques. Le virus Puumala appartient au genre Hantavirus. Les hantavirus appartiennent à la famille des *Bunyaviridae* dont ils constituent l'un des cinq genres. Ils ont tous pour hôte principal une espèce de rongeur. Ce sont des virus enveloppés de 120 nm comprenant trois brins d'ARN négatifs. D'après les études de phylogénie, la présence des hantavirus remonterait à plusieurs milliers d'années, ce qui semble également le cas pour la plupart des arénavirus [Hugot *et al.*, 2001]. Les hantavirus de l'ancien monde sont responsables de la fièvre hémorragique à syndrome rénal (FHSR), maladie humaine dont la mortalité varie de 0,1% à 20% selon les souches virales en cause. Le nombre annuel de cas humains de FHSR causés par l'ensemble des différentes souches de hantavirus est estimé entre 100 000 et 200 000 cas par an [Schmaljohn et Hjelle, 1997].

Le virus Puumala est responsable de la forme la moins sévère de FHSR, la néphropathie épidémique (NE). L'étude de ce système hôte-parasite en France présente plusieurs avantages pour l'étude de l'émergence. *i)* La situation française dans le contexte européen de la maladie apparaît particulièrement originale : la limite Sud-Ouest de la zone d'endémie européenne de la NE se situe dans le Nord-Est du pays. Par cette position charnière, le territoire présente l'ensemble des situations: il possède une zone endémique, une zone de cas sporadiques et une zone considérée comme indemne de NE. En l'absence de barrière géographique naturelle à la diffusion du virus au sein des populations de l'espèce réservoir, cette distribution de la pathologie humaine interpelle. L'étude du fonctionnement du système et la comparaison des situations dans ces différentes zones doit nous permettre de comprendre le mécanisme d'émergence de la NE dans la zone d'endémie et les paramètres qui amènent sa disparition plus au sud. *ii)* De plus, ce système hôte-parasite apparaît comme

représentatif de nombreuses maladies émergentes, celles-ci étant des zoonoses pour la plupart dont beaucoup sont hébergées par des rongeurs [Mills et Childs, 1998]. Le système constitue aussi un bon modèle des zoonoses les plus menaçantes puisque la voie de transmission privilégiée de l'infection à l'homme est l'inhalation de poussières contaminées par les déjections de rongeurs infectés [Ahlm *et al.*, 1997], c'est-à-dire sans contact direct avec le réservoir. *iii)* Enfin, le virus Puumala demeure un membre du genre Hantavirus responsable d'infections beaucoup plus sévères et nouvellement émergentes comme les FHSR causées par les souches Hantaan et Dobrava ou le HPS. Les informations obtenues ont donc de fortes chances d'être généralisables à d'autres systèmes pour un coût moindre et surtout à moindre risque.

Les questions sont les suivantes : comment expliquer que la NE n'ait pas conquis tout l'espace occupé par l'espèce hôte réservoir ? Quelles particularités expliquent son émergence chez l'Homme dans les foyers d'endémie, par rapport aux régions où la maladie est absente ? Lesquels des grands facteurs d'émergence, présentés précédemment, ont prise sur ce système particulier ? Comment le patron épidémique de cette néphropathie peut-il être affecté par l'évolution prévisible de ces mêmes facteurs d'émergence ? Ces interrogations à court et à long terme s'appliquent à de nombreuses zoonoses émergentes, et les particularités du système campagnol roussâtre – Puumala – Homme en France, que nous allons présenter, en font un système de choix pour y apporter des réponses. Nous aborderons les questions, par une approche de modélisation, selon deux points de vue : celles concernant la circulation du hantavirus dans les populations de campagnols roussâtres, puis à la lumière des réponses obtenues, celles touchant au patron de l'infection humaine.

II - MATERIEL ET METHODES

1. BIOLOGIE ET EPIDEMIOLOGIE DU SYSTEME RONGEUR-VIRUS-HOMME

Le campagnol roussâtre appartient à la famille des *Muridae*, sous-famille des *Arvicolinae*. C'est un petit rongeur forestier présent à travers toute l'Europe [Mitchell-Jones *et al.*, 1999] caractérisé par une espérance de vie courte de quelques mois [Gliwicz, 1983 ; Yoccoz et Mesnager, 1998]. Concernant l'Europe occidentale, les

populations du nord, depuis la Scandinavie jusqu'aux Ardennes, présentent une dynamique pluriannuelle plus ou moins cyclique et de période tri- ou quadri-annuelle. Dans cette zone, les densités de campagnols roussâtres varient donc fortement d'une année sur l'autre et l'amplitude de leurs variations ainsi que la régularité de leur cycle décroît du nord vers le sud [Yoccoz *et al.*, 2000 ; Escutenaire *et al.*,

2000]. De nombreuses hypothèses ont été mises en avant pour expliquer la cyclicité des densités de population du campagnol roussâtre, mais aucun consensus n'a été établi jusqu'ici [p.e. Hansson *et al.*, 2000]. Les populations plus méridionales présentent quant à elles un patron annuel, beaucoup plus stable, basé sur le caractère saisonnier de la reproduction.

Chez le campagnol roussâtre, de nombreux traits d'histoire de vie sont influencés par le patron des comportements territoriaux [Bujalska, 1990 ; Gliwicz, 1990 b ; Mironov, 1990]. De profondes modifications temporelles du comportement des campagnols sont observées au cours de l'année. Lors de la saison de reproduction, il existe peu de chevauchements entre les territoires des femelles et, s'ils existent, il se met en place un évitement temporel conduisant à une utilisation en temps partagé du territoire [Mironov, 1990]. Il faut souligner ici toute la différence qu'a, pour la transmission du virus, un évitement temporel de la part des femelles plutôt que des territoires exclusifs : en cas de transmission indirecte via le sol contaminé, l'infection de femelles partageant un même territoire à des moments différents de la journée sera plus efficace. La structure sociale change en hiver : très peu de jeunes de l'automne acquièrent leur maturité sexuelle et un phénomène d'agrégation des campagnols dans un même terrier a lieu [p.e. Bujalska, 1990], favorisant les contacts sociaux à une période où le virus est excrété abondamment dans la salive [Verhagen *et al.*, 1986].

La structure des populations joue un rôle important sur plusieurs paramètres susceptibles de modifier la propagation du hantavirus. *i)* Tout d'abord, elle influence grandement la structure des contacts et leur nature entre saison de reproduction et période hivernale [Bujalska, 1988, 1990]. *ii)* Elle joue aussi le rôle de régulateur de la population reproductrice par un effet de maturation sexuelle retardée si aucun territoire n'est disponible [Bujalska, 1988, 1990 ; Sikorski et Wójcik, 1990]. Elle contrôle donc le profil de dispersion du rongeur : les jeunes sevrés ont une alternative ; soit ils se dispersent vers des territoires suboptimaux moins densément peuplés où ils peuvent entamer leur cycle de reproduction dès l'âge de quatre à huit semaines [Gliwicz, 1990 a, 1990 b, 1993], soit ils patientent à la périphérie du territoire de leur mère jusqu'à ce qu'un territoire se libère [Bujalska, 1988, 1990]. Ces comportements spatiaux déterminent l'exposition aux risques d'infection et de mortalité.

La taille de portée, la durée de gestation et la durée de la saison de reproduction varient peu

en un lieu donné [Bujalska, 1988]. La saison de reproduction prend place entre les mois de mars et d'octobre. La taille de portée moyenne varie de quatre à six petits [Bujalska, 1990 ; Sikorski et Wójcik, 1990]. La période d'œstrus dure de cinq à huit jours et la gestation une vingtaine de jours [Bujalska, 1990]. Les parturitions sont très synchrones et leur succession indique une fécondation dans les jours qui suivent la mise-bas précédente [Sikorski et Wójcik, 1990]. Ceci permet la succession de trois ou quatre générations au cours d'un seul été. La maturation des femelles peut avoir lieu à 1 mois et celle des mâles à 2 mois dans les conditions idéales de densité. Le nombre de naissances dépend donc essentiellement du nombre de femelles reproductrices, qui est le paramètre régulé par la densité. Le taux de maturation sexuelle est ainsi l'un des paramètres les plus variables, de 1% à 100%, et est inversement corrélé à la densité d'individus reproducteurs [Bujalska, 1988, 1990 ; Tkadlec et Zejda, 1998]. La proportion de maturations sexuelles retardées ou l'intensité de la dispersion semblent liées aux contraintes sociales [Prévot-Julliard *et al.*, 1999] en relation avec la territorialité des femelles [p.e. Bondrup-Nielsen, 1985] et la disponibilité des ressources [Prévot-Julliard *et al.*, 1999 ; Verhagen *et al.*, 2000]. Les juvéniles des deux sexes peuvent se disperser pour trouver un territoire favorable à leur reproduction [Bondrup-Nielsen, 1985 ; Gliwicz 1990 a, b, 1993]. Ils acquièrent dans ce cas leur maturité sexuelle dès qu'ils s'y établissent. Le choix de se disperser ou de retarder la maturation sexuelle dépend fortement de la période de naissance durant la saison de reproduction : la dispersion est privilégiée au printemps car la probabilité de trouver un territoire libre et adéquat est forte, tandis que le délai de la maturation devient majoritaire à l'automne, l'approche de l'hiver diminuant les probabilités de survie des jeunes qui naîtraient trop tardivement [Gliwicz, 1990 a, b, 1993].

La nature de l'habitat (favorable ou défavorable à l'hôte) et la structuration spatiale devront être intégrées d'une façon ou d'une autre puisque ce sont-elles qui conditionnent en grande partie les densités locales de rongeurs et les probabilités de tel ou tel comportement qui en dépendent. Les évolutions saisonnières de l'organisation spatiale affectent grandement la structure et la fréquence des contacts entre individus et donc la dynamique de propagation de l'infection [Altizer *et al.*, 2003]. Concernant les juvéniles, en fonction de la densité de la population, de la nature de l'habitat et de la saison, les probabilités de retarder la maturation sexuelle ou d'émigrer du site de naissance sont

modifiées. Ces « décisions » variables selon la période et l'individu altèrent la dynamique de propagation de l'infection entre les populations. En effet, la dispersion des juvéniles est la principale voie de couplage des différentes populations de campagnols roussâtres ; les individus migrants doivent donc être la principale source de diffusion du hantavirus, d'autant plus que leur comportement au cours de la phase de dispersion en fait l'une des classes les plus fortement exposées à la rencontre du virus. Un fonctionnement en métapopulation, où les juvéniles qui se dispersent assurent la connexion entre sous-populations [Gliwicz, 1993], peut conditionner la probabilité de maintien de l'infection à long terme [Grenfell et Harwood, 1997].

Le virus est excrété par le rongeur de façon beaucoup plus abondante lors du premier mois de l'infection que durant la phase chronique qui prévaut durant le reste de la vie de l'hôte [Gavrilovskaya *et al.*, 1990]. La probabilité d'un contact infectieux est donc beaucoup plus grande lors de cette première phase. L'hiver, lors de la phase plus sociale du rongeur, le virus Puumala est abondamment libéré dans la salive alors qu'il ne l'est pratiquement que dans les urines le reste de l'année [Verhagen *et al.*, 1986]. Cette observation est à rapprocher du comportement territorial des campagnols, qui marquent leur domaine par des dépôts d'urine [Rozenfeld *et al.*, 1987]. L'entretien des marques territoriales permet ainsi la présence permanente d'un inhalateur à Puumala, même en l'absence physique du fournisseur. Enfin, ces marques odorantes sont particulièrement attractives pour les animaux territoriaux, ce qui achève de conférer son efficacité au mécanisme. En hiver par contre, l'excrétion salivaire est favorable à la transmission directe au moment où les contacts sociaux sont plus fréquents.

L'infection par les hantavirus est asymptomatique et n'a d'effets délétères ni sur la survie ni sur la fécondité du campagnol roussâtre [Yanagihara *et al.*, 1985 ; Bernshtein *et al.*, 1999]. Il n'y a donc pas d'impact sur la dynamique des rongeurs, bien que l'infection devienne chronique [Schmaljohn et Hjelle, 1997]. Il n'a généralement pas été détecté de différence significative de prévalence entre les sexes [Verhagen *et al.*, 1986 ; Escutenaire *et al.*, 2000]. Par contre, la prévalence apparaît supérieure dans les classes adultes à celle observée dans les classes juvéniles [Verhagen *et al.*, 1986 ; Calisher *et al.*, 1999]. Le délai entre le moment d'exposition au virus et le début de la phase d'excrétion, soit environ deux semaines, est court comparé à la durée de cette

phase d'excrétion [Hart et Bennett, 1999]. En effet, les campagnols infectés le demeurent toute leur vie, sur la base de la présence d'anticorps, mais sans que ceci implique qu'ils soient excréteurs de virus en permanence. Il n'y a pas de transmission verticale du virus de la mère aux jeunes qui acquièrent par contre une immunité transitoire via les anticorps maternels [Verhagen *et al.*, 1986 ; Schmaljohn et Hjelle, 1997].

La contamination humaine par les hantavirus résulte essentiellement de l'inhalation d'excrétas de rongeurs contaminés mis en suspension [Hart et Bennett, 1999]. Les espèces de rongeurs hébergeant les hantavirus sont pour la plupart rurales et forestières ce qui fait de la FHSR ou du HPS des maladies professionnelles du secteur primaire ou des maladies associées à des sports et loisirs de pleine nature. Le sex-ratio des malades est ainsi déséquilibré vers les hommes dans un rapport de deux pour une et toutes les études révèlent que la classe d'âge 20-49 ans est fortement sur-représentée. La NE dont la période d'incubation est de l'ordre de trois semaines après l'exposition au virus se traduit par un soudain accès de fièvre, accompagné de maux de tête, de courbatures et de problèmes gastro-intestinaux [Settergren, 2000]. Les manifestations hémorragiques sont rares [Linderholm et Elgh, 2001], mais environ 10% des patients nécessitent une période de dialyse. En France, cette maladie n'est endémique que dans le quart nord-est du pays. Une diminution remarquable du nombre annuel de cas humains est observée de part et d'autre de la frontière belge. Environ cinquante cas annuels ont été détectés jusqu'en 1989. De 1990 à 2000, quatre poussées épidémiques espacées de trois ans ont eu lieu, en 1990-1991, 1993, 1996 et 1999-2000, présentant à chaque fois une recrudescence des cas humains par rapport à l'épidémie précédente, sauf en 1999-2000 où le profil fut plus étalé, pour atteindre plus de deux cent cinquante cas en 1996.

La régularité des occurrences d'épidémies humaines tous les trois ou quatre ans dans la plupart des régions infectées semble fortement corrélée au profil cyclique ou stable des densités des populations de campagnols roussâtres de la région et l'incidence de la maladie chez l'homme apparaît d'autant plus élevée que les amplitudes des cycles de densité du rongeur sont fortes [Ahlm *et al.*, 1997 ; Brummer-Korvenkontio *et al.*, 1999 ; Crowcroft *et al.*, 1999 ; Olsson *et al.*, 2002 ; Penalba *et al.*, 2001 ; Settergren, 2000].

Notre approche, afin d'appréhender l'ensemble du système, a été celle de la modélisation mathématique étayée par les données expérimentales qui sont capitales pour construire et paramétrer des modèles réalistes.

2. LA PROSPECTION PAR LA MODELISATION

2.1. LES OBJECTIFS DE LA MODELISATION EN EPIDEMIOLOGIE

La modélisation mathématique n'a de sens pour le biologiste que si elle tient compte des réalités de terrain dans le choix des hypothèses et le paramétrage des modèles [May, 2004]. Elle constitue un outil adapté à la compréhension des mécanismes complexes permettant l'émergence, la propagation, la persistance ou le contrôle des pathogènes et des maladies qu'ils provoquent chez l'hôte. Il existe deux grands types de modèles, déterministes ou stochastiques, et chacun apporte des réponses à des questions bien précises. Ils ne nécessitent pas le même degré de connaissance préalable du système pour pouvoir être appliqués de façon fructueuse. Ils sont très complémentaires et représentent un outil d'étude et d'analyse très puissant.

Schématiquement, l'approche déterministe simule le comportement moyen du système hôte-parasite et permet de comprendre les mécanismes de la transmission et de la propagation du microbe à partir d'un ensemble de conditions initiales caractérisant le « système type ». Elle permet d'identifier les règles du jeu qui sous-tendent la dynamique du système. La seconde approche, par la modélisation stochastique, permet quant à elle de simuler l'application de ces règles dans la diversité des situations observées sur le terrain et de mieux comprendre les stratégies développées par les virus. Elle prend en compte les phénomènes aléatoires propres à tout système biologique. Elle seule permet d'étudier le maintien à long terme de l'agent infectieux dans les populations hôtes.

2.2. L'APPROCHE DETERMINISTE : FORCES ET LIMITES

Les modèles déterministes [Anderson et May, 1979 ; Hethcote, 2000] sont particulièrement appropriés par leur aspect synthétique à l'identification des mécanismes sous-jacents à la dynamique du système étudié car ils modélisent le comportement moyen du système. Ils permettent de s'affranchir de toute

la variabilité liée aux spécificités locales ou à l'hétérogénéité entre telles ou telles populations hôtes. Lorsque l'étude du système hôte-parasite est encore exploratoire, une telle variabilité des situations observées masque les mécanismes. Les modèles déterministes permettent d'appréhender, à travers leur ajustement aux données disponibles, les facteurs d'hétérogénéité responsables de la propagation observée dans les populations hôtes ; et ceci permet de définir les priorités qui doivent prévaloir dans la récolte des données afin d'affiner le paramétrage des modèles.

2.3. L'APPROCHE STOCHASTIQUE : PLUS COMPLEXE, MAIS PLUS REALISTE

Les modèles stochastiques sont beaucoup plus conformes, sur le principe, à la réalité biologique car ils ne raisonnent plus sur des paramètres moyens et des valeurs numériques, qui ne sont que des estimations, mais sur des probabilités de réalisation d'événements, tel le changement de classe d'un individu, connaissant la situation aux pas de temps précédents.

Ces modèles sont le plus souvent individus centrés et peuvent intégrer l'ensemble des sources d'hétérogénéité souhaitées (hétérogénéités spatiale, temporelle, comportementale ou autre). Ils tiennent compte de la nature aléatoire de tout événement de transmission et de développement d'une infection. Les modèles stochastiques sont les seuls permettant d'estimer la probabilité de persistance d'un microorganisme pathogène dans les populations hôtes au cours du temps. Ce type de modèle permet donc de comprendre la mise en place de stratégies de survie par les parasites face aux contraintes imposées par les comportements des individus hôtes et la dynamique de leurs populations. Enfin, le modèle stochastique permet de travailler sur les petits effectifs qui sont souvent rencontrés lors de travaux sur les métapopulations d'hôtes, où le jeu des extinctions locales et recolonisations doit pouvoir être pris en compte [Grenfell et Harwood, 1997 ; Grenfell et Bolker, 1998 ; Hanski, 1998 ; Bahi-Jaber, 2003].

III - IMPACT D'UNE TRANSMISSION INDIRECTE SUR LA DYNAMIQUE DE L'INFECTION

1. HYPOTHESES

Le premier modèle réalisé visait à comprendre la stratégie de persistance du virus en bas de cycle du rongeur. Plusieurs hypothèses pouvaient être formulées à ce stade : *i)* le virus pourrait simplement persister même à faible densité dans les populations de campagnols roussâtres, à l'intérieur d'une classe spécifique, comme dans le cas du hantavirus *Sin Nombre* [Abbott *et al.*, 1999 ; Calisher *et al.*, 2001]. Les études ont rarement révélé des survies supérieures à un an, nous conduisant à écarter la survie du virus au sein d'une classe longévive de campagnols. *ii)* Le virus pourrait trouver refuge dans une autre espèce de rongeur aux effectifs plus stables qui constituerait un réservoir secondaire prêt à réinfecter le campagnol roussâtre lors de la croissance des populations ; mais seuls quelques mulots à collier ont été détectés séropositifs contre le hantavirus Puumala lors des pics de contamination chez le campagnol [données des Ardennes, Escutenaire *et al.*, 2000]. Enfin, *iii)* la possibilité d'une transmission indirecte par le milieu contaminé, maintenant une certaine prévalence jusqu'à la remontée des effectifs des populations de campagnols. Une telle hypothèse de transmission indirecte a été négligée, mais apparaît accréditée par le fait que la contamination humaine se fasse via les poussières contaminées [Ahlm *et al.*, 1997]. Nous explorons cette hypothèse dans ce premier modèle.

A partir des connaissances du fonctionnement du système Puumala - campagnol roussâtre, nous intégrons une structuration en âge et spatiale ainsi qu'une transmission de l'infection par le sol contaminé. Le modèle sépare ainsi les classes de jeunes de celles des individus reproducteurs. Il considère également deux sites, l'un optimal pour la survie des rongeurs, le second de qualité moindre. Ces deux sites sont couplés par une migration des jeunes dépendante de la densité des adultes reproducteurs sur le site d'origine et associée à un coût en terme de survie. Puisqu'il est admis que la contamination se réalise par voie aérienne à travers l'inhalation de particules virales, nous avons représenté une incidence de type action de masse. Comme le hantavirus n'altère d'aucune façon la dynamique démographique, nous avons représenté le cycle du rongeur. Tous les adultes

reproducteurs participent également 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 ; Prévot-Julliard *et al.*, 1999]. Nous ne distinguons pas les sexes. Par contre, 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. La cyclicité des effectifs de la population est obtenue par celle du taux de reproduction, variant sur une période annuelle, associée à celle de la capacité du milieu de période trisannuelle. Les taux de maturation sexuelle sur place ou de dispersion sont liés par un même patron de densité-dépendance. Les individus migrant acquièrent leur maturité sexuelle en arrivant sur l'autre site.

2. CONSTRUCTION DU MODELE

La figure 1 présente le schéma du modèle complet, c'est-à-dire intégrant les deux classes d'âges 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.

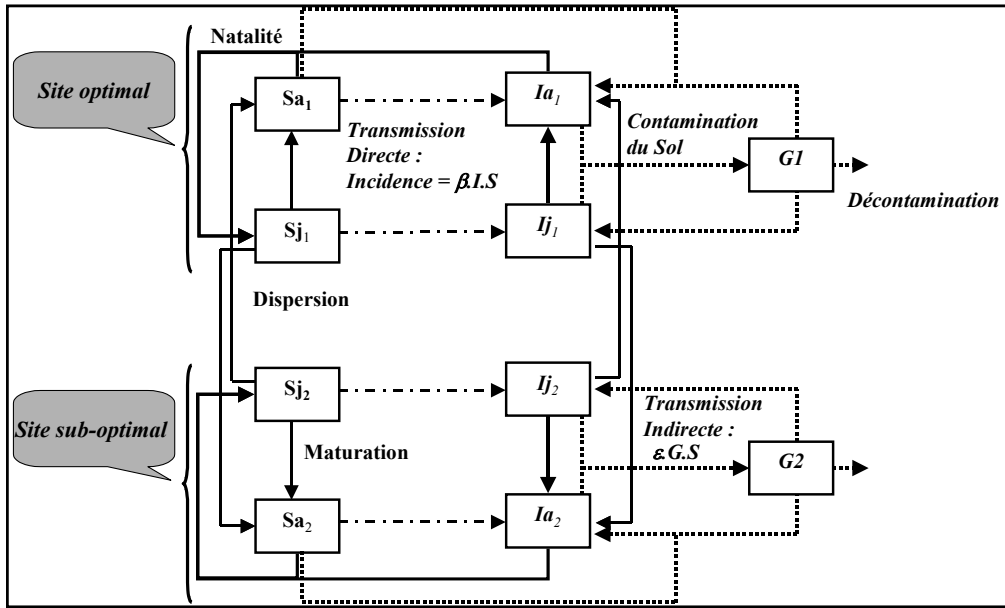
La signification et la valeur des paramètres sont définies dans l'article Sauvage *et al.* [2003].

La durée de la saison de reproduction est fixée à six mois, avec une moyenne de cinq portées de cinq petits par an [Innès et Millar, 1994 ; Verhagen *et al.*, 2000].

Les taux de mortalité sont densité-dépendants de la forme $k_j(t) = (10 - m_j) / K_j(t)$ et $ka_i(t) = (10 - m_a) / Ka_i(t)$ avec $i = [1, 2]$ et 10 correspondant au taux de natalité annuel moyen par adulte reproducteur. $K_j(t)$ et $Ka_i(t)$ correspondent quant à eux aux capacités limites des sites.

Le taux de transmission β a été estimé à 0,38, en cohérence avec celui du hantavirus *Sin Nombre* parmi les rongeurs du genre *Peromyscus* [Calisher *et al.*, 1999].

Figure 1
Représentation schématique du modèle complet



Nous comparons la dynamique de la propagation du virus dans la population de rongeurs avec ou sans possibilité de contamination par le milieu

infecté en rendant nulle la valeur du taux ϵ de transmission indirecte ou en lui affectant une valeur.

L'expression de la dynamique du système sur le site optimal (site 1) est la suivante :

$$\begin{cases} \frac{dSj_1}{dt} = b \times (Sa_1 + Ia_1) - [m_j + kj \times (Sj_1 + Ia_1 + Sa_1 + Ia_1)] \times Sj_1 - \frac{\tau \times Sj_1}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} - \beta \times (Ij_1 + Ia_1) \times Sj_1 - \epsilon \times G_1 \times Sj_1 \\ \frac{dIj_1}{dt} = \beta \times (Ij_1 + Ia_1) \times Sj_1 + \epsilon \times G_1 \times Sj_1 - [m_j + kj \times (Sj_1 + Ia_1 + Sa_1 + Ia_1)] \times Ij_1 - \frac{\tau \times Ij_1}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} \\ \frac{dSa_1}{dt} = \frac{\tau \times Sj_1}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} \times (1 + \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)) + \frac{\tau \times Sj_2 \times s_{21} \times \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} \times (1 + \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)) - [m_a + ka_1 \times (Sj_1 + Ia_1 + Sa_1 + Ia_1)] \times Sa_1 - \beta \times (Ij_1 + Ia_1) \times Sa_1 - \epsilon \times G_1 \times Sa_1 \\ \frac{dIa_1}{dt} = \frac{\tau \times Ij_1}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} \times (1 + \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)) + \frac{\tau \times Ij_2 \times s_{21} \times \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} \times (1 + \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)) - [m_a + ka_1 \times (Sj_1 + Ia_1 + Sa_1 + Ia_1)] \times Ia_1 + \beta \times (Ij_1 + Ia_1) \times Sa_1 + \epsilon \times G_1 \times Sa_1 \end{cases}$$

La dynamique sur le site sub-optimal (site 2) est très similaire :

$$\begin{cases} \frac{dSj_2}{dt} = b \times (Sa_2 + Ia_2) - [m_j + kj \times (Sj_2 + Ia_2 + Sa_2 + Ia_2)] \times Sj_2 - \frac{\tau \times Sj_2}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} - \beta \times (Ij_2 + Ia_2) \times Sj_2 - \epsilon \times G_2 \times Sj_2 \\ \frac{dIj_2}{dt} = \beta \times (Ij_2 + Ia_2) \times Sj_2 + \epsilon \times G_2 \times Sj_2 - [m_j + kj \times (Sj_2 + Ia_2 + Sa_2 + Ia_2)] \times Ij_2 - \frac{\tau \times Ij_2}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} \\ \frac{dSa_2}{dt} = \frac{\tau \times Sj_2}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} \times (1 + \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)) + \frac{\tau \times Sj_1 \times s_{12} \times \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} \times (1 + \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)) - [m_a + ka_2 \times (Sj_2 + Ia_2 + Sa_2 + Ia_2)] \times Sa_2 - \beta \times (Ij_2 + Ia_2) \times Sa_2 - \epsilon \times G_2 \times Sa_2 \\ \frac{dIa_2}{dt} = \frac{\tau \times Ij_2}{1 + \gamma_2 \times (Sa_2 + Ia_2)} \times (1 + \delta_2 \times (Sa_2 + Ia_2)) + \frac{\tau \times Ij_1 \times s_{12} \times \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)}{1 + \gamma_1 \times (Sa_1 + Ia_1)} \times (1 + \delta_1 \times (Sa_1 + Ia_1)) - [m_a + ka_2 \times (Sj_2 + Ia_2 + Sa_2 + Ia_2)] \times Ia_2 + \beta \times (Ij_2 + Ia_2) \times Sa_2 + \epsilon \times G_2 \times Sa_2 \end{cases}$$

La représentation de la dynamique de contamination et de décontamination de la litière contaminée par le virus Puumala est modélisée d'après le modèle du chat et du parvovirus félin de Berthier *et al.* [2000] :

$$\begin{cases} \frac{dG_1}{dt} = \varphi \times (Ij_1 + Ia_1) \times (1 - G_1) - d \times G_1 \\ \frac{dG_2}{dt} = \varphi \times (Ij_2 + Ia_2) \times (1 - G_2) - d \times G_2 \end{cases}$$

La représentation d'une dynamique cyclique nous a conduit à travailler essentiellement par simulation sous le logiciel Matlab (The MathWorks Inc.).

ces cycles sont stabilisés. Le cycle se décompose en trois années : les densités sont minimales la première année, moyennes la deuxième et maximales la troisième. Les plus basses densités du cycle sont 1,6 rongeurs.ha⁻¹ sur le site optimal et 1,1 rongeurs.ha⁻¹ sur le site sub-optimal. Le pic de densité maximale atteint 61,5 rongeurs.ha⁻¹ sur le site le plus favorable et 50,5 sur l'autre. Ces densités s'effondrent l'hiver suivant et un nouveau cycle trisannuel débute. Les juvéniles sont présents six mois par an, pendant la période reproductive qui s'étale d'avril à septembre. Une telle dynamique des populations de campagnols roussâtres retrace bien celle observée sur le terrain dans la zone d'endémie de la NE [Prévot-Julliard *et al.*, 1999 ; Escutenaire *et al.*, 2000].

3. RESULTATS DES SIMULATIONS

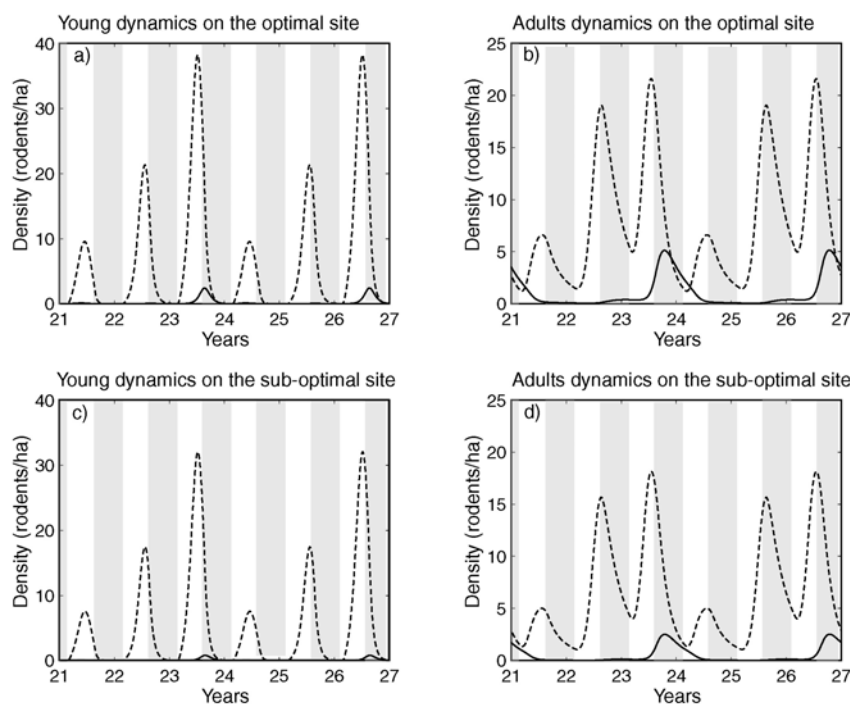
3.1. DYNAMIQUE DE LA POPULATION DE CAMPAGNOLS

Deux cycles pluriannuels d'une période de trois ans chacun sont présentés, une fois que

Figure 2

Modèle sans transmission indirecte

Dynamique des deux classes d'âges (jeunes : a) et c) et adultes : b) et d)) sur les deux sites (optimal : a) et b) et sub-optimal : c) et d)) en distinguant à chaque fois les individus sains (courbe pointillée) et infectés (courbe continue). L'alternance des saisons de reproduction ou hivernales est soulignée par la couleur de l'arrière-plan, respectivement blanc ou grisé.



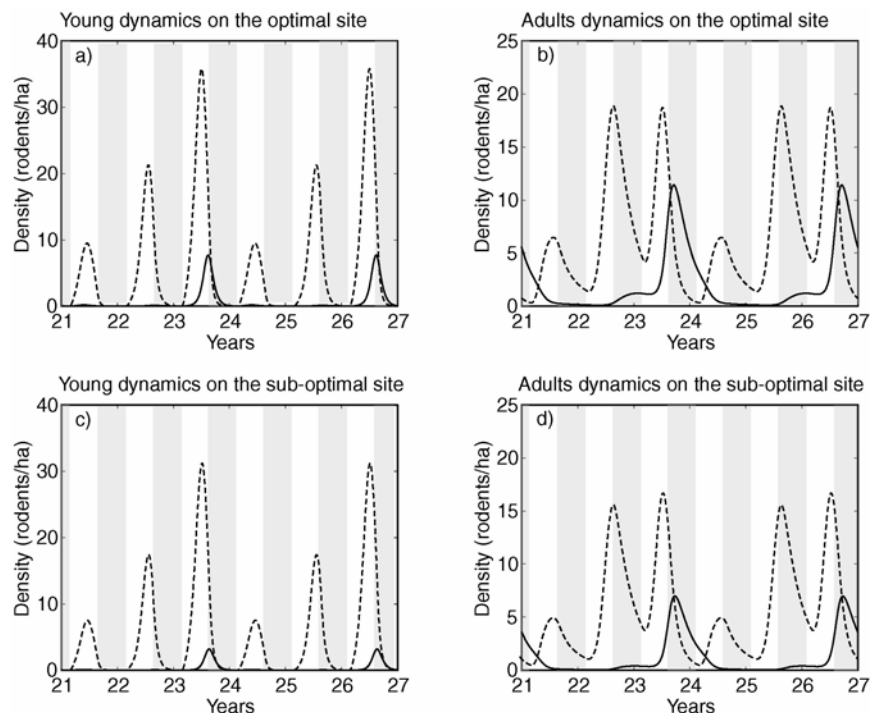
3.2. DYNAMIQUE DU SYSTEME HOTE-PARASITE EN L'ABSENCE DE TRANSMISSION INDIRECTE

Au cours de la saison de reproduction de l'année de creux des densités de l'espèce réservoir, le hantavirus semble disparaître jusqu'à la saison de reproduction de l'année du pic de densité (figure 2). Le nombre de rongeurs infectés croît alors rapidement pour atteindre 6,4 rongeurs.ha⁻¹ sur le site optimal et 2,9 rongeurs.ha⁻¹ sur le site sub-optimal, puis décroît à nouveau jusqu'à redevenir indétectable. Ces densités de campagnols contaminés correspondent respectivement à une prévalence de 10,4% sur le premier site et 5,7% sur le second. Ces niveaux de

prévalence sont très inférieurs à ceux constatés sur le terrain : il est rapporté par Escutenaire *et al.* [2000] des prévalences de 67% dans certaines populations de Belgique l'année du pic de densité. Obtenir une telle prévalence dans notre modèle implique un taux de transmission de 0,7, ce qui signifie qu'un campagnol devrait avoir au cours de sa vie 80 contacts efficaces avec des congénères différents. Le comportement d'évitement des congénères mis en évidence chez le campagnol roussâtre [Mironov, 1990] est en contradiction avec un tel taux de transmission et appelle une route de contamination alternative.

Figure 3

Modèle avec transmission indirecte



3.3. DYNAMIQUE DU SYSTEME HOTE-PARASITE EN PRESENCE D'UNE TRANSMISSION PAR LE SOL CONTAMINE

La propagation du hantavirus est bien supérieure dans le modèle intégrant la transmission indirecte (figure 3) qu'elle ne l'est dans le modèle à transmission directe uniquement (figure 3). La transmission indirecte facilite radicalement la circulation du hantavirus dans les populations de campagnols. Durant l'année du pic de densité,

la prévalence atteint désormais 28,5% sur le site optimal et 19% sur le site sub-optimal. La période de quasi-disparition du virus, *i.e.* moins de un campagnol infecté par hectare, diminue: elle passe à moins de 15 mois avec la transmission indirecte contre 25 mois si elle est interdite.

3.4. ANALYSES D'ELASTICITE

Comme cela est attendu pour une espèce à espérance de vie brève et au temps de génération court, les densités de population sont sensibles à la fécondité (liée à la taille de portée et à l'âge de maturation sexuelle) plutôt qu'au taux de mortalité adulte. La prévalence

est quant à elle affectée principalement par la densité de rongeurs reproducteurs, conditionnée par la fécondité et la mortalité, et évidemment par le taux de transmission direct du hantavirus. Le modèle apparaît robuste aux paramètres de la transmission indirecte.

IV - LA PRISE EN COMPTE DES HETEROGENEITES ET DE LEUR IMPACT PAR LA MODELISATION STOCHASTIQUE

Il restait alors à confronter le mécanisme identifié à la diversité des situations observées sur le terrain. Pour cela, un nouveau type de modèle, stochastique, a été réalisé. Reprenant les hypothèses développées dans les modèles précédents, il détaille les hétérogénéités des comportements individuels. Ainsi, les étapes de la reproduction, telles l'entrée en oestrus, l'accouplement ou la mise-bas sont précisées. Les fréquences des contacts selon l'appartenance à telle ou telle classe de la population (mâles ou femelles adultes, jeunes ou juvéniles) sont distinguées ; de même que l'exploration de la surface éventuellement contaminée. Des paramètres stochastiques sont intégrés, tels l'alternance du type des années (plus ou moins favorables aux campagnols) ou la probabilité d'être contaminé selon le type de contact.

Trois modèles stochastiques différents ont été construits et simulés chacun pour 1000 histoires (figures 4 et 5). *i)* Un premier modèle considère une population fluctuante de campagnols roussâtres selon une distribution entièrement aléatoire des années présentant une capacité favorable (70 rongeurs/ha), moyenne (30 rongeurs/ha) ou défavorable (15 rongeurs/ha) du milieu au rongeur, *ii)* un second modèle considère une population réservoir cyclique, où la succession des capacités annuelles du milieu défavorable, moyenne ou favorable et de mêmes valeurs que dans le modèle précédent est strictement régulière, et *iii)* un dernier modèle où une capacité constante (30 rongeurs/ha) du milieu amène une population de campagnols ne présentant que des variations saisonnières des densités. Ces premiers modèles réalisés montrent que bien que les dynamiques globales soient comparables, le virus semble mieux circuler, et mieux persister, dans les

populations fluctuantes (figures 4 et 5): la prévalence y est supérieure, et la probabilité d'extinction virale est moindre (estimée par la proportion des histoires conduisant à l'extinction du virus). Derrière ces résultats, on observe de très grandes variations du patron lorsqu'on s'intéresse à une histoire particulière, qui résultent des événements stochastiques. Elles mettent en exergue combien un même mécanisme peut conduire à des situations très différentes. Des extinctions du virus ont lieu dès la seconde année dans le cas de la capacité du milieu constante alors que le virus demeure dans toutes les populations fluctuantes ou cycliques jusqu'à la huitième année malgré le passage de certaines par des densités d'hôtes très faibles. Les probabilités d'extinction deviennent très voisines la dixième année.

La dynamique du virus dans le réservoir étant mieux appréhendée, nous avons cherché à comprendre le patron de l'infection humaine. A la vue des observations, nous pouvons nous demander quels liens existent entre la dynamique du campagnol et celle de la NE ? En quoi ce qui différencie les populations de rongeurs cycliques de la zone d'endémie de celles qui atteignent des densités comparables avec un profil plus stable explique-t-il l'émergence de la pathologie humaine ? Peut-on en déduire ce qui sous-tend le profil spatial de la NE et ainsi expliquer des phénomènes comme la chute de prévalence de la FHSR au niveau des Ardennes ? Quels sont alors les facteurs d'émergence qui pourraient conduire à une extension de la zone d'endémie ? Inversement, que peut-on faire pour prédire le risque d'exposition humaine au virus Puumala et le prévenir ?

Figure 4

Synthèse des cas de non extinction parmi 1000 histoires simulées pour la population fluctuante de campagnols (Graphe de gauche) et pour la population cyclique (Graphe de droite).

Les courbes continues sont celles des densités globales de rongeurs, les courbes pointillées celles des densités de campagnols nouvellement infectés et les courbes discontinues celles des densités de campagnols en phase chronique d'infection.

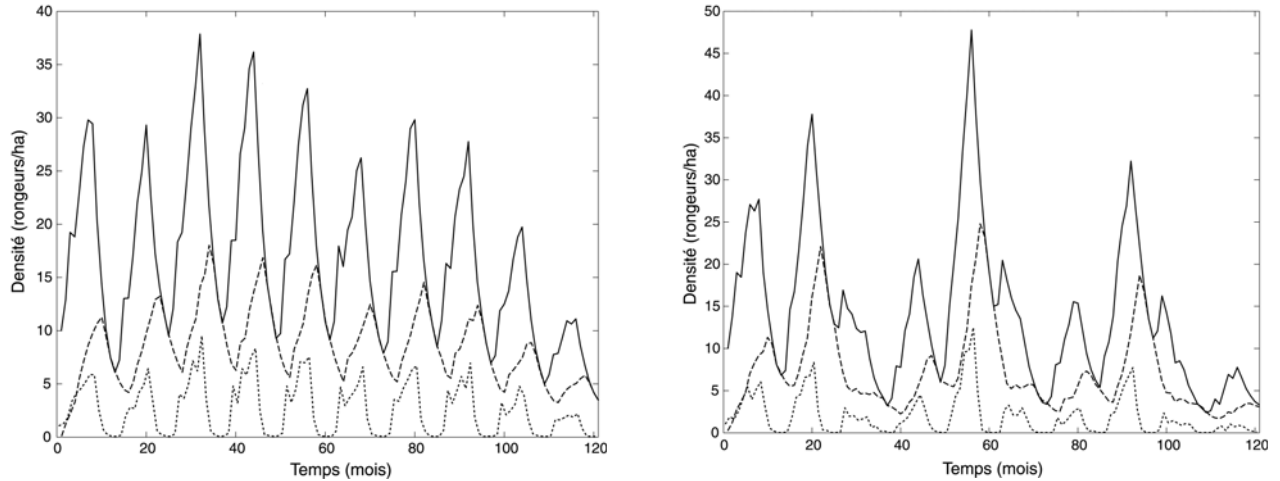
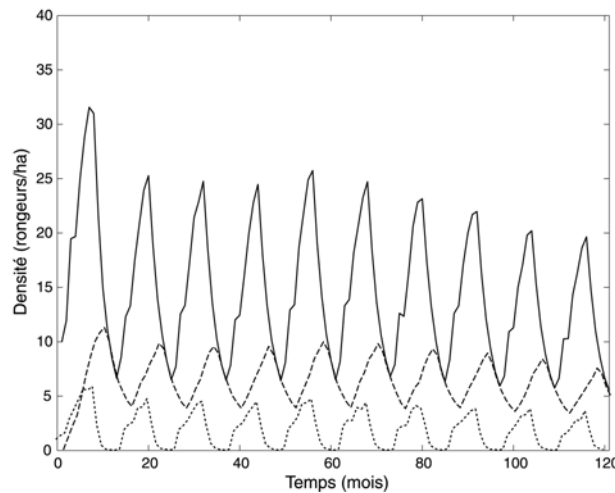


Figure 5

Synthèse des cas de non extinction parmi 1000 histoires simulées pour la population de campagnols ne présentant que des variations saisonnières.

La courbe continue montre l'évolution de la densité globale de rongeurs, la courbe pointillée celle de la densité de campagnols nouvellement infectés et la courbe discontinue est celle de la densité de campagnols en phase chronique d'infection.



V - SYNERGIE DES DYNAMIQUES DU RONGEUR ET DU VIRUS POUR L'ÉMERGENCE DE LA ZOONOSE

Notre question est ici : « Comment expliquer la distribution de la maladie humaine en France alors que l'espèce réservoir est présente sur l'ensemble du territoire? ».

Une première hypothèse suppose que le virus soit absent des populations de campagnols roussâtres en dehors du quart nord-est du pays. Cependant, il semble erroné de conclure à l'absence du virus Puumala au sein du campagnol roussâtre dans les régions indemnes de la pathologie humaine. Tout d'abord, les résultats précédents ne permettent pas d'identifier de facteur interdisant la persistance du virus dans les zones de dynamique saisonnière du campagnol. Par ailleurs, l'ancienneté du genre hantavirus et l'absence de barrière géographique à la migration des campagnols roussâtres au sud des Ardennes plaident pour une colonisation par le virus des populations de rongeurs permettant sa persistance. Celle-ci est possible malgré les très faibles densités observées dans les populations scandinaves pendant plusieurs mois il est difficile d'admettre qu'elle ne le soit pas dans les populations méridionales aux densités supérieures [Yoccoz *et al.*, 2000]. Le virus pourrait être présent mais dissimulé par l'absence de la maladie humaine.

Nous considérons ici une présence du virus Puumala sur une aire plus large que ne le laisse supposer la distribution des cas humains de NE. Il nous faut donc expliquer en quoi le patron démographique plus stable de l'espèce réservoir empêche l'émergence de la maladie humaine. Nous nous sommes intéressés à la contamination humaine avec cette nouvelle perspective, sans perdre de vue l'importance observée de la cyclicité des populations de campagnols dans la zone d'endémie de la FHSR ni la synchronie des augmentations de prévalence au sein des deux espèces [Sauvage *et al.*, 2002]. La clé résolvant l'ensemble de l'énigme pourrait résider dans l'impact du profil d'excrétion sur la concentration virale dans l'environnement selon qu'il s'exprime dans l'un ou l'autre type de population de rongeurs. En intégrant le patron d'excrétion, nous comparons alors la dynamique de la circulation du hantavirus dans les populations de campagnols roussâtres et dans la population humaine selon que les densités de rongeurs présentent un profil cyclique ou plus stable au cours des années.

Nous cherchons à établir la possibilité d'un nombre élevé de rongeurs infectés avec une forte proportion d'entre eux qui le soit depuis moins d'un mois dans les populations fluctuantes.

1. CONSTRUCTION DES MODELES

Le modèle n'a ni structuration en âge, ni spatiale pour la population réservoir, mais il distingue deux classes de rongeurs infectés. Dans ces modèles, le profil d'excrétion est précisé, prenant en compte les deux phases chez le rongeur : aiguë ou chronique. Une population humaine type est également représentée. Nous avons basé notre population humaine sur celle de la ville de Monthermé, l'une des plus concernées des Ardennes par la FHSR. Il y est distingué la population travaillant de façon régulière en forêt, de la population ne s'y rendant que pour le loisir afin de tenir compte de l'hétérogénéité de l'exposition à la maladie.

Deux modèles sont comparés, ne se distinguant que par la capacité du milieu pour les rongeurs. La différence se traduit par une alternance trisannuelle d'années : défavorable, moyenne ou favorable pour la population cyclique, et par une capacité moyenne constante pour la population « stable ».

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.

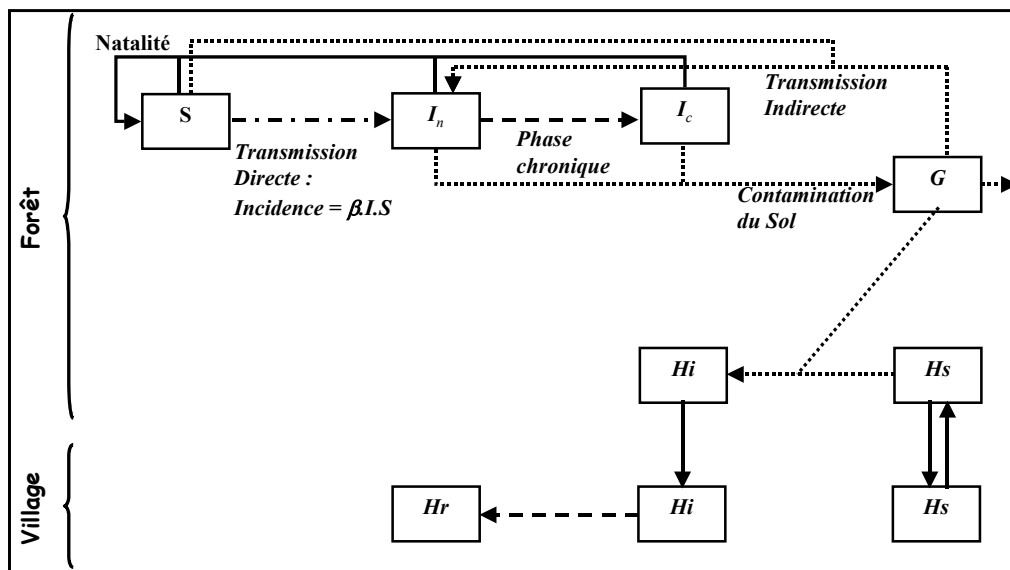
La partie humaine du modèle distingue les travailleurs forestiers du reste de la population. Chaque catégorie possède ses propres fréquences de déplacement en forêt et son propre taux de transmission. Toutes les contaminations se réalisent lors de séjours en forêt dont nous avons standardisé la durée pour tous. Une fois les personnes infectées 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 remis de la NE constitue l'historique de la dynamique de l'infection humaine sur la période étudiée de neuf ans.

La signification et la valeur des paramètres sont définis dans [Sauvage *et al.*, soumis].

La figure 6 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 sensibles mais également aux humains qui se trouvent en forêt.

Figure 6
Représentation schématique du modèle



2. DYNAMIQUES COMPAREES DE LA CIRCULATION VIRALE DANS LES DEUX ESPECES HOTES SELON LE PATRON DEMOGRAPHIQUE DU RESERVOIR

2.1. DYNAMIQUE DU SYSTEME CAMPAGNOL ROUSSATRE-PUUMALA

Au sein de la population de rongeurs présentant des variations pluriannuelles de densité, la prévalence annuelle maximale est de 6% l'année de creux de densité, de 30% l'année de densité moyenne et 50% l'année du pic de densité (figure 7). Au cours de cette année de pic de densité, nous observons simultanément les maximums de la prévalence

et de la proportion de rongeurs en phase aiguë d'excrétion.

Lorsque la capacité du milieu est constante et que la densité de population de campagnols ne présente donc que des variations saisonnières, la prévalence maximale est de 17% pour une densité nettement inférieure à celle atteinte l'année du pic par la première population (figure 7). Le virus parvient toutefois à persister, mais de façon beaucoup plus discrète que dans la population aux variations d'effectif cycliques. La densité de campagnols en phase aiguë d'infection ne dépasse jamais 10% du maximum atteint l'année du pic dans la population soumise à une capacité du milieu périodique.

Figure 7

Dynamique des trois classes d'infection des populations de campagnols dans les cas de populations très fluctuante (A) ou plus stable (B).

Fraction S sensible des populations (ligne continue), fraction In nouvellement infectée (ligne discontinue) et fraction Ic infectée chronique (ligne pointillée).

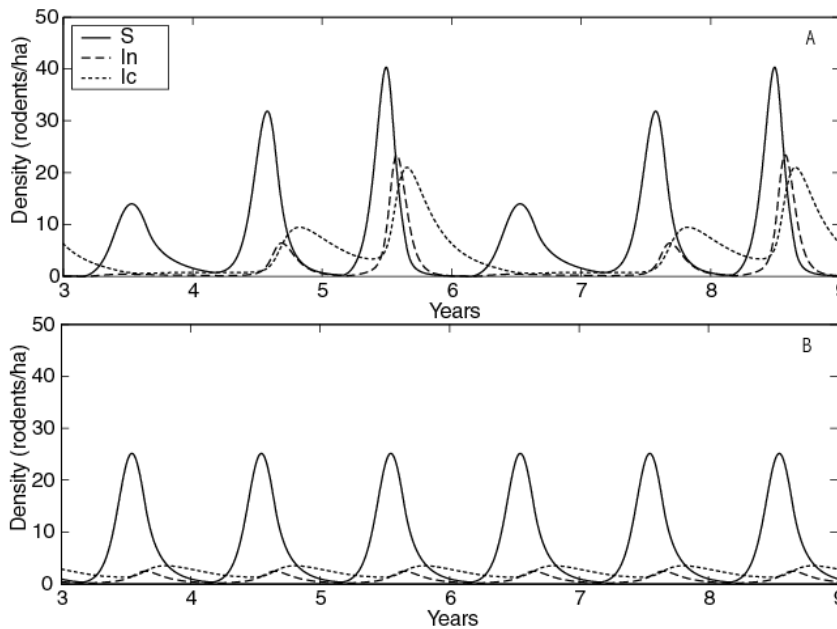
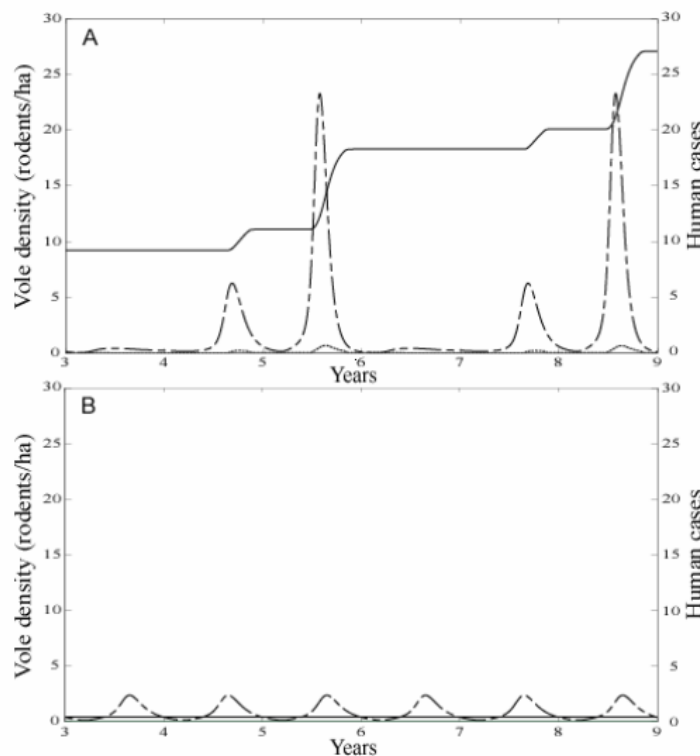


Figure 8

Densité par hectare de campagnols en phase aiguë d'infection (courbe discontinue) et nombre total de cas humains de NE depuis l'introduction du virus (courbe continue).

Les deux parties de la figure présentent les résultats lorsque la population de campagnols exhibe des pics de densité élevée (A) et lorsque la population réservoir est plus stable avec des maximums de densité intermédiaire (B).



2.2. DYNAMIQUE DE L'INFECTION HUMAINE

Le nombre de cas de contamination humaine est conditionné par la proportion de la surface forestière contaminée. Un pic du nombre 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]. Ce patron est le 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 6 au total au cours de cette année de densité maximale des populations réservoirs (figure 8). 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

de 1,05%, 10% de la population travaillant en forêt et 0,25% pour 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 1 toutes les années (figure 8).

2.3. ANALYSES D'ELASTICITE ET DE SENSIBILITE

Comme pour le premier modèle, les résultats sont affectés essentiellement par les paramètres déterminant la densité de campagnols roussâtres. Le nombre de cas humains de NE est sensible au taux de transmission par les campagnols en phase aiguë d'excrétion et par le taux de transmission de la maladie à la fraction « professionnels forestiers » de la population humaine.

VI - DISCUSSION

La dynamique du premier modèle retrace bien la périodicité de l'infection observée dans les études de terrain. Les suivis de populations de campagnols roussâtres de la zone d'endémie ont montré que le virus semble disparaître transitoirement de la population de l'espèce réservoir [Escutenaire *et al.*, 2000]. Cette quasi-disparition dure d'une saison à quinze mois mais le virus réapparaît sur tous les sites lors de l'augmentation de densité. Ces observations semblent impossibles à expliquer via la transmission directe seule. Le modèle montre également la diminution de la période de quasi-disparition du virus en présence de la transmission indirecte. Il permet aussi de comprendre la non extinction malgré le faible nombre d'animaux infectés lors du creux de densité et la tendance à l'évitement entre congénères grâce au comportement de marquage par les urines décrit plus haut. En effet, la contamination de loin en loin d'un campagnol sensible durant la période de survie du hantavirus hors de l'hôte, même si le campagnol à l'origine de la contamination a disparu de la population, permet la non extinction du virus et sa persistance discrète sur le territoire considéré. Ce premier modèle déterministe en compartiments [Sauvage *et al.*, 2003] a

permis, dans le cas général, d'identifier l'importance de la transmission indirecte du virus. Cette survie dans la litière, hors de l'hôte, a été confirmée de façon expérimentale. Il a été établi que le pouvoir infectieux demeure entier au moins douze jours [Kallio, 2003].

Les modèles stochastiques permettent de connaître l'étendue des situations que peut amener un même mécanisme face aux conditions différentes prévalant dans les diverses parties de la zone endémique. Ces modèles stochastiques sont actuellement étendus à un cadre de métapopulation. Plusieurs paramètres, au premier rang desquels se placent ceux qui touchent à la transmission virale, demandent à être précisés. Cependant, les premiers résultats témoignent déjà de l'intérêt de la démarche : il n'était, en effet, pas possible de prévoir sans eux une persistance plus probable du virus dans les populations très variables de campagnols, où il doit faire face à de très faibles densités de rongeurs, plutôt que dans les populations plus stables.

Enfin, le dernier modèle présenté met en évidence la synergie qui existe, dans l'apparition

de la maladie humaine l'année du pic de densité, entre l'afflux de rongeurs sensibles et le profil de l'excrétion. L'afflux de campagnols sensibles 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. Les classes d'infectés aux effectifs nombreux et excréant une quantité moyenne élevée de virus, renforcent fortement la concentration virale dans le milieu en comparaison de la situation dans les populations stables de l'espèce réservoir. Cette concentration permet alors de franchir le seuil pour la contamination humaine et une épidémie peut se développer. Dans la population aux variations saisonnières, au contraire, le virus peut se maintenir mais à un niveau basal. 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. La possibilité d'une présence discrète du virus dans la zone considérée indemne est crédibilisée, d'autant qu'un cas a déjà été rapporté en Haute-Savoie dans les années 1980 [Dourmon *et al.*, 1984] bien que les populations de rongeurs dans cette région ne subissent que des variations saisonnières [Yoccoz et Mesnager, 1998]. Il est intéressant de remarquer que l'infection a résulté d'une morsure et non de l'inhalation de poussières contaminées [Dourmon *et al.*, 1984], ce qui a permis de révéler par hasard la présence de rongeurs infectés même si le seuil de concentration virale dans le milieu ne permettait pas la contamination humaine.

Les modèles mathématiques se révèlent donc précieux pour la définition de stratégies préventives contre l'émergence des zoonoses. Certains auteurs ont déjà souligné le problème résidant dans la surveillance des agents

infectieux responsables de zoonoses à travers les cas de contamination humaine [Childs *et al.*, 1998 ; Heymann et Rodier, 1998], c'est-à-dire une fois que l'épidémie est déjà initiée. Cet état de fait résulte de la difficulté de surveiller l'infection au sein du réservoir animal lui-même en raison de la complexité des systèmes faune sauvage-parasite qui réclame des approches multidisciplinaires, mêlant écologie, médecine, épidémiologie, mammalogie, ornithologie, ou encore entomologie [Childs *et al.*, 1998]. Le mécanisme proposé au paragraphe précédent pourrait avoir de grandes applications dans la définition des orientations des politiques de santé publique. Effectivement, notre travail démontre que les pathogènes peuvent être présents de façon discrète dans notre environnement en dehors des zones d'endémie reconnues pour les maladies humaines. Pour traiter avec les maladies émergentes, les autorités de santé publique devraient donc investir dans la recherche des agents de ces maladies dans l'ensemble des zones de répartition géographique des populations animales réservoirs ou vectrices, comme cela a été fait aux Etats-Unis pour les hantavirus responsables du HPS [Mills et Childs, 1998]. Les analyses de sensibilité révèlent l'impact majeur de la densité de campagnols roussâtres adultes sur la probabilité d'occurrence et sur le profil des épidémies humaines de NE. Ces résultats mettent en lumière combien la surveillance des populations réservoirs ou vectrices serait adaptée pour anticiper la survenue des zoonoses, spécialement dans les régions affectées par des événements climatiques ou de toute autre nature, susceptibles d'altérer la dynamique de population de ces espèces.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbot K., Ksiazek T. and Mills J. - Long-term hantavirus persistence in rodent populations in central Arizona. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, **5**, 102–112.
- Ahlm C., Alexeyev O.A., Elgh F., Aava B., Wadell G., Tärnwik A., Juto P. and Palo, T. - High prevalence of hantavirus antibodies in bank voles captured in the vicinity of households afflicted with nephropathia epidemica. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997, **56**, 674-678.
- Altizer S., Nunn C., Thrall P., Gittleman J., Antonovics J., Cunningham A., Dobson A., Ezenwa V., Jones K., Pedersen A., Poss M. and Pulliam, J. - Social organization and parasite risk in mammals: integrating theory and empirical studies. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, 2003, **34**, 517-547.
- Anderson R. M., May R. M. - Population biology of infectious diseases, Part 1. *Nature*, 1979, **280**, 361-367.
- Bahi-Jaber N. - Rôle de la variabilité comportementale des hôtes dans la dynamique et la persistance des maladies infectieuses. Implications en termes d'évolution des systèmes hôte-parasite. *PhD*

- thesis, 2003, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne.
- Berthier K., Langlais M., Auger P. and Pontier D. - Dynamics of a feline virus with two transmission modes within exponentially growing host populations. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 2000, **267**, 2049-2056.
- Bernshtein A.D., Apekina N.S., Mikhailova T.V., Myasnikov Y.A., Khlyap L.A., Korotkov Y.S. *et al.* - Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles - *Clethrionomys glareolus*. *Arch. Virol.*, 1999, **144**, 2415-2428.
- Bondrup-Nielsen S. - An evaluation of the effects of space use and habitat patterns on dispersal in small mammals. *Ann. Zool. Fen.*, 1985, **22**, 373-383.
- Brummer-Korvenkoti M, Henttonen H, Vaheri A. - Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: Ecology and virology of Nephropathia Epidemica. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1982, **36**, 88-91.
- Brummer-Korvenkoti M., Vapalahti O., Henttonen H., Koskela P., Kuusisto P. and Vaheri A. - Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989-96. *Scand. J. Infect. Dis*, 1999, **31**, 427-435.
- Bujalska G. - Life history consequences of territoriality in the bank vole. *In* : Evolution of Life Histories, Theories and Patterns from Mammals. Boyce M.S (Ed.), Yale University Press, Yale, 1988, 75-90.
- Bujalska G. - Social system of the bank vole *Clethrionomys glareolus*. *In* : Social System and Population Cycles in Voles. Tamarin R., Ostfeld R., Pugh S., Bujalska G. (Eds), ALS Verlag, 1990, 155-167.
- Calisher C., Sweeney W., Mills J. & Beaty B. - Natural history of Sin Nombre virus in western Colorado. *Emerg. Infect. Dis.*, 1999, **5**, 126-134.
- Childs J., Shope R. E., Fish D., Meslin F. X., Peters C. J., Johnson K., Debess E., Dennis D., Jenkins S. - Emerging zoonoses. *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, **4**.
<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/chil ds.htm>
- Crowcroft N.S., Infuso A., Ilf D., Le Guenno B., Desenclos J.-C., Van Loock F. and Clement J. - Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-1996 epidemic. *Brit. Med. J.*, 1999, **318**, 1737-1738.
- Daszak P., Cunningham A. A., Hyatt A. D. - Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Trop.*, 2001, **78**, 103-16.
- Dournon E, Moriniere B, Matheron S, Girard PM, Gonzalez JP, Hirsch F, McCormick JB. - HFRS after a wild rodent bite in the Haute Savoie and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet*, 1984, **1**, 676-7.
- Escutenaire S., Chalon P., Verhagen R., Heyman P., Thomas I., Karelle-Bui L., Avsic-Zupanc T., Lundkvist A., Plyusnin A. and Pastoret P.P. - Spatial and temporal dynamics of Puumala hantavirus infection in red bank vole (*Clethrionomys glareolus*) populations in Belgium. *Vir. Res.*, 2000, **67**, 91-107.
- Gavrilovskaya I.N., Apekina N.S., Bernshtein A.D., Demina V.T., Olulova N.M., Myasnikov Y.A. and Chumakov M.P. - Pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome virus infection and mode of horizontal transmission of hantavirus in bank voles. *Arch. Virol.* - suppl 1, 1990, 57-62.
- Gliwicz J. - Survival and life span. *In* : Ecology of the bank vole. Petruszewicz K. (Ed.), Polish Sci. Publishers, Warszawa, 1983, 161-172.
- Gliwicz J. - Habitat-Dependent Reproductive Success In Bank Voles *Clethrionomys glareolus*. *In* : Social System and Population Cycles in Voles. Tamarin R., Ostfeld R., Pugh S., Bujalska G. (Eds), ALS Verlag, 1990a, 169-180.
- Gliwicz J. - The First Born, Their Dispersal, And Vole Cycles. *Oecologia*, 1990b, **83**, 519-522.
- Gliwicz J. - Dispersal in bank voles, benefits to emigrants or to residents ? *Acta Theriol.*, 1993, **38**, 31-38.
- Grenfell B. T. and Harwood J. - Metapopulation dynamics of infectious diseases. *TREE*, 1997, **12**, 395-399.
- Grenfell B. T. and Bolker B.M. - Cities and villages, infection hierarchies in a measles metapopulation. *Ecol. Lett.*, 1998, **1**, 63-70.
- Hanski I. - Metapopulation dynamics. *Nature*, 1998, **396**, 41-49.

- Hansson L., Jedrzejewska B. and Jedrzejewski W. - Regional differences in dynamics of bank vole populations in Europe. *Polish J. Ecol.*, 2000, **48**, 163-177.
- Hart C.A. and Bennett M. - Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes and Infection*, 1999, **1**, 1229-1237.
- Hethcote H.W. - The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 2000, **42**, 599-653.
- Heymann D., Rodier G. - Global surveillance of communicable diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, **4**, 362-365.
- Hugot J.P., Gonzalez J.P., Denys C. - Evolution of the old world arenaviridae and their rodent hosts: generalized host-transfer or association by descent? *Infect. Gen. Evol.*, 2001, **1**, 13-20.
- Innes D.G.L. and Millar J.S. - Life histories of *Clethrionomys* and *Microtus* - *Microtinae*. *Mammal Review*, 1994, **24**, 179-207.
- Kallio E. - 2003, Stability of Puumala-virus outside the host. 2nd European meeting on viral zoonoses, St. Raphaël, France, 27-30 Septembre 2003.
- Linderholm M. and Elgh F. - Clinical characteristic of hantavirus infections on the Eurasian continent. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2002, **256**, 135-51.
- Matlab - The Language of Technical Computing, Version 6, Release 12. The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, 2000.
- May R.M. - Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*, 2004, **303**, 790-793.
- Mills J. and Childs J. - Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, **4**, 529-537.
- Mironov A. - Spatial and temporal organization of populations of the bank vole *Clethrionomys glareolus*. In : Social System and Population Cycles in Voles. Tamarin R., Ostfeld R., Pugh S., Bujalska G. (Eds), ALS Verlag, 1990, 181-193.
- Mitchell-Jones, A. J., G. Amori, W. Bogdanowicz, B. Krystufek, P. J. H. Reijnders, F. Spitzenberger, M. Stubbe, J. B. M. Thissen, V. V. Vohralik, and J. Zima-*Clethrionomys glareolus*. In : The atlas of European mammals. Mitchell-Jones A. J. (Ed.), T & AD Poyser Natural History, London, 1999, 212-213.
- Olsson, G.E., White, N., Ahlm, C., Elgh, F., Verlemyr, A.-C., & Juto, P. - Demographic factors associated with hantavirus infection in bank voles - *Clethrionomys glareolus*. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 924-929.
- Penalba, C., Galempoix, J.M. & Lanoux, P. - Epidémiologie des infections à hantavirus en France. *Méd. Mal. Infect.*, 2001, **31**, 272-284.
- Prevot-Julliard, A.C., Henttonen, H., Yoccoz, N.G. & Stenseth, N.C. - Delayed maturation in female bank voles: optimal decision or social constraint? *J. Anim. Ecol.*, 1999, **68**, 684-697.
- Raoult, D. - 1999, Les nouvelles maladies infectieuses. Ed. Presses Universitaires de France, Paris, Collection *Que sais-je ? N° 3499*, 1999.
- Rozenfeld, F.M., Le Boulenger, E. & Rasmont, R. - Urine marking by male bank voles - *Clethrionomys glareolus* Schreber, 1780; *Microtidae*, *Rodentia*, in relation to their social rank. *Can. J. Zool.*, 1987, **65**, 2594-2601.
- Satcher, D. - Emerging infections, getting ahead of the curve. *Emerg. Infect. Dis.*, 1995, **1**, 1-6.
- Sauvage, F., Penalba, C., Vuillaume, P., Boue, F., Coudrier, D., Pontier, D. & Artois, M. - Puumala hantavirus infection in humans and in the reservoir host, Ardennes region, France. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 1509-1511.
- Sauvage, F., Langlais, M., Yoccoz, N.G., & Pontier, D. - Modelling Hantavirus in cyclic bank voles: the role of indirect transmission on virus persistence. *J. Anim. Ecol.*, 2003, **72**, 1-13.
- Sauvage, F., Langlais, M. & Pontier, D. Predicting the emergence of human hantavirus disease using a combination of viral dynamics and rodent demographic patterns. *Epidem. Infect.*, soumis.
- Schmaljohn, C. & Hjelle, B. - Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, **3**, 95-104.
- Settergren, B. - Clinical aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2000, **32**, 125-132.
- Sikorski, M. & Wójcik, A. - Mating system and reproductive success in a free-living population of the bank vole *Clethrionomys glareolus*. In : Social System and Population Cycles in Voles. Tamarin R.,

- Ostfeld R., Pugh S., Bujalska G. (Eds), ALS Verlag, 1990, 193-202.
- Verhagen, R., Leirs, H., Tkachenko, E. & Van der Groen, G. - Ecological and epidemiological data on hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Arch. Virol.*, 1986, **91**, 193-205.
- Verhagen, R., Leirs, H. & Verheyen, W. - Demography of *Clethrionomys glareolus* in Belgium. *Polish J. Ecol.*, 2000, **48**, 113-123.
- WHO - The World Health Report. Communicable diseases 2000. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland, 2000, 1-103.
- WHO - The World Health Report. Communicable diseases 2002. Global defence against the infectious disease threat. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland, 2002, 1-231.
- Yanagihara, R., Amyx, H.L. & Gadjusek, D.C. - Experimental infection with Puumala virus, the etiologic agent of nephropathia epidemica in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *J. Virol.*, 1985, **55**, 34-38.
- Yoccoz, N.G. & Mesnager, S. - Are alpine bank voles larger and more sexually dimorphic because adults survive better? *Oikos*, 1998, **82**, 85-98.
- Yoccoz, N.G., Hansson, L., & Ims, R.A. - Geographical differences in size, reproduction and behaviour of bank voles in relation to density variations. *Pol. J. Ecol.*, 2000, **48**, 63-72.

