



HAL
open science

Ecologie de la transmission de parasites (virus, nématodes) au sein d'une communauté de rongeurs cycliques. Conséquences pour la santé humaine.

Julie Deter

► **To cite this version:**

Julie Deter. Ecologie de la transmission de parasites (virus, nématodes) au sein d'une communauté de rongeurs cycliques. Conséquences pour la santé humaine.. Ecologie, Environnement. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2007. Français. NNT: . tel-00264868

HAL Id: tel-00264868

<https://theses.hal.science/tel-00264868>

Submitted on 18 Mar 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE MONTPELLIER II
SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC**

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II

Discipline : Parasitologie

Ecole Doctorale : SIBAGHE

présentée et soutenue publiquement

par

Julie DETER

Le vendredi 26 Octobre 2007

Titre :

Écologie de la transmission de parasites (virus, nématodes) au sein d'une communauté de rongeurs à populations cycliques. Conséquences sur la santé humaine.

JURY

M. Gilles Aumont
Mme. Nathalie Charbonnel
M. Philippe Christe, Rapporteur
M. Jean-François Cosson, Co-directeur de Thèse
M. Serge Morand, Directeur de Thèse
M. François Monicat
Mme. Dominique Pontier
M. Robert Poulin, Rapporteur

Remerciements

Je remercie tout d'abord vivement Robert Poulin et Philippe Christe d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse ainsi que Gilles Aumont, François Monicat et Dominique Pontier de me faire l'honneur d'être membres du jury.

Cette thèse est l'accomplissement de mes trois dernières années passées au Centre de biologie et de Gestion des Populations à Montpellier. Pour toutes ces années, je remercie vivement l'équipe de choc formée de mes trois « chefs » : Nathalie Charbonnel, Jean-François Cosson et Serge Morand. Plus particulièrement, je remercie Serge pour m'avoir toujours encouragée et suivie dans mes idées (même les plus dispersées) en me fixant les délais dont j'ai tant besoin, Jeff pour m'avoir laissée faire évoluer ma thèse selon mes aspirations, mais aussi pour sa franchise (avec un brin de diplomatie) et enfin Nath pour avoir toujours répondu présente quand il le fallait, pour sa rigueur et ses critiques toujours justes et avisées (mais aussi les moments de détente). Vous avez toujours su vous rendre disponibles et vous êtes montrés d'une parfaite complémentarité. Encore merci à tous les trois !

Tous les résultats obtenus durant cette thèse n'auraient jamais pu voir le jour sans mes fidèles co-équipiers : Yannick Chaval et Maxime Galan. Yannick, je te remercie pour ta bonne humeur (pas toujours) et ta hargne sur le terrain, ton aide en carto et les horribles bases Accès au bureau. Merci aussi pour tous les bons moments passés en dehors du bureau sur les sentiers des Cévennes ou autour de bons repas. Max, je te remercie pour ton aide précieuse en biologie moléculaire. Sans toi je n'aurais jamais eu le courage de faire toutes ces banques microsattellites au son de musique punk...même si sans toi, cela aurait été quelque fois plus rapide !

Au CBGP, je remercie aussi Philippe et Laurent pour leur bonjour et leur bonne humeur du matin, Anne, Armelle et Manue (et ses lauriers) pour la désormais réglementaire pause de 16h, et les dernières heures du vendredi. Une pensée aussi pour mes collègues de bureau Julien et Bertrand qui m'ont tenue au courant des infos sur le foot malgré moi et bien sûr à Karine toujours disponible (avant d'être en Suisse) malgré ses sautes d'humeur légendaires.

*Pour le travail accompli, je suis reconnaissante à l'équipe finlandaise : Heikki Henttonen et Juha Laakkonen pour leur rigueur dans la gestion des échantillons, les analyses et leurs corrections des papiers, ainsi que pour leur compagnie bien agréable lors des congrès. Je remercie vivement Catherine Moulia et Marco Perriat-Sanguinet pour leurs conseils et leur aide pour les infestations contrôlées par *Trichuris*. Merci également à Alexis Ribas Salvador pour l'identification des parasites, à Stanislas Kaluz pour les acariens, à Jan Bradley et Kathryn Else pour des essais (même infructueux) de mesures d'anticorps, Alain Franc pour ses conseils en modélisation et Patrice Cadet pour son aide avec les analyses multivariées. Je suis également reconnaissante envers les membres de mon comité de thèse qui m'ont suivie durant ces trois années et ont su m'écouter et me réorienter quand il le fallait : Thierry Bouludier, Jean-François Guégan et Patrice David.*

Merci enfin à toutes celles et ceux qui ont donné un coup de main sur le terrain ou à l'animalerie : Sylvain Piry, Florian Holon, Audrey Scala, Virginie Rougeron (pour s'être occupée de mes campagnols pendant mon absence), Josef Bryja, Sabrina Marquès et Kiya (ma chienne désormais passionnée par les campagnols).

Une petite pensée tout de même pour le gîte du Souillot que l'on ne reverra heureusement plus et pour M. Marion et ses sujets discussions plutôt atypiques. Une dernière pensée pour les personnes qui m'ont fait découvrir et apprécier la parasitologie : F. Arnoult, E. Faliex et C. Combes.

D'un point de vue moins professionnel, je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont aidée à suivre cette longue mais appréciable voie du doctorat et les personnes avec qui j'ai aimé passer mon temps libre de ces trois dernières années. Merci à ma famille : ma grand-mère et mes parents pour leur soutien et leur foi en moi, mes petits frères et sœurs : Laurianne, Zoé et Eliott pour leur bonne humeur et les moments de joie lors de leurs visites. Plus particulièrement : merci à ma grand-mère (Minouche) pour les valeurs qu'elle m'a inculquées, ma maman pour avoir laissé un peu trop traîner le dictionnaire médical à la maison lorsque j'étais petite, et mon papa pour m'avoir donné le goût de l'efficacité. Un grand MERCI à Florian Holon, mon compagnon de tous les jours qui trouve toujours les mots pour m'encourager et m'aider à avoir plus confiance en moi. Merci aussi pour me pousser à découvrir toujours plus de choses. Une pensée pour sa famille qui m'a entourée comme si j'étais l'un de ses membres depuis toujours.

Pour tous les autres moments, merci à Julia et Nico mes voisins et amis (plus particulièrement Julia pour les discussions et ballades de chiens du midi), Aurélie pour son énergie, Steph et José pour les bons moments à Assas ou en rando.

Une grande pensée pour les actifs de l'association Contact que je côtoie depuis un an et demi et avec qui je me suis un peu plus découverte moi-même en travaillant avec eux sur de nombreux projets. Je pense plus particulièrement à Cathy Morales, Ingrid Chanefo, Laetitia Mahé, Mélanie Beaujouin, Fabrice Hoff, David Barat et Eric Perrera. Une pensée pour l'équipe SERL (Adèle, les trois Alex, Thierry, Camille, Berti, Philippe et Florent) avec qui j'ai apprécié organiser les « 3emes rencontres écologie et comportement ». J'enchaîne avec la CJC, avec une pensée pour Cécile qui a su me remotiver et me rassurer quand il le fallait.

Enfin pour leurs conseils avisés quant à la suite (l'après thèse), merci encore une fois à mes trois chefs et à Olivier Thaler, Maurice Brunel et Marielle Portier.

Même si le « mauvais œil » s'est quelques fois un peu trop acharné sur moi (et ça en a fait rire plus d'un(e)), finalement j'ai réussi à faire tout ce que je souhaitais sans y perdre la santé et en y gagnant des ami(e)s. Même en rédigeant ces dernières lignes après ces mois de rédaction, je continue à penser que le doctorat est une très belle aventure.

Merci encore à toutes et tous car c'est grâce à vous si j'ai autant apprécié...

Sommaire

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES PUBLICATIONS MAJEURES	6
1. INTRODUCTION	8
1.1. LES CYCLES DEMOGRAPHIQUES	8
1.2. L'EMERGENCE DE ZOONOSES	9
1.2.1. INFLUENCE DES CYCLES DEMOGRAPHIQUES DES ESPECES RESERVOIRS	9
1.2.2. AUTRES FACTEURS D'EMERGENCE	11
1.2.3. L'ECOLOGIE DE LA SANTE : UNE APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE POUR L'ETUDE DE L'EMERGENCE DES ZOONOSES	11
1.3. ETUDE DE LA COMMUNAUTE DE RONGEURS A POPULATIONS CYCLIQUES ET DE LEURS PARASITES EN FRANCHE-COMTE	12
1.3.1. LES RONGEURS	12
1.3.2. LES PRINCIPAUX AGENTS DE ROBOVIROSES	13
1.3.2.1. Les hantavirus	13
1.3.2.2. Le virus Cowpox (CPXV)	15
1.3.2.3. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)	16
1.3.3. PRINCIPAUX PARASITES POUVANT INFLUENCER LA DYNAMIQUE DES POPULATIONS DE RONGEURS	16
1.3.3.1. <i>Trichuris</i> sp	16
1.3.3.2. <i>Taenia taeniaeformis</i>	17
1.4. OBJECTIFS	17
2. MATERIELS ET METHODES	17
2.1. LES SITES D'ETUDE ET LA CAPTURE DES RONGEURS	18
2.2. LES DONNEES INDIVIDUELLES, MACRO- ET MICRO- PARASITOLOGIQUES	19
2.3. LES ANALYSES	20
3. RESULTATS ET DISCUSSION	23
3.1. LA COMMUNAUTE DE PARASITES DANS LA COMMUNAUTE DE RONGEURS	23
3.1.1. IDENTIFICATION ET PREVALENCES DES PARASITES	23
3.1.1.1. Les virus	23
3.1.1.2. Les coccidies	24
3.1.1.3. Les helminthes	24
3.1.1.4. Les ectoparasites	25
3.1.2. STRUCTURE DE LA COMMUNAUTE DE PARASITES AU SEIN DE LA COMMUNAUTE DE RONGEURS ARVICOLINES	27
3.2. SPECIFICITE ET TRANSMISSION DES PARASITES	30
3.2.1. SPECIFICITE DES HANTAVIRUS	30
3.2.2. INDICES DE TRANSMISSION DU VIRUS COWPOX AU SEIN DE LA COMMUNAUTE DE RONGEURS	30
3.2.3. TRANSMISSION DE <i>TRICHURIS</i> SP AU SEIN DE LA COMMUNAUTE DE RONGEURS	31
3.2.4. ROLE DE LA DISPERSION DE L'HOTE DANS LA TRANSMISSION DES PARASITES ET PATRONS D'ADAPTATION LOCALE	34

3.2.5. RÔLE DU COMPORTEMENT SOCIAL DES HÔTES DANS LA TRANSMISSION	38
3.3. IMPACT DES PARASITES SUR LEURS HÔTES, CONSÉQUENCES POUR LA RÉGULATION DES POPULATIONS DE RONGEURS	39
3.3.1. IMPACT DES PARASITES SUR LA REPRODUCTION DES HÔTES	39
3.3.2. CONSÉQUENCES DES PARASITES SUR LA DYNAMIQUE DES POPULATIONS D'HÔTES	41
3.4. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION POUR LES RONGEURS, CONSÉQUENCES POUR L'HOMME	42
3.4.1. L'ENVIRONNEMENT EXTERIEUR À L'HÔTE	42
3.4.1.1. Lien entre densité et phase du cycle de l'hôte et les données parasitaires	42
3.4.1.2. Lien entre paysage et parasitisme	43
3.4.2. IMPORTANCE DE L'IMMUNOGÉNÉTIQUE ET DE LA PRÉSENCE DES AUTRES PARASITES	45
3.4.3. IMPORTANCE DE L'ÉCHELLE SPATIALE DANS L'ÉTUDE DES RISQUES	49
<u>4. CONCLUSION</u>	<u>50</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>53</u>
<u>5. ANNEXES : LES PUBLICATIONS</u>	<u>62</u>

Liste des publications majeures

Ce manuscrit de thèse est basé sur 15 articles scientifiques auxquels je me référerai dans le texte avec les chiffres romains I à XV. Ces manuscrits sont disponibles dans le même ordre en annexe. Les manuscrits XIV et XV traitent de données obtenues très récemment et sont donc à considérer comme des ébauches qui devront être améliorées et soumises pour publication fin 2007.

- I. **Deter, J.**, K. Berthier, Y. Chaval, J.-F. Cosson, S. Morand and N. Charbonnel
“Influence of geographical scale on the detection of density dependence in the host-parasite system, *Arvicola terrestris* and *Taenia taeniaeformis*.” *Parasitology* 2006, 132 (4); 595-605
- II. Morand, S. and **J. Deter**. Parasitisme et régulation des populations hôtes. In *Ecologie et évolution des systèmes parasites*. Thomas F, JF Guégan & F. Renaud (Eds). De Boeck Université. 2007
- III. **Deter, J.**, Y. Chaval, M. Galan, K. Berthier, A. Ribas Salvador, C. Feliu, S. Morand, J.-F. Cosson, and N. Charbonnel
“Linking demography and host dispersal to *Trichuris arvicolae* distribution in a cyclic vole species.” *International Journal for Parasitology* 2007, 37 (7); 813-824
- IV. Plyusnina, A., **J. Deter**, N. Charbonnel, J.-F. Cosson and A. Plyusnin
“Puumala and Tula Hantaviruses in France.” Accepté dans *Virus Research*
- V. **Deter, J.**, N. Charbonnel, J.-F. Cosson and S. Morand
“Regulation of vole populations by the nematode *Trichuris arvicolae*: insights from modelling.” *European Journal for Wildlife Research*. Sous presse DOI 10.1007/s10344-007-0110-6
- VI. **Deter, J.**, J.-F. Cosson, N. Charbonnel and S. Morand
“The intestinal nematode *Trichuris arvicolae* affects the fecundity of its host, the common vole *Microtus arvalis*.” *Parasitology Research*. Sous presse DOI 10.1007/s00436-007-0584-x
- VII. **Deter, J.**, J. Bryja, Y. Chaval, M. Galan, H. Henttonen, J. Laakkonen, L. Voutilainen, O. Vapalahti, A. Vaheri, A. Ribas Salvador, JS. Morand, J.-F. Cosson and N. Charbonnel
“Association between the DQA MHC class II gene and *Puumala virus* infection in the specific reservoir *Myodes glareolus*.” Accepté dans *Infection, Genetics and Evolution*
- VIII. Charbonnel, N., J. Deter, Y. Chaval, J. Laakkonen, H. Henttonen, L. Voutilainen, O. Vapalahti, A. Vaheri, S. Morand and J.-F. Cosson
“Emerging rodent-borne viruses in French populations of the fossorial water vole *Arvicola terrestris scherman* (Rodentia, Cricetidae, Arvicolinae).” Accepté dans *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*.
- IX. **Deter, J.**, Y. Chaval, H. Henttonen, J. Laakkonen, L. Voutilainen, B. Gauffre, S. Morand, N. Charbonnel and J.-F. Cosson

- “Kinship and dispersal: role in hantavirus transmission in bank and common voles.”
Soumis à *Archives of Virology*.
- X. **Deter J.**, Y. Chaval, H. Henttonen, J. Laakkonen, L. Voutilainen, P. Giraudoux, S. Morand, J.-F. Cosson and N. Charbonnel
“Spatial diffusion of Cowpox virus within a rodent community.” En préparation.
- XI. **Deter, J.**, M. Galan, N. Charbonnel and J.-F. Cosson
“Characterization and PCR multiplexing of polymorphic microsatellite loci in the whipworm *Trichuris arvicolae*, parasite of arvicoline rodents and their cross-species utilization in *T. muris*, parasite of murines.” En préparation.
- XII. Tollenaere, C., J. Bryja, M. Galan, P. Cadet, **J. Deter**, Y. Chaval, K. Berthier, A. ribas Salvador, L. Voutilainen, J. Laakkonen, H. Henttonen, J.-F. Cosson and N. Charbonnel
“Multiple parasites mediate balancing selection at MHC class II genes: insights from multivariate analyses and population genetics in the fossorial water vole.” En préparation.
- XIII. **Deter, J.**, M. Galan, Y. Chaval, S. Morand, N. Charbonnel and J.-F. Cosson
“Transmission and gene flow of whipworms *Trichuris* sp within a rodent community.”
En préparation.
- XIV. **Deter, J.**, M. Galan, Y. Chaval, S. Morand, N. Charbonnel and J.-F. Cosson
“Population genetic study shows an absence of spatial structure for the whipworm *Trichuris arvicolae*.” En préparation.

1. Introduction

1.1. Les cycles démographiques

De nombreuses espèces (vertébrés et invertébrés) montrent des densités de populations fluctuant régulièrement dans le temps, sans que cette régularité puisse être expliquée par les variations saisonnières. Ces populations, dites cycliques, oscillent entre faibles et fortes densités sur des périodes de trois à plus de dix ans. Au début du siècle dernier, Elton [59] fut le premier à décrire les populations cycliques de manière scientifique et à proposer des explications biologiques principalement pour les cycles d'arvicolinés (lemmings et campagnols). Depuis ce travail pionnier, la littérature n'a cessé de s'enrichir notamment sur l'étude des petits rongeurs (plus de 100 publications [6]).

D'après Krebs et Myers [115], un cycle se compose de quatre phases : faible densité, croissance, abondance (pullulation) et déclin (voir Figure 1). C'est une fluctuation qui se produit régulièrement dans le temps.

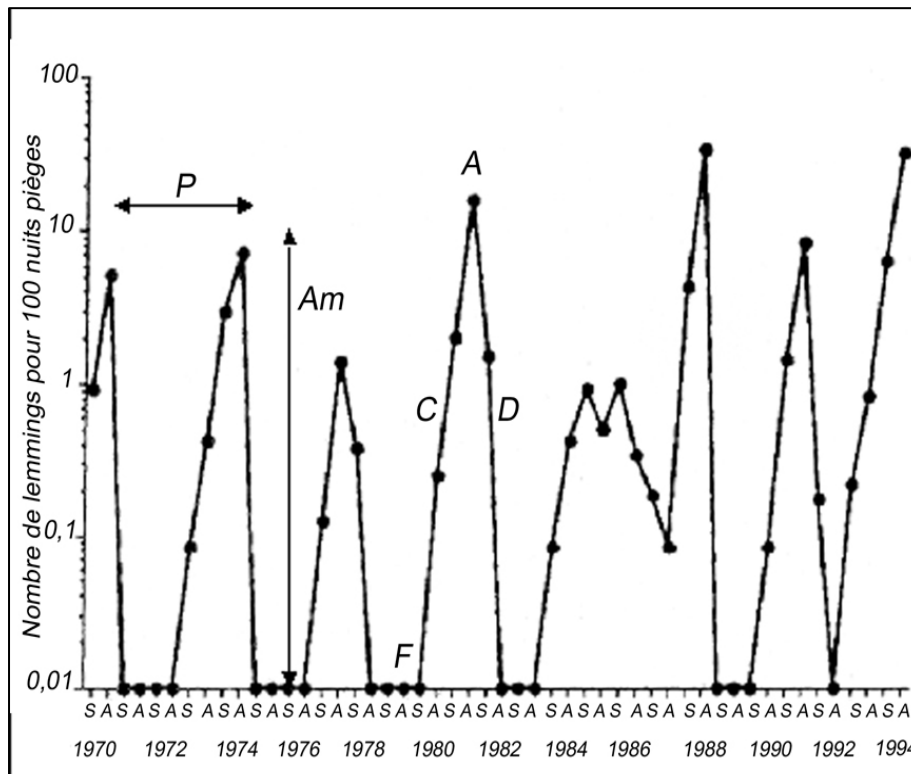


Figure 1 :
Cycles de populations de lemmings (*Lemmus lemmus*) à Finse, Norvège. (modifié à partir de la Fig.1a [19]). Le piégeage a été réalisé au printemps (S) et en automne (A). F représente la phase de faible densité, C de croissance, A d'abondance et D de déclin. "Am" représente l'amplitude de l'oscillation (environ 10 lemmings pour 100 nuit pièges) et "P" la période (environ 3,5 ans).

Turchin et Hanski [183] décrivent formellement comme cycliques quatre groupes de rongeurs arvicolinés à l'aide de modèles mathématiques. Ces rongeurs montrent des oscillations d'ordre 2 c'est-à-dire présentant une densité dépendance avec délai (voir Boite 1). Ces groupes sont le campagnol agreste, *Microtus agrestis*, dans le Nord de la Fenno Scandinavie, le lemming, *Lemmus lemmus* en Fenno Scandinavie, le campagnol terrestre, *Arvicola terrestris scherman* dans le jura suisse et le campagnol de Sundevall, *Myodes rufocanus* à Hokkaido. Plus récemment, il a été décrit pour le campagnol des champs dans le sud ouest de la France l'existence de cycles d'ordre 2 également [118].

Boîte 1 : Ordre de densité dépendance

En plus de la période et de l'amplitude (voir Fig. 1), les oscillations de populations peuvent aussi être caractérisées par l'**ordre de densité dépendance**. En général, une dynamique de population est gouvernée à la fois par des facteurs dépendants et indépendants de la densité. Le concept d'ordre de densité dépendance est défini par le délai. Le taux de reproduction d'une population dépend en général de sa propre densité observée quelques pas de temps auparavant (délai). Plus on a besoin de délais pour décrire le processus, plus l'ordre est élevé. Si l'on appelle :

$$R_t = X_{t+1} - X_t \text{ by } R_t = f(X, Z)$$

Avec R_t le log du taux de reproduction, X_t le log de la densité de la population au temps t et X représente les données de densité, et Z les données des facteurs indépendants de la densité (Z étant fixé pour les processus densité dépendants purs).

Supposons que la densité observée quelques temps auparavant, permette de déterminer R_t , on peut alors écrire :

$$R_t = f(X_t, X_{t-1}, \dots, X_{t-h} | Z)$$

Et appeler ceci $n^{\text{ième}}$ ordre de densité dépendance du processus. Par exemple, pour un processus de premier ordre ($n = 1$), R_t est seulement déterminé par X_t , pour un Z donné, et pour un second ordre ($n=2$) par X_t , mais aussi par X_{t-1} , etc. La notion d'ordre formalise en fait la distinction entre de la densité dépendance avec et sans délai dans le temps (ou retard). Selon Royama [159], les cycles d'ordre 2 ou plus peuvent provenir de trois (différentes mais non exclusives) situations : (1) quand les animaux concernés on une durée de vie longue et qu'un ancien effet de densité se répercute sur le statut reproducteur présent; (2) lorsque l'effet de la densité est retardé dans le temps; (3) lorsqu'une population d'une espèce donnée interagit avec une population d'une autre espèce même sans effet retard (prédateur-proie, hôte-parasite, système d'espèces en compétition).

La recherche du déterminisme de ces cycles chez les arvicolinés a suscité de nombreuses hypothèses. Ainsi, les fluctuations ont été attribuées d'une part à des facteurs intrinsèques comme le stress physiologique [37], la dispersion [121], la reproduction [148], des effets maternels [92] ou la sénescence (vieillesse des populations [18]) et d'autre part, à des facteurs extrinsèques comme les ressources [182] et les défenses des plantes [99], la compétition [84], la prédation [79], le paysage ou le parasitisme [49, 80]. Un consensus s'établit sur l'origine plurifactorielle des cycles qui seraient le résultat combiné des deux types de facteurs [122]. Le déterminisme des cycles n'est en fait pas encore bien compris, notamment pour les causes du déclin et la durée de la phase de faible densité [19].

1.2. L'émergence de zoonoses

1.2.1. Influence des cycles démographiques des espèces réservoirs

Les variations d'abondance engendrées par ces cycles expliquent les fluctuations des dégâts causés par les rongeurs. Les pullulations sont bien souvent l'occasion de dégâts en agri- ou sylvi- culture et de risques accrus pour la santé [47, 48] car les campagnols sont souvent des ravageurs de culture et/ou des réservoirs de zoonoses. On appelle zoonoses, les maladies qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés aux humains et vice versa (définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, OMS en 1959). D'un point de vue médical, les zoonoses sont plus ou moins graves selon l'agent en cause : la rage est mortelle, brucellose et tuberculose sont des maladies sévères, la vaccine ou la fièvre aphteuse généralement bénignes [4]. Certaines zoonoses, comme la brucellose et la tuberculose sont des fléaux économiques majeurs pour l'élevage. D'autres, par contre, n'entraînent que des pertes économiques modérées chez l'animal. Cependant, le fait que les humains soient menacés conduit à l'application de mesures de lutte extrêmement onéreuses. C'est le cas par exemple de la rage qui n'a qu'une incidence modérée par le nombre d'animaux domestiques

qu'elle fait disparaître ; la lutte contre ce virus n'est justifiée que par le danger pour les humains.

De nombreuses études ont montré un lien entre les cycles démographiques et la variation du nombre de cas de zoonoses parce que les fortes abondances de rongeurs sont à l'origine de contacts plus nombreux entre humains et animaux [86, 138, 146]. Toutefois, de récents travaux de modélisation ont démontré qu'à une échelle saisonnière, il existait une corrélation négative voire une absence de corrélation entre abondance de rongeurs et prévalence [46] (voir Boîte 2). Cette relation inverse peut s'expliquer lorsque la croissance de la population est obtenue suite à un afflux massif de jeunes ou lors d'une relation avec délai dans le temps entre abondance et prévalence comme dans le cas des cycles réguliers [46]. A une échelle plus grande (> 5 ans), les auteurs ont montré une relation positive avec délai entre abondance et prévalence chez les rongeurs [46]. Dans tous les cas, l'abondance est en général difficile à utiliser en tant que facteur de risques et le suivi des populations réservoirs est nécessaire [46]. Sauvage et ses collaborateurs [164] ont confirmé que l'abondance et la prévalence chez les rongeurs étaient de mauvais indicateurs du risque de fièvres hémorragiques à syndrome rénal (FHRS) chez les humains. Ce serait en fait la vitesse de croissance et donc l'arrivée de jeunes rongeurs nouvellement infectés par les hantavirus qui expliqueraient les épidémies de fièvres hémorragiques chez les humains. Dans ce contexte, les populations de rongeurs non cycliques présenteraient un risque moindre pour les populations humaines [164]. Il est donc important d'étudier et de connaître la dynamique des réservoirs de maladies si l'on veut en comprendre les risques. Toutefois, si les épidémies humaines sont favorisées par les pullulations de réservoirs, ces dernières sont en général facilitées par d'autres facteurs météorologiques et écologiques comme dans le cas des hantavirus transmis par des souris en Amérique du Sud [173]. Il convient donc également d'étudier ces autres facteurs de risque.

Boîte 2 : Termes parasitologiques

Un **parasite** est un être vivant qui profite des ressources d'un autre. Cet autre être vivant qui permet au parasite de vivre sur ou à l'intérieur de lui, est appelé **hôte**. Contrairement aux relations proie-prédateurs, l'interaction entre le parasite et son hôte est durable souvent jusqu'à la mort de l'un des deux.

Plusieurs espèces d'hôtes, peuvent être successivement exploitées au cours du développement d'un parasite, cette série d'étapes obligatoires dans la vie du parasite pour lui permettre de se reproduire est appelée **cycle biologique**. Un parasite qui n'a besoin que d'une seule espèce d'hôte pour se reproduire est dit **monoxène**. Par exemple les vers *Trichuris trichiura*, agents de la trichuriose vivent dans le duodénum de l'homme où ils pondent leurs œufs, lesquels sont évacués à l'extérieur avant d'être ingérés par un Homme. Le cycle ne comporte qu'une seule espèce (l'Homme) et un événement de transmission d'Homme à Homme. Au contraire, le ver plat (cestode) *Taenia taeniaeformis* est dit **hétéroxène**. Les adultes vivent dans le duodénum des chats, les œufs sont évacués à l'extérieur avec les fèces. Ces œufs peuvent être ingérés par des rongeurs, ils éclosent et donnent naissance à une larve qui se développe dans un kyste dans le foie (cysticerque). Lorsque le chat mange un rongeur infesté, les cysticerques évoluent en adultes.

On peut ensuite suivre les parasites dans une population d'hôtes en calculant la proportion d'hôtes infestés ; c'est ce que l'on appelle la **prévalence**. Similairement, la **séroprévalence** est la proportion d'hôtes positifs au niveau sérologique (présence d'anticorps) pour un parasite donné. On appelle **abondance moyenne** d'une espèce de parasite, le nombre moyen de parasites de cette espèce trouvés dans une population hôte (individus sains + infestés) et **intensité moyenne**, le nombre de parasites présents uniquement dans la population infestée échantillonnée. En réalité, tous ces paramètres sont des estimations basées sur un échantillon car il est impossible de tester une population en entier. La **charge parasitaire** pour un parasite donnée, d'un individu fait référence au nombre de parasites de cette espèce comptés dans cet individu hôte. (basé d'après [41])

1.2.2. Autres facteurs d'émergence

Boite 3 : Zoonoses émergentes

L'OMS en 2004 définit une **zoonose émergente** comme une zoonose nouvellement connue ou apparue ou encore qui existait déjà, mais dont le nombre de cas s'étend au niveau géographique, des hôtes ou des vecteurs.

Bien que l'émergence des zoonoses (Boîte 3) soit souvent mise en relation avec l'amélioration des moyens diagnostics, de nombreux autres facteurs ont été mis en cause comme une grande diversité génétique des agents pathogènes [75, 169], une faible biodiversité [107], un potentiel de dispersion important des réservoirs [149], le climat [134], mais aussi les comportements humains et l'urbanisation engendrant des contacts accrus avec les réservoirs, la modification des habitats naturels et des pratiques culturelles [23, 36].

1.2.3. L'écologie de la santé : une approche pluridisciplinaire pour l'étude de l'émergence des zoonoses

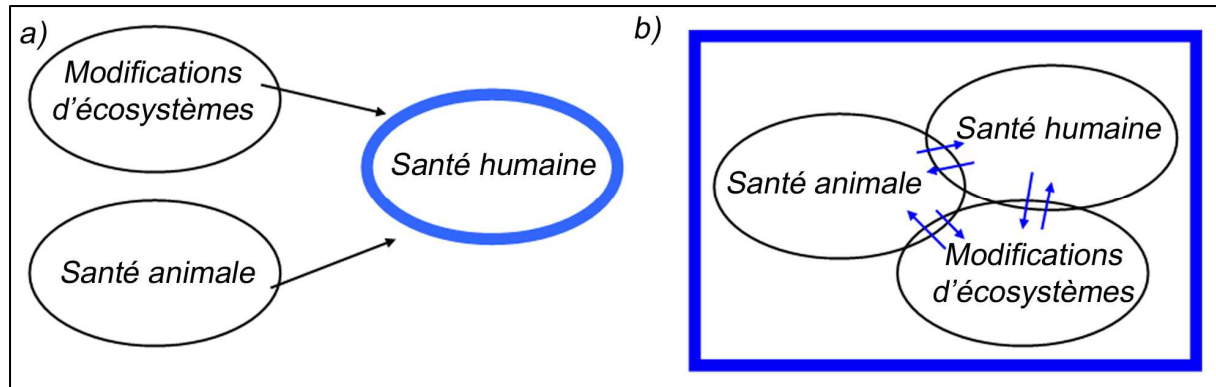
Etant donné les nombreux facteurs pouvant être mis en jeu dans l'émergence des zoonoses, il convient non seulement de réaliser des suivis épidémiologiques classiques, mais aussi d'utiliser d'autres disciplines telles que l'écologie des communautés, l'épidémiologie moléculaire ou l'immunogénétique. Ces approches permettent de définir les réservoirs potentiels présents dans la faune sauvage, de comprendre la transmission inter ou intra espèce des parasites par des analyses de génétique des populations, de mettre en évidence des possibles adaptations locales entre parasites et hôtes (voir Boîte 4) et l'influence de la génétique sur les interactions hôtes-parasites (susceptibilité-résistance). Cette approche intégrant les connaissances issues de disciplines différentes est appelée « écologie de la santé » (« conservation medicine » en anglais) [77] (Figure 2). Ce courant de pensée a pour objectifs principaux une meilleure compréhension des liens et des interactions entre santé humaine, santé animale et dynamique des écosystèmes.

Boite 4 : Adaptation locale

On parle d'adaptation locale d'un parasite à son hôte lorsque la valeur sélective du parasite exploitant son hôte sympatrique est supérieure à la valeur sélective d'un parasite exploitant un hôte allopatrique. Ce mécanisme peut se mettre en place lorsque la dispersion du parasite est supérieure à celle de l'hôte [69].

Figure 2 :

Schéma montrant les liens entre santé humaine, santé animale et modifications d'écosystèmes a) en épidémiologie traditionnelle : seules les conséquences sur la santé humaine sont prises en compte et b) en écologie de la santé : toutes les composantes interagissent les unes avec les autres. Le système étudié est encadré en bleu. Illustration modifiée issue de Guégan et al. [77].



Une fois regroupées, toutes les données apportées par les différentes approches peuvent servir à mieux comprendre et prédire la répartition géographique des zoonoses. A une échelle régionale ou d'un pays, ces facteurs ajoutés à des données climatologiques et/ou écologiques et satellitaires peuvent servir à caractériser l'habitat favorable pour un parasite en utilisant un Système d'Information Géographique (SIG). On appelle cartes de risques, ces cartes permettant de visualiser les zones favorables pour un parasite (données concernant le réservoir) ou directement les zones de risques pour les humains (données sur les cas humains). Des cartes ont ainsi été établies pour les Etats-Unis et l'Europe pour de nombreuses maladies et pathogènes tels que la maladie de Lyme causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi* transmise par des tiques à des rongeurs et à l'Homme [78, 191], le virus West Nile transmis par des moustiques [24] ou les fièvres hémorragiques causées par les hantavirus transmis par les rongeurs [74]. Ces cartes sont très utiles pour les gestionnaires de la santé qui peuvent ainsi prévoir les zones où mener des campagnes de prévention.

Les petits rongeurs étant d'importants réservoirs de zoonoses, j'ai choisi d'étudier le rôle d'une communauté de rongeurs cycliques dans l'émergence de différentes zoonoses.

1.3. Etude de la communauté de rongeurs à populations cycliques et de leurs parasites en Franche-Comté

1.3.1. Les rongeurs

En France, il existe 31 espèces de rongeurs, et la plupart sont vecteurs de zoonoses [119]. J'ai choisi de travailler en Franche-Comté sur une communauté de rongeurs sauvages vivant en milieu rural. Cette communauté se compose de campagnols des champs (*Microtus arvalis*) et de campagnols terrestres (*Arvicola terrestris scherman*). Ils vivent plutôt en prairie sous formes de colonies respectivement semi-souterraines et totalement souterraines [119]. Ces prairies sont insinuées de haies (milieu bocager) et entourées fréquemment de forêts dans lesquelles vivent les campagnols roussâtres (*Myodes* [anciennement *Clethrionomys*] *glareolus*), le mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*) et le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*). Ces derniers vivent plutôt en surface, mais utilisent des nids sous terre [119].

Toutes ces espèces de rongeurs montrent des fluctuations cycliques de leur abondance de durées plus ou moins longues et plus ou moins synchrones selon les années : cycles d'environ 3 ans pour le campagnol roussâtre et les mulots, 4-5 ans pour le campagnol des champs et 8 ans pour le campagnol terrestre [71, 136, 157].

1.3.2. Les principaux agents de roboviroses

En France les rongeurs sont des porteurs d'agents de nombreuses zoonoses répertoriées par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) : la leptospirose, l'échinococcose alvéolaire, la tularémie [29]. Parmi les zoonoses dont les responsables sont des virus (roboviroses = « rodent borne » viroses), on peut citer les Fièvres Hémorragiques à Syndrome Rénal (FHSR), la chorioméningite lymphocytaire ou les infections à virus Cowpox. Les FHSR sont d'ailleurs considérées comme des maladies émergentes par l'INVS, notamment dans le Jura (en Franche-Comté) où le nombre de cas augmentent depuis 2005. Je me suis plus particulièrement intéressée à ces roboviroses puisque ma thèse s'inscrit dans le programme européen EDEN qui s'intéresse à ces maladies émergentes (Boîte 5).

Boîte 5 : EDEN (Emerging Diseases in a changing European eNvironment)

EDEN est un programme cadre européen qui a pour but d'identifier et quantifier les impacts des changements environnementaux, sociaux et économiques en Europe sur la distribution spatiale et temporelle et la dynamique d'agents pathogènes pour l'Homme. Cinq groupes de travail abordent des maladies indicatrices pour leur sensibilité aux changements environnementaux : West Nile virus, Maladies transmises par les tiques, malaria, leishmaniose et roboviroses. Eden est à l'origine d'un réseau d'une quarantaine de laboratoires européens et d'Afrique du Nord qui travaillent ensemble en connectant leurs diverses compétences. <http://www.eden-fp6project.net/> programme cadre Européen



Toujours dans le but de mener une approche globale, durant mon doctorat, je me suis intéressée à l'étude de parasites (helminthes, coccidies, acariens) autres que les virus. Ces parasites potentiellement régulateurs sont importants à étudier, car en agissant sur la dynamique des hôtes (par mortalité induite ou par impact sur la reproduction), ils peuvent influencer la dynamique des roboviroses. De plus, les parasites partageant un même hôte étant plus ou moins en interaction, une synergie ou un antagonisme (via l'immunité de l'hôte) pourrait se développer entre certains d'entre eux entraînant une protection croisée (terme utilisé pour l'immunité contre un virus protégeant contre un virus de la même famille, exemple du virus de la vaccine protégeant contre la variole et à l'origine du vaccin de Jenner en 1796), un antagonisme (infection par un parasite qui protège contre l'infection par un autre, exemple entre deux nématodes gastro-intestinaux [106]) ou au contraire une plus grande susceptibilité d'un hôte déjà infecté (exemple des candidoses ou autres parasites opportunistes se développant chez les patients atteints par le SIDA [168]).

1.3.2.1. Les hantavirus

Les FHSR ont pour agents étiologiques des hantavirus (genre *Hantavirus*, famille *Bunyaviridae*) [184]. Chaque espèce d'hantavirus est portée par une espèce hôte particulière de rongeurs, et la transmission à d'autres espèces (dont l'Homme) est une impasse pour le virus [111, 154]. Parmi les hantavirus présents en Europe, *Puumala virus* (PUUV) est associé au campagnol roussâtre et *Tula virus* (TULV) au campagnol des champs. *Dobrava virus* (DOBV) est porté par le mulot à collier et a seulement été décrit dans les Balkans [184]. *Seoul virus* a été détecté récemment chez le rat *Rattus norvegicus* en milieu urbain [85]. PUUV est l'agent causal de *Nephropathia epidemica* (NE), une forme bénigne de FHSR (0,1 % de

mortalité) et DOBV d'une forme sévère (7-12 % de mortalité) [184]. Au contraire, TULV ne semble pas être pathogène malgré le recensement d'un cas suspect en Suisse [166]. Malgré le diagnostic de plusieurs centaines de cas de FHSR et de rongeurs infectés [151, 184], aucun hantavirus n'a jamais été isolé ou caractérisé chez le campagnol roussâtre et des champs en France jusqu'à ce jour. Deux zones épidémiques sont recensées en France : des Ardennes à la région parisienne, et la Franche-Comté (Figure 3). La transmission est horizontale chez les rongeurs, et les humains se contaminent directement par morsure, l'urine ou le plus souvent indirectement par les aérosols. Chez le rongeur l'infection est chronique.

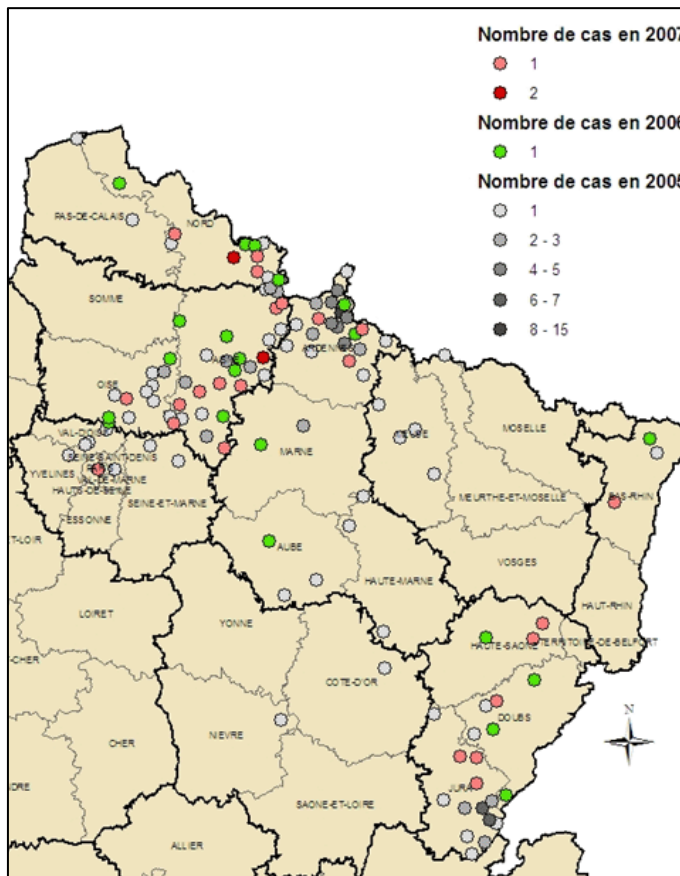


Figure 3 :
Répartition géographique en fonction du code postal de résidence des cas de FHSR entre 2005 et 2007 en France (INVS).

De nombreuses études ont été conduites ces dernières années en Europe sur la dynamique des hantavirus au sein des populations de leurs hôtes [12, 60, 61, 146, 190] mais de récents résultats ouvrent de nouvelles perspectives de travail. La plupart de ces études ont examiné les facteurs de risques des rongeurs comme le sexe, l'âge, la densité de populations ou l'habitat. La séroprévalence semble être soit densité [avec un délai, voir Davis 46], soit habitat dépendante [60, 146, 147, 190]. L'existence d'un lien entre abondance de rongeurs et cas humains a été affirmée pendant longtemps [86, 138, 146]. Pourtant, récemment, Sauvage et al. [164] ont montré que l'abondance et la prévalence chez les rongeurs étaient de mauvais indicateurs du risque de FHSR chez les humains (voir paragraphe 2.2.1)

Les mâles adultes sont en général plus nombreux à être infectés que les femelles et les jeunes pour des raisons comportementales et/ou physiologiques [12, 145]. Des travaux de laboratoire ont montré que si l'on infecte des rats avec le virus Seoul, autant de femelles que de mâles sont infectés [108]. Par contre Klein [108] a montré que les mâles infectés montraient une plus grande réponse immunitaire, dispersaient plus tôt et de plus grandes quantités de virus dans l'environnement par le biais de plus de moyens (salive, fèces, urine) que les femelles. Cette réponse différentielle des mâles est en fait à mettre en relation avec la réponse

immunitaire à médiation cellulaire T des mâles qui est différente de celle des femelles (Th1 chez les mâles) à cause d'une différence d'expression de deux gènes sous l'influence des hormones sexuelles [108]. Klein [108] suggère également un mode de transmission différent selon le sexe. Ces nouveaux résultats montrent le lien existant entre l'infection par les hantavirus et la génétique, soulignant ainsi l'intérêt d'une approche immunogénétique pour étudier l'épidémiologie de ces virus. L'immunogénétique serait d'autant plus intéressante qu'elle pourrait mettre en évidence une résistance ou une susceptibilité génétique des rongeurs aux hantavirus. Cette nouvelle perspective est envisageable depuis que Kallio et al. [103] ont trouvé une influence de l'infection par PUUV sur la reproduction : les jeunes campagnols roussâtres porteurs d'anticorps maternels anti-hantavirus deviennent matures plus tôt que les jeunes de mères négatives aux hantavirus. Dans cette étude, certains campagnols n'ont pas pu être infectés par le virus confirmant une possible résistance à l'infection [103]. L'épidémiologie des hantavirus est étudiée depuis de nombreuses années mais presque toujours de manière classique. Les dernières études en modélisation, en génétique ou en physiologie prouvent que de nombreuses informations doivent encore être apportées pour la compréhension de ce système hôte-parasite.

1.3.2.2. Le virus Cowpox (CPXV)

Cowpox virus est un orthopox virus de la famille des *Poxviridae*. Il est endémique de la plupart des populations de rongeurs en Europe et en Asie occidentale [9]. Bien que des infections naturelles soient détectées chez le bétail, l'Homme ou les chats domestiques, ces cas sont plutôt rares et les réservoirs principaux acceptés sont les rongeurs sauvages [10]. Cependant, le nombre de cas humains est en augmentation certainement à cause de l'arrêt de la vaccination contre la variole (virus de la même famille, déclaré éradiqué dans les années 80) qui devait conférer une protection croisée [101]. Au Royaume Uni, où les cas d'infections sont les mieux étudiés, les séroprévalences les plus élevées sont observées chez le campagnol des champs, roussâtre et le mulot sylvestre, considérés comme étant les réservoirs [34]. En France, aucune donnée n'est pour l'instant disponible concernant la faune sauvage ou les animaux de compagnie, mais plusieurs cas humains ont d'ores et déjà été décrits [38, 76, 82, 152]. Le virus semble être transmis directement bien que les mécanismes n'aient pas encore été élucidés expérimentalement [7, 30]. Des études expérimentales montrent qu'un animal est infecté (porteur du virus) et infectieux (peut transmettre le virus) durant les 4 semaines suivant l'infection et développe une réponse anticorps deux semaines après l'infection et pour toute la durée de sa vie [11, 34]. Les travaux conduits sur le virus Cowpox dans des populations de campagnols roussâtres ou de mulots sylvestres indiquent que l'infection induit un retard dans la reproduction durant l'été et réduit la survie durant l'hiver [63, 174, 175]. Cavanagh et al. [32] ont suggéré un patron de densité dépendance avec un délai de 3 à 6 mois entre les densités de campagnols agrestes de la forêt de Kielder (Ecosse) et la séroprévalence de Cowpox. Plus récemment, Burthe et al. [28] ont confirmé cette densité dépendance avec un délai de 3 mois et ont montré que les individus matures et les mâles avaient significativement plus de risques d'être séropositifs que les immatures et les femelles.

L'épidémiologie du virus Cowpox a donc été principalement étudiée au Royaume Uni et aucune donnée n'est disponible en France à ce jour. Contrairement aux hantavirus qui sont spécifiques, le virus Cowpox semble capable de se transmettre facilement entre espèces différentes chacune potentiellement porteuse d'un hantavirus. La comparaison entre les deux systèmes pourrait alors nous aider à mieux comprendre l'épidémiologie de chacun de ces virus et peut être même à déceler des interactions entre ces pathogènes.

1.3.2.3. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)

La chorioméningite Lymphocytaire est une zoonose causée par un arénavirus du même nom dont le principal vecteur est la souris domestique ou sauvage (*Mus musculus*) mais qui peut aussi être transmis par les animaux domestiques tels que le hamster doré ou le cobaye. En Italie, d'autres espèces de rongeurs ont été trouvées séropositives : le mulot à collier (6,1%, N = 1181), le campagnol roussâtre (3,3 %, N = 276), et le campagnol des champs (14,3 %, N = 7) [100]. Les souris infectées éliminent le virus par les urines, les fèces, le lait et les sécrétions nasales. La contamination se fait par aérosols et/ou par morsure et de manière verticale. Les prévalences observées aux Etats-Unis ou en Europe varient de 3 à 20 % [8, 97, 100, 117]. Les cas humains publiés sont nombreux et ont déjà été reportés aux Etats Unis et en Europe notamment en France [97, 160]. Les conséquences peuvent être graves chez la femme enceinte puisque des avortements, malformations ou mort du nouveau né ont été décrits. Chez l'adulte et l'enfant infectés, la forme est sévère sans entraîner la mort [97]. Tout comme le virus Cowpox, de récents résultats suggèrent une transmission possible au sein de la communauté de rongeurs sauvages. Il semble intéressant de dresser un état des lieux de la présence de ce virus puisque aucune donnée concernant la faune sauvage en France n'est disponible à notre connaissance.

1.3.3. Principaux parasites pouvant influencer la dynamique des populations de rongeurs

Il est nécessaire d'étudier les parasites régulateurs car en agissant sur la dynamique des hôtes, ils peuvent influencer la dynamique des roboviroses. De plus, nous avons vu qu'il pouvait se développer des antagonismes ou des synergies (via l'immunité de l'hôte) entre ces parasites et les virus à l'origine des zoonoses.

La régulation d'une population correspond à la tendance à diminuer la taille d'une population lorsque celle ci dépasse un certain seuil, et à l'augmenter lorsque la taille est inférieure à ce seuil [9]. Dans ce cas, un processus qui influence les taux de natalité et de mortalité de façon densité dépendante peut être considéré comme régulateur. En théorie, les macroparasites (parasites que l'on peut dénombrer comme les helminthes en opposition aux microparasites que sont les virus et les bactéries) peuvent réguler l'abondance de leurs hôtes [2, 132, 167]. Je me suis plus particulièrement intéressée à deux helminthes montrant des indices de potentiel de régulation de leurs populations d'hôtes : un nématode et un cestode.

1.3.3.1. *Trichuris* sp

Parmi les macroparasites, un nématode gastro-intestinal monoxène (voir Boite 2), *Trichuris arvicolae* est fréquemment trouvé chez les trois espèces de campagnols citées précédemment. Ce nématode pourrait réguler ses populations d'hôtes car une forte charge parasitaire (voir Boite 2) peut induire des pathologies (anémie, troubles digestifs...). Un impact négatif clair d'une espèce proche sur la valeur sélective des hôtes a récemment été démontré chez *Mus musculus* [155]. Les souris, infestées par *T. muris* (une espèce proche de *T. arvicolae* [62]) ont moins de portées, des tailles réduites de portée et des poids de naissance de petits inférieurs en comparaison aux témoins. Ces caractéristiques sont particulièrement intéressantes dans le cas des rongeurs étudiés ici car la théorie a montré qu'un impact sur la fécondité était plus à même de produire des cycles qu'un impact sur la survie [132]. De plus, le système *T. arvicolae* –arvicoliné ajouterait au modèle *T. muris* - *Mus musculus* une

nouvelle opportunité de comparaison pour les études concernant le macroparasite humain *T. trichuira* fléau dans les pays en développement [15, 39].

1.3.3.2. *Taenia taeniaeformis*

Taenia taeniaeformis est un cestode hétéroxène (boite2). Les rongeurs murinés et arvicolinés, hôtes intermédiaires hébergent le parasite sous forme de kyste dans leur foie alors que les chats sauvages *Felis sylvestris* ou domestiques *Felis catus*, hôtes définitifs abritent le cestode adulte dans leurs intestins [165]. *T. taeniaeformis* est le cestode le plus fréquemment trouvé chez les campagnols terrestres et des champs en Franche-Comté (prévalence jusqu'à 38 et 35 % respectivement d'après Cerqueira [33]). Sa présence, dépendant de la densité de campagnols [33, 64] est un indice d'un potentiel régulateur sur les populations de campagnols [181]. De plus *T. taeniaeformis* pourrait affecter la fertilité [123] et la survie de ses hôtes [55], et il a été montré que des parasites à effets sub-létaux (fécondité) avaient de plus grands effets régulateurs que des parasites induisant une mortalité [52]. A ce jour, aucune information n'a été publiée sur l'impact de *T. taeniaeformis* sur les campagnols terrestres ou des champs, mais les indices précédents laissent présager un possible effet régulateur.

1.4. Objectifs

Les objectifs de cette thèse sont de comprendre l'écologie de la transmission de parasites agents de zoonoses en se plaçant à l'échelle de la communauté d'hôtes et de parasites, dans le but de mieux évaluer et gérer les risques pour l'Homme. Pour cela, je vais décrire la communauté de parasites d'une communauté de rongeurs afin de déterminer les réservoirs d'agents de zoonoses et les parasites potentiellement régulateurs de cette communauté de rongeurs.

Pour plus de clarté, on peut mettre en évidence quatre axes de travail :

- (i) la communauté de parasites avec les interactions qui y existent,
Existe-il des similarités entre les communautés de parasites des rongeurs sympatriques ?
Existe-t-il des antagonismes ou des synergies entre parasites et agents de zoonoses (la présence d'un parasite empêche ou facilite-t-elle la présence d'un autre) ?
 - (ii) la spécificité et la transmission des parasites avec prise en compte du rôle de la dispersion et du comportement des hôtes,
Existe-t-il un partage, une transmission des parasites au sein de la communauté de rongeurs ? Quel est le rôle de la dispersion et du comportement des hôtes sur la présence des parasites ? Une adaptation locale des parasites à leurs hôtes peut-elle exister ?
 - (iii) l'impact des parasites sur les populations de rongeurs et leurs conséquences sur les zoonoses,
Certains parasites ont-ils un impact sur la reproduction de leurs hôtes ? Quelles en sont les conséquences en terme de régulation de leurs populations d'hôtes ?
 - (iv) les facteurs de risques d'infection pour les rongeurs qui peuvent être environnementaux (densité, phase du cycle démographique, paysage) ou individuels (immunité, autres infections).
- Les aspects i), ii) et iii) me permettront de mieux évaluer l'échelle spatiale à laquelle nous devons travailler afin de comprendre les risques zoonotiques pour l'Homme.

2. Matériels et méthodes

Toutes les informations relatives aux matériels et méthodes utilisés durant cette thèse sont résumées dans le Tableau 1 et détaillées dans les différentes publications.

2.1. Les sites d'étude et la capture des rongeurs

Les données récoltées et utilisées durant ma thèse proviennent de plusieurs sites situés dans l'Est de la France, en Franche-Comté. Le site principal de capture se trouve autour de Mignovillard (46°8 N', 6°13 E', 850 m d'altitude) dans le Jura (Figure 4a). Les autres sites sont suivis principalement par Nathalie Charbonnel et Karine Berthier. Le site de Mignovillard représente une surface de 4 km² piégée trois fois par an (printemps, été, automne) entre octobre 2004 et octobre 2006. D'un point de vue paysager, cette zone se compose de prairies bocagères et de forêts (feuillus et / ou résineux) (Figure 4b et c). J'ai échantillonné la communauté de rongeurs sauvages vivant dans ce milieu : le campagnol roussâtre, le campagnol des champs, le campagnol terrestre, le mulot sylvestre et le mulot à collier. Ces rongeurs arvicolinés (campagnols) et murinés (mulots) présentent des durées de vie assez courtes (6 mois en moyenne) et des potentiels de reproduction importants (3 à 4 portées par an d'environ 5 petits) [119]. Etant donné qu'il est difficile de déterminer à quelle espèce appartiennent les jeunes mulots, tous les individus *Apodemus* ont été identifiés à l'aide du test moléculaire de Michaux et al. [135].

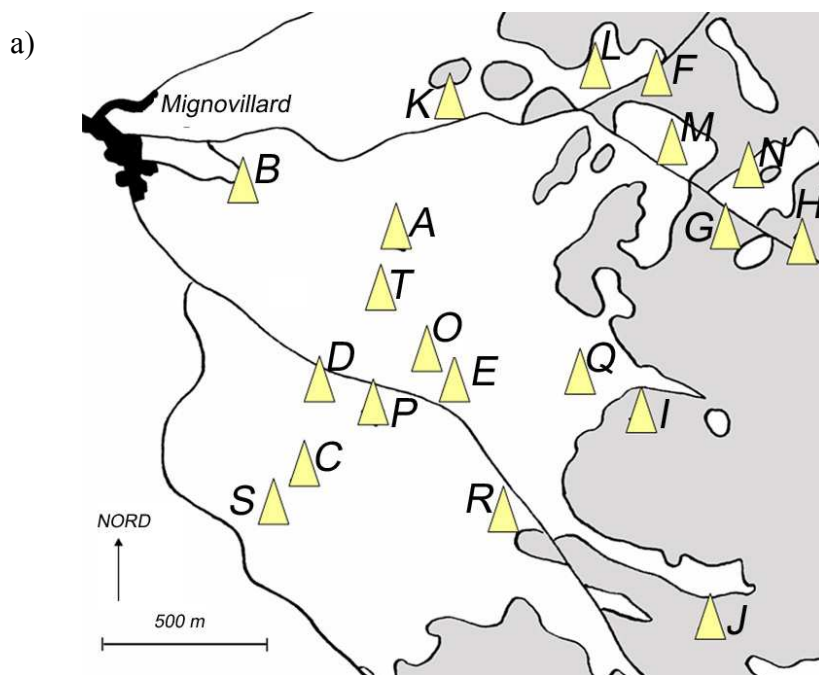


Figure 4 :

Carte représentant l'emplacement des lignes de piégeage (triangle) avec leurs codes (lettres majuscules) à Mignovillard (Jura, Franche-Comté).

Le paysage se compose du village (noir), de routes (lignes noires), de prairies avec haies (blanc, photo 4b) et de forêt (gris, photo 4c).



J'ai piégé les rongeurs de petites tailles (< 25g) comme les campagnols roussâtres, des champs et mulots à l'aide de pièges INRA dotés de dortoirs. Les dortoirs contenaient du foin et un morceau de pomme afin de maintenir les rongeurs en vie jusqu'au prochain relevé. Le protocole de piégeage a consisté à placer 20 lignes de 100 m composées chacune de 34 pièges disposés à 3 m d'intervalles. Ces lignes étaient disposées pour moitié en milieu ouvert (prairies) et pour moitié en milieu fermé (haies, forêt). La Figure 4a) présente le site de Mignovillard et la disposition des pièges. Pour chaque session de piégeage, ces lignes de pièges ont été laissées en place durant trois nuits consécutives et vérifiées matins et soirs. Ce protocole strict m'a permis d'estimer les abondances de chaque espèce à partir du nombre de captures obtenues pour un même effort de piégeage. Lorsqu'une espèce était peu abondante, j'ai posé des pièges supplémentaires directement près des indices de présence (colonies, trous, fèces) afin d'obtenir environ 35 individus de chaque espèce à chaque session de piégeage. Ces individus n'ont pas été comptabilisés pour les estimations d'abondance.

Au contraire, de par leur taille plus importante (environ 90g) et leur mode de vie presque totalement souterrain, les campagnols terrestres ont été capturés autour des lignes à l'aide de pièges BTS posés directement dans les colonies visibles et relevés toutes les deux heures. L'abondance des campagnols terrestres a été déterminée à l'aide d'une méthode basée sur les indices de surface et développée par Giraudoux et al. [73]. Deux transects perpendiculaires et de 250 m chacun ont été analysés en considérant des intervalles de 10 m pour la présence ou l'absence d'activités en surface (tumuli de terre dus à l'activité fouisseuse des campagnols). L'indice d'abondance correspond au pourcentage d'intervalles positifs sur le site.

Une étude temporelle des indices d'abondance m'a permis de suivre les cycles des différentes espèces.

2.2. Les données individuelles, macro- et micro-parasitologiques

Une fois piégés, les rongeurs ont été euthanasiés par dislocation cervicale comme recommandé par Mills et al. [137]. Différents paramètres individuels ont été notés (sexe, longueur, poids, état reproducteur), les yeux prélevés pour l'estimation de l'âge (méthode de Martinet [131]) et la présence de plusieurs parasites a été recherchée de manière directe ou indirecte (par les anticorps pour les virus). Pour chaque individu, j'ai prélevé du sang du coeur ou de la cavité thoracique sur un buvard Whatman® de 1cm². Au laboratoire, chaque morceau de buvard imprégné de sang séché a été placé dans 1 ml de tampon phosphate (PBS). Ces échantillons ont ensuite été analysés pour rechercher la présence d'anticorps anti-virus Puumala (PUUV) par immunofluorescence (ImmunoFluorescence Assays, IFA) comme décrit précédemment [101, 112, 126]. Cette partie a été réalisée en collaboration avec l'institut Haartman (Helsinki, Finlande). PUUV est à l'origine d'une infection chronique chez son hôte le campagnol roussâtre, la détection des anticorps est donc fortement liée à la présence du virus sauf pour les très jeunes individus pour lesquels la présence d'anticorps maternels peut être détectée alors qu'ils protègent temporairement des infections. Chaque échantillon de sang a aussi été utilisé pour rechercher la présence d'anticorps anti-virus Cowpox (CPXV) et anti-virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) par IFA comme décrit dans [100, 101, 116].

Au moment du piégeage, la présence d'ectoparasites (tiques, acariens) a aussi été recherchée à l'œil nu et notée. Le cerveau frais a été écrasé entre deux lames et observé à la loupe binoculaire pour rechercher la présence de cystes de *Frenkelia* (Coccidies, Apicomplexa: Sarcocystidae). Pour finir, j'ai recherché la présence de cestodes larvaires dans le foie et les cavités des rongeurs. Les tractus digestifs (estomac, intestins) ont ensuite été stockés dans de

l'alcool à 95° jusqu'à la dissection au laboratoire. Tous les helminthes détectés ont été comptés puis identifiés en collaboration avec l'Université de pharmacie de Barcelone (Espagne).

2.3. Les analyses

Pour répondre aux objectifs de cette thèse, de nombreuses analyses ont été menées en faisant appel à plusieurs disciplines comme l'écologie, la parasitologie, la génétique, l'immunogénétique ou les biomathématiques. En fait, j'ai utilisé deux approches principales : (i) la parasitologie et (ii) la génétique.

(i) Mon approche de parasitologue a elle-même fait appel à l'écologie en identifiant les parasites et les interactions existant entre eux et leurs hôtes dans leur environnement sauvage. Dans ce cadre, j'ai analysé les liens entre parasites et environnement ou facteurs relatifs aux hôtes, mais aussi la structure de la communauté de parasites d'arvicolinés. L'étude de la structure de cette communauté en intra et en inter espèces hôtes n'a donné lieu à aucune publication, c'est pourquoi je décris brièvement la méthode ici. La **similarité des communautés d'espèces de parasites** a été évaluée entre espèces d'arvicolinés, en intra-espèce et en inter-hôte et entre dates pour une même espèce hôte. Ces analyses ont été réalisées sur les données obtenues à Mignovillard entre printemps 2004 et automne 2006. J'ai exclu les données du printemps 2006, période à laquelle très peu de campagnols roussâtres et terrestres ont été capturés (voir tableau 2). Pour ces analyses, j'ai utilisé les données de présence/absence de parasites dans un groupe d'hôtes en utilisant l'indice d'incidence de Sørensen et les données quantitatives (nombres d'hôtes présentant le parasite) par l'indice de Bray-Curtis [128]. Ces indices varient entre zéro (pas de similarité entre les communautés de groupes d'hôtes) à un (les groupes présentent les mêmes communautés exactement). Ces indices ont été calculés à l'aide du logiciel ESTIMATES 7.5 [40]. J'ai procédé à des tests de Kruskal-Wallis pour tester la différence de similarité de communautés entre différents groupes et au sein des différents groupes.

Afin de comprendre d'où proviennent les différences de communautés observées, j'ai procédé à des **Analyses Factorielles des Correspondances** (AFC) sur les données individuelles de présence/absence des mêmes parasites (équivalent des résultats obtenus par analyse univariée avec l'indice de Bray-Curtis). Ces analyses multivariées ont été utilisées pour montrer comment se structure la variance des données parasitologiques en fonction des espèces hôtes, de la date ou du paysage. La structure est visualisée à l'aide d'un graphique qui la distribue en fonction de deux facteurs F1 et F2 expliquant la plus grande partie de la variance. Les variables considérées comme expliquant les données sont celles situées le plus loin de l'origine de l'axe 1 ou de l'axe 2. Des variables localisées dans une même direction par rapport à l'origine sont considérées comme associées positivement alors que des variables localisées dans des directions différentes sont considérées comme antagonistes. Les variables situées près de l'origine ne peuvent pas être interprétées. Les AFC ont été réalisées à l'aide du logiciel ADE 4 [178].

Par des **expérimentations d'infestations contrôlées** en laboratoire, j'ai étudié l'impact d'un nématode sur la reproduction de son hôte, et enfin la **modélisation** (équations différentielles) m'a permis de tester l'effet théorique de ce même parasite *in natura*.

(ii) J'ai utilisé la génétique neutre pour comprendre comment étaient structurées les populations de rongeurs et de parasites dans le temps et dans l'espace (**génétique des populations**) et quel était le rôle de l'hôte (dispersion, comportement social, apparemment)

dans la dispersion des parasites. J'ai fait appel à la **phylogénie** pour caractériser génétiquement les parasites et tester l'hypothèse d'une transmission entre espèces hôtes. Enfin, par le biais de l'**immunogénétique**, j'ai recherché des liens entre résistance ou susceptibilité aux parasites et les caractéristiques génétiques de gènes de l'immunité.

Ces méthodes utilisées sont résumées dans le tableau 1 et sont détaillées dans les publications correspondantes.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes hypothèses testées, des méthodes utilisées et des publications auxquelles se référer pour le descriptif détaillé. IFA = Immunofluorescence Assay (détection des anticorps).

Hypothèses testées	Méthodes	Publications	Espèce hôte	Espèce parasite	Site	
Identification des parasites	IFA	IV, VII, VIII, IX, XII	Les arvicolinés	Hantavirus	Mignovillard, Canton de Nozeroy	
	IFA	VIII, X, XII	La communauté	Virus Cowpox	Mignovillard, Canton de Nozeroy	
	Loupe binoculaire	VII	<i>M. glareolus</i>	<i>Frenkelia</i> sp	Mignovillard	
	Microscope	III, V, XII	La communauté	Nématodes	Mignovillard, Canton de Nozeroy	
	Microscope	I, VII, XII	<i>A. terrestris scherman</i> et <i>M. glareolus</i>	Cestodes	Mignovillard, Canton de Nozeroy	
	Œil nu	VII	<i>M. glareolus</i>	Acariens	Mignovillard	
Transmission des Parasites	Spécificité	Phylogénie	XIII	La communauté	<i>T. arvicolae</i>	Mignovillard
		Phylogénie	IV	<i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	Hantavirus	Mignovillard
		Analyses statistiques	XI	La communauté	<i>Cowpox virus</i>	Mignovillard
	Dispersion	Génétique des populations	I	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. taeniaeformis</i>	Canton de Nozeroy
			III (adaptation locale), XIII, XIV	La communauté	<i>T. arvicolae</i>	Mignovillard, Canton de Nozeroy
			IX	<i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	<i>Tula virus</i> et <i>Puumala virus</i>	Mignovillard
Apparement, comportement		XI	<i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	<i>Tula virus</i> et <i>Puumala virus</i>	Mignovillard	
Influence des facteurs externes sur les prévalences	Paysage, démographie, densité	Analyses statistiques	I	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. taeniaeformis</i>	Canton de Nozeroy
			III	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. arvicolae</i>	Canton de Nozeroy
			IX	<i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	Hantavirus	Mignovillard
			X	La communauté	<i>Cowpox virus</i>	Mignovillard
Influence des facteurs individuels de l'hôte sur les prévalences	Sexe, âge	Analyses statistiques	I	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. taeniaeformis</i>	Canton de Nozeroy
			III	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. arvicolae</i>	Canton de Nozeroy
			IV	<i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	Hantavirus	Mignovillard
	Immunité	Immuno-génétique	XI	La communauté	<i>Cowpox virus</i>	Mignovillard
			VII	<i>M. glareolus</i>	<i>Puumala virus</i>	Mignovillard
			XII	<i>A. terrestris scherman</i>	Communauté	Canton de Nozeroy
Impact des parasites	Impact sur la reproduction	Suivi spatio-temporel Expérimentation	I	<i>A. terrestris scherman</i>	<i>T. taeniaeformis</i>	Canton de Nozeroy
			VI	<i>M. arvalis</i>	<i>T. arvicolae</i>	Mignovillard
	Impact sur la reproduction, immunité	Modélisation	V	<i>A. terrestris scherman</i> , <i>M. arvalis</i> et <i>M. glareolus</i>	<i>T. arvicolae</i>	Mignovillard

3. Résultats et discussion

3.1. La communauté de parasites dans la communauté de rongeurs

Grâce à cette étude, je peux faire un état des lieux du cortège parasitaire au sein de la communauté de rongeurs étudiée. Je dispose de données relatives à 643 rongeurs piégés à Mignovillard (deux années). Ces données ont été en partie utilisées dans différents travaux publiés ou sont en cours de publication. Elles sont détaillées ci après et résumées dans le Tableau 2 situé à la fin du paragraphe 3.1.

3.1.1. Identification et prévalences des parasites

3.1.1.1. Les virus

Sur tous les individus capturés à Mignovillard, 13 (sur 158 captures) campagnols roussâtres et 11 (sur 203 captures) campagnols des champs ont été détectés comme étant séropositifs aux **hantavirus** (Tableau 2 et **IX**). Les campagnols roussâtres montrent des séroprévalences similaires à celles observées dans les Ardennes, foyer épidémique (0 à 18 % pour PUUV [151]). De plus, en 2005, des animaux infectés ont été capturés à près de 500 m du village de Mignovillard suggérant un réel risque pour la population. Ceci a été confirmé par les 36 cas de FHSR recensés dans le Jura durant l'épidémie de 2005 [94]. Cette étude dresse un premier état des lieux concernant les hantavirus portés par les campagnols des champs car aucune donnée n'était disponible auparavant.

Des campagnols terrestres ont également été trouvés séropositifs aux hantavirus dans le canton de Nozeroy sur sept sites différents à raison de un à deux positifs par site (**VIII**).

De même, pour la première fois, nous avons montré la présence du **virus Cowpox** en France avec des séroprévalences variant entre 0 et 82 % environ. Ces résultats sont traités en détail dans les manuscrits **VIII** et **X**. Dans le canton de Nozeroy, une analyse spatiale montre une répartition en tâches des campagnols terrestres positifs (**VIII**). Toutes les espèces de rongeurs capturées ont été trouvées séropositives, ajoutant le campagnol terrestre et des champs, ainsi que le mulot à collier à la liste des réservoirs potentiels de ce virus [34]. Il faudrait désormais confirmer leur rôle de réservoirs par détection directe de l'ADN de virus (PCR). Malgré plusieurs tentatives, je n'ai pas réussi à obtenir des amplifications fiables en suivant la méthode de biologie moléculaire développée par Sandvik et al. [161].

Tous les rongeurs capturés à Mignovillard ont également été criblés pour rechercher des anticorps anti-**LCMV**, mais aucun ne s'est révélé être séropositif (voir **VII**). Par contre, 13 campagnols terrestres ont été trouvés séropositifs dans deux localités du canton de Nozeroy avec des prévalences de 22,7 et 27,6 % (**VIII**). Ces prévalences sont du même ordre de grandeur que celles observées chez les souris sauvages considérées comme réservoirs [8, 97]. Ces résultats allongent la liste des réservoirs "secondaires" de LCMV [100, 117]. Toutefois la spécificité générale des arenavirus laisse plutôt penser à une multitude de souches de LCMV circulant en Europe plutôt qu'à une seule souche présente chez les souris. Une caractérisation génétique des souches serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse.

3.1.1.2. Les coccidies

Les cystes de *Frenkelia*, un parasite hétéroxène vivant dans le tube digestif de rapaces à l'état adulte, ont été identifiés chez tous les rongeurs étudiés, à l'exception des murinés. Pourtant des *Apodemus* spp. ont déjà été trouvés positifs dans la même région mais à des prévalences faibles (1 %) [65]. Cette même étude montrait déjà la présence de *F. glareoli* chez le campagnol roussâtre (47 %) et terrestre (10 %) et de *F. microti* uniquement chez le campagnol des champs (9 %). Mes résultats montrent la présence des deux espèces chez tous les arvicolinés étudiés, mais avec des prévalences variables. *F. glareoli* et *F. microti* sont trouvés principalement chez les campagnols terrestres (environ 9 % et 7 % respectivement). Les autres espèces sont très peu atteintes : moins de 1 % et 4 % des campagnols des champs respectivement pour *F. glareoli* et *F. microti* et moins de 2 % des campagnols roussâtres quelle que soit l'espèce de *Frenkelia* (Tableau 2 et VII). A ma connaissance, aucune étude n'a pour l'instant précisé si les faibles prévalences sont dues à une résistance innée de la majorité des individus, à une plus faible exposition ou à une forte mortalité des animaux infestés. La très faible proportion de campagnols roussâtres observée lors de ma thèse comparée à la prévalence observée par Fichet-Calvet et al. [65] de près de 50 % est certainement due à une différence d'exposition à mettre en corrélation avec l'infestation des rapaces. Cependant, aucune donnée n'est disponible sur ce point. Des changements de comportement facilitant la prédation des hôtes infestés ont été montrés [187] mais on ne sait pas si ces changements sont plus ou moins marqués selon les espèces de rongeurs.

3.1.1.3. Les helminthes

Concernant *Trichuris* sp, toutes les espèces ont été trouvées infestées. Les prévalences varient autour de 20 à 30 % chez les campagnols des champs et terrestres alors qu'elles sont beaucoup plus faibles chez le campagnol roussâtre puisque inférieures à 7 % (III, V, VII, XIII et XIV). En ce qui concerne les mulots, les prévalences se situent autour de 10 % (voir Tableau 2 et XIII).

Les nématodes oxyures du genre *Syphacia* ont été observés chez toutes les espèces de rongeurs. Leurs prévalences varient selon l'espèce entre 0 et 73 % chez le campagnol terrestre, 18 et 70 % chez le campagnol des champs, entre 0 et 6 % chez le campagnol roussâtre, entre 0 et 20 % chez le mulot à collier et entre 0 et 25 % chez le mulot sylvestre (Tableau 2, III pour les données du campagnol terrestre dans le canton de Nozeroy et VII).

Un inventaire exhaustif des **parasites gastro-intestinaux** (cestodes et nématodes) a été réalisé sur tous les rongeurs piégés. Une partie des tubes digestifs (intestin grêle et estomac) est encore en cours d'inspection par le Dr. Alexis Ribas Salvador à l'Université de Pharmacie de Barcelone (Espagne). Seules les données concernant le campagnol roussâtre sont pour l'instant disponibles (voir VII).

Enfin, la présence de **cestodes larvaires** a été notée. Ils sont peu fréquents puisque l'on dénombre en tout 15 rongeurs porteurs d'*Echinococcus multilocularis*, parasite hétéroxène causant l'échinococcose alvéolaire chez l'Homme. Trois sont des campagnols terrestres et 12 des campagnols des champs. Le ver adulte vit chez le renard ou le chien. Six rongeurs forestiers (5 campagnols roussâtres et 1 mulot à collier) étaient atteints de *Taenia mustelae*, parasite hétéroxène dont l'adulte vit chez la belette et l'hermine (mustélidés). Trois campagnols des champs étaient porteurs de *T. crassiceps*, parasite hétéroxène dont l'adulte vit chez les canidés et mustélidés. Enfin, le cestode larvaire le plus couramment trouvé (44 cas)

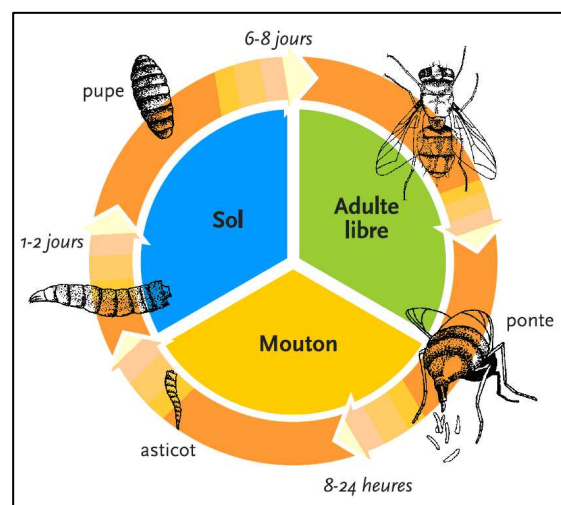
était *T. taeniaeformis*, parasite hétéroxène dont l'adulte vit chez le chat sauvage ou domestique (I). Vingt neuf campagnols terrestres étaient atteints contre dix campagnols roussâtres et cinq campagnols des champs.

3.1.1.4. Les ectoparasites

J'ai observé la présence d'**acariens** de couleur orange dans le pavillon externe des oreilles de toutes les espèces de rongeurs excepté les mulots à collier. Ces acariens ont été identifiés par Dr Stanislav Kalúz (Institut de zoologie de Bratislava, Slovaquie) comme étant des larves deutonymphes de trombiculidés *Neotrombicula inopinata* (Acari, Actinotrichida, Prostigmata). Les adultes vivent dans le sol, et les larves sont assez fréquentes en moyenne montagne chez les rongeurs [170]. C'est le campagnol roussâtre qui semble le plus sensible ou le plus exposé avec plus de la moitié des individus infestés au total. (Tableau 2 et VII). Cet ectoparasite semble particulièrement intéressant puisque de l'ARN viral d'hantavirus a été détecté chez d'autres trombiculidés suggérant un rôle potentiel dans la transmission de ces virus [88, 172].

Nous avons noté également la présence de larves de diptère du genre *Lucilia* ou **lucilie**. Ce genre se compose de nombreuses espèces dont les larves se développent sous la peau des vertébrés, notamment les ruminants (Figure 5). Onze larves ont été trouvées sous la peau de six campagnols des champs piégés en automne 2005. La prévalence s'élève donc à environ 17 % avec une intensité moyenne de 1,83 (entre 1 et 4 larves par campagnol). Aucune larve n'a été trouvée à un autre moment ou sur une autre espèce. L'ADN d'une larve a été extrait à partir des organes internes, puis amplifié et séquencé pour la région la plus polymorphique du Cytochrome Oxydase I (COI) selon la méthode décrite par Otranto et al. [150]. La séquence obtenue comparée à la banque de séquences (Genbank) ressemble à la séquence de *Lucilia cuprina* (89 % d'homologie avec 99% de couverture), ectoparasite facultatif de moutons, de la famille des Calliphoridae. Etant donné l'importante différence entre les deux séquences (11 %), il s'agit certainement d'une autre espèce pour laquelle aucune séquence n'est disponible dans la base pour l'instant. Parmi les espèces composant la famille des calliphoridae, on trouve des ectoparasites obligatoires et facultatifs causant des hypodermoses notamment chez les ruminants. Il existe des espèces spécifiques des batraciens (*L. bufonivora*) et du hérisson (*L. coesar*) [66]. Une espèce spécialiste du campagnol ou tout du moins des rongeurs pourrait donc exister. Les compétences d'un entomologiste spécialisé dans cette famille seraient nécessaires pour identifier plus précisément l'espèce.

Figure 5 :
Cycle de vie de *Lucilia cuprina*
d'après le Department of Primary
Industries and Fisheries, Queensland,
Australie. Dessins de Yan Galez.
Figure issue de Fraval (2005)
Insectes. 137 (2).



Les principales données parasitaires obtenues à Mignovillard sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Prévalences et séroprévalences (%) des parasites les plus fréquents par session de piégeage et par espèce hôte à Mignovillard. Pour chaque parasite et chaque session, At réfère au campagnol terrestre (*Arvicola terrestris scherman*), Ma au campagnol des champs (*Microtus arvalis*), Mg au campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*), Apf au mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) et enfin Aps au mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*). Les nombres d'animaux capturés sont indiqués entre parenthèses. TULV indique la présence spécifique de *Tula virus*, PUUV de *Puumala virus*, Ta à la présence de *Trichuris arvicolae*, Tm à *T. muris*, Sn à *Syphacia nigeriana*, Sp à *S. petrusewiczii*, So à *S. obvelata*, Fg à *Frenkelia glareoli* et Fm à *F. microti*. Les données concernant LCMV (virus de chorioméningite lymphocytaire) ne sont pas représentées car aucun animal n'a été détecté positif à Mignovillard.

Parasites	Hôtes	Automne 2004	Printemps 2005	Été 2005	Automne 2005	Printemps 2006	Automne 2006
Hanta-virus (Anticorps)	At	- (30)	- (36)	- (35)	2,86 (35)	- (0)	0 (20)
	TULV Ma	- (30)	5,88 (34)	5,41 (37)	19,44 (36)	- (31)	3,86 (35)
	PUUV Mg	- (30)	5,55 (36)	17,14 (35)	11,43 (35)	5,00 (2)	5,00 (20)
	Apf	- (7)	- (36)	- (15)	- (30)	- (2)	- (0)
	Aps	- (20)	- (11)	- (4)	- (12)	- (0)	- (0)
Cowpox virus (Anticorps)	At	- (30)	- (36)	- (35)	8,57 (35)	- (0)	- (20)
	Ma	- (30)	- (34)	2,70 (37)	2,78 (36)	- (31)	- (35)
	Mg	- (30)	2,77 (36)	17,14 (35)	25,71 (35)	- (2)	- (20)
	Apf	- (7)	- (36)	- (15)	3,33 (30)	- (2)	- (0)
	Aps	- (20)	- (11)	25,00 (4)	- (12)	- (0)	- (0)
Frenkelia sp. (<i>F. glareoli</i> : Fg et <i>F. microti</i> : Fm)	At	- (30)	Fg -, Fm 11,11 (36)	Fg 14,29, Fm 11,43 (35)	Fg 17,14, Fm 5,71 (35)	- (0)	- (20)
	Ma	- (30)	Fg -, Fm 21,21 (34)	- (37)	- (36)	Fg 3,23, Fm 3,23 (31)	- (35)
	Mg	- (30)	Fg -, Fm 2,77 (36)	- (35)	Fg 5,71, Fm - (35)	- (2)	Fg 5,00, Fm 5,00 (20)
	Apf	- (7)	- (36)	- (15)	- (30)	- (2)	- (0)
	Aps	- (20)	- (11)	- (4)	- (12)	- (0)	- (0)
Trichuris sp.	Ta	At 23,33 (30)	5,55 (36)	22,86 (35)	31,43 (35)	- (0)	25,00 (20)
	Ma	2- (30)	42,42 (34)	32,43 (37)	25,00 (36)	32,25 (31)	11,43 (35)
	Mg	6,66 (30)	- (36)	- (35)	2,86 (35)	- (2)	5,00 (20)
	Apf	14,29 (7)	5,56 (36)	33,33 (15)	6,67 (30)	100 (2)	- (0)
	Tm	Aps 1- (20)	- (11)	- (4)	16,67 (12)	- (0)	- (0)
Syphacia sp.	Sn	At 73,33 (30)	19,44 (36)	31,43 (35)	22,86 (35)	- (0)	3- (20)
	Ma	7- (30)	18,18 (34)	40,54 (37)	33,33 (36)	29,03 (31)	68,57 (35)
	Sp	Mg 3,33 (30)	- (36)	2,86 (35)	5,71 (35)	- (2)	- (20)
	So	Apf - (7)	5,56 (36)	2- (15)	- (30)	- (2)	- (0)
	So	Aps - (20)	- (11)	25,00 (4)	8,33 (12)	- (0)	- (0)
Neotrombicula inopinata	At	- (30)	- (36)	- (35)	2,86 (35)	- (0)	45,00 (20)
	Ma	- (30)	- (34)	- (37)	- (36)	3,23 (31)	42,86 (35)
	Mg	63,33 (30)	2,78 (36)	- (35)	85,71 (35)	10- (2)	9- (20)
	Apf	- (7)	- (36)	- (15)	- (30)	- (2)	- (0)
	Aps	5,00 (20)	- (11)	- (4)	- (12)	- (0)	- (0)

3.1.2. Structure de la communauté de parasites au sein de la communauté de rongeurs arvicolinés

Le calcul et la comparaison des indices de similarité des communautés de parasites montrent que les **trois espèces de campagnols sont parasitées par les mêmes espèces de parasites** lorsque l'on considère la présence/absence (indice d'incidence de Sorensen) des parasites du tableau 2 avec en plus les cestodes larvaires les plus fréquents *T. taeniaeformis* et *E. multilocularis* ($P > 0,63$).

Considérant les données individuelles de présence des mêmes parasites, la **similarité de la communauté parasitaire en intra-espèces hôtes est plus forte que la similarité en inter-espèces hôtes** ($P < 0,01$). Ceci n'est plus significatif si l'on ne compare que les campagnols de prairie (indices de 0,53 et 0,57 pour le campagnol terrestre et des champs respectivement, $P = 0,68$) : **la similarité des communautés de parasites entre campagnols de prairie est plus importante que la similarité entre campagnols de prairie et forestiers** (Figure 6).

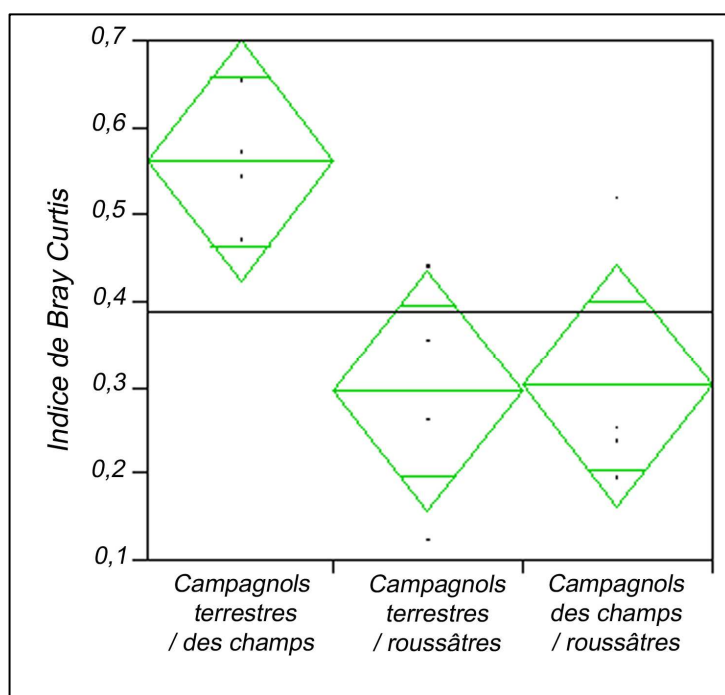


Figure 6 :
Graphe représentant la distribution de l'indice de similarité de Bray Curtis pour la présence des parasites au sein et entre espèces hôtes d'arvicolinés. La ligne centrale des losanges représente la médiane des données, les lignes hautes indiquent le 75^{ème} et les basses le 25^{ème} percentile.

Enfin, la **similarité entre paires de dates est plus faible chez le campagnol roussâtre** que chez le campagnol terrestre ou des champs montrant une différenciation temporelle de la communauté parasitaire plus marquée chez le campagnol roussâtre que chez les deux espèces de prairie ($P = 0,01$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Indices de similarité de Bray Curtis (données individuelles de présence/absence de parasites) entre dates d'échantillonnage à Mignovillard par espèce d'hôte arvicoliné.

		Eté 2005	Automne 2005	Automne 2006
Campagnol roussâtre	Printemps 2005	0,30	0,36	0,24
	Eté 2005	-	0,35	0,15
	Automne 2005	-	-	0,55
Campagnol terrestre	Printemps 2005	0,58	0,55	0,33
	Eté 2005	-	0,73	0,42
	Automne 2005	-	-	0,41
Campagnol des champs	Printemps 2005	0,69	0,57	0,62
	Eté 2005	-	0,76	0,55
	Automne 2005	-	-	0, gtf45

Afin de comprendre d'où venaient ces dissimilitudes observées, nous avons traité les mêmes données (présence/absence par individu hôte) par des analyses multivariées. L'AFC réalisée sur les données parasitaires montre un antagonisme clair entre les agents de zoonoses (hantavirus et CPXV) et le reste des parasites à savoir les coccidies, les helminthes et les acariens. Plus précisément, on voit une structuration principalement menée par la présence d'anticorps anti CPXV, associée à la présence de l'acarien *N. inopinata*, et qui sont antagonistes à *Frenkelia* sp. Ce qui signifie que les individus positifs à Cowpox sont en général infestés par des acariens mais ne sont pas infectés par *Frenkelia*. *Syphacia* sp est opposé à Cowpox : les animaux positifs au virus cowpox ne sont généralement pas infectés par des nématodes *Syphacia* sp (Figure 7a). Sur la Figure 7b qui montre les résultats de l'analyse visualisés par espèce hôte, on retrouve le fait que les campagnols des champs et terrestres ont des communautés parasitaires similaires alors que le campagnol roussâtre est différent (isolé sur le graphe 7b). Le campagnol roussâtre présente plus d'individus positifs à Cowpox et aux hantavirus, plus d'individus infestés par des *N. inopinata* et moins par *Frenkelia* sp et *Syphacia* sp.

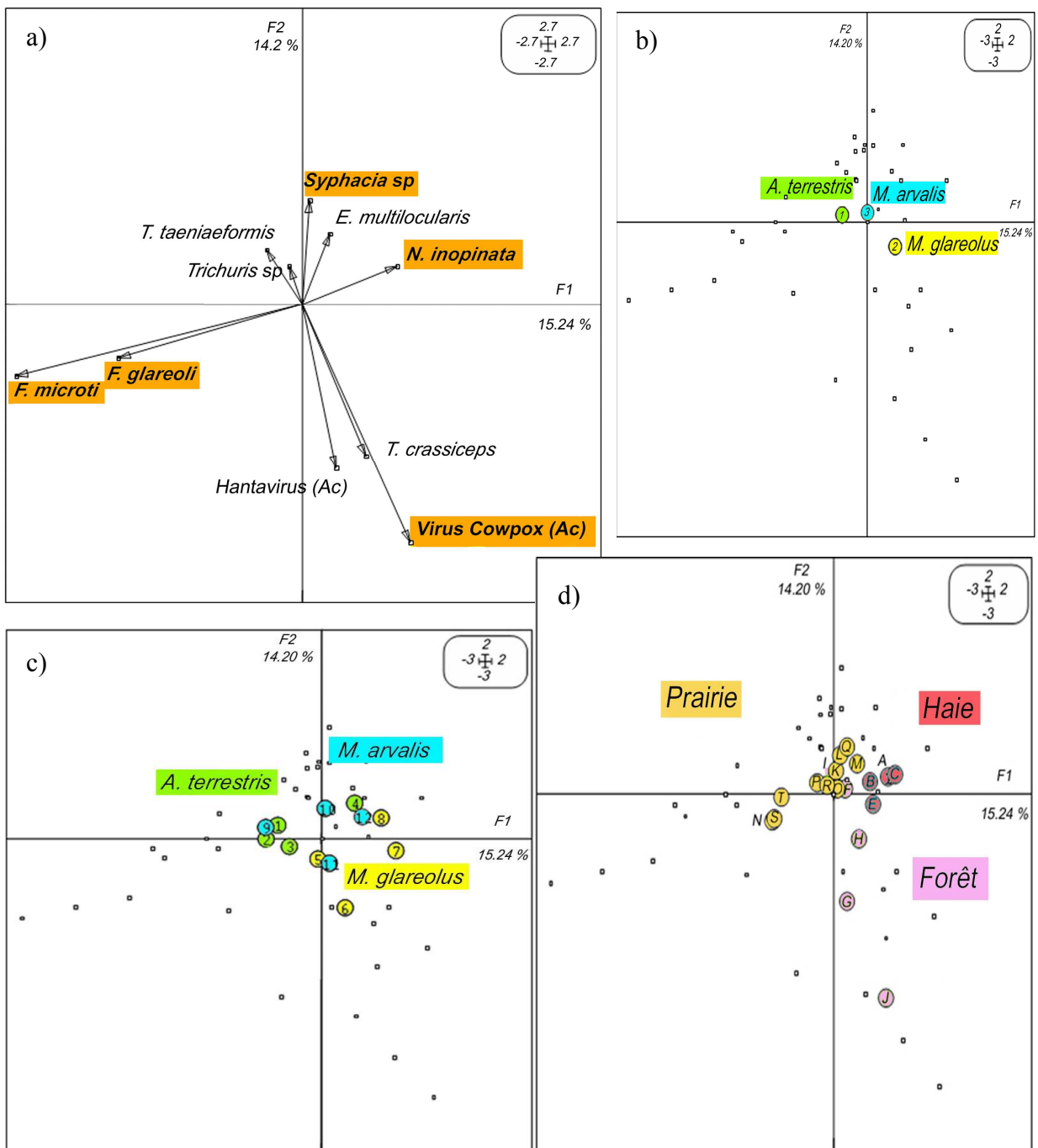
On retrouve également une variation temporelle de la communauté plus marquée chez les campagnols roussâtres (à toutes les dates) que chez les autres campagnols (Figure 7c). Si l'on considère les milieux de piégeage, on voit que la communauté de parasites n'est différente qu'en forêt et ceci est dû aux campagnols roussâtres, qui dans ce milieu présentent plus d'individus positifs aux hantavirus et au virus cowpox et moins d'acariens (résultats non montrés). On retrouve cette différence du milieu forestier lorsque l'on considère les lignes de capture. Il semble exister un **gradient forestier** : plus on s'enfonce dans la forêt (vers J) et plus on trouve de campagnols positifs aux **virus** et moins on en trouve infestés par les **acariens** (Fig. 7d). Les *Frenkelia* sp sont plus présents en prairie.

On peut donc conclure que les **différences de communautés parasitaires** observées chez les arvicolinés semblent plus **liées au paysage** qu'à l'espèce hôte proprement dite. Ces résultats seront rappelés en 4.4.1.2.

Figure 7 :

Analyses multivariées des données de présence des parasites (a) et de visualisation avec différents regroupements : espèce hôte (b), date et espèce (c) : printemps 2005 = 1, 5 et 9, été 2005 = 2, 6 et 10, automne 2005 = 3, 7 et 11 et automne 2006 = 4, 8 et 12 et lignes de piégeage (les lettres indiquent les lignes correspondantes, voir Fig.4).

Les variables sont projetées selon deux axes F1 et F2. F1 explique la plus grande partie de la variance, et F2 qui est orthogonal à F1, explique la plus grande partie de la variance restante. Pour chaque analyse, la variance expliquée pour chaque facteur est indiquée en pourcentage. Pour chaque paire d'axes, les variables localisées dans une même direction par rapport à l'origine peuvent être associées positivement alors que les variables localisées dans des directions opposées sont considérées comme antagonistes. Les variables localisées près de l'origine ne peuvent pas être interprétées. Les variables expliquant la plus grande partie de la variance totale sont indiquées en gras et en couleur sur la Figure a). Ac indique une détection d'anticorps.



3.2. Spécificité et transmission des parasites

Certaines espèces parasites à cycle direct les plus fréquentes ont été identifiées chez plusieurs espèces d'hôtes comme les hantavirus (*a priori* spécifiques), le virus Cowpox et le nématode *T. arvicolae*. Je me suis demandée si ces parasites se transmettaient réellement entre ces différents hôtes ou s'il existait une spécificité d'hôte. Un partage de ces parasites entre différentes espèces hôtes impliquerait des contacts assez fréquents pour permettre la transmission, ou tout du moins la fréquentation de mêmes lieux dans le cas de transmission par un environnement contaminé (œufs de nématodes, particules virales).

3.2.1. Spécificité des hantavirus

En 2005, l'année durant laquelle les captures d'animaux séropositifs ont été les plus nombreuses, j'ai recherché la présence des antigènes d'hantavirus en plus de la détection d'anticorps habituelle. Parmi les échantillons de campagnols séropositifs testés, quatre campagnols roussâtres (sur huit testés) et deux campagnols des champs (sur neuf testés), présentaient des antigènes d'hantavirus (**voir IV**). L'ARN viral (fragments S et M) contenu dans ces six échantillons a ensuite été amplifié par RT-PCR puis séquencé. Les séquences ainsi obtenues ont permis d'identifier les virus et de les replacer dans la phylogénie déjà existante. Ce travail (**IV**) a été fait en collaboration avec l'institut Haartman d'Helsinki (Finlande). Pour la première fois, il est prouvé avec séquences génétiques à l'appui que **TULV et PUUV circulent en France** respectivement sur les campagnols des champs et roussâtres. L'analyse phylogénétique révèle que le PUUV détecté en France se situe au milieu de la lignée centre Européenne, alors que TULV forme une nouvelle lignée bien distincte (**voir IV** pour les détails). Ces deux hantavirus ont donc bien été trouvés chez leurs **hôtes spécifiques**.

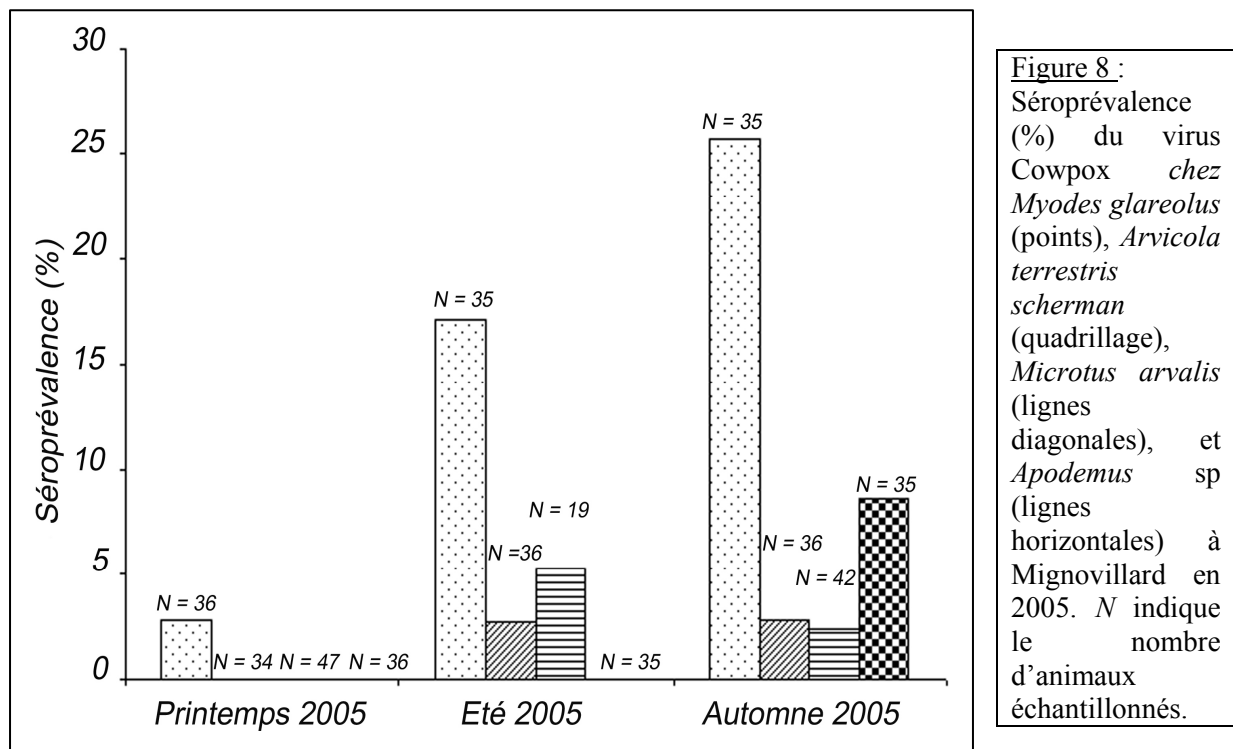
Chez les campagnols terrestres séropositifs aux hantavirus du canton de Nozeroy, aucun ARN viral n'a pu être détecté (**VIII**). Il peut donc s'agir soit d'un hantavirus encore inconnu spécifique au campagnol terrestre, soit d'un **passage (« spill over ») d'hantavirus** d'un rongeur sympatrique (campagnol roussâtre ou des champs) sur le campagnol terrestre. Dans le cas d'un « spill over », la transmission de PUUV semble plus probable car des expérimentations ont montré que TULV n'était pas capable d'infecter d'autres espèces que le campagnol des champs alors que plusieurs espèces de muridés semblent pouvoir être infectées par PUUV [111]. Néanmoins, ces hôtes secondaires n'excrètent pas de virus et ne peuvent donc pas infecter d'autres animaux ou les humains [111].

3.2.2. Indices de transmission du virus Cowpox au sein de la communauté de rongeurs

Récemment, il a été montré que le virus Cowpox pouvait très facilement se transmettre d'une espèce d'hôte à une autre [130]. Au Royaume Uni, on le trouve couramment chez le campagnol terrestre et le mulot sylvestre [34] et la question d'une éventuelle transmission de l'un à l'autre s'est très vite posée. Chantrey et al. [34] ont tout d'abord proposé le campagnol roussâtre comme réservoir du virus pour les mulots sylvestres avant qu'un modèle mathématique favorise l'hypothèse de deux systèmes hôtes-parasites indépendants avec peut être même des modes de transmission différents [31]. J'ai trouvé des anticorps contre ce virus dans toutes les espèces suivies (**voir 4.1.1.1.**). Le suivi temporel des séroprévalences en 2005

suggère des **indices de transmission du virus Cowpox au sein de la communauté de rongeurs (X)**. Au printemps 2005, seuls les campagnols roussâtres étaient séropositifs (2,77 %), avec une séroprévalence qui a augmenté jusqu'à 25,71 % en automne. En été, des cas de séropositifs sont apparus chez les campagnols des champs (2,71 %) et les mulots. (5,26 %) mais seuls les mulots sylvestres étaient positifs ($1/4 = 25\%$). Finalement, en automne, toutes les espèces présentaient des individus séropositifs avec des séroprévalences entre 2,38 et 25,71 % selon l'espèce. On peut noter que seuls les mulots à collier étaient séropositifs parmi les mulots en automne ($1/3 = 3,33\%$). Ces résultats sont illustrés dans la Figure 8 tirée du manuscrit X.

Ce travail montre l'expansion du virus au sein de la communauté de rongeurs dans l'espace et dans le temps (sur les différentes lignes de piégeage). Les résultats suggèrent le campagnol roussâtre comme étant l'espèce la plus susceptible et/ou le réservoir du virus pour les autres espèces. Ceci avait déjà été mis en évidence par l'AFC sur la communauté de parasite et d'hôtes (paragraphe 3.1.2, Figure 7). Il importe désormais de confirmer la détection du virus dans mes échantillons, par une méthode moléculaire (amplification, séquençage voir Chantrey et al. [34]). La comparaison de séquences issues des différentes espèces hôtes devrait montrer s'il s'agit de la circulation d'un seul et même virus ou de lignées différentes.



3.2.3. Transmission de *Trichuris* sp au sein de la communauté de rongeurs

Comme suggéré par Feliu et al. [62], les arvicolinés sont porteurs du nématode *T. arvicolae* et les murinés de *T. muris*. Ceci a été vérifié par la comparaison de séquences d'ADN ribosomal 3' ITS1-5,8S-ITS2 5' et une analyse phylogénétique (XIII, et Figure 1 de XIII). Aucun *T. arvicolae* n'est détecté chez des murinés et réciproquement pour *T. muris*. Cette spécificité est également confirmée par les données microsatellites qui séparent les *T. muris* et les *T. arvicolae* en deux groupes séparés (Figure 2 XIII).

Je me suis ensuite intéressée plus spécifiquement à la structuration de la population de *T. arvicolae* au sein des arvicolinés par une approche de génétique des populations (utilisation de marqueurs microsatellites). Un suivi temporel de *Trichuris* sp de la communauté de rongeurs de Mignovillard a été analysé pour savoir si ces nématodes se transmettaient librement au sein des arvicolinés d'une part pour *T. arvicolae* et d'autre part pour *T. muris*. Nos résultats montrent une **absence de structure dépendant de l'espèce hôte** (Figure 9 et **XIII**) suggérant une transmission libre de chacun des ces nématodes chez les arvicolinés d'une part et chez les murinés d'autre part. Ceci est confirmé par la présence de 80 **clones** (individus génétiquement similaires pour les loci recherchés) divisés en 14 groupes de un à 20 individus, échantillonnés dans des espèces hôtes différentes à des dates différentes (**XIII**). Considérant les fréquences alléliques observées, on s'attend à trouver 0,12 individus similaires génétiquement, soit bien moins que ce qui est observé réellement ($P < 0.001$, voir **XIII**). Ceci suggère un système de reproduction non panmictique pour *T. arvicolae* (reproduction entre apparentés (« inbreeding »)) ou l'intervention d'une clonalité partielle dans le système de reproduction. **Aucune structure temporelle** n'a pu être démontrée non plus, suggérant un **flux de gènes important** chez le parasite (**XIII**). Cette absence de structure temporelle suggère également une absence de dérive génétique qui pourrait être expliquée par la présence d'une banque d'œufs de nématodes dans le sol. En effet, au laboratoire, les œufs de *T. arvicolae* peuvent résister jusqu'à un an à 4°C s'ils sont placés en conditions humides (observations personnelles), il est donc fort probable qu'ils puissent survivre au moins trois mois dans la nature (**V**). Une absence de structure temporelle a également été rapportée pour *Ostertagia ostertagi* parasite du bétail aux Etats Unis [44] ou pour *Ascaris suum* chez les porcs au Danemark [144]. La dispersion des parasites dépend généralement de la dispersion de leurs hôtes [43]. Une étude spatiale est désormais nécessaire afin de mettre en évidence l'influence de la structuration des populations d'hôtes sur celle des parasites.

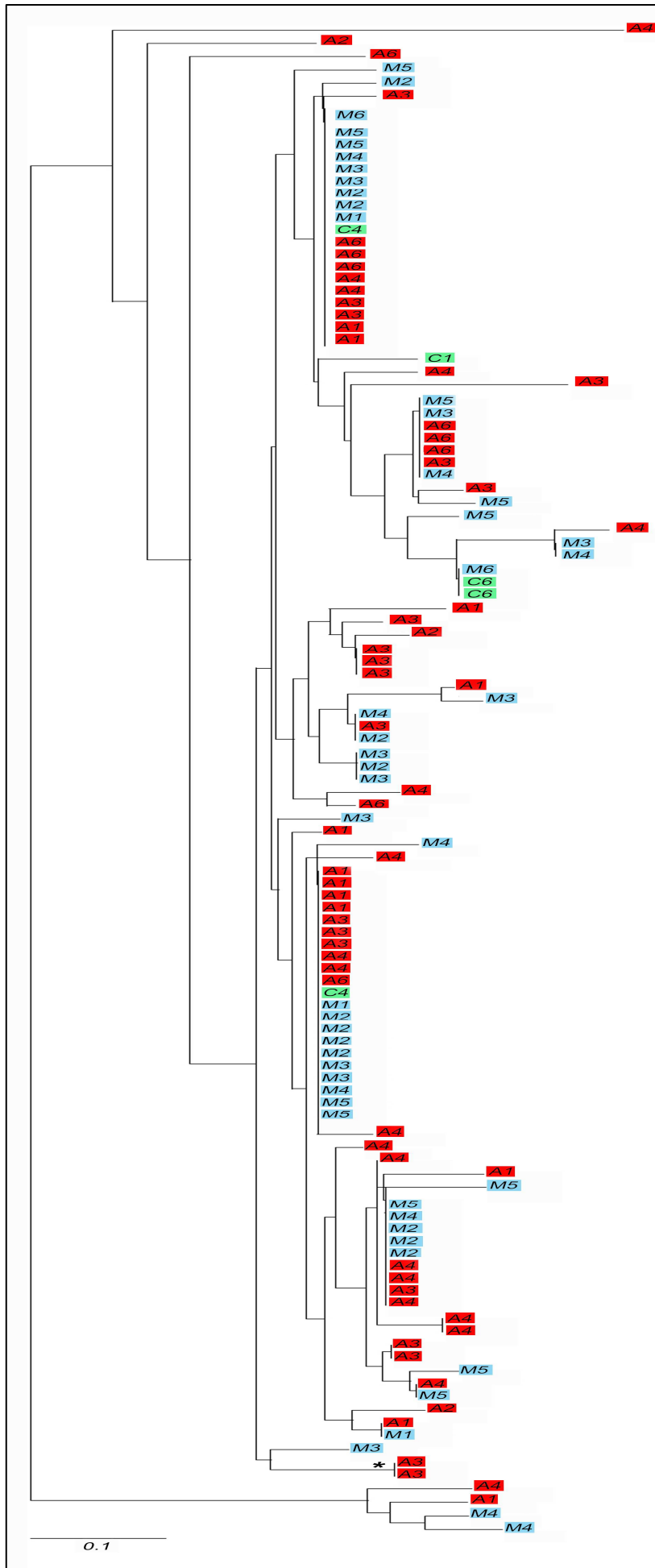


Figure 9 :

Arbre phylogénétique construit par Neighbor Joining avec la distance minimum de Nei [143] sur les données individuelles de *Trichuris arvicolae* (marqueurs microsatellites) avec une couleur par espèce hôte. Seules les valeurs de bootstrap supérieures à 80 sont indiquées par * (2000 bootstraps réalisés). Les codes réfèrent à l'espèce hôte : A = *Arvicola terrestris scherman*, M = *Microtus arvalis*, C = *Myodes glareolus*, F = *Apodemus flavicollis* and S = *Apodemus sylvaticus* et à la date d'échantillonnage : 1 = Automne 2004, 2 = printemps 2005, 3 = été 2005, 4 = automne 2005, 5 = printemps 2006 et 6 = automne 2006.

3.2.4. Rôle de la dispersion de l'hôte dans la transmission des parasites et patrons d'adaptation locale

Nous venons de voir que la capacité de dispersion des parasites est généralement très fortement reliée à celles de leurs hôtes [16, 43, 133, 142]. La dispersion (phénomène se déroulant après le départ du nid des juvéniles) mais aussi la mobilité (déplacement habituel) des hôtes sont donc aussi en grande partie responsable de la distribution spatiale des parasites. J'ai testé cette hypothèse à l'aide de deux systèmes rongeur-virus et de deux systèmes rongeur-helminthe.

Dans le manuscrit **IX**, je montre un rôle important de la dispersion et de la mobilité des rongeurs dans la transmission des hantavirus pour deux systèmes différents : PUUV-campagnol roussâtre et TULV-campagnol des champs. Plusieurs arguments soutiennent cette mise en évidence.

Tout d'abord, concernant les hantavirus, il y a souvent **plus de mâles séropositifs** que de femelles durant la saison de reproduction [12, 108, 163]. Or, les mâles sont plus mobiles et dispersent plus que les femelles, même si des différences immunitaires entre sexes peuvent aussi expliquer ce patron observé dans de nombreux systèmes hôte-parasite [12, 109, 110, 163]. Un deuxième argument en faveur de l'importance de la mobilité ou de la dispersion de l'hôte vient de **l'absence de stabilité temporelle de la localisation des cas positifs** comme si les nouveaux cas apparaissaient au hasard. Enfin, les **cas séropositifs les plus nombreux sont observés chez les campagnols les plus âgés**. Les jeunes campagnols immatures n'ont probablement pas encore dispersé quand les territoires occupés par les plus âgés sont sans cesse visités par des disperseurs. De plus, les individus les plus âgés sont aussi ceux qui présentent un temps d'exposition au virus le plus long du fait de leur âge. Et, il a été montré que les mâles installés pouvaient souffrir d'une immuno suppression due à des niveaux élevés d'hormones sexuelles et de corticostérone (hormone du stress) associées à la reproduction et à la défense des territoires [145].

Enfin, par des analyses génétiques, j'ai recherché d'éventuels **immigrants séropositifs** (individus venant d'une autre population) qui auraient pu avoir un rôle dans l'épidémie en apportant le virus. Les campagnols peuvent disperser à longue distance : 600 m en quelques jours pour le campagnol roussâtre [5] et 400 m pour le campagnol des champs [22, 171]. Aucun immigrant positif n'a été détecté certainement à cause de notre échelle de piégeage (4 km²) trop petite par rapport à la taille réelle de la population suivie (voir **IX**). Une méthode de transects couplée au calcul du seuil d'homogénéité génétique par autocorrélation spatiale (voir **III** pour la méthode qui pourrait être utilisée) pourrait permettre de calculer l'échelle spatiale à partir de laquelle on augmente les chances de détecter les immigrants.

Un autre système, campagnol terrestre-*T. taeniaeformis*, semble fournir également des indices soutenant un rôle de la dispersion dans la distribution du parasite (**I**). Les **fortes prévalences du printemps 2003** peuvent être dues à la dispersion des campagnols qui se déroule plutôt en automne [162]. Durant cette période, les campagnols augmentent leur risque d'infestation en visitant de nombreux territoires pour ceux qui se dispersent, ou suite à la visite de leur territoire par des disperseurs pour ceux qui sont installés. On note également un **effet de l'âge** pour ce système hôte parasite avec les cas d'infestation les plus nombreux, observés chez les individus les plus âgés (Figure 2 **I**). Ce même effet de l'âge (estimé par le poids des cristallins) est souvent observé, et est aussi noté chez un autre parasite hétéroxène auquel je m'intéresse : *Frenkelia glareoli* (Figure 10). Cette analyse n'a pu être réalisée que

chez le campagnol terrestre (N = 126) en raison du faible nombre de cas positifs chez les autres espèces. Le modèle linéaire généralisé utilisé pour cette analyse (voir I pour la méthode) montre un effet significatif de l'âge (déviante du modèle = 17,41, $P < -1$) mais pas du sexe, de la saison ou de l'abondance de campagnols terrestres. Cet effet de l'âge ressortait déjà très clairement dans l'étude de Fichet-Calvet et al. [65].

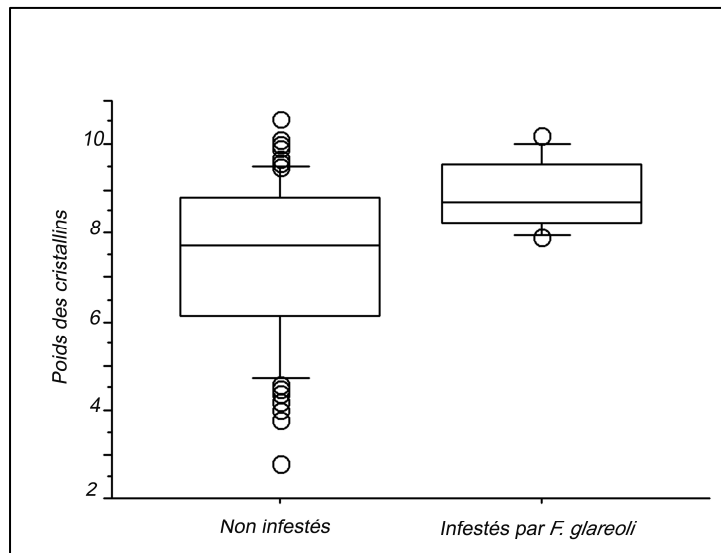


Figure 10 :

Effet du poids de cristallins en mg (estimation de l'âge) des campagnols terrestres sur l'infestation par le parasite hétéroxène *Frenkelia glareoli*. Onze campagnols sur 126 étaient infestés. La ligne au milieu des boîtes représente la médiane des données, les lignes hautes et basses respectivement les percentiles 75 et 25. Les cercles représentent les observations au-dessus ou au-dessous du dixième percentile.

Enfin, j'ai étudié plus directement un dernier système, campagnol terrestre-*T. arvicolae*, pour rechercher le rôle de la dispersion de l'hôte dans la transmission du parasite. Ce travail est publié sous forme du manuscrit III avec des données obtenues dans 13 populations du canton de Nozeroy en automne 2003 (voir emplacement sur la Figure 1 de III).

Dans cet article, **aucun lien n'est trouvé entre la dispersion de l'hôte et la distribution spatiale du nématode** (prévalences variant de 0 à 68 %). Pourtant, des analyses de génétique des populations montrent que les populations de campagnols étudiées sont significativement différenciées, et que les **jeunes campagnols** montrent des taux de **dispersion plus élevés** que les plus âgés. Le fait que ces jeunes individus soient aussi **plus fréquemment infestés** suggère un rôle important de la dispersion dans la distribution du nématode. Mais, d'autres facteurs agissent sur la transmission et peuvent rendre l'influence de la dispersion plus difficile à détecter. Tout d'abord un mécanisme d'**adaptation locale** du nématode au campagnol terrestre empêcherait le nématode de se transmettre efficacement dans une autre population d'hôtes (voir Boîte 4). Ce patron est d'ailleurs souvent observé dans les interactions hôtes-parasites [105]. Les modèles théoriques montrent que les taux de dispersion de l'hôte doivent pour cela être plus faibles que ceux du parasite [69]. Il semble qu'un **flux de gène important existe chez *T. arvicolae*** puisque ni structuration temporelle ou spatiale, ni isolement par la distance n'ont été détectés dans le Jura, et des nématodes provenant de sites différents ont été trouvés similaires génétiquement sur les 12 loci étudiés à part la population 17 qui semble se différencier des autres (voir 4.2.3, Figure 11, XIII et XIV). La dispersion des campagnols terrestres est influencée par le niveau d'abondance ; la dispersion étant plus importante en phase de croissance ou de pullulation pouvant mener jusqu'à l'homogénéisation des populations [14]. Ceci pourrait aussi amener à l'homogénéisation des populations de nématodes. Les populations de campagnols échantillonnées en XIII ou XIV étaient en déclin ou en faible densité et devaient donc être bien différenciées génétiquement car les individus devaient faiblement disperser. Le mécanisme d'adaptation locale du parasite est donc probable. D'autant qu'un deuxième phénomène peut intervenir : l'intervention de la

dispersion par d'autres espèces hôtes (comme le campagnol roussâtre ou des champs, voir 4.2.3 et XIII) qui peut augmenter les chances de mise en place d'une adaptation locale en facilitant la dispersion du parasite dans l'espace et à travers des habitats différents.

3.2.5. Rôle du comportement social des hôtes dans la transmission

Dans le paragraphe précédent relatant le manuscrit **IX**, je suggère un rôle important de la dispersion des campagnols dans la transmission des hantavirus. Les jeunes nés de femelles infectés sont protégés par les anticorps maternels jusque l'âge de deux à trois mois [12, 103]. Les jeunes dispersant généralement avant cet âge [93], la transmission de mère à descendants est peu probable et n'a d'ailleurs jamais été démontrée [20, 54]. Toutefois, en période de forte densité, un retard de maturation sexuelle et par conséquent de la dispersion peut intervenir chez le campagnol roussâtre [27, 156, 185]. Dans ce cas, les campagnols restent dans leur site natal jusqu'au prochain printemps et peuvent donc s'infecter à partir de leur mère.

La transmission des hantavirus est donc horizontale [184], directe (comportements agonistiques) et/ou indirecte (aérosols, environnement contaminé par de la salive, urine ou fèces) [60]. Un trait de comportement particulier à ces rongeurs pourrait influencer la transmission du virus : la tendance au regroupement familial. Des systèmes sociaux complexes existent dans les terriers et colonies (voir la revue de \Boonstra, 1987 #3668}. Dans les régions tempérées, les campagnols roussâtres tendent à se regrouper durant l'hiver pour des raisons thermodynamiques [27]. Les campagnols des champs femelles sont quant à elles, connues pour ériger des lignées maternelles au sein des colonies, notamment lors des fortes densités [21, 22]. Afin de tester cette hypothèse d'une transmission privilégiée au sein de groupes familiaux, l'apparement a été estimé à l'aide d'analyses génétiques sur marqueurs microsatellites et comparé entre animaux de statuts séropositifs et négatifs. Je décris ce travail dans le manuscrit **IX**. Ce comportement associé au retard de maturation en cas de fortes densités peuvent augmenter les contacts dans les terriers et favoriser la transmission du virus entre les animaux apparentés.

Dans la publication **IX**, je montre que les **campagnols infectés par un hantavirus sont plus apparentés entre eux** que les non infectés. Et ceci a été montré aussi bien avec le campagnol roussâtre et PUUV que chez le campagnol des champs et TULV (voir **IX** pour les détails). C'est la première fois à ma connaissance que ce type de patron est montré chez les hantavirus. Une telle relation avait déjà été recherchée chez le campagnol de Sundevall [95] sans succès avec un très petit jeu de données (seulement trois positifs). Plusieurs comportements peuvent occasionner une transmission plus importante des hantavirus entre animaux apparentés. Dans notre cas, le plus simple concernerait une cohorte née d'une mère infectée, et qui **retarderait sa maturité et sa dispersion** à cause des fortes densités observées en 2005 pour le campagnol roussâtre. Cette cohorte pourrait alors s'infecter *via* sa mère sur son site natal. Ensuite, une cohorte issue d'une mère non infectée n'est donc pas protégée contre le virus et peut donc s'infecter durant la période précédant la dispersion si **le territoire est visité par des campagnols infectés** [21, 22]. Enfin, les individus apparentés peuvent s'infecter après la période de dispersion lors des **regroupements familiaux hivernaux** [21, 22, 27]. On ne peut pourtant pas écarter une toute autre hypothèse selon laquelle certains individus seraient plus susceptibles au virus pour des **raisons génétiques**. Ce point est d'ailleurs soutenu par d'autres résultats (**VII**) montrant une association entre des haplotypes d'un gène de l'**immunité** (DQA, gène du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2) et la susceptibilité à l'infection à PUUV chez le campagnol roussâtre. D'autres efforts seront donc nécessaires afin de différencier les effets de la génétique et du comportement dans la transmission des hantavirus. On pourrait commencer par tester si les individus possédant l'allèle de susceptibilité à l'infection à PUUV sont également plus apparentés entre eux qu'avec les autres individus par la même méthode qu'utilisée en **IX**.

3.3. Impact des parasites sur leurs hôtes, conséquences pour la régulation des populations de rongeurs

3.3.1. Impact des parasites sur la reproduction des hôtes

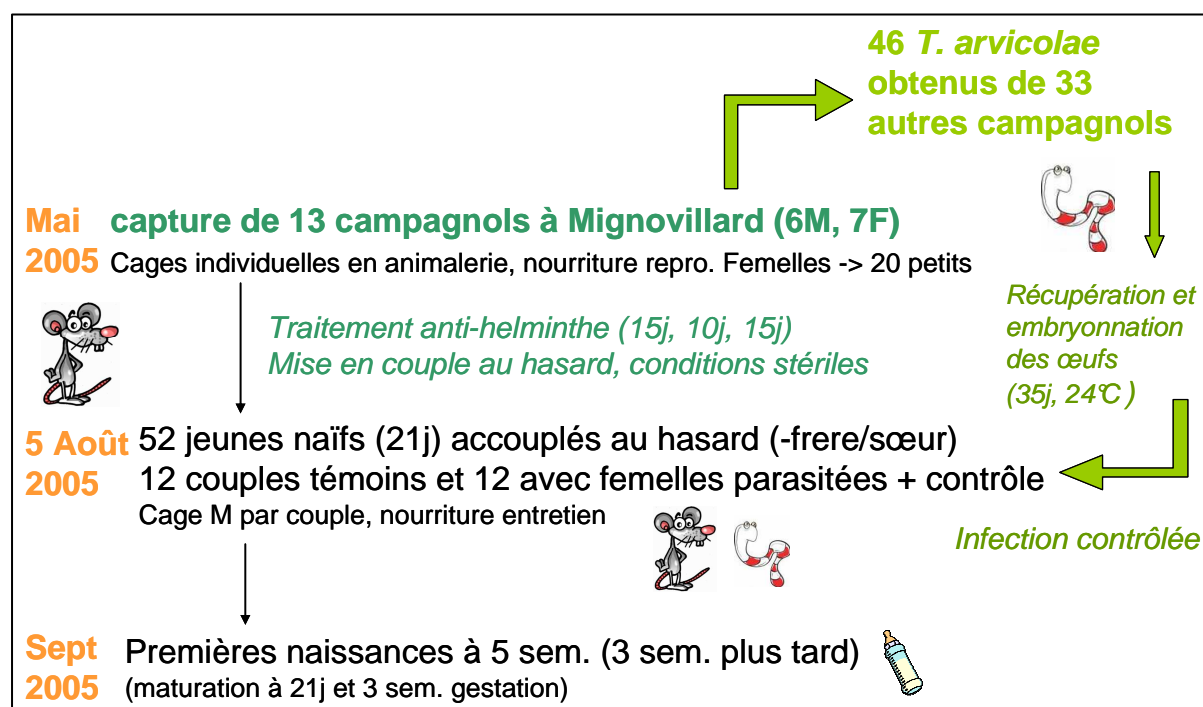
En ce qui concerne le potentiel de régulation des populations d'hôtes, j'ai montré en introduction (paragraphe 2.3.3) que les macroparasites étaient des candidats privilégiés. J'ai choisi de m'intéresser plus particulièrement à deux helminthes afin de tester leur éventuel impact sur l'hôte en utilisant deux approches différentes : sur le terrain et en animalerie.

Tout d'abord, j'ai testé l'effet du cestode *T. taeniaeformis* sur l'**activité sexuelle** (active = en gestation ou lactation / non active) et la **taille de portée** (nombre d'embryons) de respectivement 831 et 329 campagnols terrestres femelles à partir des **données de terrain** obtenues dans le canton de Nozeroy. Les analyses et résultats sont détaillés dans la publication **I**. **Aucun effet significatif** du statut parasitaire (infesté ou non) n'est détecté sur ces deux variables. Pourtant Lin et al. [123] avaient montré une baisse de la fertilité, du succès reproducteur et du nombre de petits nés à terme chez des rats infestés par le même cestode. De telles mesures de traits d'histoire de vie chez le campagnol terrestre nécessiteraient des expérimentations en animalerie.

Je me suis ensuite intéressée à *T. arvicolae*. Ce nématode étant monoxène, il a été possible d'obtenir des œufs infectieux en laboratoire. J'ai obtenu ces œufs à partir de femelles nématodes gravides parasitant des campagnols des champs piégés à Mignovillard. Ce travail est décrit dans la publication **VI**. Des campagnols des champs ont été piégés à Mignovillard, déparasités puis élevés en animalerie dans des conditions stériles (litière, nourriture). Les petits nés de ces couples ont été placés à leur tour en couples lors du sevrage et séparés en deux groupes : l'un pour lequel les femelles étaient infestées expérimentalement par des œufs de *T. arvicolae* et l'autre témoin. Ces animaux étaient naïfs pour ce nématode puisque nés de parents déparasités et élevés en conditions stériles (voir Figure 12 pour le protocole). Mes résultats montrent que le **poids de naissance individuel des petits de mères parasitées est significativement plus faible** ($2,11\text{g} \pm 0,01$) que chez les témoins ($2,20\text{g} \pm 0,01$) lorsque l'on prend en compte la taille de la portée. Cette différence n'est plus significative pour le **poids au sevrage**. Cependant cet effet sur la fécondité peut avoir des conséquences dans la nature sachant que les poids de naissance et de sevrage sont liés à la survie des jeunes et influencent surtout la maturation sexuelle et la reproduction des femelles [113, 129, 189]. Cet effet de *T. arvicolae* sur la reproduction du campagnol des champs pourrait être du à la réponse immunitaire développée contre le parasite, qui diminuerait l'énergie disponible pour la reproduction [67, 91, 139]. La diminution d'énergie allouée à la reproduction pourrait aussi être induite directement par le parasite : la sélection naturelle aurait avantage les parasites inhibant la reproduction car elle favorise la survie de son hôte et donc sa propre survie [67, 83, 91, 139]. Une meilleure connaissance du coût énergétique du parasitisme et des compromis induits par *T. arvicolae* entre reproduction, immunité et survie permettrait de mieux faire la part de ces deux hypothèses.

Figure 12 :

Protocole d'expérimentation utilisé pour tester l'impact de *Trichuris arvicolae* sur la reproduction des campagnols des champs par infestation contrôlée (M = mâle, F = femelle).



Alors que *T. muris* affectait significativement le temps écoulé avant la première portée, la taille et la survie de cette portée ou le poids de naissance chez la souris [155], *T. arvicolae* n'a pas montré d'impact significatif sur mes autres mesures (**temps écoulé avant la première portée, taille et survie de la portée**). Ce résultat n'est pas dissimulé par une plus grande entrée d'énergie puisque je n'ai observé aucune différence de consommation d'eau et de nourriture entre les deux groupes. Par contre, des différences d'assimilation des nutriments, de comportement et/ou d'investissement dans l'immunité pourraient engendrer des dépenses énergétiques différentes. Magnanou et al. [127] ont d'ailleurs montré récemment que des rats infestés par des douves *Fasciola hepatica* présentaient des besoins énergétiques plus grands (métabolisme basal) et évoquaient un compromis avec l'immunité. Brièvement, même si l'entrée d'énergie est la même chez des individus parasités et non parasités, les femelles parasitées investissent certainement plus dans l'immunité et donc moins dans la reproduction, mais l'effet final peut ne pas être visible en animalerie si ces femelles en retour ont une activité inférieure (plus de repos). L'effet final pourrait être plus facilement mis en évidence en condition de ressources trophiques limitantes, cas exceptionnel dans la nature à part en fin de pullulation peut être. La maîtrise de notre modèle expérimental *T. arvicolae*-campagnol des champs nous permettrait désormais de tester ces hypothèses par des études du comportement et des mesures du métabolisme. L'investissement dans l'immunité pourrait être mesuré par l'intensité de la réponse Th2 (mise en jeu des cellules T helper de type 2 engendrant une réponse à médiation humorale en opposition à Th1, à médiation cellulaire) [114]. Cette réponse Th2 est caractérisée par la présence majoritaire d'interleukines (IL)-4, IL-5, IL-9 et IL-10 engendrant dans le serum des niveaux importants d'IgE et IgG1 [114]. Cette réponse Th2 est dominante dans le cas d'infestations par des nématodes gastro-intestinaux et est très sensible aux déficits nutritionnels [114]. Des conditions trophiques limitantes pourraient donc empêcher la bonne mise en place de cette voie immunitaire de défense contre les nématodes.

3.3.2. Conséquences des parasites sur la dynamique des populations d'hôtes

Un tel effet de *T. arvicolae* (décrit ci-dessus) sur la fécondité laisse présager des perspectives intéressantes en terme de régulation des dynamiques hôtes et même en terme de rôle dans les cycles. Dans la nature, les prévalences de *T. arvicolae* peuvent atteindre plus de 40 % chez le campagnol des champs (Tableau 2). De tels niveaux de prévalence peuvent induire une forte régulation même si l'impact négatif du parasite est faible [1-3]. Afin de tester l'effet de *T. arvicolae* sur ses populations d'hôtes (campagnol des champs, terrestre et roussâtres), une expérimentation en plein champ pourrait être envisagée. Celle-ci consisterait à utiliser un traitement anti-helminthe de la même façon que Hudson et al. [89, 90] chez le lagopède d'Ecosse et vérifier que les populations traitées atteignent des densités plus élevées que les populations témoins.

Ce type d'expérience étant très coûteux et compliqué à mettre en oeuvre, j'ai préféré développer un modèle mathématique (voir II pour les avantages de cette méthode) simulant des populations de rongeurs avec et sans parasites (V).

J'ai développé trois modèles mathématiques à équations différentielles incluant l'immunité de l'hôte et l'existence d'un compromis entre immunité et survie de l'hôte (voir V pour les détails). Ces équations sont basées sur les travaux de May et Anderson [132] et Anderson et May [2] modélisant la dynamique de populations d'helminthes parasites et de leurs hôtes. En paramétrant ces modèles à partir des données de terrain, de laboratoire et de la littérature, je montre que ***T. arvicolae* est capable de réguler ses populations d'hôte mais pas de produire des cycles**. Cet effet régulateur est évident pour le campagnol terrestre avec une réduction de 50 % de la taille de la population, moins pour le campagnol des champs (réduction de 6 %) et encore moins pour le campagnol roussâtre (un peu plus de 1 %). Les données obtenues avec le modèle le plus complexe (immunité et compromis) permettent d'atteindre des valeurs parasitaires (abondance, prévalence) réalistes. Les différences de régulation obtenues pour chaque espèce de campagnol s'expliquent par des facteurs écologiques relatifs aux espèces hôtes comme la taille de la population (70 individus par ha maximum pour le campagnol roussâtre comparé à 1000 pour les campagnols trouvés en prairie lors de pullulation) ou l'intensité parasitaire moyenne qui varie de 1 à 1,94 nématodes par hôte en moyenne. Les différences d'intensité ou de prévalence observées selon les espèces hôtes sont en accord avec les résultats de l'AFC sur les données parasitaires de la communauté d'arvicolinés (paragraphe 3.1.2, Figure 7), à savoir que le campagnol roussâtre était l'espèce la moins infestée par des helminthes et au contraire la plus infectée par des virus. Dans ce paragraphe, je montrais aussi l'importance du paysage avec un gradient forestier pour les virus. Les différences d'intensité ou de prévalence observées peuvent donc être expliquées par le paysage, par des infections par des virus antagonistes, des comportements différents amenant à une plus ou moins grand infestation, à des effets pathogènes différents du parasite qui pourraient influencer plus ou moins la survie des hôtes ou encore la réponse immunitaire des hôtes qui seraient plus ou moins efficaces selon l'espèce hôte. Ces différentes hypothèses pourraient être testées en laboratoire par des expériences d'infestation contrôlée.

Enfin, ce travail suggère également l'importance de la prise en compte du fonctionnement en métapopulations pour éviter l'extinction du parasite. On pourrait même aller plus loin en prenant en compte le passage du parasite entre les trois espèces hôtes comme dans la réalité (voir 4.2.3 et XIII). J'ai découvert la libre circulation de *T. arvicolae* au sein des arvicolinés après la publication de V, et ce nouvel élément pourrait totalement changer les résultats du

modèle. Il est difficile de prévoir ce que l'on attend comme changement concernant l'effet régulateur tant les paramètres nécessaires nous sont inconnus (compétition inter-espèce hôte, pathogénicité du parasite selon l'hôte).

3.4. Facteurs de risque d'infection pour les rongeurs, conséquences pour l'homme

En s'appuyant sur les deux précédentes parties de cette thèse traitant de la transmission et de l'impact des parasites sur la dynamique de leurs hôtes, je dispose de bonnes bases afin d'évaluer les risques d'infections pour les réservoirs. Pour certains parasites, le seul fait d'avoir démontré la présence d'un nouveau réservoir (CPXV, LCMV, hantavirus, lucilie) apporte de nouvelles perspectives et des informations quant aux futurs points de recherches à prospecter. Toutefois, quel que soit le parasite, l'environnement extérieur est important pour sa dynamique, et donc pour la compréhension des risques. Dans cette dernière partie, nous commencerons par nous intéresser aux facteurs extérieurs de risques d'infection pour les rongeurs : la densité, la phase du cycle démographique des hôtes et le paysage. Nous verrons ensuite l'importance de l'environnement immédiat du parasite c'est-à-dire le milieu interne de l'hôte avec le système immunitaire et les autres parasites présents. Enfin, ces différents aspects abordés me permettront de mieux évaluer l'échelle spatiale à laquelle nous devons travailler afin de comprendre les risques zoonotiques pour l'Homme.

3.4.1. L'environnement extérieur à l'hôte

3.4.1.1. Lien entre densité et phase du cycle de l'hôte et les données parasitaires

Je traite cette question du lien entre densité (à différentes échelles), phase du cycle et les données parasitaires avec le macroparasite *T. taeniaeformis* chez le campagnol terrestre (**I**). Les prévalences de ce parasite ont été notées en automne 2003 dans 13 populations réparties dans le canton de Nozeroy. Ces populations étaient toutes à des phases démographiques du cycle et à des densités différentes. Cette variabilité dans les phases du cycle pour un échantillonnage à un temps t est possible grâce à la diffusion des pullulations sous forme de vagues sur plus de 2500 km² [72]. Dans la publication **I**, je recherche l'échelle à laquelle il est possible de détecter un lien entre densité (locale, < 0,1 km² ou communale, > 10 km²) ou phase du cycle de l'hôte intermédiaire (le campagnol terrestre) et prévalence de *T. taeniaeformis*. Pour ce parasite hétéroxène, je suppose que l'échelle locale correspond à celle de la population de rongeurs, hôtes intermédiaires alors que l'échelle communale représente plutôt celle utilisée par le chat (domestique ou sauvage), hôte définitif du cestode. Par des modèles linéaires généralisés, je montre statistiquement que l'**échelle locale de densité** est celle qui influence le plus les prévalences du cestode avec des prévalences supérieures lors des faibles densités (voir **I**). C'est donc à cette échelle qu'il faut travailler pour comprendre l'épidémiologie de *T. taeniaeformis* chez le campagnol terrestre. L'échelle communale peut aussi expliquer la variabilité de prévalences observée, mais dans une moindre mesure (modèle sélectionné moins explicatif). Une imprécision de la mesure de densité à cette plus grande échelle et / ou une influence locale plus importante des facteurs intrinsèques des populations de campagnols sur les densités pourrait expliquer ces résultats.

J'ai observé des **prévalences supérieures lors des faibles densités** probablement parce que les œufs de cestode étaient plus nombreux, les contacts plus importants avec l'hôte et / ou les hôtes plus susceptibles (voir Fig 4 de **I**). Trois explications non exclusives peuvent être

proposées. i) un nombre de chats infestés plus grand (suite à la pullulation précédente). ii) des changements de comportement (pour la recherche de nourriture, exclusion compétitrice) lors des faibles densités qui augmentent les contacts avec les œufs. Ces changements peuvent être dus à la plus grande proportion d'individus âgés observée. Cette hypothèse rejoint celle de Boonstra [18] sur la sénescence. iii) La mauvaise condition physique connue des individus de populations suite au déclin peut les rendre plus susceptibles aux maladies [18, 145].

Contrairement à *T. taeniaeformis*, les prévalences du nématode monoxène *T. arvicolae* ne dépendent **pas de la densité** du campagnol terrestre mais bien de la **phase du cycle** (voir **III**). Les populations en **pullulation persistante sont caractérisées par des prévalences nulles** contrairement aux populations en croissance ou début de pullulation qui montrent des prévalences plus élevées (voir Fig 4 de **III**). Notons tout de même que seules deux populations étaient dans cette phase et qu'il serait bon de confirmer ce résultat par un suivi sur une année supplémentaire. De plus, la méthode de piégeage utilisée pour cette étude exclut la capture de juvéniles et ne pas trouver de nématodes ne veut donc pas nécessairement signifier qu'il n'y en a pas. Si l'infection avait été très forte localement, les campagnols se seraient infestés plus jeunes et auraient développé une immunité protectrice [81, 114]. Le piégeage de jeunes ou des test anticorps permettrait de vérifier si ces campagnols ont bel et bien déjà rencontré *T. arvicolae* ou pas. Des essais de recherche d'anticorps basés sur le protocole souris – *T. muris* ont été réalisés par l'équipe du Dr Jan Bradley (Université de Nottingham) mais ne n'ont pas pu être exploitables certainement à cause de la différence d'anticorps anti-*T. muris* et anti-*T. arvicolae*.

Si par contre, l'on considère que l'absence de *T. arvicolae* est valide, l'hypothèse de sénescence de Boonstra [18] offre un contexte théorique intéressant pour l'expliquer. L'inhibition sociale de maturation durant les pullulations causerait un changement dans la structure d'âge au profit des animaux les plus âgés amenant à la sénescence et au déclin. Les campagnols les plus âgés sont les moins infestés (**III**) et des changements de structure d'âge ont déjà été reportés dans des populations cycliques dont les campagnols terrestres de la même zone [33, 98, 180]. Finalement, l'**absence de relation entre prévalence et densité** de campagnols terrestres peut paraître surprenante. En effet, elle était attendue théoriquement [132] et avait déjà été observée avec *Taenia taeniaeformis* (voir précédemment et **I**). Ce résultat suggère donc que les densités plus fortes n'augmentent pas le taux de transmission de *T. arvicolae*. Ceci peut arriver si les territoires de campagnols ne se chevauchent pas même quand la densité augmente ou si une augmentation locale de l'investissement dans l'immunité se met en place. Cette dernière hypothèse est rejetée par les travaux de Charbonnel et al. [35] qui montrent que les populations en déclin ou en pullulation présentent un stress chronique (concentrations de corticostérone) ayant un impact négatif sur le poids du corps et la réponse immunitaire cellulaire. Enfin, l'absence de relation entre prévalence et densité chez le campagnol terrestre peut être expliquée par le fait que *T. arvicolae* infeste aussi d'autres espèces de campagnols sympatriques qui ne sont pas pris en compte ici dans l'estimation de la densité d'hôtes.

3.4.1.2. Lien entre paysage et parasitisme

Etant donné que chacune des espèces de rongeurs suivie vit préférentiellement dans un type d'habitat (voir introduction), nous nous attendons à ce que le paysage influence les mouvements individuels et donc les flux de gènes des hôtes et des parasites. Un tel effet du paysage se dégage pour *Frenkelia* sp qui sont trouvés plus fréquemment dans les rongeurs piégés en prairie (paragraphe 4.1.2 et Fig.6d). Ceci peut s'expliquer par la présence des rapaces hôtes définitifs dans ces milieux ouverts pour la chasse.

Un **effet significatif du paysage** a pu être démontré pour les virus (TULV et Cowpox) : les séroprévalences sont plus importantes en **milieu forestier** qu'en milieu ouvert (**IX et XI**). Une meilleure résistance de ces virus en milieu forestier, de part une humidité supérieure et une température et une luminosité plus faibles, semble l'explication la plus plausible. Des expérimentations ont prouvé que l'humidité était importante pour la survie de PUUV dans le milieu extérieur [102]. D'autres expériences sur les conditions de survie de ces virus sont bien sur nécessaires afin de valider ces hypothèses.

Pour un parasite précis, les données ainsi obtenues pour la présence et les facteurs environnementaux associés peuvent être compilées pour déterminer les variables importantes et calculer une **carte de risque** c'est-à-dire une carte présentant les probabilités de présence du parasite dans une zone donnée. Durant ma thèse, j'ai recueilli des données de cas de FHSR auprès de l'Institut de Veille Sanitaire (IVS) dans le cadre d'un travail commun pour EDEN. Ces données ont été ajoutées aux données d'autres pays afin que Simon Neerinckx (équipe de Herwig Leirs, Anvers, Belgique) puisse créer une telle carte pour les cas de FHSR (Fig. 13). Cette carte combine des facteurs climatiques, environnementaux et les activités humaines. Utiliser les cas humains plutôt que les cas observés chez le réservoir permet de prendre en compte l'exposition humaine puisque une infection chez les humains résulte de la présence de du réservoir, du virus mais aussi de l'exposition. Linard et ses collaborateurs, qui ont réalisé la base de cette carte pour la Belgique, montrent que le risque d'infection par PUUV est plus important dans les **zones forestières rémanentes** dans lesquelles le niveau d'urbanisation est bas et la croissance de la population faible [124].

Nos données obtenues en France confirment l'importance de la profondeur de la forêt dans l'infection par les hantavirus (gradient forestier, paragraphe 4.1.2) et pourraient servir de répliquât pour permettre de valider ce modèle en ce qui concerne les facteurs écologiques mis en jeu.

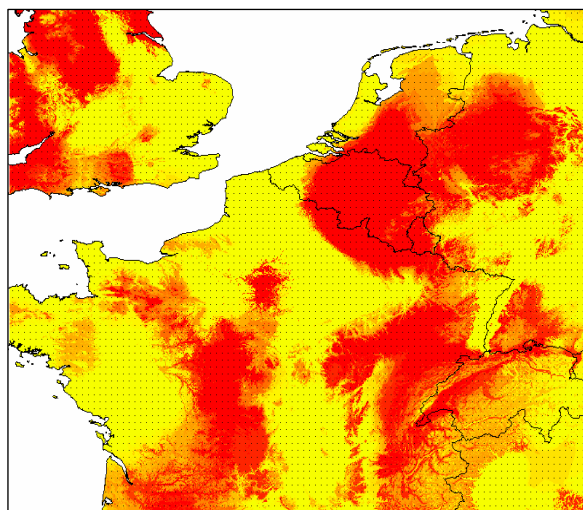


Figure 13 : Carte préliminaire de présence potentielle du virus Puumala en Europe de l'Ouest basée sur la liste des points d'occurrence pour la période de 1994 à 2004 et avec les variables environnementales et bioclimatiques. Les variables environnementales sont la température moyenne annuelle, les précipitations moyennes, le couvert forestier. Les variables bioclimatiques sont les précipitations durant le mois le plus humide, durant le mois le plus sec, durant le quart le plus humide et durant le quart le plus sec. La carte est colorée du jaune au rouge. Le jaune indique une probabilité de présence de 0 % (présence prédite dans aucun des dix "meilleurs" modèles) alors que le rouge indique qu'un maximum de modèles prédit la présence du virus dans cette zone. (Créée par Simon Neerinckx, 2006, Antwerpen, Belgique).

Sur la figure 13, on peut voir les gros foyers français de FHSR : Ardennes, Franche-Comté, mais aussi d'autres zones à risque comme le massif central où la présence du virus n'a pas été répertoriée pour le moment. De telles cartes peuvent se révéler très utiles en santé publique pour repérer les prochaines zones à risques et donc les sites où une campagne de prévention devrait être menée afin de limiter les épidémies.

3.4.2. Importance de l'immunogénétique et de la présence des autres parasites

Afin de comprendre comment évaluer les risques de zoonoses pour l'Homme, il convient de comprendre pourquoi les rongeurs à l'origine de ces zoonoses sont infectés. Pour cela, l'**immunogénétique**, avec l'étude des autres parasites portés par l'hôte peuvent se révéler fort utiles. Le polymorphisme des gènes de l'immunité sert à la reconnaissance spécifique de nombreux épitopes de parasites [53]. L'un des buts de l'immunogénétique c'est à dire l'analyse du polymorphisme génétique pour la reconnaissance spécifique et la régulation immunitaire, est donc de comprendre les bases génétiques de la susceptibilité à des maladies complexes [70]. L'influence de la génétique de l'hôte sur la résistance à des infections a été montrée dans de nombreuses études concernant surtout des maladies humaines comme la malaria, le VIH, l'hépatite (voir la revue de [42, 87]). En ce qui concerne les populations sauvages, l'immunogénétique apporte des informations quant à l'importance relative des facteurs génétiques et environnementaux sur les interactions hôtes-parasites.

Des études d'association par analyses multi variées permettent de tester l'existence de liens préférentiels (synergie ou antagonisme) entre certains parasites d'une part et la génétique d'autre part puis de monter s'il existe des associations entre certains parasites et certains allèles d'un gène. J'ai mené indépendamment ces études d'association pour les trois espèces de campagnol, avec les données parasitologiques décrites en 3.2 et les données génétiques issues des exons 2 des gènes *DQA* et *DRB* du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II. Ces gènes sont les plus polymorphiques du CMH II. Ils régulent la réponse immunitaire de types intra mais surtout extra cellulaire [25, 26]. La méthode utilisée est décrite en VII et XII. Brièvement, d'une part une analyse factorielle des correspondances met à jour les relations existant au sein des données génétiques (allèle et hétérozygotie), d'autre part, une analyse en composante principale sert à faire de même mais avec les données parasitaires (présence/absence et nombre). Ensuite les associations entre ces deux matrices sont recherchées à l'aide d'une **analyse de co-inertie** qui relie les deux précédentes analyses et recherche les axes maximisant la covariance entre les variables des deux matrices.

✓ Chez le campagnol terrestre :

Cinq allèles ont été trouvés pour le gène *DQA1* et 12 pour *DRB* chez les 367 campagnols terrestres piégés dans le canton de Nozeroy entre 2003 et 2006 (XII). Aucune corrélation significative n'est montrée entre les variables génétiques et parasitologiques (test de permutation, $P = 0.736$). Cependant ce résultat n'exclut pas l'existence d'association particulières que l'on peut détecter visuellement (voir Fig. 2c du manuscrit XII). Aucun allèle *DQA* ne semble être important pour la co-structure, mais *DRB-15* est négativement associé à la richesse parasitaire (totale et en helminthes) et à la présence du nématode *T. arvicolae* et du cestode *Paranoplocephala omphalodes*. Les individus possédant l'**allèle DRB-15 semblent donc plus « protégés » face aux parasites en général** que ceux qui n'ont pas cet allèle et plus particulièrement face à *T. arvicolae* et *P. omphalodes*. Un autre allèle, *DRB-11*, est positivement associé aux mêmes variables parasitologiques, conférant donc au contraire une certaine « **susceptibilité** ». L'analyse indépendante des variables parasitaires ne confirme pas l'association observée entre richesse parasitaire, *T. arvicolae*, et *P. omphalodes* par co-inertie ; chaque variable parasitaire semble être indépendamment associée à un ou deux allèles. Les infestations par *Trichuris* ont d'ailleurs déjà été démontrées comme étant héréditaires chez les souris de laboratoire et influencées par des gènes du CMH et d'autres gènes [56, 57]. A ma connaissance, ce type d'expérimentation n'a jamais été conduit avec le cestode *Paranoplocephala*.

Une des perspectives de ce genre d'études peut être de mettre en évidence les mécanismes de sélection agissant sur les gènes du CMH et pouvant être à l'origine de la grande variabilité observée. L'une des hypothèses propose le parasitisme comme pression de sélection (voir l'introduction de **XII**). Un faible déséquilibre de liaison existe entre les deux gènes *DQA* et *DRB*, et pourtant les patrons de sélection semblent être différents. Parmi les mécanismes possibles, l'hyperdominance (avantage des hétérozygotes face au parasitisme) semble peu probable étant donné que l'hétérozygotie n'est pas corrélée à la charge parasitaire et qu'aucun excès d'hétérozygotes n'a été observé dans les populations. Par contre, les associations observées entre allèles et parasitisme sont en faveur d'une **fréquence dépendance négative** (avantage des individus portant des allèles rares).

Le risque avec ce genre d'études reliant un parasite à un allèle est bien sûr de mettre en évidence non pas un effet des gènes du CMH mais du génome entier ou du mode de transmission. Pour cette étude, l'effet observé semble bien uniquement du aux gène du CMH car **aucun apparentement** n'est observé quel que soit la population (**XII**). Ceci est confirmé avec les données du manuscrit **III** : les campagnols terrestres infestés par *T. arvicolae* ne sont pas plus apparentés entre eux quel que soit la population ($P > 0,05$, voir Tableau 3).

Tableau 3 : Apparentement moyen par paires (\pm erreur standard) des campagnols terrestres infestés (I) et non-infestés (S) par *Trichuris arvicolae*. Les probabilités sont présentées pour l'hypothèse H1 : l'apparentement moyen des campagnols infestés est plus élevé que l'apparentement moyen chez les non infestés (one-sided permutation tests). Jeu de données de 235 campagnols piégés en 2003 dans le canton de Nozeroy.

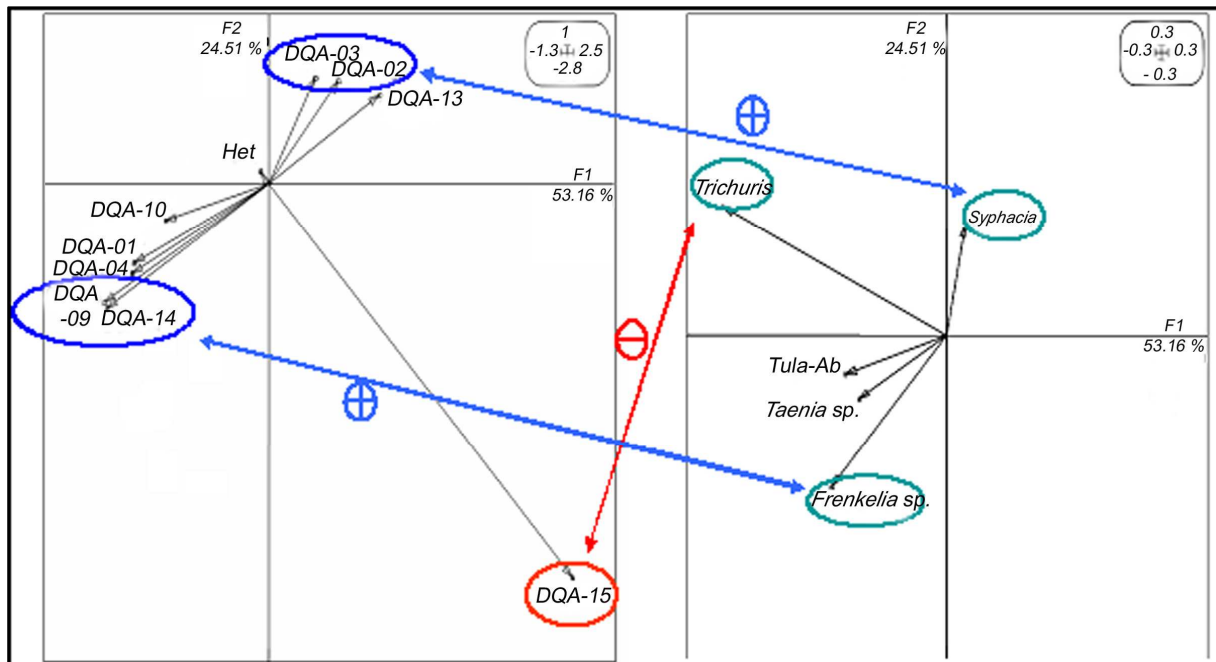
Population Code	Nombre de campagnols		Apparentement [120]		P (1-sided test, H1: I > S)
	I	S	I	S	
5	16	7	-0.0108 \pm 0.0292	-0.0677 \pm 0.064	0.0709
7	6	14	0.0590 \pm 0.078	-0.0027 \pm 0.0393	0.2917
12	4	17	-0.0397 \pm 0.0935	-0.0143 \pm 0.0221	0.5954
13	7	16	-0.0321 \pm 0.0690	0.0784 \pm 0.0337	0.8871
14	5	16	-0.1286 \pm 0.0894	0.0683 \pm 0.0303	0.7962
15	5	17	0.1073 \pm 0.0876	-0.0599 \pm 0.0299	0.0490
16	7	13	0.0858 \pm 0.0647	0.0155 \pm 0.0321	0.3117
17	5	13	0.0305 \pm 0.0737	0.0259 \pm 0.0305	0.3497
43	5	16	-0.0159 \pm 0.071	0.0356 \pm 0.021	0.8482
87	7	14	0.0428 \pm 0.0501	0.0255 \pm 0.0234	0.3866
Toutes (within)	244	1004	-0.0018 \pm 0.0189	0.0104 \pm 0.0100	0.3566

La même méthodologie (analyse de co-inertie) a été appliquée au campagnol des champs et au campagnol roussâtre afin de mettre en évidence une relation entre le gène *DQA* et les parasites.

✓ *Chez le campagnol des champs*

J'ai analysé un jeu de données de 84 campagnols des champs piégés à Mignovillard entre automne 2004 et été 2005. Douze haplotypes ont été trouvés pour *DQA*. Les résultats de l'analyse de co-inertie sont présentés dans la Figure 11.

Figure 14 : Analyse de co-inertie des données génétiques (à gauche, allèles *DQA* et hétérozygotie = het) et parasitologiques (à droite, présence des parasites ou des anticorps anti Tula = Tula-Ab). Cette projection est définie ici par les deux axes principaux de l'analyse : F1 qui explique la plupart de la variance et F2 (orthogonal à F1) qui explique un peu moins. Par un effort de l'esprit il faut superposer les deux graphes pour considérer les associations. Les variables localisées dans une même direction par rapport à l'origine peuvent être considérées comme associées positivement alors que les variables positionnées de façon contraires peuvent être considérées comme associées négativement. Seules les variables les plus éloignées de l'origine sont interprétables. Par exemple, la présence des parasites du genre *Syphacia* ou *Frenkelia* est associée positivement aux allèles *DQA**03 - *DQA**02 et *DQA**09-*DQA**14 respectivement. *Trichuris* est associé négativement à la présence de *DQA*-15. La présence d'anticorps anti virus Cowpox n'a pas été prise en compte dans l'analyse car un seul campagnol séropositif.



Aucune corrélation globale n'est démontrée entre les variables génétiques et parasitologiques ($P = 0,194$). Cependant, des associations particulières peuvent être détectées visuellement. *Frenkelia sp* semble associé **positivement aux allèles *DQA**09 et 14** et **négativement avec 03 et 02** et **vice versa pour *Syphacia sp*** (Fig. 14). Ces parasites semblent aussi antagonistes dans leur présence chez les hôtes : les hôtes infestés par l'un ne sont en général pas infestés par l'autre. *T. arvicolae* est associé **négativement avec *DQA**15**. Aucune association n'est trouvée avec TULV, mais seuls trois individus positifs font partie de ce jeu de données. On retrouve des associations Helminthes-CMH II comme pour le campagnol terrestre (voir précédemment). Aucune association n'a jamais été trouvée (ni même recherchée) à notre connaissance entre *Frenkelia* et le CMH. Un antigène majeur de surface (*SAG1*) semble particulièrement intéressant pour des études ultérieures car il est conservé chez les Sarcocystidés et jouerait un rôle important dans la pathogénicité et l'évasion immunitaire. Il

pourrait être la cible du récepteur d'antigène codé par notre allèle [58]. Un travail bien plus approfondi serait nécessaire pour bien comprendre cette association.

✓ Chez le campagnol roussâtre

Enfin, de la même façon (analyse multi variée, co inertie), j'ai recherché plus particulièrement les associations entre *DQA* et l'infection par le virus Puumala chez les campagnols roussâtres piégés à Mignovillard en 2005, année de pullulation et d'épidémie (VII). Parce qu'ils peuvent être importants d'un point de vue immunitaire, j'ai également pris en compte les autres parasites (voir introduction). Mes résultats suggèrent qu'il existe bien un lien entre le CMH de classe II et l'infection par PUUV chez le campagnol roussâtre. J'ai détecté une **association positive** entre la présence d'anticorps anti-PUUV et la présence de l'allèle **Cgl-DQA-09** et une association **négative** avec les allèles **Cgl-DQA-05** et **Cgl-DQA-12**. Ces relations de « susceptibilité » et « résistance » sont retrouvées dans les données individuelles : par exemple aucun individu séronégatif n'était porteur des allèles Cgl-DQA-05 (9 individus) ou Cgl-DQA-12 (9 individus). Chez l'Homme, il a déjà été démontré une association entre des allèles de gènes du CMH de classe I et II (HLA-B8, *DRB*0301*, *DQ2*) et la sévérité des NE [140]. Les mécanismes précis n'ont pas encore été compris mais différentes hypothèses ont été proposées [176]. Les individus porteurs de cet haplotype présentent une moins bonne activation des lymphocytes et production de cytokines [141] ; la réponse antivirale pourrait donc soit ne pas fonctionner du tout, soit fonctionner mais de façon inefficace. Sur la Figure 15, tous ces allèles impliqués associés à PUUV sont assez proches car regroupés d'un point de vue phylogénétique. Toutefois, il ne faut pas oublier que les associations observées peuvent être indirectes en raison d'un déséquilibre de liaison avec un autre gène du CMH ou un autre gène. Des infections expérimentales avec surveillance immunologique seraient nécessaires pour confirmer ce phénomène de susceptibilité – résistance en lien avec *DQA*.

L'analyse des infections à PUUV en considérant les autres parasites m'a permis de voir un **antagonisme** important au niveau immunogénétique entre l'**acarien** *N. inopinata* et la présence d'anticorps anti-PUUV. Seuls deux campagnols séropositifs sur neuf sont porteurs de ces acariens contre une proportion équilibrée chez les séronégatifs. A ma connaissance, c'est la première fois qu'un tel antagonisme est décrit. Ce fait est particulièrement intéressant car il fait suite à la suggestion d'un rôle des acariens trombiculidés dans la transmission des hantavirus suite à la découverte d'ARN du virus chez ces acariens [88, 172]. Plusieurs tests pourraient être menés pour déterminer si c'est la réponse immunitaire développée contre PUUV qui empêche l'infestation par les acariens ou bien si c'est la réponse développée contre ces acariens ou contre des pathogènes qu'ils transmettraient (par exemple *Borrelia* sp [104] ou *Rickettsia* sp. [68]) qui protégerait de l'infection par PUUV. Nous devons toutefois rester prudent face à cette relation qui pourrait être influencée par le **paysage**. En effet, j'ai montré dans le paragraphe 4.1.2 par une analyse de la communauté que les acariens étaient plus fréquents dans les haies contrairement aux hantavirus qui suivent un gradient forestier.

Enfin, cette étude (VII) montre des **associations importantes (positive et négative)** entre le virus **Cowpox**, l'allèle **Cgl-DQA-04** (rare mais présent chez 60 % des CPXV séropositifs), et l'allèle **Cgl-DQA-12** (toujours absent chez les 15 individus séropositifs). Cette relation n'est pas surprenante car les orthopoxvirus partagent de nombreuses caractéristiques, notamment la capacité de moduler la réponse immunitaire de leurs hôtes [45, 153]. Il faudrait combiner des études immunogénétiques à d'autres sur l'évasion immunitaire du virus pour comprendre les mécanismes derrière ces associations.

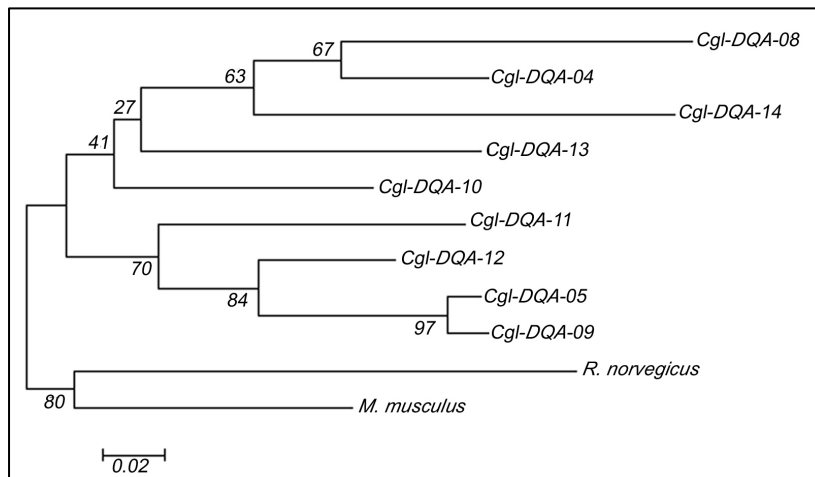


Figure 15 :
 Arbre phylogénétique présentant les relations entre les différentes séquences des allèles DQA du campagnol roussâtre. On peut constater que les allèles associés à PUUV sont regroupés phylogénétiquement (Cgl-DQA-05 et 09). Des séquences de *Rattus Norvegicus* et *Mus musculus* sont utilisées comme groupes extérieurs.

Toutes ces études d'associations m'ont fourni des résultats intéressants mais dont l'interprétation doit rester prudente. En effet, les jeux de données utilisés sont relativement petits, et les résultats pourraient dépendre uniquement des populations, et du moment de l'échantillonnage. Pour des passereaux et la malaria des oiseaux, il a été démontré que le lien entre immunogénétique et résistance était en fait le résultat d'une adaptation locale [17]. De plus, au fur et à mesure des avancées, un problème inhérent à cette méthode d'analyse multivariée est que l'ajout d'un allèle, d'un gène ou d'un parasite peut engendrer des résultats différents comme ça a été le cas pour le campagnol terrestre : l'ajout des allèles du *DRB* a effacé l'association entre *DQA* et la présence d'anticorps anti hantavirus (XII).

3.4.3. Importance de l'échelle spatiale dans l'étude des risques

Dans le chapitre 4.1.3 de cette thèse et manuscrit IX, je montre le rôle de la dispersion dans la transmission des hantavirus. Malheureusement, je ne réussis pas à détecter les campagnols immigrants positifs pouvant être à l'origine de l'épidémie observée. Les analyses génétiques ne révèlent aucune déviation par rapport à l'équilibre de Hardy Weinberg, ni de patron d'isolement par la distance. La différenciation génétique entre les campagnols échantillonnés et ceux venant des zones aux alentours est peut être trop faible pour permettre la détection d'immigrants. Ceci indique que la surface piégée est inférieure à l'échelle spatiale d'homogénéité génétique des campagnols. Des populations étendues géographiquement de la sorte ont déjà été décrites lors des pullulations de campagnols terrestres [13]. Cette étude permet de se rendre compte qu'une **surface de piégeage de 4 km² est trop faible** pour surveiller correctement une population entière de campagnols des champs et roussâtres et donc les risques associés aux FHSR. La détermination de la bonne échelle d'observation dépend certainement du système hôte parasite auquel on s'intéresse. Cette échelle pourrait être obtenue une méthode de transects couplée au calcul du seuil d'homogénéité génétique par autocorrélation spatiale (voir 4.2.4 et III pour la méthode qui pourrait être utilisée).

La question de l'échelle spatiale est abordée d'une toute autre manière avec un macroparasite : *T. taeniaeformis* chez le campagnol terrestre (voir I et paragraphe 3.4.1.1). Je montre que l'échelle locale (correspondant à l'échelle de piégeage des rongeurs hôtes intermédiaires) est celle qui influence le plus les prévalences du cestode chez les rongeurs avec des prévalences supérieures lors des faibles densités (voir I).

On voit donc par ces deux études que de l'échelle de travail dépend le système étudié et la question posée. Il convient donc de la déterminer avant chaque étude.

4. Conclusion

Durant cette thèse, je me suis intéressée à l'écologie de la transmission de divers agents de zoonoses ainsi qu'à d'autres parasites en interaction avec ces derniers et pouvant être importants en santé animale. J'ai abordé cette problématique en travaillant en parallèle sur l'hôte, le parasite et l'environnement. Les hôtes et les parasites ont été étudiés à diverses échelles de la plus fine à la plus large : individu, population et communauté. J'ai également pris en compte l'environnement dans lequel vivent ces êtres vivants afin d'étudier l'effet de la structure du paysage (prairie, forêt) sur la communauté d'hôtes et de leurs parasites. Ceci a fait intervenir différentes disciplines habituellement plus ou moins cloisonnées comme l'écologie des communautés, l'écologie parasitaire ou l'écologie du paysage. Le cadre de travail que j'ai suivi pour cette thèse peut être schématisé par la Figure 16.

Pour répondre aux diverses questions que je me suis posées, j'ai utilisé les méthodes que je pensais les mieux appropriées comme la biologie moléculaire, la modélisation ou l'expérimentation contrôlée. Toutefois, je ne prétends pas avoir réalisé une étude globale exhaustive et avoir répondu à toutes les questions car certains points n'ont pas été abordés. Par exemple, la communauté de parasites n'a pas été prise en compte dans son entier dans cette étude puisque les bactéries n'ont pas été recherchées. Plusieurs hypothèses auraient mérité d'être testées par le biais d'expérimentations en laboratoire ou sur le terrain comme les antagonismes entre parasites ou la relation entre parasitisme et physiologie de l'hôte. Il aurait également été intéressant de pouvoir étudier les mécanismes de l'immunité expliquant les relations que nous avons observées entre parasites ou entre génétique et parasites. Enfin, pour réussir à comprendre et gérer les risques de maladies pour les humains, il serait nécessaire d'ajouter des connaissances sociales et économiques. Ce projet était ambitieux, et bien qu'un travail considérable ait déjà été abattu, il reste de nombreuses pistes de recherche à explorer pour pouvoir étoffer nos connaissances sur ces zoonoses. Je pense que c'est seulement en joignant les efforts de recherche de différentes spécialités et en intégrant les connaissances de ces approches que l'on peut espérer comprendre comment se transmettent des maladies au niveau global. A l'heure de la mondialisation, les maladies se transmettent de plus en plus facilement à travers le monde entier, et le besoin de ces connaissances se fait de plus en plus urgent.

Nous avons vu précédemment que lorsqu'une telle approche intégrative a pour but ultime la prévention en santé humaine, elle porte le nom d'écologie de la santé. Cependant, ce courant de pensée ne devrait pas concerner seulement la santé humaine. L'épidémiologie écologique ou éco-épidémiologie est l'élargissement de cette approche à l'étude des peuplements et à la dynamique de tous les agents infectieux, ainsi que son application à des systèmes aussi divers que la production animale ou végétale mais aussi à la faune et à la flore sauvage. Cette approche devrait de plus en plus se développer dans les années à venir.

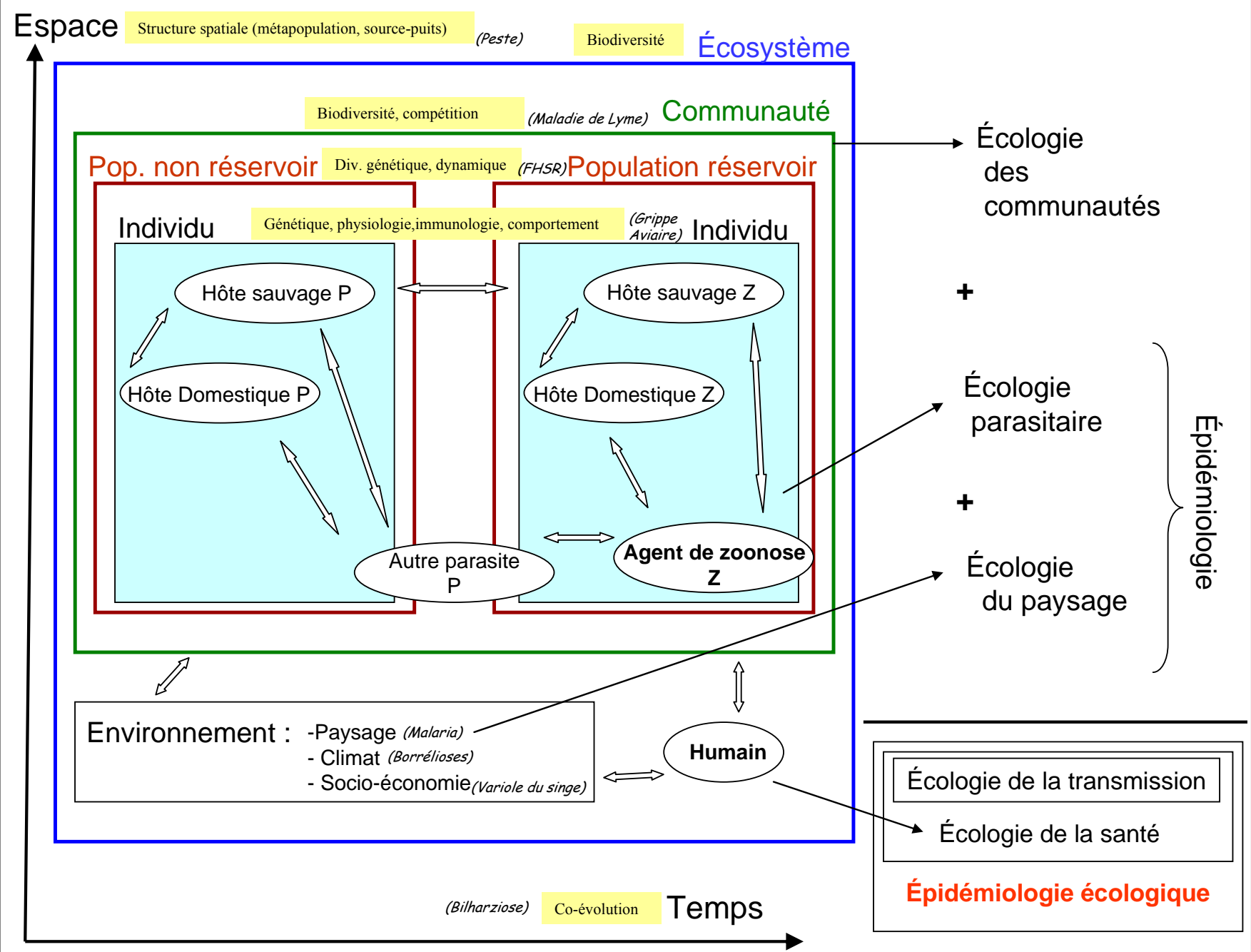
Enfin, durant cette thèse, j'ai beaucoup parlé de risques pour la santé humaine afin de légitimer mes recherches. Je terminerai toutefois par une mise en garde contre notre désir de créer un monde aseptisé, dépourvu de maladies. Nous avons vu que les parasites tiennent un rôle important dans les écosystèmes par la régulation des populations d'hôtes mais aussi par les interactions qu'ils entretiennent entre eux. Il existe de nombreux autres exemples montrant l'importance de parasites dans les relations proies prédateurs ou comme ingénieurs de l'écosystème [41, 179]. En cette période où le terme de biodiversité est à la mode et employé à tout va, il ne faut donc pas oublier que les parasites sont des êtres vivants et que donc à ce

titre ils sont englobés dans cette biodiversité. Comment peut alors se justifier notre volonté de les éradiquer ? Nous avons vu qu'un parasite pouvait faciliter la présence d'un autre ou au contraire protéger contre une infection et de nombreux exemples confirment les bienfaits des parasites notamment des helminthes contre le développement d'allergies ou de maladies auto-immunes [51, 96, 188]. Il est donc important de comprendre le monde qui nous entoure mais il s'agit d'être prudent lorsque l'on souhaite utiliser nos connaissances pour l'améliorer.

Figure 16 (page ci-contre) :

Schéma représentant les interactions (doubles flèches) pouvant influencer l'émergence et la dynamique de zoonoses. Les différentes échelles d'études sont représentées par des compartiments (écosystème, communauté,...) et des flèches représentant le temps et l'espace. Les facteurs d'influence (liste non exhaustive) pouvant être importants pour l'émergence de zoonoses sont indiqués en jaune pour chaque compartiment, un exemple de zoonose pour laquelle un rôle du dit facteur a été prouvé est indiquée en italique et entre parenthèses.

Les échelles d'étude relèvent de différentes disciplines appartenant à l'écologie : écologie du paysage, écologie des communautés et écologie parasitaire, qui ont été abordées durant cette thèse. L'intégration des connaissances apportées par ces différentes disciplines prend forme dans l'écologie de la transmission nécessaire à l'écologie de la santé ou plus généralement à l'épidémiologie écologique. On trouvera des détails concernant les zoonoses citées dans les références suivantes : [41, 50, 77, 125, 158, 164, 177, 186].



5. Bibliographie

1. ANDERSON R. M. Evolutionary pressures in the spread and persistence of infectious agents in vertebrate populations. *Parasitology*, 1995, vol.111, p.S15-31.
2. ANDERSON R. M., MAY R. M. Regulation and stability of host-parasite population interactions. *Journal of Animal Ecology*, 1978, vol.47, p.219-247.
3. ANDERSON R. M., MAY R. M. Population biology of infectious diseases. Part 1. *Nature*, 1979, vol.280, p.361-367.
4. ANDRÉ-FONTAINE G., ARTOIS M., AUGUSTIN J. C., BASTIAN S., CERF O., HADDAD N., LACHERETZ A., PICAVET D. P., PRAVE M., TOMA B. *Les zoonoses infectieuses*. 171 p., 2001.
5. ANDRZEJEWSKI R., BABINSKA-WERKA J., LIRO A., OWADOWSKA E., SZACKI J. Homing and space activity in bank voles *Clethrionomys glareolus*. *Acta Theriologica*, 2000, vol.45, n°2, p.155-165.
6. BATZLI G. O. Dynamics of small mammal populations: a review. *Wildlife 2001: populations* / ed. par MCCULLOUGH D. R. BARRET D. H. London: Elsevier, 1992, p. 831-850.
7. BAXBY D., BENNETT M. Cowpox virus. *Encyclopaedia of virology* / ed. par WEBSTER R.G.GRANOFF A. London: Academic Press, 1994, p. 261-267.
8. BECKER S. D., BENNETT M., STEWART J. P., HURST J. L. Serological survey of virus infection among wild house mice (*Mus domesticus*) in the UK. *Laboratory Animals*, 2007, vol.41, n°2, p.229-238.
9. BEGON M., HARPER J. L., TOWNSEND C. R. *Ecology: individuals, populations and communities*. Oxford: Blackwell Scientific publications, 1996, p.
10. BENNETT M., BAXBY D. Cowpox. *Journal of Medical Microbiology*, 1996, vol.45, p.157-158.
11. BENNETT M., CROUCH A. C., BEGON M., DUFFY B., FEORE S., GASKELL R. M., KELLY D. F., MCCracken C. M., VICARY L., BAXBY D. Cowpox in British voles and mice. *Journal of Comparative Pathology*, 1997, vol.116, p.35-44.
12. BERNSHTEIN A. D., APEKINA N. S., MIKHAILOVA T. V., MYASNIKOV Y. A., KHLIYAP L. A., KOROTKOV Y. S., GABRILOVSKAYA I. N. Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Archives of Virology*, 1999, vol.144, p.2415-2428.
13. BERTHIER K., CHARBONNEL N., GALAN M., CHAVAL Y., COSSON J.-F. Migration and recovery of the genetic diversity during the increasing density phase in cyclic vole populations. *Molecular Ecology*, 2006, vol.15, p.2665-2676.
14. BERTHIER K., GALAN M., FOLTÊTE J.-C., CHARBONNEL N., COSSON J.-F. Genetic structure of the cyclic fossorial water vole (*Arvicola terrestris*): landscape and demographic influences. *Molecular Ecology*, 2005, vol.14, p.2861-2871.
15. BLACKWELL N. M., ELSE K. J. A comparison of local and peripheral parasite-specific antibody production in different strains of mice infected with *Trichuris muris*. *Parasite Immunology*, 2002, vol.24, p.203-211.
16. BLOUIN M. S., YOWELL C. A., COURTNEY C. H., DAME J. B. Host movement and the genetic structure of populations of parasitic nematodes. *Genetics*, 1995, vol.141, p.1007-1014.
17. BONNEAUD C., PEREZ-TRIS J., FEDERICI P., CHASTEL O., SORCI G. Major histocompatibility alleles associated with local resistance to malaria in a passerine. *Evolution*, 2006, vol.60, n°2, p.383-389.
18. BOONSTRA R. Population cycles in microtines: the senescence hypothesis. *Evolutionary Ecology*, 1994, vol.8, p.196-219.
19. BOONSTRA R., KREBS C. J., STENSETH N. C. Population cycles in small mammals: the problem of explaining the low phase. *Ecology*, 1998, vol.79, n°5, p.1479-1488.
20. BOTTEN J., MIROWSKY K., YE C. Y., GOTTLIEB K., SAAVEDRA M., PONCE L., HJELLE B. Shedding and intracage transmission of Sin Nombre hantavirus in the deer mouse (*Peromyscus maniculatus*) model. *Journal of Virology*, 2002, vol.76, n°15, p.7587-7594.

21. BOYCE C. C. K., BOYCE J. L. Population biology of *Microtus arvalis*. I. Lifetime reproductive success of solitary and grouped breeding females. *Journal of Animal Ecology*, 1988, vol.57, p.711-722.
22. BOYCE C. C. K., BOYCE J. L. Population biology of *Microtus arvalis*. III. Regulation of numbers and breeding dispersion of females. *Journal of Animal Ecology*, 1988, vol.57, p.737-754.
23. BRADLEY C. A., ALTIZER S. Urbanization and the ecology of wildlife diseases. *Trends in Ecology & Evolution*, 2007, vol.22, n°2, p.95-102.
24. BROWNSTEIN J. S., ROSEN H., PURDY D., MILLER J. R., MERLINO M., MOSTASHARI F., FISH D. Spatial Analysis of West Nile Virus: Rapid Risk Assessment of an Introduced Vector-Borne Zoonosis. *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES*, 2002, vol.2, n°3, p.157-164.
25. BRYJA J., GALAN M., CHARBONNEL N., COSSON J. F. Analysis of MHC class II gene in voles using CE-SSCP. *Molecular Ecology Notes*, 2005, vol.5, n°1, p.173-176.
26. BRYJA J., GALAN M., CHARBONNEL N., COSSON J. F. Duplication, balancing selection and trans-species evolution explain the high levels of polymorphism of the *DQA* MHC class II gene in voles (Arvicolinae). *Immunogenetics*, 2006, vol.58, p.191-202.
27. BUJALSKA G. Social system of the bank vole *Clethrionomys glareolus*. *Social System and Population Cycles in Voles* / ed. par TAMARIN R., OSTFELD R., PUGH S. BUJALSKA G. Basel, Switzerland: ALS-Verlag, Birkhauser-Verlag, 1990, p. 155–167.
28. BURTHE S., TELFER S., LAMBIN X., BENNETT M., CARSLAKE D., SMITH A., BEGON M. Cowpox virus infection in natural field vole *Microtus agrestis* populations: delayed density dependence and individual risk. *Journal of Animal Ecology*, 2006, vol.75, p.1416-1425.
29. CAPEK I., VAILLANT V., MAILLES A., DE VALK H. Définition de priorités et actions réalisées dans le domaine des zoonoses non alimentaires, 2000-2005. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2006, vol.27-48, p.196-197.
30. CARSLAKE D., BENNETT M., BOWN K., HAZEL S., TELFER S., BEGON M. Space-time clustering of cowpox virus infection in wild rodent populations. *Journal of Animal Ecology*, 2005, vol.74, p.647-655.
31. CARSLAKE D., BENNETT M., HAZEL S., TELFER S., BEGON M. Inference of cowpox virus transmission rates between wild rodent host classes using space-time clustering. *Proceedings in The Royal society of London. Biological series*, 2006, vol.273, p.775-782.
32. CAVANAGH R. D., LAMBIN X., ERGON T., BENNETT M., GRAHAM I. M., VAN SOOLINGEN D., BEGON M. Disease dynamics in cyclic populations of field voles (*Microtus agrestis*): cowpox virus and vole tuberculosis (*Mycobacterium microti*). *Proceedings of the Royal Society of London. B*, 2004, vol.271, p.859-867.
33. CERQUEIRA D. *Implication des communautés parasitaires dans les cinétiques des populations de rongeurs : application aux populations sympatriques de deux espèces de campagnols, Arvicola terrestris Sherman (Shaw, 1801) et Microtus arvalis (Pallas, 1779)*, 159 p. Thèse: Montpellier: Université Montpellier II: 2001.
34. CHANTREY J., MEYER H., BAXBY D., BEGON M., BOWN K., FEORE S. M., JONES T., MONTGOMERY W. I., BENNETT M. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. *Epidemiology and infection*, 1999, vol.122, p.455-460.
35. CHARBONNEL N., CHAVAL Y., BERTHIER K., DETER J., MORAND S., PALME R., COSSON J.-F. Relationship between demography and stress levels in vole cyclic populations: consequences for immune function and population decline. *Submitted*, 2007,
36. CHOMEL B., BELOTTO A., MESLIN F.-X. Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. *Emerging Infectious Diseases*, 2007, vol.13, n°1, p.6-11.
37. CHRISTIAN J. J. The adreno-pituitary system and population cycles in mammals. *Journal of Mammalogy*, 1950, vol.31, p.247-259.
38. CLAUDY A. L., GAUDIN O. G., GRANOUILLET R. Pox virus infection in darier's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1982, vol.7, p.261-266.
39. CLIFFE L. J., GRENCIS R. K. The *Trichuris muris* system: a paradigm of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection. *Advances in Parasitology*, 2004, vol.57, p.257-305.
40. COLWELL R. K. EstimateS: Statistical estimation of species richness and shared species from samples. Version 7.5. . *User's Guide and application published at <http://www.purl.oclc.org/estimates>*, 2005,

41. COMBES C. *Interactions durables. Ecologie et évolution du parasitisme*. 2001, 524 p.
42. COOKE G. S., HILL A. V. S. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *NATURE REVIEWS GENETICS*, 2001, vol.2, n°12, p.967-977.
43. CRISCIONE C. D., POULIN R., BLOUIN M. S. Molecular ecology of parasites: elucidating ecological and microevolutionary processes. *Molecular Ecology*, 2005, vol.14, n°8, p.2247-2257.
44. DAME J. B., BLOUIN M. S., COURTNEY C. H. Genetic structure of populations of *Ostertagia ostertagi*. *Veterinary Parasitology*, 1993, vol.46, p.55-62.
45. DASGUPTA A., HAMMARLUND E., SLIFKA M. K., FRUEH K. Cowpox virus evades CTL recognition and inhibits the intracellular transport of MHC class I molecules *Journal of Immunology*, 2007, vol.178, n°3, p.1654-1661.
46. DAVIS S., CALVET E., LEIRS H. Fluctuating rodent populations and risk to humans from rodent-borne zoonoses. *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES*, 2005, vol.5, n°4, p.305-314.
47. DELATTRE P., DUPLANTIER J. M., FICHET E., GIRAUDOUX P. Pullulations de rongeurs, agriculture et santé publique. *Cahiers Agricultures*, 1998, vol.7, p.285-298.
48. DELATTRE P., GIRAUDOUX P., GROLLEAU G., DEFAUT R., HABERT M., PRADIER B., QUÉRE J.-P., TOUSSAINT M., TRUCHETET D. La lutte contre les campagnols champêtres. Enjeux et perspectives. *Phytoma - La Défense des Végétaux*, 1996, vol.489, p.38-43.
49. DESCÔTEAUX J. P., MIHOK S. Serologic study on the prevalence of murine viruses in a population of wild meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*). *Journal of Wildlife Diseases*, 1986, vol.22, p.314-319.
50. DI GIULIO D. B., ECKBURG P. B. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *The Lancet*, 2004, vol.4, p.15-25.
51. DOBSON A. P., CATTADORI I., HOLT R. D., OSTFELD R., KEESING F., KRICHBAUM K., ROHR J. R., PERKINS S. E., HUDSON P. J. Sacred cows and sympathetic squirrels: the importance of biological diversity to human health. *PLOS Medicine*, 2006, vol.3, n°6, p.e231-235.
52. DOBSON A. P., HUDSON P. J. Regulation and stability of a free-living host parasite system: *Trichostrongylus tenuis* in red grouse. II: Population models. *Journal of Animal Ecology*, 1992, vol.61, p.487-498.
53. DOHERTY P. C., ZINKERNAGEL R. M. A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*, 1975, vol.1, n°7922, p.1406-1409.
54. DOHMAE K., NISHIMUNE Y. Protection against hantavirus infection by dam's immunity transferred vertically to neonates *Archives of Virology*, 1995, vol.140, n°1, p.165-172.
55. DVORAKOVA L., PROKOPIC J. *Hydatigera taeniaeformis* (Batsch, 1786) as the cause of mass deaths of muskrats. *Folia Parasitologica*, 1984, vol.31, n°2, p.127-131.
56. ELSE K., WAKELIN D. The effects of H-2 and non-H-2 genes on the expulsion of the nematode *Trichuris muris* from inbred and congenic mice. *Parasitology*, 1988, vol.96, p.543-550.
57. ELSE K. J., WAKELIN D., WASSOM D. L., HAUDA K. M. The influence of genes mapping within the major histocompatibility complex on resistance to *Trichuris muris* infections in mice. *Parasitology*, 1990, vol.101, n°1, p.61-67.
58. ELSHEIKHA H. M., MANSFIELD L. S. *Sarcocystis neurona* major surface antigen gene 1 (SAG1) shows evidence of having evolved under positive selection pressure. *Parasitology Research*, 2004, vol.94, n°6, p.452-459.
59. ELTON C. Periodic fluctuations in number of animals: their cause and effects. *British Journal of Experimental Biology*, 1924, vol.2, p.119-163.
60. ESCUTENAIRE S., CHALON P., DE JAEGERE F., KARELLE-BUI L., MEES G., BROCHIER B., ROZENFELD F., PASTORET P. P. Behavioral, physiologic, and habitat influences on the dynamics of Puumala virus infection in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerging Infectious Diseases*, 2002, vol.8, n°9, p.930-936.
61. ESCUTENAIRE S., CHALON P., VERHAGEN R., HEYMAN P., THOMAS I., KARELLE-BUI L., AVSIC-ZUPANC T., LUNDKVIST Å., PLYUSNIN A., PASTORET P.-P. Spatial and temporal dynamics of Puumala hantavirus infection in red bank vole (*Clethrionomys glareolus*) populations in Belgium. *Virus Research*, 2000, vol.67, p.91-107.
62. FELIU C., SPAKULOVA M., CASANOVA J. C., RENAUD F., MORAND S., HUGOT J. P., SANTALLA F., DURAND P. Genetic and morphological heterogeneity in small rodent whipworms

- in southwestern Europe: Characterization of *Trichuris muris* and description of *Trichuris arvicolae* n. sp (Nematoda : *Trichuridae*). *Journal of Parasitology*, 2000, vol.86, n°3, p.442-449.
63. FEORE S. M., BENNETT M., CHANTREY J., JONES T., BAXBY D., BEGON M. The effect of cowpox virus infection on fecundity in bank voles and wood mice. *Proceeds of the Royal Society of London. B*, 1997, vol.264, p.1457-1461.
 64. FICHET-CALVET E., GIRAUDOUX P., QUERE J. P., ASHFORD R. W., DELATTRE P. Is the prevalence of *Taenia taeniaeformis* in *Microtus arvalis* dependent on population density? *Journal of Parasitology*, 2003, vol.89, n°6, p.1147-1152.
 65. FICHET-CALVET E., KIA E. B., GIRAUDOUX P., QUERE J. P., DELATTRE P., ASHFORD R. W. *Frenkelia* parasites in a small mammal community. Dynamics of infection and effect on the host. *Parasite-Journal De La Societe Francaise De Parasitologie*, 2004, vol.11, n°3, p.301-310.
 66. FISCHER O. A. Blowflies of the genera *Calliphora*, *Lucilia* and *Protophormia* (Diptera, Calliphoridae) in South-Moravian Urban and Rural Areas with respect to *Lucilia bufonivora* Moniez, 1876. *Acta Veterinaria of Brno*, 2000, vol.69, p.225-231.
 67. FORBES M. R. L. Parasitism and host reproductive effort. *OIKOS*, 1993, vol.67, p.444-450.
 68. FRANCES S. P., WATCHARAPICHAT P., PHULSUKSOMBATI D., TANSKUL P. Transmission of *Orientia tsutsugamushi*, the aetiological agent for scrub typhus, to co-feeding mites. *Parasitology*, 2000, vol.120, p.601-607.
 69. GANDON S., CAPOWIEZ Y., DUBOIS Y., MICHALAKIS Y., OLIVIERI I. Local adaptation and gene for gene evolution in a metapopulation model. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1996, vol.263, p.1003-1009.
 70. GERAGHTY D. E. Genetic diversity and genomics of the immune response. *Immunological Reviews*, 2002, vol.190, n°1, p.5.
 71. GIRAUDOUX P. *Utilisation de l'espace par les hôtes du ténia multiloculaire (Echinococcus multilocularis) : conséquences épidémiologiques*, 94 p. Thèse: Dijon: Université de Dijon: 1991.
 72. GIRAUDOUX P., DELATTRE P., HABERT M., QUÉRÉ J.-P., DEBLAY S., DEFAUT R., DUHAMEL R., MOISSENET M. F., SALVI D., TRUCHETET D. Population dynamics of fossorial water vole (*Arvicola terrestris scherman*): a land use and landscape perspective. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 1997, vol.66, p.47-60.
 73. GIRAUDOUX P., PRADIER B., DELATTRE P., DEBLAY S., SALVI D., DEFAUT R. Estimation of water vole abundance by using surface indices. *Acta Theriologica*, 1995, vol.40, n°1, p.77-96.
 74. GLASS G. E., CHEEK J. E., PATZ J. A., SHIELDS T. M., DOYLE T. J., THOROUGHMAN D. A., HUNT D. K., ENSCORE R. E., GAGE K. L., IRLAND C. S., PETERS C., BRYAN R. Using Remotely Sensed Data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome. *Emerging Infectious Diseases*, 2000, vol.6, n°3, p.238-247.
 75. GOULD A. R. Virus evolution: disease emergence and spread. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 2004, vol.44, p.1085-1094.
 76. GROUX D., DEGORCE-RUBIALES F., CAPELLI J. L. La poxvirose féline ; à propos de deux cas. *Pratiques Médicales et Chirurgicales de l'Animal de Compagnie*, 1999, vol.34, p.215-229.
 77. GUÉGAN J.-F., CONSTANTIN DE MAGNY G., DURAND P., RENAUD F. Ecologie de la santé: le microscope, un nouvel outil ! *Ecologie et évolution des systèmes parasités* / ed. par THOMAS F., GUÉGAN J.-F., RENAUD F. Bruxelles: De Boeck Université, 2007, p. 301-344.
 78. GUERRA M., WALKER E., JONES C., PASKEWITZ S., CORTINAS M. R., STANCIL A., BECK L., BOBO M., KITRON U. Predicting the Risk of Lyme Disease: Habitat Suitability for *Ixodes scapularis* in the North Central United States. 2002, vol.8, n°3, p.289-297.
 79. HANSKI I., HENTTONEN H., KORPIMÄKI E., OKSANEN L., TURCHIN P. Small-rodent dynamics and predation. *Ecology*, 2001, vol.82, n°6, p.1505-1520.
 80. HAUKISALMI V., HENTTONEN H., TENORA F. Population dynamics of common and rare helminths in cyclic vole populations. *Journal of Animal Ecology*, 1988, vol.57, p.807-826.
 81. HAYES K. S., BANCROFT A. J., GRENCIS R. K. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunological Reviews*, 2004, vol.201, n°1, p.76-88.
 82. HEILBRONNER C., HARZIC M., FERCHAL F., POTHIER A., CHARARA O., BEAL G., BELLAICHE M., LESCA C., FOUCAUD P. Cowpox virus infection in a child. *Archives de Pédiatrie*, 2004, vol.11, p.335-339.

83. HEINS D. C., BAKER J. A., GUILL J. M. Seasonal and interannual components of intrapopulation variation in clutch size and egg size of a darter *Ecology of Freshwater Fish*, 2004, vol.13, n°4, p.258-265.
84. HENTTONEN H., KAIKUSALO A., TAST J., VIITALA J. Interspecific competition between small rodents in subarctic and boreal ecosystems. *OIKOS*, 1977, vol.29, p.581-590.
85. HEYMAN P., PLYUSNINA A., BERNY P., COCHEZ C., ARTOIS M., ZIZI M., PIRNAY J. P., PLYUSNIN A. Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus genome in wild *R. norvegicus* captured in France. *European Journal of Clinical Microbiological Infectious Diseases*, 2004, vol.23, p.711-717.
86. HEYMAN P., VERVOORT T., ESCUTENAIRE S., DEGRAVE E., KONINGS J., VANDENVELDE C., VERHAGEN R. Incidence of hantavirus infections in Belgium. *Virus Research*, 2001, vol.77, p.71-81.
87. HILL A. V. S. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility *Annual review of Genomics and Human Genetics*, 2001, vol.2, p.373-400.
88. HOUCK M. A., QIN H., ROBERTS H. R. Hantavirus Transmission: Potential Role of Ectoparasites *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES*, 2001, vol.1, n°1, p.75-79.
89. HUDSON P. J., DOBSON A. P., NEWBORN D. Do parasites make prey vulnerable to predation? Red grouse and parasites. *Journal of Animal Ecology*, 1992, vol.61, p.681-692.
90. HUDSON P. J., DOBSON A. P., NEWBORN D. Prevention of population cycles by parasite removal. *SCIENCE*, 1998, vol.282, p.2256-2258.
91. HURD H. Host fecundity reduction: a strategy for damage limitation? *TRENDS in parasitology*, 2001, vol.17, n°8, p.363-368.
92. INCHAUSTI P., GINZBURG L. R. Small mammals cycles in northern Europe: patterns and evidence for a maternal effect hypothesis. *Journal of Animal Ecology*, 1998, vol.67, n°2, p.180-194.
93. INNES D. G. L., MILLAR J. S. Life-histories of *Clethrionomys* and *Microtus* (Microtinae). *Mammal Review*, 1994, vol.24, n°4, p.179-207.
94. IVS I. D. V. S. *Recrudescence des infections à Hantavirus, Nord-Est de la France. Point au 12 octobre 2005.* p., 2005.
95. IWASA M. A., KARIWA H., CUI B.-Z., LOKUGAMAGE K., LOKUGAMAGE N., HAGIYA T., MIZUTANI T., TAKASHIMA I. Modes of hantavirus transmission in a population of *Clethrionomys rufocanus bedfordiae* inferred from mitochondrial and microsatellite DNA analyses. *Archives of Virology*, 2004, vol.149, p.929-941.
96. IYAZDANBAKSH M., KREMSNER P. G., VAN REE R. Immunology - allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *SCIENCE*, 2002, vol.296, n°5567, p.490-494.
97. JAMIESON D. J., KOURTIS A. P., BELL M., RASMUSSEN S. A. Lymphocytic choriomeningitis virus: An emerging obstetric pathogen? *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 2006, vol.194, n°6, p.1532-1536.
98. JÁNOVÁ E., HEROLDOVÁ M., NESVADBOVÁ J., BRYJA J., TKADLEC E. Age variation in a fluctuating population of the common vole. *Population Ecology*, 2003, vol.137, n°4, p.527-532.
99. JENSEN S. P., DONCASTER C. P. Lethal toxins in non-preferred foods: how plant chemical defences can drive microtine cycles. *Journal of Theoretical Biology*, 1999, vol.199, p.63-85.
100. KALLIO-KOKKO H., LAAKKONEN J., RIZZOLI A., TAGLIAPIETRA V., CATTADORI I., PERKINS S. E., HUDSON P. J., CRISTOFOLINI A., VERSINI W., VAPALAHTI O., VAHERI A., HENTTONEN H. Hantavirus and arenavirus antibody prevalence in rodents and humans in Trentino, Northern Italy. *Epidemiology and Infection*, 2006, vol.134, n°4, p.830-836.
101. KALLIO-KOKKO H., UZCATEGUI N., VAPALAHTI O., VAHERI A. Viral zoonoses in Europe. *FEMS Microbiological Review*, 2005, vol.29, n°5, p.1051-1077.
102. KALLIO E. R., KLINGSTRÖM J., GUSTAFSSON E., MANNI T., VAHERI A., HENTTONEN H., VAPALAHTI O., LUNDKVIST A. Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *Journal of General Virology*, 2006, vol.87, p.2127-2134.
103. KALLIO E. R., POIKONEN A., VAHERI A., VAPALAHTI O., HENTTONEN H., KOSKELA E., MAPPEL T. Maternal antibodies postpone hantavirus infection and enhance individual breeding success. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2006, vol.273, n°1602, p.2771-2776.

104. KAMPEN H., SCHOLER A., METZEN M., OEHME R., HARTELT K., KIMMIG P., MAIER W. A. *Neotrombicula autumnalis* (Acari, Trombiculidae) as a vector for *Borrelia burgdorferi* sensu lato? *Experimental and Applied Acarology*, 2004, vol.33, n°1-2, p.93-102.
105. KAWECKI T. J., EBERT D. Conceptual issues in local adaptation. *Ecology Letters*, 2004, vol.7, p.1225-1241.
106. KEELING J. E. D. Experimental Trichuriasis. I. Antagonism between *Trichuris muris* and *Aspiculuris tetraptera* in the Albino Mouse. *The Journal of Parasitology*, 1961, vol.47, n°4, p.641-646.
107. KEESING F., HOLT R. D., OSTFELD R. S. Effects of species diversity on disease risk. *Ecology Letters*, 2006, vol.9, p.485-498.
108. KLEIN S. Host factors mediating sex differences in viral infection. *Gender Medecine*, 2005, vol.2, n°4, p.197-207.
109. KLEIN S. L., CERNETICH A., HILMER S., HOFFMAN E. P., SCOTT A. L., GLASS G. E. Differential expression of immunoregulatory genes in male and female Norway rats following infection with *Seoul virus* *Journal of Medical Virology*, 2004, vol.74, n°1, p.180-190.
110. KLEIN S. L., ZINK M. C., GLASS G. E. *Seoul virus* infection increases aggressive behaviour in male Norway rats. *Animal Behaviour*, 2004, vol.67, n°3, p.421-429.
111. KLINGSTROM J., HEYMAN P., ESCUTENAIRE S., SJOLANDER K. B., DE JAEGERE F., HENTTONEN H., LUNDKVIST A. Rodent host specificity of European hantaviruses: Evidence of Puumala virus interspecific spillover. *Journal of Medical Virology*, 2002, vol.68, n°4, p.581-588.
112. KLINGSTRÖM J., MALJKOVIC I., ZUBER B., ROLLMAN E., KJERRSTROM A., LUNDKVIST A. Vaccination of C57/BL6 mice with Dobrava hantavirus nucleocapsid protein in Freund's adjuvant induced partial protection against challenge. *Vaccine*, 2004, vol.22, p.4029-4034.
113. KOSKELA E. Offspring growth, survival and reproductive success in the bank vole: a litter size manipulation experiment *Oecologia*, 1998, vol.115, n°3, p.379-384.
114. KOSKI K. G., SCOTT M. E. Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annual Review of Nutrition*, 2001, vol.21, p.297-321.
115. KREBS C. J., MYERS J. M. Population cycles in small mammals. *Advances in Ecological Research*, 1974, vol.8, p.267-299.
116. LAAKKONEN J., KALLIO-KOKKO H., OKTEM M. A., BLASDELL K., PLYUSNINA A., NIERNIMAA J., KARATAS A., PLYUSNIN A., VAHERI A., HENTTONEN H. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *Journal of Wildlife Diseases*, 2006, vol.42, n°3, p.672-676.
117. LAAKKONEN J., KALLIO E. R., KALLIO-KOKKO H., VAPALAHTI O., VAHERI A., HENTTONEN H. Is there an association of Pneumocystis infection with the presence of arena-, hanta-, and poxvirus antibodies in wild mice and shrews in Finland? *Parasitology*, 2006, vol.132, p.461-466.
118. LAMBIN X., BRETAGNOLLE V., YOCCOZ N. G. Vole population cycles in northern and southern Europe: Is there a need for different explanations for single pattern? *Journal of Animal Ecology*, 2006, vol.75, p.340-349.
119. LE LOUARN H., QUÉRÉ J.-P. *Les rongeurs de France, faunistique et biologie*. Paris: 2003, 256 p.
120. LI C. C., WEEKS D. E., CHAKRAVARTI A. Similarity of DNA finger-prints due to chance and relatedness. *Heredity*, 1993, vol.43, p.45-52.
121. LIDICKER W. Z. The role of dispersal in the demography of small mammals. *Small mammals: their productivity and population dynamics* / ed. par GOLLEY F.B., PETRUSEWICZ K.RYSZKOWSKI L. Cambridge: Cambridge University Press, 1975, p. 103-128.
122. LIDICKER W. Z. Solving the enigma of Microtine "cycles". *Journal of Mammalogy*, 1988, vol.69, n°2, p.225-234.
123. LIN Y. C., RIKIHISA Y., KONO H., GU Y. Effects of larval tapeworm (*Taenia taeniaeformis*) infection on reproductive functions in male and female host rats. *Experimental Parasitology*, 1990, vol.70, p.344-352.
124. LINARD C., LAMARQUE P., HEYMAN P., DUCOFFRE G., LUYASU V., TERSAGO K., VANWAMBEKE S. O., LAMBIN E. F. Determinants of the geographic distribution of Puumala

- virus and Lyme borreliosis infections in Belgium. *International Journal for Health Geographics*, 2007, vol.6, p.1-15.
125. LINDGREN E., JAENSON T. G. T. *Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures*. 35 p., 2006.
 126. LUNDKVIST A., FATOUROS A., NIKLASSON B. Antigenic variation of European haemorrhagic fever with renal syndrome virus strains characterized using bank vole monoclonal antibodies. *Journal of General Virology*, 1991, vol.72, p.2097-2103.
 127. MAGNANOU E., FONS R., FELIU C., MORAND S. Physiological responses of insular wild black rat (*Rattus rattus*) to natural infection by the digenean trematode *Fasciola hepatica* *Parasitology Research*, 2006, vol.99, n°1, p.97-101.
 128. MAGURRAN A. E. *Measuring biological diversity*. Oxford: Blackwell, 2004, p.
 129. MAPPES T., KOSKELA E., YLONEN H. Reproductive Costs and Litter Size in the Bank Vole *Proceedings: Biological Sciences*, 1995, vol.261, n°1360, p.19-24.
 130. MARTINA B. E. E., VAN DOORNUM G., DORRESTEIN G. M. G., ET AL. , NIESTERS H. G. M., STITTELAAR K. J., WOLTERS M. A. B. I., VAN BOLHUIS H. G. H., OSTERHAUS A. D. M. E. *Cowpox virus* transmission from rats to monkeys, the Netherlands *Emerging Infectious Diseases*, 2006, vol.12, n°6, p.1005-1007.
 131. MARTINET L. Détermination de l'âge chez le campagnol des champs (*Microtus arvalis*) par la pesée du cristallin. *Mammalia*, 1966, vol.30, p.425-430.
 132. MAY R. M., ANDERSON R. M. Regulation and stability of host parasite population interactions II. Destabilizing processes. *Journal of Animal Ecology*, 1978, vol.47, p.249-267.
 133. MCCOY K. D., BOULINIER T., TIRARD C. Comparative host-parasite population structures: disentangling prospecting and dispersal in the black-legged kittiwake *Rissa tridactyla*. *Molecular Ecology*, 2005, vol.14, p.2285-2838.
 134. MCMICHAEL A. J., WOODRUFF R. E., HALES S. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet*, 2006, vol.367, n°9513, p.859-869.
 135. MICHAUX J. R., KINET S., FILIPPUCCI M.-G., LIBOIS R., BESNARD A., CATZEFLIS F. Molecular identification of three sympatric species of wood mice (*Apodemus sylvaticus*, *A. flavicollis*, *A. alpicola*) in western Europe (Muridae: Rodentia). *Molecular Ecology Notes*, 2001, vol.1, p.260-263.
 136. MICHELAT D., GIRAUDOUX P. Synchrony between small mammal population dynamics in marshes and adjacent grassland in a landscape of the Jura plateau, France: a ten year investigation. *Acta Theriologica*, 2006, vol.51, n°2, p.155-162.
 137. MILLS J. N., CHILDS J., KSIAZEK T. G., PETERS C. J., VELLECA W. M. *Methods for trapping and sampling small mammals for virologic testing*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995, 61 p.
 138. MILLS J. N., CHILDS J. E. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, vol.4, p.529-537.
 139. MINCHELLA D. J. Host life history variation in response to parasitism. *Parasitology*, 1985, vol.90, p.205-216.
 140. MUSTONEN J., VAHERI A., CLEMENT J. Third international conference on haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantaviruses *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1996, vol.11, n°4, p.730-733.
 141. MUSTONEN J., VAPALAHTI I., HENTTONEN H., PASTERNAK A., VAHERI A. Epidemiology of hantavirus infections in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998, vol.13, n°11, p.2729-2731.
 142. NADLER S. A., HAFNER M. S., HAFNER J. C., HAFNER D. J. Genetic differentiation among chewing louse populations (Mallophaga: Trichodectidae) in a pocket gopher contact zone (Rodentia: Geomyidae). *Evolution*, 1990, vol.44, p.942-951.
 143. NEI M. The theory and estimation of genetic distance. *Genetic Structure of Populations* / ed. par MORTON N. E. . Honolulu: University Press of Hawaii, 1973, p. 45-54.
 144. NEJSUM P., FRYDENBERG J., ROEPSTORFF A., DAVIS PARKER E. J. Population structure in *Ascaris suum* (Nematoda) among domestic swine in Denmark as measured by whole genome DNA fingerprinting. *Hereditas*, 2005, vol.142, p.7-14.

145. NELSON R. J., DEMAS G. E., KLEIN S. L., KRIEGSFELD L. J. *Seasonal patterns of stress, immune function, & disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002, 291 p.
146. OLSSON G. E. *Nephropathia Epidemica and Puumala virus occurrence in relation to bank vole (Clethrionomys glareolus) dynamics and environmental factors in Northern Sweden*, p. Thèse: Umeå: Swedish University of Agricultural Sciences: 2003.
147. OLSSON G. E., WHITE N., HJÄLTÉN J., AHLM C. Habitat factors associated with bank voles (*Clethrionomys glareolus*) and concomitant hantavirus in northern Sweden. *VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES*, 2005, vol.5, n°4, p.315-323.
148. OSTFELD R. S., CANHAM C. D., PUGH S. R. Intrinsic density-dependant regulation of vole populations. *Nature*, 1993, vol.366, p.259-261.
149. OSTFELD R. S., GLASS G. E., KEESING F. Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends in Ecology & Evolution*, 2005, vol.20, n°6, p.328-336.
150. OTRANTO D., COLWELL D. D., TRAVERSA D., STEVENS J. R. Species identification of *Hypoderma* affecting domestic and wild ruminants by morphological and molecular characterization. *Medical and Veterinary Entomology*, 2003, vol.17, p.316-325.
151. PENALBA C., GALEMPOIX J. M., LANOUX P. Epidémiologie des infections à hantavirus en France. *Médecine et Maladie Infectieuses*, 2001, vol.31 Suppl 2, p.272-284.
152. PETSARIS O., ADAMSKI H., PRIMAULT R., ANDRÉ P. Probable cowpox virus infection in a hunter. *La Presse Médicale*, 1998, vol.27, n°34, p.1735.
153. PING L., WANG N., ZHOU D., YEE C. S. K., CHANG C.-H., BRUTKIEWICZ R. R., BLUM J. S. Disruption of MHC Class II-Restricted Antigen Presentation by Vaccinia Virus1 *The Journal of Immunology*, 2005, vol.175, p.6481-6488.
154. PLYUSNIN A. Genetics of hantaviruses: implications to taxonomy. *Archives of Virology*, 2002, vol.147, p.665-682.
155. PORCHERIE A. *Susceptibilité aux parasites des hybrides entre Mus musculus musculus et Mus musculus domesticus: origine du phénomène et rôle dans la contre-sélection des hybrides*, 147 p. Thèse: Montpellier: Université de Montpellier II: 2005.
156. PRÉVOT-JULLIARD A.-C., HENTTONEN H., YOCCOZ N. G., STENSETH N. C. Delayed maturation in female bank voles: optimal decision or social constraint? *Journal of Animal Ecology*, 1999, vol.68, p.684-697.
157. RAOUL F., DEPLAZES P., NONAKA N., PIARROUX R., VUITTON D. A., GIRAUDOUX P. Assessment of the epidemiological status of *Echinococcus multilocularis* in foxes in France using ELISA coprotests on fox faeces collected in the field. *International Journal for Parasitology*, 2001, vol.31, p.1579-1588.
158. RATSITORAHINA M., MIGLIANI R., RATSIFASOAMANANA L., RATSIMBA M., CHAN HO THIN F., RAHALISON L., CHANTEAU S. Recrudescence et extension géographique de la peste à Madagascar de 1980 à 1999. *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar*, 2001, vol.67, n°1-2, p.14-18.
159. ROYAMA T. *Analytical population dynamics*. London, UK: Chapman & Hall, 1992, 202 p.
160. SAARON M.-F., ROUSSEAU M.-C., LE GUENNO B., BROUQUI P. Cas de méningite liée à la transmission du virus de la chorioméningite lymphocytaire par un hamster doré à Marseille. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, vol.38, p.177-178.
161. SANDVIK T., TRYLAND M., HANSEN H., MEHL R., MOENS U., OLSVIK O., TRAAVIK T. Naturally occurring orthopoxviruses: potential for recombination with vaccine vectors. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, vol.36, n°9, p.2542-2547.
162. SAUCY F., SCHNEITER B. Juvenile dispersal in the vole *Arvicola terrestris* during rainy nights: a preliminary report. *Bulletin des Sociétés Vaudoises des Sciences Naturelles*, 1998, vol.84, n°4, p.333-345.
163. SAUVAGE F. *La synergie entre dynamique des populations réservoirs de campagnols roussâtres et excrétion du hantavirus Puumala : mise en évidence du mécanisme d'émergence de la néphropathie épidémique humaine*, 225 p. Thèse: Lyon: Université Claude Bernard - Lyon 1: 2004.
164. SAUVAGE F., LANGLAIS M., PONTIER D. Predicting the emergence of human hantavirus disease using a combination of viral dynamics and rodent demographic patterns. *Epidemiology and Infections*, 2007, vol.135, p.46-56.

165. SCHMIDT G. D. *Handbook of tapeworm identification*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986, 675 p.
166. SCHULTZE D., LUNDKVIST A., BLAUENSTEIN U., HEYMAN P. *Tula virus* infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2002, vol. 21, n°4, p.304-306.
167. SCOTT M. E., DOBSON A. P. The role of parasites in regulating host abundance. *Parasitology Today*, 1989, vol.5, p.176-183.
168. SCULLY C., ELKABIR M., SAMARANAYAKE L. P. *Candida* and oral candidiosis- A review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 1994, vol.5, n°2, p.125-157.
169. SHACKELTON L. A., PARRISH C. R., TRUYEN U., HOLMES E. C. High rate of viral evolution associated with the emergence of carnivore parvovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol.102, n°2, p.379-384.
170. SHATROV A., KUDRYASHOVA N. Taxonomy, life cycles and the origin of parasitism in trombiculid mites. *Micromammals and macroparasites : from evolutionary ecology to management / ed. par MORAND S., KRASNOV B. R. POULIN R.* Tokyo: Springer-Verlag, 2006, p. 119-140.
171. SOMSOOK S., STEINER H. M. Zur grosse des Aktionraumes von *Microtus arvalis* (Pallas, 1779). *Zeitsch Saugtierkunde*, 1991, vol.56, p.200-206.
172. SONG G. Epidemiological progresses of hemorrhagic fever with renal syndrome in China. *Chinese Medical journal*, 1999, vol.112, n°5, p.472-477.
173. SUAREZ V., CUETO G. R., CAVIA R., GOMEZ VILLAFANE I. E., BILENCA D. N., EDELSTEIN A., MARTINEZ P., MIGUEL S., BELLOMO C., HODARA K., PADULA P. J., SBUSCH M. Prevalence of infection with hantavirus in rodent populations of Central Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2003, vol.98, p.727-732.
174. TELFER S., BENNETT M., BOWN K., CARSLAKE D., CAVANAGH R., HAZEL S., JONES T., BEGON M. Infection with cowpox virus decreases female maturation rates in wild populations of woodland rodents. *OIKOS*, 2005, vol.109, p.317-322.
175. TELFER S., BENNETT M., BOWN K., CAVANAGH R., CRESPIAN L., HAZEL S., JONES T., BEGON M. The effects of cowpox virus on survival in natural rodent populations: increases and decreases. *Journal of Animal Ecology*, 2002, vol.71, p.558-568.
176. TERAJIMA M., VAPALAHTI O., VAN EPPS H. L., VAHERI A., ENNIS F. A. Immune responses to *Puumala virus* infection and the pathogenesis of *nephropathia epidemica*. *Microbes and Infection*, 2004, vol.6, p.238-245.
177. THÉRON A. Le polymorphisme du rythme d'émission des cercaires de *Schistosoma mansoni* et ses relations avec l'écologie du parasite. *Vie et Milieu*, 1985, vol.35, p.23-31.
178. THIOULOUSE J., CHESSEL D., DOLEDEC S., OLIVIER J. M. ADE-4: A multivariate analysis and graphical display software. *Statistics and Coputing*, 1997, vol.7, n°1, p.75-83.
179. THOMAS F., RENAUD F., GUÉGAN J.-F. *Parasitism and ecosystems* Oxford: Oxford university Press, 2005, 220 p.
180. TKADLEC E., ZEJDA J. Small rodent population fluctuations: the effects of age structure and seasonality. *Evolutionary Ecology*, 1998, vol.12, p.191-210.
181. TOMPKINS D. M., DOBSON A. P., ARNEBERG P., BEGON M. E., CATTADORI I. M., NEWBORN D., PUGLIESE A., RIZZOLI A. P., ROSÀ R., ROSSO F., WILSON K. Parasites and host population dynamics. *The ecology of wildlife diseases / ed. par HUDSON P. J., RIZZOLI ANNAPAOLA, GRENFELL B. T., HEESTERBEEK HANS DOBSON ANDY P.* New York: Oxford University Press Inc., 2002, p. 45-62.
182. TURCHIN P., BATZLI G. Availability of food and the population dynamics of arvicoline rodents. *Ecology*, 2001, vol.82, n°6, p.1521-1534.
183. TURCHIN P., HANSKI I. Contrasting alternative hypotheses about rodent cycles by translating them into parameterized models. *Ecology Letters*, 2001, vol.4, p.267-276.
184. VAPALAHTI O., MUSTONEN J., LUNDKVIST A., HENTTONEN H., PLYUSNIN A., VAHERI A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, vol.3, n°12, p.753-754.
185. VERHAGEN R., LEIRS H., TKACHENKO E., VAN DER GROEN G. Ecological and epidemiological data on hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Archives of Virology*, 1986, vol.91, p.193-205.

186. VITTOR A. Y., GILMAN R. H., TIELSCH J., GLASS G. E., SHIELDS T. M., SANCHEZ LOZANO W., PINEDO-CANCINO V., PATZ J. A. The effect of deforestation on the human-biting rate of *Anopheles darlingi*, the primary vector of falciparum malaria in the peruvian Amazon. *American journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, vol.74, p.3-11.
187. VORISEK P., VOTYPKA J., ZVARA K., SVOBODOVA M. Heteroxenous coccidia increase the predation risk of parasitized rodents. *Parasitology*, 1998, vol.117, p.521-524.
188. WEINSTOCK J. V., SUMMERS R., ELLIOTT D. E. Helminths and harmony. *Gut*, 2004, vol.53, p.7-9.
189. YLONEN H., HORNE T. J., LUUKKONEN M. Effect of birth and weaning mass on growth, survival and reproduction in the bank vole. *Evolutionary Ecology Research*, 2004, vol.6, n°3, p.433-442.
190. ZEIER M., HANDERMANN M., BAHR U., RENSCH B., MULLER S., KEHM R., MURANYI W., DARAI G. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. . *Virus Genes*, 2005, vol.30, n°2, p.157-180.
191. ZEMAN P. Objective assessment of risk maps of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis based on spatial patterns of located cases. *International Journal of Epidemiology*, 1997, vol.26, n°5, p.1121-1130.

6. Annexes : les publications

Voir les fichiers attachés.

Ecologie de la transmission de parasites (virus, nématodes) au sein d'une communauté de rongeurs cycliques. Conséquences pour la santé humaine.

RESUME

De nombreuses espèces de rongeurs montrent des variations cycliques de leurs densités. Ces cycles ont un rôle important dans l'émergence de zoonoses en augmentant les contacts entre l'Homme et l'animal. Cette thèse s'inscrit dans le domaine de l'écologie de la santé qui étudie les interactions entre santé humaine, santé animale et dynamique des écosystèmes. Dans ce cadre, j'ai étudié la communauté de parasites d'une communauté de rongeurs à dynamique cyclique afin d'identifier les réservoirs d'agents de zoonoses et les parasites potentiellement impliqués dans les cycles de cette communauté. Je me suis intéressée à trois espèces de campagnols et à deux espèces de mulots en Franche-Comté. Les résultats et les suivis épizootiologiques réalisés permettent d'inférer les facteurs de risques biotiques et abiotiques associés à l'émergence de ces zoonoses.

Trois agents de zoonoses sont présents : deux hantavirus (virus Puumala et Tula) et le virus Cowpox. La dispersion et le comportement social des rongeurs sont importants pour la transmission de ces virus spécifiques (hantavirus) et non spécifique (virus Cowpox). Ces virus sont majoritairement trouvés en milieu forestier. Les communautés de parasites détectées en forêt et en prairie sont différentes. Les infestations par des helminthes sont plus nombreuses en prairie qu'en forêt. Une étude immunogénétique montre l'existence d'allèles de susceptibilité et de résistance aux agents de zoonoses étudiés. Des helminthes ou des acariens pourraient aussi intervenir dans l'infection par ces virus. Un de ces helminthes pourrait être impliqué dans la dynamique de ses hôtes. Mes travaux expérimentaux et de modélisation montrent l'impact du nématode non spécifique *Trichuris arvicolae* sur la reproduction du campagnol des champs et son rôle régulateur pour les populations d'arvicolinés. Cette thèse contribue à montrer l'importance de la biodiversité et de l'écologie des communautés pour évaluer et gérer les risques pour l'Homme vis-à-vis de zoonoses.

Transmission ecology of parasites (viruses, nematodes) among a cyclic rodent community. Consequences for human public health.

ABSTRACT

Several rodent species exhibit cyclic variations of their population densities. These demographic cycles, by increasing contacts between humans and animals, can influence the emergence of zoonoses. The framework of this thesis is conservation medicine. This approach aims at studying human health by also taking into account animal health and ecosystem dynamics. In this context, I have studied a community of parasites associated with a community of cyclic rodents to identify the reservoirs of zoonosis agents and the parasites, which may play a role in rodent demographic cycles. I have focused on a rodent community including the fossorial water voles, the common voles, the bank voles, the yellow necked mice and the wood mice in Franche-Comté (East of France). The results and the epizootiologic surveys presented here bring insights into the biotic and abiotic risks associated with the emergence of zoonoses.

Three zoonosis agents were detected: two hantaviruses (*Puumala virus* and *Tula virus*) and *Cowpox virus*. Host dispersal and social behaviour are important for the transmission of both specific (hantaviruses) and non specific (*Cowpox virus*) viruses. These viruses are mainly detected in forest areas. Rodents from forest areas host a different parasite community from rodents found in meadows. Infestations with helminths are more frequent in meadows than in forest. An immunogenetic study revealed susceptibility or resistance alleles for viral infections. Helminths and mites could also have a protective or an enhancing role in viral infections. One of these helminths could have a role in its host dynamics. Using experimental work and modelling, I demonstrate the impact of the non specific nematode *T. arvicolae* on common vole fecundity and its regulator role for arvicoline populations.

This thesis provides essential knowledge to evaluate the importance of biodiversity and community ecology in the management of human zoonosis risk factors.

DISCIPLINE : Parasitologie

MOTS-CLES

Zoonose, maladies émergentes, hantavirus, virus cowpox, *Trichuris*, cycle démographique, régulation, génétique des populations, immunogénétique

Julie Deter

Centre de Biologie et de Gestion des Populations (CBGP), UMR 1062 INRA EFPA, Campus international de Baillarguet, CS 30016, 34998 Montferrier sur Lez