



HAL
open science

Pics épidémiques de fièvre hémorragique à syndrome rénal et stabilité historique des foyers : les connaissances écologiques sont encore insuffisantes pour les comprendre

Patrick Giraudoux

► To cite this version:

Patrick Giraudoux. Pics épidémiques de fièvre hémorragique à syndrome rénal et stabilité historique des foyers : les connaissances écologiques sont encore insuffisantes pour les comprendre. *Bourgogne-Franche-Comté Nature*, 2022, 34, pp.131-142. hal-04601467

HAL Id: hal-04601467

<https://hal.science/hal-04601467v1>

Submitted on 5 Jun 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Pics épidémiques de fièvre hémorragique à syndrome rénal et stabilité historique des foyers : les connaissances écologiques sont encore insuffisantes pour les comprendre

Patrick GIRAUDOUX¹

Résumé

Une épidémie de fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) causée par le virus Puumala, un hantavirus, a frappé le sud du massif du Jura en 2021, avec près de 200 cas répertoriés en août. Cet article fait le point des connaissances sur ces épidémies récurrentes depuis plus de 40 ans dans deux foyers principaux, le nord-est de la France, et le sud du massif du Jura. Si, en Scandinavie et en Allemagne, les épidémies ont pu être corrélées aux pics d'abondance du campagnol roussâtre, ces corrélations n'expliquent pas en France la persistance géographique des deux foyers. Comme pour la plupart des autres zoonoses virales émergentes ayant pour origine des hôtes sauvages, avec lesquelles la FHSR est comparée, la compréhension des mécanismes qui conduisent aux pics épidémiques nécessite des études pluridisciplinaires. Elles devraient associer épidémiologistes, anthropologues, biologistes des populations et virologues, et procéder à un suivi à long terme des populations animales réservoir et de l'exposition des populations humaines à des échelles spatiales et temporelles adaptées. À ce jour, aucun suivi de ce type n'est prévu.

Mots-clés : hantavirus, Puumala, campagnol roussâtre, zoonose, une seule santé, épidémie.

HFRS epidemic peaks and historical stability of focuses: ecological knowledge is still insufficient to understand them

Abstract

An epidemic of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by the Puumala virus, a hantavirus, struck the southern Jura massif in 2021, with almost 200 cases recorded in August. This article reviews what is known about these epidemics, which have been recurring for more than 40 years in two main focuses in France, the north-east of the country and the south of the Jura massif. While in Scandinavia and Germany, epidemics could be correlated with peaks in bank vole abundance, these correlations do not explain the geographical persistence of these two epidemic focuses in France. As for most other emerging viral zoonoses originating in wild hosts, with which the HFRS is compared, understanding the mechanisms leading to epidemic peaks requires multidisciplinary studies associating epidemiologists, anthropologists, population biologists and virologists. Long-term monitoring of reservoir animal populations and human population exposure are required at appropriate time-space scales. To date, no such studies and monitoring are foreseen.

Key words : hantavirus, Puumala, bank vole, zoonosis, one health.

¹ Chrono-environnement, Université Bourgogne-Franche-Comté/CNRS - patrick.giraudoux@univ-fcomte.fr

Introduction

Bien que l'OMS ait caressé l'espoir, il y a une cinquantaine d'années, d'éradiquer la plupart des maladies infectieuses, celui-ci a été déçu par les trop rares succès (l'éradication de la variole, par exemple) contrastant avec les trop nombreux exemples de maladies persistantes, re-émergentes ou émergentes observées depuis, à des amplitudes et des fréquences de plus en plus inquiétantes, malgré de coûteux plans spécifiques les concernant (MORAND, 2020). Les grandes maladies sous forme endémique et épidémique (choléra, SIDA, rougeole, peste, diphtérie, dengues, fièvres hémorragiques diverses, fièvre jaune, malaria...) continuent de frapper de façon prédominante les pays aux conditions socio-économiques précaires. L'actuelle pandémie de COVID-19, de SIDA, l'épidémie européenne de fièvre aphteuse ovine en 2001, les nombreux variants grippaux, les maladies issues

de variants antibiorésistants (tuberculose, infections à staphylocoque, aspergillose, etc.) montrent que même les premières économies mondiales peuvent être aussi dangereusement déstabilisées que les autres, voire beaucoup plus, par les émergences microbiennes.

Force est donc d'admettre que les microbes auront toujours une mutation d'avance sur les autres organismes moins nombreux et à reproduction plus lente (GIRAUDOUX, 2020, 2021a) et qu'à défaut de pouvoir les éliminer, il va falloir apprendre à vivre avec, car ils composent 17 % de la biomasse terrestre (BAR-ON *et al.*, 2018). Alors que la pathogénicité pour les humains est l'exception, ils sont en fait indispensables au bon fonctionnement des écosystèmes : les mutualismes de tous ordres entre les organismes non-microbiens et les microbes ont organisé le vivant de la cellule à la biosphère, civilisations incluses (SELOSSE, 2017 ; GIRAUDOUX, 2022). Vivre « avec » ne signifie pas, bien sûr, comme cela a pu être le cas dans un passé maintenant lointain, se résigner à subir les conséquences d'épidémies dévastatrices ou d'endémies pernicieuses dont on ne comprend pas l'origine, mais bien plutôt pénétrer leur écologie finement et créer les conditions qui les rendent improbables et leurs impacts circonscrits au mieux. Il s'agit donc d'admettre les limites d'une médecine exclusivement curative, mais en même temps de constater que, au cours du XX^e siècle, l'amélioration du niveau de vie et de l'hygiène, avec les progrès de la médecine, ont permis un allongement significatif de l'espérance de vie dans la plupart des sociétés. La médecine curative a d'incroyables vertus pour la minorité mondiale qui peut en supporter le coût et bénéficier de ses prouesses technologiques, mais, n'étant pas conçue pour l'anticipation et la prévention, elle intervient trop tard et partiellement d'un point de vue épidémiologique, quand le feu est déjà au toit de la maison commune (GIRAUDOUX, 2019 ; MORAND *et al.*, 2020). Pour la santé publique, il est donc essentiel de miser sur la mise en place de socio-écosystèmes dans lesquels les épidémies sont prévenues et le plus possible contrôlables. Cette approche suppose probablement de faire évoluer le paradigme actuel qui consiste à ne financer massivement que les recherches sur les maladies ayant émergé et touchant donc un grand nombre de personnes dans le monde entier, pour s'intéresser à des travaux intégrés sur des ensembles de pathologies plus rares (au moment des études), incubant à bas bruit, dont le dénominateur commun est le lien avec la faune sauvage et l'écosystème qui les héberge.

L'épidémie jurassienne de 2021

Comme régulièrement depuis quelques années, les journaux régionaux titraient le 15 juillet 2021 « l'hantavirus gagne du terrain », signalaient que 95 cas de fièvre hémorragique à syndrome rénal (FHSR) avaient été observés dans le seul département du Jura, et que « le campagnol » qui « proliférait » était un « vecteur avéré » de « l'hantavirus ». Souvent asymptomatique, et tout aussi souvent manifestée par des troubles mineurs comme un syndrome grippal avec des signes respiratoires, des douleurs lombaires, et/ou une modification de la vision (myopie aiguë et transitoire), la FHSR peut, comme son nom l'indique, être accompagnée d'une insuffisance rénale assez grave pour justifier une épuration rénale « artificielle », se compliquer d'un état de choc, et entraîner la mort si l'étiologie et la gravité des troubles présentés ne sont pas diagnostiqués à temps ; les troubles hémorragiques sont le plus souvent mineurs, mais se manifestent par une baisse des plaquettes sanguines presque constante (ARTOIS *et al.*, 1999). Comme à chaque fois l'Agence régionale de santé (ARS), enjoignant de s'intéresser à ce que les autorités et le public pouvaient percevoir comme le démarrage d'une crise sanitaire supplémentaire, réunissait en juin 2021 tous ceux dont elle pensait qu'ils pouvaient avoir un avis sur la conduite à tenir, et, parmi eux, les chercheurs en écologie dont on avait entendu dire qu'ils étudiaient les campagnols, chercheurs qui pour la plupart avaient abandonné le suivi des populations de campagnols concernées par ce virus depuis belle lurette faute de financement. La conclusion de cette réunion statuait que « l'enjeu de santé publique était peu marqué actuellement, car peu d'infections graves étaient rapportées » (1 décès cependant sur la petite centaine de cas hospitalisés à cette date, ce qui n'est pas rien en termes de mortalité), mais qu'il fallait « continuer à surveiller ». La surveillance zoonotique (c'est-à-dire celle des hôtes sauvages du virus) était déclarée « d'intérêt limité pour appréhender le risque humain », et la préfecture du Jura et l'ARS distribuaient une plaquette informative expliquant les « bons » comportements à adopter, fondés sur des hypothèses raisonnables, mais en l'absence de fondement scientifique réel.

On retrouve ici typiquement illustrée ce qu'est, partout dans le monde, depuis des décennies, la gestion du risque zoonotique. C'est par ce type de gestion que des virus comme ceux de l'immunodéficience humaine (HIV), Ebola, plusieurs coronavirus, Nipah, etc. ont fini par émerger et pour certains devenir pandémiques alors qu'ils étaient déjà présents de très longue date dans l'écosystème : on identifie et réagit au démarrage de la crise épidémique chez l'Homme (ou l'animal domestique) quand elle est dans sa phase de croissance exponentielle, et dans la seule mesure où un nombre massif de cas est identifié, à un moment où on ne peut plus faire grand-chose pour l'empêcher. L'origine et les conditions de l'émergence restent la plupart du temps inconnues, car elles n'ont pas pu être établies avant la crise, faute d'intérêt et de financement de la recherche dans l'inter-crise, et ne le seront pas pendant pour les mêmes raisons. On ne peut donc pas s'appuyer sur des connaissances suffisantes sur la dynamique des populations d'hôtes et l'écologie de la transmission pour anticiper. Qui plus est, dans le cas présent, elles sont plus ou moins bien rapportées par les médias régionaux, malgré l'existence d'un site web renseigné au mieux des connaissances scientifiques par le Centre national de référence des hantavirus (CNRH), à l'Institut Pasteur¹. Cet épisode épidémique de FHSR, appelée encore néphropathie épidémique, causée par un hantavirus particulier, nous donne donc le prétexte à examiner sous nos propres latitudes une question d'écologie virale analogue à celles pour lesquelles on déplore ailleurs l'absence d'étude, et donc de connaissance, après que tel ou tel virus ait ravagé un continent ou même ait déferlé en pandémie sur toute la planète.

Que sont les hantavirus ?

« L'hantavirus » comme nommé par le titre de presse en juillet 2021, n'existe pas : les hantavirus forment une famille de virus (ordre des Bunyvirales) qui ne compte pas moins de 120 taxons reconnus actuellement dans le monde, et il est manifeste que, comme pour les autres virus, tous ne sont pas encore décrits s'ils ne le seront jamais ! Il s'agit de virus à ARN simple brin comme le sont aussi les coronavirus et les virus des gripes saisonnières. Donnés comme « très spécifique », chaque taxon viral est associé généralement à une seule espèce d'hôte naturel qui joue le rôle de réservoir. Pour ce qui concerne l'épidémie de 2021 dans le sud du massif jurassien, il s'agit du virus Puumala, et il est donné comme spécifique non pas « du campagnol », qui lui non plus n'existe pas, mais d'une espèce forestière particulière de campagnol, le campagnol roussâtre, *Myodes glareolus* (figures 1 et 6).

Le fait qu'un virus réputé « spécifique » du campagnol roussâtre puisse se multiplier chez l'homme au point de le rendre malade, et que des anticorps dirigés contre ce virus puissent être trouvés chez d'autres espèces comme le campagnol terrestre (une impasse épidémiologique pour le virus ?) (CHARBONNEL *et al.*, 2008), montre que la barrière inter-espèces n'est pas parfaitement imperméable. C'est d'ailleurs ces processus de passage inter-espèces et d'interactions durables entre les virus et des hôtes « exotiques » qui permettent, avec le temps, la sélection de mutations, la « captation » du virus et finalement l'émergence d'une épidémie là où on ne l'attend pas nécessairement (WOLFE *et al.*, 2007 ; JOHNSON *et al.*, 2020). De plus, d'un lieu à l'autre, les caractéristiques génétiques fines des virus et leur dyna-



Figure 1. Campagnol roussâtre.

¹ <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus/la-maladie-recommandations>

mique de circulation peuvent varier : des analyses phylogénétiques de cinquante-cinq séquences d'ARN virales ont été réalisées dans deux forêts du foyer historique ardennais de FHSR, montrant la moindre diversité des séquences, une séroprévalence plus faible, une survie plus élevée et une présence plus continue des rongeurs dans l'une que dans l'autre (CASTEL *et al.*, 2021).

Plusieurs autres espèces de campagnols, prairiaux ceux-ci, sont présentes dans la zone d'endémie du virus Puumala, subissent des fluctuations saisonnières et pluriannuelles d'abondance avec des impacts agricoles forts parfois, sans pour autant être des hôtes convenables du virus Puumala, ce qui ne les empêche au demeurant pas d'être des hôtes convenables d'autres pathogènes, comme le parasite *Echinococcus multilocularis*, agent lui aussi d'une maladie humaine mortelle. Faire la différence est donc important pour que les risques soient différenciés et hiérarchisables par la population. Trois autres hantavirus ont été reconnus en France métropolitaine : Séoul (son hôte est le rat surmulot, *Rattus norvegicus*), Tula (hôte, le campagnol des champs, *Microtus arvalis*), et Nova (hôte, la taupe européenne, *Talpa europea*). Seul Puumala donne lieu à des épidémies de FHSR chez l'homme, alors que Séoul et Tula n'entraînent que des cas sporadiques. Comme pour la plupart des maladies virales, la létalité réelle du virus est difficile à estimer, car de nombreuses infections restent asymptomatiques, non diagnostiquées, ou non déclarées. Pour le virus Puumala, la létalité apparente est estimée à 0,6 %, supérieure à celle des gripes saisonnières (environ 0,1 %), mais du même ordre de grandeur que celle de la COVID19 (0,5-1 %). En Europe, circulent d'autres espèces d'hantavirus, dont le virus Dobrava-Belgrade (hôte, le mulot à collier, *Apodemus flavicollis*), dans la région des Balkans et en Europe Centrale dont la létalité chez l'Homme peut atteindre 10 %. L'écologie et les conditions d'émergence de ces virus restent encore obscures, faute d'études appropriées. D'après le CNRH, « la transmission du virus entre (campagnols) s'effectue par contact direct ou indirect via l'inhalation d'excreta ou de sécrétions. Par ces mêmes voies, (... ils) peuvent être transmis aux humains. La transmission interhumaine est rare et n'a été décrite que dans le cas d'infection par l'hantavirus Andes au Chili. La transmission « vectorielle » des hantavirus n'est pas confirmée : certains acariens (gamasidés et trombiculidés) en particulier pourraient être impliqués ». La prudence avec laquelle le CNRH résume leur écologie et ses incertitudes sur son site web montrent à quel point les connaissances sur ces espèces sont encore fragmentaires et loin d'être stabilisées. La géographie même de leur distribution se construit encore, et elle est probablement fluctuante à de multiples échelles de temps comme celle de beaucoup d'autres formes vivantes. L'identification d'un virus en un lieu et à une date donnée permet de certifier sa présence en ce lieu et date. Les absences sont beaucoup plus problématiques à prouver, car la recherche du virus dans les populations animales sauvages, compliquée par ses possibles variations temporelles d'incidence, n'est pas suffisamment systématique et intense.

L'épidémie de FHSR en 2021 dans le sud du massif du Jura est-elle un phénomène nouveau ?

Des foyers épidémiques de FHSR étaient cartographiés en France dès la fin des années 1970 (figure 2). LE GUENNO (1997) reconnaissait à l'époque une périodicité de trois ans dans les épidémies : 1990 (85 cas), 1993 (188 cas), 1996 (232 cas). Le diagnostic précis de la responsabilité du virus Puumala dans les cas observés, par sérologie, c'est-à-dire par la détection d'anticorps dirigés contre le virus, n'étant apparu en France qu'en 1982, il estime que jusqu'en 1990, la maladie a été très sous-estimée. La distribution saisonnière montrait généralement un maximum en mai, mais un pic hivernal était noté certaines années. Trois foyers principaux furent décrits : « le massif forestier des Ardennes, où les premiers cas ont été reconnus cliniquement en 1977, qui représentait environ 40 à 50 % des malades les années épidémiques, la Franche-Comté avec un foyer principal à cheval sur la limite entre le Doubs et le Jura, et la Lorraine avec un foyer circonscrit aux environs de Nancy. La Picardie où le premier cas diagnostiqué sérologiquement en France fut identifié en 1982 présente un nombre de cas variant peu selon les années. » Le foyer franc-comtois existait donc déjà tel qu'on le connaît actuellement depuis au moins le début des années 1980.

La dynamique des cas humains du foyer franc-comtois est ensuite assez précisément documentée géographiquement, de 1999 à 2008, par une étude pluridisciplinaire réalisée suite à un pic épidémique de l'été (juin-juillet) 2005 (figure 3). La localisation du foyer ou

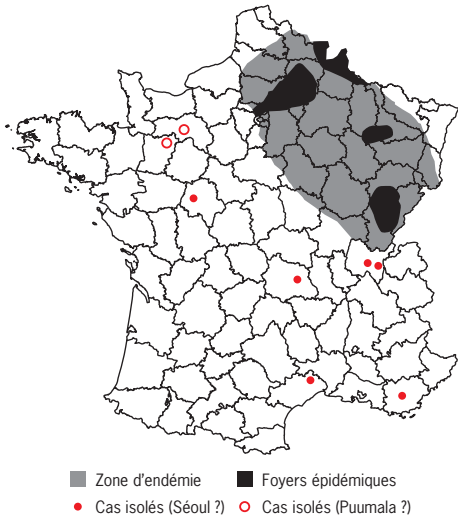


Figure 2. Distribution des foyers de fièvres hémorragiques dues aux hantavirus, basée sur 806 cas de FHSR de 1977 à 1997, d'après LE GUENNO (1997).

« cluster » pouvait être alors précisée par la méthode de Kulldorff, et permettait de définir un cluster large, et, en tenant compte du temps, un autre cluster emboîté dans le premier, durant le pic de 2005 (VIEL *et al.*, 2011).

Cette étude montrait, de plus, parmi d'autres variables non significatives (couverture forestière « CORINE land cover », température et précipitation moyenne annuelle), une association statistiquement significative et positive entre l'Indice de différence normalisée de végétation (NDVI) et le nombre de cas. Cet indice issu, dans cette étude, de données satellitaires Landsat est d'autant plus élevé que la biomasse de végétation est importante. Le cycle de 3 ans pointé par LE GUENNO (1997) ne pouvait cependant pas être retrouvé pendant cette période.

Pour la période plus récente, le dernier rapport du CNRH montre la persistance des foyers épidémiques dans les mêmes zones que par le passé, principalement le foyer nord-est ardennais, et le foyer sud-est franc-comtois (Centre national de référence hantavirus, 2021) (figures 4, 8, 9 et 10).

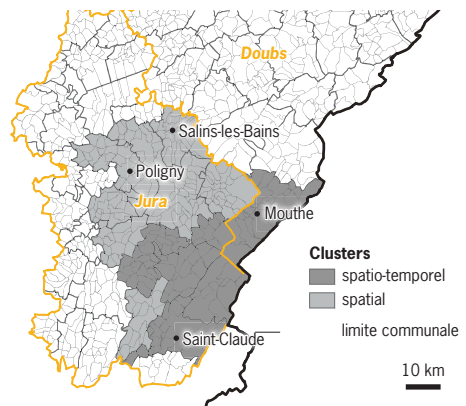
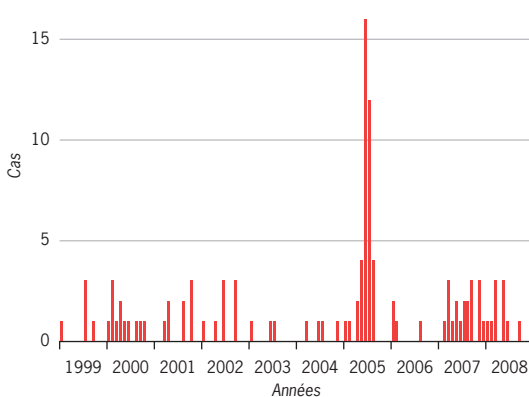


Figure 3. Cas mensuels de FHSR entre 1999 et 2008 en Franche-Comté, et localisation des clusters spatio-temporels.

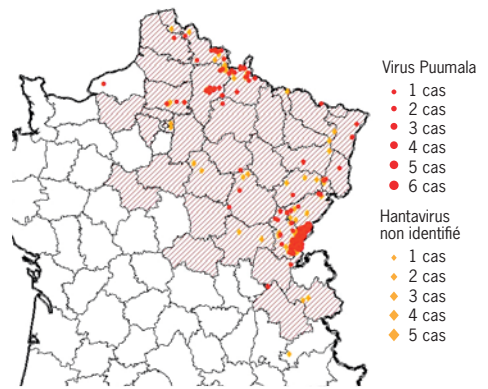
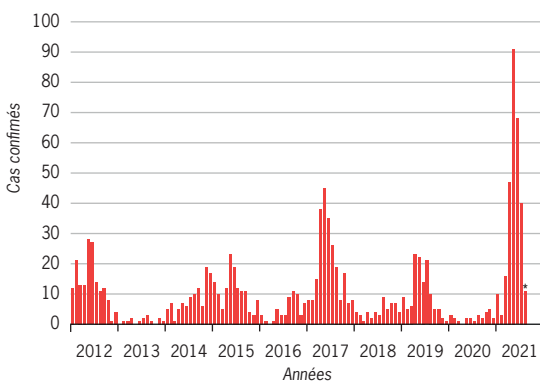


Figure 4. À gauche, distribution mensuelle des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus en France métropolitaine, janvier 2012 – août 2021 ; * à cette date les prélèvements sont encore en cours de réception et d'analyse. À droite, distribution spatiale des cas confirmés diagnostiqués sur la période janvier-août 2021, en hachuré, les départements où des cas ont été détectés sur la période 2003-2020. D'après le Centre national de référence des hantavirus (2021).

Le cumul des cas à l'échelle française montre un rythme épidémique d'amplitude variable, de saisonnalité presque constante (pic entre avril et juillet) sauf en 2014 où le pic fut automnal, et de fréquence irrégulière, avec des écarts compris entre 6 mois (2014-2015) et 3 ans (généralement). Sur la période 2016-2021 (août), les départements de l'Aisne, des Ardennes, et du Nord (foyer nord-est) regroupent 40 % des 797 cas confirmés, et ceux du Doubs et du Jura (foyer sud-est) 35 %. La figure 5 montre que la dynamique interannuelle des épidémies pourrait sembler corrélée d'un foyer à l'autre de 2016 à 2020 ($r = 0,9$, $p = 0,03$), mais l'amplitude du pic épidémique de l'année 2021 dans le foyer sud-est fait perdre la significativité de cette corrélation. L'examen visuel du graphe montre cependant que, dans les deux foyers, on observe en 2021 une augmentation du nombre de cas par rapport à l'année précédente. Cette observation souligne le caractère exceptionnel de l'épidémie en Franche-Comté cette année-là, qui quadruple le nombre de cas observés pendant le pic de 2017, qui lui-même plus que doublait celui de 2005.

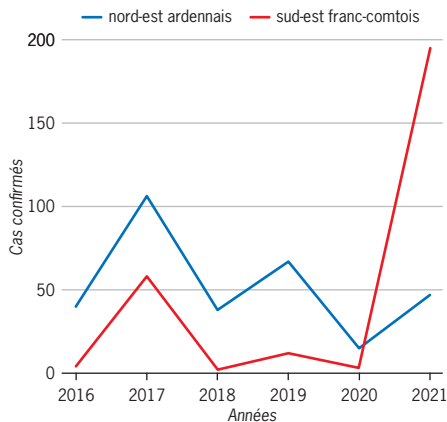


Figure 5. Comparaison du nombre de cas confirmés enregistrés dans le foyer nord-est ardennais (Aisne, Ardennes, Nord) et le foyer sud-est franc-comtois (Doubs, Jura).

On ne peut exclure une performance de plus en plus grande dans le diagnostic de la FHSR depuis les débuts du suivi dans les années 1980. Il est cependant peu probable qu'un tel biais, s'il existe, se soit prolongé au-delà des années 1990 (LE GUENNO, 1997). Ce biais peut varier géographiquement, sous forme d'un biais de « reconnaissance » car les cas peuvent être plus sous-diagnostiqués dans les régions où ils sont rares, que dans celles où ils sont fréquents, exagérant ainsi les écarts entre régions. Ce biais, qui reste à démontrer dans le cas de la FHSR, ne peut cependant pas expliquer les différences géographiques d'amplitude épidémique observées. L'épidémie 2021 dans le sud du massif du Jura n'est donc clairement pas un phénomène nouveau, si ce n'est par son amplitude exceptionnelle. L'ensemble de ces observations, à l'échelle nationale, pose donc la question des causes de la persistance des foyers épidémiques sur plus de 40 ans, et des raisons des différences temporelles et géographiques observées entre les foyers et dans les zones situées en dehors.

Que sait-on des déterminants des épidémies du virus Puumala ?

Sauf un cas lié à une transfusion sanguine, la transmission inter-humaine n'a jamais été constatée à notre connaissance, en Europe, jusqu'à ce jour, pour cette espèce de virus. Les déterminants des épidémies sont à rechercher du côté de l'écologie de l'espèce réservoir, le campagnol roussâtre, des conditions météorologiques, et du comportement humain qui pourrait ou non favoriser les contacts avec le virus et son hôte. Précisions ici, que contrairement aux allégations journalistiques, le campagnol roussâtre n'est pas un « vecteur » du virus, mais un hôte réservoir, c'est-à-dire qu'il est capable de maintenir de façon pérenne le pathogène et de le transmettre à des populations sensibles via ses excréments dans le cas du virus Puumala. Pour être considéré comme « vecteur », au sens infectiologique, il faudrait que lui-même ait une part active dans la transmission du virus, comme par exemple le moustique anophèle qui transporte et injecte activement le protozoaire responsable de la malaria d'un hôte contaminé à un hôte indemne (humain par exemple) par une succession de repas sanguins. Rien à voir, donc avec le campagnol roussâtre, qui est un hôte passif et vit sa vie sans s'occuper des hommes (et même en les évitant plutôt) : il ne court pas après les gens pour les contaminer...

L'essentiel de ce que l'on sait de la contamination humaine provient d'enquêtes circonstancielles concernant des clusters ou de l'étude rétrospective du profil de patients hospitalisés. En s'appuyant sur des études menées essentiellement dans le foyer nord-est, PENALBA *et al.* (2001), indiquent que « (parce que) de grandes quantités de virus sont excrétées dans la salive, les urines, et les fèces, dans la majorité des cas, la contamina-

tion de l'espèce humaine se ferait donc par voie aérienne dans certaines conditions de promiscuité en inhalant des aérosols provenant des excréments de rongeur. Plus rarement, l'homme se contamine par contact direct dû à une morsure de rongeur ou par manipulation de rongeurs morts. Ainsi, plusieurs épidémies de FHSR ont été signalées parmi le personnel des animaleries de laboratoires des centres médicaux, où des recherches sur le virus de Hantaan et apparentés ont été réalisées. Une étude de séropositivité contre le virus Puumala, réalisée en 1981 en Finlande chez des personnes qui capturaient les rongeurs, a montré que la séropositivité augmentait avec les années jusqu'à un plateau de 40 % après 10 ans d'activité ». Une contamination par transfusion sanguine est aussi mentionnée dans l'article. Les activités en forêt ou dans des habitations à proximité de la forêt (balayage de remise, etc.) rapprochent les humains des rongeurs et de leurs excréta, mais les modalités exactes de contamination restent mal connues. Les études scientifiques systématiques, non biaisées à des degrés divers, manquent pour aller au-delà des spéculations. D'où les recommandations générales de bon sens du Centre national de référence des hantavirus, qui toutes se résument à éviter la promiscuité avec les rongeurs (pour le virus Puumala, le campagnol roussâtre), leur manipulation, ou le contact avec des poussières ou des aérosols susceptibles d'être contaminés.

MONCHATRE-LEROY *et al.* (2017) ont réalisé une synthèse des connaissances très complète sur les déterminants environnementaux de la FHSR en Europe. Il en ressort la difficulté à tirer des conclusions sans ambiguïté des 236 articles étudiés, dont seuls 26 présentaient les qualités requises pour être sélectionnés. In fine, dû au fait que la qualité des données (échelles de temps, d'espace, etc.) varie considérablement d'une étude à l'autre, les résultats apparaissent souvent contradictoires, et peinent à dégager des lignes directrices. Ils confirment que la disponibilité de la nourriture (pour le campagnol roussâtre) et la température de l'automne/hiver précédent influencent l'incidence de la FHSR et sa séroprévalence chez le rongeur (présence, dans leur sérum, d'anticorps dirigés contre le virus). Mais certaines de ces corrélations peinent à faire sens : l'incidence de la FHSR chez l'Homme est généralement positivement associée à la température de l'automne/hiver tandis que la séroprévalence de l'hôte y est associée négativement. Plus spécifiquement, bien que cela n'ait pas été observé dans toutes les études, la séroprévalence de l'hôte et la FHSR semblent être corrélées au NDVI à différentes échelles spatiales et temporelles, ce qui pourrait trivialement ne refléter que le fait que les zones à fort NDVI sont des zones forestières.

La cyclicité (moyenne) de 3 ans des épidémies cadre d'ailleurs mal avec cet impact de la nourriture (mal mesuré ou carrément supposé), car les années productives (fructifications massives d'arbres et arbustes, notamment) n'ont rien de régulières. Certains épidémiologistes, qui d'évidence ne sont pas des spécialistes de la dynamique des populations d'animaux sauvages, n'hésitent pas à imputer ces cycles de 3 ans à des cycles supposés du campagnol roussâtre, par analogie avec ceux prêtés à d'autres espèces, notamment ceux du campagnol des champs. C'est oublier que le campagnol

des champs n'est cyclique que dans certains habitats particuliers, et que la périodicité de ces cycles varie selon les écosystèmes (DELATTRE *et al.*, 1992), qu'il peut aussi ne pas l'être du tout quand les conditions lui sont très favorables (GIRAUDOUX *et al.*, 2019), et qu'enfin les synchronies de pic parfois observées à l'échelle européenne, inopinées, restent encore inexplicables et souffrent d'exceptions locales (JACOB *et al.*, 2020). Les modèles démographiques connus pour une espèce de prairie, sans données de confirmation, ne sont certainement pas extrapolables à une autre espèce d'un autre genre, elle, forestière, dont le régime alimentaire et l'écologie diffèrent profondément.



Figure 6. Campagnol roussâtre.

Les séries démographiques longues (dépassant la durée d'un cycle démographique supposé, avec si possible des répliques...) sont extrêmement rares pour le campagnol roussâtre, et conduites pour les plus significatives en Scandinavie. Une de ces études a ainsi été menée en Suède, près de la ville de Umeå, mesurant finement les variations démographiques du campagnol roussâtre, son infection par le virus Puumala, et l'incidence de la FHSR chez l'Homme (KHALIL *et al.*, 2019). La figure 7 en résume les résultats. KHALIL *et al.* (2019) ont ainsi montré que dans ce cas d'étude, la densité des animaux infectés un an plus tard (au printemps d'une année de pic) était corrélée à la distribution spatiale de la population (proportion d'espace occupé) au printemps précédent, pendant sa phase de croissance. Ils ont également montré que la densité globale des campagnols roussâtres et la densité des campagnols infectés au printemps ensemble prédisent correctement l'incidence de la FHSR en été.

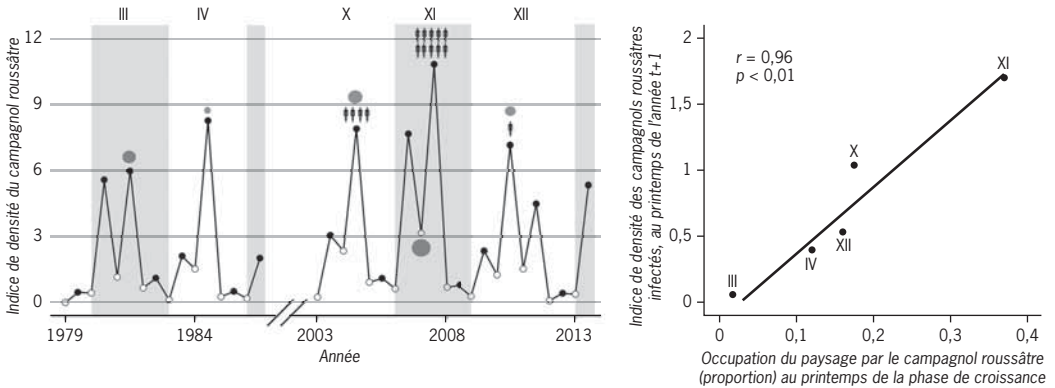


Figure 7. À gauche, densité de campagnols roussâtres (nombre d'individus piégés par 100 nuits-pièges) dans plusieurs cycles pluriannuels (un cycle sur deux est grisé) en 1979-1986 et 2003-2013 au printemps (cercles ouverts) et en automne (cercles pleins). La taille des cercles gris est proportionnelle à la densité maximale de campagnols infectés et positionnée pour indiquer quand cette densité a été atteinte dans un cycle. Les données sur l'infection humaine étaient disponibles pour 2003-2013 ($n = 3$ cycles), et le nombre de silhouettes humaines est proportionnel à l'incidence annuelle de FHSR dans le nord de la Suède (nombre de cas/100 000 habitants) de juillet à juin de l'année où l'indice de densité maximale de campagnols roussâtres infectés a été atteint. À droite, relation entre la densité de campagnols roussâtres infectés l'année $t+1$ par rapport à l'occupation du paysage par les campagnols roussâtres (proportion) au printemps de la phase de croissance, lorsque la densité moyenne en automne avait atteint > 1 individu pour 100 nuits de piégeage (r , coefficient de corrélation linéaire de Pearson). D'après KHALIL *et al.* (2019).

Des séries finlandaises de données portant à la fois sur la dynamique des populations de campagnol roussâtre et les infections humaines ont également montré que ces dernières peuvent être prédites avec précision par la seule dynamique de la population du campagnol même sans aucune connaissance de son niveau d'infection (KALLIO *et al.*, 2009). Ces résultats ont été ensuite confirmés en Allemagne sur des séries temporelle de 13 ans (REIL *et al.*, 2015).

En France, MONCHATRE-LEROY *et al.* (2018), par une étude de capture-marquage-recapture de 4 ans dans une population de campagnols roussâtres en Alsace, ont montré que ceux infectés par le virus ont été détectés dans les 2 années de forte densité. Ils ont observé que sur une très petite échelle spatiale de quelques hectares, les campagnols roussâtres séropositifs formaient des clusters qui ne se propageaient que très progressivement au cours de l'année, et que cela dépendait des domaines vitaux des animaux qui eux-mêmes variaient en fonction de la densité de la population, du sexe et de la saison.



Figure 8. Paysage sylvopastoral près des Molunes, Jura.



Figure 9. Forêt du Risol, massif du Mont d'Or, Doubs.



Figure 10. Pré-bois dans les environs de La Pesse, Jura.

Que sait-on de la dynamique du campagnol roussâtre en France ?

En fait, on ne dispose pas d'études comparatives pour le campagnol roussâtre et de typologies de dynamiques de populations, analogues à celles conduites en Scandinavie, aux échelles de temps et d'espace appropriées. Pour la dynamique des populations de campagnols, un modèle conceptuel général et intégratif a été proposé par LIDICKER (2000) indiquant que la proportion d'habitat optimal dans le paysage déterminait le type de fluctuations pluriannuelles. Sa validité a été confirmée sous plusieurs aspects pour le campagnol des champs et le campagnol terrestre, *Arvicola amphibius* (DELATTRE *et al.*, 1992, 1999 ; GIRAUDOUX *et al.*, 1997). Aucune donnée scientifique n'appuie par contre les spéculations sur la dynamique des populations de campagnol roussâtre, qu'on peut lire çà et là, en support explicatif supposé des épidémies de FHSR en France. Les données obtenues lors d'un suivi des populations de campagnols roussâtre de 1981 à 1996 dans la zone de Septfontaines, près de Levier dans le Doubs, géographiquement très proche du foyer sud-est franc-comtois, par exemple, ne permet pas de distinguer les cycles de trois ans presque systématiquement évoqués dans la littérature (figure 11), ni de correspondance particulière avec les pics épidémiques de FHSR (1990, 1993, 1996) évoqués dans LE GUENNO (1997). Elles montrent, de plus, que l'amplitude des variations, bien que globalement synchronique, est bien plus grande dans les haies qu'en forêt soulignant ainsi l'importance de la qualité des habitats dans l'effectif et la dynamique des populations.

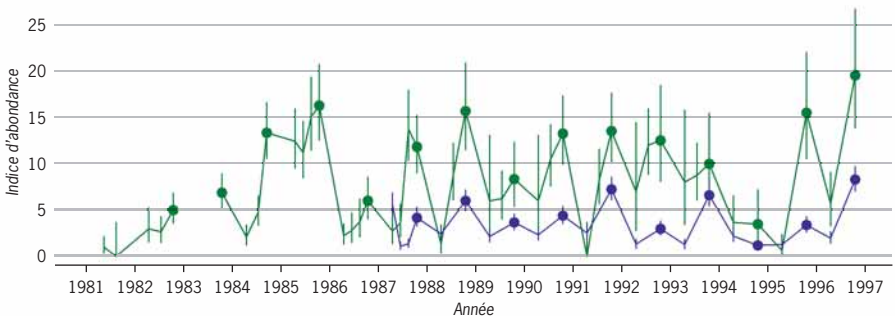


Figure 11. Dynamique des populations de campagnol roussâtre dans la région de Septfontaines, Doubs. En vert dans les haies, en bleu en forêt. Les cercles marquent les échantillonnages d'automne, les barres verticales sont les intervalles de confiance à 95 %. Données extraites de DELATTRE *et al.* (2016).

CASTEL *et al.* (2021), par un suivi de 10 ans dans les Ardennes en utilisant une méthode de capture-marquage-recapture, montrent également la variabilité des fluctuations d'abondance de campagnol roussâtre d'une forêt à une autre. Il est donc très probable que la dynamique des populations de campagnols roussâtres, comme observé pour d'autres espèces, dépende à la fois de la configuration paysagère des habitats qu'il occupe, à savoir de la proportion d'habitats boisés favorables (composition) et de leur structure (arrangement spatial) et, compte tenu des besoins alimentaires de l'espèce, localement des variations de la productivité de la végétation (fructifications épisodiques massives). De plus, il est possible que des synchronies épisodiques de pic, puissent exister à échelle continentale, comme observées, mais encore largement incomprises, pour le campagnol des champs, le campagnol agreste (*Microtus agrestis*) et le campagnol de Sundevall (*Myodes rufocanus*) (CORNULIER *et al.*, 2013 ; JACOB *et al.*, 2020).

Pourtant, au niveau national, il est frappant de constater la stabilité géographique des foyers de FHSR humaine où sont observées régulièrement les épidémies. Il serait donc important de comprendre l'origine de ces différences, et si elles ont à voir avec des différences écologiques liées aux populations d'hôtes, ou à une exposition particulière des humains au virus. Il s'agit donc ici de confronter les données qui seraient obtenues par des études pluridisciplinaires rassemblant épidémiologiste, anthropologue, biologiste des populations et virologue. Les contrastes offerts par la stabilité des foyers de FHSR offrent la possibilité de suivis comparatifs dans et hors foyer. Leur étude pourrait alors aider à comprendre en quoi la dynamique des populations-hôtes explique ou pas les différences épidémiques observées.

Puumala et les autres...

La situation décrite ici à propos de l'épidémie de FHSR causée par le virus Puumala dans la région est-elle très différente des situations observées sous les tropiques à propos d'autres épidémies et virus zoonotiques plus célèbres, comme Ebola, Marburg, Nipah, etc. ? La réponse est certainement oui si l'on considère la létalité du virus, 10 à 100 fois inférieure, mais non si l'on considère le manque de connaissance sur l'écologie des hôtes et de l'émergence virale. Comme sous les tropiques aucune organisation publique ou privée n'a la volonté, les moyens logistiques et en personnel qualifié pour prendre en charge des suivis écologiques à long terme d'organismes tels que les communautés de petits mammifères, et de conduire les études multidisciplinaires nécessaires qui permettraient de comprendre les mécanismes des émergences épidémiques. Les responsables de santé publique ne peuvent donc que tracer la FHSR à virus Puumala en constatant les pics épidémiques dans les hôpitaux, comme c'est aussi le cas pour les redoutables virus tropicaux dans les dispensaires et hôpitaux des pays concernés. Peu d'attention est portée aux hantavirus en général, car jusqu'à maintenant, on n'a pas observé de contagiosité inter-humaine en Europe, contrairement par exemple au virus SARS-COV2, le coronavirus responsable de la COVID19, de létalité similaire à la FHSR à virus Puumala. Pourtant, aucune des émergences de coronavirus (SARS-CoV1, MERS-CoV, SARS-CoV2) n'a, à ce jour, été pleinement comprise, faute d'étudier l'écologie de sa transmission dans la faune sauvage quand ils n'étaient « que » zoonotiques. Ce fut le cas aussi pour les HIV, responsables du SIDA, du virus Ebola, responsable de la fièvre hémorragique à virus Ebola, et de pratiquement tous les autres, qui ont ainsi incubé sous le radar pendant de nombreuses décennies avant de trouver les conditions locales permettant son émergence en épidémie régionale et en pandémie pour certains (mutations permettant une plus grande contagiosité ou la captation par d'autres espèces, changement des conditions de l'exposition humaine, etc.) (JOHNSON *et al.*, 2020). Il n'est pas douteux que les hantavirus, parce que ce sont des virus à ARN, sont comme les autres du même type, susceptibles de mutations relativement fréquentes (en témoigne le nombre de leurs taxons ou variants). Pour ce qui concerne le foyer franc-comtois, il est rassurant de constater qu'il ne conduit à l'hospitalisation et encore plus au décès que d'un nombre limité de personnes. Le nombre réel d'infection est cependant difficile à connaître, car les formes peu sévères de la FHSR ressemblent à un syndrome grippal, et donc passent probablement sous le radar de la médecine de ville (et qui se préoccupe d'un trouble passager de la vision quand, dans la zone d'endémie, il faut plus d'un an pour obtenir un rendez-vous chez un ophtalmologiste ?). Il est toutefois troublant de



Patrick GIRAUDOUX

Professeur émérite d'écologie
au laboratoire Chrono-
environnement, Université de
Bourgogne-Franche-Comté/CNRS.

constater que les pics épidémiques hors norme qui apparaissent de temps en temps (2005, 2017, 2021 pour la série la plus récente) sont de plus en plus amples passant de quelques dizaines à quelques centaines de cas détectés. S'agit-il de simples variations aléatoires ou au contraire d'un signe de changement du système de transmission (adaptation de plus en plus grande du virus à l'émergence dans la population humaine, changement dans la sensibilité de la population humaine, changement dans son exposition, etc.) ou de la performance de détection ? Nul ne peut répondre à ce stade, d'autant qu'aucune étude appropriée n'est actuellement conduite sur l'écologie de la population d'hôte et de la transmission. Il est vrai qu'elles nécessitent une collaboration interdisciplinaire sur le long terme (plusieurs dizaines d'années) qu'on jugera toujours trop coûteuse tant que la maladie n'a pas d'impact économique et social sérieux (MORAND *et al.*, 2020 ; GIRAUDOUX, 2021b), et qu'on regrettera de ne pas avoir conduite, comme on le constate pour les grandes épidémies et pandémies actuelles, quand il sera trop tard.

Comme indiqué en introduction, des économies d'échelle pourraient être obtenues en s'intéressant à des travaux intégrés, rassemblant tous les domaines de recherche requis sur des terrains communs appropriés, sur des ensembles de pathologies considérées comme rares, circulant encore à bas bruit, dont le dénominateur commun est le lien avec la faune sauvage et les écosystèmes qui les hébergent (HSFR, encéphalites virales à tiques, borrélioses, échinococcose alvéolaire, etc.). À ce jour, aucun suivi de ce type n'est prévu.

Remerciements à Frank BOUÉ, Jean-Yves CRETIN, Didier BOMPANGUE et Dominique Angèle VUITTON qui, par leur amicale relecture du manuscrit, ont contribué à son amélioration.

Bibliographie

- ARTOIS M., PAILLAT G., DEUBÉ V., ZELLER H., COUDRIER D., ILEF D., PENALBA C., PIERRE V., LE QUELLEC N. & CAPEK I. 1999. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 33: 137-139.
- BAR-ON Y.M., PHILLIPS R. & MILO R. 2018. The biomass distribution on Earth. *PNAS* 115(25): 6506-6511. DOI 10.1073/pnas.1711842115.
- CASTEL G., MONTCHÂTRE-LEROY E., LOPEZ-ROIG M., MURRI S., COUTEAUDIER M., BOUÉ F., AUGOT D., SAUVAGE F., PONTIER D., HÉNAUX V., MARIANNEAU P., SERRA-COBO J. & TORDO N. 2021. Puumala virus variants circulating in forests of Ardennes, France: ten years of genetic evolution. *Pathogens*. in press.
- Centre national de référence hantavirus. 2021. Surveillance chez l'homme en France en 2021 (janvier-août) [P/ERI/JMR 05/07/2021 [en ligne]. Institut Pasteur, Paris, France, 3 p. URL : <https://www.pasteur.fr/fr/file/40682/download> [lien valide au 22 septembre 2021].
- CHARBONNEL N., DETER J., CHAVAL Y., LAKKONEN J., HENTTONEN H., VOULAINEN L., VAPALAHTI O., VAHERI A., MORAND S. & COSSON J.-F. 2008. Serological Evidence of Viruses Naturally Associated with the Montane Water Vole (*Arvicola schermani*) in Eastern France. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 8(6): 763-768. DOI 10.1089/vbz.2007.0167.
- CORNILIER T., YOCCOZ N.G., BRETAGNOLLE V., BROMMER J.E., BÜTET A., ECKE F., ELSTON D.A., FRAMSTAD E., HENTTONEN H., HORNFIELDT B., HUITU O., IMHOLT C., IMS R.A., JACOB J., JEDRZEJEWSKA B., MILLON A., PETTY S.J., PIETAINEN H., TKADLEC E., ZUB K. & LAMBIN X. 2013. Europe-Wide Dampening of Population Cycles in Keystone Herbivores. *Science* 340(6128): 63-66. DOI 10.1126/science.1228992.
- DELATTRE P., DE SOUSA B., FICHET E., QUÉRÉ J.P. & GIRAUDOUX P. 1999. Vole outbreaks in a landscape context: evidence from a six year study of *Microtus arvalis*. *Landscape Ecology* 14: 401-412.
- DELATTRE P., GIRAUDOUX P., BAUDRY J., MUSARD P., TOUSSAINT M., TRUCHETET D., STAHL P., POULE M.L., ARTOIS M., DAMANGE J.-P. & QUÉRÉ J.-P. 1992. Land use patterns and types of common vole (*Microtus arvalis*) population kinetics. *Agriculture, Ecosystems & Environment* 39(3): 153-168. DOI 10.1016/0167-8809(92)90051-C.
- DELATTRE P., QUÉRÉ J.-P. & GIRAUDOUX P. 2016. dat@OSU : Micro-ma 1979-2000 [en ligne]. URL : https://dataosu.obs-besancon.fr/FR-18008901306731-2016-02-01_Microma-1979-2000.html [lien valide au 15 août 2021].
- GIRAUDOUX P. 2019. Pour une médecine globale, préventive et écologique.../ For a global, preventive and ecological medicine... *Annales africaines de médecine* [en ligne]. 12(4). URL : <https://anafrimed.net/editorial-pour-une-medicine-globale-preventive-et-ecologique> [lien valide au 17 septembre 2019]. DOI <https://anafrimed.net/editorial-pour-une-medicine-globale-preventive-et-ecologique>.
- GIRAUDOUX P. 2020. Biodiversité et pandémie : le lien. *Revue sci. Bourgogne-Franche-Comté Nature* 31: 1.
- GIRAUDOUX P. 2021a. Les micro-organismes auront toujours une mutation d'avance sur les autres [en ligne]. *Libération*. URL : <https://www.liberation.fr/forums/les-micro-organismes-auront-toujours-une-mutation-davance-sur-les-autres-021090347X3WFQYENC7TOM-45NVCIRHIRY/> [lien valide au 16 septembre 2021].
- GIRAUDOUX P. (Éd.). 2021b. Socio-écosystèmes. L'indiscipline comme exigence du terrain. *ISTE - Sciences, Londres*.
- GIRAUDOUX P. 2022. Le commun du vivant. In : CARVALLO S., & MACÉ A. (Éd.). Formes de vie partagées entre l'homme et la plante. *Sciences, concepts, problèmes*. Presses universitaires de Franche-Comté, Besançon: in press.

- GIRAUDOUX P., DELATTRE P., HABERT M., QUERE J.P., DEBLAY S., DEFAUT R., DUHAMEL R., MOISSENET M.F., SALVI D. & TRUCHETET D. 1997. Population dynamics of fossorial water vole (*Arvicola terrestris schermani*): a land usage and landscape perspective. *Agriculture Ecosystems and Environment* 66: 47-60.
- GIRAUDOUX P., VILLETTE P., QUÉRÉ J.-P., DAMANGE J.-P. & DELATTRE P. 2019. Weather influences *M. arvalis* reproduction but not population dynamics in a 17-year time series. *Scientific Reports* 9(1): 13942. DOI 10.1038/s41598-019-50438-z.
- JACOB J., IMHOLT C., CAMINERO-SALDAÑA C., COUVAL G., GIRAUDOUX P., HERERO-CÓFRECES S., HORVÁTH G., LUQUE-LARENA J.J., TKADLEC E. & WYMENGA E. 2020. Europe-wide outbreaks of common voles in 2019. *Journal of Pest Science* 93: 703-709. URL : <https://doi.org/10.1007/s10340-020-01200-2> [lien valide au 12 février 2020]. DOI 10.1007/s10340-020-01200-2.
- JOHNSON C.K., HITCHENS P.L., PANDIT P.S., RUSHMORE J., EVANS T.S., YOUNG C.C.W. & DOYLE M.M. 2020. Global shifts in mammalian population trends reveal key predictors of virus spillover risk. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 287(1924): 20192736. DOI 10.1098/rspb.2019.2736.
- KALLIO E.R., BEGON M., HENTTONEN H., KOSKELA E., MAPPES T., VAHERI A. & VAPALAHTI O. 2009. Cyclic hantavirus epidemics in humans — Predicted by rodent host dynamics. *Epidemics* 1(2): 101-107. DOI 10.1016/j.epidem.2009.03.002.
- KHALIL H., ECKE F., EVANDER M., BÜCHT G. & HÖRNFELDT B. 2019. Population Dynamics of Bank Voles Predicts Human Puumala Hantavirus Risk. *EcoHealth* 16(3): 545-557. DOI 10.1007/s10393-019-01424-4.
- LE GUENNO B. 1997. Les hantavirus. *Médecine et Maladies Infectieuses* 27(6): 703-710. DOI 10.1016/S0399-077X(97)80179-5.
- LIDICKER W.Z. 2000. A food web / landscape interaction model for microtine rodent density cycles. *Oikos* 91: 435-445.
- MONCHATRE-LEROY E., CRESPIN L., BOUÉ F., MARIANNEAU P., CALAVAS D. & HÉNAUX V. 2017. Spatial and Temporal Epidemiology of Nephropathia Epidemica Incidence and Hantavirus Seroprevalence in Rodent Hosts: Identification of the Main Environmental Factors in Europe. *Transboundary and Emerging Diseases* 64(4): 1210-1228. DOI <https://doi.org/10.1111/tbed.12494>.
- MONCHATRE-LEROY E., MURRI S., CASTEL G., CALAVAS D., BOUÉ F., HÉNAUX V. & MARIANNEAU P. 2018. First insights into Puumala orthohantavirus circulation in a rodent population in Alsace, France. *Zoonoses and Public Health* 65(5): 540-551. DOI 10.1111/zph.12464.
- MORAND S. 2020. L'homme, la faune sauvage et la peste. Fayard, Paris, France, 345 p.
- MORAND S., GUÉGAN J.-F. & LAURANS Y. 2020. De One Health à Ecohealth, cartographie du chantier inachevé de l'intégration des santés humaine, animale et environnementale. *DDRI, Décryptage* 4(20): 1-4.
- PENALBA C., GALEMPOIX J.M. & LANOUX P. 2001. Épidémiologie des infections à hantavirus en France. *Médecine et Maladies Infectieuses* 31: 272-284. DOI 10.1016/S0399-077X(01)80067-6.
- REIL D., IMHOLT C., ECCARD J.A. & JACOB J. 2015. Beech Fructification and Bank Vole Population Dynamics - Combined Analyses of Promoters of Human Puumala Virus Infections in Germany. *PLOS ONE* 10(7): e0134124. DOI 10.1371/journal.pone.0134124.
- SELOSSE M.-A. 2017. Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations [en ligne]. Actes Sud, Arles, 368 p. URL : <https://www.actes-sud.fr/node/59704> [lien valide au 6 avril 2021].
- VIEL J.-F., LEFEBVRE A., MARIANNEAU P., JOLY D., GIRAUDOUX P., UPEGUI E., TORDO N. & HOEN B. 2011. Environmental risk factors for haemorrhagic fever with renal syndrome in a French new epidemic area. *Epidemiology & Infection* 139(6): 867-874. DOI 10.1017/S0950268810002062.
- WOLFE N.D., DINAWAN C.P. & DIAMOND J. 2007. Origins of major human infectious diseases. *Nature* 447(7142): 279-283. DOI 10.1038/nature05775.