



Mieux comprendre la répartition de  
l'hantavirus Puumala au sein des populations  
de campagnols roussâtres en Europe :  
aspects immunologiques et génomiques

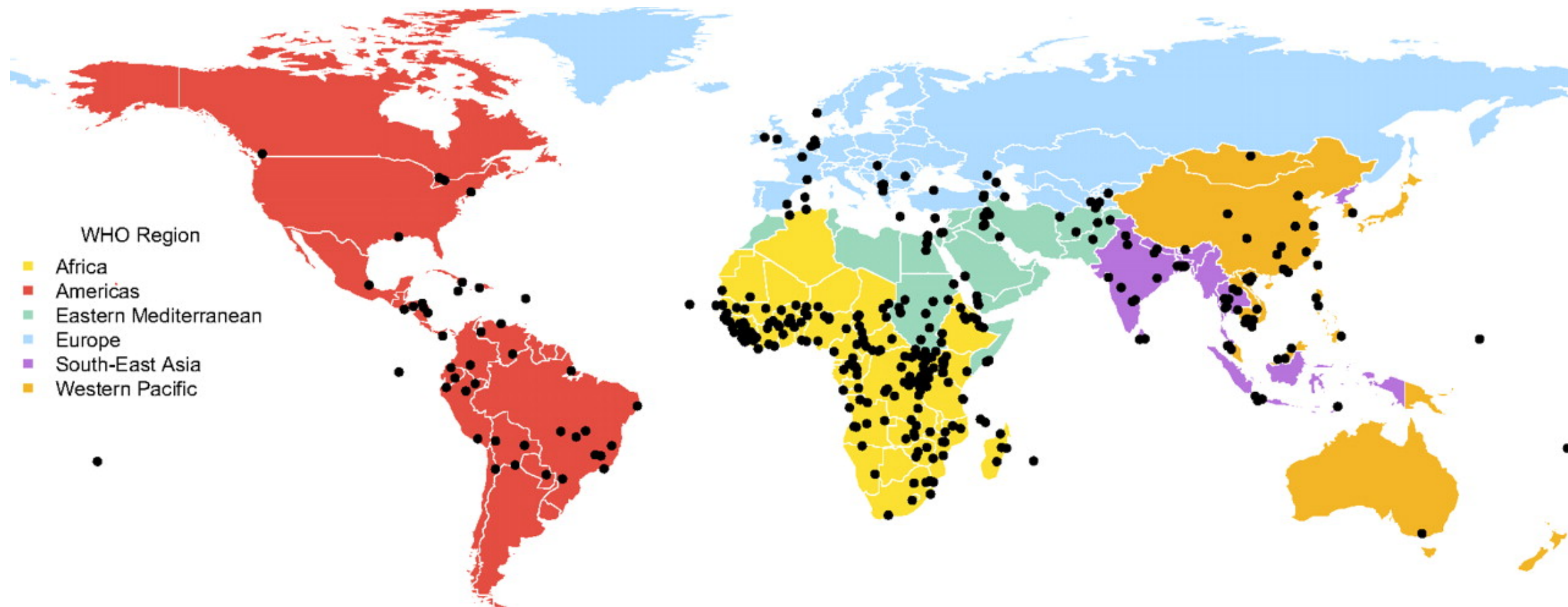
École doctorale **GAIA**  
Spécialité **BDI**

Codirectrice : **Nathalie Charbonnel**  
Codirecteur : **Philippe Marianneau**

16 décembre 2016



# Introduction : les maladies infectieuses émergentes

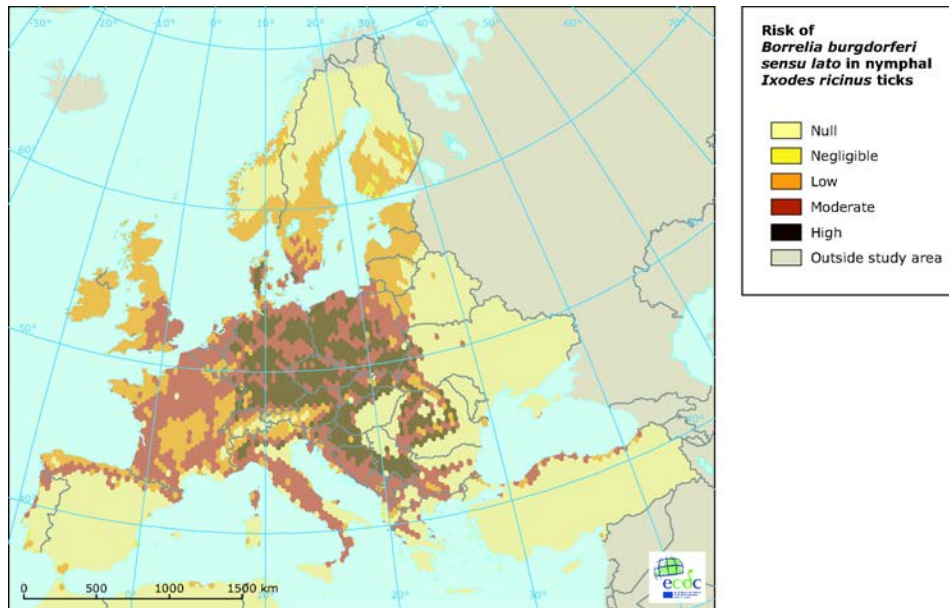






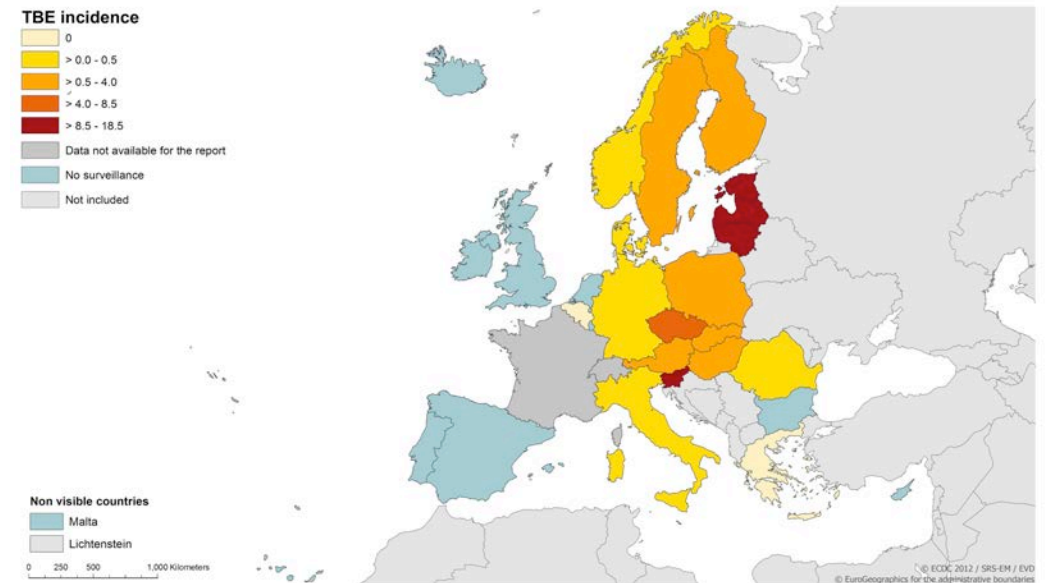
## En Europe, il y a plusieurs maladies zoonotiques émergentes...

### Maladie de Lyme



Causée par une bactérie portée par la tique

### Encéphalite à tiques



Causée par un arbovirus portée par la tique



Les hantaviroses sont causées par plusieurs espèces de virus du genre **Hantavirus**



Virus responsables d'une maladie appelée **fièvre hémorragique à syndrome rénal (FHSR)** et d'une forme atténuée de ce syndrome appelée **néphropathie épidémique (NE)**





Les hantaviroses sont causées par plusieurs espèces de virus du genre **Hantavirus**

Une espèce  
réservoir



Un hantavirus

**TULV**



Campagnol  
commun

**DOBRAVA  
BELGRADE**



Mulot à collier



Mulot rayé

**PUUV**



Campagnol  
roussâtre

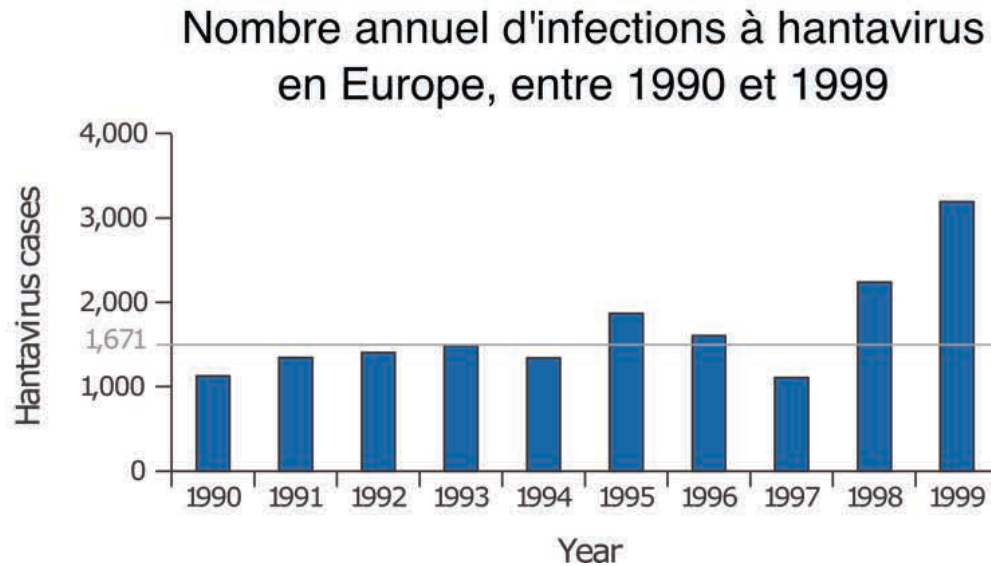
**SEOV**



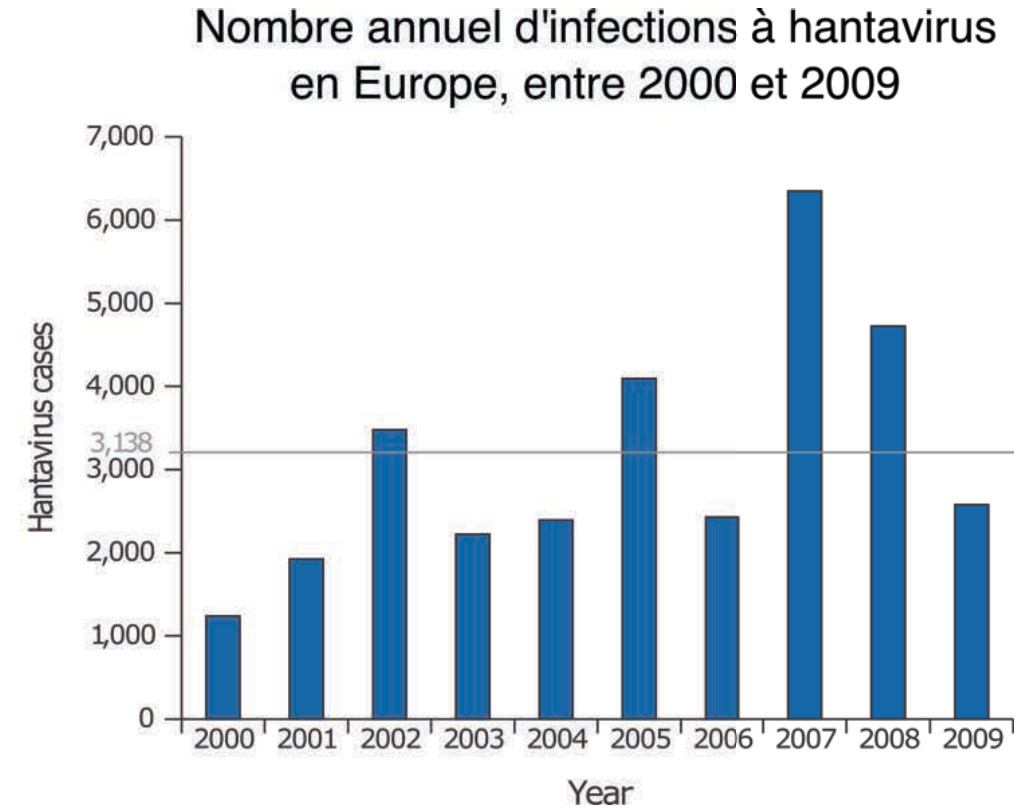
Rat brun



## Augmentation du nombre de cas à l'échelle de l'Europe



**1671** cas annuels  
Période 1990 -1999



**3138** cas annuels  
Période 2000 - 2009



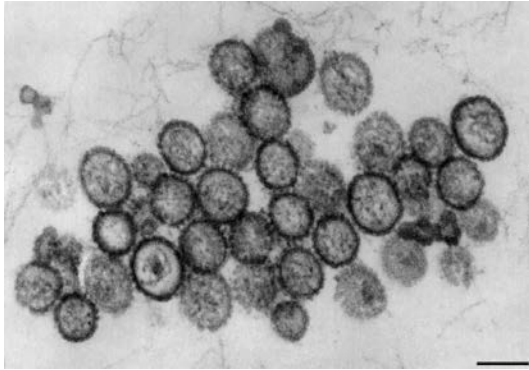
## **Augmentation** du nombre de cas à l'échelle de l'Europe

### **Expansion géographique**

1990, with a total of 1,114 confirmed cases. The main feature of the epidemic was the extension of the known endemic area in several of the affected countries, with the involvement of urban areas for the first time. A significant increase in the

Détection de cas de FHSR dans des zones urbaines





Hantavirus Puumala



Campagnol roussâtre  
(*M. glareolus*)

## PUUV

Famille des *Bunyaviridae*

Virus à ARN simple brin à polarité négative

## CAMPAGNOL ROUSSÂTRE

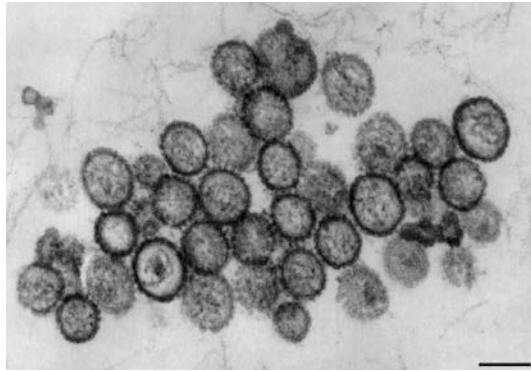
Rongeur forestier, famille des *Cricetidae*

Réservoir unique de PUUV

# Introduction : la néphropathie épidémique (NE)



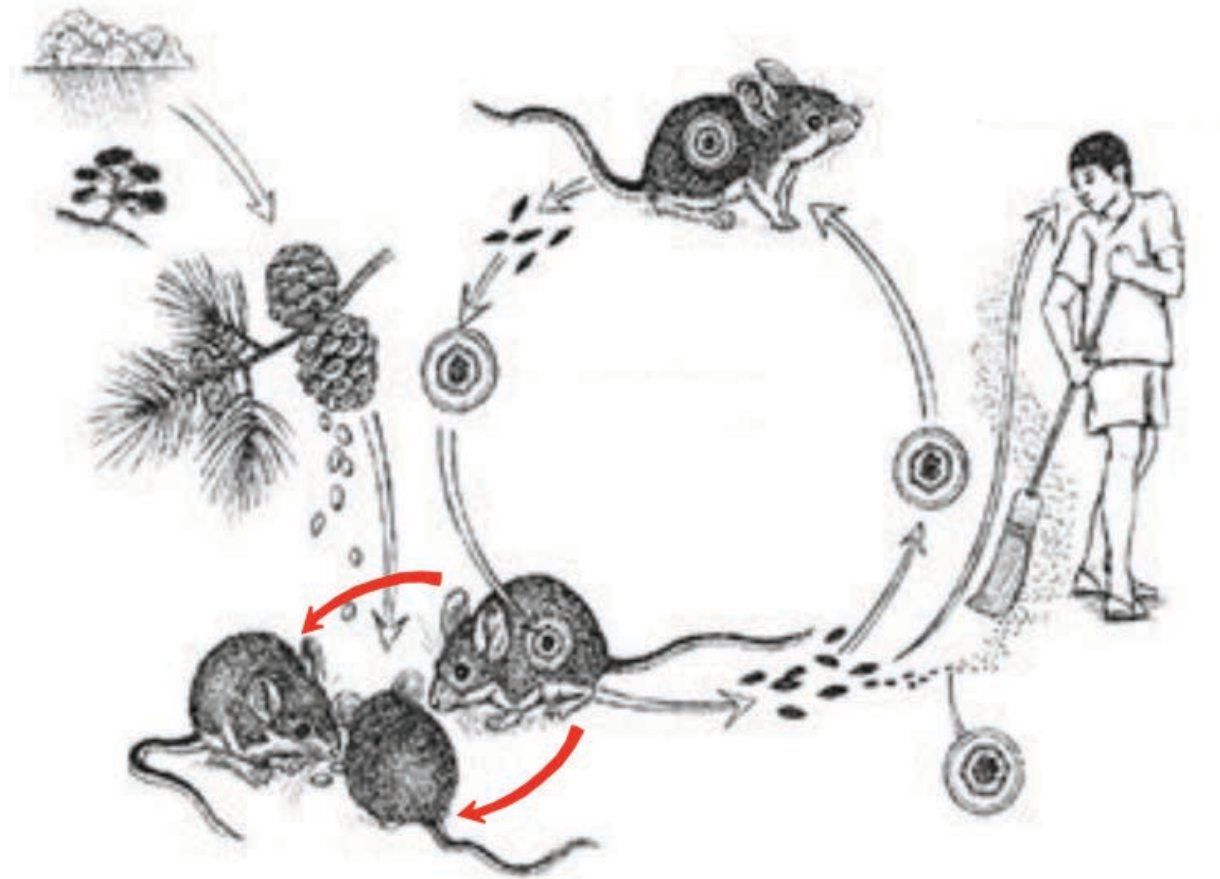
## Cycle de transmission du virus



Hantavirus Puumala



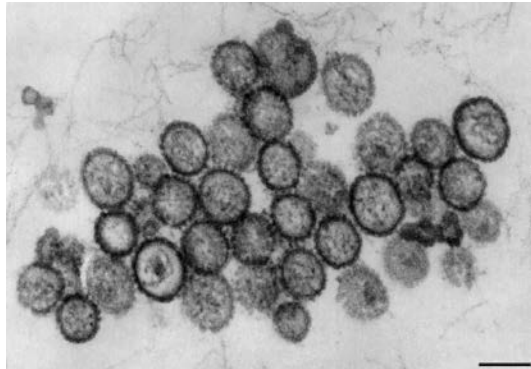
Campagnol roussâtre  
(*M. glareolus*)



# Introduction : la néphropathie épidémique (NE)



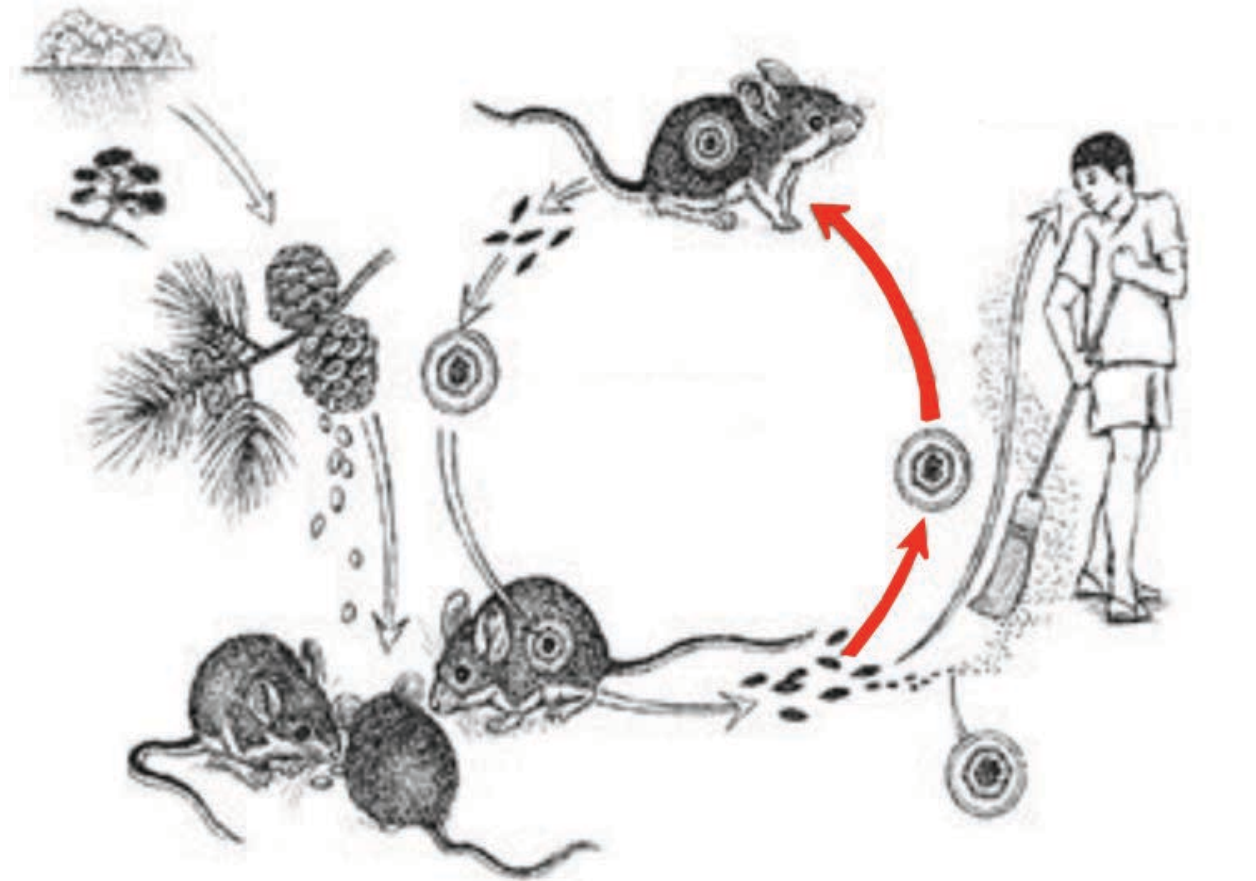
## Cycle de transmission du virus



Hantavirus Puumala



Campagnol roussâtre  
(*M. glareolus*)

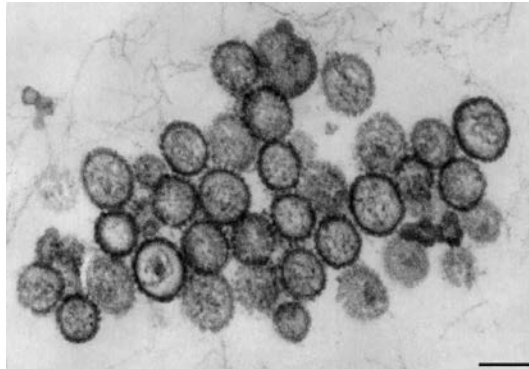




# Introduction : la néphropathie épidémique (NE)



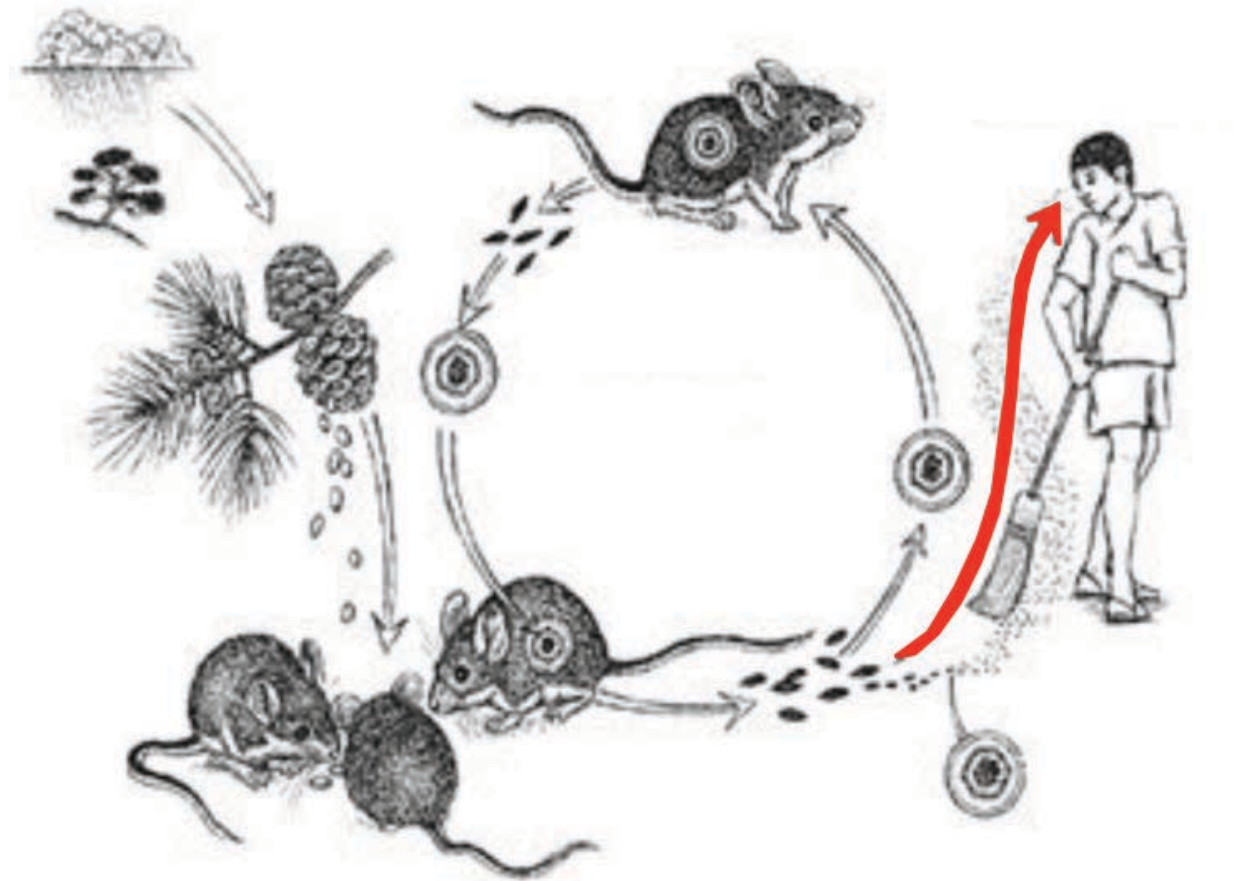
## Cycle de transmission du virus



Hantavirus Puumala

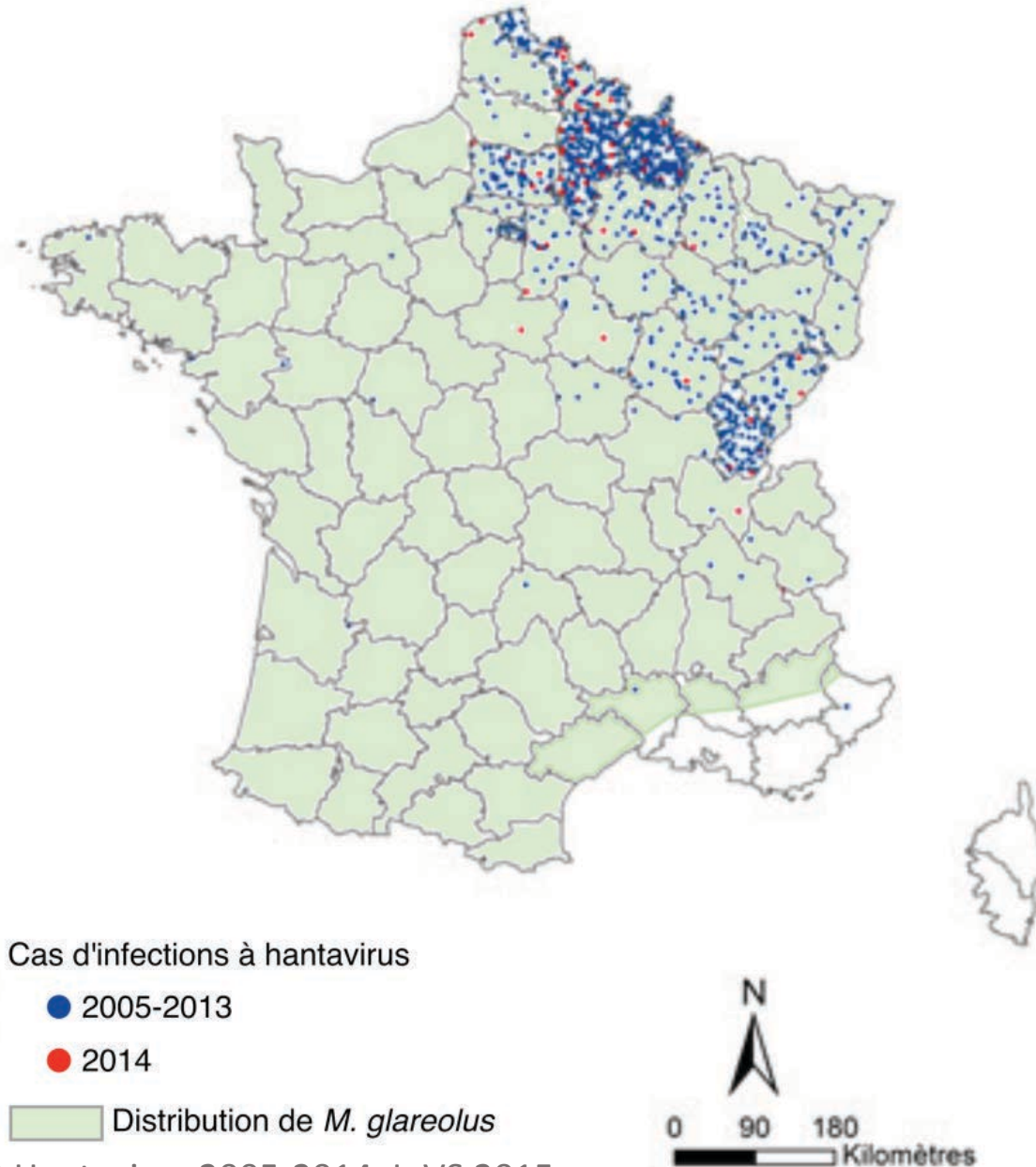


Campagnol roussâtre  
(*M. glareolus*)



PUUV responsable de la néphropathie épidémique (NE)  
chez l'Homme

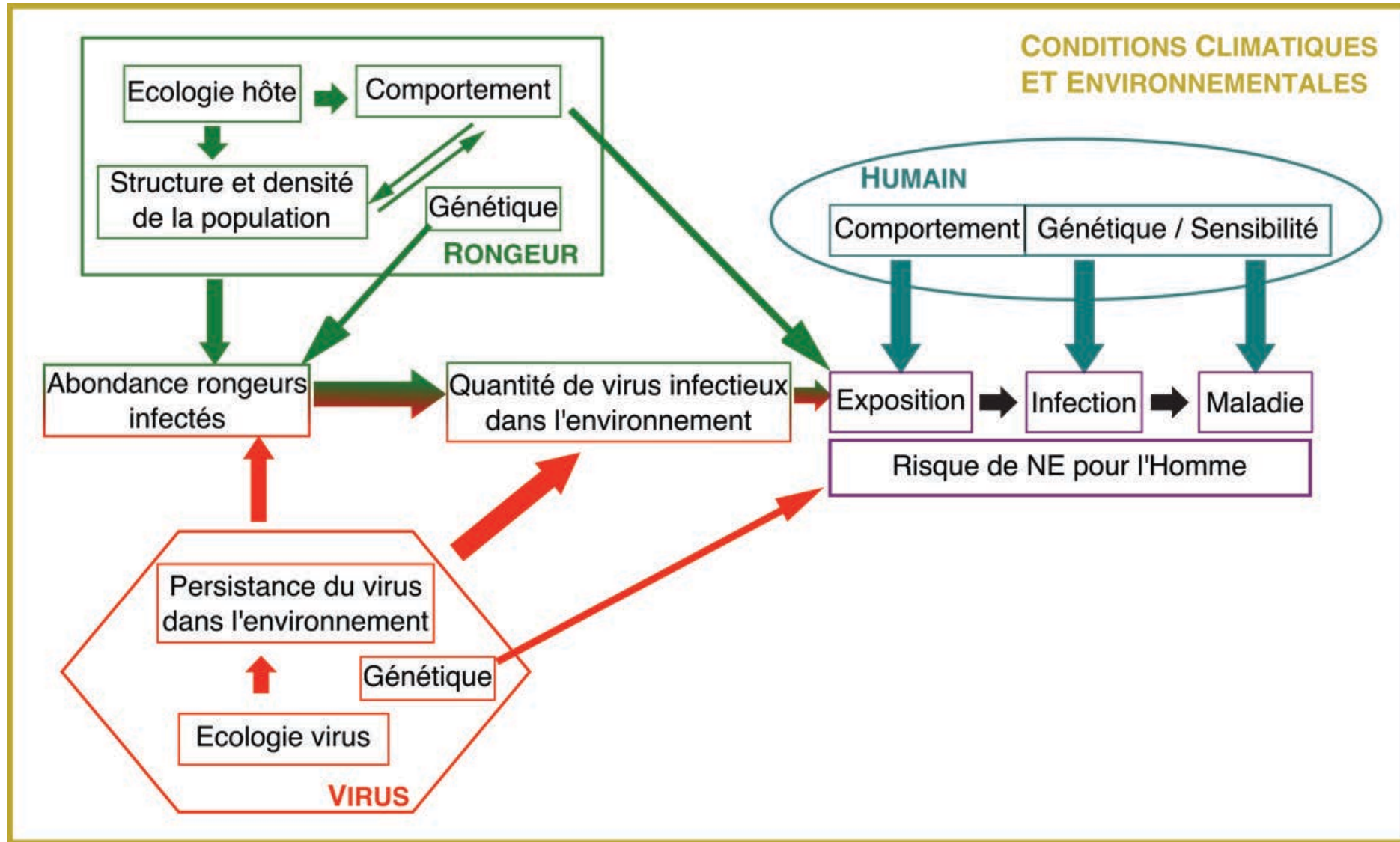
# Introduction : la néphropathie épidémique (NE) en France



Présence du campagnol **partout** en France sauf sur une partie du littoral méditerranéen

Cas de NE **uniquement** dans le **quart nord-est** de la France

# Introduction : caractère multi-factoriel de l'épidémiologie





# Introduction : les facteurs de risque d'infection

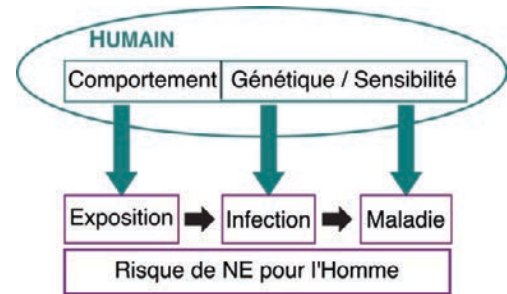


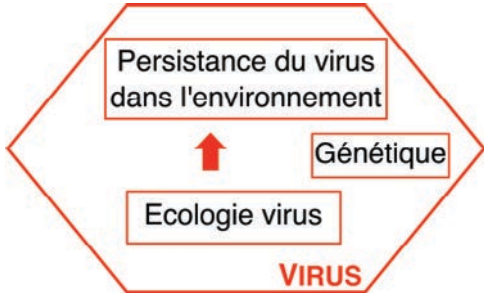
Table 1. Univariate matched analysis for exposure variables for hantavirus infection, Germany, 2005\*

Exposure	Case-patients, no. (%)	Controls, no. (%)	Matched OR	95% CI	p value
Noticing mice	75 (50.0)	48 (32.0)	2.5	1.4–4.5	<0.01
In forested areas	28 (18.7)	4 (2.7)	13.0	3.3–113.0	<0.01
Noticing mice droppings	43 (28.7)	21 (14.0)	2.5	1.3–5.0	<0.01
Living <100 m from forested areas	65 (43.3)	39 (26.0)	2.3	1.3–4.1	<0.01
Being a forestry worker	18 (12.2)	8 (5.4)	2.7	1.0–8.3	0.05
Being a construction worker	17 (11.5)	5 (3.4)	4.0	1.3–16.4	0.01
Entering empty rooms or buildings	26 (17.3)	10 (6.7)	2.8	1.3–6.8	0.01
Cutting or handling wood	35 (23.3)	21 (14.0)	2.0	1.0–4.2	0.05
Gardening	85 (56.7)	98 (65.8)	0.7	0.4–1.1	0.14

\*OR, odds ratio; CI, confidence interval.

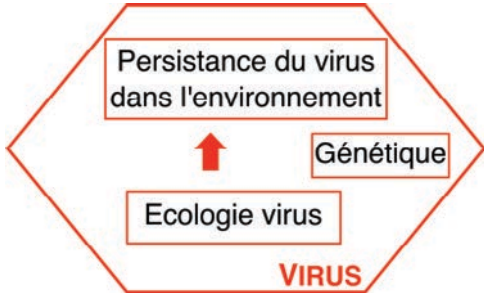
Importance des **contacts** avec les rongeurs

Importance des risques liés à l'**activité professionnelle** (foresterie ou construction)



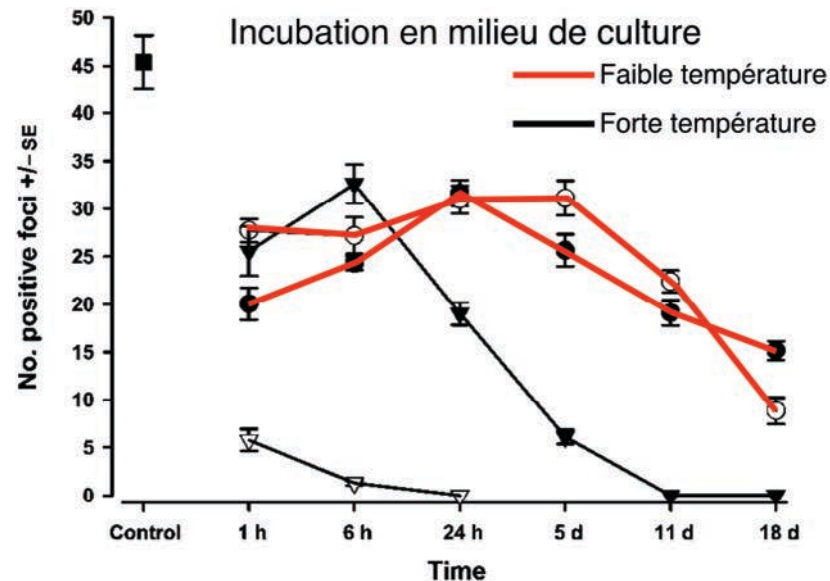
## **Modelling hantavirus in fluctuating populations of bank voles: the role of indirect transmission on virus persistence**

FRANK SAUVAGE\*, MICHEL LANGLAIS†, NIGEL G. YOCCOZ‡ and  
DOMINIQUE PONTIER\*



## Modelling hantavirus in fluctuating populations of bank voles: the role of indirect transmission on virus persistence

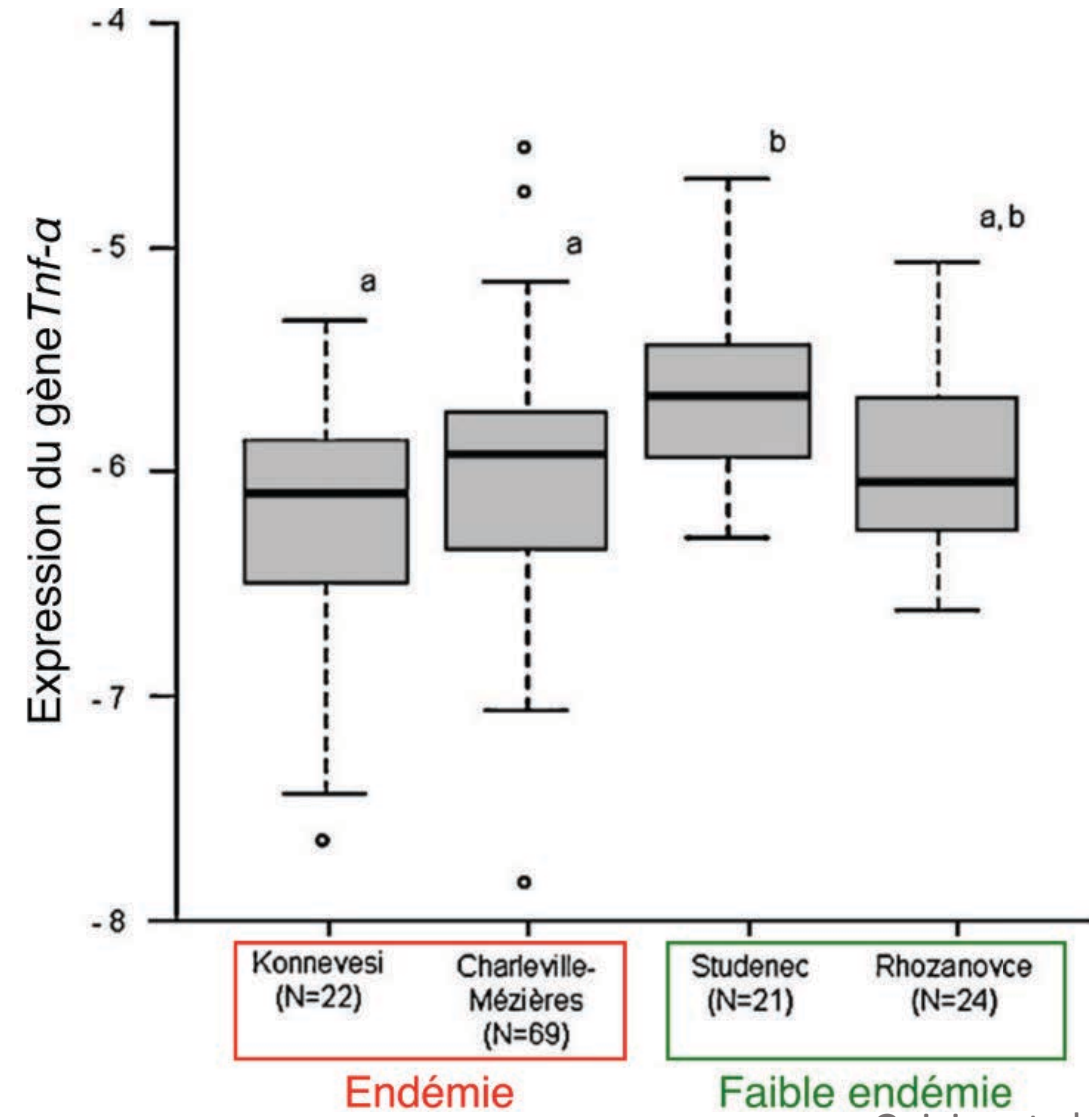
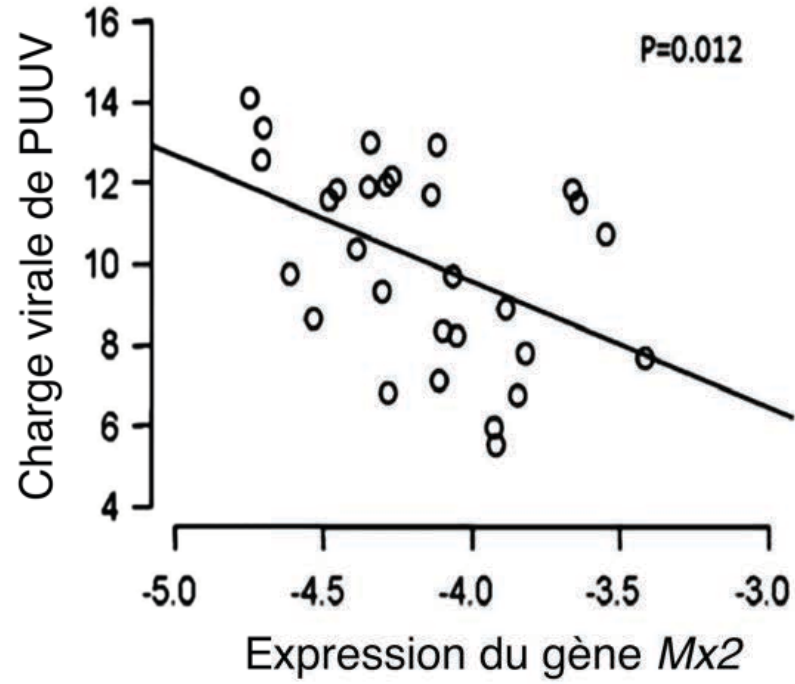
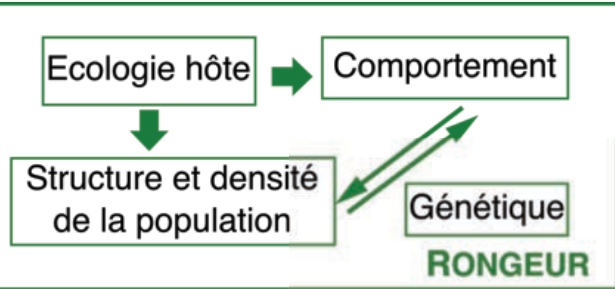
FRANK SAUVAGE\*, MICHEL LANGLAIS†, NIGEL G. YOCCOZ‡ and DOMINIQUE PONTIER\*

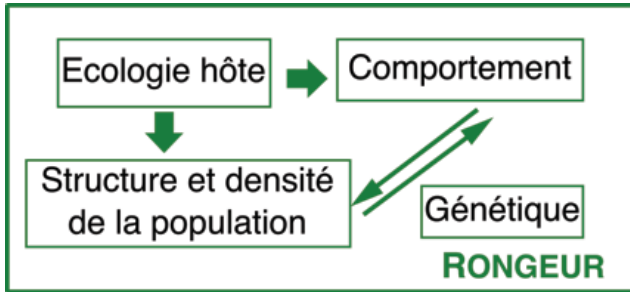


Meilleure **persistance** du virus dans les environnements **froids et humides**



# Introduction : les facteurs de risque d'infection

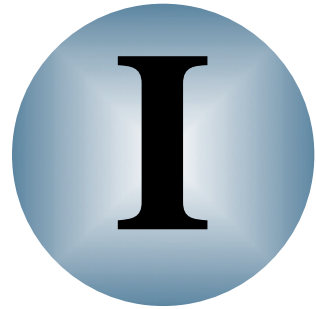




Études réalisées sur **populations naturelles**, où PUUV est **présent**  
Corrélations entre l'**infection** et les **facteurs immunitaires**

Lien entre les facteurs immunitaires et l'issue des interactions entre  
PUUV et *M. glareolus* ?

Impact de ces facteurs immunitaires sur les risques d'émergence de  
PUUV dans les populations de campagnols roussâtres ?



**Sensibilité à l'infection** des campagnols roussâtres de zone de non-endémie ?

**Variabilité** dans les réponses à l'infection chez les campagnols entre zone d'endémie et de non-endémie ?

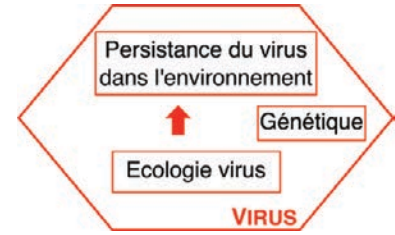
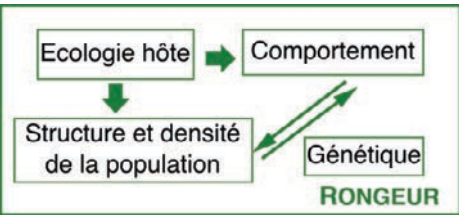


Variabilité due à des **différences génotypiques** chez le campagnol ?

**Signatures de sélection** dans les génomes des campagnols ?

Risque **d'émergence** de PUUV dans les populations de campagnols en limite d'endémie ?





Analyse des **interactions** entre le rongeur et le virus



Facteurs **immunitaires, phénotypiques et génotypiques**

Etude en **populations naturelles**

Développement **d'approches expérimentales**

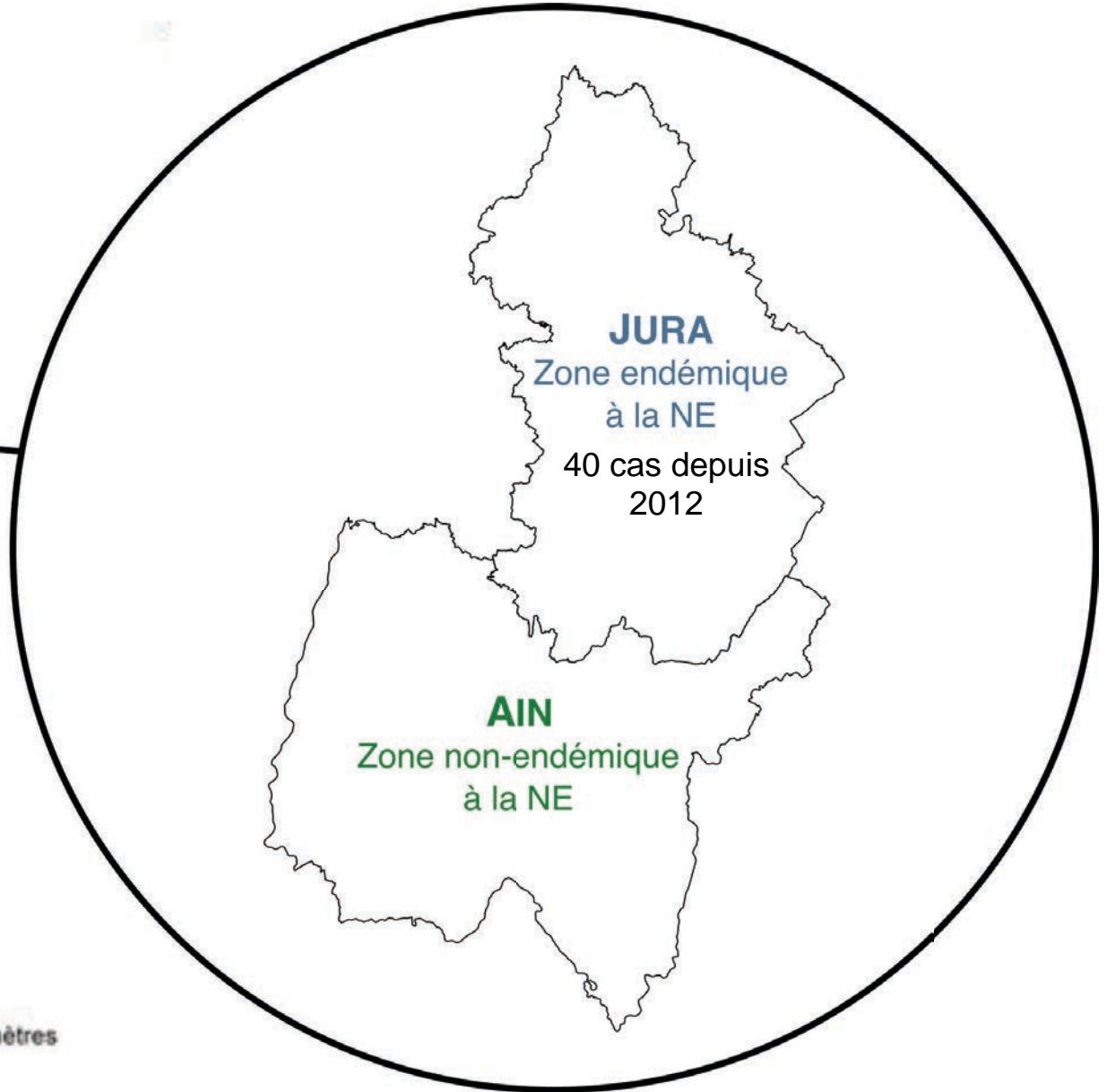
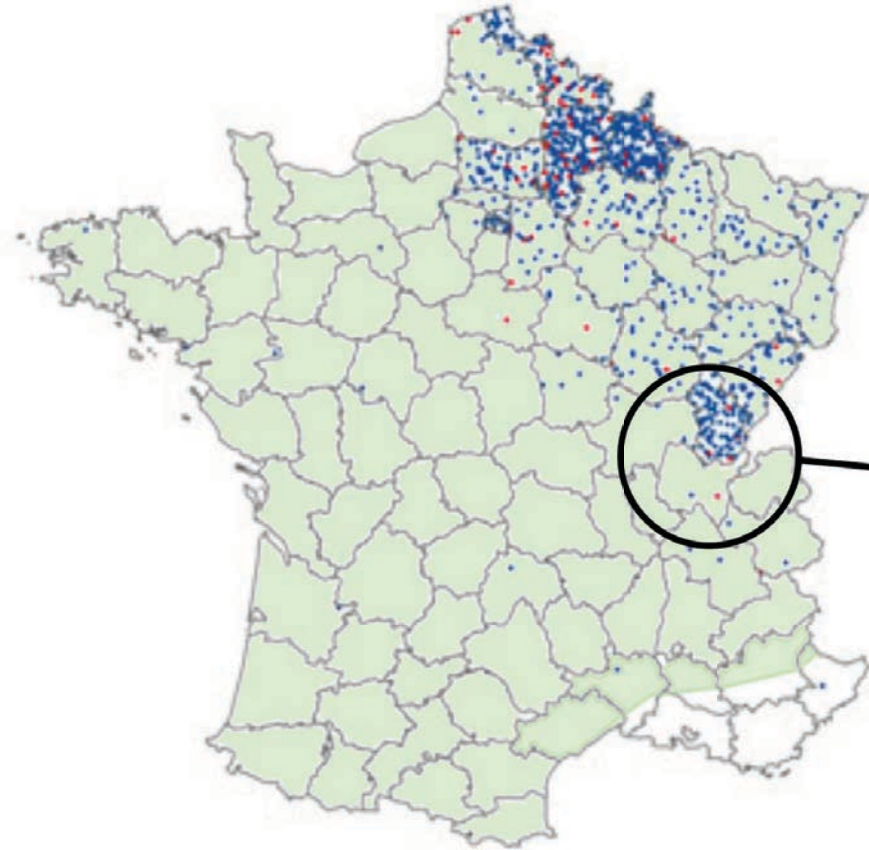
Etude sur **gènes candidats**

Etude sans **a priori sur génome entier**

**Zone d'étude** : épidémiologie contrastée mais environnements similaires

# Présentation de la zone d'étude



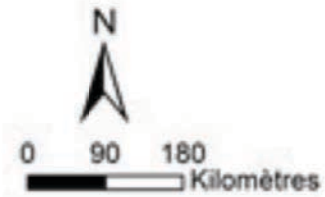


Cas d'infections à hantavirus

● 2005-2013

● 2014

■ Distribution de *M. glareolus*

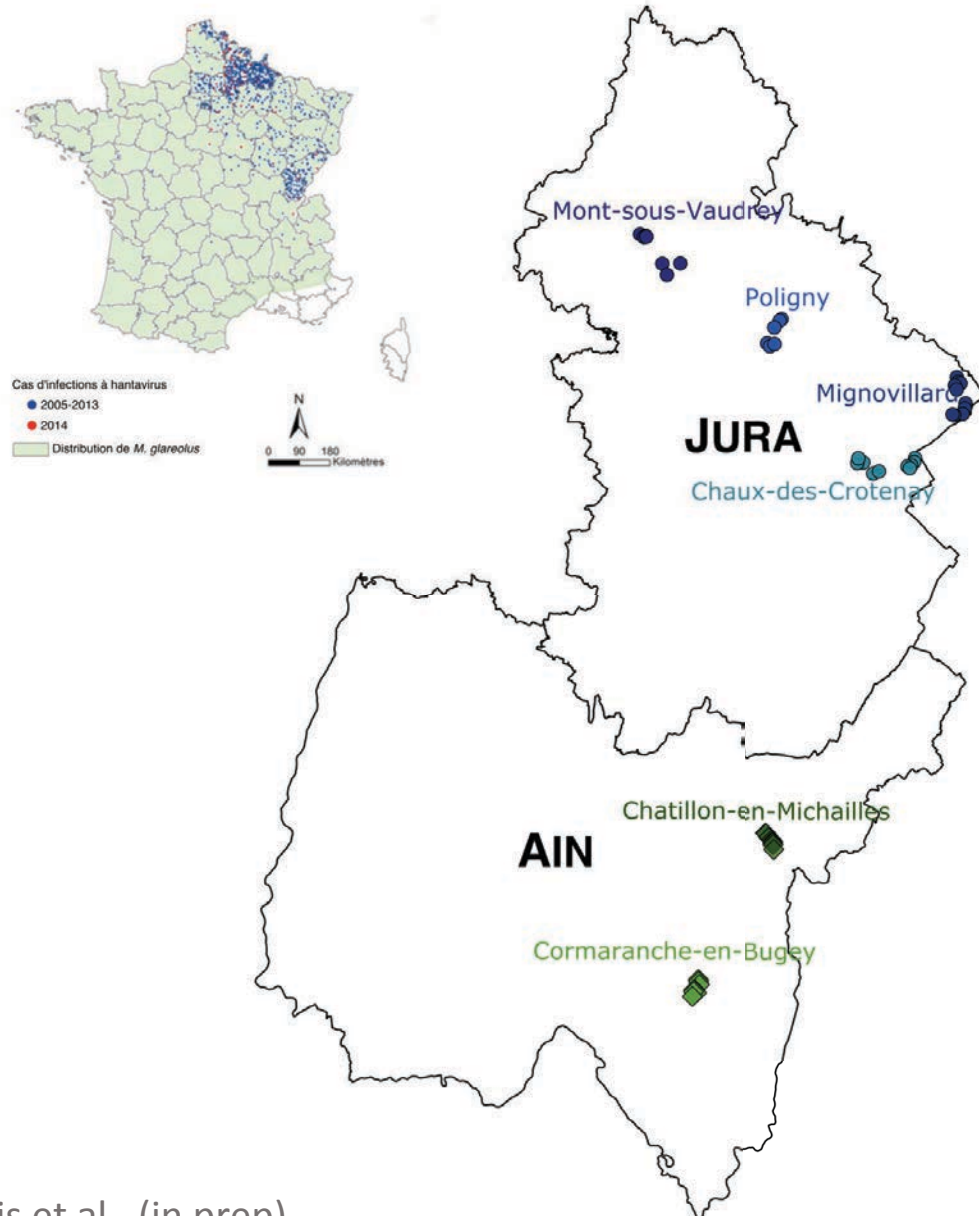




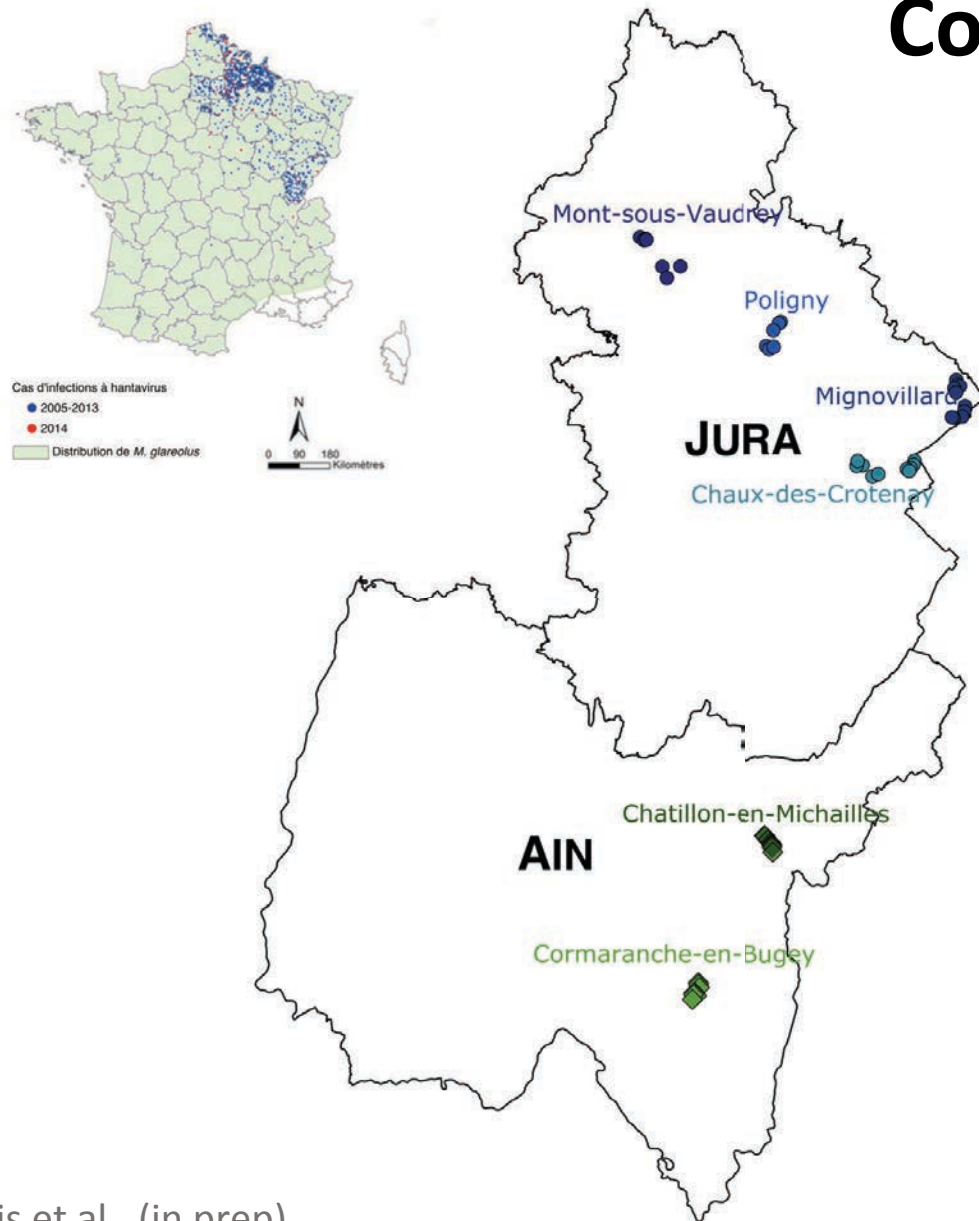


## Statut épidémiologique dans les populations de rongeurs

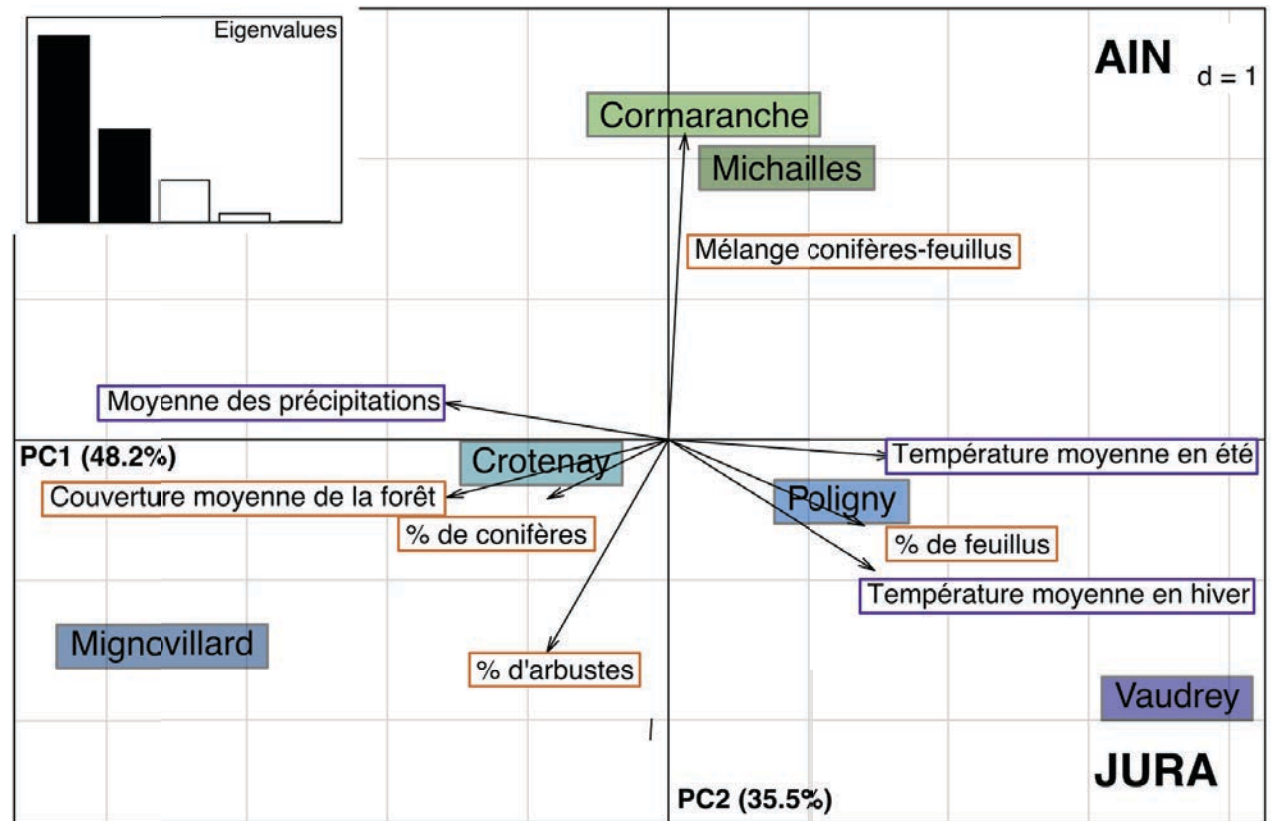
**4 sites dans le Jura**  
Jusqu'à **8.7%** de séroprévalence



**2 sites dans l'Ain**  
**0%** de séroprévalence



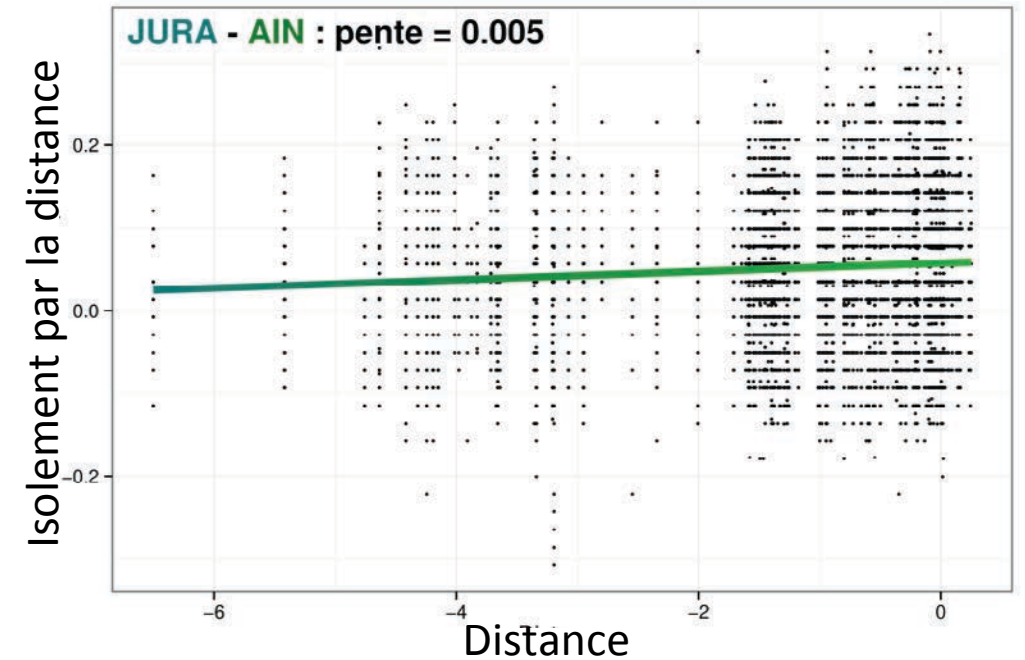
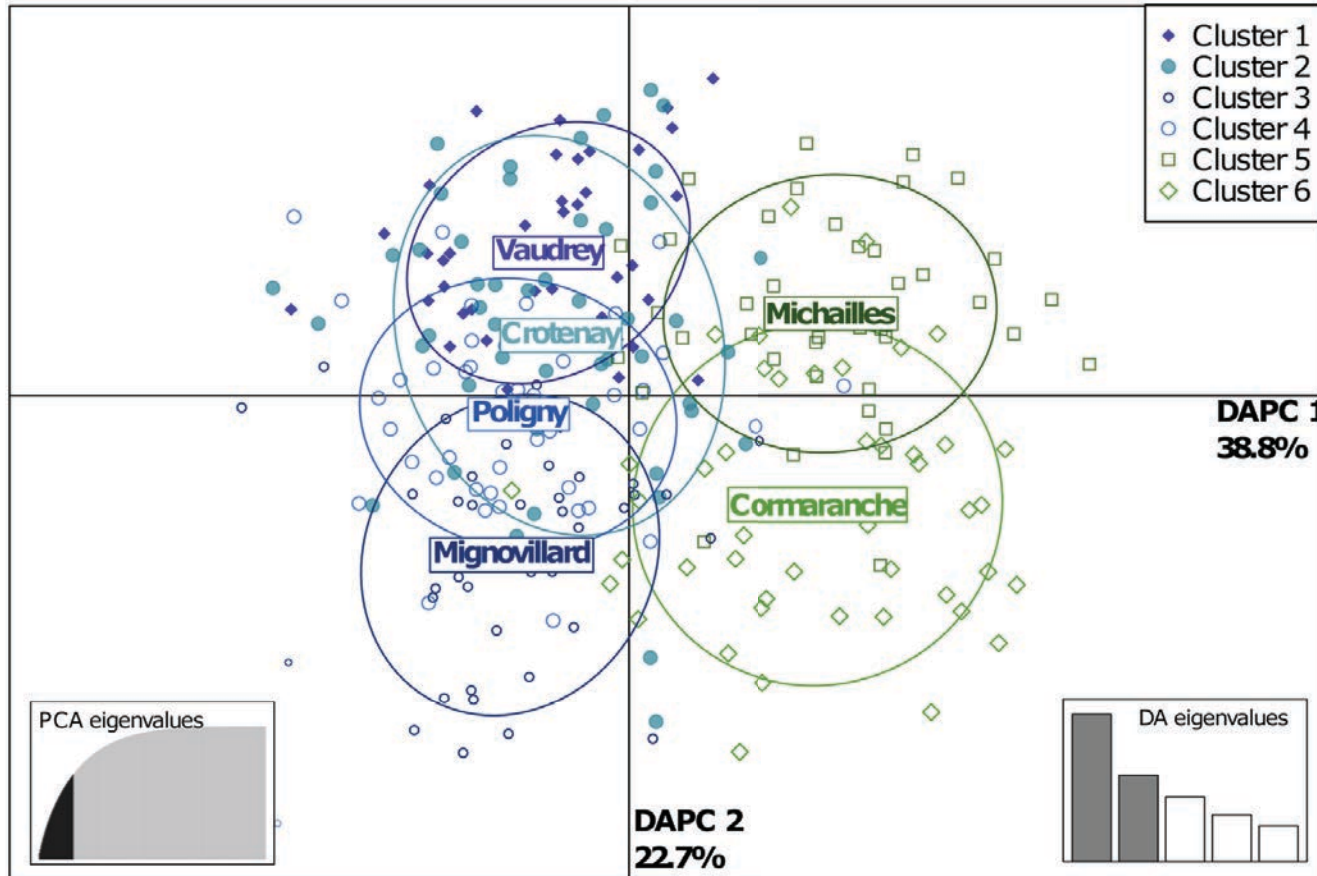
## Conditions environnementales similaires entre les deux régions



Variables climatiques  
 Variables environnementales



# Vérification de l'absence de barrière au flux de gènes entre Ain et Jura



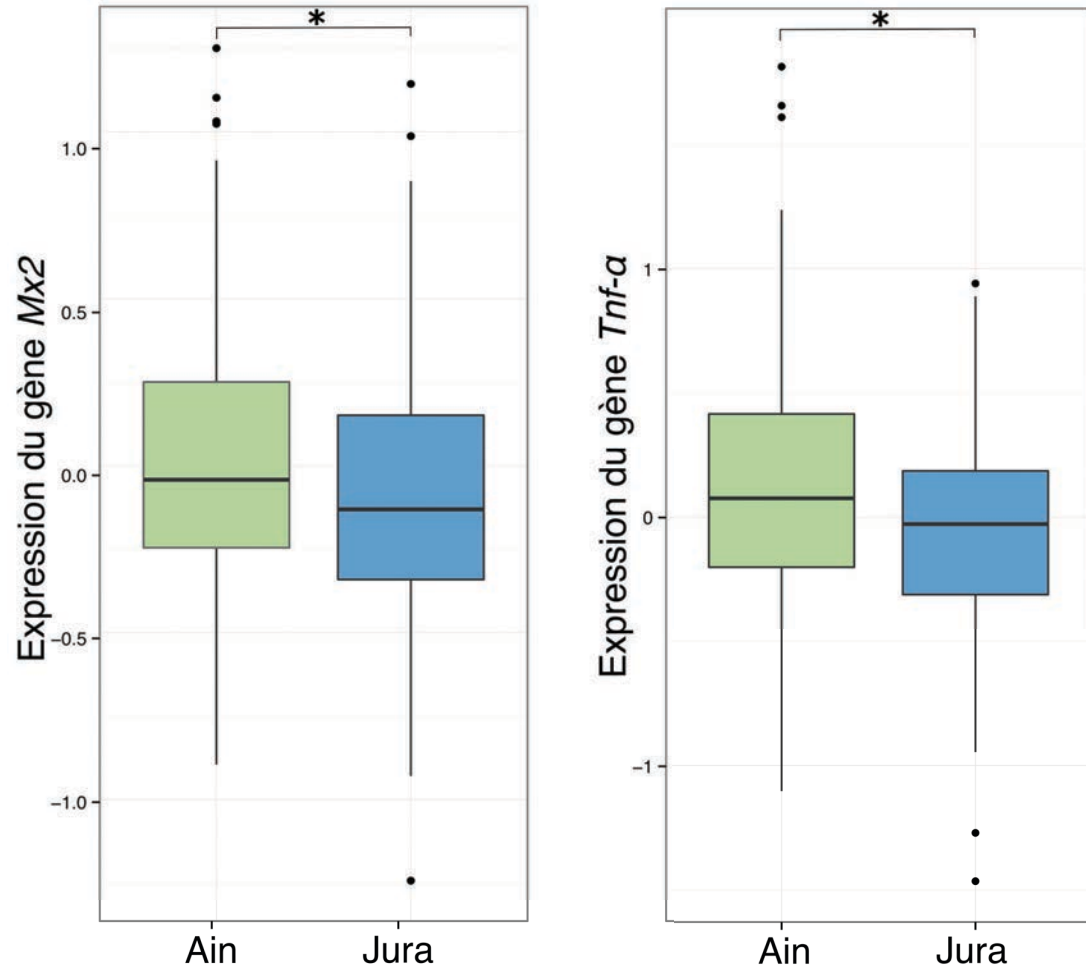
Patron d'isolement par la distance

Analyse discriminante entre les populations de l'Ain et du Jura (15 microsatellites)





## Variabilité phénotypique des réponses immunitaires entre les campagnols des deux régions



Quantification de l'**expression** de trois gènes de l'**immunité innée** (*Tnf-α*, *Mx2*, *Tlr7*) sur campagnols non-infectés par PUUV

Plus **forte expression** dans l'Ain



Plus **forte réponse immunitaire** chez les campagnols de l'Ain (région non-endémique)



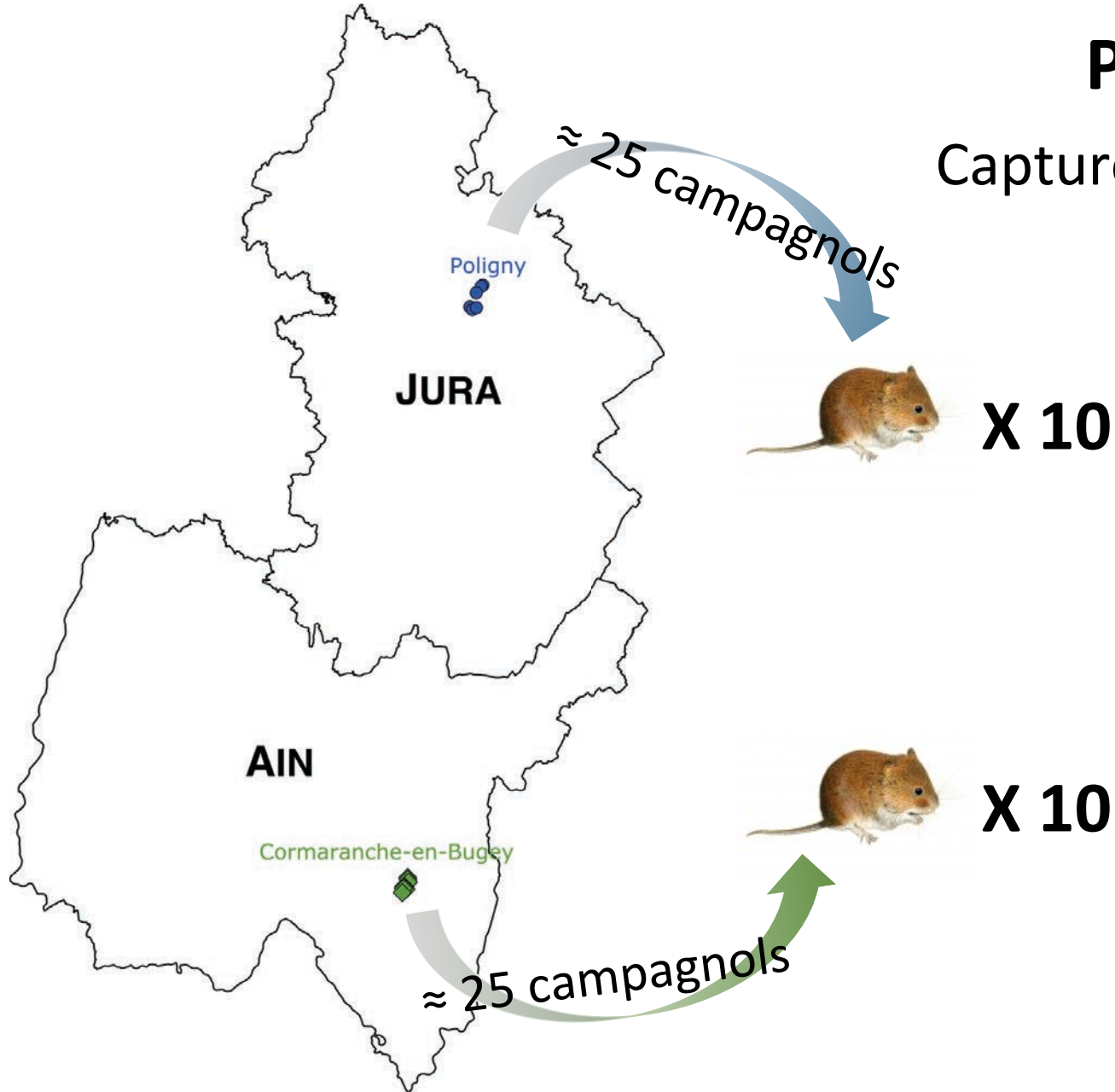
**I Sensibilité et variabilité de la réponse  
face à l'infection entre campagnols de  
l'Ain et du Jura**

28

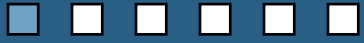


## Protocole expérimental

Capture de campagnols sauvages dans le milieu naturel

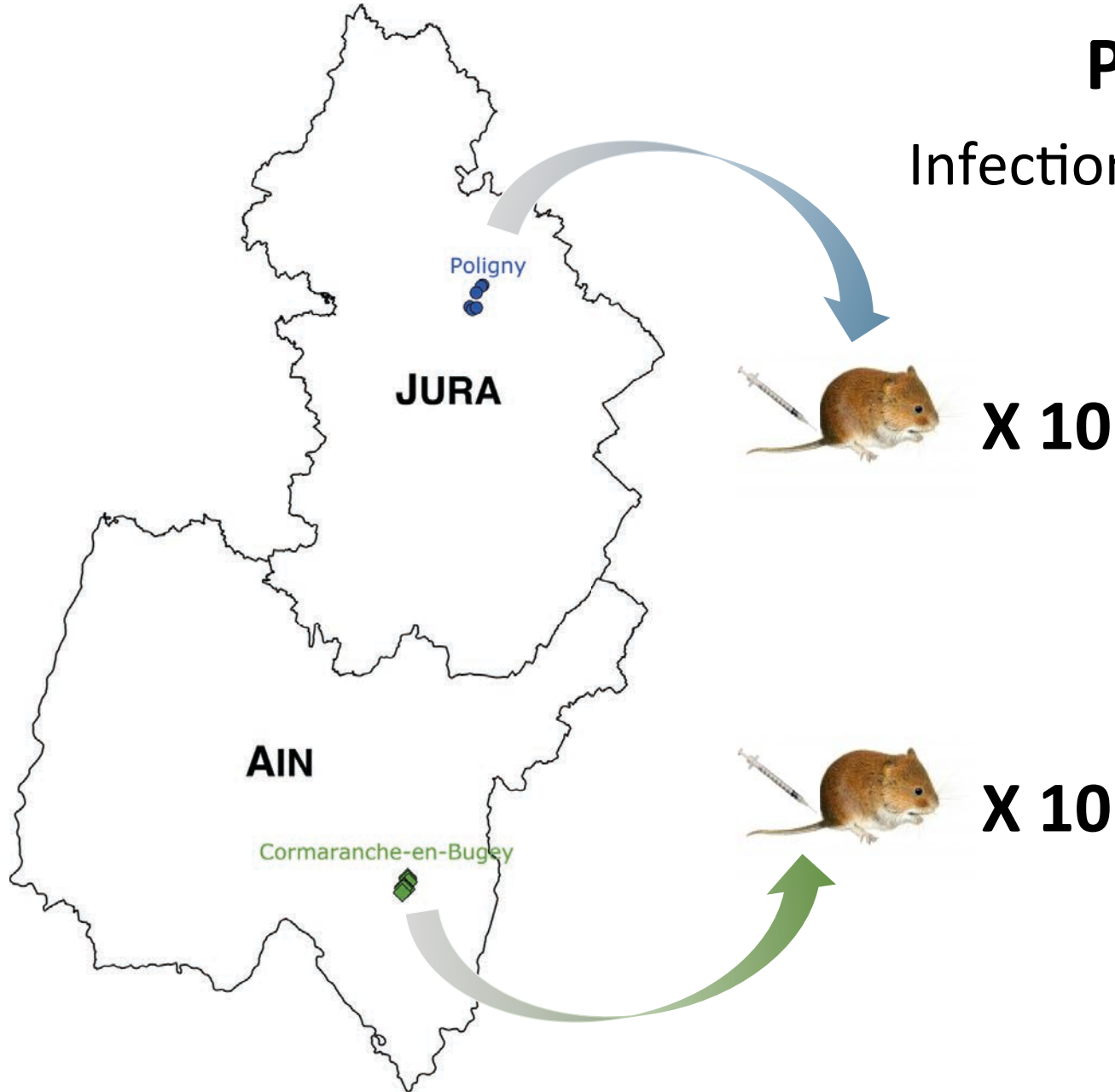


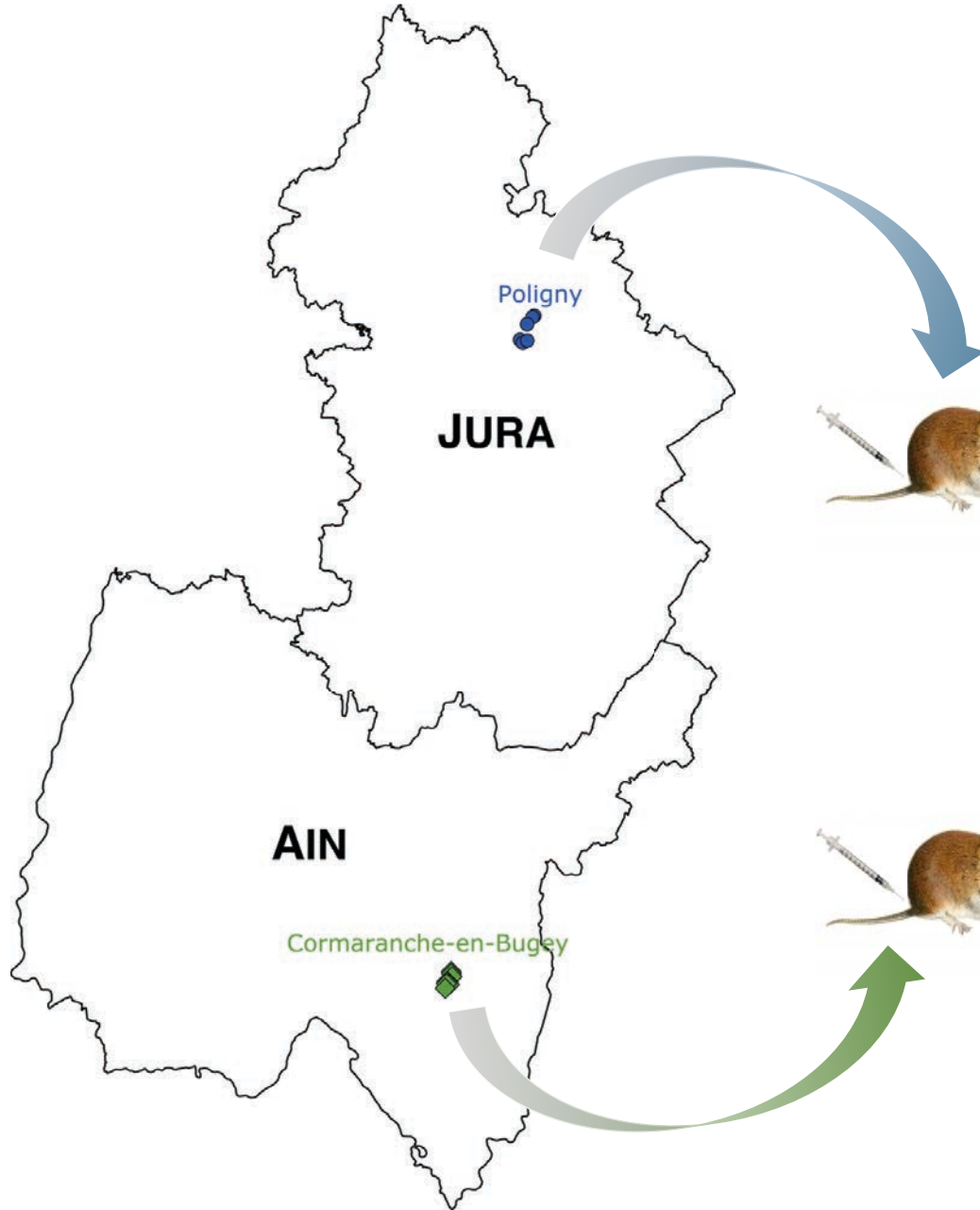
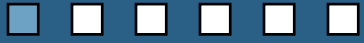




## Protocole expérimental

Infection par voie sous-cutanée avec PUUV  
Sotkamo





**X 10**

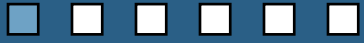


**X 10**

## Protocole expérimental

Échantillonnage chaque semaine du sang, de la salive, de l'urine et des fèces





## Protocole expérimental

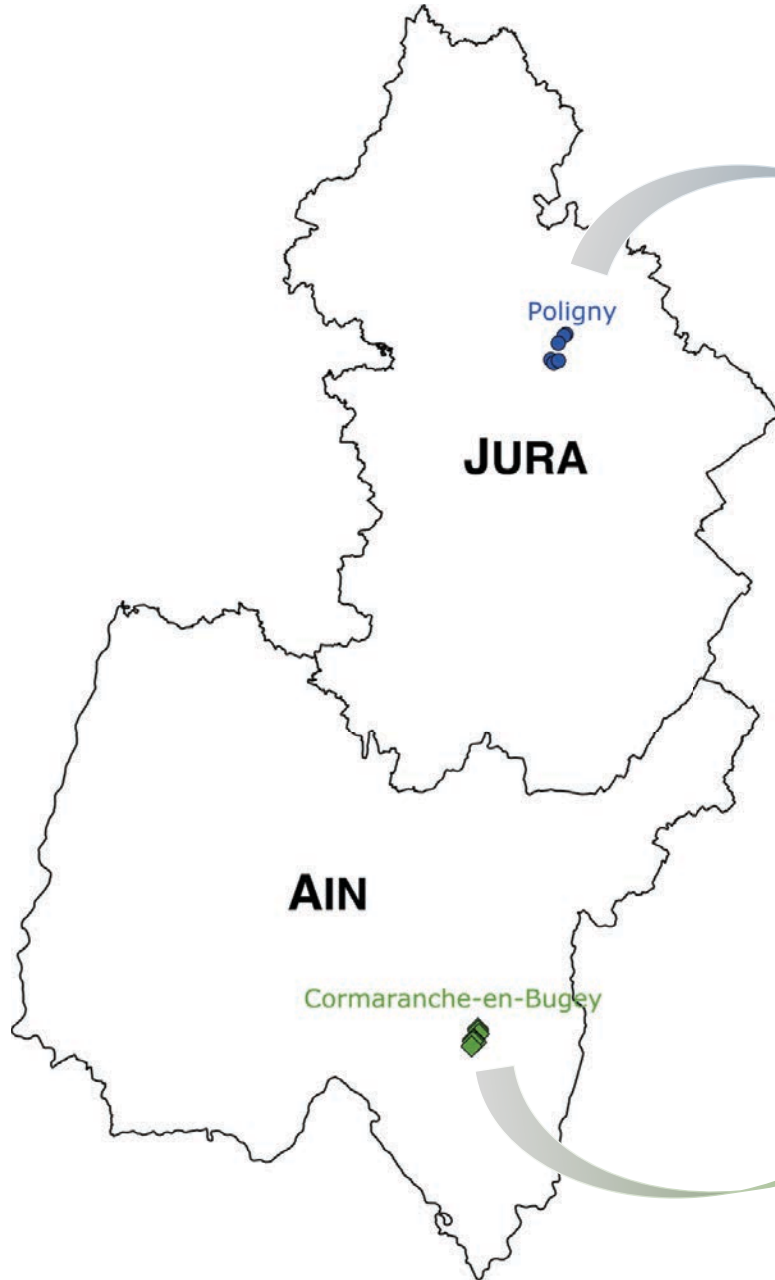
Euthanasie de deux campagnols de chaque région chaque semaine et récupération des organes



Jour 0

Jour 7

Jour 35







## Protocole expérimental et suivis

**Paramètres sérologiques** : recherche d'anticorps (IgG) anti-PUUV dans le sérum

Test ELISA

Présence d'IgG anti-PUUV → Marqueur immunitaire de l'infection

**Paramètres virologiques** : charges virales dans le sérum, les excréta et les organes

RT-PCR quantitative et RT-PCR nichée

Présence du virus  
Estimation de la quantité → Réplication plus ou moins efficace du virus



## Sensibilité des campagnols ?

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Production d'IgG anti-PUUV et détection d'ARN viral chez les campagnols du Jura et de l'Ain



## Variabilité inter-individuelle dans le type de réponse

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





## Variabilité inter-individuelle dans le type de réponse

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Variabilité inter-individuelle dans le type de réponse

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Variabilité inter-individuelle dans le type de réponse

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





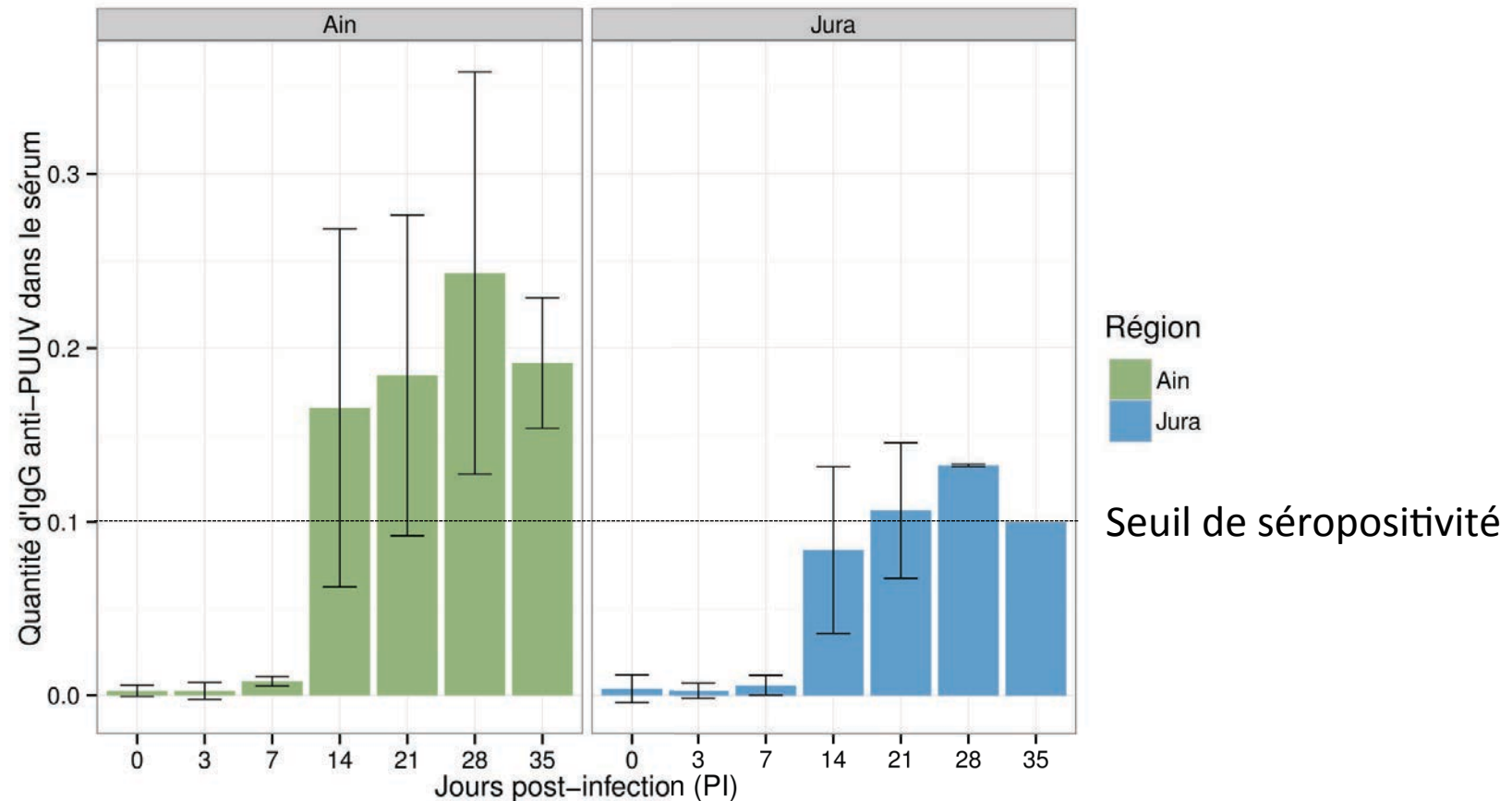
## Variabilité inter-individuelle dans le type de réponse

AIN				JURA			
Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)	Individus	Date d'euthanasie	Sérologie (IgG)	Virologie (ARN viral)
1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2	J7	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3	J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	J14	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4	J14	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5	J21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6	J21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6	J21	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	8	J28	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	9	J35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
10	J35	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	10	J35	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Importance de cette variabilité dans l'épidémiologie ?



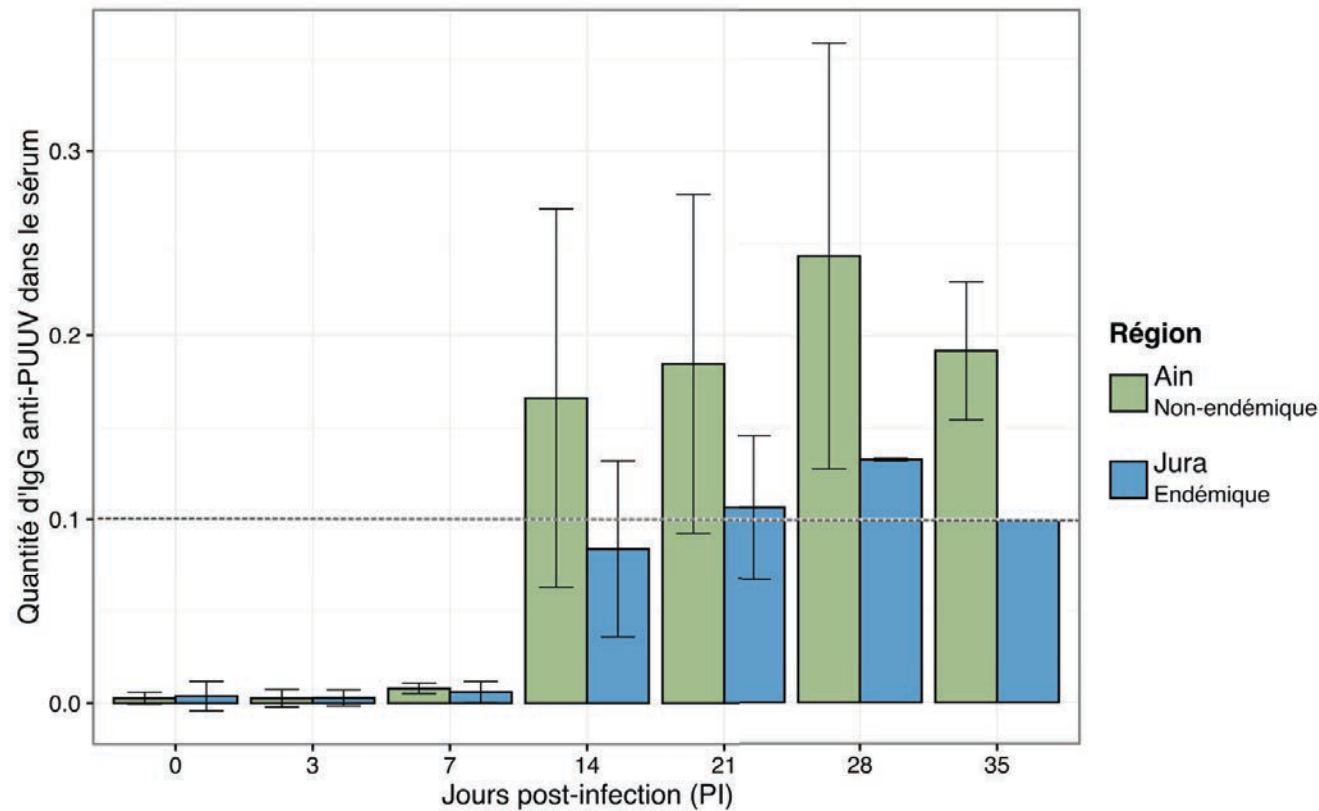
## Variabilité inter-individuelle dans l'importance de la réponse



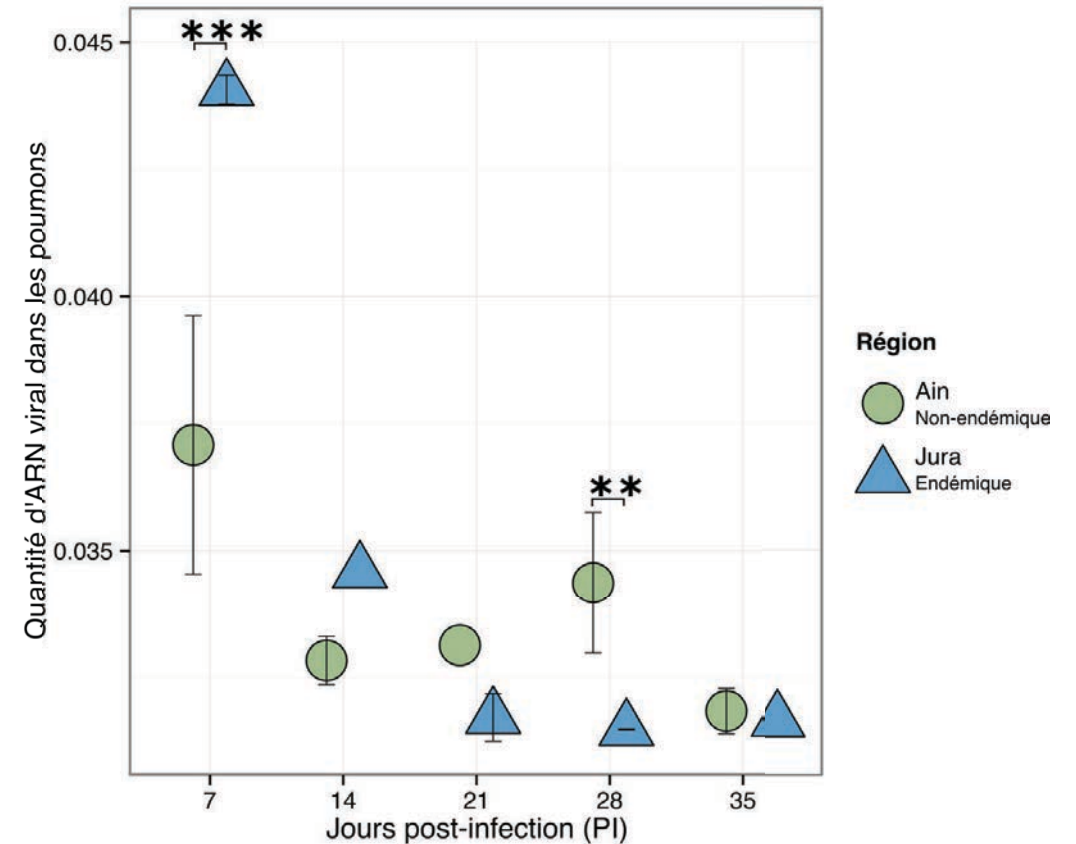
Forte variabilité entre les individus malgré les conditions contrôlées de laboratoire



## Variabilité inter-régionale de la réponse immunitaire



Plus forte production d'IgG chez les campagnols de l'Ain



Plus faible répllication du virus chez les campagnols de l'Ain au début de l'infection



## Les campagnols de l'Ain sont **sensibles** à l'infection

**Forte réponse  
immunitaire**  
dans l'Ain



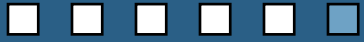
**Moins de  
réplication virale**



**Moins d'excrétion du  
virus dans  
l'environnement ?**

Impact sur l'épidémiologie ?





## Les campagnols de l'Ain sont **sensibles** à l'infection

**Forte réponse  
immunitaire**  
dans l'Ain



**Moins de  
réplication virale**



**Moins d'excrétion du  
virus dans  
l'environnement ?**

Impact sur l'épidémiologie ?

**Absence** du virus dans les  
**excrétas pour les deux régions**



Lié au protocole ?

# III

## Détection des signatures de la sélection liée à PUUV





**AIN**

Non endémique



**Différence dans la réponse**  
face à l'infection entre les  
deux régions

**JURA**

Endémique





**AIN**  
Non endémique

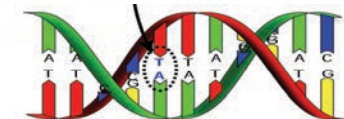


Forces neutres  
migration  
dérive  
mutation

**Différence dans la réponse**  
face à l'infection entre les  
deux régions

**Différence au niveau des**  
génomés ?

**JURA**  
Endémique



Forces neutres  
migration  
dérive  
mutation



## II. Détection des signatures de la sélection



**AIN**  
Non endémique



Forces neutres

migration  
dérive  
mutation

Forces adaptatives

sélection

**Différence dans la réponse**  
face à l'infection entre les  
deux régions

**Différence au niveau des**  
génomés ?

**JURA**  
Endémique



Forces neutres

migration  
dérive  
mutation

Forces adaptatives

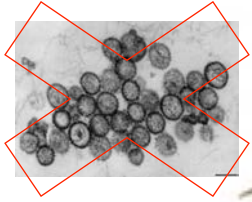
sélection

## II. Détection des signatures de la sélection



**AIN**

Non endémique



Forces neutres

migration  
dérive  
mutation

Forces adaptatives

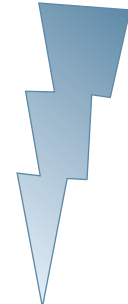
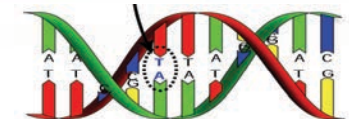
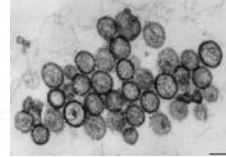
sélection

**Différence dans la réponse**  
face à l'infection entre les  
deux régions

**Différence au niveau des**  
génomés ?

**JURA**

Endémique



Forces neutres

migration  
dérive  
mutation

Forces adaptatives

sélection

Recherche des **différences** dans le génome sans ***a priori***

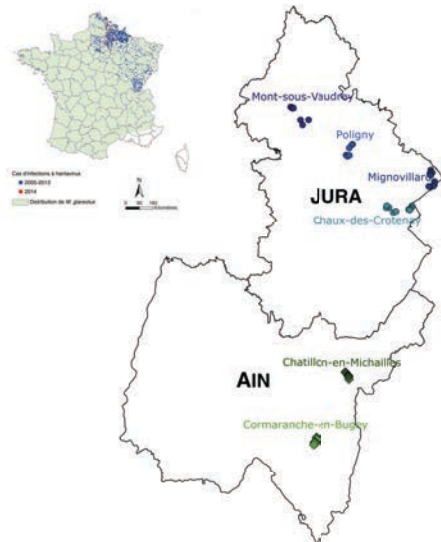
## II. Détection des signatures de la sélection



*M. glareolus* a un génome de **très grande taille** (3 milliards de paires de bases)

Besoin d'une représentation **réduite** du génome

↳ **Séquençage RAD** : séquençage **aléatoire** de petits fragments



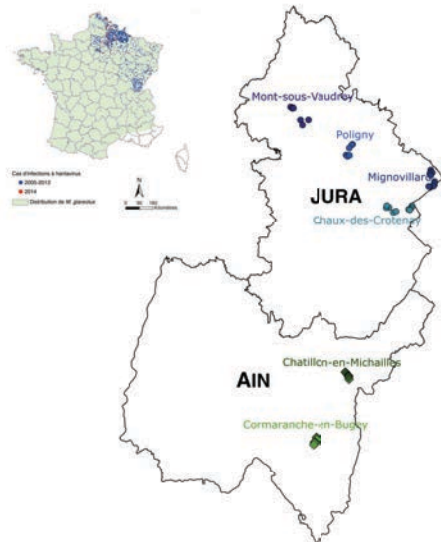
**Pools de 40** individus  
par population

## II. Détection des signatures de la sélection



*M. glareolus* a un génome de **très grande taille** (3 milliards de paires de bases)  
Besoin d'une représentation **réduite** du génome

↳ **Séquençage RAD** : séquençage **aléatoire** de petits fragments



**Pools de 40** individus  
par population

Obtention d'en moyenne  
**30 millions** de séquences  
par population

Utilisation d'un assemblage  
de novo pour détecter les  
sites polymorphes

**370.797** sites polymorphes  
détectés



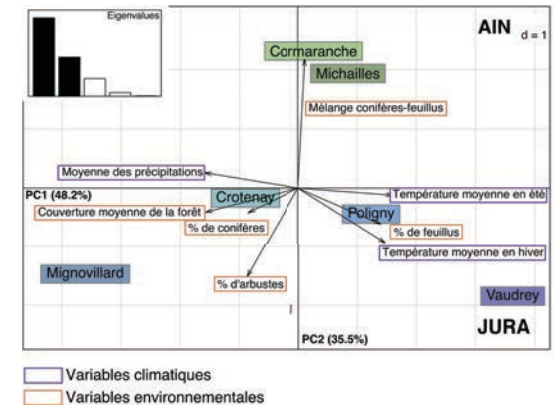


# Utilisation de deux logiciels aux **algorithmes** différents pour la détection des signatures de la sélection

## BayPass

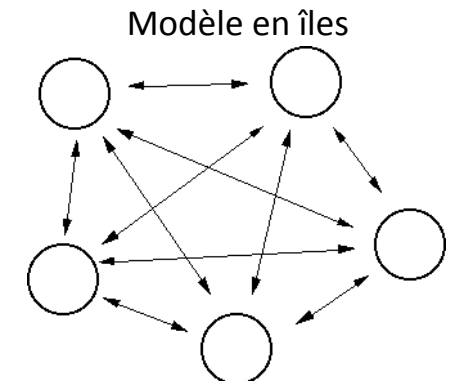
Correction par rapport à la structure génétique réelle  
Permet d'ajouter des variables environnementales pour détecter les **liens entre sélection et environnement**

ACP sur les variables environnementales



## SelEstim

Basée sur un modèle en île  
Permet d'estimer des **coefficients de sélection pour chaque population**





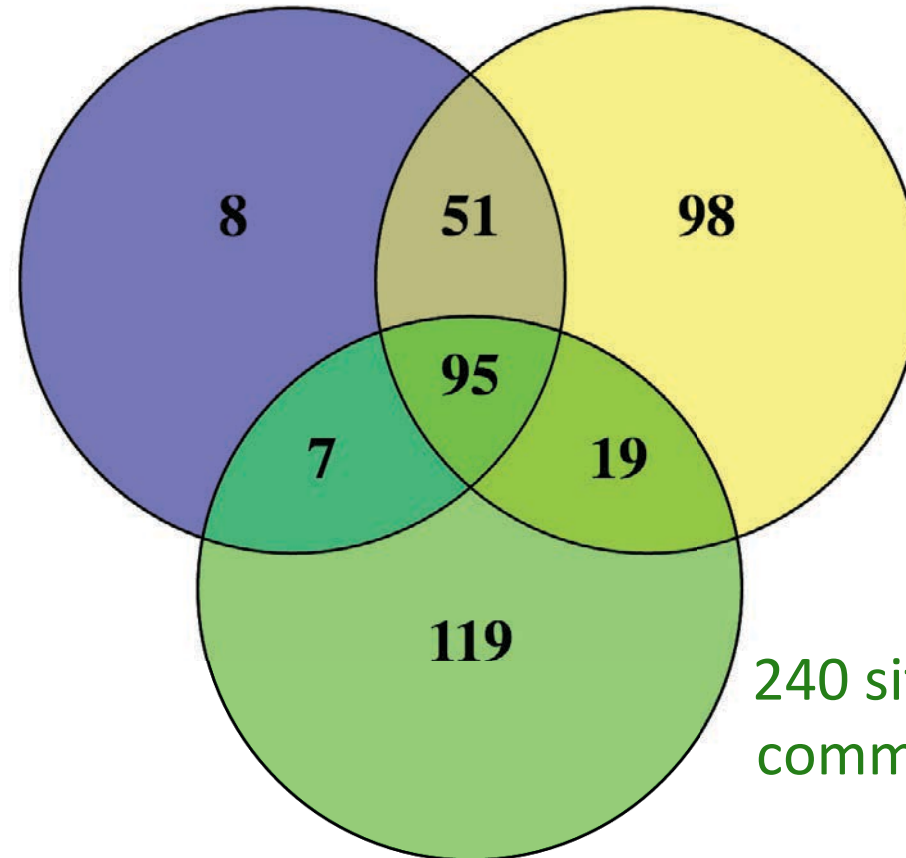
# Sites polymorphes sous sélection pour les trois analyses

**SelEstim**

**BayPass**

(sans environnement)

161 sites polymorphes  
détectés comme évoluant  
sous sélection



263 sites polymorphes  
détectés comme évoluant  
sous sélection

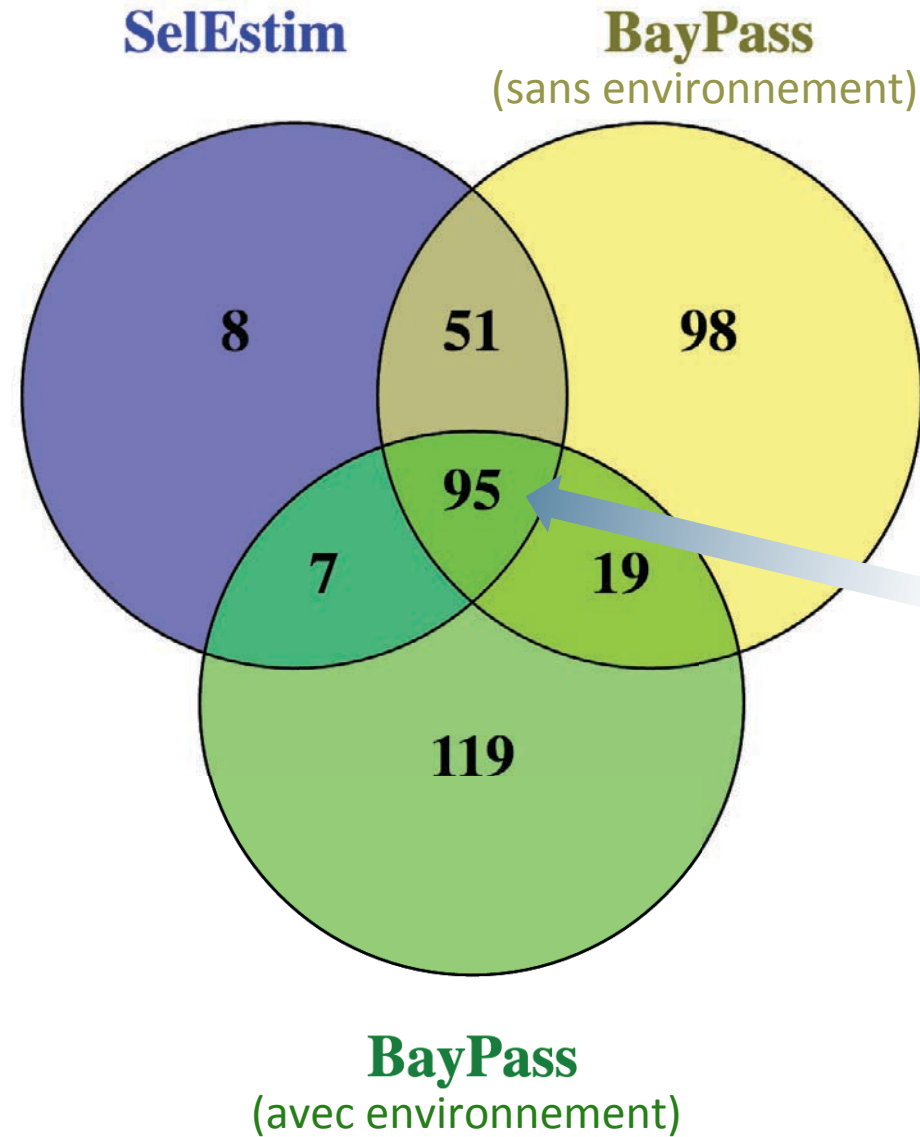
240 sites polymorphes détectés  
comme évoluant sous sélection

**BayPass**

(avec environnement)



# Sites polymorphes sous sélection pour les trois analyses

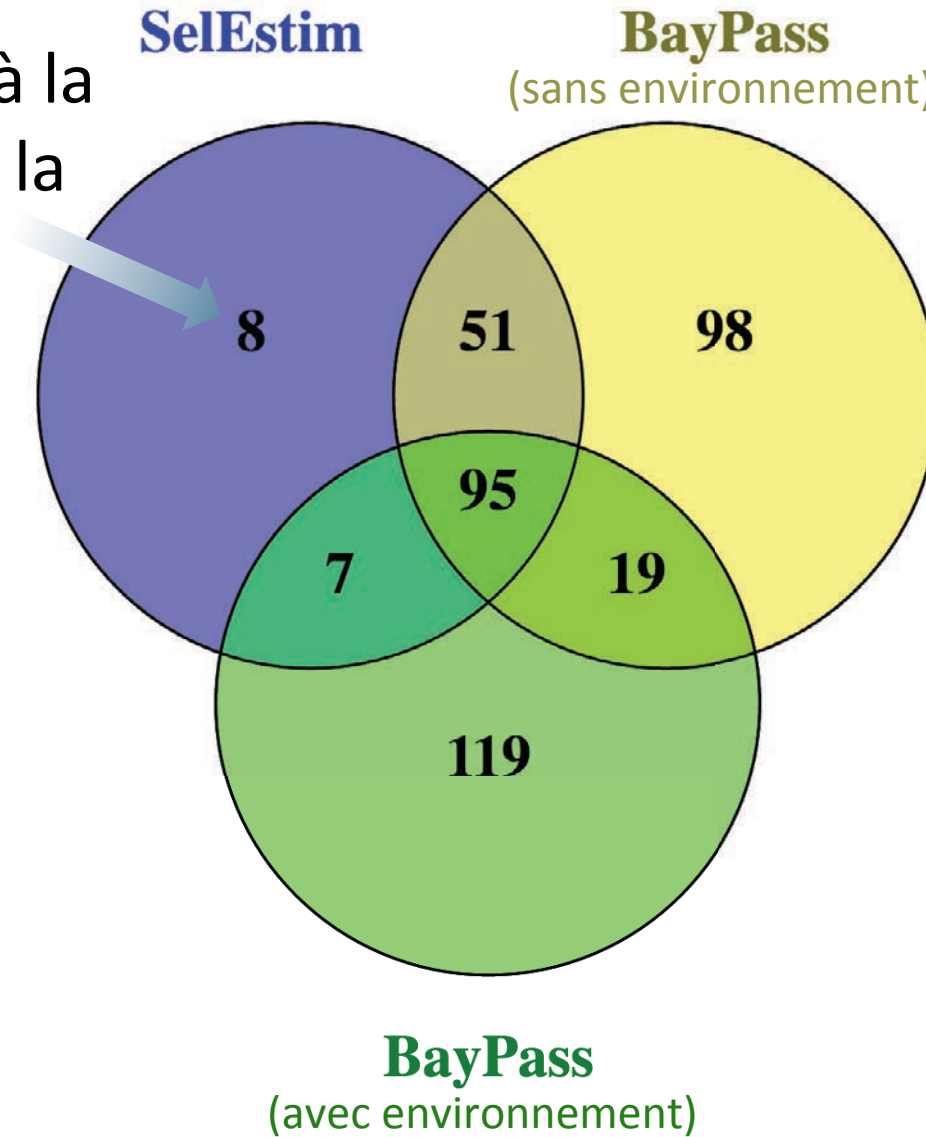


**24 %** de sites polymorphes communs aux trois analyses



# Sites polymorphes sous sélection pour les trois analyses

Peu de faux positifs liés à la non prise en compte de la structure génétique





## II. Détection des signatures de la sélection

**397** sites polymorphes ont été détectés comme soumis à la sélection



Alignement sur le génome de la souris



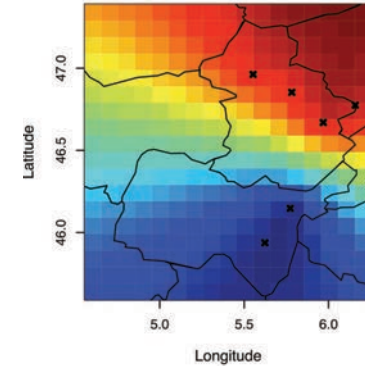
**37** sont liés à un gène et à une fonction connue



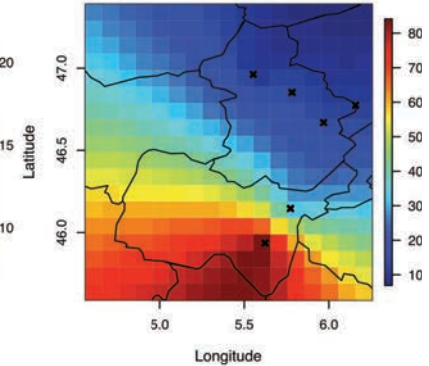
**5** sont liés à des gènes de l'immunité

Coefficients de sélection pour deux gènes de l'immunité selon les populations

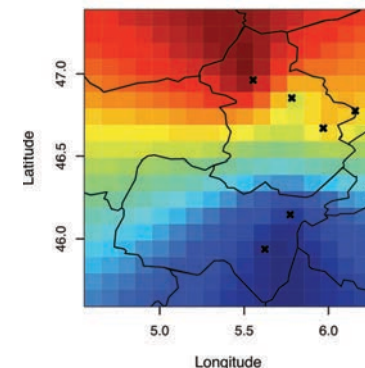
*BC035947*  $\sigma_{ij} | \kappa_{ij} = 1$



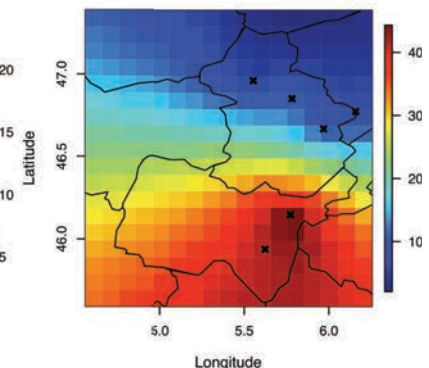
$\sigma_{ij} | \kappa_{ij} = 2$



*Bcl11a*  $\sigma_{ij} | \kappa_{ij} = 1$



$\sigma_{ij} | \kappa_{ij} = 2$



**Patrons de sélection différents** entre l'Ain et le Jura : **influence** de PUUV ?



Importante **perte** d'informations due à l'**absence** d'un génome de référence de *M. glareolus*

Mise en évidence de l'**importance** de certains **gènes de l'immunité** et des voies d'induction de protéines immunitaires qui y sont reliées

**Répliquer** ce genre d'étude dans **d'autres régions géographiques** pour voir si on obtient les mêmes résultats  
Utilisation d'**approches fonctionnelles** pour confirmer l'importance des voies d'induction



# **Discussion et perspectives**



Risque d'émergence de PUUV dans les populations de campagnols de l'Ain?



**OUI**

Les campagnols de l'Ain sont sensibles à l'infection





Risque d'émergence de PUUV dans les populations de campagnols de l'Ain?



**OUI**

Les campagnols de l'Ain sont sensibles à l'infection

**MAIS**

Leur forte réponse immunitaire et l'implication de gènes de l'immunité semble freiner l'émergence



Infections **ponctuelles** d'individus dans l'Ain mais pas de persistance ?



## ÉCOLOGIE ÉVOLUTIVE

Quels sont les marqueurs génétiques impliqués dans la différence de réponse face à l'infection?

## VIROLOGIE

Les campagnols de région non-endémique sont-ils sensibles au virus ?



Apport d'arguments en faveur d'une plus forte  
réponse immunitaire chez les campagnols de l'Ain



## ÉCOLOGIE ÉVOLUTIVE

Quels sont les marqueurs génétiques  
impliqués dans la différence de  
réponse face à l'infection?

## VIROLOGIE

Les campagnols de région non-  
endémique sont-ils sensibles au  
virus ?



Apport d'arguments en faveur d'une plus forte réponse immunitaire chez les campagnols de l'Ain



## ÉCOLOGIE ÉVOLUTIVE

Quels sont les marqueurs génétiques impliqués dans la différence de réponse face à l'infection?

## VIROLOGIE

Les campagnols de région non-endémique sont-ils sensibles au virus ?



Mieux comprendre l'importance des voies d'induction détectées avec l'approche génome entier ?



# Importance de la **pluridisciplinarité**

## ÉCOLOGIE ÉVOLUTIVE

Quels sont les marqueurs génétiques impliqués dans la différence de réponse face à l'infection?

## VIROLOGIE

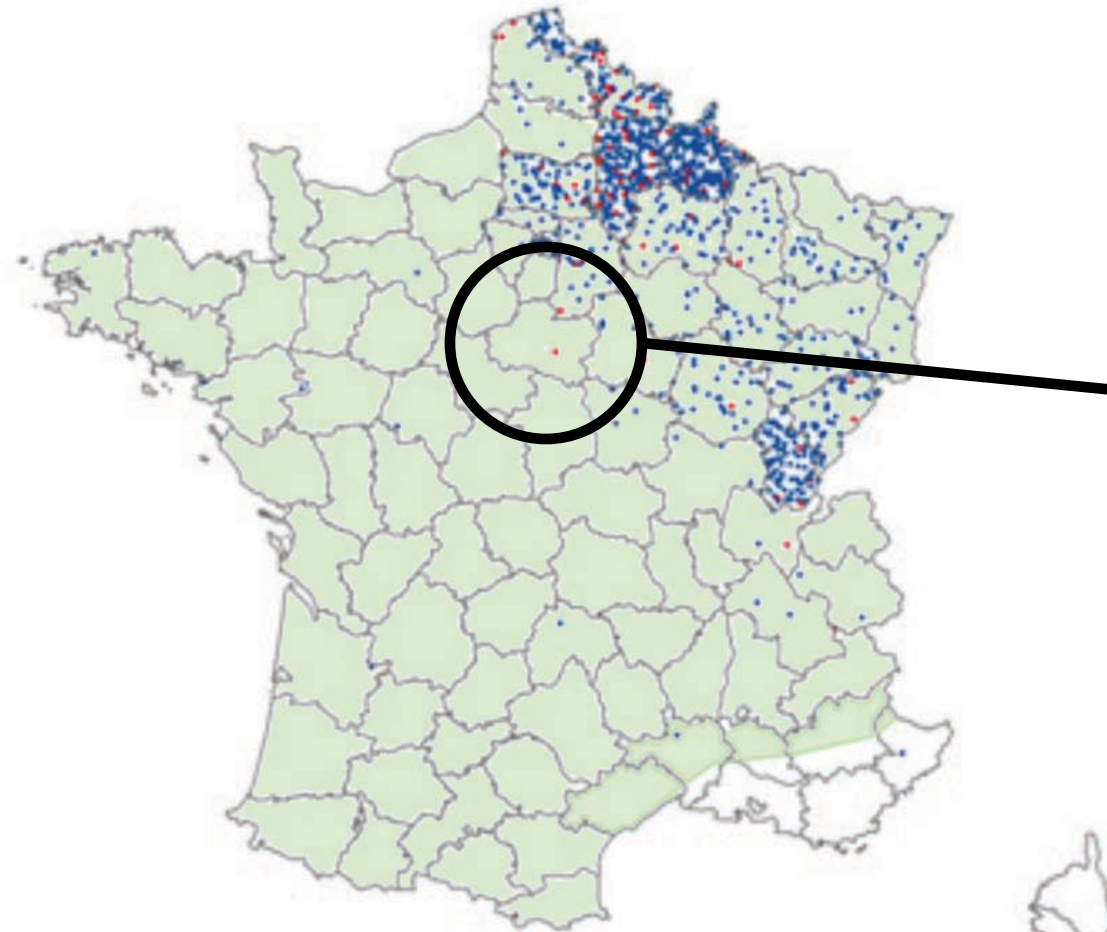
Les campagnols de région non-endémique sont-ils sensibles au virus ?

 ÉCOLOGIE ?

 SOCIOLOGIE ?

 MÉDECINE HUMAINE ?





Différence dans la distribution de PUUV et de la NE en France

Cas d'Orléans

**Présence** du campagnol roussâtre

**Présence** de PUUV

**Absence** de cas de NE

Cas d'infections à hantavirus

● 2005-2013

● 2014

■ Distribution de *M. glareolus*



0 90 180  
Kilomètres

**Merci à Nathalie et à Philippe. Merci aux collègues du CBGP et de l'ANSES qui m'ont aidé à mener à bien ce projet. Merci à tous mes amis et à ma famille. Merci à Pierre.**

