

SOMMAIRE :

INTRODUCTION.....p13

PREMIÈRE PARTIE : ÉCOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE *MICROCEBUS MURINUS*.

I. *Microcebus murinus* et son environnement.....p17

1.1. Place de *Microcebus murinus* dans la classification phylogénique.....p17

1.1.1 Classificationp17

1.1.2 Historiquep20

1.2. Répartition géographique actuelle de *Microcebus murinus*.....p20

1.2.1 Aire de répartition des populations.....p20

*1.2.1.1 Aire d'habitation de *Microcebus murinus** p20

*1.2.1.2 Autres espèces de microcèbes cohabitant avec *Microcebus murinus**.....p22

1.2.2 Climat et habitat des régions peuplées par *Microcebus murinus*.....p23

1.2.3 Intégration de *Microcebus murinus* à son environnement.....p24

*1.2.3.1 Niche écologique occupée par *Microcebus murinus**.....p24

*1.2.3.2 Abondance de *Microcebus murinus* sur son aire d'habitation*.....p24

1.2.4 Territoires individuels.....p25

*1.2.4.1 Description et formation du territoire des mâles *Microcebus murinus**.....p25

*1.2.4.2 Description et formation du territoire des femelles *Microcebus murinus**p26

II. Écologie de *Microcebus murinus*p27

2.1 Relations interindividuelles.....p27

2.1.1 Sociabilité de *Microcebus murinus*.....p27

*2.1.1.1 Structure des groupes de *Microcebus murinus**.....p27

2.1.1.2 Élevage en groupe des petits.....p27

2.1.1.3 Dominance des femelles sur les mâles.....p27

2.1.2 Moyens de communication.....	p28
2.1.2.1 Signaux sonores.....	p28
2.1.2.2 Communication olfactive.....	p28
<u>2.2 Comportement alimentaire de <i>Microcebus murinus</i></u>	p29
2.2.1 Régime alimentaire de <i>Microcebus murinus</i>	p29
2.2.2 Utilisation des sens dans la détection des ressources alimentaires.....	p29
2.2.3 Utilisation de l'espace dans la recherche de nourriture	p30
2.2.4 Méthodes de préhension de la nourriture par <i>Microcebus murinus</i>	p30
2.2.5 Compétition entre congénères pour les ressources alimentaires	p31
<u>2.3 Stratégies de lutte contre la prédation</u>	p31
2.3.1 Prédateurs menaçant <i>Microcebus murinus</i>	p31
2.3.2 Protection contre les prédateurs.....	p31
2.3.2.1 Utilisation des cris.....	p31
2.3.2.2 Protection par l'environnement.....	p32
2.3.2.3 Détection des prédateurs.....	p32
2.3.2.4 Stratégies d'échappement aux prédateurs.....	p32
<u>III. Particularités anatomiques et physiologiques de <i>Microcebus murinus</i></u>	p33
<u>3.1 Particularités anatomiques</u>	p33
3.1.1 Généralités.....	p33
3.1.2 Yeux	p33
3.1.3 Dentition.....	p33
3.1.4 Appareil locomoteur	p34
3.1.5 Couleur du pelage	p34
3.1.6 Poids et dimorphisme sexuel	p35
<u>3.2 Durée de vie</u>	p35
<u>3.3 Reproduction</u>	p35
3.3.1 Physiologie de la reproduction	p35
3.3.1.1 Cyclicité chez la femelle.....	p35
3.3.1.2 Cyclicité chez le mâle.....	p36
3.3.1.3 Gestation et élevage de la progéniture.....	p36

3.3.2 Stratégies de reproduction	p37
3.3.2.1 Partage des femelles (« scramble competition »).....	p37
3.3.2.2 Monopolisation des femelles (« contest competition »).....	p37
3.3.2.3 Compétition spermatique.....	p38
3.3.2.4 Choix des femelles pour l'accouplement.....	p38
3.3.2.5 Sélection post-coïtale.....	p39
<u>3.4. Adaptation à la saison sèche chez <i>Microcebus murinus</i></u>	p39
3.4.1 Définition de la torpeur.....	p39
3.4.2 Conditions nécessaires pour entrer en torpeur.....	p40
3.4.3 Maintien de la torpeur.....	p40
3.4.4 Sortie de torpeur.....	p41
3.4.5 Bilan de la torpeur.....	p41
<u>IV. Cas particuliers du <i>Microcebus murinus</i> élevé en captivité</u>	p42
<u>4.1 Durée de vie</u>	p42
<u>4.2 Relations interindividuelles</u>	p43
4.2.1 Communication interindividuelle.....	p43
4.2.2 Dominance des femelles sur les mâles.....	p43
4.2.3 Incidence de la vie de groupe.....	p43
<u>4.3 Reproduction</u>	p44
4.3.1 Cyclicité	p44
4.3.2 Stratégies de reproduction.....	p44
4.3.3 Sexe ratio des portées.....	p44
<u>4.4 Particularités de l'animalerie du CNRS</u>	p45

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DE LA PATHOLOGIE DE *MICROCEBUS MURINUS*.

<u>I. Étude de la pathologie de <i>Microcebus murinus</i> rapportée dans la littérature</u>	p51
<u>1.1 Évaluation de l'état de santé de <i>Microcebus murinus</i> captif à l'aide d'analyses sanguines et urinaire</u>	p51
1.1.1 Analyses biochimiques.....	p51
1.1.2 Hémogramme.....	p53
1.1.3 Analyse d'urine.....	p53
<u>1.2 Pathologie nerveuse</u>	p53
1.2.1 Altérations cérébrales dégénératives.....	p53
1.2.1.1. <i>Déficits du système nerveux central chez des <i>Microcebus murinus</i> captifs</i>	p53
1.2.1.2 <i>Étude de l'altération cérébrale par imagerie</i>	p56
1.2.1.3 <i>Analyses histologique et immunohistochimiques d'encéphales de <i>Microcebus murinus</i></i>	p57
1.2.1.4 <i>Mise en relation avec la pathologie humaine</i>	p59
1.2.2 Hypovitaminose B.....	p59
<u>1.3 Pathologie des organes des sens</u>	p59
1.3.1 Atteinte du système auditif.....	p59
1.3.2 Pathologie oculaire.....	p60
<u>1.4 Sénescence musculaire</u>	p60
<u>1.5 Pathologie parasitaire</u>	p61
1.5.1 Les endoparasites.....	p61
1.5.1.1 <i>Espèces de parasites digestifs touchant <i>Microcebus murinus</i></i>	p61
1.5.1.2 <i>Contamination par des parasites intestinaux</i>	p63
1.5.1.3 <i>Répartition sur l'île de Madagascar des principales espèces d'endoparasites</i>	p63
1.5.1.4 <i>Influence des conditions du milieu sur la prévalence des parasites digestifs</i>	p63
1.5.1.5 <i>Évolution prédictive de la prévalence de certaines espèces de parasites digestifs</i>	p64
1.5.1.6 <i>Adaptation du système immunitaire de <i>Microcebus murinus</i> pour lutter contre les infestations parasitaires</i>	p64
1.5.1.7 <i>Spécificités des animaux de zoo</i>	p65
1.5.2 Les ectoparasites.....	p65

<u>1.6 Pathologie tumorale</u>	p65
1.6.1 Généralités.....	p65
1.6.2 Synthèse des tumeurs retrouvées chez <i>Microcebus murinus</i>	p66
1.6.3 Précisions sur les tumeurs hépatiques.....	p67
1.6.4 Cas détaillé d'un ostéosarcome.....	p67
<u>1.7 Pathologie cardiaque</u>	p68
<u>1.8 Pathologie pulmonaire</u>	p68
<u>1.9 Pathologie hépatique</u>	p69
1.9.1 La stéatose.....	p69
1.9.2 La congestion.....	p69
<u>1.10 Pathologie rénale</u>	p69
<u>1.11 Pathologie de la rate</u>	p70
1.11.1 Présence de mégacaryocytes.....	p70
1.11.2 Congestion de la rate.....	p70
<u>1.12 Pathologie traumatique</u>	p71
<u>1.13 Pathologie néonatale</u>	p71
<u>1.14 Pathologie des organes endocrines</u>	p71
1.14.1 Pathologie thyroïdienne.....	p71
1.14.2 Pathologie surrénalienne.....	p72
<u>1.15 Pathologie de la reproduction</u>	p72
1.15.1 Chez le mâle.....	p72
1.15.2 Chez la femelle.....	p72
1.15.2.1 Pathologie ovarienne.....	p72
1.15.2.2 Pathologie utérine.....	p72
<u>1.16 Pathologie digestive</u>	p72
1.16.1 Glossites.....	p72
1.16.2 Ulcères gastriques.....	p73

1.18.3 Diarrhée d'origine virale.....	p73
1.18.4 Autres lésions.....	p73
<u>II. Étude de la pathologie des <i>Microcebus murinus</i> de l'animalerie du CNRS.....</u>	<u>p74</u>
<u>2.1 Matériel et méthodes.....</u>	<u>p74</u>
2.1.1 Provenance et élevage des animaux.....	p74
2.1.2 Prélèvement.....	p74
2.1.3 Réalisation des lames histologiques.....	p74
<u>2.2 Résultats.....</u>	<u>p75</u>
2.2.1 Généralités.....	p75
2.2.2 Pathologie rénale.....	p75
2.2.3 Pathologie hépatique.....	p78
2.2.3.1 <i>La stéatose hépatique</i>	p78
2.2.3.2 <i>L'hépatite</i>	p78
2.2.3 Pathologie tumorale.....	p79
2.2.3.1 <i>Tumeur gastrique</i>	p79
2.2.3.2 <i>Tumeur testiculaire</i>	p79
2.2.3.3 <i>Tumeur cutanée</i>	p79
2.2.3.4 <i>Proliférations pancréatiques</i>	p79
2.2.3.5 <i>Tumeur hépatique</i>	p81
2.2.3.6 <i>Lymphome</i>	p81
2.2.3.7 <i>Tumeur rénale</i>	p82
2.2.3.8 <i>Tumeur épithéliale indifférenciée</i>	p82
2.2.4 Pathologie cardio-vasculaire.....	p82
2.2.4.1 <i>L'insuffisance cardiaque</i>	p82
2.2.4.2 <i>L'athérosclérose</i>	p82
2.2.4.3 <i>Les hémorragies</i>	p83
2.2.5 Pathologie traumatique.....	p83
2.2.6 Pathologie parasitaire.....	p84
2.2.7 Pathologie digestive.....	p84
2.2.7.1 <i>L'entérite</i>	p84
2.2.7.2 <i>L'invagination intestinale</i>	p84
2.2.8 Pathologie pulmonaire.....	p84
2.2.9 Pathologie oculaire.....	p84

2.2.10 Pathologie de la reproduction.....	p85
2.2.10.1 Hypoplasie spermatique.....	p85
2.2.10.2 Priapisme.....	p85
<u>2.3 Discussion</u>	p86
2.3.1 Synthèse des résultats.....	p86
2.3.2 Comparaison avec la pathologie rapportée dans la littérature.....	p87
2.3.2.1 Pathologie tumorale.....	p87
2.3.2.2 Pathologie traumatique.....	p87
2.3.2.3 Pathologie cardio-vasculaire.....	p87
2.3.2.4 Pathologie du tractus digestif.....	p88
2.3.2.5 Pathologie hépatique.....	p88
2.3.2.6 Pathologie rénale.....	p89
2.3.2.7 Pathologie pancréatique.....	p90
2.3.2.8 Pathologie parasitaire.....	p91
<u>2.4 Bilan</u>	p92
CONCLUSION.....	p95
BIBLIOGRAPHIE.....	p97

Liste des abréviations :

ACTH : Hormone Adrénocorticotrope

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

ENVA : École Nationale Vétérinaire d'Alfort

HES : Hemalun Éosine Safran

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PBS : Phosphate Buffered Saline (Solution Saline Tamponnée au Phosphate)

PCR : Réactions de Polymérisation en Chaînes

PP : Pancreatic Polypeptide (Polypeptide Pancréatique)

TP : Taux de protéines

UI : Unité Internationale

Liste des figures :

Figure 1 : Arbre phylogénique de l'infra-ordre des Lémuriformes et plus particulièrement de la famille des Cheirogaleidae	p18
Figure 2 : Aire de répartition de <i>Microcebus murinus</i>	p21
Figure 3 : Répartition des espèces de microcèbes dont l'aire d'habitation se superpose avec celle de <i>Microcebus murinus</i>	p22
Figure 4 : Carte des différentes régions climatiques de Madagascar	p23
Figure 5 : Femelle <i>Microcebus murinus</i> photographiée dans la forêt de Kirindy par Pauline Vuarin	p34
Figure 6 : <i>Microcebus murinus</i> ayant des réserves de graisse dans sa queue, photographie prise par Vladimír Motyčka	p40
Figure 7 : Microcèbes captifs de l'animalerie du CNRS.....	p45
Figure 8 : Évolution des différentes zones de l'encéphale touchées par l'atrophie	p55
Figure 9 : Évolution de la taille de la corne d'Ammon et du gyrus denté avec l'âge	p55
Figure 10 : Images IRM en mode T2 montrant la répartition des dépôts de ferritine dans l'encéphale de microcèbes jeunes et âgés.....	p56
Figure 11 : Lames histologiques des différents organes d'un microcèbe.....	p75
Figure 12 : Coupe histologique colorée par l'HES de rein de microcèbe atteint de néphrite interstitielle à faible grossissement.....	p76
Figure 13 : Coupe histologique colorée par l'HES de rein de microcèbe atteint de néphrite interstitielle à fort grossissement.....	p77
Figure 14 : Coupes histologiques colorées par l'HES de foie de microcèbe sain (1) et ayant une stéatose (2).....	p78
Figure 15 : Coupes histologiques colorées par l'HES de pancréas de microcèbe sain (1) et ayant une hyperplasie endocrine (2).....	p80
Figure 16 : Coupes histologiques colorées par l'HES de lymphome rénal chez un microcèbe.....	p81
Figure 17 : Coupe histologique colorée par l'HES d'artère endocardique de microcèbe contenant des plaques d'athérosclérose.....	p83
Figure 18 : Coupe histologique colorée par l'HES de testicule de microcèbe.....	p85
Figure 19 : Prévalence des différentes pathologies présentes chez les microcèbes étudiés.....	p86
Figure 20 : Bilan de la pathologie du microcèbe captif due aux conditions du milieu	p92

Liste des tableaux :

<u>Tableau 1 :</u> Liste des différentes espèces de microcèbes répertoriées au mois de septembre 2014	p19
<u>Tableau 2 :</u> Valeurs des paramètres biochimiques ne dépendant ni de la saison, ni du sexe chez <i>M.murinus</i>	p51
<u>Tableau 3 :</u> Valeurs des paramètres biochimiques dépendant du sexe chez <i>M. murinus</i>	p52
<u>Tableau 4 :</u> Valeurs des paramètres biochimiques dépendant de la saison chez <i>M. murinus</i>	p52
<u>Tableau 5 :</u> Synthèse des espèces de parasites digestifs répertoriés chez <i>Microcebus murinus</i> sauvages	p62

Liste des annexes :

<u>Annexe 1 :</u> Synthèse des lésions observées chez les microcèbes de l'étude.....	p106
---	------

INTRODUCTION

Le microcèbe est une espèce de lémurien vivant à l'état naturel sur l'île de Madagascar dont la population à l'état sauvage diminue en raison de la déforestation causée par l'Homme et du changement climatique.

Le microcèbe est également élevé en captivité dans des zoos mais aussi dans des animaleries de laboratoires. En effet, le microcèbe est un animal régulièrement utilisé à des fins expérimentales notamment car c'est un primate. Il est donc, d'un point de vue phylogénique, plus proche de l'Homme que d'autres espèces du même gabarit très largement utilisées pour la recherche comme les souris (*Mus musculus*) et les rats (*Rattus norvegicus*).

Étudier sa pathologie a donc un intérêt du point de vue de la conservation de l'espèce mais également du point de vue de la recherche scientifique. Parmi les espèces de microcèbes, nous nous sommes concentrés sur *Microcebus murinus* qui est l'espèce de microcèbe la plus étudiée jusqu'à présent.

La première partie de ce travail consiste en une étude générale de *Microcebus murinus*, de la classification phylogénétique ainsi que de l'évolution de l'espèce au cours du temps. Une partie sera consacrée à la présentation de son environnement, ce qui paraît fondamental à la compréhension des parties suivantes c'est à dire de l'écologie et la physiologie de l'espèce.

Cette première partie est un pré-requis indispensable afin de pouvoir appréhender l'étude de la pathologie de l'espèce qui sera présentée dans un second temps. En premier lieu, les affections déjà répertoriées dans la littérature seront relatées puis nous exposerons les résultats de notre étude portant sur l'analyse des organes de microcèbes captifs morts spontanément. Cela nous permettra d'actualiser nos connaissances sur *Microcebus murinus* et d'établir les conséquences de la captivité sur cette espèce.

PREMIÈRE PARTIE :

**ÉTUDE GÉNÉRALE DE *MICROCEBUS*
*MURINUS.***

I. *Microcebus murinus* et son environnement

1.1 Place de *Microcebus murinus* dans la classification phylogénique

Le microcèbe est un mammifère primate de la famille des lémuriens. *Microcebus murinus* est la première espèce de microcèbe à avoir été découverte alors que de nouvelles espèces sont encore régulièrement découvertes de nos jours (« The IUCN Red List of Threatened Species », 2014). Des recherches sont menées pour connaître l'histoire des microcèbes et notamment leur arrivée sur l'île de Madagascar et leur évolution phylogénique.

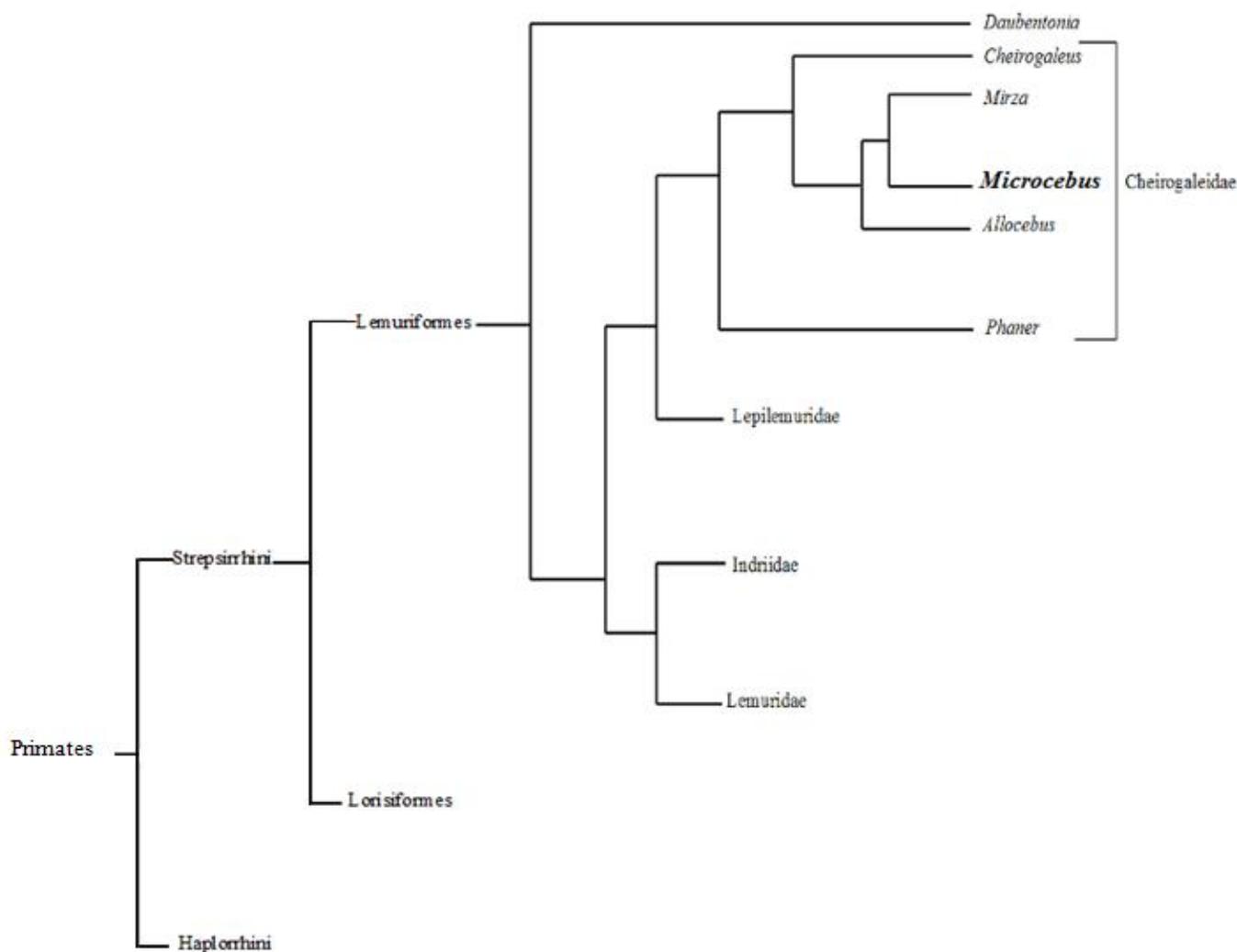
1.1.1 Classification

La classification de l'infra-ordre des Lémuriformes est devenue très précise grâce à l'aide des techniques de Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR) sur l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial et nucléaire qui ont permis de comparer des fossiles d'espèces disparues avec des espèces encore présentes (Yoder, 2013).

L'infra-ordre des Lémuriformes forme un groupe monophylétique qui contient cinq familles mentionnées dans la **Figure 1**. Parmi ces dernières, la famille des Cheirogaleidae et des Lepilemuridae constituent des groupes frères (Horvath *et al.*, 2008).

Plus précisément, la famille des Cheirogaleidae contient cinq genres : *Allocebus*, *Cheirogaleus*, *Mirza*, *Phaner* et *Microcebus*. Ils sont tous quadrupèdes et nocturnes et la plupart d'entre eux possèdent un long corps et des pattes courtes. Les microcèbes sont les plus petits lémuriens de Madagascar (Mittermeier *et al.*, 2008).

Figure 1 : Arbre phylogénique de l’infra-ordre des Lémuriformes et plus particulièrement de la famille des Cheirogaleidae (Fleagle, 2013; Yoder, 2013)



Le **Tableau 1** détaille les 21 espèces de microcèbes répertoriées jusqu’en septembre 2014, 17 ayant été découvertes depuis 1998. Les relations phylogéniques entre toutes ces espèces restent encore incertaines (Cuozzo *et al.*, 2013; Mittermeier *et al.*, 2008; Pastorini *et al.*, 2003; Rasoloarison *et al.*, 2013; Yoder, 2013).

Microcebus murinus a été décrit pour la première fois en 1777 par Miller. Ce fut le premier microcèbe ayant été répertorié. Sur la base d’une forte diversité génétique constatée au sein de l’espèce, il a récemment été suggéré de distinguer deux sous-espèces de *M. murinus* le long de la côte ouest de Madagascar (Pastorini *et al.*, 2003; Rasoloarison *et al.*, 2000).

Cette différenciation pourrait être expliquée par la séparation physique en plusieurs sous-populations, par des rivières par exemple, ce qui aurait pour conséquence que les individus de ces différents groupes ne pourraient plus entrer en contact. Une telle situation engendrerait des modifications génétiques. Blair *et al.* (2014) ont cependant montré que cette hypothèse ne semble

pas vérifiée pour la spéciation de *M. murinus* et *M. griseorufus* à partir d'un ancêtre commun dans le parc d'Ankarafantsika. Il a alors émis l'hypothèse qu'un simple isolement par la distance pourrait créer une différenciation génétique au sein de l'espèce. À cela, peut être ajoutée une augmentation de la dérive génétique dans des populations isolées notamment par la fragmentation de la forêt, par des activités humaines par exemple.

Tableau 1 : Liste des différentes espèces de microcèbes répertoriées au mois de septembre 2014 (« Gerp's Mouse Lemur (*Microcebus gerpi*) - Information on Gerp's Mouse Lemur », 2014; Mittermeier *et al.*, 2008; Rasoloarison *et al.*, 2013)

Espèce	Année de découverte
<i>Microcebus arnholdi</i>	2008
<i>Microcebus berthae</i>	2000
<i>Microcebus bongolavensis</i>	2007
<i>Microcebus danfossi</i>	2007
<i>Microcebus gerpi</i>	2011
<i>Microcebus griseorufus</i>	1910
<i>Microcebus jollyae</i>	2006
<i>Microcebus lehilahytsara</i>	2005
<i>Microcebus macarthurii</i>	2008
<i>Microcebus mampiratra</i> (synonyme : <i>M.lokobensis</i>)	2006
<i>Microcebus margotmarshae</i>	2008
<i>Microcebus marohita</i>	2013
<i>Microcebus mittermeieri</i>	2006
<i>Microcebus murinus</i>	1777
<i>Microcebus myoxinus</i>	1852
<i>Microcebus ravelobensis</i>	1998
<i>Microcebus rufus</i>	1834
<i>Microcebus sambiranensis</i>	2000
<i>Microcebus simmonsii</i>	2006
<i>Microcebus tavaratra</i>	2000
<i>Microcebus tanosi</i>	2013

1.1.2 Historique

L'infra-groupe des Lémuriformes a divergé il y a environ 75 millions d'années plus précisément entre 66,9 et 84,4 millions d'années. Les lémuriens seraient arrivés à Madagascar entre 50 et 80 millions d'années grâce au mécanisme de dispersion océanique par des courants allant d'ouest en est (Horvath *et al.*, 2008; Yoder, 2013).

La famille des Daubentoniidae aurait divergé vers 66 millions d'années avant notre ère. Les autres familles appartenant à l'ordre des lémuriens se seraient dispersées entre 23,8 et 40 millions d'années alors que le climat de l'île changeait et que de nombreux nouveaux mammifères (prédateurs et compétiteurs) apparaissaient (Yoder, 2013).

Les microcèbes seraient apparus il y a huit millions d'années de manière concomitante à un changement climatique ayant pour conséquence l'apparition d'une saison des pluies (Yoder, 2013).

Ils se sont dès lors différenciés pour générer les 21 espèces reconnues aujourd'hui. Par exemple, la différenciation de *M. murinus* et de *M. griseorufus* s'est produite entre trois et six millions d'années sur le principe d'une divergence allopatrique. En effet, un ancêtre commun se trouvant sur une aire restreinte dans le sud de l'île aurait donné naissance à deux espèces séparées à cause d'un événement géographique anormal ou d'une différenciation des niches écologiques. Ensuite, *M. murinus* aurait étendu son territoire jusqu'à atteindre celui qu'il occupe actuellement alors que *M. griseorufus* serait resté sur un territoire plus restreint localisé dans le sud de Madagascar. Cette évolution a sûrement été permise par des capacités de survie dans des milieux différents ainsi qu'une forte sélection sur les signaux de reproduction, olfactifs et auditifs, qui a fait que les individus n'ont désormais plus reconnu que ceux appartenant à leur nouvelle espèce (Blair *et al.*, 2014; Yoder *et al.*, 2002).

1.2 Répartition géographique actuelle de *Microcebus murinus*

Chaque espèce requiert un habitat répondant aux critères impératifs biologiques conditionnant sa survie. La répartition des individus d'une espèce va donc dépendre des caractéristiques du milieu et notamment de son climat et de sa biodiversité. Leur étude est donc importante à la compréhension de l'installation d'une espèce dans un environnement donné.

1.2.1 Aire de répartition des populations

*1.2.1.1 Aire d'habitation de *Microcebus murinus**

L'aire de répartition de l'espèce *Microcebus murinus*, décrite par la **Figure 2**, est la plus large de toutes les espèces de microcèbes. Elle s'étend de la région sud de Tolagnaro, longe la côte ouest et remonte jusqu'à la rivière Sofia au nord-ouest de l'île (Gould et Sauther, 2006).

L'extension de la population de *M. murinus* à toute la côte ouest de l'île s'est faite en partant du sud puis en remontant progressivement vers le nord pour atteindre Ankarafantsika une première fois entre - 33 500 et - 26 500 ans. À la suite d'un épisode de chute importante des températures, les

microcèbes se sont retirés de cette région qu'ils ont recolonisée entre 14 000 et 3 300 ans avant notre ère sans plus la quitter par la suite (Blair *et al.*, 2014).

Figure 2 : Aire de répartition de *Microcebus murinus* (« The IUCN Red List of Threatened Species », 2014), utilisée avec autorisation

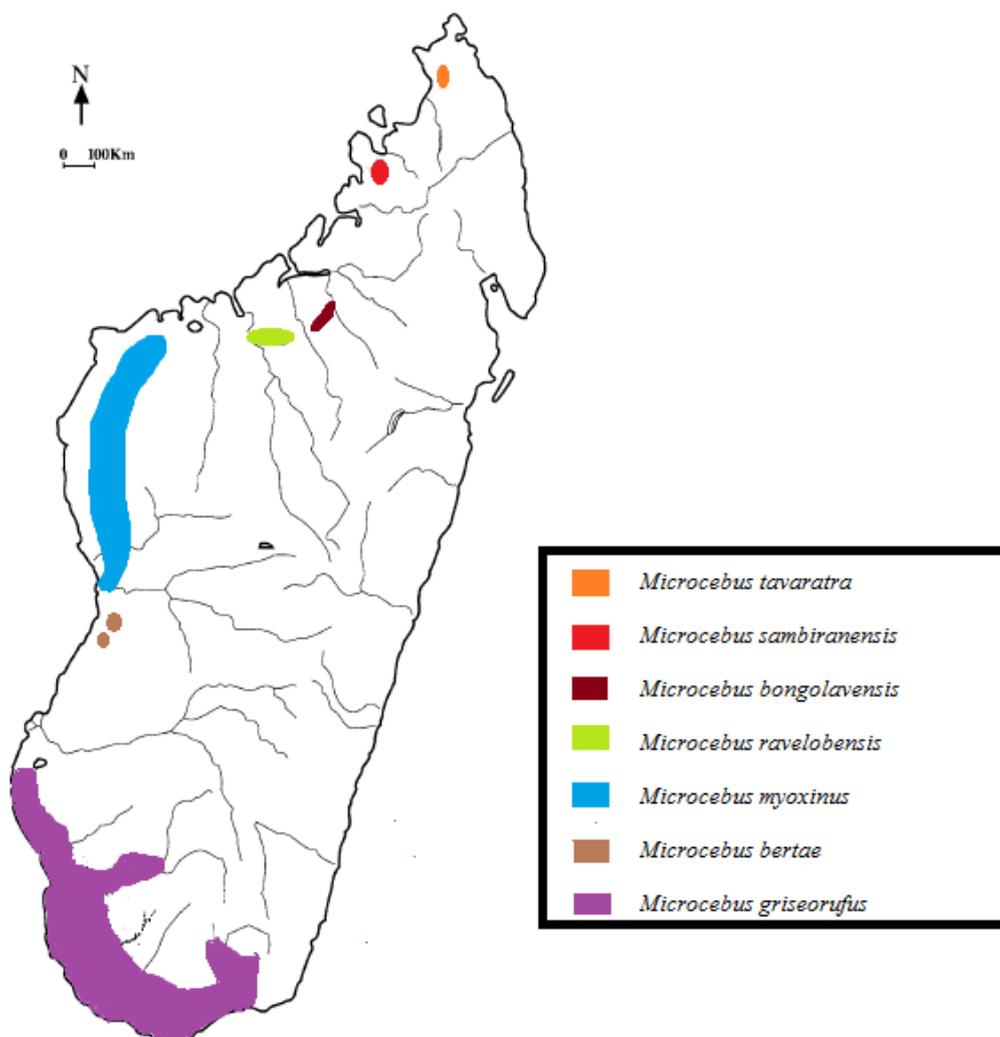


1.2.1.2 Autres espèces de microcèbes cohabitant avec *Microcebus murinus*

D'autres espèces de microcèbes sont présentes sur des aires plus restreintes qui se superposent avec celle de *M. murinus*. La **Figure 3** montre toutes les espèces de microcèbes cohabitant avec *M. murinus*. Par exemple, dans la forêt de Kirindy, *M. murinus* cohabite avec *M. berthae*, dans la forêt de Berenty située dans la région de Mandena, il cohabite avec *M. griseorufus* et dans la forêt d'Ankarafantiska, il cohabite avec *M. ravelobensis* (Gould et Sauther, 2006; Yoder *et al.*, 2002).

Ces cohabitations peuvent apparaître par le mécanisme de divergence allopatrique vu précédemment mais également par le rapprochement de populations initialement éloignées. En effet, de nos jours *M. murinus* et *M. berthae* partagent une aire d'habitation commune alors que dans le passé, ces espèces étaient séparées géographiquement (Yoder *et al.*, 2002).

Figure 3 : Répartition des espèces de microcèbes dont l'aire d'habitation se superpose avec celle de *Microcebus murinus* (Edward *et al.*, 2006; « The IUCN Red List of Threatened Species », 2014)

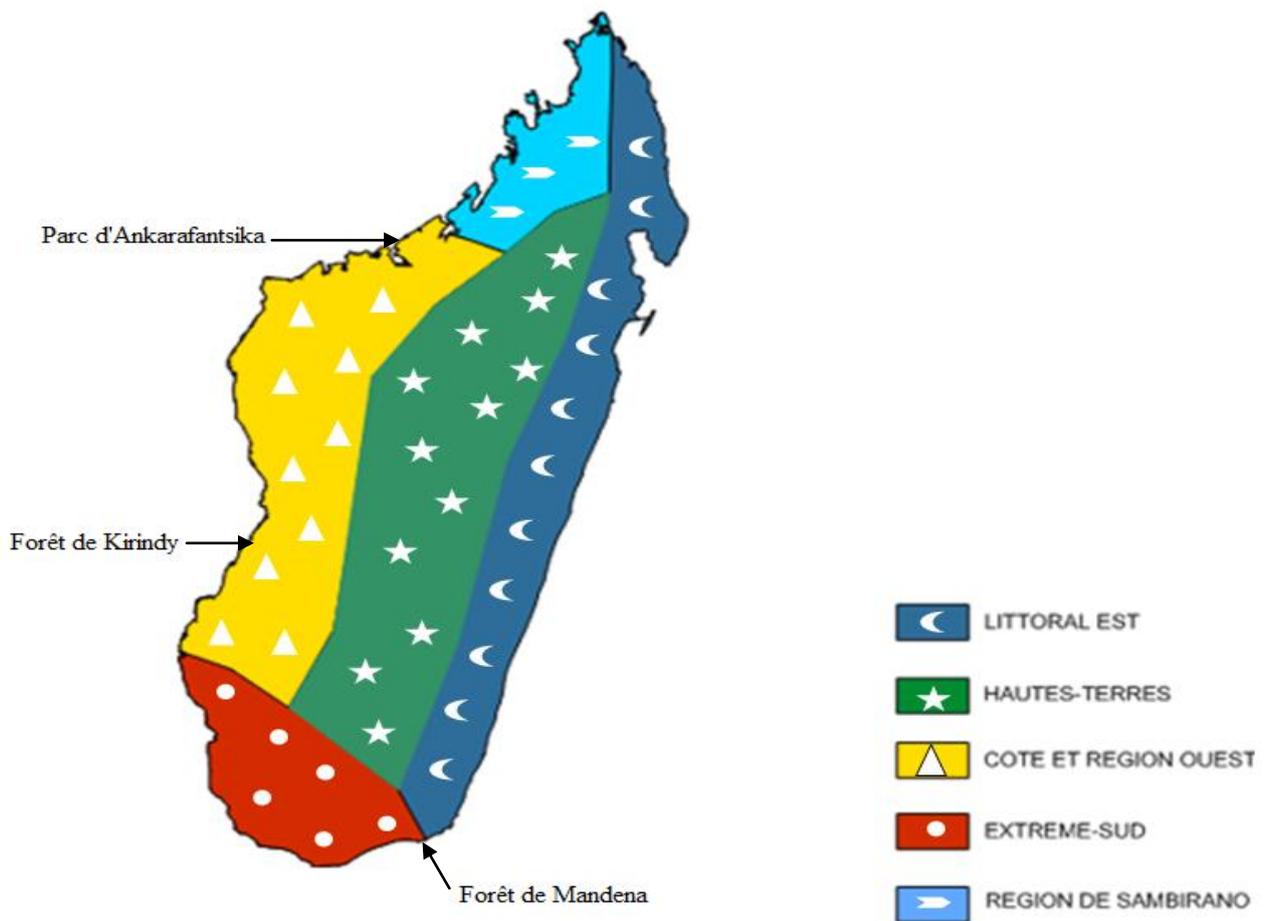


De telles cohabitations peuvent entraîner la formation d'individus hybrides. C'est le cas, de *M. murinus* et *M. griseorufus* pour lesquels il existe une zone entre leurs aires d'habitation où des hybrides des deux espèces ont été retrouvés (Hapke *et al.*, 2011).

1.2.2 Climat et habitat des régions peuplées par *Microcebus murinus*

Plusieurs types de climats coexistent sur l'île de Madagascar. En superposant la **Figure 2** avec la **Figure 4**, on s'aperçoit que *M. murinus* vit dans quatre régions climatiques différentes : l'extrême sud, la côte et la région ouest ainsi qu'une petite partie dans la région de Sambirano et sur l'extrême sud du littoral est (« Météo Madagascar, Les climats », 2014).

Figure 4 : Carte des différentes régions climatiques de Madagascar
(« Météo Madagascar, Les climats », 2014)



Dans l'extrême sud, le climat est semi-aride à aride avec une température moyenne de 24°C mais une amplitude thermique très importante avec des minimales à environ 4°C et des maximales à plus de 40°C. La pluviométrie est assez faible avec 500 à 700 mm de pluie par an.

La côte et la région ouest sont caractérisées par la présence d'une saison sèche marquée du mois de mai au mois d'octobre. Un gradient de pluviométrie s'établit du nord au sud avec un maximum à 1500 mm par an au nord et un minimum à 400 mm par an au sud. La température moyenne varie de 24 à 27°C selon l'endroit.

Le climat de la région de Sambirano est chaud et humide. La pluviométrie est de 2000 à 2300 mm par an. Cependant, la grande majorité des précipitations tombe du mois de décembre au mois de mars. La température moyenne est de 26°C.

Le climat du sud du littoral est également chaud et humide avec une température moyenne de 23°C mais une amplitude des températures réduite puisque le maximum est de 30°C et le minimum de 16,2°C. La région reçoit 1700 mm de pluie par an en particulier entre les mois de janvier et avril (« Météo Madagascar, Les climats », 2014).

De par la diversité des climats des territoires occupés par *M. murinus*, on peut évoquer la présence de cinq différents types d'habitats allant de la forêt d'arbres à feuilles persistantes sur le littoral à la forêt aride d'épineux. *M. murinus* montre une grande capacité d'adaptation car il a été retrouvé aussi bien dans des forêts vierges que dans des forêts exploitées par l'Homme ou même dans des cultures. (Gould et Sauther, 2006; Lahann *et al.*, 2006)

1.2.3 Intégration de *Microcebus murinus* dans son environnement

1.2.3.1 Niche écologique occupée par *Microcebus murinus*

M. murinus vit à la fois dans les arbres mais aussi sur le sol. En effet, ce sont des animaux nocturnes qui dorment la journée dans des trous d'arbres pouvant se situer jusqu'à 30 mètres de hauteur. Les arbres sur lesquels ils se trouvent présentent le plus souvent un feuillage dense et des branches fines. La nuit, les microcèbes descendent sur le sol pour se nourrir (Doyle et Martin, 1979).

1.2.3.2 Abondance de *Microcebus murinus* sur son aire d'habitation

- **Évolution de l'effectif de la population de *Microcebus murinus***

Il y a un million d'années de cela, l'espèce *M. murinus* a connu une augmentation de son effectif. Cependant, depuis 160 000 ans, la population connaît un déclin initié par des changements climatiques encore accentué par l'arrivée de l'Homme sur Madagascar il y a 2 000 ans (Blair *et al.*, 2014).

En effet, de 1950 à 2000, la forêt de Madagascar a perdu 40 % de sa superficie soit 70 000 km² à cause de la déforestation. Les forêts d'épineux ont toutefois perdu moins de surface que les forêts d'arbres à feuilles caduques ou que les forêts tropicales humides (Harper *et al.*, 2007). L'habitat de *M. murinus* s'est donc vu réduit et modifié à cause des activités de l'Homme. Qui plus est, le taux de survie des microcèbes semble inférieur dans les forêts secondaires, c'est à dire exploitées par l'Homme, que dans les forêts primaires (Ganzhorn et Schmid, 1998).

Ceci, ajouté au braconnage fait qu'à ce jour, 94 % des 104 espèces de lémuriens dans le monde sont menacées d'extinction dont 24 sont à un niveau critique (« The IUCN Red List of Threatened Species », 2014).

- **État de la population de *Microcebus murinus* de nos jours**

La densité de *M. murinus* varie d'un endroit à l'autre. La concentration des individus peut être localement particulièrement élevée comme sur le centre de la côte ouest où la densité de *M. murinus* atteint jusqu'à 700 animaux par km² dans la forêt de Kirindy alors qu'elle n'est que de 140 animaux par km² à Ankarafantsika, dans le nord de l'île (Eberle et Kappeler, 2004a; Schmelting, 2001).

1.2.4 Territoires individuels

1.2.4.1 Description et formation du territoire des mâles *Microcebus murinus*

Schliehe-Diecks *et al.* ont décrit ce processus dans leur étude publiée en 2012.

- **Superficie du territoire**

Le territoire moyen d'un mâle adulte mesure 1,5 ha et chevauche les territoires des congénères voisins. Sa superficie est multipliée par quatre durant la saison de reproduction.

- **Moment de formation d'un nouveau territoire**

Les mâles quittent leur groupe de naissance pour trouver leur nouveau territoire durant leur première année entre les mois d'avril et juin ou aux alentours des mois d'octobre ou novembre.

- **Trajet pour atteindre le nouveau territoire**

Le nouveau territoire d'un individu se trouve en moyenne à une distance de 180 à 960 mètres par rapport à l'ancien. Les jeunes mâles quittent leur nid initial durant une nuit et parcourent leur trajet en ligne droite sans jamais changer de direction. Leur vitesse de déplacement est alors supérieure à celle qu'ils adoptent lorsqu'ils recherchent de la nourriture. Ces deux arguments démontrent que ce trajet est spécifique de cette étape de leur vie.

- **Localisation du nouveau territoire**

Le choix de la direction ou de l'endroit d'arrivée de ce trajet réalisé par les mâles microcèbes reste encore inconnu. Cependant, la présence de congénères semble jouer un rôle dans la sélection du point d'établissement de leur nouveau territoire. En effet, aucun congénère n'était déjà présent sur le nouveau territoire de chaque microcèbe étudié.

- **Établissement du nouveau territoire**

Après avoir trouvé leur nouveau trou d'arbre, certains microcèbes ne le quittent plus alors que d'autres retournent régulièrement dans l'ancien sur une durée pouvant aller jusque 14 jours avant de s'établir définitivement dans leur nouveau territoire qu'ils ne quitteront plus désormais.

La première nuit, le microcèbe ne s'éloigne pas du point qu'il a rejoint. Il étendra son territoire progressivement les nuits suivantes jusqu'à ce qu'il atteigne sa taille définitive.

*1.2.4.2 Description et formation du territoire des femelles *Microcebus murinus**

- **Superficie du territoire**

Le territoire moyen d'une femelle adulte mesure 0,26 ha et ne varie pas au cours de la saison. Il chevauche également celui d'autres individus. Plus le nombre de territoires se chevauchant est important plus leur superficie individuelle sera élevée. Dans certaines régions, comme par exemple dans la forêt de Kirindy, *M. murinus* cohabite avec d'autres espèces de microcèbes -ici *M. berthae*. Dans ce cas, lorsque le territoire d'une femelle *M. murinus* recouvre partiellement celui d'une *M. berthae*, la taille de ce dernier sera supérieure à celle d'un territoire moyen (Dammhahn et Kappeler, 2009).

- **Établissement du nouveau territoire**

Contrairement aux mâles, les femelles ne se dispersent pas et établissent leur territoire près de celui de leur mère. En effet, mères et filles peuvent continuer à partager le même nid ce qui permet une meilleure thermorégulation durant la saison sèche. Leur taux de survie s'en trouve ainsi augmenté par rapport aux femelles dont la mère est morte. Cependant, les mères ne cèdent pas leur territoire au profit de leurs filles mais lorsque la mère meurt, la fille peut récupérer le territoire vacant (Lutermann *et al.*, 2006).

En résumé, le microcèbe est un lémurien de la famille des Cheirogaleidae vivant à Madagascar et apparu il y a environ huit millions d'années. Microcebus murinus a été découvert en 1777 par Miller à Madagascar et 20 autres espèces de microcèbes ont été décrites depuis. La majorité de l'aire d'habitation de M. murinus se situe sur la côte Ouest de l'île où il cohabite avec d'autres espèces de microcèbes avec lesquelles ils peuvent former des individus hybrides. Il peut y régner une forte saisonnalité avec une saison sèche et une saison humide marquées. Depuis l'arrivée de l'Homme sur l'île le nombre d'animaux chute en particulier à cause de la déforestation. En effet, les microcèbes sont des animaux nocturnes qui dorment dans des trous d'arbre durant la journée. Chaque animal a son territoire qui se superpose avec celui d'autres individus. Alors que les mâles se dispersent pour établir leur nouveau territoire à quelques mois, les femelles établissent le leur près de celui de leur mère.

II. Écologie de *Microcebus murinus*

2.1 Relations interindividuelles

Que les animaux soient solitaires ou grégaires, ils doivent pouvoir interagir notamment durant la saison de reproduction, en cas de danger, *etc.* Pour ce, il existe différents modes de communications : visuel, auditif ou olfactif.

2.1.1 Sociabilité de *Microcebus murinus*

2.1.1.1 Structure des groupes de *M. murinus*

Les microcèbes appartiennent à des espèces dites solitaires car ils recherchent leur nourriture seuls durant la nuit. Cependant, ils gardent des contacts très réguliers avec leurs congénères. En effet, ils vivent parmi un voisinage identifié et stable qui se rencontre en partie grâce à la superposition des territoires individuels (Gould et Sauther, 2006).

Durant la journée, les femelles dorment en groupes stables constitués d'autres femelles et de leurs petits et elles conservent les mêmes abris alors que les mâles dorment seuls ou avec d'autres mâles et changent régulièrement d'abri. Durant la saison de reproduction, des mâles peuvent également dormir dans le nid de femelles en compagnie des ces dernières (Doyle et Martin, 1979; Gould et Sauther, 2006; Radespiel *et al.*, 2003).

2.1.1.2 Élevage en groupe de la progéniture

Le plus souvent, les femelles élèvent leurs petits par groupes de deux ou trois mères dans le même trou d'arbre. Les mères présentes dans ces trous sont systématiquement apparentées: elles peuvent être mère et fille, sœurs ou tante et nièce. Les mères s'occupent principalement de leurs propres petits mais également de ceux des autres femelles que ces dernières soient ou non présentes dans le trou à ce moment. En cas de décès d'une des mères, ses petits sont adoptés par une autre femelle du nid (Eberle et Kappeler, 2006).

2.1.1.3 Dominance des femelles sur les mâles

Ce phénomène est suggéré notamment par la répartition des abris. En effet, les trous d'arbres de ces dernières sont plus grands que ceux des mâles : respectivement une moyenne de 5 000 cm³ contre 1 000 cm³. Ils sont également mieux isolés de par l'épaisseur du tronc d'arbre qui est plus importante pour les nids des femelles car ils sont, en grande majorité, placés dans des arbres vivants alors que les mâles utilisent surtout des arbres morts (Radespiel *et al.*, 1998).

2.1.2 Moyens de communication

2.1.2.1 Signaux sonores

Les microcèbes communiquent entre eux par des sons ayant différentes significations. Huit différents types de vocalisations ont été répertoriés, certains étant inaudibles pour l'Homme (Alterman *et al.*, 1996). Ils émettent cependant quatre principaux cris ayant différentes fonctions.

Les **grognements** sont utilisés en cas de menace et ne sont pas harmonieux. Les « **tsaks** » sont utilisés lors de contacts agonistiques. Les **sifflements courts** constituent des cris d'alarme. Le « **thrill** » est employé pour la cohésion sociale. Ces trois derniers sons sont harmonieux avec la particularité pour le « thrill » d'avoir des modulations de fréquence importantes.

Tous ces sons sont typiques d'un individu. Cependant, la distinction individuelle est plus facile avec les sons harmonieux comme le « thrill » et les sifflements qu'avec les grognements. De plus, le contact visuel permettrait également une meilleure discrimination des individus entre eux lors de l'émission d'un son (Leliveld *et al.*, 2011).

Les sons émis induisent différents types de réponses chez l'individu qui les perçoit. Par exemple, certains signaux d'alarme induisent des réponses fortes de la part des microcèbes les entendant comme le « thrill », cri caractéristique d'un individu, est utilisé le plus souvent par les mâles en période de reproduction et accompagne un comportement agonistique comme la retraite ou l'attaque (Alterman *et al.*, 1996). Les femelles émettent également des sons, non audibles par l'Homme, pour attirer les mâles lorsqu'elles sont sexuellement réceptives (Eberle et Kappeler, 2004b).

Un « **ronronnement** » est émis par les petits lorsque leur mère s'occupe d'eux. Ce cri peut être reproduit par des individus plus âgés en cas de contact amical avec un congénère.

2.1.2.2 Communication olfactive

Chez les microcèbes, la présence d'un organe voméro-nasal très développé et, de manière moins prépondérante, d'un épithélium olfactif accessoire permettent une communication *via* des phéromones ou des kairomones. Les phéromones sont intra-spécifiques et permettent donc une communication avec les congénères alors que les kairomones sont inter-spécifiques et permettent plutôt le repérage des prédateurs. L'organe voméro-nasal et l'épithélium olfactif accessoire contiennent des récepteurs V1 et V2 qui fixent ces différentes molécules (Hohenbrink *et al.*, 2014).

Les récepteurs V1 sont présents chez presque tous les mammifères mais chez certaines espèces, leur diversité est très faible ou sont parfois non-fonctionnels comme chez l'Homme. Ces récepteurs sont sélectionnés de manière positive lors de la reproduction ce qui a pour conséquence augmenter leur diversité. Les différents gènes correspondant à ces récepteurs n'évoluent pas tous à la même vitesse. En effet, certains comme ceux participant à la détection du sexe au sein d'une espèce restent stables au cours de l'évolution alors que ceux permettant la détection des prédateurs évolueraient plus rapidement. Cela permet une adaptation au milieu qui évolue en permanence et une conservation des caractères n'évoluant pas (Hohenbrink *et al.*, 2012).

Les récepteurs V2 sont bien caractérisés chez les rongeurs et les marsupiaux chez qui ils permettent notamment la détection des Complexes Majeurs d'Histocompatibilité (CMH) et des

phéromones présentes dans les urines. Il a été prouvé récemment que ces récepteurs sont présents chez les microcèbes -et quelques autres primates- mais de façon moins importante que chez la souris et en nombre moindre comparé aux récepteurs V1 (Hohenbrink *et al.*, 2013).

L'importance de la communication *via* les phéromones est perceptible notamment par l'attraction des mâles microcèbes pour l'urine des femelles. Lorsqu'il repère le produit de miction, le mâle le renifle et le lèche. En effet, il contient des phéromones qui sont dispersées lorsque les animaux font du marquage urinaire. Ce comportement est fréquemment observé lors de la période de reproduction chez les animaux élevés en captivité. Il est cependant à noter qu'il n'a pas été retrouvé sur le terrain. Il a de plus été montré que l'urine d'une femelle en *pro-oestrus* provoque une augmentation du taux de testostérone sur le mâle la sentant (Araujo, 2003; Eberle et Kappeler, 2004a).

Les récepteurs V1 et V2 sont exprimés de la même façon chez les mâles et chez les femelles et tout au long de l'année, que l'on soit en saison de reproduction ou non. Ils sont présents dès la naissance chez *M. murinus* et tout au long de leur vie sans décliner avec l'âge (Hohenbrink *et al.*, 2014).

Cependant, la perception des phéromones diminue chez les individus âgés. Ainsi, chez les individus captifs, les mâles s'intéressent moins aux femelles et reniflent moins leurs urines. Le système nerveux central ou ses voies de conduction du signal seraient responsables de cette altération sans qu'il y ait de dégradation des organes olfactifs périphériques (Languille *et al.*, 2012).

2.2 Comportement alimentaire de *Microcebus murinus*

La recherche de nourriture est une des principales occupations des animaux vivant dans la nature. Ceci en fait une activité primordiale à considérer dans l'étude de toute espèce.

2.2.1 Régime alimentaire de *Microcebus murinus*

Les microcèbes sont des animaux omnivores. Durant la saison sèche, *M. murinus* se nourrit surtout de gomme végétale ou de larves notamment d'homoptères alors que durant la saison humide durant laquelle la nourriture est abondante, il consomme des fruits, du nectar, des fleurs et des insectes. Notons que *M. murinus* peut ingérer également des petits vertébrés comme des grenouilles, des caméléons ou des embryons (Gould et Sauther, 2006).

Les fruits ou le nectar contiennent les sucres dont les microcèbes ont besoin alors que les insectes constituent la partie protéinée de leur ration alimentaire. Ils trouvent leur nourriture sur le sol mais également dans les arbres où ils montent parfois jusqu'à 10 mètres de hauteur pour capturer leur proie (Radespiel *et al.*, 2006).

2.2.2 Utilisation des sens dans la détection des ressources alimentaires

Selon la ressource alimentaire convoitée, les sens mis en jeu sont différents. Les fruits que *M. murinus* sélectionne préférentiellement dégagent des composants organiques volatils et sont de

couleurs contrastées, en particulier bleu et jaune. *M. murinus* est donc guidé par son odorat et sa vue pour repérer cette catégorie d'aliments (Valenta *et al.*, 2013).

En captivité, la vue semble le sens prépondérant dans la recherche de nourriture. Cependant, l'utilisation de l'odorat et de l'ouïe augmente leurs performances. Ces résultats sont cependant à moduler si on désire les extrapoler aux microcèbes libres. En effet, le milieu sauvage est bien plus complexe que les milieux dans lesquels sont élevés ces animaux. Ainsi, la densité de la végétation, le manque de luminosité ou l'éloignement de la proie peuvent compliquer la recherche de nourriture et privilégier d'autres sens que la vue. Par exemple, les insectes éloignés de plus de deux mètres (ou cinq mètres selon Joly et Zimmermann (2011)) seront repérés par l'ouïe plutôt que par la vue (Piep *et al.*, 2008).

Ceci est confirmé par l'étude de Siemers *et al.*, (2007) qui prouve que la vue est surtout utilisée pour les proies mobiles alors que la vision d'une proie statique ne déclenche aucune réaction chez les microcèbes. De plus, lorsqu'un insecte émet un son, l'attention des microcèbes est attirée : ils tournent la tête et orientent leurs oreilles vers l'endroit d'où provient le son. La vue et l'ouïe sont donc combinées pour la chasse aux insectes. Les auteurs confirment également que l'odorat joue un rôle important dans la recherche de fruits.

2.2.3 Utilisation de l'espace dans la recherche de nourriture

M. murinus retourne régulièrement manger aux mêmes endroits. Pour cela, il emprunte des chemins planifiés (Joly et Zimmermann, 2011). En effet, *M. murinus* est capable de se repérer dans son territoire grâce à ses capacités olfactives et en décelant des éléments présents dans son environnement. Ainsi, il se fabrique une représentation mentale de son territoire qui lui permet d'atteindre sa nourriture en empruntant des chemins connus et plus courts (Lühns *et al.*, 2009).

2.2.4 Méthodes de préhension de sa nourriture par *Microcebus murinus*

Pour attraper leur nourriture, les microcèbes peuvent se servir de leurs mains et de leur bouche. Il a été montré que *M. murinus* utilise préférentiellement sa bouche pour attraper une ressource statique comme des fruits alors qu'il privilégiera l'usage de ses mains, en particulier lorsqu'il est sur des branches fines pour capturer des proies mobiles comme des insectes. Ceci s'explique par le fait que lorsqu'il est sur une branche fine, les pieds de *M. murinus* peuvent en faire le tour ce qui lui confère une bonne stabilité et lui permet d'utiliser ses mains pour saisir sa proie. Sur des branches plus épaisses, *M. murinus* utilisera plutôt une main et sa bouche pour attraper sa nourriture (Toussaint *et al.*, 2013).

En tenant également compte de la taille de la proie, on s'aperçoit que *M. murinus* utilise préférentiellement sa bouche pour saisir les ressources de petite taille alors qu'il fait plutôt usage de ses mains (une surtout) pour des ressources de taille plus importante (Reghem *et al.*, 2011).

Après avoir saisi sa nourriture, le microcèbe adopte une position de bipède ou de tripède pour pouvoir manipuler sa nourriture avec sa main et/ou sa bouche. Certains traits de ces postures sont retrouvés à la fois chez les primates et les rongeurs (Reghem *et al.*, 2011).

2.2.5 Compétition entre congénères pour les ressources alimentaires

Chez les femelles *M. murinus*, la compétition pour la nourriture est faible. Lorsqu'elle a lieu, elle se produit surtout entre animaux de groupes de sommeil différents. Elle se manifeste alors sous la forme d'une compétition avec des relations de type dominant/dominé. De plus, puisque ces animaux mangent surtout de la nourriture de bonne qualité et que leur densité est importante, la quantité d'aliments disponible par individu peut s'en retrouver diminuée ce qui engendre naturellement une compétition (Dammhahn et Kappeler, 2009).

2.3 Stratégies de lutte contre la prédation

La prédation est une des principales causes de mortalité des animaux vivant dans la nature. Leurs stratégies de lutte doivent donc être adaptées au milieu dans lequel ils vivent ainsi qu'au prédateur lui-même pour pouvoir lui échapper.

2.3.1 Prédateurs menaçant *Microcebus murinus*

Les prédateurs du microcèbe sont nocturnes comme diurnes. En effet, durant la nuit, des chouettes-effraie (*Tyto alba*) ou des serpents comme les boas (*Sanzinia madagascariensis*) attaquent les microcèbes qui sortent de leurs abris. Le jour, les microcèbes dorment dans leurs abris. Cependant, certains prédateurs ont élaboré des stratégies pour les capturer au sein même de leur nid. Par exemple, les mangoustes à dix raies (*Mungotictis decemlineata*) peuvent s'unir en groupes de deux à trois individus pour agrandir l'entrée de trous d'arbre abritant des microcèbes et ainsi en capturer un plus grand nombre. D'autres prédateurs diurnes existent comme l'autour de Henst (*Accipiter henstii*) ou le fossa (*Cryptoprocta ferox*).

Il faut noter que le taux de prédation annuel des microcèbes est très important puisqu'il atteint 25 % de la population totale de *M. murinus* rien que du fait des chouettes (Ganzhorn et Kappeler, 1993).

2.3.2 Stratégies de protection de *Microcebus murinus*

Le microcèbe se déplaçant en solitaire, ses stratégies de protection contre les prédateurs sont limitées. En effet, il ne peut pas porter une trop grande partie de son attention sur les prédateurs qui l'entourent au risque de délaissé son activité de recherche de nourriture qui lui est vitale (Gould et Sauther, 2006).

2.3.2.1 Utilisation des cris

Rahlfs et Fichtel, (2010) ont prouvé que contrairement aux espèces grégaires *M. murinus* n'émet que rarement des cris pour prévenir ses congénères en cas d'attaques et que lorsqu'on leur fait entendre des enregistrements de cris émis par des microcèbes attaqués, ils n'y répondent ni par des cris ni par une tentative de fuite. L'émission de sons ne semble donc pas être la plus commune

de leurs stratégies en réponse à des attaques de prédateurs. Cependant, elle peut tout de même être utilisée. Eberle et Kappeler (2008) rapportent un cas d'attaque d'un mâle microcèbe par un boa. Après qu'il eut émis des cris de détresse, deux femelles et un mâle microcèbes sont venus à son aide en mordant le serpent et en émettant des cris de menaces jusqu'à ce que l'individu attrapé puisse s'échapper. Les raisons exactes de cette coopération restent floues. L'hypothèse du lien familial est privilégiée mais celle de l'auto-défense ne peut pas être exclue.

2.3.2.2 Protection par l'environnement

La densité de la végétation qui constitue leur environnement peut contribuer à protéger les microcèbes des rapaces en empêchant ces derniers de les survoler (Gould et Sauther, 2006).

Le fait que *M. murinus* dorme dans un trou d'arbre la journée constitue tout de même une protection partielle contre les prédateurs. Ceci est mis en évidence par le fait que les microcèbes sont facilement perturbés par les *stimuli* extérieurs et se replient rapidement dans leur nid pour se protéger (Gould et Sauther, 2006; Kappel *et al.*, 2011).

2.3.2.3 Détection des prédateurs

La vue, l'ouïe mais aussi l'odorat peuvent l'aider à repérer les prédateurs.

Les animaux laissent notamment des traces de leur passage sous la forme de métabolites comme les acides gras et les composés sulfurés contenus dans leurs fèces. Ainsi, lorsque *M. murinus* sent des excréments de fossa, son activité s'en trouve modifiée : il ne va pas dans les zones où se trouverait le danger et délaisse ses activités de nutrition. Ces modifications comportementales sont retrouvées y compris chez les individus naïfs ce qui laisse à penser qu'elles sont innées. Cependant, ses réponses ne sont pas observées lorsque *M. murinus* reniflent des fientes de chouettes-effraie. Les stratégies de détection des différents prédateurs semblent donc différentes selon que celui-ci est un mammifère terrestre ou un oiseau (Kappel *et al.*, 2011; Sündermann *et al.*, 2008). Ainsi, en ce qui concerne la chouette-effraie, la détection se fera plutôt grâce à l'ouïe que grâce à l'odorat ou même qu'à la vue (Rahlfs et Fichtel, 2010).

2.3.2.4 Stratégies d'échappement aux prédateurs

Lorsque *M. murinus* repère un rapace, il adopte une posture figée. En effet, ces oiseaux détectent mieux les proies mouvantes que celles qui sont immobiles.

Lorsqu'il repère un serpent, une chouette ou un fossa, *M. murinus* surveille la menace en continu jusqu'à ce qu'elle ait disparu. Puisque la stratégie d'attaque des serpents et des chouettes est l'attente et la surveillance pour surprendre la proie, une fois que la proie les a repérés, leur chance de l'attraper est très mince. La stratégie est différente pour éviter les attaques de fossas : les microcèbes suivent leurs pistes pour pouvoir, en cas de menace, s'échapper dans les branches les plus hautes des arbres qui leur sont inaccessibles.

Parfois, *M. murinus* peut même adopter un comportement agressif notamment envers les fossas et les serpents (Rahlfs et Fichtel, 2010).

En résumé, les microcèbes sont des animaux nocturnes qui passent leurs nuits au sol à chercher de la nourriture. La journée, ils dorment dans des nids, en groupe pour les femelles et seuls pour les mâles. La proximité entre femelles fait qu'elles élèvent leurs petits en groupes. Ces animaux communiquent entre eux par des signaux sonores mais principalement grâce à des phéromones. Ce système de reconnaissance de substances chimiques permet également de repérer les prédateurs via leurs kairomones. Le taux de prédation est d'ailleurs de plus de 25 % par an. Les prédateurs sont nombreux : chouettes, serpents ou mangoustes et certaines stratégies d'échappement diffèrent en fonction de l'espèce qui menace le microcèbe. Même s'ils recherchent leur nourriture dans des endroits connus, le fait qu'ils sortent seuls la nuit en font des proies faciles car ils sont sur le sol. Les microcèbes sont omnivores : ils mangent des fruits, des insectes, de gomme végétale, etc, qu'ils repèrent surtout grâce à l'odorat et à l'ouïe.

III. Particularités anatomiques et physiologiques de *Microcebus murinus*

3.1 Particularités anatomiques

Le microcèbe est une espèce arboricole, omnivore et nocturne. Il présente une anatomie adaptée à ce mode de vie.

3.1.1 Généralités

M. murinus mesure environ 26 cm de long dont 13 cm pour la queue et pèse environ 60 g. La taille de ses oreilles est de 2,5 cm (Rasoloarison *et al.*, 2000; Yoder *et al.*, 2000).

3.1.2 Yeux

Les yeux des microcèbes sont en position frontale et de grande taille : le *ratio* du poids des deux yeux sur la masse corporelle est de 1/50. Leur vision est binoculaire et leur champ de vision couvre plus de 230 °.

Du fait de la petite taille de leur corps associée à la grande taille de leurs yeux, la distance interpupillaire des microcèbes est élevée. Ceci leur confère une bonne perception des reliefs (Doyle et Martin, 1979).

Ils ont également un *tapetum lucidum* étendu et très réfléchissant de couleur doré qui contient des cristaux de riboflavine, leur conférant une vision nocturne (Beltran *et al.*, 2007).

3.1.3 Dentition

Leur formule dentaire est 2/2 incisives, 1/1 canines, 3/3 prémolaires, 3/3 molaires ce qui fait au total 36 dents. Il est à noter qu'ils possèdent des dents leur servant de peigne pour s'épouiller eux-mêmes ou entre individus (Gebo, 2014). L'aspect des dents change peu lorsque les animaux vieillissent (Zohdy *et al.*, 2014).

3.1.4 Appareil locomoteur

Les microcèbes sont quadrupèdes et ont des membres courts. Ils ont pour particularité d'avoir leur tibia plus long que leur fémur (Gebo, 2014).

Leur démarche est rapide et interrompue par des pauses. Pour franchir, les espaces entre les branches, ils se servent de leurs mains ou font de petits sauts et leur queue leur sert de balancier (Doyle et Martin, 1979). Ils ont également la capacité de se suspendre par les pieds et de positionner leur corps horizontalement au sol pour par exemple, saisir de la nourriture avec les mains (Gebo, 2014).

3.1.5 Couleur du pelage

M. murinus est de couleur gris-brun sur le dos avec une bande beige plus visible sur la moitié inférieure et a la tête brunâtre (Yoder *et al.*, 2000). Comme le montre la **Figure 5**, leur ventre est un mélange de beige et de gris clair, leur tête comporte un masque blanc sur le nez et entre les yeux. Le haut de leur tête ainsi que les oreilles sont de la même couleur que le dos. Les jeunes adultes sont plus foncés que leurs aînés ; surtout sur le dos et leur ligne dorsale est moins visible (Rasoloarison *et al.*, 2000).

Figure 5 : Femelle *Microcebus murinus* photographiée dans la forêt de Kirindy par Pauline Vuarin (Vuarin *et al.*, 2013)



3.1.6 Poids et dimorphisme sexuel

Le poids de *M. murinus* varie en fonction du climat de la région dans laquelle il vit. Ainsi, il sera plus élevé lorsque la température moyenne sera plus basse. On suppose qu'ainsi leur *ratio* surface/volume diminue ce qui est favorable aux économies d'énergie nécessaires en cas de températures froides (Lahann *et al.*, 2006).

De manière générale, les femelles sont plus lourdes que les mâles et les microcèbes des deux sexes pèsent plus lourds durant la saison humide que durant la saison sèche (Hämäläinen *et al.*, 2014; Lahann *et al.*, 2006). Les femelles ont également un crâne légèrement plus volumineux que celui des mâles (Jenkins et Albrecht, 1991). Ce sont les deux principaux critères qui permettent de différencier les mâles des femelles ce qui en fait une espèce dont le dimorphisme sexuel est limité.

3.2 Durée de vie

La longévité de *M. murinus* est en moyenne de 2,7 et 3,4 ans pour les mâles et les femelles vivant en liberté respectivement alors qu'elle est de 5,5 et 5 ans pour les mâles et les femelles captifs respectivement. Les animaux captifs peuvent vivre plus de 10 ans, j'ai notamment vu un microcèbe détenu au CNRS qui venait d'avoir 12 ans. L'espérance de vie est donc inférieure pour les animaux vivant en liberté. Ceci est particulièrement dû aux prédateurs et aux difficultés rencontrées notamment pour trouver des ressources alimentaires dans la nature. On remarque également que dans le milieu naturel, les mâles vivent moins longtemps que les femelles. Ceci peut être relié à leur mode de vie qui implique plus de sorties du nid notamment pendant la saison de reproduction durant laquelle ils recherchent des femelles réceptives ou pendant la saison sèche pour la quête de nourriture, laquelle est moins disponible (Hämäläinen *et al.*, 2014).

Des signes macroscopiques de vieillissement apparaissent entre 5 et 6 ans ; il s'agit de l'apparition de poils blancs sur le visage, le dos et le ventre ainsi qu'un raccourcissement du pavillon auriculaire et du museau (Languille *et al.*, 2012).

3.3 Reproduction

Une saisonnalité marquée comme dans la région où vivent les microcèbes doit avoir un impact sur leurs cycles de reproduction. De plus, chez cette espèce où les femelles semblent dominer les mâles, il est intéressant d'étudier leurs stratégies de reproduction.

3.3.1 Physiologie de la reproduction

3.3.1.1 Cyclicité chez la femelle

Chez le microcèbe, la période de reproduction est régie par la photopériode, elle est donc saisonnière et se déroule durant la saison humide. En captivité, les femelles entrent pour la première fois en *œstrus* à partir de l'âge de 9,5 à 29 mois. La femelle la plus âgée ayant mis bas avait 9 ans. Les femelles n'entrent pas en *œstrus* en même temps mais à quelques jours d'intervalle. Cet

intervalle de temps est plus court pour des femelles partageant le même nid que pour des femelles appartenant à des groupes différents (Doyle et Martin, 1979; Eberle et Kappeler, 2004b; Languille *et al.*, 2012).

Lorsque la photopériode s'allonge, le vagin de la femelle s'ouvre en deux à cinq jours. À ce moment, la femelle attire davantage les mâles et la première saillie survient en moyenne trois jours après cette ouverture (Doyle et Martin, 1979).

La durée de l'*œstrus* varie selon les auteurs mais semble être en moyenne de 45 à 59 jours. Cette durée est individuelle et semble déterminée génétiquement même si un certain degré de variabilité est possible à cause de changements environnementaux (Doyle et Martin, 1979; Radespiel et Zimmermann, 2001a).

Cependant, la femelle n'est réceptive qu'une nuit par *œstrus* pendant une courte période de deux à quatre heures durant laquelle la saillie est possible. Durant cette phase très réduite, la femelle est saillie à plusieurs reprises par différents mâles. Pour avoir le plus de chance de féconder la femelle, le mâle doit la saillir peu de temps après qu'elle soit devenue réceptive sans qu'il soit forcément le premier (Eberle *et al.*, 2007; Radespiel *et al.*, 2002).

À la fin de la saillie, le mâle laisse un bouchon à l'entrée du vagin. Cela n'empêche pas la saillie par un autre mâle qui peut au préalable retirer ce bouchon ou même le laisser en place (Eberle *et al.*, 2007).

À la fin de chaque cycle ou après la mise bas, l'entrée du vagin se referme en cinq à dix jours. Après la période de reproduction, la femelle entre dans une période d'*anœstrus* de plusieurs mois durant laquelle son vagin n'est pas perforé (Doyle et Martin, 1979).

3.3.1.2 *Cyclicité chez le mâle*

Au cours de la période de reproduction, les mâles voient le volume de leurs testicules augmenter de huit fois par rapport au volume qu'ils ont lors pendant la phase de repos sexuel et présentent de manière concomitante une spermatogenèse accrue.

Lorsque la photopériode diminue, le volume des testicules diminue et ils rentrent partiellement dans le canal inguinal (Doyle et Martin, 1979).

Les mâles captifs deviennent sexuellement matures à partir de cinq à neuf mois de vie (Perret, 1980).

3.3.1.3 *Gestation et élevage de la progéniture*

Le temps de gestation est en moyenne de 63 jours et la lactation dure environ 40 jours. Ceci permet parfois aux femelles d'avoir plusieurs portées au cours de la saison de reproduction grâce à la présence d'un *œstrus post-partum* (Doyle et Martin, 1979).

Ainsi, dans le sud de Madagascar, où la saison sèche est peu marquée, les femelles peuvent avoir jusqu'à trois portées par an en se faisant féconder aux mois de septembre, janvier et avril. Dans le nord de l'île, les femelles donnent naissance à deux portées par an alors que dans le centre ouest où la saison sèche est plus marquée, seule une portée est mise au monde entre la fin du mois de décembre et le début du mois de janvier (Lahann *et al.*, 2006).

La taille des portées varie de un à trois nouveau-nés. Il est à noter que *M. murinus* est, à ce jour, la seule espèce de primates chez laquelle il a été prouvé que les individus d'une même portée peuvent être issue de pères différents (Radespiel *et al.*, 2002).

Lorsqu'ils naissent, les nouveau-nés ont les yeux fermés et ne peuvent pas marcher. Cependant, ils deviennent autonomes rapidement : les yeux s'ouvrent à quatre jours, ils marchent à 10 jours et ont pratiquement tous leurs caractères d'adultes à deux mois, âge du sevrage (Doyle et Martin, 1979).

Le taux de survie des petits dépend surtout de leur poids à la naissance et donc du poids de la mère car plus celle-ci est lourde, plus la progéniture sera lourde. Il est à noter que le moment de la mise bas n'influe pas sur leur survie (Eberle et Kappeler, 2004a).

Les mères semblent porter plus d'attention à leur portée lorsque celle-ci contient des mâles. Cependant, elles s'occupent de tous les petits de manière équivalente puisque leur poids à 30 jours d'âge ne diffère pas selon leur sexe et leur taux de survie à 45 jours est le même (Perret et Colas, 1997).

3.3.2 Différentes stratégies de reproduction

3.3.2.1 Partage des femelles (« scramble competition »)

Chez les mâles sauvages, les stratégies de reproduction sont basées surtout sur l'expérience. En effet, le mâle microcèbe tente de se reproduire tout en assurant sa sécurité vis-à-vis des prédateurs. Ainsi, lors de leur première saison de reproduction, les mâles ont un territoire de taille réduite qu'ils ont ainsi le temps d'explorer complètement pour repérer l'endroit où se trouvent les prédateurs et les microcèbes femelles. Ceci réduit leurs chances de rencontrer ces dernières, car moins il y a d'espace moins il y a de femelles présentes, mais également le risque de se faire tuer par des prédateurs. À la deuxième saison de reproduction, comme ils connaissent déjà le terrain sur lequel ils évoluent, les mâles peuvent l'élargir pour y inclure potentiellement plus de femelles disponibles (Schmelting, 2001).

Puisque les territoires des deux sexes se superposent et donc que plusieurs femelles se trouvent sur le territoire d'un même mâle, la probabilité qu'un mâle ait sur son territoire plusieurs femelles réceptives au même moment augmente. Ceci rend une éventuelle monopolisation des femelles par les mâles difficile en raison de leur dispersion (Eberle et Kappeler, 2002; Radespiel *et al.*, 2001).

Cette hypothèse est renforcée par le fait que le nombre de portées est le plus souvent de une par mâle et par an ce qui prouve que les femelles ne sont pas toutes fécondées par un nombre réduit de mâles qui seraient dominants sur les autres. Le nombre de portées par an semble cependant augmenter légèrement pour certains mâles plus âgés mais cela peut être mis en relation avec une plus grande connaissance du terrain (Schmelting, 2001).

3.3.2.2 Monopolisation des femelles (« contest competition »)

Comme cela a été dit précédemment, dans la nature, les mâles ont sur leur territoire plusieurs femelles mais également d'autres mâles. De plus, les femelles ne sont pas réceptives au

même moment. Ainsi, plusieurs mâles peuvent être présents en même temps auprès d'une même femelle en chaleur (Eberle et Kappeler, 2002). Les mâles tentent alors de monopoliser les femelles réceptives. Pour cela, ils se battent entre eux et parfois agressent même les femelles lorsqu'elles tentent de s'échapper. Cette stratégie est efficace car la femelle ainsi gardée ne parvient pas à s'accoupler avec d'autres mâles tant que son gardien n'a pas été lui-même chassé. Cependant, elle est coûteuse en énergie à cause de la forte pression exercée par les autres mâles et peut engendrer des blessures au cours des combats. Elle est donc utilisée surtout si la probabilité de féconder d'autres femelles est faible ; par exemple si le nombre de femelles réceptives est réduit par rapport au nombre de mâles présents. Le plus souvent, la garde de la femelle s'achève lorsque la femelle s'échappe ou lorsque le mâle choisit lui-même de quitter la femelle ce qui arrive le plus souvent durant la deuxième moitié de la nuit et lorsqu'aucun autre mâle ne se trouve à proximité (Eberle et Kappeler, 2004b; Radespiel *et al.*, 2001).

3.3.2.3 Compétition spermatique

La compétition spermatique est le fait que suite à plusieurs accouplements par des mâles distincts le sperme d'un individu donné soit dilué dans le tractus génital de la femelle ce qui a pour conséquence que chaque spermatozoïde a moins de chances de féconder l'ovule. Ainsi, les mâles produisant le plus de sperme ont plus de chances de féconder la femelle. Logiquement, plus il y a des saillies, plus la compétition spermatique est forte (Eberle *et al.*, 2007).

Les mâles tentent de palier cette compétition spermatique au moyen du bouchon muqueux qu'ils laissent dans le vagin de la femelle. En effet, même s'il n'empêche pas d'autres mâles de saillir la même femelle par la suite, il les ralentit car le plus souvent ces derniers retirent le bouchon initialement présent avant de s'accoupler. Cette étape ajoutée au fait que d'autres mâles peuvent perturber l'accouplement diminue les chances de fécondation ultérieure (Eberle *et al.*, 2007).

Le degré de synchronisation des femelles lors de l'*œstrus* permet également une sélection spermatique importante. Comme il a été vu précédemment, les femelles *M. murinus* appartenant au même nid entrent en *œstrus* de manière relativement synchrone alors que cela est moins marqué chez celles vivant dans des nids différents. Ce phénomène permet une augmentation du nombre de partenaires sexuels possibles durant la période de réceptivité. En effet, les femelles étant réceptives relativement en même temps, il n'est pas possible pour les mâles dominants de toutes les monopoliser et donc empêcher les mâles dominés de se reproduire. De plus, une synchronisation parfaite des femelles engendrerait une diminution du nombre de saillies possibles par diminution de la disponibilité des mâles durant la courte période de réceptivité. (Radespiel et Zimmermann, 2001a).

3.3.2.4 Choix des femelles pour l'accouplement

Lorsqu'elles sont réceptives, les femelles ne semblent pas rejeter les mâles contrairement au moment où elles ne le sont pas. En effet, les femelles, qui ne sont réceptives que durant quelques heures, se font saillir de nombreuses fois durant ce court intervalle. Ces saillies multiples ne sont cependant pas imposées par les mâles, mais sont parfois même induites par les femelles. Cette

stratégie augmente les chances de fécondation et permet une meilleure compétition spermatique (Huchard *et al.*, 2012).

De plus, lorsqu'elles sont gardées par des mâles, les femelles tentent de s'échapper et lorsqu'elles y parviennent, se font saillir par d'autres mâles (Eberle et Kappeler, 2004b).

La stratégie des femelles semble donc consister à rechercher le maximum de saillies pour augmenter les chances de fécondation ainsi que la compétition spermatique et la sélection post-coïtale.

3.3.2.5 Sélection post-coïtale

La sélection pré-coïtale des mâles par les femelles étant faible, il ne semble pas y avoir de sélection de caractères spécifiques par ce biais. Il existerait cependant une autre alternative pour conduire à une sélection génétique : la sélection spermatique. En effet, Schwensow *et al.*, (2008) ont montré que les mâles fécondant les femelles possèdent souvent un CMH de supertype comparé à la totalité des mâles ayant sailli les femelles, que leur CMH est plus éloigné de celui des femelles et qu'ils sont plus fréquemment hétérozygotes. Dans ces conditions, leurs descendants ont une probabilité accrue d'être hétérozygotes au niveau de leur CMH ainsi que pour d'autres gènes ce qui leur confère la capacité de reconnaître un plus grand nombre d'antigènes mais aussi de s'adapter plus facilement aux changements de milieu. De plus, certains types de CMH pourraient être sélectionnés au détriment d'autres ce qui favoriserait la lutte contre les parasites (Schwensow *et al.*, 2010).

3.4 Adaptation à la saison sèche chez *Microcebus murinus*

Durant la saison sèche les ressources alimentaires sont moins nombreuses que pendant la saison humide. Les microcèbes doivent cependant survivre à cette saison et utilisent pour cela le mécanisme de la torpeur.

3.4.1 Définition de la torpeur

Pour pallier le manque de ressources de la saison sèche, les microcèbes sont capables d'entrer en torpeur. Il s'agit d'un état de réduction de la température corporelle, inférieure à 28 °C chez le microcèbe, accompagnée d'une période d'inactivité journalière. Elle peut durer de quelques heures à quelques mois. Ainsi, en période de torpeur, les microcèbes voient leurs dépenses énergétiques diminuer de 70 à 80 % (Gould et Sauter, 2006).

L'état de torpeur est à différencier de l'hibernation. En effet, au cours de la torpeur, la température interne des microcèbes varie au cours de la journée et remonte régulièrement au niveau de la température corporelle physiologique. Au cours des deux ou trois premières semaines de torpeur, le microcèbe peut également conserver une certaine activité et sortir de son trou (Schmid, 2000).

La torpeur n'a été observée chez *M. murinus* que dans la population vivant dans la forêt de Kirindy où des températures basses (inférieures à 18°C (Doyle et Martin, 1979)) sont atteintes

durant la nuit. Il faut noter que la photopériode a également un impact sur l'entrée en torpeur, ainsi même en cas de basse température survenant lors de la saison des pluies, *M. murinus* n'entrera pas en torpeur (Gould et Sauther, 2006; Schmid, 2000).

3.4.2 Conditions nécessaires pour entrer en torpeur

Seuls les animaux les plus grands mais surtout les plus gros sont aptes à entrer en torpeur (Vuarin *et al.*, 2013). Ceci est plus souvent le cas pour les femelles qui peuvent accumuler des réserves durant la saison humide notamment au niveau de leur queue dont le volume peut passer de 5 à 20 cm³ comme le montre la **Figure 6** (Doyle et Martin, 1979). Au même moment, les mâles qui passent la saison humide à la recherche de femelles pour s'accoupler perdent du (Gould et Sauther, 2006). Ainsi, les femelles sont capables d'entrer dans des périodes d'inactivité pendant plusieurs mois alors que les mâles ne montrent que de courtes périodes d'inactivité (Schmid, 2000). Cependant, dans les forêts secondaires où il y a moins de ressources alimentaires, les deux sexes n'atteignent pas un poids suffisant pour entrer en torpeur (Ganzhorn et Schmid, 1998).

Figure 6 : *Microcebus murinus* ayant des réserves de graisse dans sa queue, photographie prise par Vladimír Motyčka, utilisée avec autorisation (Motyčka, 2014)



3.4.3 Maintien de la torpeur

Les trous d'arbre dans lesquels s'abritent les microcèbes sont très importants au cours de la torpeur car ils protègent les microcèbes des prédateurs. Ils contribuent également à générer un microclimat permettant le maintien de la température corporelle en dessous des 28 °C sans être cependant trop basse. En effet, une température corporelle supérieure à 28 °C induirait le réveil et une température corporelle trop basse est incompatible avec la survie ce qui nécessiterait dans les deux cas une réactivation du métabolisme pour provoquer le réveil (Schmid, 2000).

Le type de forêt dans lequel vit le microcèbe est un paramètre à prendre en compte car les forêts secondaires sont plus chaudes que les forêts primaires situées à quelques kilomètres. Ainsi, au cours de la journée, la température du nid dépasse les 28 °C nécessaires au maintien de la torpeur sur une plus grande période de la journée dans les forêts secondaires que dans les forêts primaires (Ganzhorn et Schmid, 1998).

3.4.4 Sortie de torpeur

La sortie de torpeur se fait lorsque la température extérieure atteint environ les 30°C. La température corporelle des microcèbes augmente grâce à un transfert passif de chaleur depuis l'environnement puis par une reprise de l'activité de leur métabolisme permettant une production endogène de chaleur (Schmid, 2000).

La sortie de torpeur représentant un coût énergétique non négligeable, les microcèbes trop maigres ne peuvent pas la pratiquer car ils n'auraient pas assez d'énergie pour le réveil (Vuarin *et al.*, 2013).

3.4.5 Bilan de la torpeur

Contrairement à ce à quoi nous pouvons nous attendre, la dépense d'énergie au cours de la journée n'est pas différente chez les mâles pratiquant la torpeur et ceux ne la pratiquant pas, elle semblerait toutefois inférieure de 25 % pour les femelles entrant en torpeur. Cependant, on note pour tous les animaux entrant en torpeur une meilleure conservation de l'eau. C'est donc la pénurie d'eau plutôt que de nourriture que viserait à limiter la torpeur (Schmid, 2000).

Chez les animaux âgés captifs, la torpeur peut devenir contreproductive. Tout d'abord, ces individus y sont moins préparés car ils n'accumulent pas de réserves durant l'été et ont donc une masse corporelle faible à l'entrée de la saison froide. De plus, lorsqu'ils entrent en torpeur, leur température corporelle baisse énormément ce qui provoque en réponse une dépense d'énergie pour tenter de maintenir la température à un niveau compatible avec la survie. Au final, ils dépensent plus d'énergie par ce mécanisme qu'ils n'en économisent (Languille *et al.*, 2012).

Il est à noter que dans la nature, le taux de survie n'est *a priori* pas meilleur pour les animaux pratiquant la torpeur que pour ceux ne la pratiquant pas (Kraus *et al.*, 2008). En effet, la densité en microcèbes étant plus faible durant cette période, les animaux n'entrant pas en torpeur peuvent trouver assez à manger pour passer la saison sèche (Vuarin *et al.*, 2013).

Ceci est à nuancer avec l'étude de Ganzhorn et Schmid (1998) qui ont mis en évidence que dans les forêts secondaires, où il est impossible pour les microcèbes d'entrer en torpeur à cause des

conditions du milieu, le taux de recapture d'une année sur l'autre était de zéro alors qu'il était de 10 à 30 % dans les forêts primaires où la torpeur est possible. Ce résultat doit encore être relativisé à cause des différences d'environnement entre ces deux milieux de vie qui pourraient expliquer le fait que les microcèbes ne semblent pas survivre d'une année sur l'autre. La densité en arbres moins élevée dans les forêts secondaires faciliterait en particulier les attaques des prédateurs et la densité de ressources alimentaires disponible y serait plus faible.

Pour conclure, la durée de vie du microcèbe en milieu naturel est d'environ cinq ans. Il pèse 60 g et sa queue est aussi longue que son corps, c'est-à-dire environ 13 cm à l'âge adulte. Les femelles sont légèrement plus lourdes que les mâles mais le dimorphisme sexuel est très limité. Son anatomie est adaptée à une vie d'omnivore nocturne vivant dans les arbres. La saison de reproduction se déroule durant la saison humide. Les femelles enchaînent plusieurs œstrus plus ou moins synchronisés durant lesquels elles ne sont réceptives que quelques heures. Les mâles ont donc peu de temps pour féconder les femelles ce qui engendre des bagarres. Cependant, les femelles étant dispersées, il est difficile pour les mâles de les monopoliser toutes ce qui permet à de nombreux mâles de se reproduire. Les femelles se font d'ailleurs saillir plusieurs fois au cours de leur période de réceptivité sans sélectionner les mâles. Il existe par ailleurs des mécanismes moléculaires permettant de conserver une certaine hétérozygotie au sein de l'espèce.

Durant la saison sèche, lorsque la température baisse, les microcèbes ayant accumulé le plus de réserves ont la particularité d'entrer en torpeur ce qui leur permet de perdre moins d'eau.

IV. Cas particuliers du *Microcebus murinus* élevé en captivité

Dans cette partie, sera traitée la vie des microcèbes élevés en laboratoire et en particulier dans l'animalerie du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) de Brunoy. Une comparaison sera effectuée entre les conditions de vie des animaux en 1980 et de nos jours.

4.1 Durée de vie

En 1980, à l'animalerie du CNRS, la longévité des animaux n'était le plus souvent que de 3 à 4 ans. Ce phénomène était accentué lorsque les animaux étaient élevés en groupes denses, où la mortalité est plus élevée en particulier chez les mâles. Lorsqu'un animal présentait des signes de faiblesse, il était isolé de son groupe ce qui avait pour conséquence une amélioration rapide de son état général mais il rechutait lorsqu'il était réintégré au groupe et mourrait (Perret, 1980).

Quelques années plus tard, dans la même colonie, la longévité moyenne des animaux atteint 5 ans pour les femelles et 5,7 ans pour les mâles avec 10 % des animaux qui vivent jusqu'à 10 ans. Les animaux sont considérés comme âgés à partir de 6 ans. Il est à noter que 72 % des femelles et 56 % des mâles meurent durant la période de jours longs c'est à dire la période de reproduction (Languille *et al.*, 2012). Cette augmentation de durée de vie est à relier à des changements de leur

milieu de vie et notamment la conception de cages plus grandes et la constitution de groupes d'animaux de moins grande taille.

4.2 Relations interindividuelles

4.2.1 Communication interindividuelle

En captivité, étant donné que la prédation est inexistante, la communication acoustique interindividuelle est plus présente. Par exemple, les petits appellent leur mère lorsqu'ils ont froid ou faim alors qu'ils restent silencieux lorsqu'ils sont dans leur nid à l'état naturel (Doyle et Martin, 1979). Les femelles en *oestrus* émettent des thrills spécifiques dont la gamme de fréquence se situe dans les ultrasons et font également du marquage par leurs sécrétions vaginales (Buesching, *et al.*, 1998). Ces données suggèrent que la communication acoustique est accentuée chez les microcèbes captifs et que la communication olfactive reste importante.

4.2.2 Dominance des femelles sur les mâles

Dans la nature les femelles seraient dominantes par rapport aux mâles. Ceci a été prouvé sur des animaux vivant en captivité chez lesquels la promiscuité doit accentuer ce phénomène. En effet, durant l'expérience de Radespiel et Zimmermann (2001a) les nombreux conflits intersexuels observés ont tous été, sauf un, remportés par une femelle et la majorité d'entre eux ont également été initiés par des femelles. L'accès à différentes ressources (nourriture, nid, reproduction) peut engendrer des conflits mais la plupart ont été déclenchés par une simple rencontre entre deux individus de sexes opposés.

4.2.3 Incidence de la vie de groupe

Le poids des animaux captifs varie également selon la saison. Lorsque les animaux sont élevés – dans l'hémisphère nord- en couples hétérosexués, la phase d'engraissement commence vers la fin du mois de septembre jusqu'au mois de décembre où les animaux sont les plus lourds : 115 g pour les mâles et 130 g pour les femelles, puis les animaux maigrissent progressivement jusqu'au mois d'avril. Les femelles sont plus lourdes que les mâles et maigrissent moins que ces derniers pendant le printemps ce qui a un effet cumulatif d'une saison à l'autre. Si les animaux sont placés en groupes plus nombreux (jusqu'à huit animaux), seuls deux individus –généralement un de chaque sexe- prennent du poids pendant l'hiver alors que tous les animaux maigrissent durant le printemps. Cela cause un affaiblissement des microcèbes n'ayant pas pris suffisamment de poids et qui finissent par mourir. La compétition pour l'alimentation est la principale cause évoquée pour expliquer cette différence lorsque les animaux sont élevés en groupes. Ce phénomène se produit également même si les individus sont placés en couples dans une cage mais sont dans la même pièce que d'autres couples. La prise alimentaire n'est cependant pas modifiée chez ses animaux. Il semblerait que ce soit une activation de l'hypothalamus lorsque les microcèbes sont en groupe qui activerait les glandes thyroïdiennes et surrénaliennes. De plus, ce phénomène d'amaigrissement est absent lorsque les animaux n'ont pas de contact visuel ni olfactif (Perret, 1980)

4.3 Reproduction

4.3.1 Cyclicité

Comme mentionné précédemment, la photopériode est un élément déterminant dans la physiologie du microcèbe. Cependant lorsque les animaux sont en captivité en dehors de Madagascar, la photopériode est modifiée. Ainsi, lorsque les femelles microcèbes sont importées dans l'hémisphère nord pendant la saison où les jours sont courts alors qu'à Madagascar la photopériode était longue, elles tombent en *anæstrus*. Après un séjour prolongé dans l'hémisphère nord, leur cycle se modifie et la saison de reproduction commence au mois de mars. Il est possible d'induire une conservation de la cyclicité telle qu'elle est lorsque les microcèbes sont dans leur milieu naturel en modifiant la photopériode grâce à un éclairage artificiel (Doyle et Martin, 1979).

Lorsque la photopériode est calquée sur celle de Madagascar, les femelles enchaînent trois *æstrus* à partir du début du mois d'octobre. On note une bonne synchronisation des femelles lors du premier *æstrus* mais ce phénomène s'atténue lors des *æstrus* suivants (Radespiel et Zimmermann, 2001b). Il est à noter que lorsque les groupes d'animaux sont formés durant la saison de reproduction ou si la densité d'animaux est importante, les gestations sont souvent abortives (Perret, 1980).

Chez le mâle, la descente testiculaire débute deux mois avant l'*æstrus* des femelles et ils restent développés durant six mois (Perret, 1980).

4.3.2 Stratégies de reproduction

Lors de la saison de reproduction en laboratoire, la relation de dominance/subordination est la principale stratégie de reproduction. Elle se manifeste principalement par des bagarres. Les dominants sont en majorité les mâles les plus âgés et selon les études également les plus lourds. Les mâles dominants s'accouplent plus que les subordonnés même si ces derniers parviennent tout de même à saillir les femelles. Les mâles dominés ont également des testicules de taille inférieure à ceux du mâle dominant et présentent une régression testiculaire précoce provoquée par l'odeur de ce dernier. Cependant, le nombre de petits issus des deux catégories de mâles est comparable. Ceci peut s'expliquer, entre autre, par l'impossibilité pour les mâles dominants de monopoliser toutes les femelles à la fois (Aujard et Perret, 1998; Perret, 1980; Radespiel *et al.*, 2002).

4.3.3 Sexe-ratio des portées

Chez des microcèbes captifs, il a été montré que la proportion de mâles et de femelles présents dans une portée diffère selon le mode de vie de la femelle. En effet, lorsque les femelles vivent en groupe, leurs portées sont composées à 70 % de mâles alors que ce pourcentage n'est que de 35 % lorsqu'elles vivent seules. Ce sont probablement les phéromones contenues dans les urines qui interviennent dans ce sexe-ratio. En effet, plus les femelles sont mises en contact avec d'autres congénères du même sexe durant une longue période à partir de la reprise de l'activité sexuelle jusqu'à la phase folliculaire de leur cycle, plus la proportion de mâles présents dans la portée sera élevée. Le mécanisme exact reste inconnu mais il semblerait que la présence d'urine d'autres

congénères puisse changer la sécrétion de gonadotropines des femelles durant cette période (Perret et Colas, 1997).

4.4 Particularités de l'animalerie du CNRS

Les conditions d'élevage ont été développées par Languille *et al.*, (2012) ainsi que par Fabien Pifferi, professeur faisant des recherches sur les microcèbes au CNRS.

L'animalerie de Brunoy se compose d'environ 350 microcèbes qui descendent d'animaux importés du Sud de Madagascar il y a 40 ans.

La température de leur lieu de vie est comprise entre 24 et 26 °C et le taux d'humidité relative est de 55 %.

La photopériode est régulée par une lumière artificielle de façon à mimer les saisons de Madagascar. L'année se compose donc de 26 semaines de jours courts : comptant 10 heures de lumière par jour et de 26 semaines de jours longs comptant 14 heures de lumière par jour.

Ils sont nourris avec des fruits frais, de la banane ainsi qu'avec une bouillie composée de jaune d'œuf, de pain d'épice, de lait concentré, de fromage blanc ce qui en fait une ration riche en glucides et en lipides mais pauvre en protéines. La quantité de nourriture mise à disposition varie selon la saison avec un maximum, pour des animaux qui ne sont pas mis à la reproduction, d'environ 39 calories par animal au mois de septembre pour les mâles et au mois d'octobre pour les femelles et un minimum d'environ 21 calories par animal au mois de décembre pour les mâles et au mois de janvier pour les femelles.

Comme le montre la **Figure 7**, les cages sont aménagées de manière à tenter de se rapprocher de leur milieu naturel : les nichoirs sont en bois et en hauteur alors que la nourriture est au sol et les animaux ont la possibilité de se percher. Les cages sont plus ou moins grandes en fonction du nombre d'animaux qu'elles hébergent. Les groupes de six à huit individus sont dans des cages de 6 m³ et les animaux seuls c'est-à-dire les femelles gestantes ou allaitantes ou les animaux blessés peuvent être isolés dans des cages de 1 m³.

Hormis durant la saison de reproduction où ils sont placés durant 2 jours en groupes d'environ six individus hétérosexués, les microcèbes sont élevés en groupes homosexués.

Figure 7 : Microcèbes captifs de l'animalerie du CNRS (*ressource personnelle*)



Pour résumer, lorsque les microcèbes sont élevés en captivité, il est possible de mimer leurs conditions naturelles de vie notamment la photopériode et l'aménagement des cages. Cependant la promiscuité a pour conséquence une accentuation des relations dominant-dominé ce qui est délétère pour les animaux dominés qui ne peuvent se reproduire et se nourrir suffisamment. Ceci provoque leur mort prématurée. Leur durée de vie reste cependant supérieure à celle des animaux vivant à Madagascar notamment du fait de l'absence de prédateurs ce qui a également une incidence sur leur mode de communication avec augmentation de l'usage des sons.

Rapport-Gratuit.com

**DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE DE LA
PATHOLOGIE DE *MICROCEBUS*
MURINUS.**

I. Étude de la pathologie de *Microcebus murinus* rapportée dans la littérature

Le microcèbe est un animal utilisé en laboratoire notamment car il est de petite taille, il se reproduit bien en captivité et sa durée de vie est plus courte que celle des autres primates ce qui permet d'étudier son vieillissement plus rapidement alors qu'il vit cependant plus longtemps que les souris ou les rats (Languille *et al.*, 2012). De plus, comme il a été mentionné précédemment, le nombre de microcèbes sauvages est en train de diminuer. De nombreuses études ont donc été réalisées pour comprendre la pathologie des animaux vivant dans la nature dans un but de conservation de l'espèce ainsi que de celle des animaux captifs, cette fois ci dans le but de faire avancer la recherche scientifique notamment sur le processus du vieillissement.

1.1 Évaluation de l'état de santé de *Microcebus murinus* captif à l'aide d'analyses sanguines et urinaire

1.1.1 Analyses biochimiques

En cas de dégradation de l'état général d'un animal, il est intéressant de réaliser des analyses sanguines pour mettre en évidence des dysfonctionnements organiques. Pour pouvoir interpréter les résultats obtenus, il est nécessaire de disposer de normes de référence. Marchal *et al.* (2012a) ont donc tenté d'établir ces normes à l'aide de microcèbes élevés en captivité en prenant en compte différents paramètres : le sexe, l'âge et la saison.

Le **Tableau 2** montre les résultats obtenus pour les paramètres dont les valeurs ne dépendent pas de ces variables. Les **Tableaux 3 et 4** recensent les résultats pour les paramètres dont les valeurs dépendent respectivement du sexe ou de la saison. Les valeurs présentées ont été calculées en faisant la moyenne des valeurs obtenues pour les quartiles à 25 et 75 % de l'échantillon de l'étude. Il est à noter qu'un individu dont les résultats obtenus se trouveraient légèrement inférieurs ou supérieurs à l'intervalle donné ne doit pas être considéré d'office comme malade, la clinique faisant foi.

Tableau 2 : Valeurs des paramètres biochimiques ne dépendant ni de la saison, ni du sexe chez *M. murinus* d'après Marchal *et al.* (2012a)

Paramètre biologique	Valeur inférieure	Valeur supérieure
Na (mmol/L)	142	147
K (mmol/L)	6,4	7,7
Ca (mg/L)	98	105
PAL (UI/L)	45	65
ALAT (UI/L)	149	289
Amylase (UI/L)	81,5	251
Urée (g/L)	0,28	0,5
Bilirubine totale (mg/L)	3,25	4

Il est à noter que la valeur la plus haute en amylase retrouvée au cours de l'étude était bien supérieure à la valeur maximale présentée ici. Il s'agit en fait d'un paramètre dont les valeurs physiologiques sont très variables.

Tableau 3 : Valeurs des paramètres biochimiques dépendant du sexe chez *M. murinus* d'après Marchal *et al.* (2012a)

Paramètre biologique	Valeur inférieure	Valeur supérieure	Valeur inférieure	Valeur supérieure
	<u>Mâle</u>		<u>Femelle</u>	
Créatinine (mg/L)	15	25	25	45

Tableau 4 : Valeurs des paramètres biochimiques dépendant de la saison chez *M. murinus* d'après Marchal *et al.* (2012a)

Paramètre biologique	Valeur inférieure	Valeur supérieure	Valeur inférieure	Valeur supérieure
	<u>Été</u>		<u>Hiver</u>	
Phosphore (mg/L)	54,5	81	44,5	58,5
Glycémie (g/L)	0,99	1,4	0,78	1,1
TP (g/L)	79	89	106	110
Albumine (g/L)	46	53	53,5	55
Globuline (g/L)	30	41	0	48

La phosphorémie et la glycémie élevées durant l'été s'expliquent par le fait que les microcèbes s'alimentent davantage cette saison. Les valeurs hautes en protéines plasmatiques en hiver sont consécutives à une augmentation du catabolisme protéique, par diminution des masses musculaires ou encore par des modifications du fonctionnement rénal durant cette saison où l'activité est ralentie.

À notre connaissance, aucune explication n'a été trouvée au fait que les femelles ont des valeurs de créatinémie supérieures à celles des mâles.

Il a été montré que les concentrations plasmatiques de globulines, d'urée et de créatinine sont plus élevées chez les individus âgés que chez les autres ce qui indique une tendance des vieux *M. murinus* à souffrir de manière pathologique d'insuffisance rénale.

Certains paramètres biochimiques sont dans des mêmes gammes de valeurs que ceux des rongeurs ou des autres singes. Cependant, l'activité des alanines aminotransférases (ALAT) est cinq fois plus élevée chez *M. murinus* que chez les autres singes. (Marchal *et al.*, 2012a).

1.1.2 Hémogramme

L'hématocrite normal des microcèbes est d'environ 60 % et le nombre d'hématies est de $11,5 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$. Ces valeurs peuvent diminuer avant la mort d'un animal ce qui témoigne d'une anémie. Ainsi, les animaux affaiblis voient leur hématocrite diminuer à 35 % et le nombre de globules rouges s'effondrer à $5 \text{ à } 6 \cdot 10^6 / \mu\text{L}$ juste avant de mourir.

Les microcèbes présentent une monocytose atteignant 22 % des leucocytes et pouvant être mis en relation avec une infiltration par ces cellules du tissu rénal. Cette maladie sera détaillée plus loin. Les éosinophiles et les basophiles représentent environ 2 % des leucocytes. Les microcèbes présentent régulièrement une mégacaryocytose associée à une lymphocytose et à une diminution des autres lignées blanches à l'exception des granulocytes neutrophiles (Perret, 1980).

1.1.3 Analyse d'urine

Un microcèbe sain produit environ 55 mL/kg/j d'urine. Le pH urinaire est de 5 à 6.

Ils présentent souvent une protéinurie ainsi qu'une glycosurie sans hyperglycémie. Ceci témoigne d'une néphropathie. Une hématurie peut également être présente en phase terminale d'insuffisance rénale.

Les microcèbes gras présentent une cétonurie durant la phase hivernale. Ceci est à mettre en relation avec la baisse d'activité durant cette saison et une stéatose hépatique particulièrement présente chez les animaux gras (Perret, 1980).

1.2 Pathologie nerveuse

De nombreuses recherches sont réalisées sur l'encéphale de *M. murinus* en particulier car il présente, de manière naturelle avec l'âge, des lésions ressemblant à celles trouvées chez l'Homme atteint de la maladie d'Alzheimer (Kraska *et al.*, 2011).

1.2.1. Altérations cérébrales dégénératives

*1.2.1.1. Déficits du système nerveux central chez des *Microcebus murinus* captifs*

Il a été montré chez des *M. murinus* captifs que lorsqu'ils vieillissent, ils conservent leur mémoire procédurale c'est-à-dire la capacité à apprendre des actions réalisées de manière automatique, alors qu'ils sont victimes d'une altération de la mémoire déclarative c'est-à-dire la mémoire des faits et des événements. Cela se manifeste par des déficits d'attention ou du désapprentissage chez certains animaux âgés de plus de sept ans. La perte de mémoire n'est pas globale mais touche uniquement certaines fonctions chez certains vieux microcèbes. Des zones précises du cerveau doivent donc être altérées plus que d'autres. Grâce aux déficits constatés, on peut suspecter une atteinte de l'hippocampe ainsi que du cortex préfrontal et du *striatum* (Picq, 2007).

Une corrélation a été trouvée entre les symptômes présentés par les microcèbes et la présence de zones atrophiées dans l'encéphale. Les animaux touchés présentent des modifications comportementales : ils sont prostrés et restent dans un coin de leur cage ; ils deviennent également agressifs envers leurs congénères et ont une perte du rythme circadien : leurs périodes de repos sont fragmentées et plus uniquement situées le jour. On constate aussi des déficits cognitifs qui se manifestent notamment par des défauts d'apprentissage et l'apparition de stéréotypies. Les microcèbes âgés ne présentant pas d'atrophie cérébrale conservent un comportement normal (Bons *et al.*, 2006; Languille *et al.*, 2012). Une perte de la mémoire spatiale chez les *M. murinus* âgés a également été mise en relation avec une atrophie de l'hippocampe (Picq *et al.*, 2012).

1.2.1.2 Étude de l'altération cérébrale par imagerie

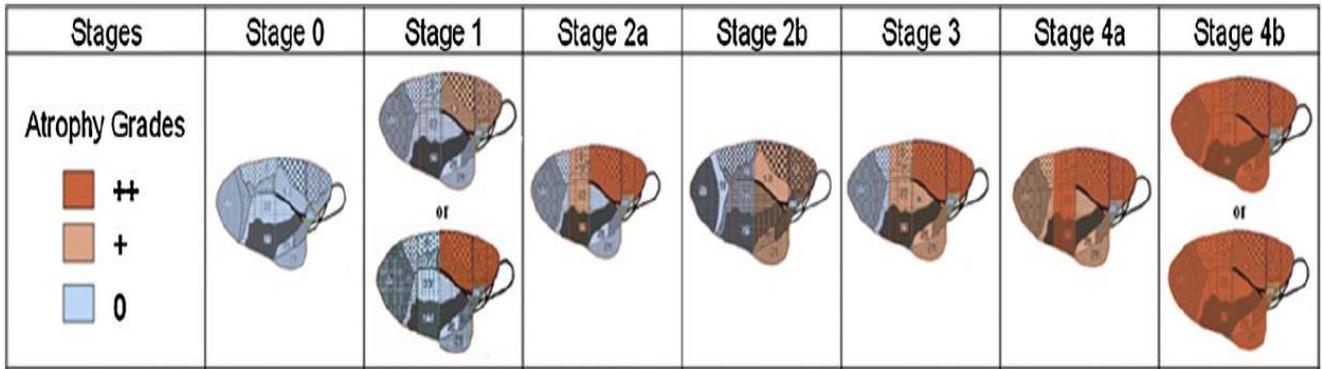
- **Atrophie cérébrale**

Kraska *et al.*, (2011) ont réalisé une étude sur des *M. murinus* au cours de laquelle l'atrophie cérébrale est mise en évidence par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Cette technique permet de visualiser une augmentation de liquide céphalo-rachidien correspondant à une atrophie de la zone de l'encéphale située en regard. Une atrophie cérébrale touchant 60 % des animaux de 3 à plus de 11 ans, 3 ans étant l'âge du plus jeune animal atteint a pu être constatée. Malgré la prépondérance de cette affection, il est à signaler que certains microcèbes âgés sont restés indemnes.

Les animaux ont été classés en différentes catégories selon le stade d'avancement de la maladie. Par souci de simplicité, les catégories n'ont pas subdivisées dans la liste ci-dessous alors qu'elles le sont dans la **Figure 8** qui représente les zones atteintes.

- **Grade 0** : Absence d'atrophie cérébrale ;
- **Grade 1** : Atrophie focale des régions corticales pariétales et médio-dorsales ;
- **Grade 2** : Mêmes lésions que ci-dessus ainsi qu'une propagation aux régions alentours : le cortex tempo-pariétal ou le cortex temporal ;
- **Grade 3** : Les trois zones précédemment citées sont touchées ;
- **Grade 4** : Toutes les régions corticales sont touchées c'est-à-dire les régions citées ci-dessus plus le cortex occipital et le cortex frontal ventral.

Figure 8 : Évolution des différentes zones de l'encéphale touchées par l'atrophie (Kraska *et al.*, 2011)



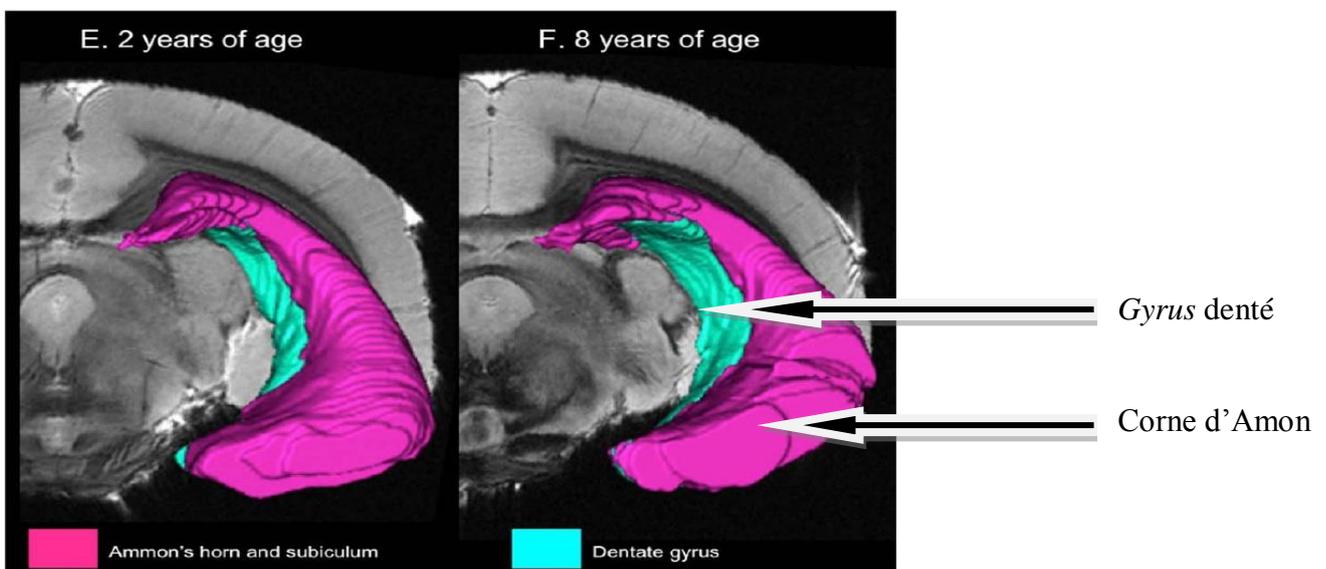
Stage : Grade, Atrophy Grades : Niveaux d'atrophie

L'atrophie évolue donc de la région frontale à la région temporale et/ou pariétale pour finir par atteindre la région occipitale. Elle s'accroît progressivement avec le temps mais ne semble pas diminuer l'espérance de vie des microcèbes touchés (Kraska *et al.*, 2011).

- **Remaniements cérébraux**

De nouveau grâce à des techniques IRM, il a été montré que même chez les animaux âgés n'étant pas touchés par l'atrophie cérébrale, on constate un remaniement de l'hippocampe. La taille globale de ce dernier ne change pas mais la corne d'Ammon rétrécit alors que la taille du *gyrus* denté augmente ce qui est illustré par la **Figure 9**. Le *gyrus* denté étant un site de neurogenèse pour l'hippocampe, il a été suggéré que son augmentation de taille témoigne d'une augmentation d'activité pour contrecarrer l'atrophie des autres structures (Bertrand *et al.*, 2013).

Figure 9 : Évolution de la taille de la corne d'Ammon et du *gyrus* denté avec l'âge (Bertrand *et al.*, 2013)



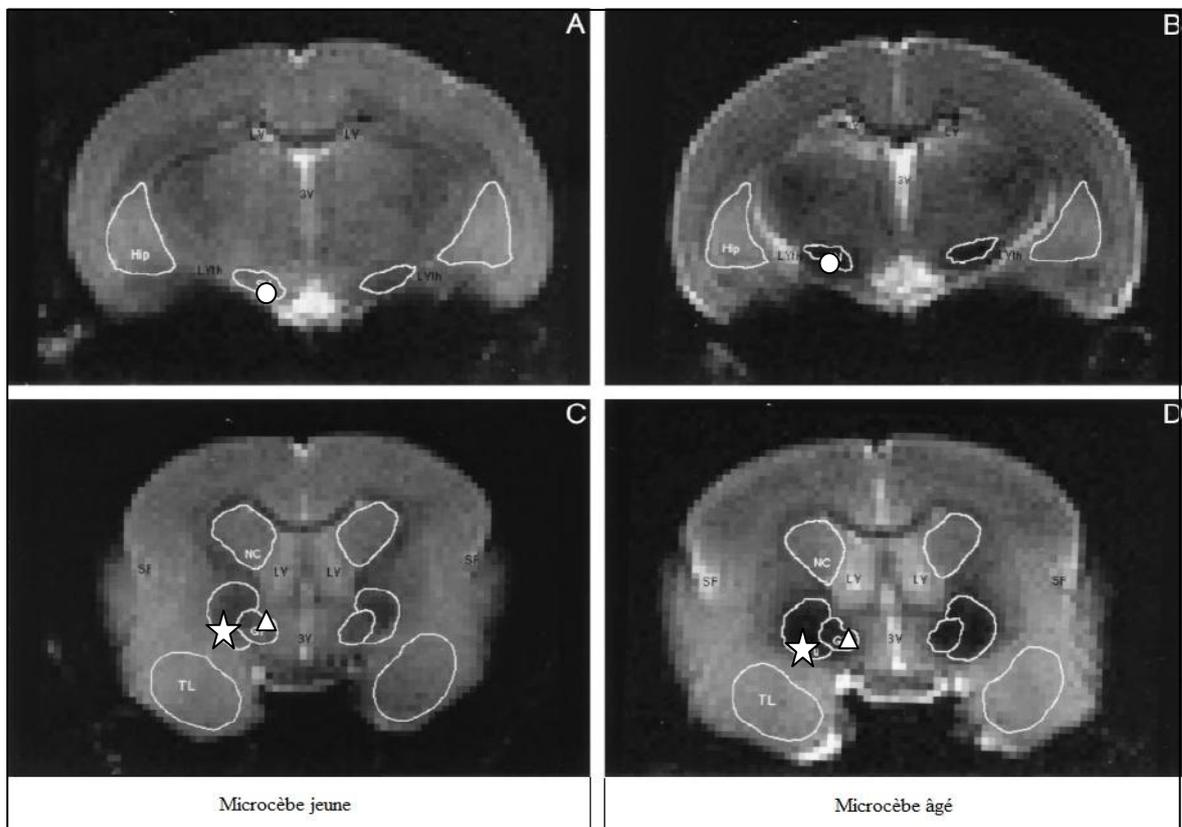
- **Hémorragies cérébrales**

Des microhémorragies cérébrales apparaissent dans le cortex et l'hippocampe des microcèbes âgés et leur nombre augmente avec l'âge. Lorsque l'animal a des plaques d'amyloïde cérébrales, les microhémorragies ont tendance à apparaître à proximité de ces dernières. Il n'y avait cependant pas, dans cette étude, d'amyloïde β dans la paroi des vaisseaux responsables de ces hémorragies (Bertrand *et al.*, 2013).

- **Dépôts de fer**

L'apparition progressive de dépôts de fer a été montrée dans certaines zones de l'encéphale. Plus les microcèbes sont âgés et plus ces dépôts sont nombreux. Comme le montre la **Figure 10**, chez les microcèbes âgés et moyennement âgés, ils se trouvent dans la substance noire, dans le *pallidum* et en moins grande quantité dans le *putamen* et le *thalamus*. Au niveau cellulaire, le fer se localise dans le cytoplasme des macrophages ou des astrocytes ou encore dans la myéline des axones. Les animaux présentant ces lésions ne présentent par ailleurs aucun symptôme (Dhenain *et al.*, 1998).

Figure 10 : Images IRM en mode T2 montrant la répartition des dépôts de ferritine dans l'encéphale de microcèbes jeunes et âgés (Dhenain *et al.*, 1998) La ferritine est matérialisée par la couleur foncée notamment dans la substance noire (○), le *pallidum* (△) et le *putamen* (☆).



1.2.1.3 Analyse histologique et immunohistochimique d'encéphales de *M. murinus*

- **Dépôts d'amyloïde β**

L'analyse histologique de certains cerveaux a mis en évidence des dépôts d'amyloïde β extracellulaire en faible quantité chez des animaux présentant une atrophie cérébrale même à un stade avancé mais surtout, des dépôts d'amyloïde β intracellulaire, en particulier dans l'hippocampe, chez tous les animaux atteints et en forte quantité chez les animaux dont l'atrophie a atteint un stade élevé. On peut penser que ces dépôts d'amyloïde intracellulaire sont la cause de l'atrophie cérébrale observée chez *M. murinus* (Kraska *et al.*, 2011).

- **Accumulation de protéines Tau mutées**

La protéine Tau existe à l'état muté chez des animaux de tout âge mais avec le vieillissement, les zones touchées sont de plus en plus nombreuses et l'accumulation de protéines mutées est de plus en plus importante. Ceci provoque une agrégation des protéines Tau entre elles ce qui les empêche de jouer leur rôle de stabilisation des microtubules. L'immunohistochimie a permis de mettre en évidence que chez les animaux de moins de sept ans, la protéine Tau mutée se situe dans le néocortex alors que chez les animaux de plus de sept ans, elle envahit également le *subiculum*, le cortex entorhinal et les amygdales. L'hippocampe, quant à lui, est épargné. Une corrélation est notée entre la présence de la protéine Tau mutée et la présence d'amyloïde β dans le néocortex mais n'est retrouvée ni dans l'hippocampe ni dans d'autres régions du cerveau, ainsi qu'en ce qui concerne la quantité de ces deux molécules. De plus, les zones où l'accumulation de protéines Tau mutées sont les plus fortes ne sont pas les mêmes que chez l'Homme (Giannakopoulos *et al.*, 1997).

- **Dépôts de lithostatine**

Des études menées chez l'Homme ont montré qu'il existait un lien entre la formation d'amyloïde β et le dépôt de lithostatine dans le cerveau. La lithostatine est une protéine inflammatoire produite par les cellules acineuses pancréatiques. Elle favorise habituellement la multiplication de différents types cellulaires comme les cellules pancréatiques, gastriques mais également tumorales. Marchal *et al.*, (2012b) ont donc étudié sa répartition dans le cerveau de *M. murinus* par immunohistochimie en fonction de l'âge et de la présence d'amyloïde β . Ils ont montré que chez les individus adultes, la lithostatine était physiologiquement présente dans l'ensemble du cerveau et en particulier dans le cortex et l'hippocampe alors que chez les individus plus âgés et sains, elle est plus présente dans le cortex pariétal et occipital. Au niveau cellulaire, elle se trouve au sein des neurones pyramidaux du cortex ou encore dans les cellules gliales des corps calleux. Chez les animaux âgés présentant des dépôts d'amyloïde β , la répartition de la lithostatine n'est pas influencée par l'amyloïde. Les animaux sains de plus de huit ans ont 10 fois plus de lithostatine dans le cerveau que les animaux de moins de huit ans alors que les animaux de plus de huit ans présentant des dépôts d'amyloïde n'en ont que 4,5 fois plus que les animaux plus jeunes. Cela peut

laisser penser que la lithostatine joue un rôle de protection vis-à-vis du dépôt d'amyloïde β ou alors que cette dernière s'accumule à cause d'un phénomène inflammatoire consécutif au vieillissement.

- **Dépôts de synucléine α**

Il a également été montré que chez les *M. murinus* âgés, il existe une formation spontanée d'agrégats de synucléine α dans le cytoplasme des neurones cérébraux et notamment dans la *pars compacta* de la substance noire, région impliquée dans la maladie de Parkinson chez l'Homme. Les synucléines sont des protéines structurales des neurones cérébraux. Lorsqu'elles sont dans des neurones sécrétant de la dopamine, un groupement nitro ou phosphate peut leur être ajouté, ce qui provoque leur agrégation pathologique et altère la structure des neurones touchés (Canron *et al.*, 2012).

- **Altération du système cholinergique**

Une explication de la diminution des fonctions cognitives avec l'âge pourrait être l'altération du système cholinergique de l'encéphale. En effet, l'acétylcholine permet l'établissement de contacts synaptiques au sein du réseau des cellules permettant le développement de ces fonctions. Il se trouve qu'au cours du vieillissement, il y a une atrophie de la région septale associée à une perte des neurones cholinergiques qui peut atteindre 80 % dans le *pallidum* par exemple. Il y a également une altération des neurones restants : le cytoplasme du péricarion devient vacuolaire et les dendrites sont moins grandes, ce qui signe une baisse des contacts entre cellules. Ces lésions ont pu être mises en relation avec une altération des processus d'apprentissage des *M. murinus* âgés (Languille *et al.*, 2012; Picq *et al.*, 2012).

1.2.1.4 Mise en relation avec la pathologie humaine

- **Analogie avec la maladie d'Alzheimer**

Il existe donc un lien entre les dépôts d'amyloïde β intracellulaires et une atrophie cérébrale. Ce phénomène apparaît de manière naturelle chez *M. murinus* sans qu'il y ait besoin de réaliser des manipulations génétiques comme cela est pratiqué chez les souris ce qui fait de cette espèce un bon modèle pour l'étude de cette pathologie qui s'apparente à la maladie d'Alzheimer chez l'Homme. En effet, les lésions histologiques présentes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont une atrophie cérébrale diffuse touchant particulièrement l'hippocampe, tout comme chez le microcèbe. De plus, dans le compartiment extracellulaire, on note des dépôts d'amyloïde β en plaques séniles et dans le compartiment intracellulaire, on a une dégénérescence fibrillaire par hyperphosphorylation des protéines Tau dont le rôle initial est la stabilisation des microtubules neuronaux. Ces deux phénomènes conduisent à la mort des neurones et occasionnent les symptômes rencontrés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Adle-Biassette, 2012; Kraska *et al.*, 2011). Il faut cependant noter que dans l'étude de Kraska *et al.* (2011), aucune prédominance dans la modification de la protéine Tau n'a été notée chez les microcèbes malades.

- **Expérimentation sur *M. murinus***

Grâce à la technique d'évaluation de l'atrophie cérébrale par IRM, il pourra être possible de suivre l'avancée de la maladie ou la réponse aux traitements chez les microcèbes sans avoir à les sacrifier (Kraska *et al.*, 2011).

Par exemple, l'efficacité et la survenue d'effets secondaires de l'immunothérapie anti-amyloïde β sont testées sur *M. murinus*. Ceci a montré que l'administration de protéines dérivées de l'amyloïde β ainsi que d'un adjuvant augmente la concentration plasmatique d'amyloïde β endogène par stimulation du système immunitaire contre cette molécule qui provoque son relargage dans la circulation sanguine. En contrepartie, cela provoque des microhémorragies par redistribution de l'amyloïde β dans le cerveau ainsi qu'une accumulation de fer dans les cellules épithéliales du *plexus choroïde*. Ce dernier phénomène est sûrement dû à l'inflammation secondaire à l'immunothérapie et n'a encore pas été rapporté chez l'Homme. Aucune méningoencéphalomyélite n'a été retrouvée au cours de cette étude alors que c'est un effet secondaire prédominant de l'immunothérapie anti-amyloïde β chez l'Homme. Ceci est certainement dû aux molécules utilisées dans cette étude qui favorisent la réponse immunitaire à médiation humorale et non la réponse immunitaire à médiation cellulaire qui provoque une prolifération de lymphocytes T cytotoxiques responsables des méningoencéphalomyélites (Joseph-Mathurin *et al.*, 2013).

1.2.2 Hypovitaminose B

Des animaux captifs ont présenté une paralysie flasque progressive des membres postérieurs accompagnée dans presque la moitié des cas de crises convulsives avec ptyalisme. Des analyses histologiques des encéphales et de la moelle de ces animaux ont été réalisées sans qu'aucune anomalie ne soit mise en évidence. L'hypothèse d'une hypovitaminose B a été émise en faisant le parallèle avec d'autres espèces de *Cheirogaleinae*. Elle serait compliquée par des troubles électrolytiques secondaires à des insuffisances rénales engendrant les convulsions observées (Perret, 1980).

1.3 Pathologie des organes des sens

1.3.1 Atteinte du système auditif

Schopf *et al.*, (2014) ont montré que pour des sons de 60 dB, le répertoire auditif de *M. murinus* à l'âge adulte va de 750 Hz à 44,9 kHz et la fréquence pour laquelle l'ouïe est la meilleure est à 7,9 kHz ce qui correspond à la fréquence des sons émis par leurs prédateurs comme les faucons. La principale fonction de ce sens semble donc être la détection des prédateurs plutôt que celle des proies ou que la communication intraspécifique. Chez les individus âgés, toujours à 60 dB, le répertoire auditif va de 2,3 kHz à 37,4 kHz, la fréquence pour laquelle l'ouïe est la meilleure restant la même. De plus, alors que les jeunes sont capables de percevoir des niveau sonores à partir de 12 dB, les individus âgés ne perçoivent que des sons atteignant au moins 27 dB. Ceci montre une

baisse des capacités auditives avec l'âge. La diminution des amplitudes des réponses cérébrales à un stimulus auditif sans augmentation du délai d'apparition de cette réponse laisse penser que nous sommes face à une dégénérescence des neurones du nerf cochléaire. Cependant, une presbyacousie débutante ne peut être exclue car, au cours de l'étude, un individu de 11 ans n'a pas montré de réponse à un stimulus atteignant 100 dB ce qui correspondrait plutôt à une perte de sensibilité auditive liée à l'âge.

1.3.2 Pathologie oculaire

Une étude menée sur 218 *M. murinus* par Beltran *et al.*, (2007) a montré la présence d'une cataracte bilatérale chez 37 % des animaux et une atteinte de 50 % des animaux de plus de sept ans. Le plus jeune animal touché avait 3,5 ans. Les quatre stades de cataracte ont été retrouvés : la cataracte incipiente, immature, mature et hypermature. Une fois les premiers signes de cataracte détectés, elle se propage en un à deux ans pour atteindre la totalité du cristallin et causer une cécité de l'animal touché. Les lésions histologiques correspondantes sont une prolifération des cellules épithéliales du cristallin avec une métaplasie fibreuse ainsi qu'un gonflement et une dégénérescence de ses fibres sous-capsulaires ce qui forme des vacuoles dans ce dernier. Dans de rares cas, lorsque la cataracte est très évoluée, il peut y avoir apparition d'une uvéite phacolytique. Certaines lésions ont été retrouvées de manière concomitante à une cataracte : des synéchies iriennes postérieures, une corectopie, des séclusions pupillaires, des dégénérescences ou des dystrophies cornéennes, une luxation postérieure du cristallin, des cicatrices de chorio-rétinite, un hyphéma, une buphtalmie ou encore un *phthisis bulbi*.

Les principales causes de cataracte connues, à savoir les traumatismes, le diabète sucré, la dégénérescence rétinienne, l'hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie ou des parasites intra-oculaires semblent écartées dans cette étude après analyse des paramètres cliniques ou biologiques. Reste donc l'hypothèse héréditaire, nutritionnelle avec des carences notamment en vitamines C et E ou encore la présence de toxiques dans leur alimentation. L'hypothèse d'une cataracte sénile semblable à celle connue chez l'Homme est peu probable aux vues des lésions observées mais ne peut être exclue.

Dans l'étude sur l'atrophie cérébrale de Kraska *et al.*, (2011), certains animaux avaient des défauts visuels ce qui a motivé un examen par un vétérinaire ophtalmologue qui a diagnostiqué que de nombreux animaux étaient également atteints de cataracte uni- ou bilatérale, le plus jeune ayant 5,5 ans. Certains animaux présentaient en plus des kératites et/ou des dépôts cornéens, constitués de calcium dans un cas.

Aucun cas d'atrophie ou de dégénérescence rétinienne n'a été mis en évidence sur *M. murinus* (Beltran *et al.*, 2007).

1.4 Sénescence musculaire

Pour étudier l'évolution des masses musculaires chez *M. murinus*, il faut distinguer les animaux captifs des animaux sauvages qui font plus d'exercice et pour qui les ressources alimentaires sont moins disponibles. Pour un âge donné, les microcèbes sauvages ont davantage de

force. En effet, vers deux ans, une femelle captive peut porter 14 fois l'équivalent de son poids alors qu'une femelle sauvage est capable de porter 20 fois son poids. La force musculaire maximale est atteinte à l'âge de deux ans chez les animaux captifs et à trois ans environ chez les microcèbes sauvages. Le déclin de la force musculaire débute plus tôt et est plus important chez les animaux captifs, certainement du fait de la différence d'activité physique. Quel que soit leur mode de vie, les femelles sont plus fortes que les mâles sauf durant la saison humide pour les animaux sauvages où ils ont la même force physique. Ceci peut être dû au fait que les femelles sont en train d'élever leurs petits à cette période ce qui consomme beaucoup d'énergie. Cependant, le déclin de leur force physique avec l'âge est plus important chez elles que celui des mâles. Cette dernière conclusion est tirée de données concernant uniquement des animaux captifs car aucun mâle sauvage de plus de cinq ans n'a pu être capturé en raison de leur fort taux de mortalité. Il faut noter que la cause de ce taux de mortalité précoce élevé ne peut être imputée à la perte de masse musculaire car une baisse de 20 % de cette dernière n'empêche pas les animaux de réaliser les tâches nécessaires à leur survie et que les mâles captifs de plus de sept ans n'avaient perdu que 15 % de leur force.

Il existe donc un phénomène physiologique qui engendre une diminution de la force physique. Cela peut être une sarcopénie c'est-à-dire une diminution de la masse musculaire, un remodelage du tissu musculaire ou encore son remplacement par du tissu graisseux (Hämäläinen *et al.*, 2015a).

1.5 Pathologie parasitaire

Intuitivement, il paraît évident que les microcèbes sont touchés par le parasitisme de par leur mode de vie et la prévalence des parasites dans la nature. De nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet sur des microcèbes libres.

1.5.1 Les endoparasites

*1.5.1.1 Espèces de parasites digestifs touchant *Microcebus murinus**

La prévalence et la diversité des parasites intestinaux est très forte chez *M. murinus*. En effet, lors d'une étude réalisée à Mandena (sud-est de Madagascar) et publiée en 2008 par Raharivololona *et al.*, plus de 20 parasites différents ont été identifiés par coprologie sur des fèces de *M. murinus*. De plus, 90 % des microcèbes prélevés étaient infestés par des parasites intestinaux et chez certains animaux, jusqu'à sept espèces différentes de parasites digestifs ont été identifiées. Il est à noter que dans le parc d'Ankarafantsika (nord-ouest de Madagascar), seuls 21 % des microcèbes (*M. murinus* et *M. ravelobensis*) étaient infestés par plusieurs espèces de parasites et le maximum a été de trois espèces par individu (Radespiel *et al.*, 2015).

Le **Tableau 5** répertorie les différents parasites digestifs retrouvés chez *M. murinus* au cours des différentes études menées et précise leurs principales caractéristiques. Il est à noter que les études ayant le plus souvent porté sur les œufs des parasites retrouvés dans les matières fécales, il a souvent été impossible de déterminer l'espèce de l'œuf trouvé ainsi que la localisation des adultes dans le tube digestif des animaux.

Tableau 5 : Synthèse des espèces de parasites digestifs répertoriés chez *Microcebus murinus* sauvages (Irwin et Raharison, 2009; Perret, 1980; Radespiel *et al.*, 2015; Raharivololona, 2009; Raharivololona *et al.*, 2008)

Ordre	Dénomination la plus précise	Cestode/Nématode/Acanthocéphale/Protozoaire	Localisation dans le tube digestif	Prévalence dans l'étude de Raharivololona <i>et al.</i> , (2008)	
Ascaridida	<i>Ascaris</i> sp	Nématode		1 %	
	<i>Subulura</i> sp (dont sûrement <i>S.baeri</i>)		Tout l'intestin en particulier le <i>caecum</i>		
Strongylida	<i>Strongyloïdes</i> spp			11,9 %	
	Strongylids (dont sûrement <i>Oesophagostoma</i> et <i>Ankylostoma</i>)			4 %	
	Trichostrongylids (dont sûrement <i>Trichostrongylus</i> et <i>Nematodirus</i>)			2 %	
Enoplida	<i>Trichuris</i> sp			<i>Caecum</i>	8,9 %
	<i>Capillaria</i> sp				1 %
Oxyurida	<i>Enterobius</i> sp				1 %
	<i>Lemuricola microcebi</i>			Gros intestin et <i>caecum</i>	15,8 %
	Autres oxyures (dont sûrement <i>Syphacio</i>)				
	Autres nématodes (dont sûrement <i>Subulura</i> sp et <i>Physaloptera</i> sp)				59,4 %
Spirurida	<i>Spirura diplocyphos</i> , <i>Rectularia lemuris</i> et <i>Dipetalonema petteri</i>				
	<i>Filarioïdes</i> spp				
Cyclophyllidea	<i>Hymenolepis</i> spp	Cestode	Intestin grêle	33,7 %	
	Autres			5 %	
	Trematodes (dont sûrement <i>Zonorchis microcebi</i>)		Canaux hépatiques	2 %	
	Ancanthocephala				
Coccidia	<i>Eimeria</i>			68,3 %	

Perret, (1980) précise que les parasites ne tuent pas directement l'animal mais l'affaiblissent. Elle a tout de même répertorié un cas de mort par filariose aiguë.

Au sein de l'espèce, les mâles sont plus touchés par les parasites digestifs que les femelles. Ceci est certainement dû au fait qu'ils ont un plus grand territoire que ces dernières et qu'ils ont également une activité plus importante (Raharivololona *et al.*, 2008).

1.5.1.2 Contamination par des parasites intestinaux

Les modes de transmission ont été, de manière générale, peu étudiés. Cependant, on peut penser que les modes de contamination principaux sont le contact oro-fécal notamment lorsque le microcèbe fait sa toilette ou celle de ces congénères ou par l'alimentation. En effet, certains parasites comme *Subulura baeri* ont dans leur cycle un hôte intermédiaire arthropode qui lorsqu'il est mangé par *M. murinus*, le contamine à son tour (Irwin et Raharison, 2009). Ils peuvent être également transmis par l'intermédiaire d'autres espèces de mammifères comme les rats qui vont de territoires en territoires et permettent la dissémination des parasites (Raharivololona *et al.*, 2008).

1.5.1.3 Répartition sur l'île de Madagascar des principales espèces d'endoparasites

Selon une estimation faite par Barrett *et al.* (2013) grâce à des modèles géospatiaux, les helminthes seraient présents sur 20 % de la surface totale de l'île et 67 % de la surface des forêts. Leur étude a porté sur quelques espèces de parasites dont certaines ont été retrouvées chez *M. murinus* : *Lemuricola* spp, *Trichuris* spp et *Hymenolepis* spp. Ils ont évalué que *Lemuricola* spp était présent sur 24 % de la surface totale de l'île et 82 % de la surface des forêts et en particulier dans le sud-ouest et le nord de l'île. De même, *Trichuris* spp serait présent sur 22 % de la surface totale de l'île et 75 % de la surface des forêts et particulièrement dans le nord-est et l'ouest de l'île et que *Hymenolepis* spp était présent sur 12 % de la surface totale de l'île et 40 % de la surface des forêts en particuliers dans le nord, le sud et le sud-ouest, ce qui en fait le genre dont la distribution géographique est la plus réduite.

La prévalence des infestations parasitaires est supérieure dans les forêts dont la surface est réduite et elle a également tendance à être plus élevée dans les forêts dégradées c'est-à-dire les forêts dont l'écosystème est modifié par des changements environnementaux ou par son exploitation par l'Homme. L'activité humaine aurait donc pour impact d'augmenter les infestations parasitaires chez *M. murinus*. (Raharivololona et Ganzhorn, 2009).

1.5.1.4 Influence des conditions du milieu sur la prévalence des parasites digestifs

Le cycle de certains parasites est modifié par la saison. Par exemple, 70,6 % des microcèbes capturés sont porteurs de *Suburula* sp pendant la saison chaude alors qu'ils ne sont que 23,5 % pendant la saison froide. Globalement, le taux d'infestations par les nématodes est de 76,5 % durant la saison chaude et de 41,2 % durant la saison froide. Il y a également plus d'excrétion d'œufs durant cette période. Certaines espèces comme *Lemuricola* sp ou une espèce indéterminée

d'*Hymenolepis* ne sont pas présentes durant la saison froide. Les cestodes et les protozoaires ne sont pas influencés par les différences de température et les variations de la pluviométrie n'ont d'impact sur aucune espèce. Une explication possible pour la baisse de prévalence des parasites durant la saison froide est le fait que leur métabolisme est ralenti tout comme celui des microcèbes qui entrent en torpeur durant cette saison. Ainsi, les parasites ne se reproduisent presque plus ce qui réduit le nombre d'œufs excrétés. De même, lorsque les températures augmentent, les insectes vecteurs de parasites comme *Lemuricola* sp ou *Suburula* sp se multiplient plus vite et contaminent donc plus de microcèbes, expliquant l'augmentation de prévalence pour ces parasites transmis par des vecteurs (Raharivololona, 2010).

La prévalence des parasites change d'une année sur l'autre. Cela a été montré pour certains nématodes à cycle direct mais également indirect. Ceci peut être dû à des modifications de la prévalence des hôtes intermédiaires, qui dépend elle-même de facteurs climatiques, ou à la réceptivité des microcèbes qui change selon leur état général et qui peut également être modifiée par des facteurs environnementaux comme l'abondance de ressources alimentaires (Radespiel *et al.*, 2015).

1.5.1.5 Évolution prédictive de la répartition de certaines espèces de parasites digestifs

Des simulations ont montré que dans les années à venir, le climat de l'île de Madagascar allait changer. En effet, les températures vont augmenter sur l'ensemble du territoire ainsi que les précipitations qui seront accrues sur toute de l'île à l'exception du sud, ce qui rendra cette région encore plus aride qu'elle ne l'est aujourd'hui. Grâce à des modèles géospatiaux, des estimations de l'évolution de leur répartition ont été réalisées pour quelques espèces d'endoparasites en tenant compte de ces changements climatiques. Elles révèlent qu'en 2080, les genres *Lemuricola*, *Trichuris* et *Hymenolepis* devraient voir leur territoire augmenter respectivement de 16 %, 19 % et 60 %. Certains paramètres comme l'augmentation du nombre de vecteurs pour les parasites dont le cycle est indirect ainsi qu'une meilleure conservation des œufs grâce à un milieu plus humide favorisant donc leur conservation devraient permettre cette colonisation de nouveaux territoires par les parasites. La réponse des parasites ne sera cependant pas uniforme face au changement climatique. Par exemple, le genre *Enterobius* devrait voir sa population baisser en raison de sa préférence pour les températures plus faibles (Barrett *et al.*, 2013).

1.5.1.6 Adaptation du système immunitaire de *M. murinus* pour lutter contre les infestations parasitaires

La prévalence du parasitisme est très importante chez *M. murinus* et va sûrement augmenter. Il est donc important que les microcèbes se défendent face à cette pression parasitaire. Cela passe notamment par l'adaptation du système immunitaire. En effet, certains allèles du CMH codant des molécules présentant les antigènes aux lymphocytes T, sont retrouvés plus fréquemment dans des régions où le nombre d'espèces d'endoparasites ainsi que le nombre global de parasites sont particulièrement importants alors que des allèles différents sont présents dans les zones où la prévalence est plus faible –les deux types de zones possédant le même climat. Les individus ne sont donc pas protégés de la même façon selon l'allèle de leur CMH. Dans ces régions, les allèles

bénéfiques subissent une sélection génétique positive. On note que seuls quelques acides aminés diffèrent entre les protéines que codent ces différents allèles. Le degré de protection est donc très variable alors que les protéines du CMH diffèrent très peu entre elles. En effet, chez *M. murinus* et *Cheirogaleus medius*, les CMH spécifiques des antigènes des ascaris diffèrent des autres CMH de l'espèce donnée en particulier par un acide aminé situé sur le site de présentation de l'antigène. Cette séquence est d'ailleurs très similaire chez ces deux espèces de Cheirogaleidae ce qui montre une forte spécificité des CMH bénéfiques qui est même interspécifique. Ce phénomène est également retrouvé au sein du genre *Microcebus*. En effet, *M. murnis* et *M. griseorufus* partagent les mêmes allèles codant les protéines du CMH. Les mutations ainsi que le brassage génétique sont donc deux phénomènes importants pour conserver une diversité génétique nécessaire à la protection contre les parasites dont un des principaux moyens de défense est la modification des séquences de leurs molécules antigéniques ce qui les empêche d'être reconnues notamment par le CMH. Le fait d'être homozygote pour le CMH ne semble pas être un facteur délétère dans la protection contre les endoparasites. La version du gène possédée serait donc plus importante que le fait de posséder des versions différentes (Schad *et al.*, 2005; Schwensow *et al.*, 2010; Sommer *et al.*, 2014).

1.5.1.7 Spécificités des animaux de zoos

Lorsqu'il est élevé en captivité, *M. murinus* est susceptible d'être contaminé par des parasites autres que ceux dont il est un hôte naturel. Par exemple dans les parcs zoologiques de Berlin et Moscou, des microcèbes ont été infestés par une espèce de nématode qu'ils ne rencontrent pas dans la nature *Oxyspirura conjonctivalis*, qui se trouve dans le globe oculaire et peut y causer des lésions irréversibles. Il a été montré que ce parasite était transmis par des cafards (*Nauphoete cinerea*), présents en grand nombre dans les cages des animaux de zoos. Le porteur initial était un primate provenant du Vietnam, *Nycticebus pigmaeus*, qui a été logé dans le même bâtiment et qui en transmettant le parasite à des cafards –hôtes intermédiaires de son cycle- a permis la contamination d'autres primates insectivores après leur ingestion (Ivanova *et al.*, 2007).

1.5.2 Les ectoparasites

À notre connaissance, il n'existe pas de publications concernant les ectoparasites de *M. murinus*. Cependant, Durden *et al.*, (2010) ont montré que *M. rufus* était l'hôte de plusieurs espèces de tiques et de poux. Par analogie, on peut donc penser que *M. murinus* peut également être infesté par des tiques et des poux.

1.6 Pathologie tumorale

1.6.1 Généralités

Remick *et al.*, (2009) ont répertoriés 133 tumeurs de prosimiens hébergés au Duke Lemur Center aux États-Unis d'Amérique et ont fait la synthèse des tumeurs précédemment rapportées dans la littérature. Parmi ces 133 tumeurs, 24 provenaient de *M. murinus* dont un microcèbe qui

avait deux tumeurs. La moyenne d'âge des animaux était de 9,5 ans et 16 d'entre eux étaient des femelles. Les animaux atteints sont donc des animaux âgés, le plus jeune d'entre eux avait cinq ans. Les femelles semblent être plus atteintes que les mâles ce qui correspond à la conclusion faite par Perret (1980) puis par Mermet (2003) qui a constaté que les femelles *M. murinus* étaient trois fois plus atteintes par des tumeurs que les mâles. Elle a également constaté qu'un tiers des microcèbes élevés en captivité meurent de tumeurs contre 3 % des prosimiens, ce qui en fait une dominante pathologique dans cette espèce lorsqu'elle est élevée en captivité. Cette donnée avait déjà été montrée par Perret (1980) qui avait rapporté que plus d'un quart des microcèbes qu'elle a étudié étaient atteints de tumeur.

1.6.2 Synthèse des tumeurs retrouvées chez *Microcebus murinus*

Ce chapitre est tiré principalement de l'étude réalisée par Remick *et al.*, (2009) qui a bien décrit les tumeurs des microcèbes. Dans son étude, deux types de tumeurs prédominaient largement tandis que d'autres tumeurs diverses ont été trouvées chez un ou deux individus seulement pour chacune.

La tumeur retrouvée le plus souvent est le lymphome : elle représente 40 % de l'ensemble des tumeurs des microcèbes de l'étude. Les animaux touchés ont de 6 à 15 ans et la moyenne d'âge est de 9 ans. Les organes touchés sont très nombreux : la rate, le foie, les reins, les poumons, le cœur, le péricarde, les glandes surrénales, l'intestin grêle et le gros intestin, le mésentère, le pancréas, différents nœuds lymphatiques, les ovaires, l'utérus, les trompes de Fallope et le cerveau. La rate et le foie sont les organes le plus touchés (8/9), suivis des poumons (6/9) et des reins (4/9). L'article ne rapporte ni le type de cellules touchées ni le grade des lymphomes.

L'autre processus tumoral le plus souvent observé est la leucémie, seule ou concomitante à des lymphomes (3/8) ou encore à un sarcome histiocytaire (1/8). Les leucémies étaient toutes lymphoïdes. Les organes touchés le plus fréquemment étaient semblables à ceux touchés par les lymphomes avec en plus la moelle osseuse et dans un cas, une atteinte thyroïdienne.

Chez un mâle microcèbe de 11 ans, un carcinome des cellules C des glandes thyroïdes a été diagnostiqué. Les deux lobes de la glande étaient touchés.

Chez une femelle de 10 ans, un autre type de tumeur à cellules rondes a été trouvé : un mastocytome. Il touchait le foie, l'estomac, la rate, l'œsophage mais aussi, la trachée et la région pharyngée.

Un microcèbe mâle de 12 ans présentait à la fois un carcinome rénal et un mélanome cutané.

Une femelle de 10 ans avait un adénocarcinome des glandes surrénales qui avait métastasé aux reins et aux ovaires.

Une femelle de 15 ans présentait un adénocarcinome utérin non métastasé. En revanche, un cas d'adénocarcinome utérin et ovarien ayant envahi la vessie et en particulier la zone du trigone vésical, ce qui a provoqué une obstruction urinaire fait partie des cas de tumeurs déjà rapportées dans la littérature. Perret, (1980) précise que l'adénome papillaire utérin est une dominante tumorale chez les individus captifs et qu'elle touche plus d'un quart des individus captifs de l'animalerie du CNRS. C'est cette pathologie qui a fait que dans son étude, la prévalence des tumeurs est nettement plus élevée chez les femelles que chez les mâles. La plupart du temps, seul l'endomètre des deux cornes utérines est touché ce qui provoque une distension globale de l'utérus.

Cette altération de structure induit une diminution de la sécrétion d'hormone lutéolytique qui provoque la formation de corps jaunes persistants. Certains animaux présentaient un adénocarcinome papillaire avec dans ce cas, un envahissement du myomètre. Chez deux animaux, la tumeur a métastasé dans le foie, les poumons et les reins. On a alors formation d'adhérences entre les organes et une prolifération importante du tissu tumoral ainsi que l'apparition d'abcès.

Les ovaires peuvent également développer des tumeurs comme des adénomes papillaires, des théquomes ou des tumeurs des cellules de la *granulosa*. Ces tumeurs sont localisées et aucune métastase n'a été relevée. Cependant, une femelle a présenté un adénocarcinome papillaire métastasé aux poumons, au foie ainsi qu'aux reins (Perret, 1980).

Le microcèbe le plus jeune était une femelle de cinq ans qui présentait un fibrosarcome de la queue. Un autre cas de fibrosarcome a été répertorié dans la littérature chez une femelle dont l'âge n'a pas été précisé. La région scapulaire était touchée avec une atteinte musculaire et osseuse.

Un mâle de huit ans avait un adénocarcinome du duodénum.

Une femelle de 13 ans avait un carcinome bronchique.

Une femelle de neuf ans avait un sarcome peu différencié touchant le cerveau.

Un phéochromocytome a été rapporté chez un mâle captif (Perret, 1980).

1.6.3 Précisions sur les tumeurs hépatiques

Au cours d'une étude réalisée par Zadrozny *et al.*, (2010) portant sur les tumeurs hépatiques, un rapport rétrospectif sur 145 autopsies de prosimiens a été réalisé. L'une de ces autopsies a porté sur une femelle *M. murinus* de 14 ans et a montré la présence d'un adénome hépatique. Les adénomes hépatiques ont été décrits comme des masses rondes extensives caractérisées par une frontière bien marquée entre le tissu sain et le tissu tumoral. Les analyses histologiques réalisées sur ces tumeurs ont montré des aires de dégénérescence kystique contenant du sang et parfois des protéines ainsi que des vaisseaux portes anormaux avec des artères et des veines individualisées. Les hépatocytes restaient bien différenciés et formaient des travées régulières.

Certaines tumeurs hépatiques peuvent apparaître à la suite d'une contamination virale, par un *Hepadnavirus* notamment ou en association avec une forte concentration en métal dans l'organisme (fer, molybdène, zinc, sélénium, manganèse, cuivre ou encore plomb). Des analyses ont été menées permettant de mettre en évidence un de ces éléments et ainsi trouver une origine à cette tumeur mais elles ont toutes été négatives pour le microcèbe étudié. L'étiologie de l'adénome hépatique présenté reste donc inconnue.

D'autres tumeurs hépatiques ont également été retrouvées chez des *M. murinus*, sans qu'on en sache plus sur leur signalement, à savoir deux lymphomes et un syndrome myéloprolifératif. Le foie est également un lieu de métastases comme par exemple de tumeurs pancréatiques retrouvées chez quatre microcèbes (Mermet, 2003). Un hépatocarcinome ayant métastasé a également été rapporté sur un *M. murinus*, aucun renseignement supplémentaire n'étant disponible (Remick *et al.*, 2009).

1.6.4 Cas détaillé d'un ostéosarcome

En 2011, Liptovszky *et al.* publient le premier cas d'ostéosarcome chez *M. murinus*, lequel fut le premier cas décrit chez un prosimien.

Une femelle *Microcebus murinus* de neuf ans élevée en zoo a été présentée pour dysorexie et léger gonflement de la mandibule depuis quelques jours. L'examen clinique a révélé une cachexie légère ainsi qu'un gonflement de la branche droite de la mandibule de consistance osseuse et de 0,5 cm de diamètre. À la radiographie, la masse semblait constituée de tissus mous mais était reliée à la mandibule qui présentait une ostéolyse discrète. Les hypothèses diagnostiques sont à ce stade un ostéosarcome ou un fibrosarcome produisant de l'os.

Quatre mois plus tard, les symptômes se sont aggravés : l'animal est en état de cachexie motivant son euthanasie. La masse avait doublé de volume et il y avait des ulcérations en regard dans la bouche du microcèbe. Les analyses de sang réalisées avant l'euthanasie ont montré notamment une hypercalcémie. L'autopsie n'a pas mis en évidence d'autre lésion macroscopique majeure.

L'analyse histologique des organes et de la masse a été réalisée. La masse s'est donc révélé être une tumeur d'origine mésenchymateuse, bien localisée et encapsulée dans du tissu conjonctif incluant le derme et le tissu sous-cutané. Les cellules tumorales étaient pléomorphes, possédaient de gros nucléoles, un cytoplasme vacuolaire et éosinophile et leur noyaux étaient ovoïdes ou polygonaux ; elles produisaient également une matrice extra-cellulaire minéralisée atypique. Leur nature correspondait donc à des ostéoblastes. Il a été ainsi établi que la tumeur analysée était un ostéosarcome.

1.7 Pathologie cardiaque

Un tiers des animaux autopsiés lors de l'étude de Perret, (1980) avaient des lésions cardiaques. La plus fréquente était une nécrose du myocarde. Lors de l'analyse histologique, on s'aperçoit que ce sont surtout les cellules musculaires myocardiques des ventricules qui dégénèrent : leur striation disparaît, leur cytoplasme a un contenu acidophile et leur noyau devient pycnotique. Il s'agit d'une dégénérescence hyaline. Certains animaux présentaient une cardiomégalie ou de l'épanchement péricardique.

L'origine évoquée la plus probable pouvant expliquer ces lésions est une hypertension induite par des modifications hormonales comme une augmentation de la sécrétion en catécholamines ou en rénine possiblement associées à un déséquilibre alimentaire en faveur des glucides et au détriment des protéines.

1.8 Pathologie pulmonaire

Les pneumonies interstitielles se matérialisant par une hépatisation du parenchyme pulmonaire touchaient plus de 70 % des microcèbes étudiés par Perret, (1980). Cette pathologie serait de type chronique et causée par une immunodépression –elle-même liée à une hypersécrétion

en glucocorticoïdes- favorisant la prolifération bactérienne. Les pneumonies sont, dans la plupart des cas, associées à d'autres maladies concomitantes.

1.9 Pathologie hépatique

1.9.1 Stéatose

Elle est présente chez 66,5 % des individus captifs étudiés par Perret, (1980) et peut être associée avec de la nécrose ou de la congestion hépatique. Chez les microcèbes, la surcharge lipidique est centrolobulaire et diffuse au sein d'une cellule. Elle est beaucoup plus présente au cours des jours courts que des jours longs. Les principales causes évoquées pour cette pathologie sont une surcharge alimentaire causant une obésité ou un déséquilibre nutritionnel avec une ration riche en glucides et pauvre en protéines et en vitamines en particulier B9 et B12 (Perret, 1980).

1.9.2 Congestion

Elle est présente chez environ 10 % des individus captifs étudiés par Perret (1980). Elle est reconnaissable par une dilatation des veines et des capillaires sinusoides hépatiques ainsi que par un écartement des travées hépatocytaires. L'origine pourrait être liée à des perturbations circulatoires notamment secondaires à de l'insuffisance cardiaque. (Perret, 1980)

1.10 Pathologie rénale

La principale cause de mortalité chez les microcèbes captifs étudiés par Perret (1980) est la néphrose dégénérative chronique bilatérale associée à une néphrite interstitielle secondaire qui touche 80 % des animaux. Elle peut, occasionnellement, s'accompagner de cylindres ou de dépôts lipidiques dans la lumière des tubes. L'atteinte est chronique et intervient précocement, l'individu le plus jeune ayant 4 ans. Le premier territoire touché est l'*interstitium* puis c'est au tour des tubules et enfin des glomérules d'être lésés. Les trois territoires évoluent de manière concomitante pour aboutir à une sclérose rénale et une dilatation des tubes engendrant la formation de kystes. L'évolution pour obtenir un rein sclérosé prend environ deux ans. Les signes cliniques sont tardifs et correspondent à une atteinte sévère du parenchyme rénal. Les manifestations cliniques sont une polyuro-polydipsie, de l'hématurie, un amaigrissement progressif associé à une dysorexie et un abattement. Une odeur d'urine est également présente. On peut de manière plus précoce diagnostiquer une défaillance rénale par une analyse d'urine mettant en évidence une protéinurie et de manière intermittente, une glycosurie.

Les animaux ayant passé du temps dans la nature sont moins touchés que les animaux nés en captivité et les animaux élevés en groupe dense présentent des lésions plus sévères que ceux élevés en couple. La raison de cette différence n'a pas été identifiée.

L'étiologie de cette maladie reste floue. Une augmentation de la sécrétion des glucocorticoïdes ayant pour effet, une rétention d'eau, une fuite de potassium, une augmentation

des catécholamines circulantes et une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone provoquerait une action délétère directe sur les reins ainsi qu'une hypertension qui aggraverait les lésions rénales.

1.11 Pathologie de la rate

1.11.1 Présence de mégacaryocytes

Ce phénomène courant chez les microcèbes captifs serait dû soit à une anémie, à une carence en vitamine B12 soit à un état de stress (Perret, 1980).

1.11.2 Congestion de la rate

Elle peut être soit agonique soit chronique. Dans ce dernier cas, elle peut être secondaire à une modification de la circulation sanguine causée par une perturbation de la circulation hépatique, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, en particulier si l'animal est touché par une pneumonie interstitielle (Perret, 1980).

1.12 Pathologie traumatique

Chez les *M. murinus* captifs de plus de cinq ans, la première cause de mortalité est la complications de blessures (Languille *et al.*, 2012). Perret (1980) a également constaté que la pathologie traumatique faisait partie des causes prépondérantes de décès chez les animaux captifs notamment lorsqu'ils sont changés de lot ou pendant la saison de reproduction, au cours de laquelle les bagarres entre mâles ou avec les femelles non réceptives sont courantes. Elle a cependant constaté que les blessures létales étaient rares, les zones touchées étant surtout la face et la queue, et que c'est plutôt l'affaiblissement qu'elles provoquent qui s'avère fatal, ainsi qu'une pathologie systémique concomitante comme une insuffisance rénale.

Après avoir étudié le mode de vie des microcèbes libres, intuitivement, on comprend que la pathologie traumatique doit être une dominante pathologique et causer de nombreux décès. En effet, les risques de chute d'arbres en tentant d'aller rejoindre leur nid ou d'échapper à des prédateurs semblent assez élevés. Cela doit causer des décès directs ou des dégâts osseux ou tissulaires rendant les animaux touchés très vulnérables aux attaques des prédateurs. Il n'y a cependant, à notre connaissance, aucune publication étayant cette hypothèse.

1.13 Pathologie néonatale

Il semblerait que les femelles *M. murinus* soient de bonnes mères. En effet, les microcèbes élevés en zoos atteignent l'âge adulte dans 98 % des cas contre 40 % pour les autres espèces de prosimiens élevées en zoos, chez qui, il y a 29 % de morts au cours de la première semaine de vie (Mermet, 2003). Des données opposées ont été publiées par Perret (1980) qui affirme que dans

l'animalerie de Brunoy, il est courant que les femelles ou d'autres congénères dévorent leurs petits ou les laissent tomber. De plus, lorsque les mères ont deux à trois petits, ces-derniers grossissent moins vite que les petits uniques. Les nouveau-nés étaient parfois rachitiques, présentaient des paralysies précoces ainsi que des anomalies osseuses pouvant être expliquées par des carences dans le lait maternel. Ce phénomène pourrait être plus présent en animalerie qu'en zoo à cause de la surpopulation subie par les animaux qui sont dans des cages.

Dans la nature, il faut ajouter la prédation qui doit réduire le pourcentage de microcèbes arrivant l'âge adulte.

1.14 Pathologie des organes endocrines

1.14.1 Pathologie thyroïdienne

L'activité thyroïdienne est influencée par la photopériode. En effet, elle augmente lors des changements de photopériode –augmentation ou diminution- mais est stable lorsque la photopériode est importante et atteint un niveau basal lorsque la photopériode est courte et que l'activité des animaux est réduite. Cependant, les microcèbes captifs présentent un hypothyroïdisme par rapport aux animaux venant d'être capturés. Ceci peut être dû à un déficit en vitamine B ou le stress qui diminuerait la sécrétion de TSH (Perret, 1980).

1.14.2 Pathologie surrénalienne

Les femelles microcèbes ont physiologiquement des surrénales de plus grande taille que les mâles. Il en est de même chez les microcèbes captifs par rapport à leurs conspécifiques sauvages. Tout comme pour la glande thyroïdienne, il existe une variation saisonnière de l'activité des glandes surrénaliennes. En effet, elles se développent lorsque la photopériode est longue alors qu'elles régressent lors des jours courts. De même, lorsque les femelles sont en *œstrus* ou chez les animaux morts spontanément, la taille de leurs surrénales est accrue. Les variations de taille de ces glandes ne sont pas globales mais concernent surtout la zone fasciculée et dans une moindre mesure, la médullosurrénale en particulier pour les animaux morts spontanément. Il a été établi que la taille de la glande est corrélée de manière positive avec son activité ce qui permet de dire que les microcèbes captifs sont victimes d'un hypercorticisme constant mais qui s'accroît en cas de maladie et qui est accompagné d'une hyperactivité des médullosurrénales. Ce phénomène serait très certainement lié au stress ressenti par les animaux vivant en captivité et qui provoque une augmentation de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse laquelle active les glandes surrénales. Les glucocorticoïdes ont des effets sur les reins et le cœur notamment *via* leur effet hypertenseur mais provoquent également une insulino-résistance des tissus *via* leur rôle hyperglycémiant (Perret, 1980).

Chez les animaux vivant en liberté, le taux de glucocorticoïdes est plus élevé durant la saison sèche où les ressources alimentaires sont moins importantes que durant la saison humide. De plus, ce phénomène est plus marqué chez les animaux âgés et en particulier chez les femelles que chez les jeunes. Les conditions environnementales durant la saison sèche engendrent donc plus de stress chez ces animaux. Cette augmentation des glucocorticoïdes peut être due soit à une

augmentation du taux basal circulant ou à une altération du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (Hämäläinen *et al.*, 2015b).

Un animal élevé en captivité est mort d'une amyloïdose accompagnée d'une nécrose surrénalienne dont l'origine n'a pas été déterminée (Perret, 1980).

1.15 Pathologie de la reproduction

1.15.1 Chez le mâle

Les animaux morts d'une maladie les ayant affaiblis progressivement ont des tubes séminifères réduits, l'activité de leurs cellules de Leydig est également diminuée. Les animaux vivant en groupe et étant dominés présentent des lésions plus marquées que les autres. Ceci pourrait s'expliquer par une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropes, elle-même induite par l'épuisement de l'organisme par une maladie concomitante accompagnée d'une hypersécrétion de glucocorticoïdes (Perret, 1980).

1.15.2 Chez la femelle

1.15.2.1 La pathologie ovarienne

Une atrésie folliculaire accompagnée d'un faible taux de croissance folliculaire et de kystes ovariens permettent de penser que les microcèbes femelles sont également victimes d'une diminution de la sécrétion des hormones gonadotropes. Cela pourrait être la conséquence d'une hypothyroïdie mais également d'une augmentation de la sécrétion d'ACTH due à un stress qui engendrerait une diminution de sécrétion et de sensibilité aux hormones gonadotropes (Perret, 1980).

1.15.2.2 La pathologie utérine

Hormis, les adénomes utérins qui représentent la dominante pathologique utérine de *M. murinus*, d'autres lésions plus anecdotiques ont été rapportées à savoir des rétentions utérines, des collections de mucus près du col utérin ou des modifications localisées de l'aspect de l'utérus (Perret, 1980).

1.16 Pathologie digestive

1.16.1 Les glossites

Deux cas sont rapportés de glossite dégénérative se traduisant par une nécrose de la langue qui prenait un aspect de fil desséché sur sa moitié distale. La seule étiologie connue pour ce type de

lésion est une hypovitaminose B chez l'Homme, la présence d'un traumatisme ayant causé une morsure de la langue n'étant pas rapporté (Perret, 1980).

1.16.2 Les ulcères gastriques

Dans l'étude de Perret (1980) portant sur les microcèbes de l'animalerie du CNRS, 20 % des animaux ont des ulcères gastriques macroscopiquement visibles. Ils se matérialisent par des tâches sombres correspondant à des hémorragies de la muqueuse gastrique. Leur cause principale serait le stress et ces lésions seraient surtout présentes en phase terminale de la vie (Perret, 1980).

1.16.3 Diarrhée d'origine virale

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude traitant de ce sujet chez *M. murinus*. Cependant, une étude réalisée par Zohdy *et al.*, (2015) a montré que *M. rufus* pouvait être atteint par des adénovirus, des norovirus ou des entérovirus. Par analogie, on peut penser que *M. murinus* peut être également atteint par ce type de virus qui a été retrouvé chez de nombreuses espèces dont l'Homme.

1.16.4 Autres lésions

D'autres lésions présentes en nombre moins important ont été rapportées : des hémorragies intestinales, des dilatations de la vésicule biliaire, des distensions caecales par du mucus probablement d'origine parasitaire et un *prolapsus* anal (Perret, 1980).

Certaines affections pathologiques des microcèbes ont été étudiées de manière approfondie car elles ont un intérêt pour la recherche en humaine ou pour la protection de l'espèce. La pathologie des microcèbes libres et captifs n'est pas la même. En effet, les maladies liées au vieillissement sont retrouvées plutôt chez les microcèbes captifs car la durée de vie est plus courte dans la nature en raison de la prédation et des risques de blessures. De nombreuses études ont montré que les microcèbes présentent des altérations cérébrales notamment dues à des dépôts d'amyloïde β qui peuvent s'apparenter à la maladie d'Alzheimer de l'Homme. Les microcèbes captifs sont également très sujets aux tumeurs et notamment aux lymphomes et aux leucémies qui touchent des animaux âgés. Les autres affections retrouvées le plus souvent chez des microcèbes captifs et âgés sont les pneumonies interstitielles, la stéatose, la néphrose dégénérative et la cataracte. La pathologie traumatique est la plus grande cause de mortalité chez les animaux captifs et même s'il n'y a, à notre connaissance, pas de publication à ce sujet, on peut supposer que c'est également une dominante pathologique chez les animaux libres. Les microcèbes vivant dans la nature sont également très souvent porteurs de parasites digestifs dont il existe de nombreuses espèces. La prévalence de cette affection devrait par ailleurs augmenter dans les années à venir à cause du réchauffement climatique.

II. Étude de la pathologie des *Microcebus murinus* du CNRS

Le but de ce travail expérimental est de répertorier les différentes lésions observées chez les microcèbes au moment de leur mort et d'identifier les causes de mortalité.

2.1 Matériel et méthodes

2.1.1 Provenance et élevage des animaux

L'effectif de notre étude compte 33 *M. murinus* ayant participé à une étude consistant à évaluer l'effet de différents régimes alimentaires sur la longévité morts de manière spontanée ou euthanasiés pour un souci de bien-traitance animale lorsque leur état de santé était trop dégradé. Tous les individus étaient des mâles vivant en cage et isolés de leurs congénères.

2.1.2 Prélèvement

Les animaux ont été autopsiés, les lésions macroscopiques ont été décrites puis les différents organes (le foie, les reins, les poumons, le cœur, la rate, l'estomac, l'intestin grêle et le pancréas) prélevés et fixés dans du paraformaldéhyde 4 % pendant environ 48 heures puis conservés dans du PBS (Phosphate Buffered Saline) à 4 °C. Lorsqu'un organe autre que ceux précédemment cités avait un aspect macroscopique anormal ou encore si une masse était présente, ils étaient également prélevés. Les encéphales et les yeux –sauf exception- n'ont pas été analysés car ils ont été prélevés pour d'autres études.

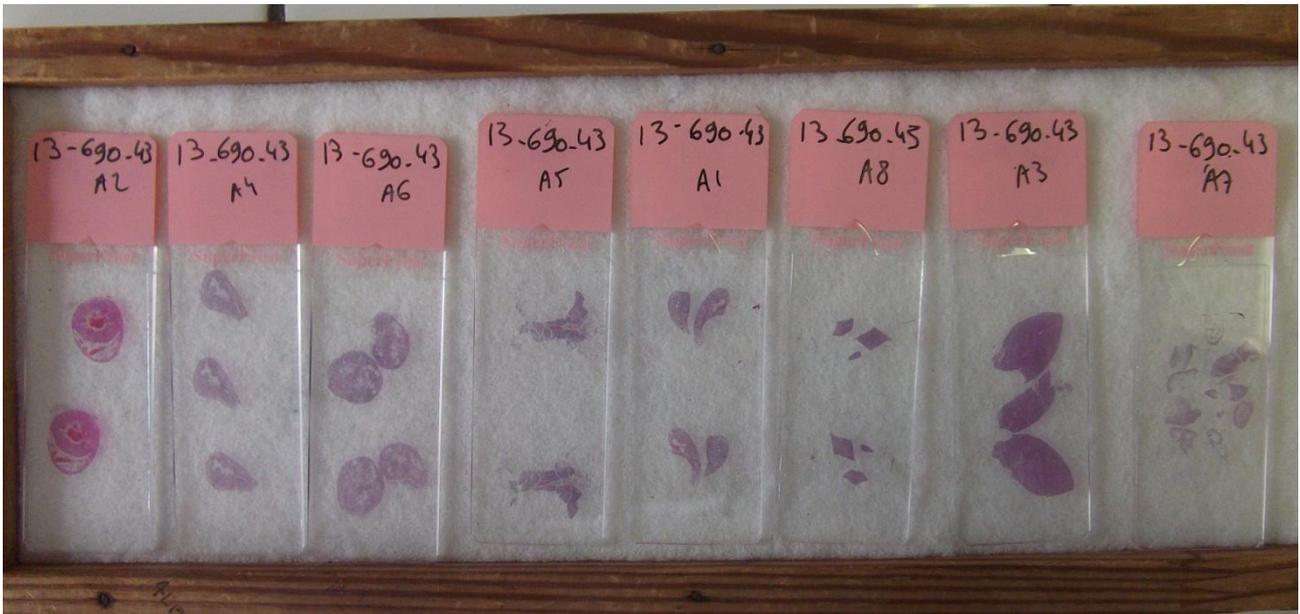
2.1.3 Réalisation des lames histologiques

Des lames histologiques ont ensuite été réalisées de la façon suivante :

- recoupe des prélèvements fixés par le formol en pièces de 3 à 4 mm d'épaisseur,
- déshydratation afin d'éliminer le formol contenu dans les échantillons par des bains contenant des solutions d'alcool à degré croissant (100 ° pour le dernier bain) puis du toluène,
- inclusion en paraffine,
- recoupe à l'aide d'un microtome en coupes de 4 µm d'épaisseur,
- étalement sur bain-marie,
- déparaffinage et réhydratation par passage dans des bains de toluène puis d'alcool de degré décroissant (70 ° pour le dernier bain) puis dans de l'eau distillée,
- coloration à l'Hémalun-Éosine-Safran (HES) par un automate puis séchage,
- application et collage d'une lamelle sur l'échantillon.

Les lames obtenues sont classées comme le montre la **Figure 11** puis ont été interprétées par le Dr Nathalie Cordonnier, enseignante en anatomie pathologique à l'ENVA.

Figure 11 : Lames histologiques des différents organes d'un microcèbe (*Ressource personnelle*) (A1 : Poumons, A2 : Cœur, A3 : Foie, A4 : Estomac, A5 : Pancréas, A6 : Reins, A7 : Intestins, A8 : Rate)



2.2 Résultats

2.2.1 Généralités

Les microcèbes étudiés étaient tous des mâles qui sont morts entre l'âge de 3 et 11 ans. La médiane de survie est de six ans.

Parmi les 33 animaux, environ la moitié a été euthanasiée pour cause de maladie et l'autre moitié des animaux a été retrouvée morte. Selon le temps écoulé entre le moment de la mort et l'autopsie, certains organes étaient autolysés. L'analyse histologique n'a donc pas pu être conclusive pour ces prélèvements. Ils n'ont donc pas été pris en compte dans les calculs de pourcentages qui suivent et sont mentionnés dans l'**Annexe 1** sous le terme « autolysé ».

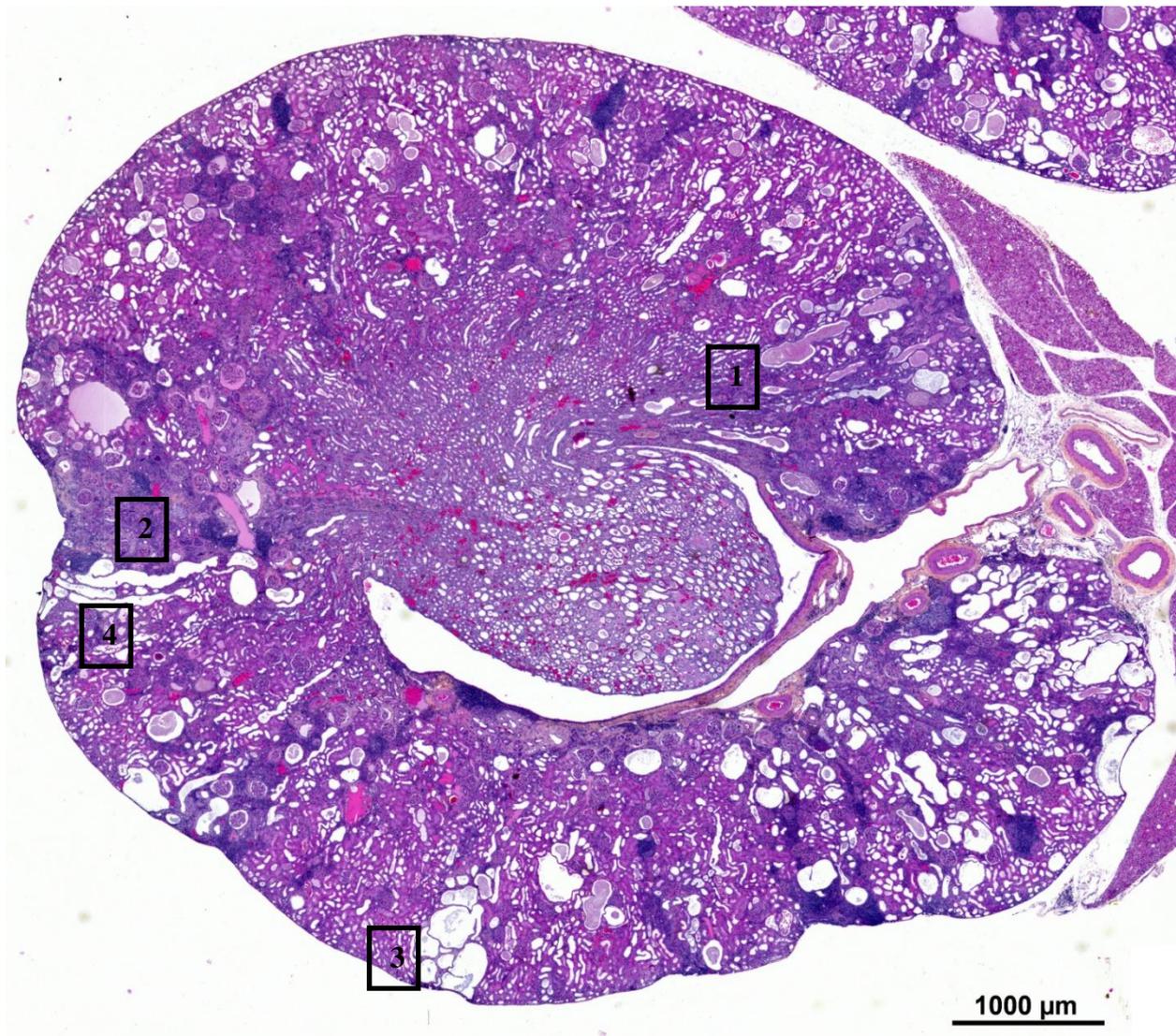
2.2.2 Pathologie rénale

Dix-neuf animaux souffraient d'IRC, l'âge moyen de leur décès est de 7,2 ans. Plus de 40 % des animaux étudiés sont morts d'insuffisance rénale. Lors de l'autopsie, la presque totalité des animaux touchés présentaient une asymétrie rénale avec soit un rein hypertrophié soit un rein atrophie ou alors une néphromégalie bilatérale. Leurs reins avaient généralement un aspect granuleux.

L'analyse histologique des reins a montré une néphrite interstitielle chronique bilatérale plus ou moins sévère sur tous les animaux touchés. L'animal le plus jeune sur lequel ont été mises en évidence des lésions débutantes avait trois ans. Sept animaux présentaient des kystes rénaux qui étaient dans un cas remplis de matériel éosinophile. Les reins de quelques animaux étaient fibrosés. La plupart des animaux avaient des cylindres protéiques dans les tubules rénaux qui provoquaient

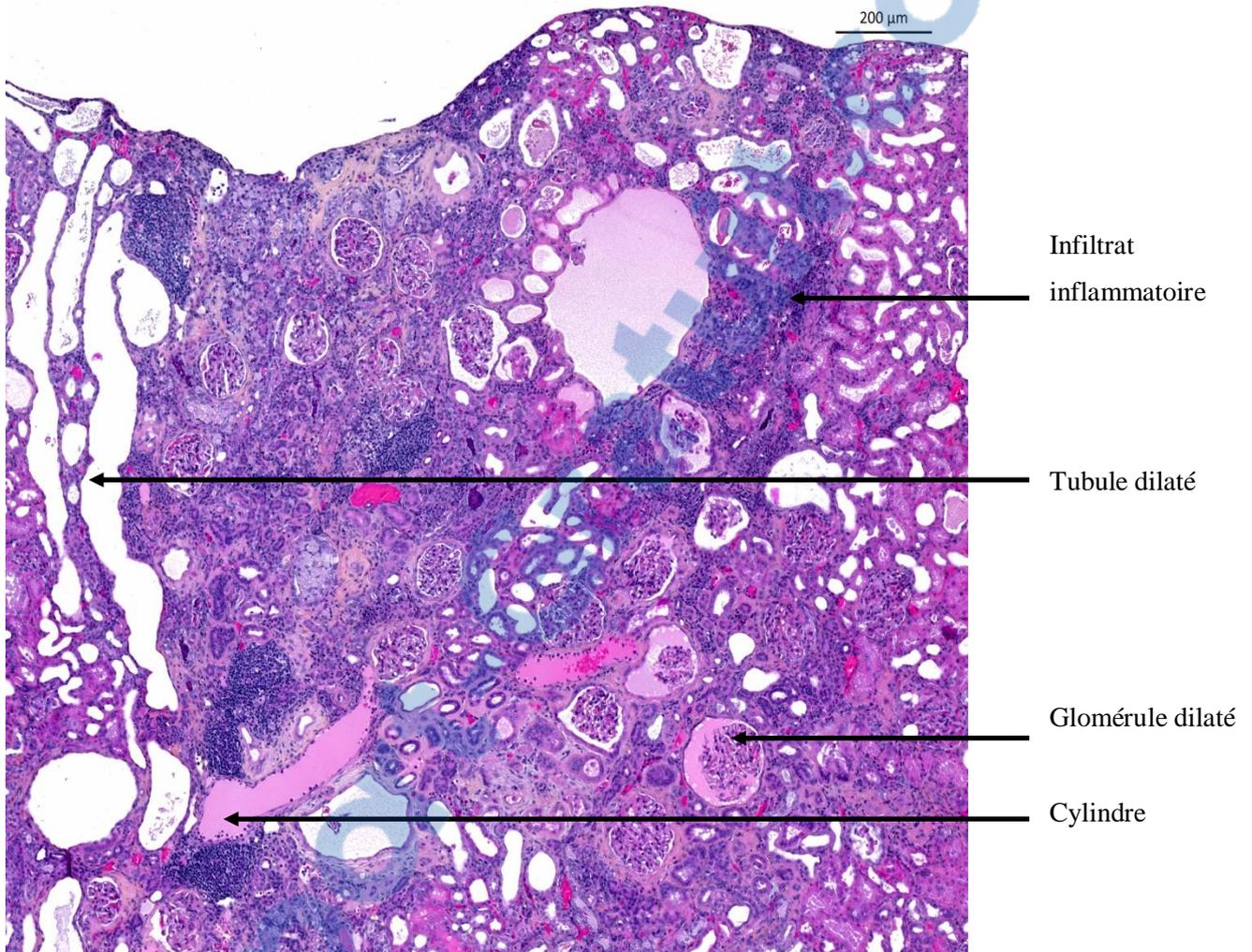
une dilatation des ces derniers. Ces différentes lésions sont montrées par les **Figures 12** et **13**. Chez un microcèbe, la néphrite interstitielle chronique était compliquée par un début de pyélite qui se matérialisait par un infiltrat discret de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium du bassinnet. Deux microcèbes présentaient des lésions de pyélonéphrites sévères avec des bactéries visibles chez l'un d'entre eux.

Figure 12 : Coupe histologique colorée au HES de rein de microcèbe atteint de néphrite interstitielle à faible grossissement, (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



- | | | | |
|----------|----------|----------|-----------------------|
| 1 | Cylindre | 2 | Cicatrice d'infarctus |
| 3 | Kystes | 4 | Tubule dilaté |

Figure 13 : Coupe histologique colorée au HES de rein de microcèbe atteint de néphrite interstitielle à fort grossissement, (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



Cinq animaux atteints d'IRC présentaient en parallèle une hématopoïèse extra-médullaire dans la rate. Ceci peut être dû à l'anémie provoquée par un déficit en érythropoïétine engendrée par l'insuffisance rénale, ce qui a pour conséquence une stimulation de la rate qui produit des hématies.

La *media* et l'*intima* des artérioles du myocarde d'un individu de cinq ans atteint d'IRC contenaient des calcifications pouvant être liées à une hyperparathyroïdie secondaire provoquée par l'insuffisance rénale.

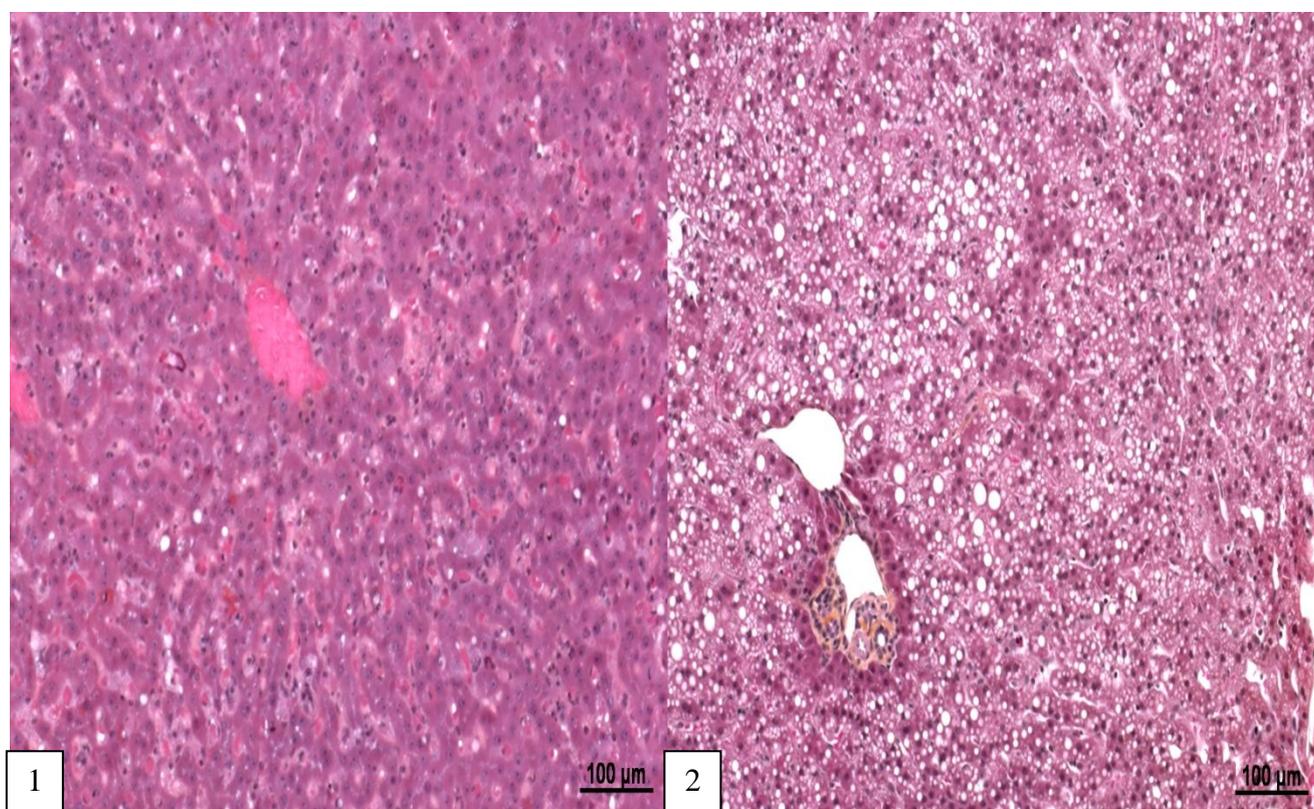
2.2.3 Pathologie hépatique

2.2.3.1 La stéatose hépatique

Vingt-et-un animaux allant de trois à dix ans étaient affectés par une stéatose hépatique plus ou moins sévère. Leur moyenne d'âge était de 5,9 ans. La stéatose était centrolobulaire dans la moitié des cas et panlobulaire pour l'autre moitié. La **Figure 14** permet de comparer l'aspect histologique d'un foie sain et d'un foie en surcharge lipidique. Les hépatocytes contiennent, dans ce cas, de nombreuses gouttelettes lipidiques.

Chez un animal, les cellules de Ito étaient touchées par cette surcharge lipidique. Cette lésion était parfois accompagnée d'une infiltration portale par des cellules lympho-plasmocytaires.

Figure 14 : Coupes histologiques colorées au HES de foie de microcèbe sain (1) et ayant une stéatose (2) , (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



2.2.3.2 L'hépatite

Six animaux de trois à dix ans présentaient un discret infiltrat interstitiel ou portal lympho-plasmocytaire et contenant des granulocytes neutrophiles et des éosinophiles chez deux d'entre d'eux correspondant à des hépatites interstitielles réactionnelles discrètes.

2.2.3 Pathologie tumorale

Onze animaux étaient touchés par des tumeurs. Leur âge moyen était de 7,3 ans. Dans un cas, la nature de la tumeur n'a pas pu être déterminée.

2.2.3.1 Tumeur gastrique

Un microcèbe de sept ans ayant été anorexique cinq jours puis euthanasié présentait un léiomyosarcome bien différencié de 2 cm partant de la musculature de l'estomac et infiltrant le pancréas, son tissu adipeux périphérique et le nœud lymphatique de la tête du pancréas avec présence d'un épanchement séro-hémorragique abondant. La masse aurait grossi rapidement. La rate de l'animal montrait par ailleurs des images d'hématopoïèse extra-médullaire avec des précurseurs de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles pouvant témoigner d'un phénomène infectieux secondaire à cette tumeur très envahissante.

2.2.3.2 Tumeur testiculaire

Un microcèbe de sept ans présentait une tumeur testiculaire infiltrante de type séminome avec une image suspecte d'embolisation veineuse ainsi que de nombreuses métastases pulmonaires.

2.2.3.3 Tumeur cutanée

Un microcèbe de 10 ans présentait une masse ombiliquée ainsi qu'une seconde masse plus petite. La masse de plus grande taille était ulcérée et nécrotique avec des emboles lymphatiques visibles. Les deux masses correspondaient à des carcinomes apocrines non différenciés.

2.2.3.4 Proliférations pancréatiques

- **Adénome pancréatique endocrine**

Un microcèbe de six ans présentait une masse abdominale qui s'est révélée être un adénome pancréatique endocrine associé à une hyperplasie sévère des îlots de Langerhans sur la partie de pancréas ayant un aspect macroscopique normal. L'estomac était par ailleurs entouré par de la péritonite fibrino-suppurée.

Un second microcèbe de trois ans cette fois, présentait lui aussi un adénome pancréatique endocrine.

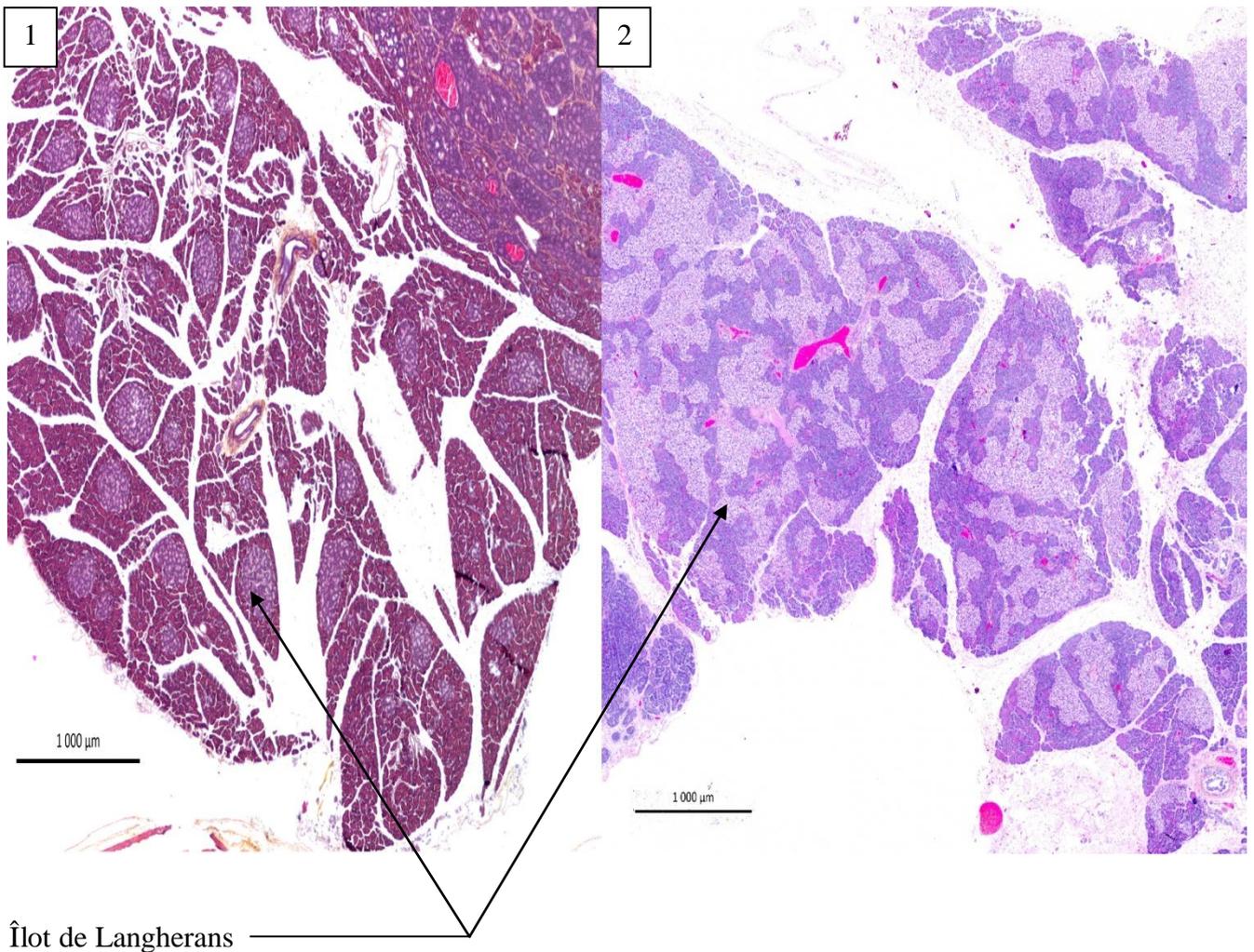
- **Hyperplasie pancréatique**

Sept animaux présentaient des lésions d'hyperplasie exocrine. La moyenne d'âge de ces animaux était de sept ans. Les animaux pouvaient présenter un ou deux nodules d'hyperplasie ou des lésions multiples. Majoritairement, ces sont les animaux les plus âgés (8 et 9,5 ans) qui

présentaient les lésions multiples alors que les lésions localisées ont été retrouvées chez des animaux âgés de moins de sept ans.

Sept animaux présentaient des lésions d'hyperplasie endocrine avec une hyperplasie des îlots de Langherans représentée par la **Figure 15**. On voit, sur cette figure, que la proportion de pancréas endocrine est bien plus importante chez ces animaux. Ces animaux avaient de cinq à dix ans et étaient âgés en moyenne de sept ans. Les lésions pouvaient être discrètes à sévères. La gravité des lésions ne semblaient pas reliées à l'âge.

Figure 15 : Coupes histologiques colorées au HES de pancréas de microcèbe sain (1) et ayant une hyperplasie endocrine (2) , (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



Certains animaux présentaient les deux types d'hyperplasie.

2.2.3.5 Tumeur hépatique

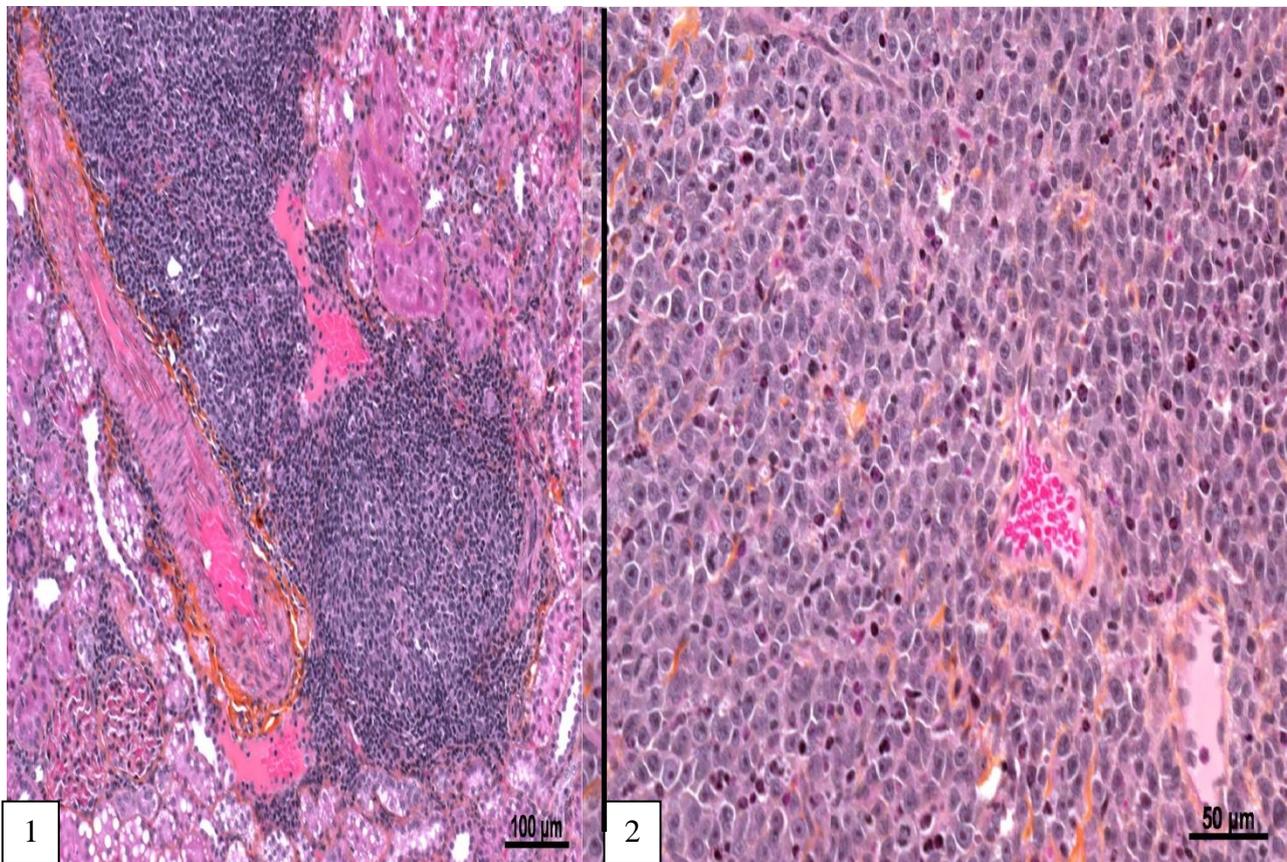
Il a été découvert lors de l'autopsie d'un microcèbe de sept ans une tumeur de 4 cm de diamètre envahissant les lobes hépatiques ainsi que la vésicule biliaire. L'analyse histologique a montré des foyers de nécrose hémorragique, des abcès hépatiques ainsi qu'une périhépatite fibreuse provoquant des adhérences entre le foie et les côtes. Le foie et le rein droit adhéraient également l'un à l'autre et le rein présentait une pyélonéphrite suppurée. La tumeur était indifférenciée.

Certainement secondairement à cette pathologie, l'individu était touché par une hémato-poïèse extra-médullaire avec de nombreux polynucléaires neutrophiles.

2.2.3.6 Lymphome

Un microcèbe de six ans présentait lui aussi une masse abdominale correspondant à un lymphome de haut grade probablement d'origine rénale s'étant étendu au mésentère, au médiastin, au pancréas et au nœud lymphatique de la tête du pancréas. La **Figure 16** représente l'envahissement du rein par des cellules lymphomateuses ayant des caractéristiques de malignité : anisocytose, noyaux de grande taille contenant de gros nucléoles ainsi que des figures de mitose. Un autre animal de dix ans présentait également un lymphome ayant envahi la rate, le foie, les reins et le tube digestif.

Figure 16 : Coupes histologiques colorées au HES de lymphome rénal chez un microcèbe (grossissement x 10 (1) et x 20 (2)) , (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



2.2.3.7 Tumeur rénale

Lors de l'autopsie d'un microcèbe de 11 ans, une tumeur rénale a été détectée. Cependant, en raison de l'autolyse avancée des organes, sa nature histologique n'a pas pu être déterminée.

2.2.3.8 Tumeur épithéliale indifférenciée

Un microcèbe de 10 ans présentait une tumeur épithéliale maligne englobant un rein et envahissant le foie et l'estomac. Il n'a pas été possible de définir l'organe de départ de cette tumeur. Sa rate présentait par ailleurs une hématopoïèse extra-médullaire marquée.

2.2.4 Pathologie cardio-vasculaire

2.2.4.1 L'insuffisance cardiaque

Un des microcèbes de six ans souffrant d'IRC présentait une hypertrophie concentrique bilatérale du cœur. Son insuffisance cardiaque semblait bilatérale et décompensée car il présentait un discret œdème pulmonaire ainsi qu'une stase sanguine dans le foie qui a été objectivée par une congestion de ses vaisseaux ainsi qu'une dilatation des capillaires sinusoides. De nombreux macrophages pigmentés ou vacuolisés pouvant aussi témoigner d'une stase chronique étaient présents dans ses poumons. La rate était également congestionnée.

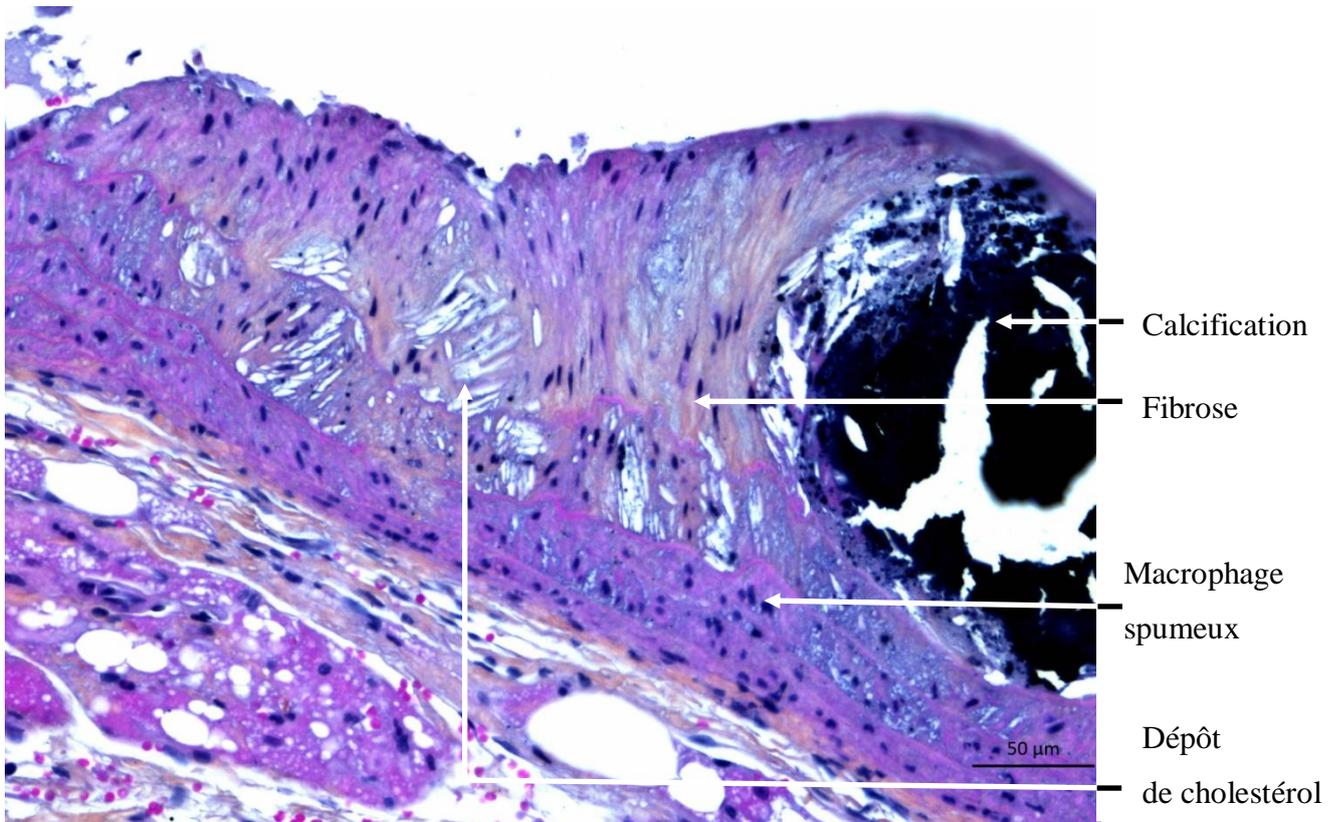
Un autre animal de cinq ans présentait également une cardiomégalie associée à de l'ascite en grande quantité.

Cinq autres microcèbes présentaient une cardiomégalie sans signe de décompensation mais associée à des altérations ponctuelles plus ou moins importantes du myocarde. Les lésions les moins importantes étaient un foyer contenant une discrète fibrose de l'*endomysium* musculaire cardiaque, un œdème discret du myocarde, de petits foyers de calcification des fibres du myocarde. Les lésions les plus importantes étaient une dégénérescence sous-endocardique autour de la cavité du ventricule gauche contenant de la fibrose, des foyers de nécrose de coagulation anciens pouvant correspondre à d'anciens *infarcti*.

2.2.4.2 L'athérosclérose

Quatre individus de sept à dix ans présentaient des dépôts de cholestérol et des foyers de calcification dans la paroi de leurs artères. Comme montré sur la **Figure 17**, chez le premier animal, les lésions étaient sévères sous l'endocarde et entourées d'une réaction granulomateuse et moins importantes sous l'épithélium du bassinnet de la papille rénale. En ce qui concerne les autres microcèbes touchés, ce sont les artères pancréatiques, rénales ou d'un nœud lymphatique de gros diamètre qui étaient touchées.

Figure 17 : Coupe histologique colorée au HES d'artère endocardique de microcèbe contenant des plaques d'athérosclérose, (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



2.2.4.3 Les hémorragies

Neuf animaux de tous âges présentaient des hémorragies pulmonaires plus ou moins sévères. Quatre d'entre elles étaient associées à des pneumonies interstitielles.

Chez un animal de quatre ans, l'hémorragie touchait à la fois les poumons et la vessie qui contenait du sang. Il y avait, en parallèle, des signes d'hématopoïèse extra-médullaire dans le foie et la rate.

Un hémopéricarde a été découvert sur un microcèbe de quatre ans mort naturellement pour lequel aucune origine n'a été mise en évidence.

2.2.5 Pathologie traumatique

Un microcèbe de trois ans a dû être euthanasié pour blessure de la patte et un autre du même âge pour auto-mutilation d'un membre postérieur. Ce dernier s'était mutilé jusqu'à l'os, il a alors été amputé du membre atteint mais il a ensuite rongé ses sutures et sa cuisse ce qui a motivé son euthanasie. Les deux animaux présentaient une hématopoïèse extra-médullaire dans la rate qui était très sévère chez l'individu s'étant mutilé et qui touchait également le foie chez ce dernier.

Un autre individu a également été retrouvé mort avec des blessures sur les membres postérieurs.

2.2.6 Pathologie parasitaire

La découverte de parasites de nature non déterminée dans le *cæcum* d'un microcèbe de trois ans a été faite au cours de son autopsie.

2.2.7 Pathologie digestive

2.2.7.1 *Infiltration inflammatoire de l'intestin grêle*

Vingt-sept animaux dont l'âge allait de trois à dix ans étaient touchés, en parallèle de la pathologie leur ayant été létale, par une entérite lympho-plasmocytaire et éosinophilique, le plus souvent diffuse ou touchant particulièrement le duodénum. Dans quasiment les deux tiers des cas, l'infiltration par les cellules inflammatoires restait discrète et touchait uniquement la *lamina propria*, elle était modérée chez les autres animaux. Ces lésions asymptomatiques sont donc probablement peu significatives et représentent un niveau d'infiltration inflammatoire de base dans les animaux de cette animalerie.

2.2.7.2 *Invagination intestinale*

Un microcèbe de huit ans et demi est mort après qu'une faiblesse et une anémie aient été constatées. Lors de l'autopsie, une invagination de l'iléon dans le *cæcum* a été découverte. La muqueuse et la sous muqueuse de l'iléon étaient nécrosées. L'animal présentait également une hématoïèse extra-médullaire de la rate pouvant être mise en relation avec l'anémie rapportée.

2.2.8 Pathologie pulmonaire

Cinq animaux de quatre à neuf ans étaient touchés par une pneumonie interstitielle plus ou moins importante. Celle-ci était associée soit à des hémorragies pulmonaires, à un infiltrat macrophagique ou encore à un léger œdème pulmonaire.

2.2.9 Pathologie oculaire

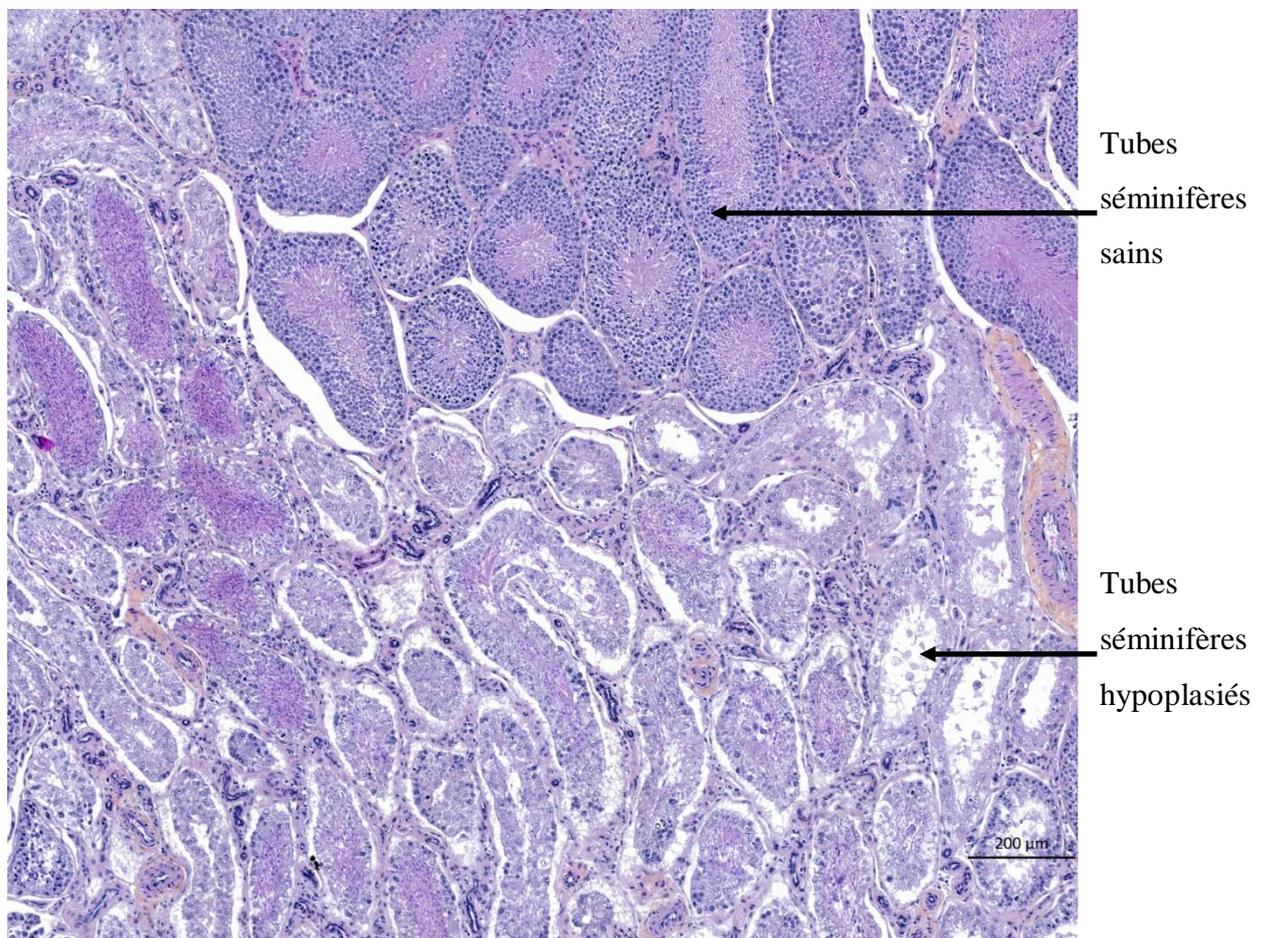
Un microcèbe de 11 ans présentait une cataracte bilatérale. Il est à noter que la prévalence est sans doute sous-estimée car les yeux des autres animaux n'ont pas été examinés par analyse histologique.

2.2.10 Pathologie de la reproduction

2.2.10.1 Hypoplasie spermatique

Un microcèbe de six ans et un autre de dix ans présentaient une hypoplasie de la lignée germinale. Un seul testicule qui était atrophié était touché chez l'individu de six ans alors que seuls certains tubes séminifères étaient touchés chez le second individu ; cependant chez ce dernier, les deux testicules étaient touchés. Cela se matérialise, comme montré sur la **Figure 18**, par une disparition des cellules germinales dans les tubes séminifères qui ne contiennent plus que des cellules de Sertoli.

Figure 18 : Coupe histologique colorée au HES de testicule de microcèbe, (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'ENVA)



2.2.10.2 Priapisme

Un microcèbe de six ans dont les testicules étaient asymétriques avec une atrophie de l'un des deux a été retrouvé en priapisme. L'extrémité de son pénis était nécrosée.

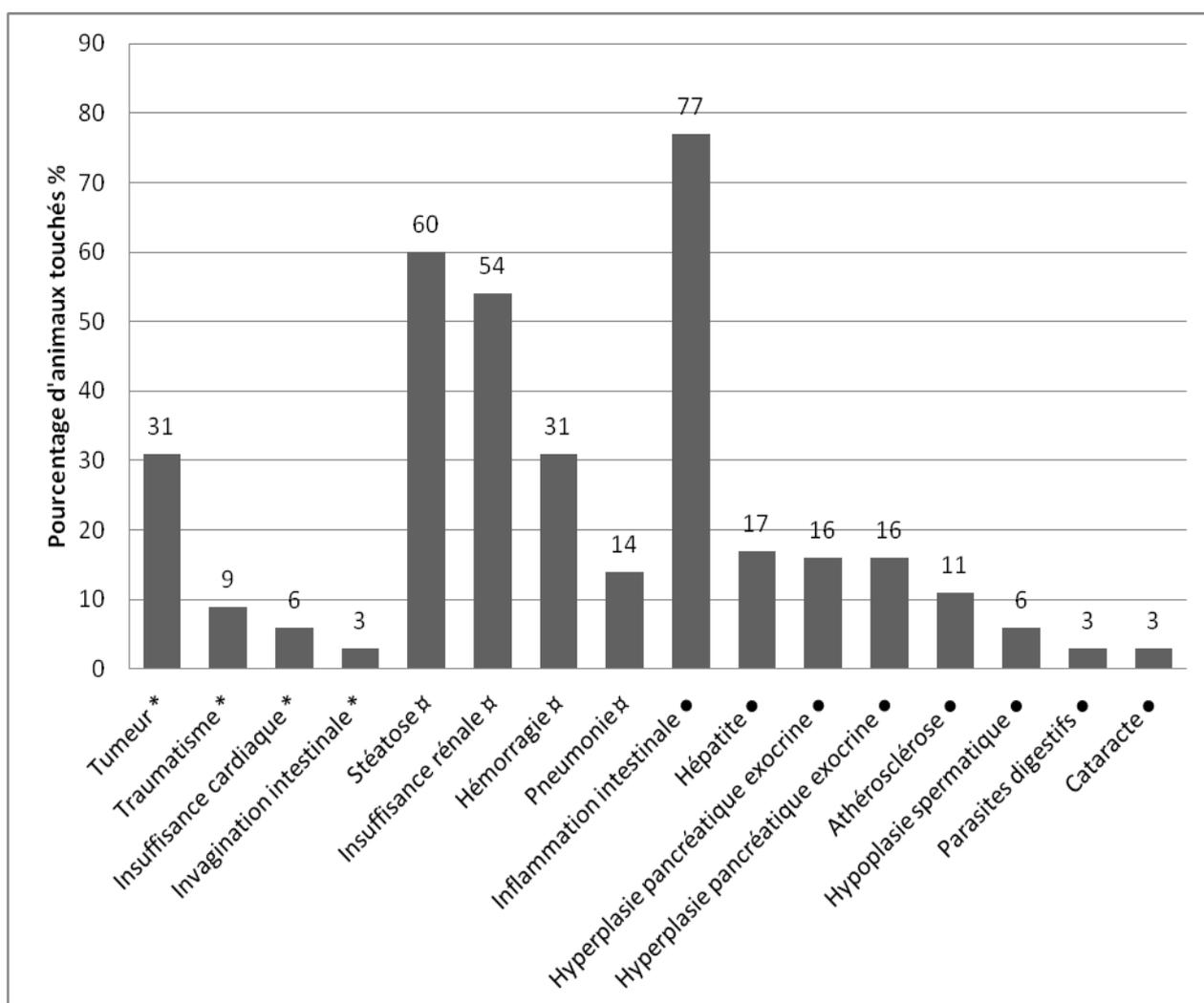
2.3 Discussion

2.3.1 Synthèse des résultats

La **Figure 19** représente la prévalence des différentes affections pathologiques retrouvées chez les microcèbes élevés dans l'animalerie du CNRS. Il faut noter que la prévalence des cataractes est très certainement sous estimée car seuls les yeux d'un animal ont été examinés. De même, les cerveaux n'ont pas été analysés.

Certaines affections ont été mortelles comme les tumeurs alors que d'autres ne l'ont été uniquement lorsque les lésions étaient importantes comme la stéatose. Pour finir, certains microcèbes étaient atteints de maladies non mortelles mais pouvant induire un affaiblissement des individus, comme une parasitose, et les rendre plus vulnérables à d'autres maladies.

Figure 19 : Prévalence des différentes affections pathologiques présentes chez les microcèbes du CNRS d'après l'analyse histologique de leurs organes



* : Pathologie létale

⚡ : Pathologie létale dans certains cas

● : Pathologie non létale

2.3.2 Comparaison avec la pathologie rapportée dans la littérature

2.3.2.1 Pathologie tumorale

Le taux d'animaux atteints par des tumeurs dans notre étude est du même ordre que dans les études déjà publiées (Mermet, 2003; Perret, 1980). Cependant, notre effectif étant composé uniquement de mâles, la prévalence des tumeurs doit certainement être plus élevée dans l'animalerie de Brunoy. En effet, les études citées précédemment ont montré que les femelles étaient plus touchées par les tumeurs que les mâles et notamment par les tumeurs utérines.

Dans notre étude, onze animaux sont touchés par au moins huit tumeurs de natures différentes, l'une d'entre elle étant de nature non déterminée. On ne peut donc pas mettre en évidence une nette prédominance d'un type de tumeur contrairement à Remick *et al.*, (2009) qui avaient suggéré une forte propension du lymphome et de la leucémie chez cette espèce sur un échantillon d'animaux plus important que dans notre étude. Deux microcèbes étaient atteints par des lymphomes ce qui en fait la tumeur la plus retrouvée dans notre étude.

2.3.2.2 Pathologie traumatique

Dans notre étude, seule la pathologie traumatique mortelle a été relevée. Elle a concerné uniquement deux animaux. La prévalence des traumatismes est de toute évidence sous estimée car les blessures ne causant pas de dommages mortels doivent être nombreuses comme le suggère Perret (1980). Cela peut s'expliquer par l'isolement des animaux lors de l'étude.

Il est à noter qu'un individu s'est rongé un membre postérieur jusqu'à l'os. Cette pratique est retrouvée régulièrement chez les primates captifs comme les macaques rhésus (*Macaca mulatta*). L'automutilation apparaît chez les animaux élevés en captivité en cas de situation émotionnelle stressante comme un changement de routine ou la séparation de ses congénères. Les blessures provoquées peuvent être de degrés différents : de l'absence d'effraction cutanée à la lacération des tissus jusqu'à l'os. L'enrichissement du milieu ne provoque pas l'arrêt de ces comportements alors qu'élever l'individu avec des congénères provoque une guérison totale (Reinhardt et Rossell, 2001). Par analogie, on peut penser que l'isolement est la cause de l'automutilation du microcèbe de notre étude.

2.3.2.3 Pathologie cardio-vasculaire

- **Lésions cardiaques**

La prévalence des lésions cardiaques significatives est bien inférieure à celle rapportée par Perret (1980). Le seul cœur que nous avons pu analyser qui appartenait à un animal en insuffisance cardiaque manifeste ne présentait pas de lésion. La lésion la plus proche de celle qu'elle a mise en évidence chez un tiers des animaux qu'elle a étudiés est une dégénérescence sous endocardique ventriculaire présente ici chez un seul individu.

- **L'athérosclérose**

L'athérosclérose, affection à notre connaissance jamais rapportée dans cette espèce, a été mise en évidence chez deux animaux âgés de notre étude. Chez un individu, le phénomène semblait systémique puisque retrouvé à la fois au niveau du cœur et des reins alors que chez le second, le phénomène n'a été localisé qu'au niveau du pancréas. Les facteurs de risque de cette affection chez l'Homme sont génétiques et environnementaux avec principalement l'hyperlipémie, l'insulino-résistance des tissus, l'hypertension systémique mais aussi des conditions de vie stressantes (Singh *et al.*, 2002). Il est possible que l'âge, une surcharge alimentaire en lipides et en glucides et la vie en captivité soient à prendre en compte dans la pathogénie de l'athérosclérose chez les microcèbes captifs.

- **Hémorragies pulmonaires**

Huit animaux ont présenté des hémorragies pulmonaires. Chez un d'entre eux une affection systémique semblait l'origine la plus probable puisqu'il présentait également une hémorragie de la vessie. Chez l'Homme les principales causes d'hémorragies pulmonaires sont auto-immunes, infectieuses, des troubles de l'hémostase ou des causes vasculaires comme l'hypertension artérielle pulmonaire (Traclet *et al.*, 2013). Dans notre étude, 50 % des animaux touchés présentaient également des lésions de pneumonie interstitielle, une hypothèse infectieuse doit donc être privilégiée mais d'autres origines comme une hypertension artérielle pulmonaire doivent également être considérées.

Chez le rat, les principaux agents infectieux pulmonaires sont *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Bordetella* ou les coronavirus. Dans cette espèce, il est rapporté que les affections respiratoires peuvent être déclenchées par des situations stressantes (Virginia et Richardson, 2008), ce qui est certainement aussi le cas pour des microcèbes élevés en captivité et isolés. Cette hypothèse a d'ailleurs déjà été suggérée par Perret (1980).

2.3.2.4 Pathologie du tractus digestif

Hormis l'individu isolé présentant une intussusception, on peut noter une importante prévalence de l'infiltration inflammatoire de l'intestin. Ce type de lésion était asymptomatique et doit représenter un niveau de base d'inflammation chez ces animaux captifs. Cette inflammation était par ailleurs discrète chez la grande majorité des individus. Cependant, elle était modérée chez quelques individus.

Il est également à noter que contrairement à ce qu'avait trouvé Perret (1980) lors de son étude sur les microcèbes du CNRS, aucun animal de notre étude ne présentait d'ulcères gastriques.

2.3.2.5 Pathologie hépatique

Elle est dominée par la stéatose qui atteint 60 % des individus, ce qui corrobore les chiffres donnés par Perret (1980). La stéatose est souvent modérée mais peut également être importante. On peut alors la suspecter d'être la cause la mort des individus touchés ou d'être associée à la maladie causant la mort de l'animal.

Chez l'Homme les principaux facteurs de risques de l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes sont l'âge, l'insulino-résistance des tissus et surtout l'obésité, sans qu'une prédisposition génétique ne puisse être écartée (Paschos et Paletas, 2009). On peut donc penser que le régime alimentaire des microcèbes de notre étude est trop riche en lipides ce qui est responsable de la forte prévalence de cette affection.

2.3.2.6 Pathologie rénale

Tout comme dans l'étude de Perret, (1980), l'insuffisance rénale est une dominante pathologique pour ces animaux captifs puisque 54 % des microcèbes sont atteints de manière plus ou moins importante. Cette maladie précoce et chronique est une cause de mortalité fréquente. Les lésions rénales correspondent à des lésions de néphrite interstitielle avec des cylindres protéiques dans les tubules rénaux et des kystes chez certains animaux.

Ce type de lésion est retrouvé chez le rat. Macroscopiquement, les reins des rats insuffisants rénaux sont de grande taille, granuleux, piquetés et peuvent contenir de petits kystes. Lors de l'étude histologique, on retrouve des cylindres protéiques dans les tubules rénaux et les membranes basales des glomérules et des tubes contournés proximaux sont anormalement fines. Dans les stades plus avancés, des lésions de sclérose glomérulaire apparaissent et les lésions précédemment citées s'aggravent ce qui provoque une distension des tubules et un envahissement du tissu interstitiel entre ces derniers par des lymphocytes et des monocytes. Au stade terminal, les membranes basales des néphrons atteints se minéralisent ce qui est dû à une hyperparathyroïdie secondaire et un tissu fibreux remplace les tubules lésés. Une importante hyperplasie des néphrons sains ainsi qu'une hypertrophie compensatrice des glomérules interviennent au début de la maladie avant que la totalité des néphrons ne soient atteints (Gray, 1986). Il semble que cette hyperplasie prédispose aux tumeurs des tubules rénaux (Hard et Khan, 2004).

Le point de départ de cette affection reste inconnu et plusieurs hypothèses sont suggérées. La première serait des changements moléculaires des lames basales glomérulaires qui engendreraient leur amincissement ce qui augmenterait la perméabilité aux protéines et en particulier à l'albumine. La seconde serait des déficiences de cellules en aval de la membrane basale glomérulaire dont le rôle est la réabsorption de l'albumine ou une altération des mécanismes de dégradation de l'albumine filtrée –qui forme alors des peptides- par les lysosomes des podocytes et des cellules du tube contourné proximal. L'étiologie reste inconnue même si un régime alimentaire riche en protéines et dans une moindre mesure en lipides ainsi qu'une prédisposition génétique sont les principales hypothèses. Les hypothèses d'une affection auto-immune ou d'une augmentation de la pression sanguine au niveau des capillaires glomérulaires sont écartées (Gray, 1986; Hard et Khan, 2004).

Les premières lésions apparaissent chez les jeunes rats de moins d'un an et deviennent importantes entre 18 et 30 mois. Les lésions apparaissant plus précocement chez les mâles que chez les femelles, les androgènes seraient un facteur délétère pour cette affection (Gray, 1986; Hard et Khan, 2004).

L'aspect macroscopique et microscopique des reins des rats insuffisants rénaux ressemble à celui des microcèbes. Les lésions apparaissent précocement dans les deux espèces. Dans notre étude, tous les individus sont des mâles, il nous est donc impossible de conclure quant à une prédisposition sexuelle.

Chez le rat, les signes cliniques sont une polyuro-polydipsie ainsi que de l'épanchement abdominal ou thoracique dans les cas évolués où l'albuminurie est sévère. Les analyses permettant la mise en évidence d'une insuffisance rénale sont une albuminurie qui est proportionnelle à l'atteinte du parenchyme rénal ainsi qu'une augmentation de la cholestérolémie. Les raisons de cette augmentation restent floues. Une augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines n'arrive qu'au stade terminal de la maladie. Il n'existe pas de traitement pour cette affection à l'heure actuelle. Il est recommandé de nourrir les animaux avec des aliments pauvres en protéines (Hard et Khan, 2004; Virginia et Richardson, 2008).

Comme le rapporte Perret (1980), les microcèbes insuffisants rénaux présentent eux aussi une polyuro-polydipsie et une protéinurie. L'étude de Marchal *et al.*, (2012a) a mis en évidence une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques chez les microcèbes âgés. Ces paramètres peuvent être utilisés dans cette espèce pour mettre en évidence une insuffisance rénale. Cependant, nous n'avons pas d'indication sur le degré d'atteinte du parenchyme rénal en fonction des résultats. Par analogie avec le rat, on peut supposer que lorsque ces paramètres sont augmentés, l'atteinte est déjà avancée. Cependant, le régime alimentaire des microcèbes de notre étude est pauvre en protéines. Contrairement au rat, un régime alimentaire trop riche en protéines ne semble pas être la cause de la néphropathie chronique du microcèbe.

2.3.2.7 Pathologie pancréatique

Plus de 30 % des animaux de notre étude avaient une hyperplasie pancréatique endocrine et/ou exocrine.

Les îlots de Langerhans sont composés de cinq types de cellules : α , β , δ , PP (pancreatic polypeptid) et ϵ . Une hyperplasie des quatre premiers types a déjà été rapportée chez l'Homme. Cependant, l'hyperplasie des cellules α , δ , PP reste très rare. L'hyperplasie des cellules β est relativement fréquente. Elle peut être un phénomène pathologique primaire ou secondaire à une insulino-résistance et est alors asymptomatique. Elle peut alors être diffuse ou focale. Cette hyperplasie primaire provoquant une hyperinsulinémie engendrant une hypoglycémie est génétique chez l'enfant. Son origine demeure inconnue chez l'adulte même si une origine génétique reste probable. Dans de rares cas, il semblerait que l'hyperplasie pancréatique soit un précurseur de tumeurs (Mezza *et al.*, 2014; Ouyang *et al.*, 2011). Les microcèbes de notre étude n'ont pas présenté de crise d'hypoglycémie. L'hyperplasie semble donc asymptomatique et par analogie à l'Homme pourrait être secondaire à une insulino-résistance des tissus causée par un régime alimentaire trop riche en lipides et en glucides.

L'hyperplasie exocrine est connue dans de nombreuses espèces comme le chien et le chat et est asymptomatique. Elle peut être composée d'un nodule unique mais le plus souvent de multiples petits nodules. Une étude réalisée sur des pancréas de chiens fraîchement autopsiés a montré que le tissu hyperplasié était composé de cellules épithéliales exocrines organisées en *acini* ou plus rarement de cellules ductales. Leur morphologie est identique à du tissu normal ce qui ne laisse pas supposer que cette hyperplasie soit un précurseur de tumeur. Dans cette étude, ce type de lésion est retrouvé chez 80 % des chiens autopsiés et n'est pas reliée à des signes d'inflammation. Les chiens touchés ont en moyenne 9,5 ans, ce qui en fait une affection se déclarant plutôt chez l'animal âgé. De plus, plus l'âge est élevé, plus les lésions sont sévères (Newman *et al.*, 2005).

Dans notre étude, la prévalence de ces lésions était moins élevée que chez ces chiens. Les microcèbes pouvaient n'avoir que des nodules peu nombreux ou des lésions multiples. Les animaux touchés étaient majoritairement âgés : trois animaux sur les six avaient sept ans et plus et les lésions multiples ont été retrouvées chez les deux animaux les plus âgés. Ceci laisse penser que cette affection est également à relier à l'âge chez les microcèbes.

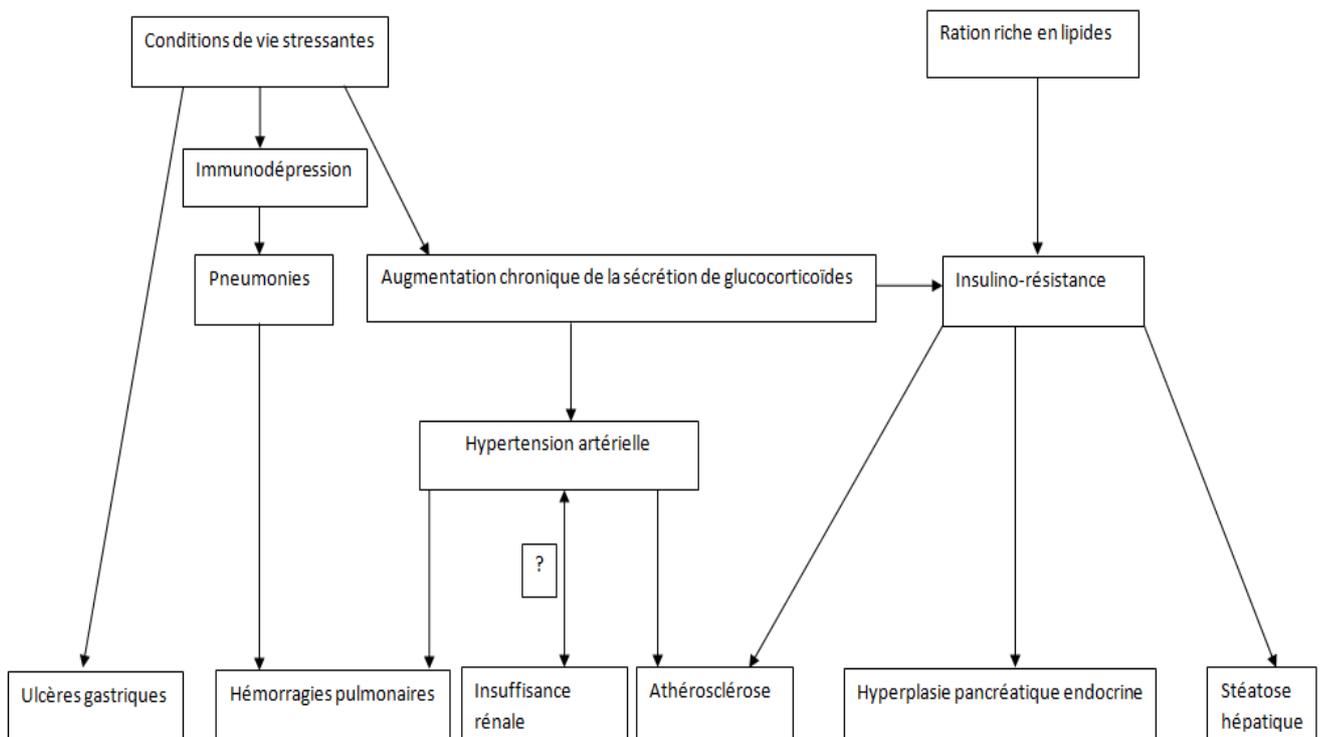
2.4.2.8 Pathologie parasitaire

Au cours de notre étude, des parasites digestifs n'ont été décelés que sur un seul individu. La prévalence des infestations parasitaires est moindre par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature sur les animaux vivant dans la nature. Les animaux n'étant vermifugés qu'en cas d'infestation avérée (ressource personnelle), ceci est très certainement dû au fait que les animaux ont moins de sources de contamination dans un environnement confiné et dans les aliments qui leur sont apportés.

2.4 Bilan

Outre les affections sporadiques ou peu significatives et comme l'a déjà suggéré Perret (1980), il semble que certaines lésions puissent être expliquées par les conditions du milieu dans lequel sont élevés les microcèbes. En effet, la captivité et l'isolement sont des éléments stressants. De plus, leur alimentation est riche en lipides au détriment des protéines. À partir de ces éléments, des études déjà réalisées sur la pathologie du microcèbe et celles sur d'autres espèces, il est possible de dresser un schéma pathologique pour le microcèbe captif. La **Figure 20** dresse le bilan de cette étude et de la bibliographie.

Figure 20 : Bilan de la pathologie du microcèbe captif due aux conditions du milieu



Au CNRS, les animaux sont nourris *ad libitum* ce qui provoque une prise alimentaire majorée. De plus, la ration est très riche en lipides et en glucides. Ceci engendre un surpoids chez les animaux de notre étude : environ 115 g en captivité *versus* 60 g dans la nature. Cela pourrait également avoir pour conséquence une insulino-résistance. Comme il a été vu précédemment, ces éléments prédisposent à la stéatose hépatique, l'athérosclérose et l'hyperplasie pancréatique endocrine –sous réserve que ce soit une hyperplasie des cellules β .

Les hémorragies pulmonaires peuvent être liées au stress qui prédispose aux pneumonies. Par ailleurs, comme il a été vu précédemment, les hémorragies pulmonaires non associées à des pneumonies peuvent être la conséquence d'une hypertension artérielle qui est également un élément

prédisposant à l'athérosclérose. Perret (1980) suggère d'ailleurs que les microcèbes captifs souffrent d'hypertension artérielle due à une sécrétion élevée de catécholamines et de rénine. Chez l'Homme, l'hypertension artérielle peut être cause ou conséquence d'une insuffisance rénale (Alhenc-Gelas *et al.*, 1998) – affection retrouvée chez un grand nombre de microcèbes. Chez le rat, qui est touché par la même maladie rénale et chez qui de nombreuses études ont été menées, il a été prouvé que l'hypertension artérielle n'est pas une cause de l'insuffisance rénale. Cependant, dans cette espèce, la maladie semble reliée à un régime alimentaire trop riche en protéines (Hard et Khan, 2004). Ceci n'est pas le cas chez les microcèbes étudiés. La cause de la maladie rénale des microcèbes reste à déterminer.

Indépendamment de cela, les microcèbes sont également très touchés par les tumeurs dont la nature est diverse dans cette étude malgré une légère prédominance des lymphomes déjà mentionnée par Remick *et al.*, (2009).

CONCLUSION

Le microcèbe fait partie du sous ordre des lémurien et vit sur la côte ouest de Madagascar. Il existe 21 espèces de microcèbes dont *Microcebus murinus* qui a été la première espèce de microcèbes découverte en 1777 par Miller.

Les microcèbes sont étudiés dans un but de conservation de l'espèce dont le nombre d'individus décroît à cause de la déforestation et du changement climatique et de recherche médicale car ces animaux sont des primates faciles à élever en captivité. Ce travail avait pour but après avoir étudié l'écologie de *Microcebus murinus*, de dresser un état des connaissances sur leur pathologie ainsi que de les compléter grâce à l'étude d'animaux captifs morts spontanément qui ont été autopsiés et dont les organes ont été analysés histologiquement.

D'après la littérature, les principales causes de mortalité pour les animaux vivant en liberté sont la prédation et les blessures ou le parasitisme qui les rendent plus vulnérables. Ceci a pour conséquence que les microcèbes ne vivent pas aussi longtemps qu'ils le pourraient et sont donc moins soumis aux maladies dégénératives et tumorales qu'ils pourraient contracter.

L'étude d'animaux captifs permet d'écarter ces composantes qui raccourcissent la vie des microcèbes mais la captivité fait également surgir de nouvelles affections que les microcèbes sauvages ne sont à priori pas susceptibles de déclarer. En effet, d'après notre étude et la littérature, un schéma pathologique pour les animaux captifs a pu être réalisé avec pour point de départ des causes environnementales : le stress et la surcharge en lipides de l'alimentation qui entraîne une insulino-résistance des tissus d'une part et d'autre part une augmentation de l'axe corticosurrénalien. Tout ceci a pour conséquence une insuffisance rénale chronique et précoce semblable à celle connue chez le rat surmulot, des hémorragies –en particulier pulmonaires-, une athérosclérose, une hyperplasie pancréatique endocrine, une stéatose hépatique et des pneumonies interstitielles. Les microcèbes captifs sont aussi très sujets à tout type de tumeurs comme le lymphome, la leucémie ou l'adénome utérin. Les animaux âgés présentent également des cataractes dont l'origine n'est pas encore connue. Cette étude a donc confirmé des données déjà rapportées dans la littérature mais l'analyse histopathologique d'un grand nombre d'organes a également permis de mettre en évidence des lésions non connues dans cette espèce comme l'athérosclérose ou l'hyperplasie pancréatique endocrine, ce qui ouvre des portes pour les recherches à venir.

Par ailleurs, les microcèbes subissent une atrophie cérébrale importante qui se développe dès trois ans et dont la cause serait un dépôt d'amyloïde β intra-cellulaire ce qui fait potentiellement de cet animal un bon modèle pour l'étude de la maladie d'Alzheimer de l'Homme.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLE-BIASSETTE H. *La Maladie d'Alzheimer*. Cours d'Anatomie pathologique, Université Paris VII, 2012, 37 p.
- ALHENC-GELAS F, APARICIO M, COLLECTIF, DRUEKE T-B, FRIEDLANDER G. Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique, *in: INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ?*. 1998,. Inserm, Paris, p. 55-62.
- ALTERMAN L, DOYLE GA, IZARD MK. *Creatures of the Dark*. 1996, Springer, New York, 571 p.
- ARAUJO A. Male behavioral response to the urine odor of females in lesser mouse lemur (*Microcebus murinus* Miller, 1777)(Cheirogaleidae, Primates). *Rev. Bras. Zoociências*. 2003, **5**, 55-77.
- AUJARD F, PERRET M. Age-related effects on reproductive function and sexual competition in the male prosimian primate, *Microcebus murinus*. *Physiol. Behav.*. 1998, **64**, 513-519.
- BARRETT MA, BROWN JL, JUNGE RE, YODER AD. Climate change, predictive modeling and lemur health: Assessing impacts of changing climate on health and conservation in Madagascar. *Biol. Conserv.*. 2013, **157**, 409-422.
- BELTRAN WA, VANORE M, OLLIVET F, NEMOZ-BERTHOLET F, AUJARD F, CLERC B, et al. Ocular findings in two colonies of gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Vet. Ophthalmol.*. 2007, **10**, 43-49.
- BERTRAND A, PASQUIER A, PETIET A, WIGGINS C, KRASKA A, JOSEPH-MATHURIN N, et al. Micro-MRI Study of Cerebral Aging: Ex Vivo Detection of Hippocampal Subfield Reorganization, Microhemorrhages and Amyloid Plaques in Mouse Lemur Primates. *PLoS ONE*. 2013, **8**, e56593.
- BLAIR C, HECKMAN KL, RUSSELL AL, YODER AD. Multilocus coalescent analyses reveal the demographic history and speciation patterns of mouse lemur sister species. *BMC Evol. Biol.*. 2014, **14**, 57.
- BONS N, RIEGER F, PRUDHOMME D, FISHER A, KRAUSE K-H. *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease?. *Genes Brain Behav.*. 2006, **5**, 120-130.
- BUESCHING, CD, HEISTERMANN, M, HODGES, JK, ZIMMERMANN E. Multimodal Oestrus Advertisement in a Small Nocturnal Prosimian, *Microcebus murinus*. *Folia Primatol. (Basel)*. 1998, **69**, 295-308.
- CANRON M-H, PERRET M, VITAL A, BÉZARD E, DEHAY B. Age-dependent α -synuclein aggregation in the *Microcebus murinus* lemur primate. *Sci. Rep.*. 2012, **2**.
- CUOZZO FP, RASOAZANABARY E, GODFREY LR, SAUTHER ML, YOUSOUF IA, LAFLEUR MM. Biological variation in a large sample of mouse lemurs from Amboasary, Madagascar: Implications for interpreting variation in primate biology and paleobiology. *J. Hum. Evol.*. 2013, **64**, 1-20.
- DAMMHAHN M, KAPPELER PM. Females go where the food is: does the socio-ecological model explain variation in social organisation of solitary foragers?. *Behav. Ecol. Sociobiol.*. 2009, **63**, 939-952.

- DHENAIN M, DUYCKAERTS C, MICHOT JL, VOLK A, PICQ JL, BOLLER F. Cerebral T2-weighted signal decrease during aging in the mouse lemur primate reflects iron accumulation. *Neurobiol. Aging*. 1998, **19**, 65-69.
- DOYLE GA, MARTIN RD. *The Study of Prosimian Behavior*, Academic Press. ed. 1979, New York, 714 p.
- DURDEN LA, ZOHDY S, LAAKKONEN J. Lice and Ticks of the Eastern Rufous Mouse Lemur, *Microcebus rufus*, with Descriptions of the Male and Third Instar Nymph of *Lemurpediculus verruculosus* (Phthiraptera: Anoplura). *J. Parasitol.*. 2010, **96**, 874-878.
- EBERLE M, KAPPELER PM. Mouse lemurs in space and time: a test of the socioecological model. *Behav. Ecol. Sociobiol.*. 2002, **51**, 131-139.
- EBERLE M, KAPPELER PM. Sex in the dark: determinants and consequences of mixed male mating tactics in *Microcebus murinus*, a small solitary nocturnal primate. *Behav. Ecol. Sociobiol.*. 2004a, **57**, 77-90.
- EBERLE M, KAPPELER PM. Selected polyandry: female choice and inter-sexual conflict in a small nocturnal solitary primate (*Microcebus murinus*). *Behav. Ecol. Sociobiol.*. 2004b, **57**, 91-100.
- EBERLE M, KAPPELER PM. Family insurance: kin selection and cooperative breeding in a solitary primate (*Microcebus murinus*). *Behav. Ecol. Sociobiol.*. 2006, **60**, 582-588.
- EBERLE M, KAPPELER PM. Mutualism, reciprocity, or kin selection? Cooperative rescue of a conspecific from a boa in a nocturnal solitary forager the gray mouse lemur. *Am. J. Primatol.*. 2008, **70**, 410-414.
- EBERLE M, PERRET M, KAPPELER PM. Sperm Competition and Optimal Timing of Matings in *Microcebus murinus*. *Int. J. Primatol.*. 2007, **28**, 1267-1278.
- EDWARD E. LJ, COLES MS, ANDRIANTOMPOHAVANA R, SOMMER JA, ENGBERG SE, ZAONARIVELO JR, et al. Revision of the Mouse Lemurs (*Microcebus*) of Eastern Madagascar. *Int. J. Primatol.*. 2006, **27**, 347-389.
- FLEAGLE JG. *Primate Adaptation and Evolution: 3rd Edn.* 2013, Academic Press, San Diego, 457 p.
- GANZHORN JU, KAPPELER PM. *Lemur Social Systems and Their Ecological Basis*. 1993, Plenum Publishing Co., N.Y., New York, 282 p.
- GANZHORN JU, SCHMID J. Different Population Dynamics of *Microcebus murinus* in Primary and Secondary Deciduous Dry Forests of Madagascar. *Int. J. Primatol.*. 1998, **19**, 785-796.
- GEBO DL. *Primate Comparative Anatomy*. 2014, JHU Press, Baltimore, 202 p.
- Gerp's Mouse Lemur (*Microcebus gerpi*) - Information on Gerp's Mouse Lemur [En ligne] . *Encycl. Life*. 2014,. [<http://eol.org/pages/27880315/overview>] (consulté le 5/9/14).
- GIANNAKOPOULOS P, SILHOL S, JALLAGEAS V, MALLET J, BONNS N, BOURAS C, et al. Quantitative analysis of tau protein-immunoreactive accumulations and beta amyloid protein deposits in the cerebral cortex of the mouse lemur, *Microcebus murinus*. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 1997, **94**, 131-139.
- GOULD L, SAUTHER ML. *Lemurs: Ecology and Adaptation*, 2007 edition. ed. 2006, Springer, New York, NY, 450 p.
- GRAY JE. Chronic Progressive Nephrosis, Rat, in: *Monographs on pathology of laboratory animals - Urinary system*. 1986., Jones T.C, Mohr U., Hunt R.D, Berlin, p. 174-179.
- HÄMÄLÄINEN A, DAMMHAHN M, AUJARD F, EBERLE M, HARDY I, KAPPELER PM, et al. Senescence or selective disappearance? Age trajectories of body mass in wild and captive populations of a small-bodied primate. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.*. 2014, **281**, 11.

- HÄMÄLÄINEN A, DAMMHAHN M, AUJARD F, KRAUS C. Losing grip: Senescent decline in physical strength in a small-bodied primate in captivity and in the wild. *Exp. Gerontol.* 2015a, **61**, 54-61.
- HÄMÄLÄINEN A, HEISTERMANN M, KRAUS C. The stress of growing old: sex- and season-specific effects of age on allostatic load in wild grey mouse lemurs. *Oecologia*. 2015b, **442**, 13.
- HAPKE A, GLIGOR M, RAKOTONDRANARY SJ, ROSENKRANZ D, ZUPKE O. Hybridization of mouse lemurs: different patterns under different ecological conditions. *BMC Evol. Biol.* 2011, **11**, 297.
- HARD GC, KHAN KN. Invited Review: A Contemporary Overview of Chronic Progressive Nephropathy in the Laboratory Rat, and Its Significance for Human Risk Assessment. *Toxicol. Pathol.* 2004, **32**, 171-180.
- HARPER GJ, STEININGER MK, TUCKER CJ, JUHN D, HAWKINS F. Fifty years of deforestation and forest fragmentation in Madagascar. *Environ. Conserv.* 2007, **34**, 325-333.
- HOHENBRINK P, DEMPEWOLF S, ZIMMERMANN E, MUNDY NI, RADESPIEL U. Functional promiscuity in a mammalian chemosensory system: extensive expression of vomeronasal receptors in the main olfactory epithelium of mouse lemurs. *Front. Neuroanat.* 2014, **8**, 102.
- HOHENBRINK P, MUNDY NI, ZIMMERMANN E, RADESPIEL U. First evidence for functional vomeronasal 2 receptor genes in primates. *Biol. Lett.* 2013, **9**, 20121006.
- HOHENBRINK P, RADESPIEL U, MUNDY NI. Pervasive and ongoing positive selection in the vomeronasal-1 receptor (V1R) repertoire of mouse lemurs. *Mol. Biol. Evol.* 2012, **29**, 3807-3816.
- HORVATH JE, WEISROCK DW, EMBRY SL, FIORENTINO I, BALHOFF JP, KAPPELER P, et al. Development and application of a phylogenomic toolkit: resolving the evolutionary history of Madagascar's lemurs. *Genome Res.* 2008, **18**, 489-499.
- HUCHARD E, CANALE CI, LE GROS C, PERRET M, HENRY P-Y, KAPPELER PM. Convenience polyandry or convenience polygyny? Costly sex under female control in a promiscuous primate. *Proc. Biol. Sci.* 2012, **279**, 1371-1379.
- IRWIN MT, RAHARISON J-L. A review of the endoparasites of the lemurs of Madagascar. *Malagasy Nat.* 2009, **2**, 66-93.
- IVANOVA E, SPIRIDONOV S, BAIN O. Ocular oxyspirosis of primates in zoos: intermediate host, worm morphology, and probable origin of the infection in the Moscow zoo. *Parasite Paris Fr.* 2007, **14**, 287-298.
- JENKINS PD, ALBRECHT GH. Sexual dimorphism and sex ratios in Madagascan prosimians. *Am. J. Primatol.* 1991, **24**, 1-14.
- JOLY M, ZIMMERMANN E. Do solitary foraging nocturnal mammals plan their routes?. *Biol. Lett.* 2011, **7**, 638-640.
- JOSEPH-MATHURIN N, DORIEUX O, TROUCHE SG, BOUTAJANGOUT A, KRASKA A, FONTÈS P, et al. Amyloid beta immunization worsens iron deposits in the choroid plexus and cerebral microbleeds. *Neurobiol. Aging*. 2013, **34**, 2613-2622.
- KAPPEL P, HOHENBRINK S, RADESPIEL U. Experimental evidence for olfactory predator recognition in wild mouse lemurs. *Am. J. Primatol.* 2011, **73**, 928-938.
- KRASKA A, DORIEUX O, PICQ J-L, PETIT F, BOURRIN E, CHENU E, et al. Age-associated cerebral atrophy in mouse lemur primates. *Neurobiol. Aging*. 2011, **32**, 894-906.

- KRAUS C, EBERLE M, KAPPELER PM. The costs of risky male behaviour: sex differences in seasonal survival in a small sexually monomorphic primate. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.*. 2008, **275**, 1635-1644.
- LAHANN P, SCHMID J, GANZHORN JU. Geographic Variation in Populations of *Microcebus murinus* in Madagascar: Resource Seasonality or Bergmann's Rule?. *Int. J. Primatol.*. 2006, **27**, 983-999.
- LANGUILLE S, BLANC S, BLIN O, CANALE CI, DAL-PAN A, DEVAU G, et al. The grey mouse lemur: a non-human primate model for ageing studies. *Ageing Res. Rev.*. 2012, **11**, 150-162.
- LELIVELD LMC, SCHEUMANN M, ZIMMERMANN E. Acoustic correlates of individuality in the vocal repertoire of a nocturnal primate (*Microcebus murinus*). *J. Acoust. Soc. Am.*. 2011, **129**, 2278-2288.
- LIPTOVŠZKY M, PERGE E, MOLNÁR V, SÓS E. Osteoblastic osteosarcoma in a Grey Mouse Lemur (*Microcebus murinus*) - short communication. *Acta Vet. Hung.*. 2011, **59**, 433-437.
- LÜHRS M-L, DAMMHAHN M, KAPPELER PM, FICHTEL C. Spatial memory in the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Anim. Cogn.*. 2009, **12**, 599-609.
- LUTERMANN H, SCHMELTING B, RADESPIEL U, EHRESMANN P, ZIMMERMANN E. The role of survival for the evolution of female philopatry in a solitary forager, the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Proc. Biol. Sci.*. 2006, **273**, 2527-2533.
- MARCHAL J, DORIEUX O, HARO L, AUJARD F, PERRET M. Characterization of blood biochemical markers during aging in the Grey Mouse Lemur (*Microcebus murinus*): impact of gender and season. *BMC Vet. Res.*. 2012a **8**, 211.
- MARCHAL S, GIVALOIS L, VERDIER JM, MESTRE-FRANCÉS N. Distribution of lithostathine in the mouse lemur brain with aging and Alzheimer's-like pathology. *Neurobiol. Aging*. 2012b, **33**, 31.
- MERMET N. Causes de mortalité chez les primates en parc zoologique français. Thèse Méd. Vét. 2003, Alfort, 114 p.
- Météo Madagascar, Les climats [En ligne] . *Meteo Madag.*. 2014., [http://www.meteomadagascar.mg/services-offerts/climatologie] (consulté le 13/9/14).
- MEZZA T, MUSCOGIURI G, SORICE GP, CLEMENTE G, HU J, PONTECORVI A, et al. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans. *Diabetes*. 2014, **63**, 994-1007.
- MITTERMEIER RA, GANZHORN JU, KONSTANT WR, GLANDER K, TATTERSALL I, GROVES CP, et al. Lemur Diversity in Madagascar. *Int. J. Primatol.*. 2008, **29**, 1607-1656.
- MOTYČKA V. Taxon-image *Microcebus murinus* [En ligne]. *Biol. Libr.*. 2014., [http://www.biolib.cz/en/taxonimage/id10526/?taxonid=31993] (consulté le 13/9/14).
- NEWMAN SJ, STEINER JM, WOOSLEY K, BARTON L, WILLIAMS DA. Correlation of Age and Incidence of Pancreatic Exocrine Nodular Hyperplasia in the Dog. *Vet. Pathol. Online*. 2005, **42**, 510-513.
- OUYANG D, DHALL D, YU R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J. Gastroenterol. WJG*. 2011, **17**, 137-143.
- PASCHOS P, PALETAS K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009, **13**, 9-19.
- PASTORINI J, THALMANN U, MARTIN RD. A molecular approach to comparative phylogeography of extant Malagasy lemurs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*. 2003, **100**, 5879-5884.
- PERRET M. Influence de la captivité et du groupement social sur la physiologie du Microcèbe (*Microcebus Murinus* - Cheirogaleinae - Primates). 1980, Paris-Sud. Orsay, Paris, 340 p.

- PERRET M, COLAS S. Manipulation of sex ratio at birth and maternal investment in female mouse lemurs (*Microcebus murinus*, Primates). *Appl. Anim. Behav. Sci., Research in Zoos: From Behavioural Research to Sex Ratio Manipulation*. 1997, **51**, 275-283.
- PICQ J-L. Aging affects executive functions and memory in mouse lemur primates. *Exp. Gerontol.*. 2007, **42**, 223-232.
- PICQ J-L, AUJARD F, VOLK A, DHENAIN M. Age-related cerebral atrophy in nonhuman primates predicts cognitive impairments. *Neurobiol. Aging*. 2012, **33**, 1096-1109.
- PIEP M, RADESPIEL U, ZIMMERMANN E, SCHMIDT S, SIEMERS BM. The sensory basis of prey detection in captive-born grey mouse lemurs, *Microcebus murinus*. *Anim. Behav.*. 2008, **75**, 871-878.
- RADESPIEL U, CEPOK S, ZIETEMANN V, ZIMMERMANN E. Sex-specific usage patterns of sleeping sites in grey mouse lemurs (*Microcebus murinus*) in northwestern Madagascar. *Am. J. Primatol.*. 1998, **46**, 77-84.
- RADESPIEL U, DAL SECCO V, DRÖGEMÜLLER C, BRAUNE P, LABES E, ZIMMERMANN E. Sexual selection, multiple mating and paternity in grey mouse lemurs, *Microcebus murinus*. *Anim. Behav.*. 2002, **63**, 259-268.
- RADESPIEL U, EHRESMANN P, ZIMMERMANN E. Contest versus scramble competition for mates: The composition and spatial structure of a population of gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*) in North-west Madagascar. *Primates*. 2001, **42**, 207-220.
- RADESPIEL U, EHRESMANN P, ZIMMERMANN E. Species-specific usage of sleeping sites in two sympatric mouse lemur species (*Microcebus murinus* and *M. ravelobensis*) in northwestern Madagascar. *Am. J. Primatol.*. 2003, **59**, 139-151.
- RADESPIEL U, REIMANN W, RAHELINIRINA M, ZIMMERMANN E. Feeding Ecology of Sympatric Mouse Lemur Species in Northwestern Madagascar. *Int. J. Primatol.*. 2006, **27**, 311-321.
- RADESPIEL U, SCHABER K, KESSLER SE, SCHAARSCHMIDT F, STRUBE C. Variations in the excretion patterns of helminth eggs in two sympatric mouse lemur species (*Microcebus murinus* and *M. ravelobensis*) in northwestern Madagascar. *Parasitol. Res.*. 2015,.
- RADESPIEL U, ZIMMERMANN E. Female dominance in captive gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Am. J. Primatol.*. 2001a, **54**, 181-192.
- RADESPIEL U, ZIMMERMANN E. Dynamics of Estrous Synchrony in Captive Gray Mouse Lemurs (*Microcebus murinus*). *Int. J. Primatol.*. 2001b, **22**, 71-90.
- RAHARIVOLOLONA B. Parasites gastro - intestinaux de *Microcebus murinus* de la forêt littorale de Mandena, Madagascar. *Madag. Conserv. Dev.*. 2009, **4**, 52-62.
- RAHARIVOLOLONA BM, GANZHORN JU. Gastrointestinal parasite infection of the Gray mouse lemur (*Microcebus murinus*) in the littoral forest of Mandena, Madagascar: Effects of forest fragmentation and degradation. *MCD*. 2009, **4**, 103-112.
- RAHARIVOLOLONA BM, RAKOTONDRAVAO, GANZHORN JU. Gastrointestinal parasites of small mammals in the Littoral Forest of Mandena, in: *Biodiversity, Ecology and Conservation of Littoral Ecosystems in Southeastern Madagascar, Tolagnaro (Fort Dauphin)*. 2008,. Alfonso Alonso. SI/MAB, Smithsonian Institution, Washington DC, USA, p. 247-258.
- RAHARIVOLOLONA JG. Seasonal variations in gastrointestinal parasites excreted by the gray mouse lemur *Microcebus murinus* in Madagascar. *Endanger. Species Res.*. 2010, **11**, 113-122.
- RAHLFS M, FICHTEL C. Anti-Predator Behaviour in a Nocturnal Primate, the Grey Mouse Lemur (*Microcebus murinus*). *Ethology*. 2010, **116**, 429-439.

- RASOLOARISON RM, GOODMAN SM, GANZHORN JU. Taxonomic Revision of Mouse Lemurs (*Microcebus*) in the Western Portions of Madagascar. *Int. J. Primatol.* 2000, **21**, 963-1019.
- RASOLOARISON RM, WEISROCK DW, YODER AD, RAKOTONDRAVONY D, KAPPELER PM. Two New Species of Mouse Lemurs (Cheirogaleidae: *Microcebus*) from Eastern Madagascar. *Int. J. Primatol.* 2013, **34**, 455-469.
- REGHEM E, TIA B, BELS V, POUYDEBAT E. Food prehension and manipulation in *Microcebus murinus* (Prosimii, Cheirogaleidae). *Folia Primatol. Int. J. Primatol.* 2011, **82**, 177-188.
- REINHARDT V, ROSSELL M. Self-biting in Caged Macaques: Cause, Effect and Treatment. *J Appl Anim Welf Sci.* 2001, **4**, 285-294.
- REMICK AK, VAN WETTERE AJ, WILLIAMS CV. Neoplasia in prosimians: case series from a captive prosimian population and literature review. *Vet. Pathol.* 2009, **46**, 746-772.
- SCHAD J, GANZHORN JU, SOMMER S. Parasite burden and constitution of major histocompatibility complex in the Malagasy mouse lemur, *Microcebus murinus*. *Evol. Int. J. Org. Evol.* 2005, **59**, 439-450.
- SCHLIEHE-DIECKS S, EBERLE M, KAPPELER PM. Walk the line-dispersal movements of gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Behav. Ecol. Sociobiol. (Print)*. 2012, **66**, 1175-1185
- SCHMELTING B. *Reproductive Tactics in Male Grey Mouse Lemurs (Microcebus Murinus, J. F. Miller 1777) in Northwestern Madagascar*. 2001, 149 p.
- SCHMID J. Torpor in the tropics: the case of the gray mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Basic Appl. Ecol.* 2000, **1**, 133-139.
- SCHOPF C, ZIMMERMANN E, TÜNSMEYER J, KÄSTNER SBR, HUBKA P, KRAL A. Hearing and Age-Related Changes in the Gray Mouse Lemur. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO*. 2014, **15**, 993-1005.
- SCHWENSOW N, DAUSMANN K, EBERLE M, FIETZ J, SOMMER S. Functional associations of similar MHC alleles and shared parasite species in two sympatric lemurs. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* 2010, **10**, 662-668.
- SCHWENSOW N, EBERLE M, SOMMER S. Compatibility counts: MHC-associated mate choice in a wild promiscuous primate. *Proc. Biol. Sci.* 2008, **275**, 555-564.
- SIEMERS BM, GOERLITZ HR, ROBSOMANITRANDRASANA E, PIEP M, RAMANAMANJATO J-B, RAKOTONDRAVONY D, et al. Sensory Basis of Food Detection in Wild *Microcebus murinus*. *Int. J. Primatol.* 2007, **28**, 291-304.
- SINGH RB, MENGI SA, XU Y-J, ARNEJA AS, DHALLA NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp. Clin. Cardiol.* 2002, **7**, 40-53.
- SOMMER S, RAKOTONDRAVONY SJ, GANZHORN JU. Maintaining microendemic primate species along an environmental gradient – parasites as drivers for species differentiation. *Ecol. Evol.* 2014, **4**, 4751-4765.
- SÜNDERMANN D, SCHEUMANN M, ZIMMERMANN E. Olfactory predator recognition in predator-naïve gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *J. Comp. Psychol. Wash. DC* 1983. 2008, **122**, 146-155.
- The IUCN Red List of Threatened Species [En ligne] . *RED LIST Guid. Conserv. 50 Years*. 2014., [<http://www.iucnredlist.org>] (consulté le 13/9/14).
- TOUSSAINT S, REGHEM E, CHOTARD H, HERREL A, ROSS CF, POUYDEBAT E. Food acquisition on arboreal substrates by the grey mouse lemur: implication for primate grasping evolution. *J. Zool.* 2013, **291**, 235-242.
- TRACLET J, LAZOR R, CORDIER J-F, COTTIN V. Hémorragie intra-alvéolaire. *Rev. Médecine Interne*. 2013, **34**, 214-223.

- VALENTA K, BURKE RJ, STYLER SA, JACKSON DA, MELIN AD, LEHMAN SM. Colour and odour drive fruit selection and seed dispersal by mouse lemurs. *Sci. Rep.* 2013, **3**, 1-5.
- VIRGINIA CG, RICHARDSON VC.. *Diseases of Small Domestic Rodents*, 2^e ed. 2008, John Wiley & Sons, Oxford, 275 p.
- VUARIN P, DAMMHAHN M, HENRY P-Y. Individual flexibility in energy saving: body size and condition constrain torpor use. *Funct. Ecol.* 2013, **27**, 793-799.
- YODER AD. The lemur revolution starts now: The genomic coming of age for a non-model organism. *Mol. Phylogenet. Evol., Morris Goodman Memorial Symposium*. 2013, **66**, 442-452.
- YODER AD, BURNS MM, GÉNIN F. Molecular Evidence of Reproductive Isolation in Sympatric Sibling Species of Mouse Lemurs. *Int. J. Primatol.* 2002, **23**, 1335-1343.
- YODER AD, RASOLOARISON RM, GOODMAN SM, IRWIN JA, ATSALIS S, RAVOSA MJ, et al. Remarkable species diversity in Malagasy mouse lemurs (primates, *Microcebus*). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, **97**, 11325-11330.
- ZADROZNY LM, WILLIAMS CV, REMICK AK, CULLEN JM. Spontaneous hepatocellular carcinoma in captive prosimians. *Vet. Pathol.* 2010, **47**, 306-311.
- ZOHDY S, GERBER BD, TECOT S, BLANCO MB, WINCHESTER JM, WRIGHT PC, et al. Teeth, sex, and testosterone: aging in the world's smallest primate. *PLoS One*. 2014, **9**, 8.
- ZOHDY S, GROSSMAN MK, FRIED IR, RASAMBAINARIVO FT, WRIGHT PC, GILLESPIE TR. Diversity and Prevalence of Diarrhea-Associated Viruses in the Lemur Community and Associated Human Population of Ranomafana National Park, Madagascar. *Int. J. Primatol.* 2015, **36**, 143-153.

Annexe 1 : Synthèse des lésions retrouvées chez les microcèbes de l'étude

N°	Age	Cause de la mort	Liste des organes	Lésions macroscopiques	Lésions histologiques
1	3 ans	Tumeur maligne	A1 foie		Stéatose centrolobulaire modérée
			A2 reins		Absence de lésions
			A3 poumons		Absence de lésions
			A4 cœur		Absence de lésions
			A5 vessie		Absence de lésions
			A6 estomac, intestin grêle, pancréas		Infiltration discrète de la lamina propria de l'intestin
			A7 intestin grêle		Plaques de Peyer bien développées
			A8 intestin		
			A9 encéphale		1 foyer de calcification
			A10 rate		Tissu lymphoïde fortement développé
			A11 colon		Absence de lésions
			B1 tumeur		Tumeur maligne, absence d'organe identifiable
B2 tumeur		Tumeur maligne, absence d'organe identifiable			
2	3 ans	Euthanasie pour blessure à la patte	A1 foie		Discrets foyers d'hématopoïèse extra-médullaire
			A2 rate		Discrets foyers d'hématopoïèse extra-médullaire hyperplasie des ellipsoïdes
			A3 reins, surrénale, foie		Quelques images de dilatation tubulaire dans le rein
			A4 intestin grêle		Infiltration discrète de la lamina propria, plaques de Peyer bien développées
			A5 duodénum, pancréas		Infiltration discrète de la lamina propria, plaques de Peyer bien développées
			A6 estomac		Discret infiltrat de la lamina propria
			A7 poumons		Absence de lésions

			A8 cœur		Absence de lésions
			B1 encéphale		Absence de lésions
			B2 vessie, vésicules séminales, colon		Absence de lésions
			B3 caecum		présence de parasites dans la lumière
			B4 intestin nœud lymphatique		absence de lésions
			C1 pancréas		absence de lésions
3	7 ans	Euthanasie, Stéatose hépatique	A1 poumon		1 foyer de taille limitée de congestion, œdème et hémorragies
			A2 cœur		1 foyer avec une discrète fibrose de l'endomysium
			A3 foie		Stéatose panlobulaire diffuse
			A4 estomac		Absence de lésions
			A5 pancréas		Deux foyers d'hyperplasie pancréatique exocrine Hyperplasie modérée des îlots de Langerhans
			A6 reins		Néphrite interstitielle chronique débutante
			A7 intestin grêle		Entérite sub-aiguë lympho-plasmocytaire et éosinophilique diffuse modérée Plaques de Peyer à centre germinatif très développé
			A8 rate		Pulpe blanche très développée avec follicules à centre germinatif très volumineux
4	11 ans	Euthanasie, tumeur rénale	A1 poumon		Autolyse, absence de lésion patente
cataracte bilatérale			A2 cœur		Autolyse
			A3 foie		Autolyse
			A4 estomac		Autolyse
			A5 ? Estomac		Autolyse
			A6 rein ?	tumeur	organe non reconnaissable en raison de l'autolyse
			A7 intestin grêle		Autolyse
			A8 rate		Autolyse

5	9 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique	A1 poumon	plages hémorragiques	Hémorragies récentes, pneumonie interstitielle macrophagique
			A2 cœur	cardiomégalie	Œdème discret
			A3 foie	aspect stéatosique, globuleux	Stéatose centrolobulaire modérée, discret infiltration inflammatoire lympho-plasmocytaire portale
			A4 estomac		Absence de lésions
			A5 pancréas		Nodules d'hyperplasie pancréatique exocrine
			A6 reins	néphromégalie et aspect granuleux	Néphrite interstitielle chronique sévère (reins kystiques)
			A7 intestin grêle		Infiltration inflammatoire lympho-plasmocytaire et éosinophilique discrète
			A8 rate		Absence de lésions
6	8 ans	Euthanasie, Insuffisance rénale chronique	A1 poumon		Absence de lésions
			A2 cœur		Zone de dégénérescence sous endocardique circulaire autour de la cavité ventriculaire gauche avec foyers de fibrose
			A3 foie	congestion	Infiltration inflammatoire minime des espaces portes par des lymphocytes, neutrophiles et éosinophiles Ectasie des lymphatiques dans les espaces portes
			A4 estomac, duodénum		Absence de lésion
			A5 pancréas		nodules d'hyperplasie poancréatique exocrine îlots de Langerhans peu développés
			A6 reins	assymétrie marquée et kystes	Néphrite interstitielle chronique avec kystes volumineux, certains remplis d'un matériel éosinophile lésions sur les deux reins
			A7 intestin grêle, duodénum et pancréas		Infiltrat inflammatoire riche en éosinophile discret dans l'intestin sauf dans le duodénum
			A8 rate		Nombreux mégacaryocytes et hématopoïèse extra-médullaire, congestion focale

7	7 ans	Euthanasie, tumeur de l'estomac	A1 poumon		Infiltration discrète d'éosinophiles et cellules multinucléées
			A2 cœur		Dépôts de cholestérol sous endocardiques sévères entourés d'une réaction granulomateuse et de plusieurs foyers de calcification (oreillette)
			A3 foie	aspect stéatosique	Hépatite interstitielle discrète Infiltrat interstitiel avec nombreux éosinophiles et lymphocytes portal et centrolobulaire, neutrophiles dans les sinusoides
			A4 estomac		Absence de tissu stomacal normal mais leiomyosarcome bien différencié
			A5 pancréas, tissu adipeux, nœud lymphatique de la tête du pancréas		pancréas, tissu adipeux infiltré par le même méiomyosarcome
			A6 rein		Dépôt focal de cristaux de cholestérol associé à un petit foyer de calcification sous l'épithélium du bassinet de la papille rénale Infiltration lymphocytaire et éosinophilique minime
			A7 pancréas, estomac et duodénum		Léiomyosarcome partant de la musculature de l'estomac Entérite éosinophilique diffuse modérée : Infiltration de la lamina propria du dodenum par des éosinophiles et des lymphocytes et plasmocytes
			A8 rate	splénomégalie et congestion	Hématopoïèse extramédullaire avec nombreux mégacaryocytes et précurseurs des lignées neutrophiliques et éosinophiliques
8	7 ans	Euthanasie, tumeur testiculaire avec métastases pulmonaires	A1 poumon		Multiples métastases et autolyse
			A2 cœur		Quelques foyers de calcification des fibres myocardiques

			A3 foie	hépatomégalie, aspect stéatosique, kystique	Autolyse
			A4 estomac		Autolyse
			A5 pancréas		Autolyse
			A6 rein	néphromégalie et aspect granuleux	Autolyse et néphrite interstitielle chronique avec présence de kystes
			A7 intestin grêle		autolyse
			A8 rate	décolorée	autolyse
			A9 testicule		Absence de lésion
			A10 testicule		Tumeur testiculaire infiltrante (de type séminome) avec image suspecte d'embolisation veineuse
9	6 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique, pneumonie interstitielle	A1 poumon	congestion diffuse	Hémorragies, œdème et pneumonie interstitielle focalement extensive, nombreux macrophages vacuolisés
			A2 cœur		Absence de lésion
			A3 foie	aspect stéatosique	Stéatose hépatique panlobulaire diffuse
			A4 estomac		Foyers minimes de calcification dans l'estomac
			A5 pancréas nœud lymphatique de la tête du pancréas		Ilots de Langerhans bien développés dans les limites de la normale
			A6 rein	dissymétrie et aspect granuleux	Néphrite interstitielle chronique avec présence de kystes de taille moyenne
			A7 pancréas, intestin grêle et duodénum		Infiltrat inflammatoire modéré riche en éosinophiles
			A8 rate		Pulpe blanche bien développée, présence de neutrophiles en proportion élevée, hématopoïèse extra-médullaire discrète

10	8 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique	A1 poumon		Autolyse avancée Absence de lésion
			A2 cœur		Autolyse Quelques foyers minimes de dégénérescence et de nécrose
			A3 foie	aspect stéatosique et granuleux	Autolyse avancée Surcharge des cellules de Ito et congestion
			A4 estomac		Autolyse Disparition de la muqueuse due à l'autolyse
			A5 pancréas, tissu musculaire, artères		Pancréas totalement autolysé deux grosses artères élastiques : présence de cristaux de cholestérol, d'une prolifération de l'intima et de foyers de calcification
			A6 2 1/2 reins et surrénale	bombés	Reins sévèrement atteints (maladie rénale) avec une fibrose modérée surrénale normale
			A7 intestin grêle		Autolyse Absence de lésion patente
			A8 rate		Autolyse très avancée
11	4 ans	Trouvé mort, stéatose hépatique	A1 poumon		Congestion, deux foyers congestifs à hémorragiques avec infiltration polymorphe péribronchiolaire : pneumonie interstitielle focale discrète
			A2 cœur	cardiomégalie, entouré de graisse	images de dégénérescence des fibres myocardiques Discrets foyers inflammatoires macrophagiques
			A3 foie	hépatomégalie, congestion, aspect stéatosique	Stéatose panlobulaire diffuse sévère
			A4 estomac		Infiltrat discret

			A5 pancréas		Absence de lésion
			A6 2 1/2 reins	atrophie rénale, aspect granuleux	Néphrite interstitielle modérée avec stéatose des tubules urinaires
			A7 intestin grêle		Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et éosinophilique discret
			A8 rate		Tissu lymphoïde très développé
12	6 ans	Trouvé mort, stéatose hépatique	A1 poumon	congestion	œdème, hémorragies et pneumonie interstitielle modérée
			A2 cœur	caillot dans le ventricule gauche	Absence de lésions
			A3 foie	aspect stéatosique	Stéatose panlobulaire diffuse sévère
			A4 estomac		Infiltrat minime
			A5 pancréas		Absence de lésions Ilots normalement développés
			A6 2 1/2 reins		Quelques foyers de calcification tubulaire médullaires et corticaux
			A7 intestin grêle		Infiltrat minime de la lamina propria
			A8 rate	splénomégalie	Absence de lésions
			A9 testicule et épидидyme (petit)	pénis dévaginé et noir à son extrémité	Hypoplasie de la lignée spermatique
			A9 testicule et épидидyme		Spermatogénèse normale
13	6 ans	Trouvé mort, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque	A1 poumon	collabés, rouges vifs	Congestion Œdème pulmonaire discret nombreux macrophages pigmentés ou vacuolisés stase chronique (?)
			A2 cœur	cardiomégalie, hypertrophie concentrique	Absence de lésion
			A3 foie	congestion, aspect stéatosique	Congestion avec dilatation des sinusoides Discrète stéatose centrolobulaire

			A4 estomac, duodénum		Muqueuse autolysée Absence de lésion patente
			A5 pancréas		Hyperplasie sévère des îlots de Langerhans qui se ramifient et fusionnent
			A6 reins	claires et irréguliers	Néphrite interstitielle chronique diffuse sévère sur les deux reins
			A7 intestin grêle		Autolyse Absence de lésion patente
			A8 rate		Discrète plasmocytose, mégacaryocytes peu nombreux, pulpe blanche bien développée, congestion
14	8 ans 1/2	Euthanasie, faible et anémié, invagination intestinale	A1 poumon	congestion au centre et blancs en périphérie	hémorragies alvéolaires récentes sans hémosidérose ni érythrophagocytose
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie	microhépatie, aspect stéatosique	Stéatose modérée centrolobulaire
			A4 estomac		Infiltrat minime
			A5 pancréas		Distension de la lumière des acini exocrines
			A6 reins	petite taille, symétriques	Néphrite interstitielle chronique sévère avec présence de kystes
			A7 intestin grêle		Infiltrat discret
			A8 rate		Atrophie du tissu lymphoïde, hématopoïèse extramédullaire et prolifération des ellipsoïdes
			A9 intestin, zone invaginée		Nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse dans la partie invaginée
15	5 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique	A1 poumon	hémorragiques	Hémorragies récentes sans signe d'érythrophagocytose ni d'hémosidérose Nombreux macrophages vacuolisés
			A2 cœur	cardiomégalie, hypertrophie légère	Quelques foyers de calcification de la média et de l'intima des artérioles du myocarde

			A3 foie	aspect discrètement stéatosique	Stase centrolobulaire, stéatose discrète, quelques foyers d'hématopoïèse extramédullaire
			A4 estomac		Absence de lésion
			A5 pancréas, surrénale		Ilots de Langerhans bien développés, absence de lésion sur la surrénale
			A6 2 1/2 reins	néphromégalie, kystes	Maladie rénale sévère bilatérale (reins kystiques)
			A7 intestin grêle		Infiltration inflammatoire lympho-plasmocytaire et éosinophilique discrète
			A8 rate		Hématopoïèse extramédullaire
			A9 estomac		Absence de lésion
			A10 vessie et vésicule séminale		Absence de lésion
16	8 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique	A1 poumon		Infiltration focale lymphocytaire et macrophagique modérée sur l'un des trois lobes et sur la plèvre, nombreux macrophages spumeux
			A2 cœur	cardiomégalie	Absence de lésions
			A3 foie	hépatomégalie, aspect légèrement stéatosique	Stase avec distension des sinusoides et stéatose discrète centrolobulaire
			A4 estomac		Zone glandulaire Absence de lésion
			A5 pancréas, tissu adipeux brun, surrénale, nœud lymphatique		Nombreux ilots de Langerhans bien développé
			A6 rein	dissymétrie et aspect granuleux	Maladie rénale avec épaissement des membranes basales, cylindres protéiques, dilatations tubulaires, infiltrats interstitiels
			A7 intestin grêle		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire et éosinophilique à la base de la lamina propria et au centre des villosités
			A8 rate		Absence de lésions

17	5 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique (hématurie)	A1 poumon		Absence de lésions
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie	aspect stéatosique	Stéatose centrolobulaire discrète
			A4 estomac		Absence de lésion
			A5 pancréas, nœud lymphatique		Hyperplasie discrète des îlots de Langerhans
			A6 rein	assymétrie rénale, surface granuleuse	Maladie rénale modérée avec nombreux cylindres protéiques tubulaires et kystes Infiltration discrète de l'épithélium du bassinet par des neutrophiles (début de pyélite)
			A7 intestin grêle		Discrète infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire et éosinophilique
			A8 rate	splénomégalie	Tissu lymphoïde de la pulpe blanche peu développé Amyloïdose à vérifier
18	10 ans	Tumeur cutanée maligne	Masse ombiliquée (A1)		Tumeur cutanée maligne ulcérée et nécrotique avec emboles lymphatiques (carcinome apocrine mal différencié)
			Petite masse (A2)		Petit carcinome apocrine bien délimité
			testicule 1+ épидидyme (A3)		Hypoplasie de la lignée germinale dans certains tubes séminifères
			testicule2 + épидидyme (A4)		Granulome spermatique dans l'épididyme hypoplasie de la lignée germinale dans certains tubes séminifères
19	4 ans	Trouvé mort, hémopéricarde	A1 poumon et trachée		Absence de lésions
			A2 cœur	hémopéricarde	Absence de lésions
			A3 foie		Stase centrolobulaire marquée et stéatose panlobulaire diffuse sévère
			A4 estomac		Infiltration discrète de la lamina propria

			A5 pancréas		1 nodule d'hyperplasie pancréatique exocrine
			A6 rein, testicules, épididymes		Absence de lésions
			A7 intestin grêle		Infiltration minime de la lamina propria
			A8 rate		Hémosidérose discrète
20	7 ans	Euthanasie, tumeur hépatique	A1 poumon et trachée		Absence de lésions
			A2 cœur		Nombreux neutrophiles dans les vaisseaux
			A3 foie	masse blanchâtre de 4 cm infiltrant les lobes hépatiques et la vésicule biliaire	Foyers de nécrose hémorragiques et abcès hépatiques, périhépatite fibreuse et adhérence aux côtes
			A4 foie		Infiltration portale inflammatoire
			A5 pancréas		Absence de lésions
			A6 rein et foie		Pyélonéphrite suppurée, adhérence du rein avec le foie
			A7 intestin grêle		Distension de certaines anses intestinales, infiltration discrète de la lamina propria
			A8 rate		Hématopoïèse extra-médullaire avec nombreux neutrophiles
21	4 ans	Trouvé mort, hémithorax	A1 poumon	hémithorax	Hémorragies récentes sans signe d'érythrophagocytose ni d'hémosidérose Nombreux macrophages vacuolisés
			A2 foie	aspect stéatosique	Quelques cellules hématopoïétiques de la lignée érythrocytaire, stéatose discrète
			A3 estomac, intestin grêle		Infiltration discrète de l'intestin grêle
			A4 rein		Quelques foyers inflammatoires lymphoplasmocytaires
			A5 intestin grêle		Infiltration discrète de l'intestin grêle
			A6 rate		Quelques cellules hématopoïétiques de la lignée érythrocytaire

			A7 vessie	bicolore : rouge et blanche	Vessie dilatée contenant du sang
22	3 ans	Euthanasie pour automutilation, hématoïèse extramédullaire extrêmement sévère	A1 poumon		Absence de lésions
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie	aspect stéatosique	Stéatose centrolobulaire, hématoïèse extramédullaire, hépatite interstitielle discrète lymphoplasmocytaire
			A4 estomac		Absence de lésion
			A5 pancréas, nœud lymphatique		Adénome pancréatique endocrine
			A6 rein		Infiltration lympho-plasmocytaire discrète
			A7 intestin grêle		Discret infiltrat inflammatoire de la lamina propria
			A8 rate	splénomégalie	Hématoïèse extramédullaire extrêmement sévère
23	6 ans	Euthanasie, lymphome probablement d'origine rénale	A1 poumon		Infiltration lymphomateuse du médiastin
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie	aspect stéatosique, plages hémorragiques	Stéatose panlobulaire diffuse
			A4 estomac		Infiltrat inflammatoire discret
			A5 pancréas, nœud lymphatique		Infiltration lymphomateuse de la périphérie du pancréas et du nœud lymphatique de la tête du pancréas
			A6 rein ?	rein droit hémorragique, sang dans la vessie	lymphome de haut grade
			A7 intestin grêle		Infiltration inflammatoire discrète de la lamina propria, lymphome dans le mésentère

			A8 rate		Absence de lésions
			A9 masse abdominale et rein		Lymphome
24	6 ans	Trouvé mort, tumeur du pancréas endocrine	A1 poumon		Absence de lésions
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie	aspect stéatosique	Stéatose hépatique centrolobulaire discrète, infiltrat inflammatoire portal discret
			A4 estomac		péritonite fibrino-suppurée et hyperplasique multifocale
			A5 pancréas, nœud lymphatique		Hyperplasie sévère des ilots de Langerhans et nodule d'hyperplasie exocrine
			A6 rein	dissymétrie et foyers hémorragiques	Infiltration inflammatoire discrète multifocale
			A7 intestin grêle et pancréas		adénome pancréatique endocrine et infiltration discrète de la lamina propria
			A8 rate		Absence de lésion
			A9 masse abdominale		Tumeur du pancréas endocrine (dans un nœud lymphatique ?)
			A10 intestin grêle		Discret infiltration inflammatoire de la lamina propria
			A7 ?		Absence d'organe identifiable
25	6 ans	Euthanasie, insuffisance rénale chronique	A1 poumon		Pneumonie interstitielle sévère
			A2 cœur		Absence de lésions
			A3 foie		Hématopoïèse extramédullaire discrète et images d'érythrophagocytose dans les sinusoides
			A4 estomac		Absence de lésions
			A5 pancréas		2 petits nodules d'hyperplasie pancréatique exocrine
			A6 rein	néphromégalie	Néphrite interstitielle bilatérale sévère
			A7 intestin grêle		Discrete infiltration de la lamina propria

			A8 rate		Discrète hématopoïèse extramédullaire
26	9 ans	Entérite lympho-plasmocytaire modérée et néphropathie bilatérale	A1 foie		Stéatose centrolobulaire discrète et infiltrat lympho-plasmocytaire et neutrophilique multifocal discret et quelques foyers d'ectasie vasculaire
			A2 tissu adipeux brun		Absence de lésions
			A3 poumons		Absence de lésions
			A4 cœur		Absence de lésions
			A5 estomac		Absence de lésions
			A6 duodénum		Infiltration de la lamina propria de l'intestin (duodénum) par un infiltrat lympho-plasmocytaire et neutrophilique
			A7 intestin grêle		Infiltration de la lamina propria de l'intestin (duodénum) par un infiltrat lympho-plasmocytaire et neutrophilique
			A8 caecum et colon		Infiltration de la lamina propria de l'intestin (duodénum) par un infiltrat lympho-plasmocytaire et neutrophilique
			A9 rate		Tissu lymphopïde bien développé, hématopoïèse extra-médullaire discrète, nombreux neutrophiles dans la pulpe rouge
			A10 reins	néphromégalie	Infiltration lympho-plasmocytaire interstitielle, fibrose interstitielle, cylindres protéiques, gloméruloscléose : néphropathie modérée Foyer d'athéromatose dans une grosse artère rénale
27	10 ans	Lymphome splénique et hépatique	A1 foie	hépatomégalie	Infiltration par une population lymphoïde tumorale
			A2 nœud lymphatique		Foyer d'athéromatose dans une grosse artère
			A3 poumons		Absence de lésions
			A4 cœur		Absence de lésions
			A5 rate	splénomégalie	Infiltration par une population lymphoïde blastique
			A6 reins	néphromégalie	Infiltration lymphoïde tumorale interstitielle et péri capsulaire

			A7 intestin pancréas		Infiltration lymphoïde du chorion et de l'épithélium intestinal fibrose interstitielle pancréatique
			A8 caecum		Absence de lésions
			A9 estomac		Absence de lésions
			A10 colon		Absence de lésions
			A11 tissu conjonctif		Absence de lésions
28	7 ans	Néphropathie sévère, stase chronique hépatique	A1 foie		Stéatose centrolobulaire discrète Stase centrolobulaire avec dilatation des sinusoides et atrophie des hépatocytes
			A2 reins		Infiltration inflammatoire interstitielle et nombreux tubules dilatés et kystiques : néphropathie sévère
			A3 cœur		Absence de lésions
			A4 poumons		Absence de lésions
			A5 tissu adipeux brun		Absence de lésions
			A6 foie		Idem A1
			A7 caecum		Absence de lésions
			A8 estomac		Absence de lésions
			A9 glandes génitales		Absence de lésions
			A10, 14 colon		Discret infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire dans le chorion
A11, 12, 13 Intestin grêle		Discret infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire dans le chorion et lymphangiectasie des villosités focale			

29	8 ans	Néphropathie bilatérale et pyélonéphrite suppurée sévère sur l'un des reins lésions cardiaques de nécrose anciennes	A1 foie		Stase centrolobulaire marquée et infiltration interstitielle lympho-plasmocytaire : hépatite interstitielle discrète
			A2 pancréas		Présence d'un foyer d'hyperplasie nodulaire exocrine
			A3 2 reins	néphromégalie	Néphropathie sévère, nombreux tubes très dilatés et remplis de granulocytes dégénérés sur l'une des deux reins : pyélonéphrite suppurée sévère
			A4 cœur	atrophie-dilatation du cœur gauche	Foyers de nécrose de coagulation anciens, calcifiés : infarctus anciens ?
			A5 poumons		Absence de lésions
			A6 vessie		Absence de lésions
			A7 rate		Absence de lésions
			A8 estomac		Absence de lésions
30	7 ans	Néphropathie bilatérale et pyélonéphrite suppurée sévère sur les deux reins	A1 cœur		Absence de lésions
			A2 poumon		Hémorragies pulmonaires diffuses massives
			A3 foie	hépatomégalie	Absence de lésions
			A4 rate		Absence de lésions
			A5 2 reins	néphromégalie	Lésions de néphropathie bilatérale discrète et pyélonéphrite suppurée sur les deux reins avec nombreuses colonies bactériennes
			A6 pancréas		Discrète hyperplasie des Ilots de Langerhans
			A7 estomac		Absence de lésions
			A8 caecum		Absence de lésions
			A9 colon		Absence de lésions

			A 10 intestin grêle		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A1,12 testicule		Absence de lésions
31	10 ans	Néphropathie bilatérale modérée et stéatose centrolobulaire	A1 cœur		Absence de lésions
			A2 poumon		Absence de lésions
			A3 reins	néphromégalie	Néphropathie bilatérale modérée
			A4 foie		Stéatose centrolobulaire modérée et discret infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire interstitiel et dans la capsule
			A5 rate		Hyperplasie des ellipsoïdes
			A6 pancréas		Hyperplasie des ilots de Langerhans
			A7 estomac		Absence de lésions
			A8 duodénum pancréas		Absence de lésions sur le duodénum, hyperplasie des ilots de Langerhans du pancréas
			A9 caecum		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A10 intestin grêle		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A 11 côlon		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A 12 testicules		Absence de lésions
			A 13 glandes génitales		Absence de lésions
32	8 ans	Retrouvé mort avec pattes arrières abimées, néphropathie bilatérale sévère	A1 cœur		Absence de lésions
			A2 poumons		Absence de lésions

			A3 foie		stase
			A4 reins	reins petits et irréguliers	Néphropathie sévère bilatérale
			A5 pancréas		Hyperplasie sévère des ilots de Langerhans
			A6 rate		Sclérose périartérielle multifocale
			A7 estomac		Absence de lésions
			A8 duodénum		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A9 caecum		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A10 colon		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A11, 12 Intestin grêle		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
33	10 ans	Tumeur épithéliale maligne ayant envahi le foie, l'estomac et englobant l'estomac	A1,2,3,4 tumeur		Tumeur épithéliale maligne ayant envahi le foie
			A5 foie		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire interstitiel dans les espaces portes
			A6 colon		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A7 caecum		Discret infiltrat lympho-plasmocytaire dans le chorion
			A8 testicules		Absence de lésions
			A9 cœur		Absence de lésions
			A10 poumon		Absence de lésions
			A11 rate		Hématopoïèse extra-médullaire marquée

ÉTUDE DE LA PATHOLOGIE SPONTANÉE CHEZ UNE ESPECE DE LEMURIENS : *MICROCEBUS* *MURINUS*

NOM et Prénom : MARQUANT Laëtitia

Résumé

Le microcèbe est un petit lémurien nocturne vivant à Madagascar dont la physiologie est dépendante de la photopériode et qui est également utilisé pour la recherche, notamment comme modèle de vieillissement cérébral. Le but de ce travail a été de répertorier les maladies déjà connues chez *Microcebus murinus* et de compléter ces connaissances par une étude réalisée sur des microcèbes captifs en établissant les causes de mortalité et en décrivant les lésions macroscopiques et microscopiques d'animaux en fin de vie. Ces animaux ont présenté de nombreuses affections létales ou non dont la majorité ont déjà été mentionnées chez cette espèce dans la littérature. Cependant, cette thèse met en évidence deux lésions nouvellement décrites dans cette espèce : l'athérosclérose et l'hyperplasie pancréatique endocrine. La principale cause de mortalité est l'insuffisance rénale chronique avec des lésions de néphrite interstitielle. Les autres principales lésions relevées étaient la stéatose hépatique, les hémorragies, les pneumonies et des tumeurs. Ces maladies semblent être à relier à l'âge, aux conditions d'élevage et notamment au stress et à l'alimentation.

Mots clés

PATHOLOGIE / LESION / MORTALITE / CAPTIVITE / ORGANE / HISTOLOGIE / LEMURIEN / MICROCEBUS MURINUS / MADAGASCAR

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr N. CORDONNIER

Assesseur : Dr P. ARNÉ

STUDY OF THE SPONTANEOUS PATHOLOGY OF A SPECIES OF LEMURS : *MICROCEBUS MURINUS*

SURNAME : MARQUANT

Given name : Laëtitia, Sophie

Summary

The small nocturnal lemur from Madagascar called mouse lemur has a photoperiod-dependent physiology and serves as research model, in particular for cerebral ageing studies. The purpose of this work was to review the existing diseases of *Microcebus murinus* and to complete with a study on cause of death of spontaneously dead captive mouse lemurs and on macroscopic and microscopic lesions. These animals are sensitive to many diseases some of them are lethal and most of them are already known in this species. However, this work highlights two new lesions of this species : atherosclerosis and endocrine pancreatic hyperplasia. The main lethal disease was chronic kidney failure with interstitial nephritis lesions. The others main lesions were liver steatosis, hemorrhages, pneumonias and tumors. These diseases may be rely to elderly, breeding conditions, in particular stress and food.

Keywords

***PATHOLOGY / LESION / MORTALITY / CAPTIVITY / ORGAN / HISTOLOGY / LEMUR /
MICROCEBUS MURINUS / MADAGASCAR***

Jury :

President : Pr.

Director : Dr N. CORDONNIER

Assessor : Dr P. ARNÉ