

Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Informations pour les professionnels de santé

Les hantavirus

Les hantavirus sont des virus enveloppés d'un diamètre de 90-120 nm possédant un génome composé de trois segments d'ARN simple brin de sens négatif. (figure 1)

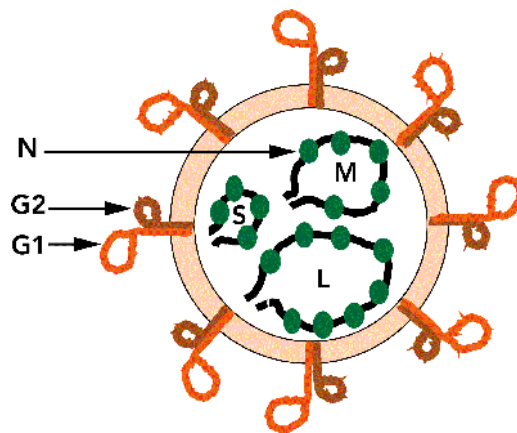


Figure 1 : Représentation schématique d'un hantavirus

Les segments d'ARN sont empaquetés dans une capsidie composée d'une protéine N très antigénique, la capsidie étant elle-même entourée d'une enveloppe lipidique contenant des spicules composés des protéines G1 et G2. Ils sont classés en huit sérotypes/génotypes qui forment le genre *Hantavirus* dans la famille des *Bunyaviridae*. (figure 2)

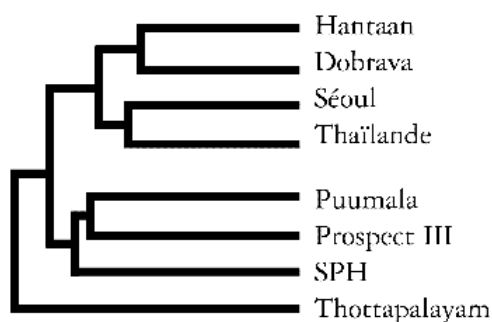


Figure 2 : phylogramme schématisant les huit hantavirus génétiquement distincts (les distances sur l'axe horizontal sont approximativement proportionnelles aux différences génétiques).

Certains hantavirus sont les agents étiologiques d'une maladie humaine connue sous le nom de **syndrome pulmonaire à Hantavirus** (SPH) en Amérique du Nord, d'autres sont responsables d'une **fièvre hémorragique avec syndrome rénal** (FHSR). La FHSR est la cause de plus de 200.000 hospitalisations par an en Europe et en Asie. Une forme bénigne de FHSR, souvent appelée **néphropathie épidémique** (NE), est reconnue en Scandinavie, Finlande, Russie de l'Ouest

et Europe Centrale et de l'Ouest. La NE est causée par le virus **Puumala** (PUU). Les virus PUU d'Europe de l'Ouest semblent génétiquement légèrement différents de leurs voisins nordiques.

Chaque hantavirus est généralement associé à une espèce unique de rongeurs chez lesquels il produit une infection prolongée asymptomatique. Le virus PUU, isolé pour la première fois en 1983 d'un **campagnol roussâtre** (*Clethrionomys glareolus*) est le principal agent de la FHSR en France. L'homme se contamine par contact ou inhalation des excréta des animaux infectés. Il n'y a pas de contamination interhumaine en ce qui concerne la FHSR.

Outre Puumala, d'autres hantavirus sont présents en Europe. Le virus Séoul qui est cosmopolite de par son réservoir le rat (*Rattus rattus* et *R. norvegicus*) a été mis en évidence chez ces rongeurs en région lyonnaise. Il induit des formes de FHSR modérées. Le virus Dobrava, qui circule dans la région des Balkans, peut être à l'origine d'atteintes humaines graves (taux de létalité 1-2%). Le réservoir de ce virus est le mulot à collier jaune (*Apodemus flavicollis*). Le virus Saaremaa, proche de Dobrava, est rencontré en Europe du Nord.

Le tableau clinique de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (à partir de l'expérience ardennaise portant sur plus de 200 cas)

La période d'incubation de la maladie est d'une semaine à deux mois.

Le tableau typique de la FHSR associe un syndrome grippal avec des algies sévères (lombalgies, céphalées), des troubles de l'accommodation (40% si l'interrogatoire les recherche avec soin) avec, sur le plan biologique, une thrombopénie constante dans la première semaine, une protéinurie massive et fréquente, survenant chez une personne habitant dans un foyer connu de FHSR. Le diagnostic n'est pas toujours aussi simple, car le syndrome grippal peut manquer, le syndrome algique peut être prédominant et faire évoquer une colique néphrétique, une urgence abdominale ou cardiaque.

L'atteinte rénale se manifeste par une oligurie, une protéinurie, une hématurie microscopique. Secondairement s'installe une insuffisance rénale dans près de la moitié des cas. L'échographie note des gros reins hyperréflectifs avec parfois un épanchement périrénal. L'évolution est classiquement favorable avec l'apparition d'une polyurie. Quelques patients seulement sont dialysés.

Les signes hémorragiques sont très discrets mais les épistaxis peuvent être retrouvées jusque dans 22% des cas, une hémoptysie et une hématurie macroscopique ont été notées lors de l'épidémie de 1996.

L'atteinte respiratoire, depuis qu'elle est recherchée, suite à l'épidémie américaine, est fréquente puisque, sur une étude de 124 dossiers, la radiographie pulmonaire retrouvait un aspect de pneumopathie atypique dans 17% des cas, des lésions d'œdème pulmonaire dans 33% des cas, une radiographie strictement normale dans 50% des cas. La radiographie d'entrée, qui peut être normale, doit être répétée ultérieurement. Deux patients ont été hospitalisés pour un épisode dyspnéique aigu en rapport avec la FHSR. Une gêne pharyngée est, par ailleurs, retrouvée dans 20% des cas.

Au niveau cardiaque, on retrouve l'absence de tachycardie lors de poussées fébriles, une bradycardie sinusale asymptomatique retardée, quelques épanchements péricardiques très minimes. Sur plus de 100 études échographiques, aucune myocardite n'a été observée.

Au niveau neurologique, on retrouve des céphalées très fréquentes, très rarement un syndrome méningé. Les autres symptômes notés (syndrome vertigineux, confusion, syndrome extrapyramidal) sont d'interprétation plus délicate chez le sujet âgé. Lorsqu'elle est réalisée, la ponction lombaire est normale ou montre une discrète protéinorachie, et exceptionnellement une réaction cellulaire.

Les troubles digestifs (douleurs épigastriques, nausées) sont peu spécifiques, les patients ayant souvent pris des antibiotiques et des antipyrétiques. La fibroscopie gastrique retrouve un aspect congestif antral et des pétéchies. Au niveau hépatique, une cytolysse modérée est fréquemment retrouvée (42%). Lorsqu'elle est majeure, le diagnostic différentiel avec une hépatite virale se pose.

D'autres symptômes peuvent être notés : œdème du visage, polyarthralgies, polyadénopathies, éruption maculo-papuleuse, myalgies isolées.

Evolution : dans l'expérience du service de médecine interne du centre hospitalier de Charleville-Mézières, aucun décès n'est à déplorer mais deux chocs hypovolémiques sévères ont été constatés. L'évolution n'est cependant pas toujours totalement résolutive puisqu'un patient ayant présenté un Guillain Barré (apparu 15 jours après la survenue d'une FHSR typique) garde de petites séquelles. Chez un patient ayant fait une insuffisance rénale sévère avec choc, la survenue d'une insuffisance hypophysaire a été observée, rapidement régressive en ce qui concerne l'anté-hypophyse, persistante pour la post-hypophyse. Enfin, chez un autre patient, une insuffisance rénale chronique est à déplorer.

Le diagnostic biologique

Le diagnostic de FHSR repose sur l'immunofluorescence indirecte (*figure 3*) et sur la recherche d'IgM et d'IgG par ELISA. Ces techniques sont rapides, sensibles et relativement spécifiques, ce qui implique d'inclure dans les tests des antigènes de plusieurs virus susceptibles de circuler en France. L'utilisation de protéines recombinantes, à la base de kits commerciaux Elisa ou de tests immunochromatographiques rapides type bandelette, n'atteint pas le même degré de sensibilité. Les anticorps de type IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes et les IgG atteignent un maximum après 15 jours et persistent plus de 50 ans.

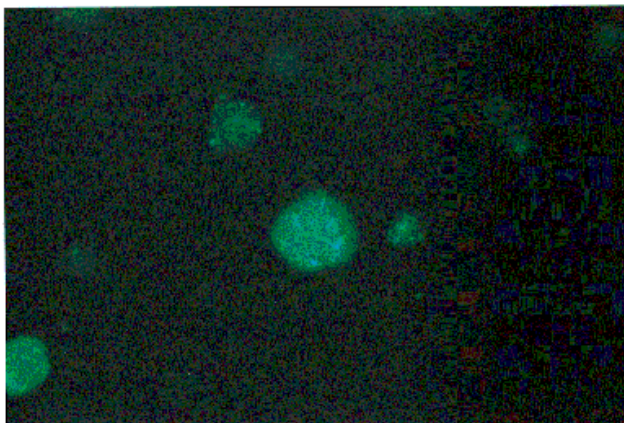


Figure 3 : détection des antigènes du virus Hantaan, dans les cellules infectées, par immunofluorescence indirecte.

Tout résultat positif ou douteux doit être confirmé systématiquement par le Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales.

L'isolement viral à partir du sang de patients ou de rongeurs n'est pas réalisé en pratique courante, il requiert de multiples passages sur cobaye et sur cellules en culture mais les résultats sont très rarement positifs. La détection de l'ARN viral dans les échantillons, par biologie moléculaire, est plus rapide et plus sensible mais délicate d'utilisation car elle peut être souvent négative chez l'homme en phase aiguë. L'organe de prédilection pour la recherche d'ARN viral chez les rongeurs est le poumon.

L'épidémiologie de la FHSR en France

La fièvre hémorragique à syndrome rénal à hantavirus a été confirmée sérologiquement pour la première fois en France en 1982. Depuis cette date environ 800 cas ont été diagnostiqués. Ce nombre sous-estime probablement le nombre réel des infections car le diagnostic n'est pas systématiquement évoqué. Dans les Ardennes, une enquête auprès des personnels de l'Office National des Forêts, et une autre auprès des personnels relevant de la Mutualité Sociale Agricole ont montré chez ces personnels une séroprévalence respectivement de 14,5% et 1%.

La plupart des cas diagnostiqués sont survenus dans le **quart Nord-Est du pays** lors de bouffées épidémiques qui surviennent, en règle générale, tous les 3 ans. (*figure 4*)

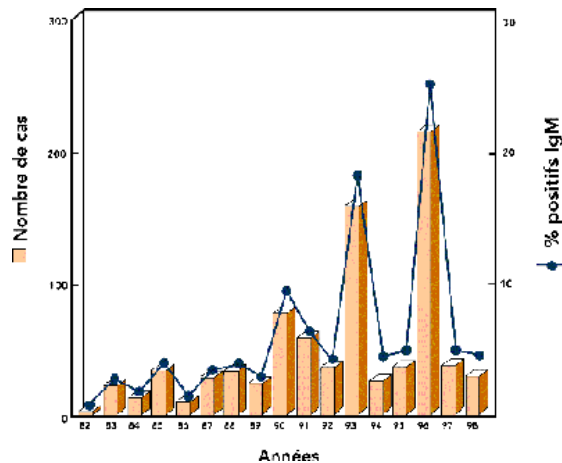


Figure 4 : Nombre de cas de FHSR diagnostiqués en France par sérologie IgM.

Ces épidémies sont réparties dans quatre zones : le massif forestier des Ardennes, la Picardie, la Franche-Comté, la Lorraine avec en particulier les environs de Nancy. (*figure 5*)

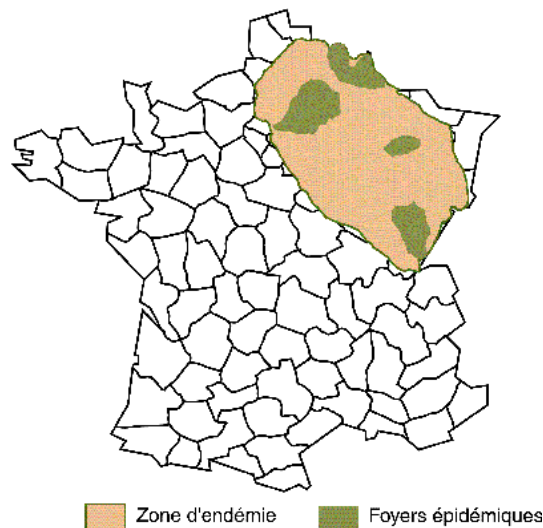


Figure 5 : Distribution des cas de FHSR diagnostiqués en France

Certains facteurs d'exposition sont associés significativement à la maladie.

- Une étude cas-témoins, réalisée en 1996 a retrouvé les facteurs de risques suivant :
 - Les **professions** forestières, agricoles et du bâtiment.
 - L'association retrouvée entre maladie et localisation de la **résidence à proximité d'une forêt**, est en accord avec les connaissances de l'écologie du campagnol roussâtre qui vit sur un territoire limité et ne s'éloigne que peu ou pas de la forêt. Cette association (en l'absence d'autre exposition avérée) indique qu'une partie des cas peuvent se contaminer à l'intérieur ou aux alentours de leur maison. Cependant, la présence de rongeurs à la maison ne serait un facteur de risque que lorsque la résidence est située en proximité de la forêt.
 - Les expositions en **forêt** : le **travail du bois** en forêt représente un risque élevé. Le risque lors des expositions en forêt pendant les activités de loisirs semble limité à un contact direct avec le bois ou la terre.
 - La fréquentation de **locaux fermés** (granges, remises, caves...).
 - Les travaux de **terrassement**, bien que la nature précise de ces travaux n'ait pu être précisée par les études conduites en France.

Le risque est associé à la durée totale d'exposition et plus encore à l'exécution d'activités qui créent de la poussière avec un risque 15 fois plus élevé.

- Une étude descriptive de cas et de leurs expositions a été menée sur les cas survenus en 2003. Les principales expositions à risque retrouvées pour les 103 patients étaient la manipulation de bois stockés, le ramassage de bois en forêt, la mise en suspension de poussières lors de loisirs en forêt ou bordure de forêt, le jardinage, le terrassement, le nettoyage ou la rénovation de locaux fermés.

Les recommandations pour la prévention

Au vu des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de la maladie, il est recommandé :

1) **aux personnes qui habitent à proximité de la forêt** (résidents et vacanciers) pour ce qui concerne les risques liés au lieu de résidence :

- de lutter contre la présence de rongeurs à l'intérieur des maisons en forêt ou en bordure de forêt (y compris les résidences secondaires) et des locaux attenants (grange, cave, remise): empêcher l'accès des rongeurs dans les habitations, dératiser régulièrement et éviter de les attirer (protéger les aliments, éliminer les déchets en emballages hermétiques, éliminer les abris utilisables par les rongeurs).
- de diminuer la mise en suspension de poussières en faisant le **ménage** :
 - en aérant les locaux fermés avant et pendant leur nettoyage
 - en utilisant des masques lors de ces nettoyages
 - en humectant la poussière à l'aide de désinfectant ou d'eau de javel avant de balayer
 - en utilisant d'abord l'aspirateur plutôt que le balai
 - en évitant l'utilisation de jets à haute pression

2) **à toute la population de la région (et aux touristes) pour ce qui concerne les activités en forêt** :

- d'éviter de rentrer dans des **bâtiments fermés** et abandonnés en forêt et en bordure de forêt.

3) aux professionnels du bois et aux personnes travaillant en forêt :

- d'utiliser des masques et des gants pendant **le travail du bois et de la terre** en forêt et en bordure de forêt ou, au moins, de travailler le dos au vent.
- de respecter les règles d'hygiène suivantes :
 - Se laver les mains (eau et savon), systématiquement avant les repas, les pauses, et en fin de journée de travail ;
 - Laver toute plaie, savonner, puis rincer, désinfecter et recouvrir d'un pansement imperméable, avant de manipuler du bois ou de travailler la terre en bordure de forêt ;
 - Nettoyer régulièrement les vêtements de travail, gants, bottes.

Les personnes effectuant des loisirs (jogging, ballades à cheval..) dans les forêts à risque connu doivent être informées du risque de fièvre hémorragique à Hantavirus et de la nécessité de consulter en cas de symptôme évocateurs (*voir également les recommandations destinées au grand public*).

Le campagnol roussâtre et le mulot à collier, vecteurs du virus de la FHSR

Le **campagnol roussâtre** (*Clethrionomys glareolus*) est le réservoir du virus Puumala et est responsable de la persistance des foyers d'infection. Il arrive cependant, comme pour d'autres hantavirus que le virus Puumala puisse exceptionnellement passer à d'autres petits rongeurs comme le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*).

Le campagnol roussâtre est très répandu, on le trouve dans une vaste aire de répartition allant du Nord de l'Espagne et de l'Italie, jusqu'à la limite de la toundra en Russie et Scandinavie. Il fréquente les milieux boisés, les roselières et les haies, en plaine, ne grimant en montagne que dans le Sud de son aire de répartition.

En France, il est présent dans tous les milieux qui lui conviennent à l'exception de quelques îles côtières qui n'ont pu être colonisées. Dans les Alpes et les Pyrénées il atteint et dépasse une altitude de 2000 m. Certains habitats semblent plus favorables que d'autres pour l'espèce, **les forêts de feuillus ou mixtes** sont plus accueillantes que les peuplements de conifères dans la partie centrale de l'aire de répartition, mais c'est exactement l'inverse au Nord et à l'Est. Les sols humides semblent favorables, principalement dans la partie Sud de l'aire de répartition mais le campagnol roussâtre se montre extrêmement adaptable aux conditions d'habitat.

Le mulot à collier est plus sylvicole que le mulot sylvestre. Il est absent des champs. Il habite surtout les vieilles forêts de feuillus (chênaies, hêtraies) mais peut également être présent dans les forêts mixtes ou même dans les forêts pures de conifères. Ses préférences semblent aller à des peuplements où le couvert herbacé n'est pas très dense mais où la densité de la strate arbustive (entre 1 et 5 m) est importante. On peut également le trouver dans des bosquets de taille réduite ou même dans des haies denses ou des arbres isolés. En hiver, on le rencontre assez fréquemment dans les maisons.

Selon les classifications, ces rongeurs appartiennent à la famille des *Muridae* qui comprend un très grand nombre d'espèces dont font partie les rats-musqués et les mulots. On dénombre au total six espèces de *Clethrionomys*. Outre *C. glareolus*, *C. rufocanus* et *rutilus* sont présents en Scandinavie, en Eurasie et jusqu'au Japon ; *C. centralis* est asiatique, et *C. gaperi* et *californicus*, sont Nord-américains.

En France, deux espèces sont présentes : *Apodemus sylvaticus* (mulot) et *Apodemus flavicollis* (mulot à collier).

L'Atlas des Mammifères de France (SFEPM, Paris 1984) rapporte une relative abondance d'*Apodemus flavicollis* dans les départements de la Côte d'Or, de l'Aube et de la Haute-Marne.

On distingue de façon générale les campagnols des autres muridés par leur allure plus trapue, leur queue courte, et des yeux et des oreilles peu proéminents. Le campagnol roussâtre se reconnaît à

la couleur rousse de son dos et à une queue un peu plus longue que celle d'autres campagnols, puisqu'elle atteint ou dépasse légèrement la longueur du corps.

Le campagnol roussâtre est relativement omnivore, adaptant son régime alimentaire aux disponibilités du milieu et aux changements de saisons. Une grande partie de son menu est composée des parties vertes de végétaux, d'insectes et autres petits animaux ou des graines, baies et fruits. Le reste de son alimentation se compose, selon les opportunités, de champignons, racines, mousses...

Dans la littérature, la biologie des rongeurs est rapportée de la façon suivante :

- Le campagnol roussâtre présente un nombre moyen d'embryons par portée de 3,7. De plus, le nombre moyen de portées sur l'année s'élève de 4 à 5. Les mâles ne sont actifs qu'à partir du 60^{ème} jour environ. Les femelles, ayant passé l'hiver et celles nées au printemps peuvent mettre bas dans l'année jusqu'en septembre-octobre. La dynamique de l'activité sexuelle du mâle est comparable à celle des femelles. La reproduction prend généralement place entre mars et octobre. La gestation dure 18 à 20 jours et la lactation 17 ou 18 jours. Pendant la saison de reproduction, les femelles sont dispersées de façon relativement uniforme dans des territoires individuels. Une importante phase de dispersion se produit au printemps et au début de l'été à partir des secteurs de refuge où les individus se concentrent pendant l'hiver. Les campagnols se déplacent en surface et dans les galeries des terriers.
- Le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) possède à peu près la même dynamique : 4 portées par an avec une moyenne de 5 petits. Il atteint sa maturité sexuelle à partir de 2 mois de vie. Il a une activité sexuelle importante avec la présence de femelles gestantes et allaitantes.

Le mulot peut se reproduire toute l'année en France où les portées d'hiver ne sont pas exceptionnelles.

Il existe un cycle annuel des populations de campagnols et de mulots, le minimum d'effectif étant rencontré à la fin de l'hiver et au début du printemps, avant que les individus de l'année précédente n'aient commencé à se reproduire. La population augmente ensuite progressivement. La faible protection du couvert contre les prédateurs et la rareté de la nourriture sont également des facteurs de déclin de la population. A ce cycle annuel, s'ajoute ou se superpose éventuellement un cycle pluriannuel. Le cycle de population française présente un maximum d'abondance tous les trois ou quatre ans.

L'influence détaillée des traits de vie du campagnol roussâtre sur l'épidémiologie de la FHSR dans le centre de l'Europe, singulièrement en France et en Belgique, reste encore très hypothétique. En particulier, le fait que les flambées épidémiques chez l'homme paraissent, en France régulièrement synchronisées tous les trois ans, n'est pas facilement explicable par la connaissance très insuffisante que nous avons de la démographie du campagnol et des facteurs qui pilotent ses fluctuations d'effectif. De nombreux facteurs de risque de contamination humaine restent à éclaircir, en particulier les comportements qui incitent ce rongeur peu anthropophile à s'approcher des habitations ou des jardins et à s'y installer. En outre, les facteurs environnementaux qui permettent ou facilitent la conservation du virus sur le substrat, puis son inhalation sont à ce jour méconnus.

Recommandations d'envoi des prélèvements pour recherche de FHSR

Le diagnostic de FHSR peut être confirmé rapidement par la sérologie.

Les tests sérologiques sont pratiqués par certains laboratoires. Tout échantillon positif ou suspect doit être adressé pour confirmation à :

Centre National de Référence (CNR) des Fièvres Hémorragiques Virales
Institut Pasteur
21 avenue Tony Garnier
69365 Lyon Cedex 07
tél : 04 37 28 24 21/57
fax : 04 37 28 24 51

Une fiche spécifique de renseignements sera jointe à tout résultat confirmé par le CNR pour le suivi clinico-épidémiologique FHSR au niveau du territoire national. Cette fiche téléchargeable* sera à retourner au CNR pour analyse épidémiologique.

<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003r-00r/informations-pratiques>

Ont contribué à l'élaboration de ce document :

- D. Augot, et F. Boué, AFSSA-LERRPAS
- H. Zeller, Institut Pasteur, Lyon
- D. Illef, DRASS-CIRE, Lille
- C. Penalba, Centre Hospitalier de Charleville-Mézières
- V. Pierre et M. Le Quellec-Nathan Direction Générale de la Santé
- I. Capek, Institut de Veille Sanitaire

Source :

DGS, 14 avenue Duquesne, 75007 Paris

Rédaction : Mai 1999, révision juin 2010