

Hantavirus

Les infections à *Hantavirus* sont des anthroponoses cosmopolites responsables de plusieurs milliers de cas d'infections dans le monde. Elles font partie des maladies émergentes. Les différents sérotypes d'hantavirus sont responsables de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) en Europe et en Asie, et du syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH) en Amérique.

Agent causal

Ces virus appartiennent à la famille des *Bunyaviridae* et au genre des *Hantavirus*. Au contraire d'autres *Bunyaviridae*, les hantavirus ne sont pas transmis par un vecteur arthropode, mais par contact direct entre l'homme et le rongeur, réservoir habituel de ces virus. Ce ne sont donc pas des arbovirus.

Les hantavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 80 à 120 nm de diamètre, contenant trois nucléocapsides circulaires de symétrie hélicoïdale associant les trois segments d'ARN viral à la protéine de capsid N et à l'ARN polymérase L. Le génome est un ARN de polarité négative segmenté en trois fragments L (*large*), de 6,5 kb, qui porte le gène de la polymérase, M (*medium*), de 3,7 kb, qui code pour les deux glycoprotéines d'enveloppe G1 et G2, et S (*small*), de 1,8 kb, qui code pour la protéine N et une protéine non structurale de fonction inconnue. La présence de séquences complémentaires aux extrémités 5' et 3' de chaque segment permet la circularisation des nucléoprotéines. L'ARN peut présenter une importante variabilité génétique selon les segments. Par ailleurs, la segmentation du génome permet les réassortiments entre virus différents infectant un même hôte, comme dans le cas de la grippe, ce qui peut donner naissance à de nouveaux virus.

Le cycle viral a lieu dans le cytoplasme et la morphogénèse par bourgeonnement aux niveaux des membranes de l'appareil de Golgi.

Épidémiologie

Plus de 30 génotypes différents ont été décrits par des techniques d'analyse moléculaire. Les espèces virales sont différenciées par des critères sérologiques, écolologiques (hôte naturel) et moléculaires.

Les principales espèces sont :

- Hantaan et Séoul en Asie, Dobrava et Saaremaa en Europe, pour la FHSR ;
- Puumala en Europe et en Asie, pour la forme modérée de FHSR appelée néphropathie épidémique (NE) ;

- Sin Nombre et les nombreux virus apparentés pour le syndrome pulmonaire (SPH) en Amérique.

Chaque espèce virale a son hôte spécifique de la famille des *Muridae*, différente selon la région du monde. L'hôte naturel des virus Hantaan, Séoul et Dobrava est un rongeur sauvage ou domestique appartenant à la sous-famille des *Murinae*. Les rongeurs de la sous-famille des *Sigmodontinae* servent de réservoir pour le virus Sin Nombre, tandis que celle des *Arvicolinae* héberge les virus Puumala. L'infection est chronique et dure toute la vie de l'animal. La transmission entre rongeurs est horizontale, surtout par morsure.

La transmission à l'homme est accidentelle, par voie respiratoire, par contact direct avec le rongeur et surtout avec ses déjections. Elle se produit lors d'intrusions de l'homme dans des zones colonisées par des rongeurs. La transmission par morsure ou par ingestion d'aliments souillés est possible mais rare. La transmission interhumaine a été décrite uniquement en Argentine et en milieu hospitalier avec la souche Andes.

Connu depuis des siècles en Chine, ce syndrome associant fièvre, hémorragies et insuffisance rénale a été reconnu d'origine virale dans les années 1940 dans l'Extrême-Orient soviétique et au Japon. Plusieurs milliers de cas chez des soldats pendant la guerre de Corée ont amené à la description de la KHF (*korea haemorrhagic fever*). Le réservoir sauvage murin a été identifié en 1976 et le virus Hantaan a été isolé près de la rivière du même nom en 1977. Un virus très proche a été retrouvé en ville chez les rats et baptisé Séoul.

En Europe, plusieurs épidémies de néphrites épidémiques ont été décrites, en France pendant la guerre de 1914–1918, en Scandinavie avant et pendant la Seconde Guerre mondiale. Dans tous les cas, les rongeurs pullulaient à proximité. Le virus Puumala a été isolé en Finlande dans la région des lacs en 1980, chez le campagnol. La dénomination générale de FHSR a été donnée par l'OMS en 1983. La FHSR évolue sous forme épidémique en Russie, en Europe centrale et occidentale, dans les Balkans, en Asie et en Chine (100 000 cas par an), en Corée, au Japon. Des cas sporadiques liés au virus Séoul ont également été décrits au Brésil et aux États-Unis.

En France, plus de 1 000 cas ont été décrits depuis le premier cas en 1982. Cinq poussées épidémiques ont été décrites de façon récente : en 1990 (85 cas), en 1993 (188 cas), en 1996 (232 cas), en 1999 (117 cas), enfin en 2003 (128 cas). Le dernier épisode a eu lieu en 2005 (253 cas). Dans la majorité des cas, il s'agit du virus Puumala. Ainsi une bouffée épidémique d'environ 200 cas se produit-elle 1 année sur 3, avec seulement une cinquantaine de cas les autres années. Ce sont les régions du nord-est qui sont les plus concernées, avec

trois foyers épidémiques dans le massif forestier des Ardennes, la Lorraine autour de Nancy, la Franche-Comté à la limite entre Doubs et Jura et au pied des Vosges, ainsi qu'une zone d'endémie en Picardie (Aisne et Oise) où se produisent une vingtaine de cas sporadiques tous les ans.

La plupart des patients sont des hommes adultes habitant à la campagne. Les cas pédiatriques sont rares. Le mode de contamination principal semble être la manipulation de bois coupé en forêt, le nettoyage des granges et autres locaux potentiellement colonisés par les rongeurs, les loisirs en forêt. Des enquêtes sérologiques chez les donneurs de sang, les militaires et les personnels agricoles ont montré en France une prévalence générale des anticorps anti-Puumala de 0,07 %, mais de 0,45 % chez les donneurs de sang des Ardennes, et de 1 à 5 % chez les personnes les plus exposées.

L'émergence du SPH survenue en 1993 dans le sud-ouest des États-Unis était, elle, liée à des modifications de l'écosystème des rongeurs réservoirs. Des précipitations exceptionnelles, les inondations et la raréfaction de la nourriture ont amené à la pullulation des rongeurs à proximité des habitations humaines rurales, et au contact rapproché entre rongeurs et humains. Il a été démontré *a posteriori* que le virus responsable, Sin Nombre, était déjà présent chez les rongeurs en 1983, et que des cas humains compatibles avec le SPH, décrits dans les années 1950, avaient été causés par ce même virus.

Clinique

— Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHRS)

Après une incubation moyenne de 2 à 3 semaines, la maladie commence brutalement par un syndrome fébrile algique de 3 à 5 jours associant céphalées, myalgies, nausées et vomissements, douleurs lombaires et abdominales pouvant mimer un abdomen chirurgical. Une myopie transitoire est souvent constatée. Quelques saignements et pétéchies peuvent être constatés dès ce stade. La thrombopénie est déjà profonde. Une phase hypotensive de quelques heures à quelques jours succède à la phase fébrile. Elle est peu marquée dans les infections par Puumala/Séoul avec des hémorragies conjonctivales, des pétéchies du palais, des gingivorragies, mais elle est souvent fatale (30 % des décès) dans les formes liées à Hantaan/Dobrava, avec un choc hypovolémique associé à des hémorragies massives : épistaxis, hématomèse, méléna. Survient ensuite une phase oligurique avec protéinurie, hématurie, insuffisance rénale provoquant 50 % des décès dans la forme

asiatique. Dans la forme européenne à virus Puumala, l'insuffisance rénale est courte et ne nécessite pas toujours la dialyse. À ce stade, la thrombopénie a disparu. Après 8 à 10 jours survient une phase polyurique, puis la guérison sans séquelles.

Les formes cliniques sont très diverses. Les formes asymptomatiques sont sans doute fréquentes, et les syndromes aigus fébriles algiques sans évolution sévère représentent 40 % des cas diagnostiqués en France dans les Ardennes. En Europe, les formes liées au virus Dobrava (Europe Centrale, Balkans) sont plus sévères que celles liées aux virus Puumala et Séoul (Scandinavie, Europe Occidentale).

— Syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH)

Décrit en 1993 aux États-Unis, il commence par la même phase fébrile que la FHRS, après une incubation de 1 à 2 semaines. Survient ensuite toux et dyspnée, puis un œdème pulmonaire aigu non cardiogénique fatal dans 50 % des cas. Il n'y a pas de signes hémorragiques malgré une thrombopénie constante, et pas d'insuffisance rénale malgré une fréquente protéinurie. En cas de guérison, les signes de détresse respiratoire cèdent en 3 à 6 jours et l'évolution se fait sans séquelles.

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique d'une infection à hantavirus est essentiellement sérologique.

— Diagnostic direct

L'isolement de ces virus est lent et il requiert des équipements de sécurité disponibles dans un nombre très restreint de laboratoires dans le monde.

La culture des virus à partir du sang de patient infecté par le virus est très difficile, même sur des prélèvements précoces.

La détection du génome viral par RT-PCR est possible dans le sérum, l'urine, les sécrétions respiratoires ou un lavage bronchoalvéolaire. Elle n'est généralement positive qu'en début de maladie. Cette technique n'est pas pratiquée en routine.

— Diagnostic sérologique

Le diagnostic sérologique repose sur la détection des IgM et IgG par une technique EIA. Les IgM sont présents dès les premiers jours du syndrome fébrile initial et peuvent persister plusieurs mois. Les IgG apparaissent quelques jours après les IgM et persistent plusieurs dizaines d'années au moins. Des sérologies négatives en début d'infection ou des IgM isolées sur un premier sérum devront toujours être confirmées par

la mise en évidence d'une séroconversion en IgM et/ou IgG sur un second sérum (15 à 21 jours plus tard).

Il n'a pas été décrit de faux négatifs, mais en raison de possibles défauts de spécificité des réactifs EIA actuellement commercialisés, il reste prudent de faire confirmer toute sérologie positive par le CNR qui utilisera une batterie d'examen complémentaires.

Les réactions sérologiques croisées entre les différentes espèces d'hantavirus permettent, en cas de positivité, de confirmer une infection à hantavirus, sans pouvoir préciser exactement le virus responsable. D'autres explorations plus précises sont nécessaires et réalisables par le CNR pour attribuer l'infection à Puumala, le plus fréquent en France, ou à un autre hantavirus.

Traitement

Il n'existe pas de thérapeutique spécifique des infections à hantavirus. Le traitement est symptomatique et requiert des soins intensifs dans les cas sévères.

La prévention repose essentiellement sur la surveillance du réservoir *naturel*, sur les mesures de lutte contre les rongeurs dans les habitations et à proximité, sur l'information des personnes travaillant ou circulant (campeurs, randonneurs) en zone rurale et en forêt dans des régions de forte prévalence.

Un vaccin à virus inactivé dirigé contre Hantaan et Séoul est commercialisé en Chine et en Corée du Sud (Hantavax®) depuis 1990. Il ne semble pas y avoir de réponse en anticorps neutralisants ni une réponse cellulaire T suffisante contre le virus Puumala.

D'autres vaccins, en particulier recombinants, sont en cours d'étude ou de validation. Il n'est pas certain qu'il soit possible d'obtenir un vaccin qui protège contre toutes les espèces d'hantavirus, en raison de la variabilité importante entre ces espèces.



Mailles A, Vaillant V, Haeghebaert S, Fradet MR, Capek I, Zeller H. Recrudescence des infections à hantavirus, France 2003. *Méd Mal Infect* 2005 ; 35 : 68-72.

Strady C, Jaussaud R, Remy G, Penalba C. Infections à hantavirus. *Presse Med* 2005 ; 34 : 391-399.