

LE POINT SUR...

NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT LE DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE ET VIROLOGIQUE DE LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL EN FRANCE

Centre national de référence pour les fièvres hémorragiques virales
Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 PARIS Cedex 15*

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (F.H.S.R.) est due à des virus appartenant au genre Hantavirus (famille des *Bunyaviridae*). Les tableaux cliniques occasionnés par ces virus sont variables et permettent de reconnaître une forme hémorragique sévère, en Asie, entraînant une mortalité de l'ordre de 5 à 10 % et une forme relativement bénigne (néphropathie épidémique) rencontrée en Europe. Toutefois, cette classification clinique n'apparaît pas absolue, comme l'atteste la description récente de cas hémorragiques en Yougoslavie et en Grèce. Inversement des formes de type grippal ont pu être décrites en Asie. En France, la F.H.S.R. a été diagnostiquée dès 1982 [1]. Par la suite, des cas réguliers ont été rapportés, en particulier dans l'est du pays.

Le diagnostic de la F.H.S.R. est réalisé par immunofluorescence indirecte (I.F.I.) en utilisant un antigène préparé sur les cellules Vero E 6. Entre 1983 et 1989, 3 souches virales de référence ont été utilisées : la souche Hantaan (souche prototype 76-118), isolée pour la première fois en 1976 en Corée, la souche Puumala associée à la néphropathie épidémique de Scandinavie et le virus Séoul obtenu à partir d'un rongeur urbain (*Rattus rattus*) et qui semble être responsable d'une forme clinique relativement bénigne en Asie. De nombreuses autres souches virales ont été isolées à travers le monde, présentant parfois des propriétés antigéniques (virus Prospect Hill) qui les différencient de la souche prototype. Il est couramment admis que le diagnostic sérologique chez les malades peut être réalisé seulement au moyen des antigènes Hantaan et Puumala. Tou-

tefois, des résultats récents nous ont amenés à revoir cette conception. Tout d'abord au cours du dernier trimestre de l'année 1989, nous avons introduit un nouvel antigène préparé à partir de la souche C.G. 13891 isolée en Belgique à partir de rongeurs *Clethrionomys glareolus* [2]. Il est alors apparu une importante augmentation de la sensibilité de la technique I.F.I., comparativement aux 3 antigènes utilisés jusqu'alors. En outre, plusieurs malades prélevés au début de l'infection (15 premiers jours) se sont avérés réagir uniquement avec ce nouvel antigène, permettant d'établir un diagnostic précoce, alors que jusqu'ici le diagnostic nécessitait l'établissement d'une réponse de groupe d'apparition tardive. Ces données sérologiques suggéraient la circulation en France d'un Hantavirus différent des souches virales de référence. Nous avons alors entrepris la tentative d'isolement du virus. Après plusieurs échecs, nous avons pu isoler une souche à partir d'un cas clinique prélevé au cours de la phase fébrile. L'isolement a été obtenu par passages en série sur les cellules Vero E 6. Cette souche, I.P.H. 90-13 (Institut Pasteur Humain 1990, échantillon 13) s'avère très proche, sinon identique, à la souche C.G. 13891, mais très différente des virus Hantaan et Séoul. Le typage au moyen des anticorps monoclonaux la rapproche du virus Puumala, mais de façon très surprenante ces 2 virus sont nettement différents lorsqu'ils sont testés avec des sérums de rat ou des prélèvements de malades réalisés en début d'infection. Cette dernière observation est d'un grand intérêt pour le diagnostic sérologique de la F.H.S.R. en

France. C'est ainsi qu'au cours des 6 premiers mois de l'année 1990 nous avons diagnostiqué 35 cas de F.H.S.R. (à titre de comparaison seulement 9 cas avaient été rapportés au cours de la même période en 1989). Tous les prélèvements effectués dans les 15 premiers jours de l'infection réagissaient, en I.F.I., avec les souches C.G. 13891 et I.P.H. 90-13 et étaient généralement négatifs avec les 3 autres Hantavirus. Outre, l'intérêt dans le diagnostic sérologique précoce, ces 2 souches pourront être utilisées pour la réalisation d'enquêtes sérologiques parmi les populations humaines et chez les rongeurs afin de préciser l'aire d'endémicité de cette virose qui s'avère certainement sous-estimée en France. Une étroite collaboration avec les hôpitaux devrait permettre d'apprécier le rôle des Hantavirus dans l'étiologie des insuffisances rénales aiguës et éventuellement dans celui de formes atypiques, voire dans l'apparition de syndrome hémorragique sévère.

RÉFÉRENCES

- [1] J.-P. MERY, S. DARD, J.-M. CHAMOUARD, E. DOURNON, F. BRICAIRE, A. VAHERI, M. BRUMMER-KROVENKONTIO, J.-P. GONZALEZ, J.-B. McCORMICK. *Muroid virus nephropathies*. *Lancet*, 1983, ii : 845-846.
- [2] G. VAN DER GROEN, G. BEERLAERT, G. HOOFD, H. LEIRS, R. VERHAGEN, H. YAMANISHI, E.-A. TKACHENKO, A.-P. IVANOV. *Partial characterization of a hantavirus isolated from a Clethrionomys glareolus captured in Belgium*. *Acta virol* 1987, 31 : 180-184.

* J.-F. SALUZZO, D. COUDRIER et P. SUREAU.

RECRUDESCENCE DE LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL DANS LES ARDENNES

J.-N. OTTAVIOLI*, C. WOLF*, J.-J. DION*, J.-C. REVEIL**, J.-F. SALUZZO***

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (F.H.S.R.), affection virale due aux Hantavirus, est connue en France depuis 1982, et touche surtout les résidents des zones rurales du Nord-Est. Elle survient habituellement avec une nette prédominance masculine chez des sujets d'âge moyen dont les activités professionnelles (forêtiers, agriculteurs) ou extra-professionnelles (sporives : chasse, pêche ; ou autres : travaux de terrassement, nettoyage de maisons infestées) ont un rapport avec la nature.

Son incidence est variable selon les années (recrudescence en 1983 et 1985), fonction des variations cycliques de la population des rongeurs, réservoir essentiel du virus.

La contamination se fait principalement par voie aérienne, par l'inhalation de poussières de déjections de rongeurs infectés. Exceptionnellement, elle peut se faire par voie alimentaire ou par inoculation percutanée (morsure d'animal ou contact direct sur des plaies cutanées).

La symptomatologie habituelle en métropole regroupe de manière plus ou moins complète les éléments de la néphropathie épidémique à virus Puumala : après une phase d'incubation de 2 à 3 semaines en moyenne, survient une phase

* Service de médecine D (néphrologie-hémodialyse).
** Laboratoire de bactériologie. C.H.G. Hôpital Manchester, 08011 Cherleville-Mézières Cedex.
*** Laboratoire des fièvres hémorragiques, Institut Pasteur, 75724 Paris Cedex 15.

fébrile d'allure pseudo-grippale de 3 à 6 jours, avec hyperthermie, myalgies, céphalées, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), douleurs lombaires, troubles de l'accommodation (myopie aiguë transitoire, diplopie) et signes hémorragiques discrets à modérés (essentiellement hémorragies sous-conjonctivales et épistaxis), s'accompagnant d'une hyperleucocytose à polynucléaires, d'une hypoplaquettose et d'un syndrome inflammatoire. Une phase oligo-anurique de sévérité variable lui succède, entre le 4^e et le 6^e jour, avec insuffisance rénale aiguë, protéinurie et parfois hématurie. Elle est suivie d'une phase polyurique apparaissant du 2^e au 12^e jour, concomitante d'une récupération fonctionnelle rénale habituellement complète.

La fréquence de la maladie est en nette augmentation dans le département des Ardennes depuis le début de l'année : après avoir colligé 8 observations entre janvier 1985 et décembre 1989, nous en avons répertorié 6 entre janvier et mai 1990, représentant 1/3 des insuffisances rénales aiguës hospitalisées dans le service durant la même période. Une incidence croissante de l'affection semble être également notée dans la région dijonnaise.

La souche C.G. 13891 est impliquée dans la quasi-totalité des cas les plus récents, avec des taux d'IgG d'emblée beaucoup plus élevés que n'ont pu l'être ceux dirigés contre les autres souches avant son introduction dans le panel sérologique (Hantaan, Puumala, Séoul, C.G. 13891).

Cette recrudescence de l'affection dans le département est sans doute d'origine multifactorielle et largement fonction des conditions climatiques. On peut incriminer la prolifération des petits rongeurs actuellement observée par les services forestiers, résultant de l'absence d'hivers rigoureux depuis 2 ans, et d'une sécheresse relative. Cette dernière joue peut-être également un rôle favorisant dans la contamination par voie aérienne.

Cette augmentation de fréquence de la maladie justifie une vigilance accrue des médecins praticiens pour favoriser son dépistage, en particulier par la recherche d'éléments évocateurs d'une possible contamination.

SITUATION EN FRANCE

L'HYDATIDOSE EN FRANCE EN 1987

A. GHOUBONTNI, F. GAY, G. BROUSSE
(Centre national de référence pour les maladies d'importation)

1. PRÉVALENCE ET INCIDENCE

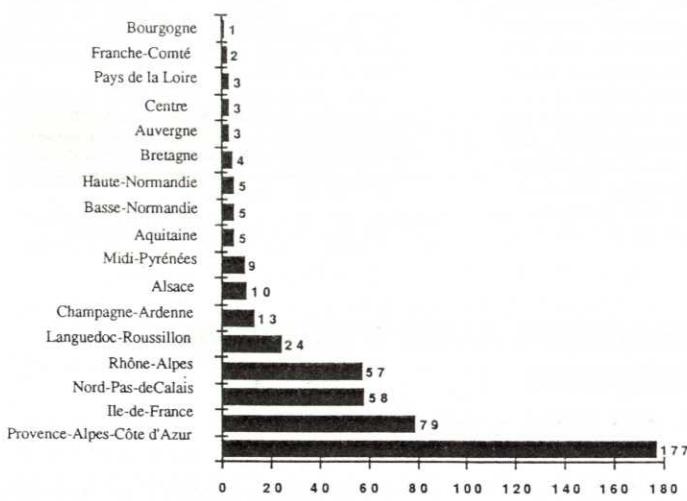
En 1987, 33 laboratoires hospitaliers en majorité des C.H.R./C.H.U. nous ont signalé 464 cas d'hydatidose et nous disposons d'une fiche individuelle de renseignements pour 438 cas. 26 cas nous ont été signalés comme étant des sérologies hydatiques positives. Parmi les 464 cas, 355 (76,5 %) sont diagnostiqués pour la première fois, 45 (9,7 %) sont des rechutes. Pour les 64 (13,8 %) autres cas nous n'avons pas de renseignements.

Ces données nous permettent d'estimer la prévalence de l'hydatidose en France à environ 500 cas et l'incidence annuelle à environ 400 cas, pour 1987.

2. PRÉVALENCE PAR RÉGION (fig. 1)

La Provence - Côte d'Azur enregistre le nombre le plus élevé de cas : 177 (soit 38 % du total).

Figure 1. - Prévalence de l'hydatidose par région en 1987 (total : 464 cas)



Les autres régions où l'on note de fortes prévalences sont : l'Ile-de-France (79 cas = 17 %), le Nord - Pas-de-Calais (58 cas = 12,5 %), et la région Rhône Alpes (57 cas = 12,5 %).

Cette différence de prévalence peut s'expliquer par la présence de foyers autochtones actifs : (Sud-Est), mais aussi par l'existence d'infrastructure hospitalière (laboratoires d'analyse, services de radio-diagnostic et unité de

chirurgie) pour la prise en charge de ce type de malades ; et surtout par la forte implantation de population migrante originaire du Maghreb dans certaines régions.

3. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

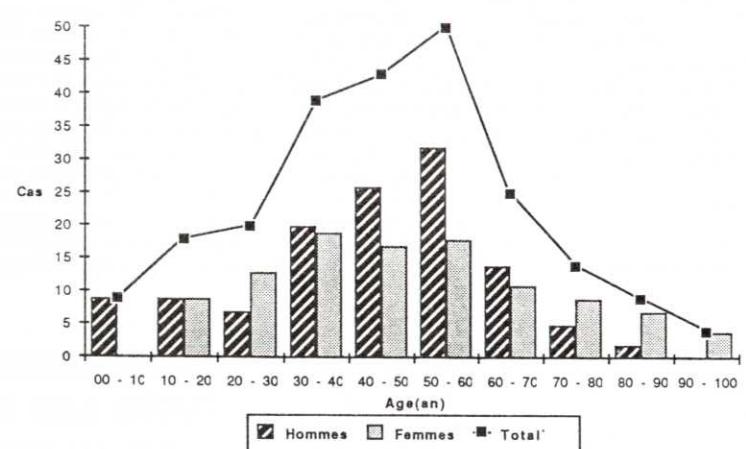
a. Âge et sexe (fig. 2)

L'échantillon est composé de 57 % d'hommes et de 43 % de femmes ; le sexe ratio est de 1,3. La distribution en fonction de l'âge montre une prédominance des adultes d'âge mûr, en effet 152/231 soit 66 % des sujets ont entre 20 et 60 ans, avec un pic de fréquence à 50-60 ans (22 % des sujets).

Les enfants (moins de 15 ans), sont au nombre de 15 et représentent donc 6,5 % du total.

L'âge moyen est de 47 ans, celui des femmes (55 ans) est supérieur à celui des hommes (48 ans) $p < 0,0001$.

Figure 2. - Hydatidose, répartition par âge et sexe en 1987



b. Répartition selon la nationalité

Les sujets de nationalité étrangère représentent 59 %, la majorité d'entre eux sont originaires du Maghreb (49 %), les Européens du Sud (Italie, Espagne et Portugal) représentent 7 % et les Français 41 % de l'échantillon.

4. ORIGINE GÉOGRAPHIQUE DE L'INFESTATION

L'hydatidose en France est surtout une pathologie d'importation, 171/264 (65 %) des cas sont importés, 80 % des cas importés (135 cas) proviennent

des 3 pays du Maghreb, 26 cas soit 15 % de cas de l'Europe du Sud (Italie, Espagne, Portugal).

L'hydatidose autochtone avec 93 cas représente, en 1987, 35 % du total. 55 cas soit 60 % proviennent du Sud-Est et 24 (26 %) de Corse.

Enfin on note des cas provenant de régions non endémiques (3 cas du Nord-Ouest, 2 cas du Centre).

5. DESCRIPTION CLINIQUE

a. La localisation kystique (tabl. 1)

La localisation kystique intéresse surtout le foie, qui est l'organe le plus touché (76 % des cas) ; son atteinte est plutôt isolée (93 % des cas) et se voit dans les primo-infestations (89 % des cas). L'autre organe souvent atteint est le poumon (15 % des cas).

Des viscères tels que la rate semblent être le siège de kystes aussi bien dans les primo-infestations que lors des rechutes (50 %) ; l'atteinte splénique est souvent associée à celle d'un autre organe (75 % des cas).

Tableau 1

(En %)

	Foie	Poumon	Rate	Péritoine
Atteinte multiple.....	76	15	2	2
Atteinte isolée	93	82,5	25	0
Atteinte lors des primo-infections.....	89	88	50	28

L'atteinte péritonale est toujours (100 %) associée à celle d'un autre organe et se voit surtout lors des rechutes (75 % des cas).

Dans les primo-infestations l'atteinte intéresse plutôt un seul organe (96 % des cas) ; en revanche, dans les rechutes, la localisation kystique concerne 2 ou plusieurs organes (72 % des cas).

Les localisations multiples se voient chez les sujets de plus de 50 ans, et intéressent dans 63 % des cas des sujets non européens, essentiellement des Maghrébins (47 %).

Aucune localisation multiple n'a été signalée chez les enfants.

b. La sérologie

Elle est positive dans 90 % des primo-infestations ; et dans 92 % des primo-infestations avec localisations multiples.

c. Le traitement

Le traitement de choix reste la chirurgie (82 % des cas) ; 3 % des cas ont bénéficié d'un traitement médical et dans 14 % des cas l'indication chirurgicale a été différée ou récusée.

CONCLUSION

La persistance de foyers autochtones actifs en France devrait inciter à améliorer le dépistage des malades porteurs de kystes (sérologie, échographie), à concentrer dans ces régions les actions de prévention du kyste hydatique, par le traitement systématique des chiens, l'incinération des viscères infectés et par le contrôle des abattages « clandestins » dans certaines communautés.

NOTE

LA RAGE DES CHAUVES-SOURIS EN EUROPE

A. CHAUVIN (D.G.S., bureau 1 C)

La rage chez les chauves-souris est apparue en Europe en 1985. Des cas ont été diagnostiqués aux Pays-Bas, au Danemark, en R.F.A. et également en Espagne. Il n'est plus possible d'ignorer le risque de manifestation de ce phénomène en France.

Une circulaire du 24 novembre 1987 apportait aux départements les informations essentielles relatives à cette maladie, ainsi que les mesures à prendre en cas de morsures. Elle était complétée par un article sur ce sujet dans le *B.E.H.* n° 40/1987.

Une information judicieuse devrait éviter de nuire aux colonies de chauves-souris, et de compromettre l'avenir de nombreuses espèces délicates, souvent menacées de disparition. En 1988 le ministère de l'Agriculture avait lancé, à cet effet, une campagne d'information sous la forme d'une brochure, *Les chiroptères et la rage en Europe*, afin de tenter de concilier la prévention de la rage humaine et la protection d'espèces animales menacées.

Cette brochure mise à jour fait l'objet d'une réédition. Cette information devrait permettre d'éviter la parution des titres sensationnels et d'articles alarmistes qui ne manqueraient pas de nuire aux colonies de chauves-souris lorsque des cas de rage de chiroptères sont signalés.

BIBLIOGRAPHIE

Les chiroptères et la rage en Europe. — Informations techniques des Services vétérinaires. Ministère de l'Agriculture, 175, rue du Chevaleret, 75646 Paris Cedex 13.

Faune sauvage d'Europe. — Informations techniques des Services vétérinaires, 1987, Paris, n° 96/99.

Pasteur et la rage. — Informations techniques des Services vétérinaires, 1985, Paris, n° 92/95.

La rage des chiroptères

- En cas de morsure, s'adresser à un centre antirabique agréé.
- Les chauves-souris sont des espèces protégées.
- Toute chauve-souris malade, paralysée ou agressive doit être signalée aux services vétérinaires.



Que faire si l'on craint d'avoir été contaminé ?

- S'efforcer de repérer et d'identifier l'animal mordue, ne pas l'abattre avant de le faire examiner par un vétérinaire qui prendra les dispositions nécessaires.
- Signaler au service vétérinaire tout cadavre animal suspect d'être à l'origine d'une contamination.
- Laver immédiatement la plaie ou la morsure à grande eau et avec du savon.
- Consulter rapidement un médecin. Il existe des mesures préventives, efficaces et sans danger à condition d'être mises en œuvre précocement : une injection de vaccin antirabique faite dès que possible, suivie de 4 autres injections à intervalles précis, échelonnées sur 4 semaines et d'une 6^e injection si besoin à 3 mois, permettront d'éviter l'apparition de la maladie.

Par suite d'un mouvement de protestation des médecins inspecteurs de la santé lancé le 2 avril dernier, les Directions départementales des Affaires sanitaires et sociales ne sont pas en mesure de communiquer normalement à la Direction générale de la Santé les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est suspendue.