

LE POINT SUR...

20 AOÛT 1999

LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL (FHSR) EN FRANCE

Cet article reprend un document édité au mois de mai 1999 par la Direction générale de la santé* et destiné aux médecins exerçant dans les régions concernées par la FHSR en France

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. Les segments d'ARN sont emballés dans une capsid composée d'une protéine N très antigénique, la capsid 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*.

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 excréments des animaux infectés. Il n'y a pas de contamination interhumaine en ce qui concerne la FHSR.

La période d'incubation de la maladie est d'une semaine à deux mois. L'isolement viral à partir du sang de patients ou de rongeurs requiert de multiples passages sur cobaye et sur cellules en culture mais les résultats sont rarement positifs. La détection de l'ARN viral dans les échantillons par la biologie moléculaire est plus rapide et plus sensible mais délicate d'utilisation. Le diagnostic de FHSR généralement pratiqué repose sur l'immunofluorescence indirecte et sur la recherche en parallèle d'IgG et d'IgM 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 recombinées à la base de kits commerciaux 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.

LE TABLEAU CLINIQUE DE LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL (À PARTIR DE L'EXPÉRIENCE ARDENNAISE PORTANT SUR PLUS DE 200 CAS)

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.

Une gêne pharyngée est retrouvée dans 20 % des cas. *L'atteinte respiratoire*, depuis qu'elle a été 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.

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, nous n'avons jamais retrouvé de myocardite.

Au niveau neurologique, on retrouve des céphalées très fréquentes, très rarement un syndrome méningé. Les autres symptômes notés (syndrome vertigineux, confusion, syndrome extrapyramidal) sont l'interprétation plus délicate chez le sujet âgé. Lorsqu'elle est réalisée, la ponction lombaire est normale ou retrouve une discrète protéinorrhachie, 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'ante-hypophyse, persistante pour la post-hypophyse. Enfin, chez un autre patient, une insuffisance rénale chronique est à déplorer.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION À HANTAVIRUS

L'infection à hantavirus a été confirmée sérologiquement pour la première fois en France en 1982. Depuis cette date ce sont environ 800 cas qui 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 %.

* Ont contribué à l'élaboration de ce document : M. Artois et G. Paillat, CNEVA, Nancy.
V. Deubel, H. Zeller et D. Coudrier, Institut-Pasteur, Paris.
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.

La plupart des cas diagnostiqués sont survenus dans le quart nord-est du pays par bouffées épidémiques tous les 3 ans (Fig. 1). Ces épidémies sont réparties dans quatre zones (Fig. 2) : le massif forestier des Ardennes, la Picardie, la Franche-Comté, la Lorraine avec en particulier les environs de Nancy.

Figure 1. Nombre de cas de FHSR diagnostiqués en France par sérologie IgM

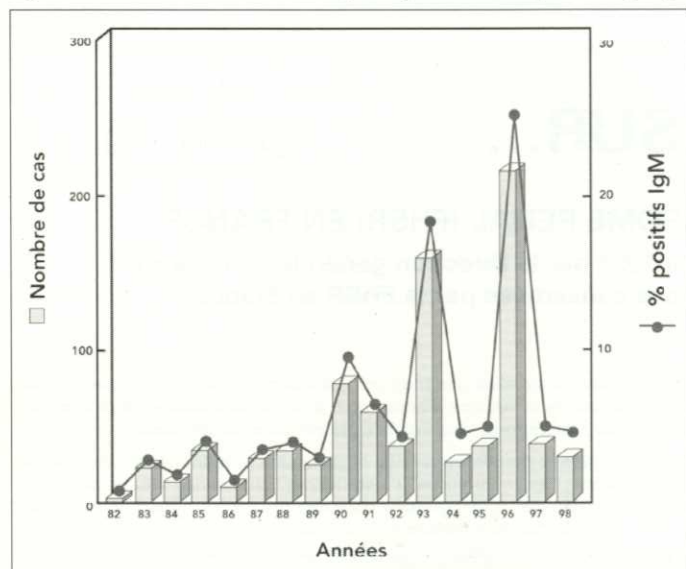
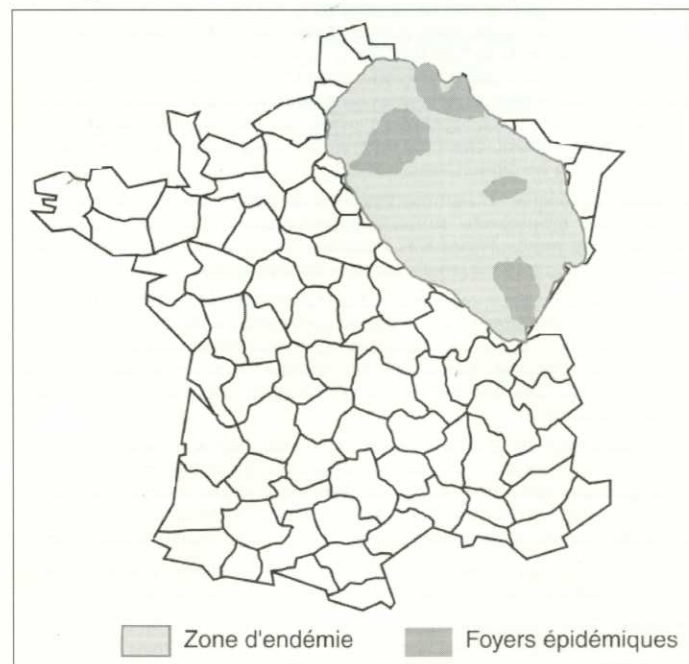


Figure 2. Distribution des cas de FHSR diagnostiqués en France



Certains facteurs d'exposition sont associés significativement à la maladie. Plusieurs études cas-témoins ont permis d'en préciser un certain nombre :

- 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. Les promenades et le jogging en forêt ne constituent probablement pas un risque significatif.
- 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.

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 :

- d'éliminer les 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...).
- 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.

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, travailler le dos au vent.

LE CAMPAGNOL ROUSSÂTRE, VECTEUR 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 chez d'autres hantavirus que le virus Puumala puisse exceptionnellement passer à d'autres petits rongeurs ou chez l'homme. 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 roseaux et les haies, en plaine, ne grimpant 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.

Selon les classifications, ce rongeur appartient à la famille des Muridae qui comprennent 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.

On distingue de façon générale les campagnols des autres muridés par leur allure plus trapue, leur queue courte, 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...

La reproduction prend généralement place entre mars et octobre. Une femelle donne environ naissance à quatre petits à la fois (jusqu'à sept), mais peut avoir jusqu'à quatre portées dans la saison. 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.

Il existe un cycle annuel des populations de campagnols, 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 exhibe 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.

Une meilleure connaissance de cette maladie en France pourrait être apportée si les conditions de prélèvement, de préservation et d'acheminement du sérum sont respectées et si le lieu probable de contamination est indiqué.

Il est important d'adresser 3 ml de sérum de patient dans des boîtes isothermes à 4°C, directement au Centre National de Référence pour les Arbovirus et les Fièvres Hémorragiques Virales à l'Institut Pasteur à Paris 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris cedex 15 en indiquant impérativement la commune et le code postal de résidence du patient (et le lieu possible de contamination).

INFORMATION

Cet encadré reprend un document édité au mois de mai 1999 par la Direction générale de la santé et destiné à la population résidant dans les régions concernées par la FHSR en France

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal est une maladie due à des virus (essentiellement le virus Puumala en France) de la famille des Hantavirus, dont les hôtes naturels sont des rongeurs. Ces rongeurs présentent une infection inapparente et excrètent le virus en grande quantité dans leurs urines, leurs selles ou leur salive.

L'homme se contamine par voie respiratoire en inhalant le virus présent dans les excréments des rongeurs ou plus rarement par morsure. Ce virus est présent essentiellement dans le quart Nord-Est de la France où il peut être à l'origine d'épidémies localisées, liées à l'augmentation brutale de la population de rongeurs. Il faut cependant souligner que des cas isolés en dehors de toute épidémie ont également été détectés sur l'ensemble du territoire de France métropolitaine.

La forme de la maladie rencontrée en France, bien qu'étant souvent décrite comme une forme légère, peut néanmoins entraîner des problèmes rénaux à l'origine de l'hospitalisation des personnes atteintes.

L'hôte naturel du virus Puumala, responsable de la très grande majorité des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal en France, est le campag-

gnol roussâtre, qui vit dans les forêts ainsi que parfois, dans les bâtiments avoisinants.

Dans les zones connues de fièvre hémorragique avec syndrome rénal, un certain nombre de précautions, faciles à mettre en œuvre, permettent de réduire considérablement le risque d'être infecté par le virus Puumala. *Sont concernées par ces précautions, les personnes résidant à proximité des forêts, les personnes ayant des activités en forêt ainsi que les professionnels du bois.*

Devant tout signe clinique tel que fièvre ou frisson accompagné ou non de céphalées, de douleurs musculaires ou dorsales, éventuellement de troubles de la vision survenant dans les deux mois suivant une activité en forêt ou la manipulation de bois ou le nettoyage d'une maison laissée longtemps inhabitée (à proximité d'une forêt) ou après avoir eu un contact avec des rongeurs (ou après avoir constaté les traces de la présence de nombreux rongeurs), il est important de consulter un médecin en lui signalant cette activité ou ce contact avec des rongeurs susceptibles de représenter un facteur de risque pour la fièvre hémorragique avec syndrome rénal.

VOUS RÉSIDEZ À PROXIMITÉ D'UNE FORÊT ; VOUS TRAVAILLEZ OU AVEZ DES ACTIVITÉS EN FORÊT

RECOMMANDATIONS POUR ÉVITER LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL (transmise par le campagnol roussâtre)

• Afin d'éviter le contact avec les excréments de rongeurs pouvant contenir des hantavirus, il est recommandé :

- de mettre un pansement sur toute blessure avant de manipuler du bois ou de travailler la terre en bordure de forêt ;
- de mettre des gants de caoutchouc ou de latex pour manipuler des rongeurs morts ou vivants ou leurs nids.
- Afin d'éviter l'inhalation de virus, il est recommandé :
 - en forêt ou en bordure de forêt, de mettre un masque ou, du moins, se mettre dos au vent pour manipuler du bois ou de la terre ;
 - d'éviter de rentrer dans des locaux fermés en forêt ou en bordure de forêt ;
 - d'aérer et asperger d'eau (ou mieux, de désinfectant ou d'eau de javel) avant de balayer dans des locaux ayant été fermés longtemps, susceptibles d'avoir abrité des rongeurs (de préférence, utiliser l'aspirateur plutôt que le balai).

• Par ailleurs il est rappelé que la dératisation régulière permet d'éviter la contamination dans les maisons. Deux techniques de dératisation peuvent être utilisées :

- nourriture empoisonnée pour campagnols (vendue dans les jardineries) présentée en tas de 20 à 30 grammes dispersés le long des murs et renouvelés tant qu'ils sont consommés ;
- pièges (tapettes classiques) appâtés avec un morceau de carotte.

Quelle que soit la méthode employée, il est important de manipuler les cadavres avec des gants de caoutchouc. Le mieux est ensuite de les brûler ou de les mettre dans un sac plastique avant de les jeter à la poubelle.

• Quelques mesures simples permettent également d'éviter que les campagnols ne rentrent dans les maisons :

- placer la nourriture dans des endroits inaccessibles aux rongeurs ;
- empêcher l'accès des rongeurs dans les habitations en bouchant les ouvertures ;
- éliminer les abris utilisables par les rongeurs.

Du fait de mouvements de protestation des médecins inspecteurs de santé publique et d'autres catégories de personnel du Ministère chargé de la santé, les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies ne sont pas transmises par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales.

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

Directeur de la publication : P^r J. DRUCKER – **Rédactrice en chef :** D^r Corinne LE GOASTER – **Présidente du comité de lecture :** P^r Elisabeth BOUVET – **Rédaction :** D^{rs} Rosemary ANCELLE-PARK, Ellen IMBERNON, Martine LE QUELLEC-NATHAN, Daniel LEVY-BRUHL, Florence LOT, Véronique VAILLANT.

Secrétariat de rédaction : Sonia ORTIZ – Institut de Veille Sanitaire 12, rue de Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice Cedex Tél. : 01 41 79 67 18 – Fax : 01 41 79 68 40 – @-mail : s.ortiz@mssp-sante.fr

Diffusion : LA DOCUMENTATION FRANÇAISE – Service abonnements
124, rue Henri-Barbusse, 93308 AUBERVILLIERS CEDEX (France)
Tél. : 01 40 15 70 00 – Télécopie : 01 40 15 68 00

Tarif 1999 – France : 46,00 € – 301,74 FF TTC, Europe : 51,50 € – 337,82 FF TTC
DOM/TOM et Pays R.P. (Régime Particulier : Pays de la Zone francophone de l'Afrique [hors Maghreb] et de l'Océan Indien), avion économique : 50,00 € – 327,98 FF HT
Autres pays, avion économique : 53,00 € – 347,66 FF HT ; suppl. par avion rapide : 3,80 € – 24,93 FF HT.