



Fièvre de Hantaan

Agents pathogènes: *hantavirus (HV)*

La fièvre de Hantaan (HF) est causée par des hantavirus (HV). Ceux-ci constituent, avec quatre autres sérogroupes (bunyavirus, phlebovirus, nairovirus et tospovirus), la famille des bunyavirus, du nom du virus découvert à Bunyamwera, Ouganda. Le virus tire son nom d'une rivière coréenne, "Hantaan", sur les rives de laquelle des milliers de soldats américains contractèrent une infection HV durant la Guerre de Corée (1950-53). Les HV sont constitués d'une enveloppe lipidique entourant trois nucléocapsides (enveloppe protéinique hélicoïdale) et ont un diamètre de 80 à 115 nm. Leur génome est un brin d'ARN négatif composé de trois segments: S: 1'700 bases, M: 3'600 bases, L: 6'500 à 8'500 bases. Le segment S code pour une protéine nucléocapsidique associée à trois segments d'ARN, le segment M pour deux glycoprotéines (G1 et G2) qui sont stockées dans la membrane virale et le segment L pour un polypeptide (L) qui est une enzyme indispensable à la réplication virale. Les virus sont libérés de la cellule hôte par exocytose (expulsion).

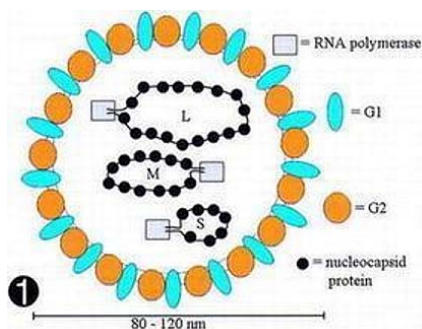


Fig.: Hantavirus
Source: College of American Pathologists.

Occurrence

L'Occident a découvert les infections HF à la suite de la Guerre de Corée (1950-53), lorsque plus de 3'000 soldats américains développèrent une maladie accompagnée de forte fièvre et d'insuffisance rénale qui fut appelée fièvre hémorragique de Corée. A l'époque, le taux de mortalité était de 10%. Il a fallu attendre plus de 20 ans pour que l'agent pathogène responsable puisse être isolé en 1976 chez le mulot rayé (*Apodemus agrarius*). Quelques années plus tard, des chercheurs finlandais établirent une parenté entre le virus HF et un virus isolé chez le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*) qui provoque chez l'homme une néphropathie (maladie du rein) épidémique. Bien que les symptômes soient très semblables à ceux de la fièvre hémorragique de Corée, il se produit rarement des hémorragies et le taux de mortalité est de seulement 0,2%.



Fig.: Campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*),
source: www.hlasek.com

L'agent pathogène, le virus Puumala (PUU), n'a pas été isolé avant les années 80. Les virus Séoul et Hanta (plus de 100'000 cas par an en Asie), de même que les virus Puumala, Tula et Dobrava-Viren (Europe) sont les plus fréquents HV pouvant causer une fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR). Avec un taux de mortalité de 12%, le virus Dobrava est le sous-type le plus virulent en Europe, où depuis le printemps 2005, on enregistre une augmentation des infections HV aussi bien en Allemagne qu'en Belgique et en France. Le sérotype PUU, qui prédomine en Allemagne, a causé plus de 300 cas en 2005. Des infections à PUU ont été également signalées dans plusieurs autres pays européens, dont la Suède, la Finlande, la Russie, l'Italie, la République tchèque, la Slovénie, la Croatie et la Grèce.

Les Etats-Unis ont connu une flambée d'infections HV en mai 1993, lorsque 32 des 55 jeunes membres de la tribu des Navajos au Nouveau-Mexique moururent en peu de temps d'une maladie jusqu'ici inconnue. Les services de santé locaux baptisèrent la maladie "unexplained adult respiratory distress syndrome" (ARDS), soit "syndrome de détresse respiratoire inexpliquée chez l'adulte". Le virus fut identifié par des chercheurs quelques semaines plus tard et classé dans le

groupe des HV, bien que cette nouvelle forme ait été associée à des symptômes pulmonaires atypiques pour ces virus. La même année, le virus fut nommé "virus Canyon Muerto", et plus tard "virus Sin Nombre". La maladie est appelée aujourd'hui encore syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH). L'apparition d'infections HV en Amérique entre 1991 et 1992 semble être imputable à un hiver doux et à un printemps pluvieux (effets climatiques d'El Niño) qui ont favorisé la multiplication des souris infectées.

Transmission

Au contraire des autres bunyavirus, qui sont transmis par des insectes, les vecteurs du HV sont des rongeurs. Concernant les virus Puumala, en circulation en Europe, les sources de contamination sont l'urine, les fèces et la salive de campagnols roussâtres (*Clethrionomys glareolus*) infectés, et plus rarement, de mulots rayés, appelés aussi souris rousses ou mulots des champs (*Apodemus agrarius*) ou encore de surmulots, appelés aussi rats gris (*Rattus norvegicus*). Le campagnol roussâtre habite de préférence les forêts de hêtres et les zones proches des forêts. Plusieurs études ont montré que l'apparition d'infections à PUU chez l'homme était étroitement corrélée à l'importance de la population des rongeurs. Le nombre de rongeurs varie de façon cyclique en fonction du climat et de la nourriture disponible. Dans les périodes où les faînes et les glands sont disponibles en abondance, soit à intervalle de 6 à 8 ans, la population des rongeurs augmente massivement. Ce phénomène explique les flambées régionales d'infections chez l'homme. L'homme s'infecte par contact direct ou indirect avec les excréments de rats infectés. Le HV pouvant rester longtemps infectieux, même à l'état desséché (par exemple dans la poussière), il est fréquent que des personnes s'infectent en balayant des caves, des greniers ou des bûchers contaminés. Même lorsque l'on ne fait qu'empiler du bois, on peut entrer en contact avec des excréments de rongeurs. Les autres modes d'infection sont l'inhalation d'aérosols infectés et la consommation d'aliments ou d'eau contaminés par des excréments de rongeurs. Bien qu'une transmission interhumaine du HV soit considérée comme improbable, il a été prouvé en 1998 par analyse biomoléculaire qu'elle était possible, du moins en ce qui concerne l'espèce "virus Andes".

Pathogénèse (symptomatologie)

Après une période d'incubation de 5 à 35 jours, la maladie débute de façon typique par un épisode de fièvre aiguë (plus de 38°C pendant 3 à 4 jours) et une forte sensation de malaise caractérisée par des céphalées, des douleurs musculaires et des douleurs lombaires et dorsales. Le malade peut également présenter de vertiges, des troubles de la vue, des douleurs abdominales, des diarrhées et un exanthème pétéchial (petites taches hémorragiques cutanées) ainsi qu'une toux sèche. Sous nos latitudes toutefois, l'infection évolue souvent de façon asymptomatique ou avec seulement de légères douleurs de type grippal. Elle est donc rarement identifiée en tant que HF.

La HV est associée à deux pathologies différentes. En Europe, le tableau clinique typique d'une infection due à HV est prioritairement celui de la néphropathie épidémique (NE), avec troubles de la fonction rénale qui peuvent aller jusqu'à l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse (purification artificielle du sang). La NE est une forme atténuée de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHRS) qui se manifeste très peu souvent en Europe. Dans l'espace américain et dans l'espace asiatique, c'est la FHRS qui prédomine et, plus rarement, le syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH).

FHRS: chez une partie des patients, on observe au bout de quelques jours une élévation de la créatinine sérique, une protéinurie (présence de plus de 150 mg de protéines dans un litre d'urine), une oligurie consécutive (volume urinaire quotidien inférieur à 500 ml), des œdèmes, une chute de la tension artérielle et, finalement, une insuffisance rénale aiguë. D'autres symptômes typiques sont les douleurs coliques, unilatérales ou bilatérales, dans les lombes. Dès le début de la fièvre, on constate une augmentation des valeurs de rétention (mesure de la concentration de créatinine et d'urée dans le sang) qui atteignent leur maximum au bout de 4 à 10 jours. La gravité de l'insuffisance rénale peut aller jusqu'à nécessiter une dialyse. Le taux de mortalité de la néphropathie épidémique est d'environ 1%. Dans quelque 16% des cas, il se produit, outre une insuffisance rénale aiguë, une atteinte pulmonaire avec infiltrations pérbronchiales et épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons). Le taux de mortalité due à la FHRS oscille autour de 10%.

SPH: Le syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH), avec pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire grave, état de choc et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) est causé par des sérotypes jusqu'ici inconnus en Europe. La maladie est rare en Amérique et en Asie, mais son taux de mortalité, qui peut atteindre 50%, est élevé.

Diagnostic

Le médecin traitant n'étant généralement pas familiarisé avec les infections à HV, le diagnostic correct est rarement posé. Les anticorps IgM spécifiques peuvent être détectés dès le 4^e jour de maladie au moyen du test sérologique ELISA (enzyme-linked immune assay) et survivent jusqu'à six mois. Le diagnostic est confirmé par l'augmentation ou le virage des anticorps IgG HV-spécifiques qui apparaissent plus tard (deux semaines après le début de la maladie). La réplication des virus en culture cellulaire est une technique peu utilisée dans le diagnostic de routine, ceci pour deux raisons. D'une part, elle ne donne des résultats que si les échantillons de sang ont été prélevés tout de suite après le début de la maladie et d'autre part, elle ne peut être pratiquée que dans des laboratoires du niveau 3 de sécurité biologique. Lors de néphropathie (maladie des reins) et de défaillance pulmonaire, en particulier lorsqu'elle s'accompagne d'un syndrome hémorragique, la PCR (réaction polymérase en chaîne) qualitative est effectuée à partir d'échantillons d'urines de leucocytes ou de biopsies durant les premiers jours suivant l'irruption de la maladie. Lors d'HPS, des HV peuvent être détectés par PCR jusqu'à 10 jours encore après le début de la maladie. Les nouveaux tests immunochromatographiques d'identification des virus sont moins laborieux que le test ELISA et parfois plus sensibles.

Vu qu'un nombre considérable d'infections dues à HV ne présentent pas de symptomatique spécifique, on peut supposer que seule une faible proportion des cas d'infection sont signalés.

Traitement

Le traitement des infections dues à HV est surtout symptomatique. Bien que certains cas d'évolution grave aient été traités avec succès par la ribavirine, (médicament virostatique qui inhibe la multiplication des virus), son utilisation est fortement mise en question par diverses études.

Prophylaxie

Il n'existe pas encore de vaccins disponibles sur le marché. Plusieurs études montrent que des patients souffrant de FHSR ont été traités avec succès par le vaccin coréen HantavaxTM (HJELLE 2002). La souche vaccinale a été produite à partir de virus extraits de cellules cérébrales de rongeurs et inactivés à la formoline. L'efficacité dépend beaucoup de la dose (rappels) et elle n'est pas garantie à long terme. D'autres vaccins développés par des chercheurs ont permis de modifier génétiquement divers types de HV. L'inoculation à des souris a donné des résultats très prometteurs. Les plus récentes percées ont été enregistrées chez des rongeurs au moyen de l'immunisation par l'ADN. Cette méthode consiste à leur injecter des parties d'ADN viral qui induisent une réponse immunitaire par expression d'une ou de plusieurs protéines.

Des traitements prophylactiques à l'interféron bêta (IFN- β , hormone tissulaire immunostimulante) ont été testés avec succès chez des souris. Le taux de survie est passé de 20% à 90%.

Pour ne pas contracter d'infection HV, il est important d'éviter le contact avec des rongeurs et leurs excréments et de prendre des mesures préventives adéquates. Il convient en premier lieu de lutter contre les infestations de rongeurs dans les appartements, les maisons et leur proche environnement. Aux Etats-Unis, des contrôles sont effectués régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas de HV dans la population des souris.



Fig.: U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine
Source: www.cdc.gov

Les hantavirus en tant qu'armes biologiques de combat

Les HV sont certes considérés comme une arme biologique potentielle, mais à un très faible niveau d'importance. On peut s'en procurer sans problème dans le monde entier, mais il est très difficile de les répliquer dans des cultures. Ils pourraient être disséminés par aérosols ou par propagation de souris infectées. Cependant, vu que celles-ci ne présentent que très rarement des symptômes, il serait indispensable de mettre en place un système complexe de monitoring.

Littérature

PADULA P.J. et al.: Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology*. 1998; 241:323–330.

ZHENG L.Y. et al.: Enhancing DNA vaccine potency against hantavirus by co-administration of interleukin-12 expression vector as a genetic adjuvant. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Feb 20; 118(4):313-9.

HJELLE B.: Vaccines against hantaviruses. *Expert. Rev. Vaccines*. 2002; 1:373–384.