

FIEVRE HEMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RENAL :  
MISE AU POINT - SITUATION EN FRANCE

E. DOURNON\*, B. MORINIERE\* et P.M. GIRAUD\*

=====

*RESUME* : Après avoir rappelé les principales caractéristiques de cette maladie récemment identifiée en France, les auteurs fournissent des informations cliniques et épidémiologiques sur la vingtaine de cas étudiés dans le quart nord-est du pays.

*SUMMARY* : After a recall about the main characteristics of this disease recently identified in France, the authors give some clinical and epidemiological informations about twenty cases studied in the North-East fourth part of the country.

\*  
\* \*

La fièvre coréenne hémorragique, ou fièvre hémorragique avec syndrome rénal (F.H.S.R.) selon la dénomination O.M.S., est une affection d'origine virale. Jusqu'à une époque récente, sa répartition géographique semblait limitée à l'Asie, à l'Union Soviétique et aux pays scandinaves, pays dans lesquels cette affection était connue sous le nom de nephropathia epidemica. Ces dernières années, l'isolement du virus et la mise au point de techniques sérologiques de diagnostic ont permis, d'une part, d'identifier précisément les rongeurs qui constituent le réservoir de virus, d'autre part, de montrer que la répartition géographique de la maladie est probablement mondiale. Depuis novembre 1982, date de la première observation française, d'autres cas autochtones ont été reconnus dans diverses régions. Par ailleurs, des travaux préliminaires ont permis de montrer que le virus circule chez les rongeurs sauvages et chez les rats de laboratoire en France.

Dans ce travail, nous résumerons brièvement l'essentiel des connaissances concernant cette affection puis envisagerons la situation telle qu'elle se présente actuellement en France.

## I. HISTORIQUE

En Corée, de 1951 à 1954, 3.000 soldats des troupes des Nations Unies furent atteints d'une maladie inconnue des médecins occidentaux. L'affection se manifestait par de la fièvre, des céphalées, des douleurs abdominales et/ou lombaires, une insuffisance rénale aiguë et une protéinurie. La mortalité était de l'ordre de 10 à 15 %.

-----  
\* Laboratoire central, Service de pathologie infectieuse et tropicale, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Tropicales INSERM U 13, Hôpital Claude-Bernard, 10 avenue de la Porte d'Aubervilliers, 75944 PARIS CEDEX 19.

En 1962, Gajdusek a rapproché la fièvre coréenne hémorragique d'affections cliniquement et épidémiologiquement voisines observées dans d'autres pays : diverses fièvres connues en Union Soviétique (plusieurs milliers de cas annuels depuis 1913), la fièvre de Songo ou fièvre hémorragique épidémique en Chine (32.000 cas répertoriés en 1981), la nephropathia epidemica (plusieurs centaines de cas annuels depuis 1934), la néphrite épidémique connue en Europe de l'Est depuis 1934, la fièvre hémorragique épidémique (F.H.E.) connue au Japon depuis 1960. Ces diverses affections ont souvent constitué un problème important pour les armées en campagne : 12.600 cas parmi les troupes japonaises en Manchourie pendant la seconde guerre mondiale, plusieurs milliers de cas parmi les troupes britanniques en Flandre pendant la première guerre mondiale, 16.000 cas parmi les troupes allemandes stationnées en Laponie et en Yougoslavie et probablement 14.000 cas dans les troupes nordistes pendant la guerre civile américaine.

## II. ISOLEMENT DU VIRUS

Le virus responsable a été isolé en Corée du Sud en 1976 chez un rongeur, *Apodemus agrarius*, puis chez un malade. Ce virus, établi en culture d'abord sur cellules humaines A 549 puis sur cellules Vero E6, a été appelé virus Hantaan du nom de la rivière séparant Corée du Nord et Corée du Sud. La préparation d'antigènes viraux a dès lors permis d'effectuer des examens sérologiques et de confirmer l'hypothèse de Gajdusek : fièvre coréenne hémorragique, nephropathia epidemica en Scandinavie, fièvre hémorragique épidémique au Japon, en Chine et en Europe de l'Est sont effectivement dues au même virus ou, au moins, à des virus très proches. En 1982, l'O.M.S. a proposé que toutes ces affections soient appelées Fièvres Hémorragiques avec Syndrome Rénal. Le virus Hantaan est un virus à A.R.N. dont les caractéristiques morphologiques et physicochimiques sont compatibles avec celles des virus de la famille des Bunyaviridae (tableau I).

Tableau I : Propriétés du virus Hantaan (Famille des Bunyaviridae)

- Virus à A.R.N.
- Diamètre : 95 nm
- Probablement sphérique
- Stable
  - . à pH 7.0 à 9.0
  - . de 4 à 20°C
- Inactivé
  - . à pH 5
  - . à 37°C
  - . par le désoxycholate (0.1 %)
  - . par l'éther
  - . par le chloroforme
  - . par l'acétone
  - . par HCl (0.5 N)
  - . par NaOH (0.05 N)
  - . par l'éthanol (70 %)

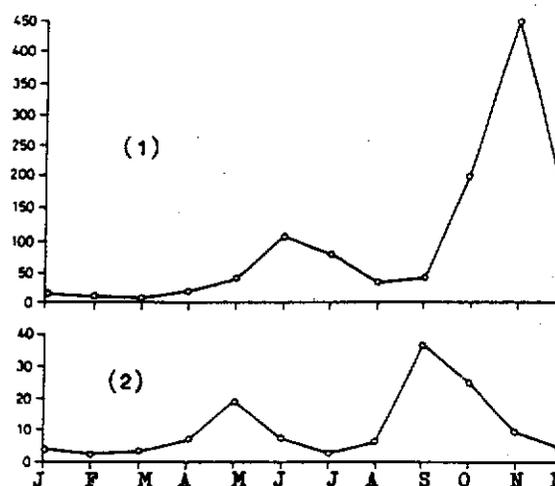
### III. EPIDEMIOLOGIE

Le réservoir de virus est constitué par de nombreux rongeurs : *Apodemus* sp., *Clethrionomys* sp., *Microtus* sp., *Rattus* sp. Le réservoir préférentiel est variable d'un pays à l'autre : *Apodemus* en Corée, *Clethrionomys* en Scandinavie. Les animaux hébergeant le virus ne présentent aucun symptôme particulier. Ils éliminent le virus pendant des mois dans leurs selles, les urines, leur salive. La transmission de rongeur à rongeur semble n'être qu'horizontale, sans intervention d'hôtes intermédiaires (ectoparasites, arthropodes). La contamination de l'Homme se fait par voie aérienne, par inhalation de particules virales excrétées par les rongeurs.

L'apparition de la maladie chez l'Homme implique donc un contact direct ou indirect avec des rongeurs. Trois types épidémiologiques de F.H.S.R. peuvent être distingués.

1. Le type le plus habituel est rural : la maladie est observée de façon sporadique ou par petites épidémies chez les forestiers, chasseurs, cultivateurs. Deux pics d'incidence de la maladie sont observés : l'un au printemps, l'autre à la fin de l'automne (figure 1). Le premier pic semble correspondre à la période durant laquelle l'Homme, du fait de ses activités agricoles, se rapproche des rongeurs sauvages dont les populations augmentent au printemps.

**Figure 1** : Distribution annuelle des cas humains de F.H.S.R. (1) et des isoléments de virus Hantaan chez le rongeur *Apodemus* (2) (H.W. Lee, Corée, 1975-1978).



Le second pic correspond à la période où les populations de rongeurs sont les plus nombreuses et où, en raison des premiers froids, les rongeurs se rapprochent des habitations humaines. Le réservoir de virus est constitué par les petits rongeurs (*Clethrionomys* sp. et *Apodemus* sp. surtout) (Tableau II).

2. Le type urbain, d'individualisation récente en Corée, au Japon et en Chine, est secondaire à des contacts avec des rats (*R. rattus*, *R. norvegicus*) porteurs du virus.

Tableau II : Réservoir de virus de la F.H.S.R.

(F) = espèces pour lesquelles l'infection par le virus Hantaan est démontrée en France.

RONGEURS

- *Cricetidae* :
  - . *Clethrionomys sp.* (F)
  - . *Microtus sp.* (F)
  - . *Arvicola sp.* (?)
- *Muridae* :
  - . *Apodemus sp.* (F)
  - . *Rattus sp.* (F)
  - . *Micromys sp.*
  - . *Mus sp.*

INSECTIVORES

- *Soricidae* :
  - . *Sorex sp.* (F)
  - . *Neomys sp.*
- *Talpidae* :
  - . *Talpa europea*

AUTRES ?

3. Contamination de laboratoire : elle est observée dans le personnel de laboratoires hébergeant des rats. Il semble que pratiquement toutes les lignées de rats puissent être en cause. Ce type de contamination, non exceptionnel, a été à l'origine d'épidémies de laboratoire spectaculaires (Japon, Corée, Belgique).

IV. ASPECTS CLINIQUES

Toutes les affections regroupées maintenant sous l'appellation "Fièvre hémorragique avec syndrome rénal" et dont l'étiologie est le virus Hantaan ou un virus proche ont le même aspect clinique mais une gravité variable selon les régions. La survenue d'un choc et/ou d'un syndrome hémorragique grave et une éventuelle évolution fatale sont beaucoup plus fréquentes en Corée (10-15 %) qu'en Scandinavie (2 %). L'incubation, totalement silencieuse, dure de 1 à 5 semaines (en moyenne 2 à 3).

Dans les formes graves typiques, l'évolution peut être séparée en cinq phases :

- Phase fébrile : le début est brutal avec température élevée (39-40°C), mālaïse général, douleurs musculaires diffuses, céphalées violentes, douleurs lombaires et abdominales parfois suffisamment importantes pour égarer vers une urgence chirurgicale. L'examen met en évidence un aspect congestif du visage, une injection conjonctivale et un purpura diffus. Une protéinurie, souvent massive, apparaît 3 à 5 jours plus tard. Il existe une thrombopénie et une leucocytose.
- Phase d'hypotension : au cinquième jour, alors que les symptômes de la phase précédente persistent, une hypotension sévère et un choc dans les formes les plus graves apparaissent. Le malade est souvent agité et

confus, parfois comateux. La protéinurie persiste, une insuffisance rénale d'évolution rapide s'installe. Le syndrome hémorragique peut être responsable d'hémorragies digestives, intrapulmonaires ou cérébrales.

- Phase oligurique : l'oligo-anurie est manifeste pendant les quelques jours suivants tandis que l'insuffisance rénale aiguë se majore. Le décès peut survenir en raison de troubles ioniques, d'un oedème pulmonaire ou cérébral.
- Phase polyurique : elle peut durer plusieurs semaines. La fonction rénale s'améliore rapidement, la protéinurie disparaît. Cette phase peut se compliquer de troubles hydroélectrolytiques et/ou hémodynamiques mettant en jeu le pronostic vital.
- Phase de convalescence : elle est marquée par une asthénie importante, parfois pendant des mois. La guérison est complète, il n'y a pas de séquelles rénales.

Dans les formes de gravité moyenne, le déroulement général de la maladie est identique, mais le syndrome hémorragique est absent ou non préoccupant et il n'y a pas de choc.

Il existe des formes mineures, pseudogrippales, difficiles à rapporter à leur véritable cause en dehors d'un contexte épidémique particulier.

En Corée, 30 % des cas correspondent à des formes graves avec choc et/ou syndrome hémorragique grave. En Europe, où de telles formes sont exceptionnelles, l'insuffisance rénale aiguë est cependant parfois suffisamment sévère pour justifier l'épuration extrarénale.

Anatomiquement, lorsqu'une ponction-biopsie rénale est effectuée à la phase aiguë de la maladie, si le diagnostic de F.H.S.R. n'a pas été évoqué, les lésions sont très particulières. Elles prédominent en effet au niveau de la medulla qui est oedémateuse et le siège de suffusions hémorragiques. Les cellules de l'épithélium tubulaire sont ballonnées et vacuolisées alors que, fait capital, les glomérules sont optiquement normaux.

## V. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

L'isolement du virus à partir du sang du malade est possible pendant les tout premiers jours de la maladie. Cet examen est rarement effectué, d'une part, parce qu'en dehors des épidémies le diagnostic n'est pas évoqué à ce stade, d'autre part, parce qu'il est assez exceptionnel de disposer d'un laboratoire de haute sécurité à même d'isoler le virus Hantaan.

En pratique, la confirmation du diagnostic est donc en général sérologique par immunofluorescence indirecte. Les antigènes actuellement disponibles (virus Hantaan infectant des cellules Vero E6) sont sensibles et spécifiques. Les anticorps apparaissent dès les premiers jours de la maladie et persistent pendant des années, permettant le diagnostic rétrospectif de la maladie.

## / SITUATION EN FRANCE /

Les rongeurs constituant le réservoir du virus étant largement représentés en France, rien ne s'opposait a priori à ce que la F.H.S.R. existât en France.

### I. LE PREMIER FOYER FRANCAIS

Un premier cas autochtone, typique cliniquement et confirmé sérologiquement, a été reconnu au mois de novembre 1982.

L'interrogatoire du patient a alors permis de suspecter que la contamination s'était faite dans une grange située dans la Marne. L'enquête épidémiologique entreprise a rapidement permis de confirmer cette hypothèse dans la mesure où l'un des médecins participant à cette enquête a été atteint d'une F.H.S.R. trois semaines après avoir visité la grange incriminée. Par ailleurs, les examens sérologiques que nous avons pratiqués chez des rongeurs sauvages capturés dans un rayon de 3 km autour de la grange ont montré que 18 % des *Clethrionomys* et 3,7 % des *Apodemus* possédaient des anticorps. La présence du virus a en outre été démontrée par immunofluorescence directe sur les poumons et les reins de certains animaux à sérologie positive.

Une enquête sérologique effectuée chez 125 donneurs de sang (ruraux et semi-ruraux) vivant dans la même région a montré que 8,0 % d'entre eux possédaient des anticorps ( $\geq 1/16^e$ ) alors que la prévalence des anticorps dans une série témoin de donneurs de sang parisiens n'était que de 1,07 % (2/187). Enfin, la réalité de l'existence d'au moins un foyer de F.H.S.R. dans la Marne a été récemment confirmée par la publication par des auteurs rémois de 4 nouveaux cas de cette affection.

### II. SITUATION DANS LE RESTE DE LA FRANCE

Ces derniers mois, nous avons confirmé au laboratoire le diagnostic de F.H.S.R. chez douze malades vivant dans les départements suivants : Yvelines, Oise, Haute-Saône, Meurthe-et-Moselle, Nord, Somme, Aisne. Ces patients avaient tous eu un contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages ; ils ont tous présenté un tableau clinique typique de F.H.S.R. (avec insuffisance rénale aiguë et protéinurie massive). Ces cas, comme ceux reconnus dans la Marne, ont été observés au printemps ou à la fin de l'automne.

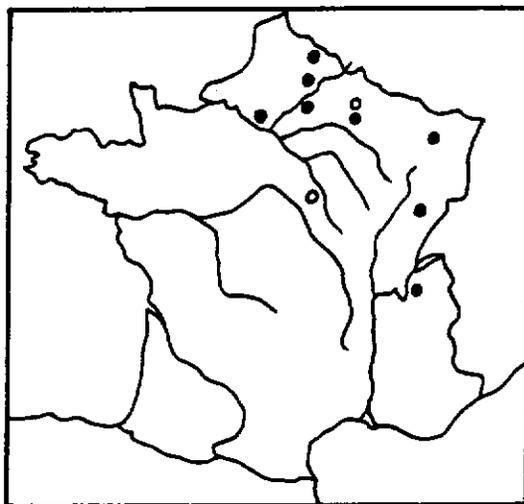
Par ailleurs, une étude limitée effectuée sur des rongeurs sauvages capturés dans le Loiret a montré que certains d'entre eux possédaient des anticorps. Les recherches que nous avons effectuées jusqu'à présent semblent donc montrer que la F.H.S.R. existe probablement dans tout le quart Nord Est de la France, comme elle existe en Belgique d'ailleurs, sans que l'on sache si la présence du virus y est diffuse ou au contraire limitée à des foyers plus ou moins disséminés. La situation épidémiologique dans le reste de la France est actuellement complètement ignorée (tableau III - figure 2).

Tableau III : F.H.S.R. en France - Caractères épidémiologiques de 13 cas autochtones.

- Sexe masculin	:	12/13	
- Age moyen	:	31 ans (14-51)	
- Début de la maladie	:	. octobre - novembre	: 6
		. mai - juin	: 5
		. janvier	: 1
		. août	: 1
- Contact direct ou indirect avec des rongeurs	:	13/13	
◇ 7 ruraux	:	. forestiers	: 2
		. villageois (terrassment, jardinage)	: 3
		. agriculteurs	: 2
◇ 6 citadins	:	. contaminés dans une même grange	: 2
		. enfant en vacances, mordu par un rongeur sauvage	: 1
		. chasseurs	: 2
		. après contact direct avec un rat	: 1

Figure 2 : F.H.S.R. en France : répartition géographique des cas rapportés en 1982-1983.

- un ou plusieurs cas de F.H.S.R.
- sérologie positive chez les rongeurs sauvages



### III. RATS DE LABORATOIRE

La recherche systématique d'anticorps que nous avons effectuée chez 70 rats de laboratoire, appartenant à diverses lignées, a montré que 11,4 % d'entre eux possédaient des anticorps (tableau IV).

Tableau IV : Anticorps dirigés contre le virus Hantaan dans une animalerie parisienne.

	TITRE D'ANTICORPS					
	≤ 8	8	16	32	64	128
RATS (N = 70)	51	11	2	2	2	2

Les examens sérologiques effectués chez les trois animaliers s'occupant de ces animaux ont révélé la présence d'anticorps chez chacun d'entre eux. Aucun n'avait cependant le souvenir précis d'une affection pouvant, a posteriori, faire évoquer le diagnostic de F.H.S.R. (il a pu s'agir de formes bénignes pseudogrippales). Il est très vraisemblable que le virus Hantaan circule dans d'autres animaleries françaises et que le risque pour le personnel de contracter la maladie n'est pas nul, comme il a été montré dans divers pays et notamment en Belgique très récemment (tableau V).

Tableau V : Prévalence des anticorps dirigés contre le virus Hantaan à Paris (\*Sujets exposés à des rats contaminés ; \*\*donneurs de sang).

	< 8	8	16
ANIMALIERS* (N = 3)	0	0	3
MEDECINS* (N = 8)	8	0	0
TEMOINS** (N = 187)	183	2	2

### / CONCLUSIONS /

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal existe en France. Le fait qu'une vingtaine de cas ait été reconnue en quelques mois, alors même que très peu de médecins connaissent cette affection, laisse supposer qu'elle n'est pas exceptionnelle. La recherche systématique d'anticorps dirigés contre le virus Hantaan chez les sujets - éventuellement ruraux - ayant présenté l'association fièvre, insuffisance rénale aiguë, protéinurie devrait permettre de préciser rapidement l'importance du problème en France. Cette recherche permettra aussi probablement de démembrer le cadre des leptospiroses à sérologie négative. Leptospiroses et F.H.S.R. ont en effet des caractères épidémiologiques et cliniques (exception faite de l'ictère qui est absent dans la F.H.S.R.) très proches. Aussi, est-il très vraisemblable que jusqu'à présent, faute de diagnostic sérologique, les cas de F.H.S.R. étaient cliniquement étiquetés leptospirose ou mêménéphrite toxique secondaire à la manipulation de pesticides par exemples.

Un immense travail épidémiologique reste à faire en ce qui concerne les rongeurs sauvages et ceux peuplant les animaleries.

BIBLIOGRAPHIE

1. O.M.S. Working Group on Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Bulletin of the World Health Organization, 1983, 61, 269-275.
2. LEE (H.W.).- Hemorrhagic Fever Renal Syndrome. Scand. J. infect. Dis. suppl., 1982, 36, 82-85.
3. GAJDUSEK (D.C.).- Virus hemorrhagic fever. J. Pediatr., 1982, 60, 851-857.
4. MERY (J.P.), DARD (S.), CHAMOUARD (J.M.), DOURNON (E.), BRICAIRE (F.), VAHERI (A.), GONZALEZ (J.P.) and McCORMICK (J.P.).- Muroid virus nephropathies. Lancet, 1983, ii, 845-846.
5. DOURNON (E.), BRION (N.), GONZALEZ (J.P.) and McCORMICK (J.B.).- Further case of haemorrhagic fever with renal syndrome in France. Lancet, 1983, ii, 1419.
6. CHANARD (J.), MELIN (J.P.) and MILCENT (T.) and al.- Fours of muroid virus nephropathy in France. Lancet, 1984, i, 98.
7. DESMYTER (J.), JOHNSON (K.M.), DECKERS (C.), LE DUC (J.W.), BRASSEUR (F.) and VAN YPERSELE DE STRIHOUC (C.).- Laboratory rat associated outbreak of haemorrhagic fever with renal syndrome due to Hantaan - like virus in Belgium. Lancet, 1983, ii, 1445-1448.
8. DOURNON (E.), MORINIERE (B.), MATHERON (S.), GIRARD (P.M.), GONZALEZ (J.P.), HIRSCH (F.) and McCORMICK (J.B.).- H.F.R.S. after a wild rodent bite in the Haute-Savoie and risk of exposure to Hantaan -like virus in a Paris laboratory. Lancet, 1983, i, à paraître.
9. McCORMICK (J.B.), SASSO (D.R.), PALMER (E.L.) and KILEY (M.P.).- Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. Lancet, 1982, i; 765-768.

\* \* \*