

LA FIEVRE HEMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RENAL :
ACTUALITES

P.E. ROLLIN*

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal est une affection virale de distribution cosmopolite. L'agent responsable est un virus de la famille des Bunyaviridae et les rongeurs en sont les réservoirs et vecteurs. Un précédent article paru dans ce Bulletin (1) a clairement décrit : les notions historiques ayant conduit à la définition du syndrome clinique chez l'Homme (Néphropathia epidemica, Fièvre hémorragique de Corée), les caractéristiques du virus responsable, son réservoir et les circonstances épidémiologiques de contamination de l'Homme. Cette note met à jour les données nouvelles disponibles actuellement.

L'AGENT RESPONSABLE

Les données biochimiques et morphologiques avaient permis de classer le virus Hantaan au sein de la famille des Bunyaviridae qui comporte déjà quatre genres : les Bunyavirus, les Uukuvirus, les Nairovirus (maladie du mouton de Nairobi), les Phlebovirus (fièvre de la vallée du Rift). C. Schmaljohn et coll. (8) ont confirmé ces résultats et, grâce à une analyse génétique fine, proposé la création à l'intérieur de cette famille d'un nouveau genre de virus : les Hantavirus. La comparaison des séquences génomiques de plusieurs virus (isolés de différents rongeurs d'origines géographiques différentes : Apodemus agrarius en Corée, Clethrionomys glareolus en Finlande, Microtus californicus aux Etats-Unis, Rattus norvegicus au Japon), a clairement montré une homologie entre tous ces virus qui, par ailleurs, s'individualisent très bien par rapport aux autres genres déjà décrits dans cette famille de virus (8). Dans ce genre de virus, quatre sérotypes sont reconnus :

1. Apodemus souche type Hantaan isolée en Corée,
2. Clethrionomys souche type Puumala isolée en Finlande,
3. Rattus souche type Séoul isolée en Corée,
4. Microtus souche type Prospect Hill isolée aux Etats-Unis.

Plus d'une centaine de virus ont été isolés dans différentes parties du monde à partir de rongeurs, d'insectivores et de cas cliniques humains.

* Laboratoire des Fièvres Hémorragiques Virales, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris.

LE RESERVOIR ANIMAL

Les rongeurs de différentes familles (Cricetidae, Gerbillidae, Gliridae, Muridae, Sciridae) constituent le principal réservoir de virus : des anticorps et/ou l'antigène viral ont été identifiés chez plus de quinze espèces en U.R.S.S., neuf espèces en Chine, cinq aux Etats-Unis. Les auteurs chinois d'abord, puis russes, ont pu isoler des souches de virus chez des insectivores Suncus murinus, des chats domestiques, des lapins (10).

Expérimentalement, de nombreuses espèces sont utilisées (rat, souris, gerbille, campagnol, mulot, lapin), mais, aucune d'entre elles ne permet de reproduire les symptômes de la maladie humaine. Tous ces animaux font des infections chroniques sans symptôme détectable. Seuls les souriceaux nouveau-nés font une infection létale après inoculation intra-cérébrale de virus (9). Les tentatives effectuées sur des primates n'ont pas eu de meilleurs résultats.

EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

Trois cycles épidémiologiques ont été décrits : rural, urbain et contamination de laboratoire (3).

1. Le type rural est celui qui prédomine en France où il a été décrit pour la première fois en 1983 (4). Depuis, plus de 60 cas cliniques aigus ont été décrits, tous dans le nord et l'est de la France, avec une répartition pratiquement identique à celle de la rage en France. Il existe certainement une relation entre populations de rongeurs, de renards (prédateurs des premiers) et nombre de cas humains. Par analogie avec la Scandinavie ou la Belgique plus proche de nous, le vecteur et réservoir est là un rongeur sauvage, certainement campagnol et/ou mulot. Aucune souche virale n'a été isolée mais des sérologies positives ont été trouvées sur des individus de ces espèces. Les titres d'anticorps observés lors de cas cliniques humains montrent en immunofluorescence indirecte un titre beaucoup plus important vis-à-vis de l'antigène Puumala que Hantaan.
2. Le type urbain est constitué par un cycle touchant les rongeurs péri-domestiques (rats des villes). Les souches virales isolées chez les rats sont assez spécifiques et sérologiquement beaucoup plus proches entre elles que des autres sérotypes. Une enquête récente (Rollin, Seguin, Moutou, données non publiées) a permis de mettre en évidence des titres d'anticorps importants chez des rats capturés dans la ville de Lyon. Il est difficile à l'heure actuelle d'évaluer l'importance de ce type de pathologie en France. Des résultats préliminaires obtenus dans la population des égouttiers de plusieurs villes de France montrent que l'incidence est nulle ou très faible.
3. Contamination de laboratoire. Ce cycle épidémiologique a été décrit au Japon, en Corée, en Belgique et en Angleterre (7). En France, une enquête a montré la présence d'anticorps dans les rats d'une animalerie de la région parisienne, ainsi que chez certains des animaliers qui s'occupaient de ces animaux (2).

Les tests effectués en France (IFFA CREDO et CNRS Orléans) ont permis de montrer que, lors des tests, ces élevages semblaient indemnes (Rollin, données non publiées).

TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES ET SEROLOGIQUES

La technique classique d'immunofluorescence indirecte sur cellules infectées reste la technique la plus utilisée du fait de sa facilité d'utilisation. La réaction de neutralisation en plaques permet de distinguer les sérotypes entre eux. Le test ELISA facilite la détection rapide d'antigène et/ou d'anticorps lors d'enquêtes sur un grand nombre d'échantillons. De nombreux anticorps monoclonaux ont été produits, ils permettent de distinguer des variations antigéniques entre les souches et servent de marqueurs épidémiologiques.

Les isolement de virus restent très difficiles. Quelques auteurs ont réussi par inoculation directe sur Vero E6, mais dans la plupart des cas, des passages à l'aveugle sur animal (rat, gerbille, lapin) sont nécessaires.

PATHOGENIE CHEZ L'HOMME

En l'absence de modèle animal, il est difficile de comprendre le mécanisme de la maladie chez l'Homme. A la phase aiguë, chez l'animal et l'Homme, il est possible d'isoler le virus à partir des monocytes circulants (5). Des résultats préliminaires indiquent un rôle important des cellules lymphocytaires T dans la protection contre une infection létale chez le souriceau (inoculation intracérébrale (6)).

THERAPEUTIQUE

In vitro, le Virazole (Ribavirin) protège des cellules contre une infection par le virus Hantaan. Des études sont actuellement en cours en Chine pour évaluer l'efficacité de cet agent antiviral dans le traitement de l'infection humaine (Dr. J.B. McCormick, communication personnelle).

CONCLUSION

La distribution du virus Hantaan et des virus apparentés est actuellement considérée comme mondiale avec chaque semaine de nouvelles descriptions. De nombreuses questions restent encore posées sur la pathogénie de la maladie, les relations entre virus et réservoir. En France, il reste à définir la distribution exacte et le rôle éventuel des rongeurs péri-domestiques. Le problème du traitement se pose surtout en Extrême-Orient quand on sait que la Chine a décrit plus de 100.000 cas humains hospitalisés en 1985.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOURNON (E.), MORINIERE (B.) et GIRAUD (P.M.).- Fièvre hémorragique avec syndrome rénal : Mise au point. Situation en France. *Epidémiol. Santé anim.*, 1984, 5, 67-76.
2. DOURNON (E.), MORINIERE (B.), MATHERON (S.), GIRAUD (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, 676-677.
3. FISHER-HOCH (S.P.) and McCORMICK (J.B.).- Haemorrhagic fever with renal syndrome : a review. *Abstr. Hyg. Comm. Dis.*, 1985, 60, R1-R20.
4. MERY (J.P.), DARD (S.), CHAMOUARD (J.M.), DOURNON (E.), BRICAIRE (F.), VAHERI (A.), GONZALEZ (J.P.) and McCORMICK (J.B.).- Murine virus nephropathies. *Lancet*, 1983, ii, 845-846.
5. NAGAI (T.), TANISHITA (O.), TAKAHASHI (Y.), YAMANOUCHI (T.), DOMAE (K.), KONDO (K.), DANTAS (J.R.), TAKAHASHI (M.) and YAMANISHI (K.).- Isolation of haemorrhagic fever with renal syndrome virus from leukocytes of rats and virus replication in cultures of rat and human macrophages. *J. Gen. Virol.*, 1985, 66, 1271-1278.
6. NAKAMURA (T.), YANIGIHARA (R.), GIBBS (C.J.) and GAJDUSEK (D.C.).- Immune spleen cell-mediated protection against fatal Hantaan virus infection in infant mice. *J. Infect. Dis.*, 1985, 151, 691-697.
7. ROLLIN (P.E.).- Le virus Hantaan chez le rat : transmission à l'Homme. *Sci. Tech. Anim. Lab.*, 1986, 11, 263-267.
8. SCHMALJOHN (C.S.), HASTY (S.E.), DALRYMPLE (J.M.), LEDUC (J.W.), LEE (H.W.), Von BONSDORFF (C.H.), BRUMMER-KORVENKONTIO (M.), VAHERI (A.), TSAI (T.F.), REGNERY (H.L.), GOLDGABER (D.) and LEE (P.W.).- Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science*, 1985, 227, 1041-1044.
9. TSAI (T.F.), BAUER (S.), McCORMICK (J.B.) and KURATA (T.).- Intracerebral inoculation of suckling mice with Hantaan virus. *Lancet*, 1982, ii, 503-504.
10. VAN DER GROEN (G.).- Haemorrhagic fever with renal syndrome : recent developments. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 1985, 65, 121-135.

*
* *