



**HAL**  
open science

# Etude d'une zoonose endémique du nord-est de la France : l'hantavirose

Jonathan Pich

► **To cite this version:**

Jonathan Pich. Etude d'une zoonose endémique du nord-est de la France : l'hantavirose. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01734383

**HAL Id: hal-01734383**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734383>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**ETUDE D'UNE ZONOSE  
ENDEMIQUE DU NORD-EST  
DE LA FRANCE :  
L'HANTAVIROSE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 22/10/2014,

Pour obtenir

**Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Par **Jonathan PICH**

Né le 24 Novembre 1988 à Laxou (54)

**Membres du Jury**

Président :	M. Raphaël DUVAL	Professeur des Universités
Juges :	Mme Sandrine BANAS M. BaoDANG-VU M. Keo YOU	Maître de Conférences Médecin généraliste Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital :**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POUCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

#### **\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER  
AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES  
DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME  
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# ***Remerciements***

**A mon directeur de Thèse, Madame Sandrine BANAS, Maître de Conférences en Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, pour vos conseils précieux, votre sympathie et votre grande disponibilité tout au long de ce travail.

**A mon président de jury, Monsieur Raphaël DUVAL, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Microbiologie clinique,**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, pour vos enseignements durant toute notre formation universitaire et pour votre disponibilité.

**A mes juges, Docteur Bao DANG-VU, Médecin généraliste, Monsieur Keo YOU, Docteur en Pharmacie,**

Pour votre disponibilité, votre présence dans ce jury, et pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

**A mes parents,**

Pour m'avoir toujours soutenu et accompagné, pour l'affection et le bonheur que vous n'avez jamais cessé de m'apporter. Votre fierté reste ma plus grande satisfaction.

**A mes frères,**

Pour votre affection et votre présence depuis toujours. Merci pour la complicité qui nous lie et pour tous nos fous rires.

**A toute ma famille,**

Oma, qui serait très fière, mes oncles et tantes. Je remercie également Marceline, Jean-Paul, Serge et Jacqueline pour leur gentillesse et leur présence depuis toutes ces années.

**A Marion,**

Pour ton soutien, ton sourire et ton amour qui m'ont toujours beaucoup aidé et me rendent heureux.

**A mes amis,**

Pour avoir toujours été présents, pour la joie de vivre que vous m'apportez. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

# Sommaire

<b>I. Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>II. Agent infectieux.....</b>	<b>10</b>
A. Historique .....	10
B. Caractères virologiques .....	14
1. Génome .....	15
2. Protéines virales.....	16
a) La protéine N .....	16
b) La protéine non-structurel NSs.....	17
c) Les glycoprotéines Gn et Gc .....	17
d) La protéine L.....	18
3. Culture cellulaire et propriétés physico-chimiques.....	19
C. Cycle viral .....	20
1. Attachement et entrée du virus.....	20
2. Transcription et réplication du génome.....	21
3. Traduction .....	24
4. Morphogenèse et libération des virions matures .....	24
D. Taxonomie et évolution des Hantavirus .....	26
1. Classification parmi les Bunyaviridae .....	26
2. Classification à l'intérieur du genre Hantavirus.....	30
3. Evolution .....	32
<b>III. Hôtes réservoirs et modes de transmission.....</b>	<b>40</b>
A. Hôtes réservoirs.....	40
1. Campagnol roussâtre .....	40
2. Autres espèces de rongeurs.....	42
3. Autres espèces animales impliquées .....	43
B. Modes de transmission .....	43

1. De rongeur à rongeur .....	43
2. Du rongeur à l'Homme .....	44
3. Interhumaine .....	45
4. Materno-foétale.....	45
<b>IV. Manifestations cliniques.....</b>	<b>48</b>
A. Clinique .....	48
1. Chez l'animal.....	48
2. Chez l'Homme.....	50
a) Insuffisance rénale aigüe .....	52
b) Perméabilité vasculaire accrue.....	54
c) Coagulopathie, thrombocytopenie et hémorragies .....	54
d) Autres manifestations cliniques .....	56
B. Pathogénie et séquelles.....	58
1. Rôle de la réponse immunitaire innée .....	58
a) Cytokines .....	58
b) Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).....	59
c) Complément.....	60
d) Bradykinine (BK) .....	61
2. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire .....	61
3. Manifestations hémorragiques .....	62
4. Autres mécanismes impliqués.....	62
5. Séquelles .....	63
C. Diagnostic.....	65
1. Diagnostic clinique .....	65
2. Diagnostic différentiel .....	66
3. Laboratoire.....	68
a) Diagnostic sérologique .....	68
b) Diagnostic moléculaire .....	69
c) Protocole utilisé en France.....	70

4. Traitement.....	72
a) Traitement symptomatique.....	73
b) Les antiviraux.....	73
c) Autres molécules.....	74
5. Législation et démarches administratives .....	75
<b>V. Etude épidémiologique .....</b>	<b>78</b>
A. Répartition dans l'espace.....	78
B. Répartition dans le temps .....	82
C. Discussion : facteurs à l'origine de l'endémie.....	83
1. Facteurs liés à l'environnement.....	84
2. Facteurs liés au réservoir animal.....	85
3. Facteurs liés au virus .....	87
4. Facteurs liés à l'Homme .....	88
D. Prévention et prophylaxie .....	90
<b>VI. Conclusion .....</b>	<b>94</b>
<b>VII. Bibliographie.....</b>	<b>97</b>

## **Liste des illustrations :**

FIGURE 1 : SCHEMA GENERAL DE LA STRUCTURE D'UN HANTAVIRUS ET SON IMAGE PAR MICROSCOPIE CRYOELECTRONIQUE (VAHERI <i>ET AL.</i> , 2013B).....	15
FIGURE 2 : ORGANISATION DU GENOME DES HANTAVIRUS ET PROTEINES ASSOCIEES (ALMINAITE, 2010).....	16
FIGURE 3 : REPLICATION ET TRANSCRIPTION DU GENOME VIRAL DES HANTAVIRUS (VAHERI <i>ET AL.</i> , 2013B) .....	23
FIGURE 4 : CYCLE VIRAL DES HANTAVIRUS (JONSSON <i>ET AL.</i> , 2010).....	26
FIGURE 5 : ARBRE PHYLOGENETIQUE OBTENU APRES SEQUENÇAGE DU SEGMENT S (ESCUTENAIRE <i>ET AL.</i> , 2001).....	35
FIGURE 6 : PHYLOGENIE DES HANTAVIRUS (VAHERI <i>ET AL.</i> , 2013B) .....	37
FIGURE 7 : <i>MYODES GLAREOLUS</i> © BIOPIX: JC SCHOU .....	40
FIGURE 8 : CYCLE DE TRANSMISSION DES HANTAVIRUS (CDC, 2012) .....	45
FIGURE 9 : VIREMIE, PERSISTANCE DES ANTIGENES VIRAUX ET DES ANTICORPS CHEZ LE CAMPAGNOL ROUSSATRE APRES INOCULATION DU VIRUS <i>PUUMALA</i> (PANDARD, 2002) .....	48
FIGURE 10 : EVOLUTION SCHEMATIQUE DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA FORME CLASSIQUE DE FHSR (HADDAD, ET AL., 2012).....	52
FIGURE 11 : SCHEMA HYPOTHETIQUE DES MECANISMES IMMUNITAIRES IMPLIQUES DANS LES INFECTIONS A HANTAVIRUS (MUSTONEN <i>ET AL.</i> 2013) .....	64
FIGURE 12 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE LA FHSR ET DU SPH DANS LE MONDE (BI <i>ET AL.</i> , 2008) .....	78
FIGURE 13 : LOCALISATION DES ZONES ENDEMIQUES ET DES FOYERS EPIDEMIQES DE L'HANTAVIROSE EN FRANCE (INVS, 2010).....	79
FIGURE 14 : DISTRIBUTION SPATIALE DES CAS D'INFECTION A HANTAVIRUS RAPPORTEES PAR LE CNR EN FRANCE METROPOLITAINE PAR DEPARTEMENT ENTRE 2005 ET 2012 (INVS, 2013) .....	80
FIGURE 15 : REPARTITION DES CAS D'INFECTION A HANTAVIRUS PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE (INVS, 2010).....	81
FIGURE 16 : DISTRIBUTION ANNUELLE DES CAS D'INFECTION A HANTAVIRUS RAPPORTEES PAR LE CNR ENTRE 1990 ET 2012 (D'APRES CNR, 2013) .....	82
FIGURE 17 : DISTRIBUTION MENSUELLE DE CAS D'INFECTION A HANTAVIRUS RAPPORTEES PAR LE CNR DE JANVIER 2001 A JUILLET 2012 EN FRANCE METROPOLITAINE (D'APRES CNR, 2013).....	83
FIGURE 18 : DISTRIBUTION DES CAS D'INFECTION A HANTAVIRUS IDENTIFIES PAR MOIS DE 2001 AU 31 MAI 2010 (D'APRES INVS, 2010).....	83
FIGURE 19 : EVOLUTION DE LA POPULATION DE CAMPAGNOLS ROUSSATRES ET DE LEUR SEROPREVALENCE DANS LES ARDENNES SUR 2 SITES DE PIEGEAGE ENTRE 2000 ET 2009 (PENALBA, 2013).....	85

FIGURE 20 : RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX FACTEURS AGISSANT SUR LA DYNAMIQUE SAISONNIERE ET PLURIANNUELLE DES POPULATIONS DE CAMPAGNOLS (BUTET ET SPITZ, 2001).....	86
FIGURE 21 : SCHEMA DES MECANISMES IMPLIQUES DANS LA PROPAGATION DES HANTAVIRUS (REUSKEN <i>ET AL.</i> , 2013).....	89

## **Liste des tableaux :**

TABLEAU 1 : PRESENTATION DES PRINCIPAUX HANTAVIRUS, DES ESPECES RESERVOIRS ET DES PATHOLOGIES HUMAINES ASSOCIEES (D'APRES BI <i>ET AL.</i> , 2008) .....	13
TABLEAU 2 : LA FAMILLE DES BUNYAVIRIDAE (SCHMALJOHN <i>ET AL.</i> , 2007).....	27
TABLEAU 3 : SYNTHESE DES SEQUENCES D'ARN HANTAVIRAUX DISPONIBLES ET DES PROTEINES QU'ELLES CODENT (PLYUSNIN, 2002).....	28
TABLEAU 4 : LISTE DES HANTAVIRUS OFFICIELLEMENT RECONNUS (LEE <i>ET AL.</i> , 2014) .....	31
TABLEAU 5 : FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUES LORS DES DIFFERENTES INFECTIONS PAR HANTAVIRUS (LE GUENNO, 1997).....	51
TABLEAU 6 : RECOMMANDATIONS POUR L'ENVOI DE PRELEVEMENTS EN VUE D'UN DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE.....	71
TABLEAU 7 : RECOMMANDATIONS POUR L'ENVOI DE PRELEVEMENTS EN VUE D'UN DIAGNOSTIC MOLECULAIRE.....	72
TABLEAU 8 : DISTRIBUTION SELON LES DEPARTEMENTS ET LES MOIS DES CAS CONFIRMES D'INFECTION PAR UN HANTAVIRUS EN FRANCE METROPOLITAINE ENTRE AOUT 2011 ET JUIN 2012 (CNR, 2012).....	80
TABLEAU 9 : SYNTHESE DES VACCINS ANTI-HANTAVIRUS UTILISES OU A L'ETUDE (KRUGER <i>ET AL.</i> , 2011).....	90



# INTRODUCTION

## I. Introduction

D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, les zoonoses sont des maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'Homme.

Les hantavirus, présents dans toutes les régions du monde, sont des virus de la famille des *Bunyaviridae*, responsables de zoonoses dont les hôtes naturels sont des rongeurs muridés. Ils sont à l'origine soit d'une infection à prédominance cardio-respiratoire appelée Syndrome (Cardio) Pulmonaire à Hantavirus (SPH ou SCPH) ou soit d'une Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHSR) dont la sévérité varie en fonction des différents virus impliqués.

En France, c'est le virus *Puumala* qui est le principal responsable des cas humains d'hantavirose. L'infection qu'il provoque se manifeste par une FHSR plutôt bénigne. Le Nord-Est de la France étant une zone endémique de l'hantavirose, il regroupe la quasi-totalité des personnes touchées.

Pour commencer dans cette étude bibliographique, il sera question de l'agent infectieux lui-même avec son historique et ses différentes caractéristiques. Ensuite, nous traiterons des différentes sources et modes de contamination de cette zoonose, mais aussi des données cliniques, du diagnostic et des traitements disponibles. Enfin, dans une dernière partie, nous nous intéresserons aux données épidémiologiques de l'hantavirose en France et essayerons de déterminer les facteurs qui peuvent les expliquer.



# AGENT INFECTIEUX

## II. Agent infectieux

### A. Historique

Les infections à hantavirus chez l'Homme sont actuellement classées dans deux catégories différentes en fonction des organes ciblés par le virus et des manifestations cliniques. D'un côté, il existe la Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHSR) en Eurasie et de l'autre, le Syndrome (Cardio) Pulmonaire à Hantavirus (SPH ou SCPH) en Amérique.

Depuis longtemps, les rongeurs en contact avec l'Homme ont été identifiés comme étant les responsables de maladies semblables à la FHSR que l'on connaît aujourd'hui. La première description d'une maladie ressemblant étroitement à la FHSR remonte à 960 après J-C dans un guide de médecine chinoise (LEE *et al*, 1982). Ce n'est ensuite qu'en 1913 que de telles descriptions ont été rapportées dans des hôpitaux russes. La FHSR a été mieux connue depuis 1932 sous le nom de « néphroso-néphrite » par les Russes et comme « fièvre Songo » par les médecins militaires japonais. En Europe, une maladie bénigne ressemblant à la FHSR et appelée néphropathie épidémique, a été signalée simultanément en 1934 par deux médecins suédois (MYHRMAN, 1951). Cette maladie semblait être étroitement liée avec les opérations militaires menées, ce qui n'est pas surprenant puisqu'en temps de guerre les contacts entre les soldats et les rongeurs sont plus nombreux et rapprochés. Des cas de « néphrites des tranchées » lors de la Première Guerre Mondiale sont aussi suspectés d'avoir été dus aux hantavirus.

Au début des années 1940 à la frontière Nord entre la Russie et la Chine, l'armée japonaise a dénombré environ 12 000 cas de soldats présentant un tableau clinique très proche de celui de la FHSR. La prévalence de cette maladie durant la Seconde Guerre Mondiale a conduit à intensifier les

efforts pour identifier la cause de la FHSR, avec parfois notamment l'expérimentation humaine en Russie, au Japon et en Chine impliquant des volontaires ou des prisonniers de guerre auxquels ont été injectés du sang et de l'urine de patients atteints de FHSR. Ces études ont démontré avec succès que la maladie était en effet transmise à l'Homme par un micro-organisme (GADJUZEK, 1982 ; LEE *et al.* 1982). La FHSR a ensuite retenu beaucoup plus l'attention au cours de la guerre de Corée entre 1951 et 1954, quand 3200 soldats de l'ONU l'ont contracté. Elle était alors connue sous le nom de « fièvre hémorragique de Corée ». De nouveaux efforts, notamment financiers, ont alors été réalisés par les scientifiques occidentaux pour identifier l'agent étiologique de la maladie. Après des recherches infructueuses portant sur des patients gravement touchés par la FHSR, Lee s'est associé à Johnson et s'est concentré sur les rongeurs des zones rurales où la présence de cas humains est régulière. (JOHNSON, 2004). Et finalement, grâce à l'utilisation de l'immunofluorescence indirecte avec des sérums de patients convalescents en contact avec des coupes de poumons de rongeurs (*Apodemus agrarius*), l'antigène a été détecté. Des échantillons de ces coupes ont été envoyés à l'armée américaine, ce qui a abouti à l'isolement d'un virus à partir de cellules en culture (FRENCH *et al.*, 1981). Le virus a été nommé virus *Haantan*, du nom de la rivière qui s'étend entre la Corée du Nord et la Corée du Sud où ont été capturés les rongeurs.

La capacité à propager le virus à des cellules en culture a permis aux chercheurs américains de montrer que le virus *Haantan* avait une morphologie et un matériel génétique similaires aux virus de la famille des *Bunyaviridae* (MC CORMICK *et al.*, 1982 ; SCHMALJOHN *et al.*, 1983).

Pendant ce temps en Finlande, Brummer-Korvenkontio et son équipe appliquent la même méthodologie et découvrent chez le campagnol roussâtre (*Myodes* ou *Clethrionomys glareolus*) le virus *Puumala*, l'agent responsable de la néphropathie épidémique (BRUMMER-KORVENKONTI *et al.*, 1980). Tout

s'accélère et d'autres pathogènes causant la FHSR sont également découverts : le virus *Seoul* en 1982 à partir de rats des villes en Corée (LEE *et al.*, 1982), le virus *Dobrava-Belgrade* en 1992 à partir de souris à cou jaune (*Apodemus flavicollis*) en Slovénie et en Serbie (AVSIC-ZUPANC *et al.*, 1992), et enfin le virus *Saaremaa* en 1997 à partir de souris des champs en Estonie (PLYUSNIN *et al.*, 1997).

Du côté de la France, c'est en 1990 que le virus *Puumala* est isolé pour la première fois à partir du sérum d'un patient. Il s'agit de la souche PUU 90-13, qui est depuis utilisée comme référence pour le diagnostic (BOWEN *et al.*, 1995 ; ROLLIN *et al.*, 1995).

La vague de syndrome de détresse respiratoire aiguë qu'a connu le Sud-Ouest des Etats-Unis en 1993 a certainement marqué un tournant imprévu dans l'histoire des hantavirus. En effet, une équipe de chercheurs du « Center for Disease Control » a testé le sérum de patients malades par immunofluorescence indirecte avec de nombreux virus incluant les hantavirus. Ils ont démontré que les anticorps des patients réagissaient avec les antigènes hantaviraux, surtout avec le virus *Puumala*. Le virus en question a été mis en évidence chez un rongeur commun du Nord-Est des Etats-Unis *Peromyscus maniculatus* (NICHOL *et al.*, 1993). Le nom de virus *Sin Nombre* (littéralement « sans nom ») lui a été donné à cause de difficultés avec les autorités locales. La maladie causée par ce virus est appelée le S(C)PH et entraîne encore aujourd'hui la mort d'environ 40% des cas comme durant l'été 2012, où les autorités américaines ont signalé une grave épidémie de SPH dans la zone du parc national du Yosemite chez des personnes ayant séjourné dans de petites maisons de toiles (CDC, 2012). Contrairement à la FHSR, où les reins sont les organes cibles, ici, ce sont les poumons et le cœur qui sont principalement touchés. Une multitude d'autres virus pathogènes ou non ont été aussi découverts en Amérique depuis 1993, comme par exemple le virus *Andes* au Chili qui reste le seul hantavirus connu à ce jour capable de se transmettre entre humains (MARTINEZ *et al.*, 2005).

Tableau 1 : Présentation des principaux hantavirus, des espèces réservoirs et des pathologies humaines associées (d'après BI *et al*, 2008)

Virus	Abréviation	Réservoir	Distribution géographique	Infection humaine	Forme clinique
Ancien monde					
Hantaan	HTN	Apodémus agrarius	Europe centrale, Balkans, Corée, Chine, Tawain	+	FHSR (sévère)
Dobrova/Belgrade	DOB	A. flavicollis	Balkans, Russie, Estonie	+	FHSR (sévère)
Séoul	SEO	Rattus norvegicus	partout	+	FHSR (modérée)
Puumala	PUU	Clethrionomys glareolus	Europe du Nord, Russie	+	FHSR (légère mais occasionnellement SPH) (Néphropathie épidémique)
Tobetsu	TOB	C. rufonicas	Japon	?	inconnue
Bat		Rhinolophus, ferrum-equinum	Corée	?	inconnue
Topografov	TOP	Lemmus sibericus	Europe et Amérique	?	inconnue
Thottopalyam	TPM	Suncus murinus	Asie du sud-est	?	inconnue
Thailand	THAI	Bandicota indica	Asie du sud-est	?	inconnue
Tula	TUL	Microtus arvalis	Europe du nord et de l'est	+	inconnue
Khabarovsk	KBR	M. fortis	Russie, Chine	?	inconnue
Nouveau monde					
Prospert Hill	PH	M. pennsylvanicus	Etats Unis, Canada	?	inconnue
Bloodland Lake	BLLL	M. ochrogastor	Etats Unis, Canada	?	inconnue
Isla vista	ISLA	M. californicus	Ouest des Etats Unis	?	inconnue
Leaky		Mus musculus	Etats Unis, Mexique	+	inconnue
Sin nombre	SN	Peromyscus maniculatus	Etats Unis, Mexique	+	SPH
Monongahela	MON	P. maniculatus nubiterrae	Est des Etats Unis, Canada,	+	SPH
New York	NY	P. leucopus	Etats Unis, Canada, Mexique	+	SPH
Blue river	BR	P. leucopus	Centre des Etats Unis	?	inconnue
Rio Mamore	RM	Olygoryzomys microtus	Brésil, Pérou, Bolivie, Argentine, Paraguay	?	inconnue
Andes	AND	O. longicaudatus	Chili, Argentine	+	SPH
El moro Canyon	ELMC	Reithrodontomys megalotis	Canada, Etats Unis, Mexique	?	inconnue
Rio Segundo	RIOS	R. mexicanus	Amérique centrale	+	inconnue
Bayou	BAY	Oryzomys palustris	Est des Etats Unis	+	SPH
Black Creek Canal	BCC	Sigmodon hispidus	Sud est des Etats Unis, Mexique, Amérique centrale, nord de l'Amérique du sud	+	SPH
Mule Shoe	MULE	S. hispidus	Comme pour BCC	+	inconnue
Cano Delgadito	CDEL	S. altoni	Vénézuéla	?	inconnue
Laguna Negra	LN	Calomys laucha	Paraguay, Bolivie	+	SPH
Juquitaba	JU	Inconnu	Brésil	+	SPH

## B. Caractères virologiques

La littérature décrit les hantavirus comme des particules sphériques ou pléiomorphes dont le diamètre varie de 70 à 350 nm (HUISKONEN *et al.*, 2010 ; BATTISTI *et al.*, 2010). Cependant les études de microscopie électronique et cryoélectronique rapportent surtout une morphologie arrondie entre 120 et 160 nm (VAHERI *et al.*, 2013b), suggérant que les virions puissent être sensibles au stress mécanique et que le pléiomorphisme parfois observé soit un artefact partiel (HUISKONEN *et al.*, 2010).

Comme le montre la figure 1, le virion se compose d'une enveloppe lipidique renfermant un génome en trois segments hélicoïdaux (encapsidés par la protéine de la nucléocapside N pour former la ribonucléoprotéine RNP) associés à la protéine transcriptase L (RNA-dépendent RNA polymérase RdRp) (HUSSEIN *et al.*, 2011). L'enveloppe, d'une épaisseur de 5 nm, est recouverte de spicules dépassant en surface d'environ 10 nm formées chacune par un tétramère de glycoprotéine Gn et un tétramère de glycoprotéine Gc. Le virion est composé par plus de 50% de protéines, de 20 à 30% de lipides, de 7% d'hydrates de carbone et 2% d'ARN (VAHERI *et al.*, 2013b).

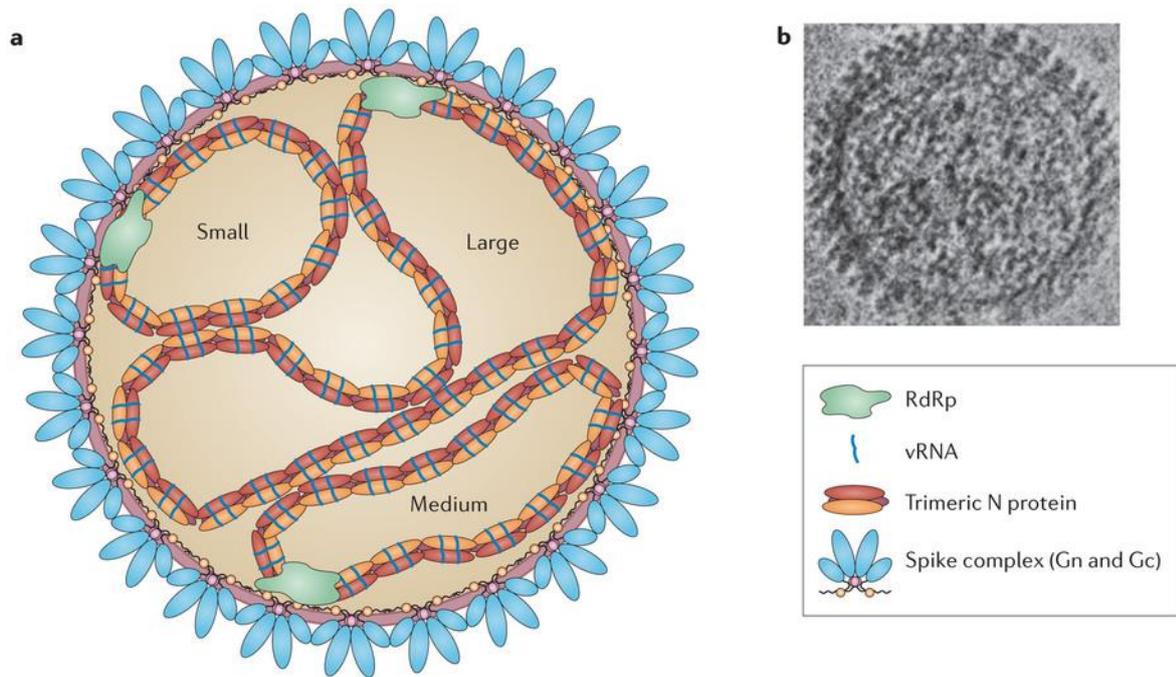


Figure 1 : Schéma général de la structure d'un hantavirus et son image par microscopie cryoélectronique (VAHERI *et al.*, 2013b)

## 1. Génome

Les hantavirus sont des virus enveloppés à ARN de la famille des *Bunyaviridae*. Ils possèdent un génome à polarité négative divisé en 3 segments de tailles différentes, ce qui est caractéristique de cette famille (figure 2):

- le segment S (Small 1,8–2,1 kb) qui code les protéines N et NSs
- le segment M (Médium 3,7–3,8 kb) qui code la glycoprotéine GPC : précurseur de Gn et Gc
- le segment L (Large 6,5–6,6 kb) qui code la protéine L

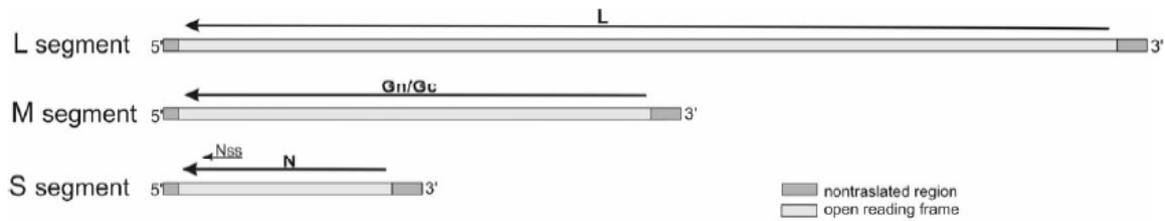


Figure 2 : Organisation du génome des hantavirus et protéines associées (ALMINAITE, 2010)

Chaque segment de l'ARN viral (ARNv) comporte un cadre de lecture ouvert ou ORF (Open Reading Frame) et des régions non codantes ou NCR (Non Coding Region) à ses extrémités 3' et 5'. Ces NCR sont uniques pour chacun des trois segments, mais la séquence de nucléotides terminale reste identique pour tous les virus du genre. Ces extrémités, grâce à la complémentarité de leurs nucléotides, ont la capacité de former des structures en « queue de casserole » ou « panhandle », qui interviennent comme promoteur de la réplication et de la transcription (JONSSON *et al.*, 2001).

## 2. Protéines virales

### a) La protéine N

Cette protéine non glycosylée codée par le segment S joue un rôle clé dans le cycle de vie du virus. C'est l'élément viral le plus abondant dans les virions et dans les cellules infectées (KAUKINEN *et al.*, 2005). Son rôle dans la formation de la nucléocapside intracellulaire en encapsidant les brins d'ARN viral a été bien établi. La protéine N est synthétisée dans le cytoplasme puis est transportée plus tard au niveau de la région périnucléaire, où les virions sont assemblés (KUKKONEN *et al.*, 2004).

Elle est composée de 429 à 433 résidus d'acides aminés dont l'analyse révèle trois régions stables séparées par deux régions plus variables de 50-80 et 230-310 acides aminés (KAUKINEN *et al.*, 2005). La partie centrale stable contient un groupe de résidus chargés positivement qui représente le domaine

de liaison à l'ARN (XU *et al.*, 2002). La protéine N n'est pas simplement une protéine de liaison à l'ARN, elle joue aussi un rôle important dans les interactions entre le virus et la cellule hôte et dans d'autres mécanismes. La concentration de protéine N libre est par exemple le signal déclencheur pour le passage de la synthèse d'ARNm vers la réplication (JONSSON *et al.*, 2001). Cette protéine hantavirale a la capacité de s'oligomériser grâce à ses domaines C- et N-terminaux (MIRet *et al.*, 2008). En effet, elle forme des dimères et plus souvent des trimères qui servent d'intermédiaires dans le processus de formation de la ribonucléoprotéine mais dont les mécanismes restent encore flous (ALMINAITE, 2010).

### **b) La protéine non-structurel NSs**

C'est une protéine issue du segment S, qui a été détectée dans les cellules infectées par les virus *Puumala* et *Tula*, au niveau de la zone périnucléaire (VIRTANEN *et al.*, 2010). NSs est reconnue pour inhiber l'expression de l'interféron  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) et pour interférer avec les activités du facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) impliqué dans le rétrocontrôle négatif de l'apoptose et du facteur 3 régulateur de l'interféron (IRF-3) (JAASKELAINEN *et al.*, 2007).

### **c) Les glycoprotéines Gn et Gc**

Anciennement nommées G1 et G2, ce sont des protéines d'enveloppe. Elles sont le résultat d'un clivage de la protéine précurseur GPC, codée par le segment M, rapidement après sa traduction. Après leur formation, Gn et Gc sont transportées du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, ce qui est déclenché par un signal formé un complexe Gn/Gc (SPIROPOULOU, 2011). Leur maturation aura lieu, non pas dans Golgi, mais à la surface cellulaire (RAVKOV *et al.*, 1997).

Les glycoprotéines hantivrales sont des protéines membranaires de type I : leur domaine N-terminal est orienté vers le réticulum endoplasmique ou vers la lumière de Golgi alors que le domaine C-terminal est cytoplasmique. Gn et Gc comportent donc une partie externe, une partie transmembranaire et le domaine cytoplasmique (SPIROPOULOU, 2011).

Elles jouent un rôle majeur dans la reconnaissance cellulaire, l'attachement du virus à la membrane cellulaire et son entrée dans la cellule et ceci, grâce à des interactions spécifiques avec les  $\beta$ -intégrines membranaires comme nous le verrons par la suite (ALMINAITE, 2010).

Ces glycoprotéines forment des hétéromères qui donnent aux virions leur symétrie si particulière en surface, comme on peut l'observer en microscopie électronique (HUISKONEN *et al.*, 2010). Ce motif fait de spicules formées par des tétramères de Gc et de Gn, semble être très similaire d'un hantavirus à l'autre (BATTISTI *et al.*, 2010).

#### **d) La protéine L**

C'est une protéine centrale en ce qui concerne la transcription et la réplication du génome viral. La protéine L ou RdRp (RNA-dependant RNA polymerase) est une ARN polymérase codée par le segment L (SPIROPOULOU, 2011). Elle est la plus grosse protéine synthétisée par les hantavirus et possède entre autres plusieurs fonctions comme celle d'endonucléase, de transcriptase et de répliqueuse (JONSSON *et al.*, 2010).

Les segments d'ARN sont en fait encapsidés par la protéine N et associés avec la protéine L, et seules ces particules de ribonucléoprotéines sont les modèles fonctionnels pour la synthèse d'ARNm et la réplication de l'ARN par la polymérase virale (ELLIOTT, 1996).

### 3. Culture cellulaire et propriétés physico-chimiques

La culture des hantavirus se fait principalement sur les cellules Vero E6 (cellules rénales de singe vert africain) mais reste difficile car :

- dans la plupart des cas, la mise en culture ne provoque pas d'effet cytopathogène
- avant de pouvoir isoler une souche virale, de nombreux passages en aveugle sont nécessaires
- la croissance du virus est lente et peut nécessiter plusieurs mois (PANDARD, 2002)

Les hantavirus sont des virus enveloppés et donc plus fragiles. Ainsi ils sont sensibles :

- à la chaleur (inactivation en 30 min à 60°C)
- à un pH inférieur à 5
- aux détergents
- aux solvants lipidiques
- aux irradiations

Cependant ils sont stables à une température comprise entre -20 et +4°C et peuvent être conservés à -60°C pendant 5 ans.

Leur pouvoir infectieux est conservé pour un pH compris entre 7 et 9 (PANDARD, 2002).

Un certain nombre d'expériences réalisées en laboratoires ont conclu que le virus Hantaan, virus prototype du genre, peut rester actif, sous forme d'aérosols, plusieurs jours après excrétion par les rongeurs, dans le milieu extérieur (CLEMENT *et al.*, 1997 ; PANDARD, 2002).

## C. Cycle viral

Le cycle viral des hantavirus se compose de plusieurs étapes : l'attachement, l'entrée, la transcription, la traduction, la réplication, l'assemblage du virion et enfin sa libération.

### 1. Attachement et entrée du virus

Les virus enveloppés pénètrent dans les cellules par reconnaissance de récepteurs cellulaires de surface, puis vient ensuite la fusion des membranes cellulaires et du virus. La fixation de ces virus aux cellules est un évènement précoce majeur dans l'infection. Que ce soit chez les rongeurs ou chez l'Homme, les hantavirus infectent principalement les cellules endothéliales qui constituent la paroi des capillaires. Ces dernières sont sensibles au virus uniquement au niveau de leur surface apicale (MOU *et al.*, 2006). La glycoprotéine Gn régit cette entrée du virus dans la cellule en interagissant avec les  $\beta 1$  et la  $\beta 3$ -intégrines, qui sont des récepteurs d'adhésion cellulaire présents sur les cellules endothéliales et sur les plaquettes. Les hantavirus pathogènes utilisent les  $\beta 3$ -intégrines alors que les non-pathogènes utilisent les  $\beta 1$ -intégrines, ce qui implique un rôle de ces récepteurs dans la détermination de la virulence. Les  $\beta 3$ -intégrines sont connues pour réguler la perméabilité vasculaire et l'activation plaquettaire, ce qui suggère une influence des interactions entre les hantavirus et les  $\beta 3$ -intégrines dans la pathogenèse de la FHSR (GAVRILOVSKAYA *et al.*, 2002).

Deux autres protéines nommées 70K et 30K d'après leur masse, ont été aussi mises en évidence comme pouvant servir de récepteurs pour le virus Hantaan, ainsi qu'un cofacteur appelé decay-accelerating factor (DAF), essentiel à l'entrée de PUUV et HTNV (MOU *et al.*, 2006).

Après fixation, les hantavirus doivent pénétrer la membrane plasmique pour libérer leur contenu dans le cytoplasme et poursuivre leur cycle viral. Les glycoprotéines virales sont responsables de la reconnaissance de la cellule, suivie de l'internalisation du virus et de la fusion ultérieure des virus et des membranes cellulaires. L'entrée des hantavirus dans les cellules a été surtout étudiée avec HTNV. Elle se fait par endocytose selon la voie des clathrines et régulée par la dynamine. Suite à l'attachement, la fusion virus-cellule se produit et aboutit à la formation d'endosomes. L'acidification qui se produit au sein des endosomes, avec un pH qui passe rapidement de 7,4 à 5, induit la fusion de la membrane virale avec la membrane de l'endosome puis la libération des nucléocapsides virales dans le cytoplasme de la cellule infectée, où la synthèse d'ARNm virale commence (ALMINAITE, 2010).

## 2. Transcription et réplication du génome

Les caractéristiques générales de la transcription et de la réplication des hantavirus sont similaires à celles des autres virus à ARN négatif. Ces étapes du cycle viral se font exclusivement dans le cytoplasme de la cellule hôte et plus précisément dans la région périnucléaire (KUKKONEN *et al.*, 2004). Elles ont lieu dans des compartiments spécifiques appelés « usines virales » où différents organites cellulaires sont recrutés et les éléments viraux concentrés (NOVOA *et al.*, 2005).

La synthèse d'ARN viral à partir du génome des hantavirus fait intervenir les étapes de transcription (pour produire l'ARNm codant les protéines virales) et de réplication (pour produire de l'ARN génomique viral). Ces deux activités sont attribuées à la RdRp. Un élément commun dans la transcription des virus à ARN segmenté à polarité négative (d'abord décrit pour le virus de la grippe) est un mécanisme appelé vol de coiffe ou « cap snatching » pour l'initiation de la transcription d'ARNm viral (MIR *et al.*, 2008). Dans le cas des hantavirus, cela impliquerait la localisation des protéines virales N et L dans des organites

spécifiques cytoplasmiques, où elles peuvent se lier aux coiffes d'ARNm de la cellule hôte qui sont destinées à la dégradation. Soit les amorces d'ARNm liées à N ou L sont transportées vers le site de réplication viral ou soit ces organites sont les sites même de synthèse d'ARN viral et les ribonucléoprotéines assemblées (RNP) sont ensuite transportées au site d'assemblage viral. Il a été suggéré que les ARNm de la cellule hôte soient utilisés par le virus au niveau du site de réplication par l'intermédiaire de l'activité endonucléase de RdRp, produisant ainsi des amorces de coiffes de 10 à 15 bases pour la transcription des ARNm viraux. Comme la figure 3 le montre, les amorces possèdent un résidu G à leur extrémité 3' qui va s'apparier avec le premier résidu C de l'extrémité de l'ARNv. Après additions successives de bases, l'ARN naissant glisse en arrière de quelques bases et réalignent les nucléotides complémentaires à l'extrémité 3' de l'ARN viral. La répétition de ce cycle d'amorçage et réalignement ou « prime and realign » produit finalement les séquences terminales répétitives de l'ARNv dans l'ARNm nouvellement formé (VAHERI *et al.*, 2013b).

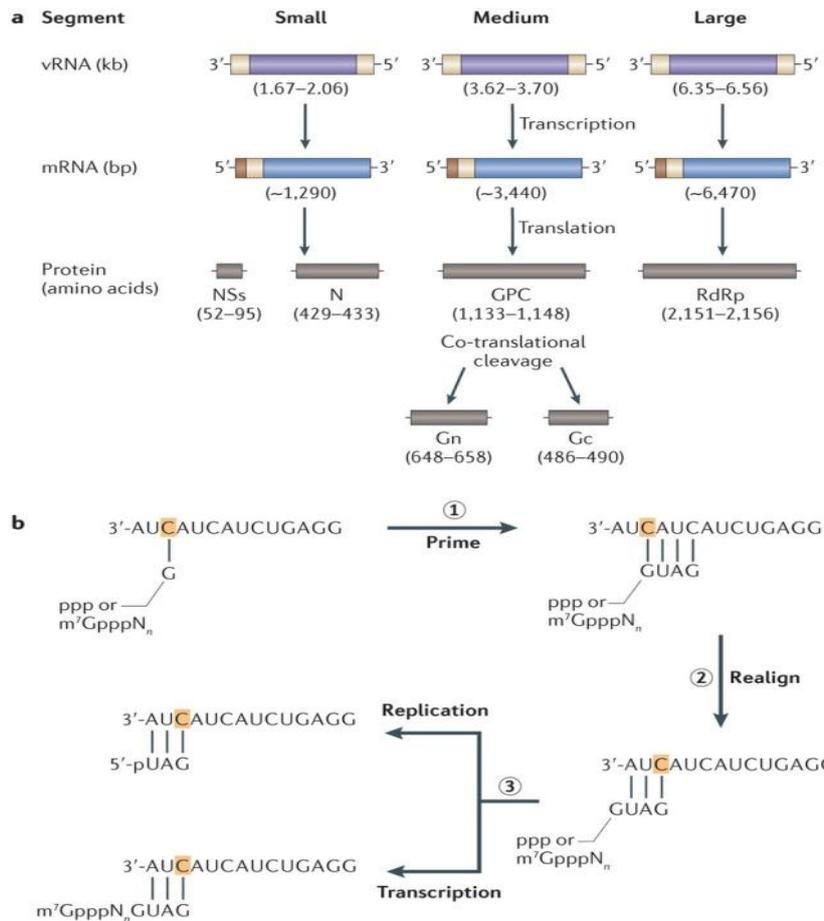


Figure 3 : Réplication et transcription du génome viral des hantavirus (VAHERI *et al.*, 2013b)

Pour la réplication, l'ARNv doit d'abord être transcrit en un ARN complémentaire (ARNc), qui est ensuite utilisé comme matrice pour la multiplication de l'ARNv. L'ARNc est différent de l'ARNm viral sur au moins deux points. Premièrement, sa synthèse est connue pour commencer sans avoir besoin d'amorces coiffées et deuxièmement, l'ARNc est encapsidé par les copies de protéine N, comme l'ARNv. La synthèse d'ARNc utilise le même mécanisme que précédemment par l'intermédiaire, ici, d'une liaison initiale GpppG triphosphorylée à un résidu C de l'ARNv. Cette liaison est ensuite clivée par la RdRp pour produire l'extrémité monophosphorylée 5' de l'ARNc. Le même mécanisme est utilisé pour multiplier l'ARNv en utilisant l'ARNc comme modèle.

Au cours de la synthèse d'ARNv, le passage de la transcription à la réplication pourrait être facilité par l'expression accrue de la protéine N pour l'encapsidation de l'ARNc et de l'ARNv (VAHERI *et al.*, 2013a). Les détails de ces mécanismes restent encore à préciser.

### 3. Traduction

Après la transcription de l'ARNv, l'ARNm spécifique du virus est converti en cinq protéines virales. Récemment plusieurs rôles ont été attribués à la protéine N au cours de l'initiation de la traduction. Il a été observé que N se lie spécifiquement à l'ARNv via la structure en « panhandle » et en utilisant son activité de chaperon de l'ARN, déroule la structure. N reste associée à l'extrémité 5' de l'ARNv, ce qui facilite l'accès à l'extrémité 3' du modèle pour l'initiation de la traduction (MIR *et al.*, 2006).

### 4. Morphogenèse et libération des virions matures

Lors de l'assemblage des hantavirus, les quatre protéines structurales et l'ARN génomique doivent être regroupés pour former une particule virale. Pour les virus enveloppés, le site d'assemblage et la maturation sont largement déterminés par les glycoprotéines. Gn et Gc sont traduits à partir du même ARNm M, puis subissent différentes opérations (clivage, glycosylation...) pour être enfin transportées au niveau de Golgi ou de la membrane plasmique, lieux de maturation et de bourgeonnement des hantavirus.

Des études ont montré que le complexe Gn/Gc constituerait le signal de rétention de Golgi qui les conserve dans un compartiment dédié au bourgeonnement. Dès qu'un ARNv est synthétisé, il est encapsidé par la protéine N grâce à un processus qui implique la reconnaissance spécifique du génome virale via des régions précises à forte affinité.

Comme l'on montré plusieurs études faites sur des cellules Vero E6 infectées, le processus d'encapsidation peut déjà commencer deux heures après le début de l'infection. Chez les *Bunyaviridae*, il n'existe pas de protéine matrice jouant un rôle clé dans l'assemblage du virus comme chez d'autres virus à brin négatif. C'est pourquoi il a été suggéré que les RNP pourraient interagir directement avec les glycoprotéines virales associées à la membrane et ainsi contribuer à l'assemblage des virions.

Les membres de la famille des *Bunyaviridae* sont connus pour arriver à maturité généralement au niveau de l'appareil de Golgi. La croissance latérale de spicules de glycoprotéines sur la membrane de Golgi semble être l'élément qui favorise le bourgeonnement. Ces spicules (issues de Gn et Gc) vont s'organiser au moyen d'interactions latérales spécifiques pour créer une courbure de la membrane durant le bourgeonnement du virus (VAHERI *et al.*, 2013b).

Après la formation des virions formés des glycoprotéines et des RNP virales encapsidés, les vésicules bourgeonnent dans la lumière de l'appareil de Golgi et sont transportées vers la membrane plasmique où les virions seront libérés par exocytose. Des endosomes de recyclage cellulaire ainsi que différentes protéines liées au transport vésiculaire sont nécessaires à la libération extracellulaire des hantavirus. Des interrogations existent encore concernant la maturation des virions mais selon certains auteurs, elle se produirait à la surface de la cellule et non pas dans l'appareil de Golgi. Finalement, les premières particules virales peuvent être détectées dans les 24 heures suivant l'infection (ALMINAITE, 2010).

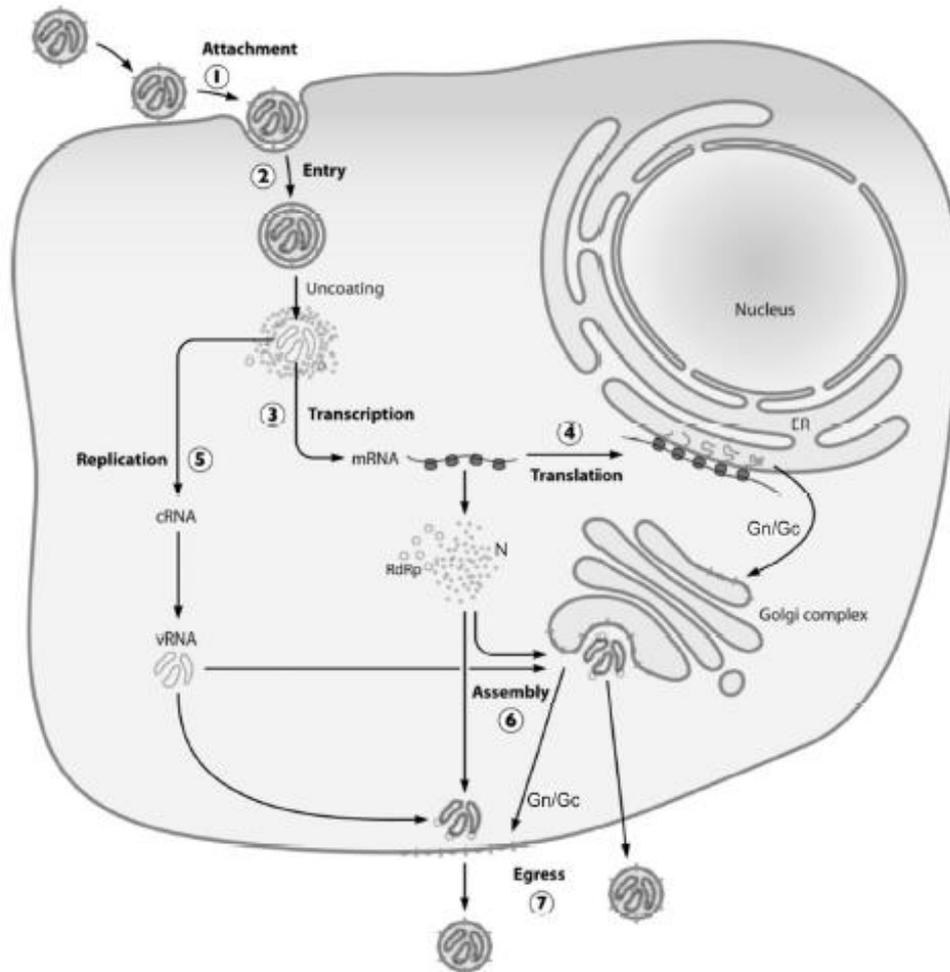


Figure 4 : Cycle viral des hantavirus (JONSSON *et al.*, 2010)

## D. Taxonomie et évolution des Hantavirus

### 1. Classification parmi les Bunyaviridae

Les hantavirus appartiennent à la famille des *Bunyaviridae* qui comprend quatre autres genres (tableau 2) :

- le genre Orthobunyavirus
- le genre Nairovirus
- le genre Phlebovirus
- le genre Tospovirus

Tableau 2 : La famille des Bunyaviridae (SCHMALJOHN *et al.*, 2007)

Genus	Vector of transmission	Cause disease in
• <b>Tospovirus</b>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); border: 1px solid black; padding: 2px;">ARBOVIRUS MEMBERS</div> <div style="border: 2px solid yellow; padding: 5px; margin: 0 10px;">I N S E C T</div> <div style="margin-left: 10px;">→ Thrips</div> </div>	Plants
• <b>Orthobunyavirus</b>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); border: 1px solid black; padding: 2px;">ARBOVIRUS MEMBERS</div> <div style="border: 2px solid yellow; padding: 5px; margin: 0 10px;">I N S E C T</div> <div style="margin-left: 10px;">→ Mosquitoes Culicoid flies</div> </div>	Human, cattle, sheep, horses, pigs
• <b>Phlebovirus</b>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); border: 1px solid black; padding: 2px;">ARBOVIRUS MEMBERS</div> <div style="border: 2px solid yellow; padding: 5px; margin: 0 10px;">I N S E C T</div> <div style="margin-left: 10px;">→ Phlebotomine flies Mosquitoes Ticks</div> </div>	Human, cattle, sheep, seabirds
• <b>Nairovirus</b>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); border: 1px solid black; padding: 2px;">ARBOVIRUS MEMBERS</div> <div style="border: 2px solid yellow; padding: 5px; margin: 0 10px;">I N S E C T</div> <div style="margin-left: 10px;">→ Ticks Culicoid flies Mosquitoes</div> </div>	Human, cattle, seabirds
• <b>Hantavirus</b>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 2px solid red; padding: 2px; margin-right: 10px;">RODENT</div> <div style="margin-left: 10px;">→ Murinae Arvicolinae Sigmodontinae</div> </div>	Human

Tous ces virus ont une structure, une organisation de leur génome et une stratégie de réplication similaires. Ils possèdent trois molécules d'ARN négatif simple brin comme génome. Comme on l'a vu ces segments sont nommés L (large), M (medium) et S (small), d'une longueur totale de 11 à 19 kb et codent respectivement la protéine L (RdRp), les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc, et la protéine de la nucléocapside N.

Tableau 3 : Synthèse des séquences d'ARN hantaviraux disponibles et des protéines qu'elles codent  
(PLYUSNIN, 2002)

Virus (strain)	RNA segment	Length (nt)	Encoded protein (aa)	Accession number
HTNV (76-118)	L	6530	L (2151)	X55901
	M	3616	G1 (648), G2 (487)	M14627
	S	1696	N (429)	M14626
SEOV (80-39)	L	6530	L (2151)	X56492
	M	3651	G1 (647), G2 (486)	S47716
	S <sup>a</sup>	1784	N (429)	M34881
PUUV (Sotkamo)	L	6550	L (2156)	Z66548
	M	3682	G1 (658), G2 (490)	X61034
	S	1830	N (433)	X61035
SNV (NMH10)	L	6562	L (2153)	L37901
	M	3696	G1 (652), G2 (488)	L25783
	S	2059	N (429)	L25784
TULV (Moravia/ Ma5302V)	L	6541	L (2153)	AJ005637
	M	3694	G1 (653), G2 (488)	Z69993
	S	1831	N (429)	Z69991
DOBV (3970/87)	L <sup>b</sup>	6532	L (2151)	AJ410617
	M	3644	G1 (648), G2 (486)	L33685
	S	1670	N (429)	L41916
SAAV (Saaremaa/ Aa160V)	L	6532	L (2151)	AJ410618
	M	3645	G1 (648), G2 (487)	AJ009774
	S	1671	N (429)	AJ009773

<sup>a</sup>Strain SR-11

<sup>b</sup>Strain DOBV/Ano-Poroia/Afl9/1999

Les principes de classification des virus ont été établis en 1962. Cette classification repose sur :

- la nature du matériel génétique : ADN ou ARN, simple brin ou double brin, polarité
- la présence ou non d'une enveloppe
- la symétrie de la particule virale
- le diamètre de la capsid

Certaines caractéristiques des hantavirus permettent de les classer dans la famille des *Bunyaviridae* :

- l'ARN monocaténaire segmenté à polarité négative
- la capsid hélicoïdale
- l'enveloppe lipidique
- la taille d'environ 100 nm

Les ARNm ne sont pas polyadénylés. Ils sont plus courts que les ARN viraux et possèdent une coiffe à l'extrémité 5' (PANDARD, 2002).

Les hantavirus constituent un nouveau genre car ils présentent certaines différences avec les autres membres de la famille.

Tout d'abord la plupart des *Bunyaviridae* sont transmis par des Arthropodes :

- les Orthobunyavirus par des moucheron et des moustiques
- les Nairovirus et les Tospovirus par des tiques
- les Phlebovirus par des phlébotomes et des moucheron

Les hantavirus, eux, sont les seuls à être transmis par des rongeurs : ce sont des « robovirus ».

D'autres différences existent : d'une part la taille des ARN des hantavirus est différent de celles des autres genres, d'autre part il n'existe pas de relation antigénique entre les hantavirus et les autres genres de la famille. Enfin, l'extrémité 3' (séquence conservée entre tous les virus d'un même genre) des hantavirus, diffère des extrémités des autres genres.

Malgré tout, les similitudes restent nombreuses. Dans tous les cas, le virus ne provoque pas d'effet pathogène sur son vecteur-hôte. Souvent ce dernier développe une infection qui va persister toute sa vie. Celle-ci est décelable grâce aux anticorps neutralisants présents chez ce dernier.

Enfin tous les genres de cette famille (sauf les tospovirus) sont associés à une maladie humaine dont les symptômes sont : des fièvres bénignes transitoires, des encéphalites et de sévères fièvres hémorragiques (SCHMALJOHN *et al.*, 2007).

## 2. Classification à l'intérieur du genre Hantavirus

Lors de la découverte des caractéristiques antigéniques et moléculaires de ces virus, les experts sont arrivés à la conclusion que les hantavirus ne pouvaient être classés parmi l'un des groupes de virus déjà connus dans la famille des *Bunyaviridae* (SCHMALJOHN *et al.*, 1983 ; AVSIC-ZUPANC *et al.*, 1992) et ont donc proposé au Comité International de Taxonomie des Virus d'établir le genre Hantavirus, ce qui a été accepté en 1994. Depuis, plusieurs virus ont encore été ajoutés à ce genre qui compte officiellement actuellement 24 espèces d'hantavirus (tableau 4) avec beaucoup d'autres restant pour l'instant sur la liste d'attente (PLYUSNIN *et al.*, 2012).

	Principal host	Abbreviation
<b>Old World viruses</b>		
Hantaan virus	<i>Apodemus agrarius coreae</i>	HTNV
Puumala virus	<i>Myodes glareolus</i>	PUVV
Seoul virus	<i>Rattus norvegicus</i>	SEOV
Dobrava-Belgrade virus	<i>Apodemus flavicollis</i>	DOBV
Thailand virus	<i>Bandicota indica</i>	THAIV
Khabarovsk virus	<i>Microtus maximowiczii, M. fortis</i>	KHAV
Saaremaa virus	<i>Apodemus agrarius</i>	SAAV
Sangassou virus	<i>Hylomyscus simus</i>	SANGV
Tula virus	<i>Microtus arvalis, M. rossiaemeridionalis</i>	TULV
Thottapalayam virus	<i>Suncus murinus</i>	TPMV
Topografov virus	<i>Lemmus sibiricus</i>	TOPV
<b>New World viruses</b>		
Prospect Hill virus	<i>Microtus pennsylvanicus</i>	PHV
Sin Nombre virus	<i>Peromyscus maniculatus</i>	SNV
New York virus	<i>Peromyscus leucopus</i>	NYV
Andes virus	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	ANDV
Bayou virus	<i>Oryzomys palustris</i>	BAYV
Black Creek Canal virus	<i>Stomodon hispidus</i>	BCCV
Rio Segundo virus	<i>Reithrodontomys mexicanus</i>	RIOS
Rio Mamore virus	<i>Oligoryzomys microtis</i>	RIOMV
Cano Delgadito virus	<i>Stomodon alstoni</i>	CADV
El Moro Canyon virus	<i>Reithrodontomys megalotis</i>	ELMCV
Isla Vista virus	<i>Microtus californicus</i>	ISLAV
Laguna Negra virus	<i>Calomys laucha</i>	LANV
Muleshoe virus	<i>Stomodon hispidus</i>	MULV

Tableau 4 : Liste des hantavirus officiellement reconnus (LEE *et al.*, 2014)

Les quatre règles définies par le CITV pour classer un virus dans le genre hantavirus sont :

- un hantavirus n'est trouvé que dans une seule niche écologique
- un hantavirus présente au moins 7% d'acides aminés différents entre les séquences de la protéine N et de la protéine précurseur GPC
- un hantavirus présente au moins quatre fois plus de différences lors des tests de neutralisations croisées
- un hantavirus ne forme pas naturellement de réassortiment avec d'autres espèces virales (FIRTH *et al.*, 2012)

### 3. Evolution

Les campagnes de piégeage de rongeurs, tant en Europe qu'aux États-Unis et en Amérique du Sud, ont permis d'isoler ou de caractériser de nombreux virus. L'isolement des hantavirus est relativement difficile car la souris de laboratoire est un très mauvais hôte et le virus se multiplie mal dans les cultures cellulaires où il ne provoque pas ou peu d'effet cytopathique. Les cellules de rein de singe (Vero, clone E6) sont les plus permissives au virus. Nos connaissances des hantavirus ont beaucoup bénéficié du développement de la technique de RT-PCR et du séquençage. L'exemple du virus *Sin Nombre* est évocateur : son génome a été caractérisé et séquencé avant même que le virus ne soit isolé. Pour d'autres virus, seules des séquences ont été obtenues.

L'ensemble de ces observations a abouti à la réalisation d'arbres phylogénétiques. Ils sont établis principalement à partir du segment S (séquence complète, ou séquence partielle). Les arbres phylogénétiques, obtenus à partir des segments M et L, ont montré une grande similitude avec les premiers. Ainsi, on peut supposer que les trois segments d'ARN ont subi la même évolution.

L'accumulation des données de séquences des différentes régions du génome a permis de mettre en évidence trois mécanismes impliqués dans l'évolution des séquences virales: les mutations, le réassortiment et la recombinaison génétique (BOULOY *et al.*, 1999).

#### Les mutations

Comme pour tous les virus à ARN, l'analyse des séquences virales montre que le génome des hantavirus évolue par mutations ponctuelles, insertions et délétions. L'arbre construit à partir des séquences du segment L de différents

représentants de la famille parmi les genres Bunyavirus, Phlebovirus, Tospovirus et Nairovirus révèle l'existence d'un ancêtre commun aux arbovirus bunya, phlebo et tospo mais les hantavirus semblent avoir une origine distincte.

Les arbres phylogénétiques construits à partir des séquences du segment S définissent plusieurs groupes de provenances géographiques différentes qui correspondent aux groupes sérologiques caractérisés antérieurement. On retrouve cette même distribution dans les arbres construits à partir des séquences des autres régions du génome, ce qui suggère que l'évolution s'est exercée de façon semblable sur les trois segments, même si la variabilité est plus forte au niveau de certains composants du virus comme les glycoprotéines exposées à la surface du virus et soumises à la pression de sélection des anticorps neutralisants (BOULOY *et al.*, 1999)

### Le réassortiment

La recombinaison génétique est un phénomène rare chez les virus à ARN négatif. Pourtant, l'étude des séquences du segment S d'isolats du virus *Tula*, a révélé qu'un tel mécanisme est probablement à l'origine de l'évolution des certains isolats. Ce virus, transmis par *Microtus*, circule chez les rongeurs en Russie (région de Tula), en Slovaquie et en Moravie. Il est intéressant de noter que les souches de *Tula* sont très proches des virus américains *Prospect Hill* et *Isla Vista*, isolés, eux aussi, à partir de *Microtus*. L'arbre phylogénétique construit à partir de séquences du segment S dans la région codant la nucléoprotéine regroupe les différents isolats de virus *Tula* selon deux branches principales, la branche I comprenant les souches russes et slovaques de l'est et la branche II, les souches de Slovaquie de l'Ouest et de Moravie. Or, lorsque l'arbre est établi à partir d'une autre région du même segment S, en particulier la région 3' non codante, les souches de Slovaquie de l'Est se localisent dans la branche II, ce qui peut s'expliquer si des virus

ancestraux différents ont co-circulé et ont échangé une région de leur génome par un mécanisme de recombinaison, produisant (BOULOY *et al.*, 1999).

### La recombinaison

C'est un phénomène rare chez les virus à ARN à polarité négative. Cependant, ce mécanisme a été envisagé pour expliquer des différences d'évolution entre les différentes souches du virus *Tula*. En effet, selon la séquence génomique étudiée, les arbres phylogénétiques obtenus sont différents. Ceci signifie qu'au sein d'un même « type viral », il existe une évolution.

En Europe, le virus *Puumala* a été isolé en France, en Allemagne, en Scandinavie, en Belgique. Une souche a aussi été isolée au Japon. Des études phylogénétiques ont démontré que plusieurs souches existaient et que ces souches dérivait d'un ancêtre commun. Le virus *Puumala* est celui qui présente la plus grande variabilité au sein du genre. On estime la valeur du taux de variabilité à 17 % pour le segment S et à 20 % pour le segment M.

A l'intérieur de la famille des *Bunyaviridae*, l'étude du segment L a montré qu'il existait un ancêtre commun aux genres : Bunyavirus, Phlebovirus et Tospovirus mais le genre Hantavirus semble avoir une origine différente.

Au niveau des hantavirus, les arbres phylogénétiques des virus de différents génotypes qui ont été établis, définissent trois groupes réunissant l'essentiel des génotypes.

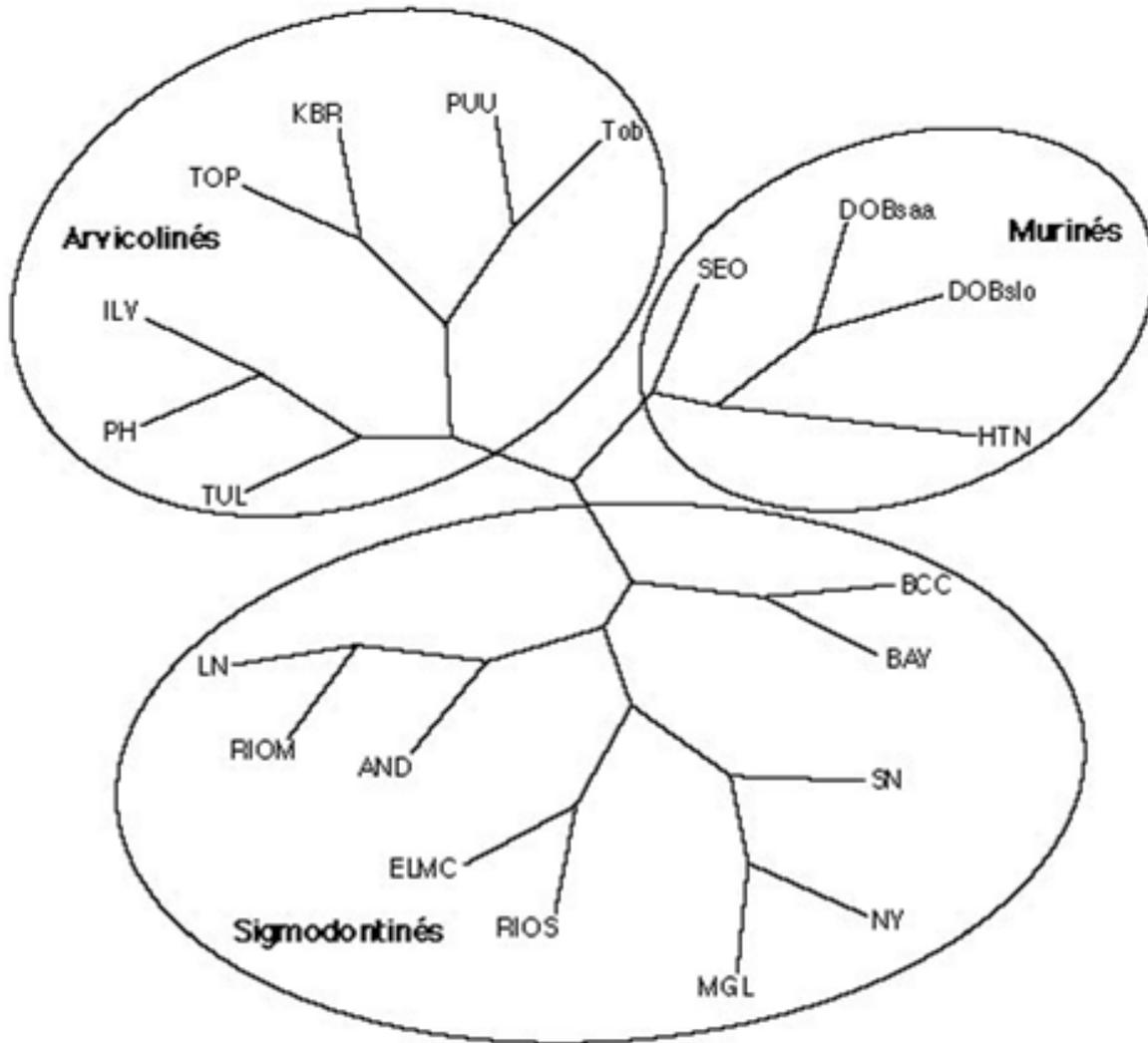


Figure 5 : Arbre phylogénétique obtenu après séquençage du segment S (ESCUTENAIRE *et al.*, 2001)

Les arbres phylogénétiques obtenus après séquençages des deux autres segments du génome sont semblables (figure 5). On peut donc supposer que l'évolution s'est faite de la même manière pour les trois segments. (ESCUTENAIRE *et al.*, 2001)

Ces expériences ont par conséquent montré l'évolution au sein des de la famille des *Bunyaviridae*, au sein du genre *Hantavirus*, mais elles permettent aussi de mettre en évidence l'évolution au sein d'un même sérotype.

L'exemple du virus *Puumala* le montre bien. En effet, c'est le virus qui présente la plus grande variabilité du genre. Au niveau de l'arbre phylogénétique, il existe sept ramifications regroupant une trentaine de souches. Il a été constaté que les souches du virus proches génétiquement étaient aussi proches géographiquement.

Dans notre historique, nous avons pu constater que chaque hantavirus a été mis en évidence chez une espèce donnée de rongeur. De ce fait, les scientifiques se sont intéressés aux relations entre les virus et leurs hôtes. Les arbres phylogénétiques des rongeurs (établis à partir des ADN mitochondriaux) ont été comparés aux arbres phylogénétiques des virus. Ils sont quasiment superposables. L'hypothèse d'une co-évolution entre les hantavirus et les rongeurs a donc été avancée. Cette co-évolution daterait de 50 millions d'années (CLEMENT *et al.*, 1997). La figure 6 illustre bien cette hypothèse.

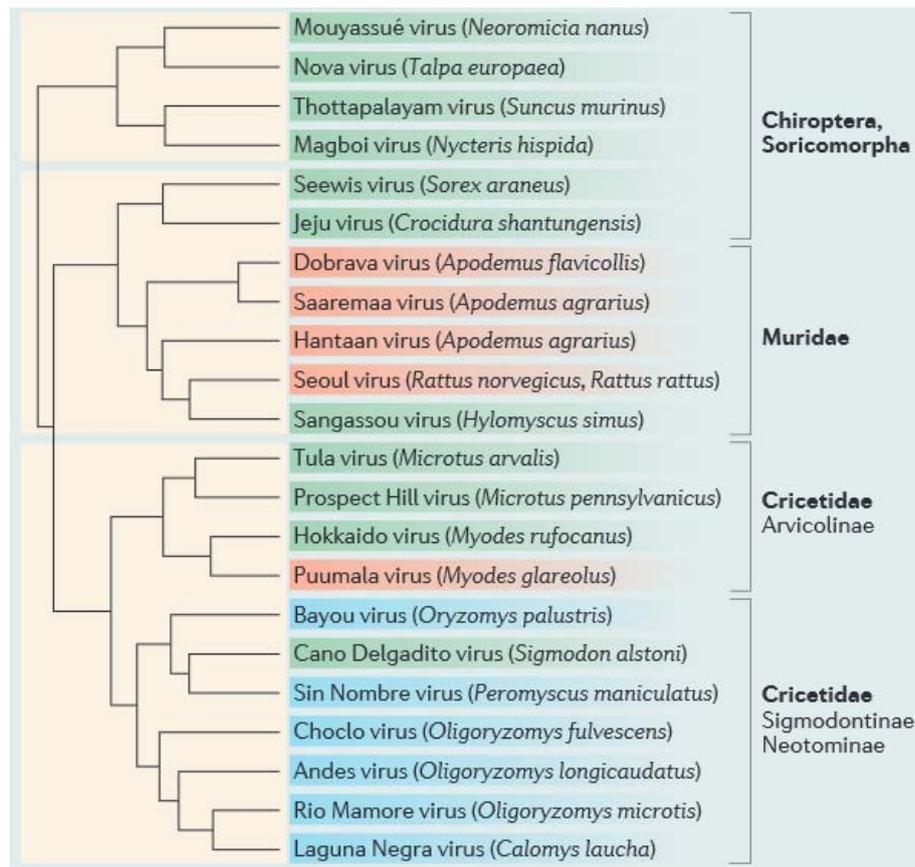
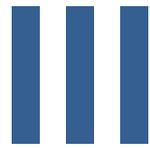


Figure 6 : Phylogénie des hantavirus (VAHERI *et al.*, 2013b)

Les rongeurs sont les seuls réservoirs, l'homme n'est en fait, qu'un cul-de-sac épidémiologique. Il ne participe pas à la persistance et à l'évolution des virus. On comprend donc l'importance de l'adaptation des virus aux rongeurs. Les caractéristiques distinctives entre virus, résultent par conséquent d'une adaptation à l'environnement de leur hôte spécifique (PANDARD, 2002).

Toutefois, il a été constaté que tous les hantavirus ne restent pas inféodés à une espèce de rongeur. En effet, certains virus franchissent cette « barrière d'espèce » et établissent un nouveau système hôte/virus. C'est le cas du virus Sin Nombre, dont l'espèce réservoir principale est *Peromyscus maniculatus*. Dans certaines régions du Sud des Etats Unis, la prévalence du virus est plus élevée chez *Peromyscus boylii*, alors que ce rongeur est nettement moins représenté que son congénère *Peromyscus maniculatus*. En revanche, l'existence de deux virus (co-infection) chez une même espèce de rongeur, n'a jamais été décrite. Il faut donc envisager les rongeurs et les virus

comme un système qui aurait évolué ensemble. Par voie de conséquence, l'élément important à retenir est : les flux migratoires des espèces animales expliquent la distribution géographique actuelle des hantavirus (BOULOY *et al.*, 1999 ; PANDARD, 2002).



**HOTES RESERVOIRS**  
**ET MODES DE**  
**TRANSMISSION**

### III. Hôtes réservoirs et modes de transmission

#### A. Hôtes réservoirs

Comme on l'a vu précédemment dans les différents tableaux, chaque hantavirus semble être associé à un seul réservoir naturel prédominant. A de rares exceptions près, les relations phylogénétiques entre les hantavirus et leurs hôtes respectifs sont évidentes. A noter que l'essentiel de ces hôtes font partie de l'ordre des Rongeurs.

#### 1. Campagnol roussâtre

En France métropolitaine le réservoir principal est un rongeur sylvatique : le campagnol roussâtre (*Myodes* ou *Clethrionomys glareolus*) (INVS, 2010). La connaissance des caractéristiques de l'hôte réservoir est toujours essentielle pour comprendre une zoonose et pouvoir lutter contre.



Figure 7 : *Myodes glareolus* © Biopix: JC Schou

Cl. Mammifères, O. Rongeurs, Sous-famille Arvicolinae

Description : 13 à 19 cm de long (queue de 3 à 6 cm se terminant par un pinceau de poils

15 à 45 g

Corps trapu, museau pointu avec des yeux assez petits

Pelage brun-roussâtre dessus, gris-brun sur les flancs et gris-jaunâtre dessous

Reproduction : Elle a généralement lieu d'avril à septembre-octobre. Cependant, ils peuvent se reproduire l'hiver si la nourriture est abondante (notamment des glands) et la population faible. La durée de gestation est de 18 jours. La femelle peut avoir 2 à 5 portées de 3 à 7 petits dans l'année (la moyenne étant de 4,1). Les jeunes sont allaités pendant 15 jours, émancipés à 3 semaines et atteignent leur maturité sexuelle vers 2 à 3 mois. Ils naissent nus et aveugles. La femelle peut être portante tout en allaitant la précédente portée.

Habitat : Il habite principalement les forêts de feuillus ou mixtes avec des sous-bois denses. On le retrouve aussi dans les parcs, haies, prairies. Les nids sont construits sous une racine ou une branche tombée.

En France, on rencontre ces rongeurs partout sauf sur le pourtour méditerranéen et en Corse. Dans les Alpes et les Pyrénées, il peut vivre jusqu'à 2000 m d'altitude.

Longévité : La durée de vie moyenne est de 18 mois. Le taux de mortalité est important et rares sont les adultes qui survivent 2 hivers. Le minimum d'effectif s'observe à la fin de l'hiver et au début du printemps. Tous les 3 à 4 ans, il existe un cycle d'abondance où le nombre d'animaux s'accroît rapidement. A la fin de ces cycles la population baisse à cause d'une génération ne semblant pas se reproduire avec

succès. Ses prédateurs principaux sont les rapaces nocturnes, la belette et le renard.

Alimentation : Elle est principalement végétarienne avec surtout des baies, graines, bourgeons, racines... mais aussi des vers, des larves et divers insectes.

Activité : Ces animaux sont diurnes et nocturnes, actifs toute l'année. Ils creusent des galeries, peuvent grimper sur les troncs d'arbres et les buissons. Chaque campagnol dispose d'un territoire personnel d'environ 45 m de diamètre. (CORBET, 1984 ; DUQUET, 1992 ; PANDARD, 2002)

## 2. Autres espèces de rongeurs

De nouvelles souches et des hantavirus autres que PUUV ont été identifiés chez des espèces de rongeurs différentes du campagnol roussâtre. Même si ce sont des cas sporadiques, cela montre qu'il faut rester vigilant par rapport à l'émergence de nouveaux hantavirus et leurs réservoirs respectifs. Lors d'une campagne de capture en France, un mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*) séropositif à PUUV a été retrouvé (SAUVAGE *et al.*, 2002). Le virus *Puumala* a aussi été retrouvé sérologiquement chez 0,3% des campagnols de Scherman (*Arvicola Scherman*) capturé dans le Jura entre 2002 et 2004 (CHARBONNEL *et al.*, 2008).

Un autre hantavirus pathogène, le virus *Seoul*, a été détecté chez des rats (*Rattus norvegicus*) près de Lyon en 2003 (HEYMAN *et al.*, 2004). Plus récemment, le virus *Tula* a été identifié par RT-PCR chez un campagnol commun (*Microtus arvalis*) piégé dans le Jura (ARTOIS *et al.*, 2007). Ceci a été confirmé plus tard lors d'une enquête où plus de 6% de campagnols séropositifs à TULV ont été identifiés (DETER *et al.*, 2008). D'après l'analyse de séquences partielles du segment M, la souche circulant en France serait très proche de celle d'Europe centrale et de l'est.

Jusqu'à présent, le virus *Dobrava* n'a pas été retrouvé en France, bien que l'une de ses espèces réservoirs, le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*), y soit présente (HEYMAN *et al.*, 2012).

### 3. Autres espèces animales impliquées

Tous les hantavirus connus exceptés TPMV, TGNV, SWSV, RPLV et CBNV ont leur propre rongeur hôte. Cependant, mis à part les virus cités, tous les autres hantavirus ont également été détectés chez des animaux insectivores, chez des chauves-souris, chez des chats et chez des oiseaux. Des preuves sérologiques d'une infection à hantavirus ont aussi été démontrées chez le chien et le porc, mais on ne sait pas s'il s'agit d'hôtes secondaires ou d'espèces constamment infectées (Bl *et al.*, 2008).

## B. Modes de transmission

### 1. De rongeur à rongeur

Les hantavirus sont excrétés en quantité importante dans la salive, l'urine et les fèces des rongeurs infectés. Ces matières virulentes constituent les principales sources de contamination. Le virus circule dans les populations de rongeurs via plusieurs modes mais toujours par l'intermédiaire de ces matières virulentes (HARDESTAM *et al.*, 2008).

La principale voie de contamination est la voie aérienne, où le virus est disséminé sous forme aérosol à partir des déjections dans l'environnement et infecte le rongeur au niveau de la muqueuse respiratoire. A un moindre niveau, il peut y avoir contamination par contact direct avec la salive comme lors du léchage ou de façon un peu plus importante lors des morsures entre individus, notamment lors des périodes de reproductions où les

comportements sont plus agressifs. A noter qu'il n'existe pas de transmission de la mère aux petits durant la gestation.

La transmission semble être légèrement dépendante du sexe et de l'âge. En effet, la prévalence d'anticorps la plus élevée est observée chez les animaux les plus matures et souvent chez les mâles. Ceci peut s'expliquer par le fait que plus l'animal est âgé, plus les contacts ont été nombreux et donc le risque de transmission plus important. De plus les mâles étant plus mobiles et plus agressifs que les femelles, ils jouent un rôle majeur dans la dissémination des virus (SAUVAGE, 2005).

## 2. Du rongeur à l'Homme

Pour l'Homme également, la principale porte d'entrée du virus est la voie aérienne, même si une transmission par morsure, voire par contact direct de déjections avec une plaie, est possible. Les particules de matières virulentes excrétées par les rongeurs infectés (salive, urine, fèces) contaminent l'Homme qui les inhale. Ceci implique donc une proximité entre l'Homme et l'environnement du rongeur (BI *et al.*, 2008). La figure 8 schématise le cycle de transmission du virus.

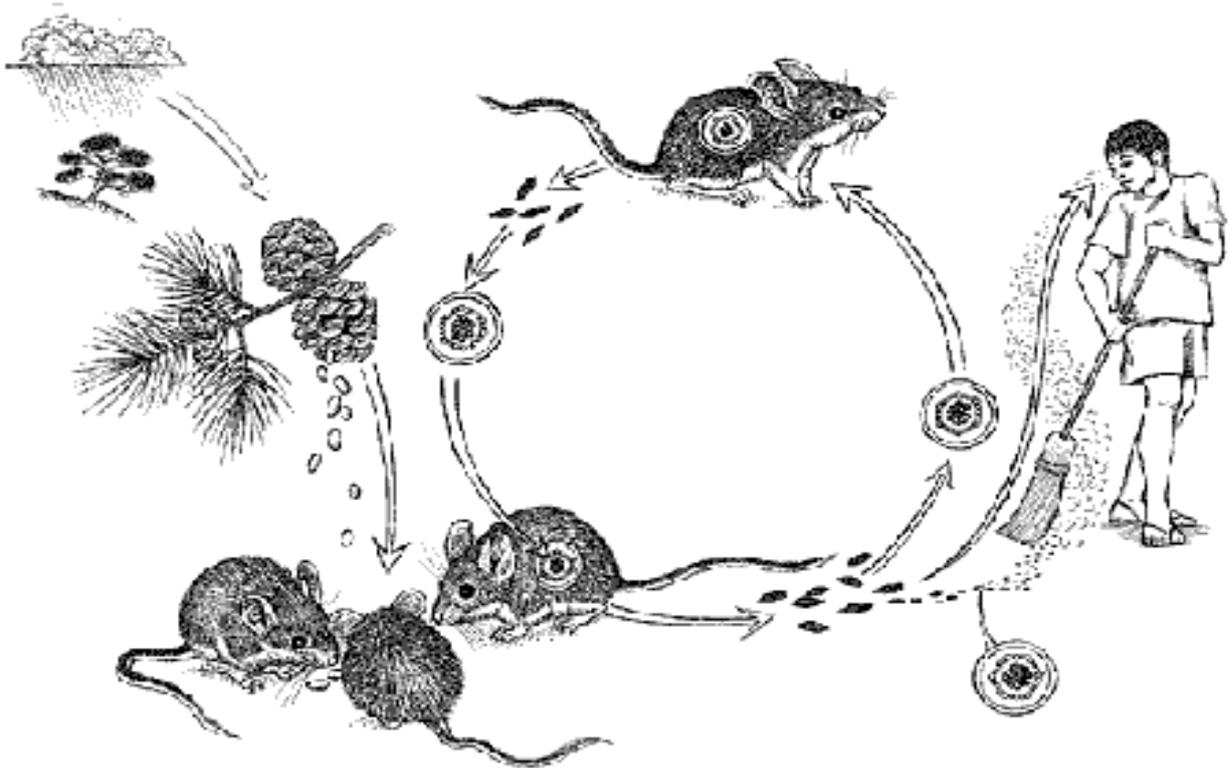


Figure 8 : Cycle de transmission des hantavirus (CDC, 2012)

### 3. Interhumaine

Contrairement aux rongeurs, chez l'Homme aucune preuve d'une transmission entre individus n'existe, si ce n'est pour le virus Andes où des cas de contamination interhumaine ont été rapportés lors d'une grosse épidémie de SPH en 1996 en Argentine. Depuis, les différentes études menées à ce sujet ont montré que la transmission interhumaine semble n'être possible que pour le virus Andes et de manière assez isolée (BI *et al.*, 2008).

### 4. Materno-fœtale

En 2005, le premier cas de transmission materno-fœtale de ce virus a été décrit en France, lors d'une épidémie observée dans les Ardennes. Ce virus est rarement rencontré au cours de la grossesse. Dans la littérature anglo-saxonne, il existe seulement deux cas rapportés de FHSR au cours de

la grossesse. Le premier cas rapporté est celui d'une femme de 29 ans présentant une infection par le virus *Puumala* à 17 SA et qui guérit de son infection, accouchant à terme d'un garçon en bonne santé présentant des anticorps maternels transmis. Le second cas rapporté est celui d'une patiente de 29 ans ayant présenté une mort fœtale in utero à 35 SA suite à une FHSR. Dans la littérature coréenne, des cas de FHSR en cours de grossesse sont rapportés avec des complications materno-fœtales plus sévères.

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution de la maladie. La gravité de cette infection dépend du type de virus. En Europe, une FHSR causée par le virus *Dobrava* est plus sévère que celle causée par le virus *Puumala*. L'impact sur le fœtus n'est pas formellement établi. Il semble que le risque de transmission materno-fœtale soit plus élevé pour les cas d'hantavirose en Asie. Mais la prévalence de cette infection reste trop faible au cours de la grossesse pour tirer des conclusions formelles (SCHNEIDER *et al.*, 2009).

# IV

## MANIFESTATIONS

## CLINIQUES

## IV. Manifestations cliniques

### A. Clinique

#### 1. Chez l'animal

Chez le campagnol, l'infection est asymptomatique. Elle n'a aucune répercussion sur ses aptitudes reproductrices, l'état physiologique ni sur les dynamiques de population. On observe une virémie transitoire entre le 10<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour. Le virus se distribue alors aux différents organes : préférentiellement les poumons, la rate, les reins, mais aussi le foie, les glandes salivaires et l'intestin grêle. On peut notamment retrouver des antigènes viraux entre le 14<sup>ème</sup> et le 270<sup>ème</sup> jour dans les poumons comme l'illustre la figure 9 (PANDARD, 2002).

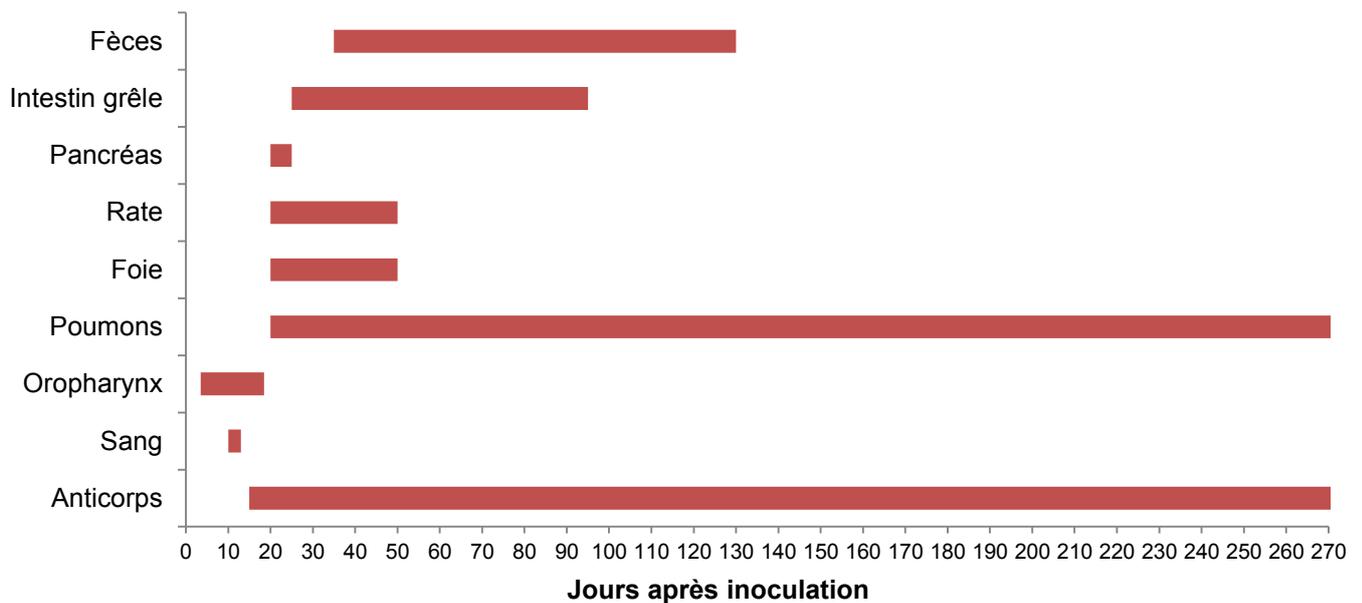


Figure 9 : Virémie, persistance des antigènes viraux et des anticorps chez le campagnol roussâtre après inoculation du virus *Puumala* (PANDARD, 2002)

Le virus est excrété dans la salive, les selles ou l'urine. Cette excrétion varie d'un rongeur à l'autre. Les individus conservent la possibilité de

transmettre le virus quinze mois après l'infection : ils sont donc porteurs asymptomatiques à vie.

Le risque de transmission atteint son maximum un mois après l'infection du fait de l'importante augmentation de la réplication et de la libération des virus mais aussi car c'est durant cette période que les antigènes viraux se concentrent dans les sécrétions oropharyngées et les poumons. Par la suite, la concentration virale diminue. Dans certains cas, la concentration en antigènes est inférieure au seuil de détection par les méthodes ELISA (PANDARD, 2002).

Une réponse immune spécifique se met en place dès le 18<sup>ème</sup> jour. Vers 4 semaines, le taux d'anticorps est au maximum puis diminue pour persister à un niveau stable jusqu'au moins 270 jours. Mais les anticorps ne semblent pas réduire pour autant l'abondance des antigènes dans le corps de l'animal.

Une étude en zone d'endémie, sur des campagnols, a démontré que la présence d'anticorps maternels retardait l'apparition de l'infection par le virus *Puumala*. Les jeunes conservent ces anticorps environ un mois et demi.

Les campagnols non immunisés développent une infection durant leur deuxième mois de vie, alors que les individus immunisés, sont infectés 30 à 45 jours après la disparition des anticorps maternels, soit vers l'âge de 3 mois. Dans certains cas, un nombre trop important d'individus immunisés dans la population peut empêcher l'apparition d'une épizootie.

La plus forte proportion de rongeurs infectés s'observe généralement au printemps. La taille de la population connaît certes une diminution après l'hiver, mais celle-ci est majoritairement constituée de mâles adultes, qui ont de nombreux contacts avec leurs congénères. La prévalence est souvent la plus forte chez les mâles adultes. Les séroconversions ont lieu plus fréquemment durant la période de reproduction. La population comporte surtout des juvéniles, qui s'infectent auprès des adultes.

Les rongeurs « à risque » sont donc principalement les jeunes adultes non immunisés. Le pourcentage d'individus infectés est bien évidemment lié à la densité de population (PANDARD, 2002). Nous verrons par la suite ce qui conditionne cette dernière.

## 2. Chez l'Homme

Comme on l'a vu, selon les régions du monde, les hantavirus sont responsables d'infections que l'on peut classer dans deux catégories différentes :

- les infections causant la FHSR (Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal) en Eurasie
- les infections causant le SPH ou SCPH (Syndrome Cardio-pulmonaire à Hantavirus) en Amérique

Selon l'hantavirus en cause (tableau 5), les organes cibles principaux seront donc soit les reins, soit les poumons. Dans cette étude, nous allons nous focaliser sur les manifestations cliniques causées par le virus *Puumala*, hantavirus responsable de la FHSR en France.

Tableau 5 : Fréquence des signes cliniques lors des différentes infections par hantavirus  
(LE GUENNO, 1997)

Virus	Hantaan	Seoul	Puumala (France)	Sin Nombre
<b>Symptômes</b>				
Fièvre	90-100	90-100	97	90-100
Céphalées	50-90	50-90	78	90-100
Nausée	50-90	10-50	54	50-90
Dorsalgie	90-100	90-100	50	0
Douleur abdominale	90-100	50-90	50	50-90
Myopie	10-50	10-50	39	0
Hémorragie	90-100	10-50	14	0
Hypotension	50-90	10-50	?	50-90
Choc	50-90	10-50	?	50-90
Infiltrat pulmonaire	1-10	0	18	90-100
<b>Biologie</b>				
Créatinine >150 µl	90-100	50-90	75	1-10
Protéinurie	90-100	90-100	81	1-10
Hématurie	50-90	50-90	49	1-10
Thrombopénie	50-90	50-90	76	50-90
Leucocytose	50-90	10-50	50	50-90
Asat/Alat ++	50-90	10-50	49	50-90

Classiquement, la FHSR induite par PUUV se développe en cinq phases distinctes : fébrile, hypotensive, oligurique, polyurique et de convalescence (figure 10). Les analyses de laboratoire durant la phase aigüe retrouvent habituellement une anémie (quelquefois un taux élevé d'hémoglobine peut refléter l'hémoconcentration), une thrombocytopénie, une augmentation des leucocytes, des transaminases et une créatinine élevée (ce qui montre une fonction rénal affectée), tout comme la protéinurie et l'hématurie. L'évolution clinique de la FHSR est très souvent favorable, le taux de mortalité en France étant de l'ordre de 0,1%. Les séquelles sont assez rares et les fonctions physiologiques sont recouvrées dans la majorité des cas. Cependant dans quelques cas, de sévères complications peuvent se produire et des

conséquences à long terme ont été décrites comme l'hypertension, l'hypopituitarisme ou encore des maladies cardiovasculaires (VAHERI *et al.*, 2013a).

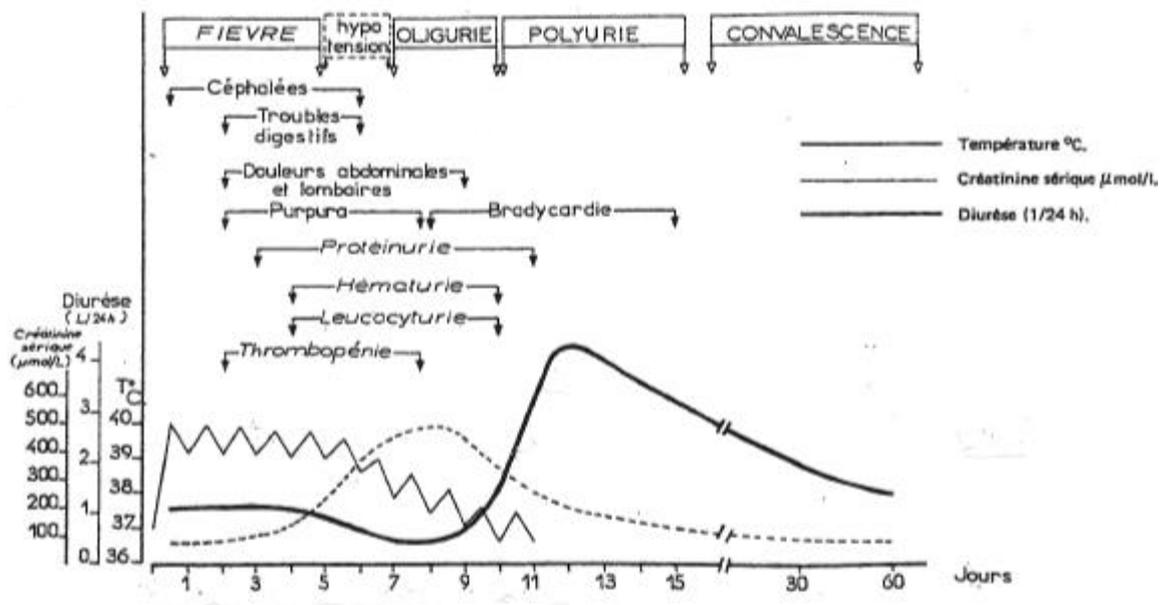


Figure 10 : Evolution schématique des principaux signes cliniques et biologiques de la forme classique de FHSR (HADDAD, *et al.*, 2012)

### a) Insuffisance rénale aigüe

Le ciblage des reins dans la FHSR inclut une protéinurie transitoire, une hématurie microscopique et une insuffisance rénale aigüe à caractère oligurique suivie par une polyurie et enfin par le recouvrement de la fonction rénale (LAHDEVIRTA, 1971). Les médecins ont recours à l'hémodialyse pour environ 6 à 10% des patients traités (BRAUN *et al.*, 2010).

Une chute brutale du taux de filtration glomérulaire est souvent observée chez les patients hospitalisés. Le débit plasmatique rénal efficace est diminué et le taux de filtration augmenté (ALA-HOUHALA *et al.*, 2002). L'effondrement de la pression sanguine n'explique pas à elle seule ces changements fonctionnels et des mécanismes intra-rénaux semblent jouer un rôle important dans la survenue de l'insuffisance rénale aigüe (COSGRIF, 1991).

La protéinurie commence brusquement et peut être massive. Elle est non sélective, indiquant une anomalie au niveau de la barrière glomérulaire. Une fuite urinaire concomitante de protéines de bas poids moléculaire comme les microglobulines  $\alpha_1$  et  $\beta_2$ , montre que l'atteinte tubulaire contribue aussi à la protéinurie (ALA-HOUHALA *et al.*, 2002).

La caractéristique histopathologique que l'on retrouve au niveau des reins lors de la FHSR causée par PUUV est une néphrite tubulo-intersticielle aiguë. Les cellules infiltrées incluent lymphocytes, monocytes, macrophages et leucocytes (TEMONEN *et al.*, 1996). Les lésions histologiques observées sont en relation avec la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë mais pas avec l'importance de la protéinurie. Des hémorragies médullaires sont retrouvées dans 20 à 60 % des cas lors de biopsies en phase aiguë. Ceci montre le lien entre l'atteinte rénale et les manifestations hémorragiques. Les échographies et les IRM retrouvent aussi un élargissement des reins mais ces résultats ne sont pas spécifiques et ont une valeur limitée pour l'évaluation de la sévérité clinique de la maladie (PAAKALA *et al.*, 2007).

Les hantavirus peuvent infecter les cellules épithéliales tubulaires, les cellules endothéliales médullaires et rompre les jonctions intercellulaires existantes entre ces différents types de cellules. Ceci peut être la cause du déclin de la fonction de barrière des reins et par conséquent être la cause directe de la protéinurie. Les hantavirus se répliquent principalement dans les cellules endothéliales des capillaires, mais ils ne semblent pas y causer d'effet cytopathique (KRAUTKRAMER *et al.*, 2013). L'absence de lésions endothéliales évidentes suggère que la rupture de la barrière soit directement provoquée par l'infection et/ou par la libération de cytokines, plutôt que par la mort des cellules endothéliales (VAHERI *et al.*, 2013b). Ceci est confirmé par l'augmentation de l'expression de cytokines dans les zones péri-tubulaires des biopsies de reins infectés et par la corrélation de l'excrétion urinaire d'interleukine-6 avec l'importance de la protéinurie et de la sévérité des lésions (MAKELA *et al.*, 2004).

**b) Perméabilité vasculaire accrue**

Les changements pathologiques retrouvés dans les infections à hantavirus sont caractérisés par une augmentation de la perméabilité capillaire dans les organes touchés (COSGRIFF, 1991). Cette augmentation et la fuite vasculaire expliquent de nombreux signes et symptômes des hantaviroses, comme l'hémoconcentration, l'hypotension, les douleurs abdominales dues à l'œdème rétropéritonéal... L'œdème pulmonaire qui est un signe typique du SCPH mais une rare complication dans les infections à PUUV, est aussi une conséquence de la fuite vasculaire. Les mécanismes pathogéniques exacts derrière ce phénomène central restent encore largement méconnus. L'endothélium des petits vaisseaux dans les différents organes est la première cible des hantavirus. Cependant, comme ils ne provoquent pas d'effet cytopathique, la réponse immunitaire de l'hôte et les mécanismes inflammatoires jouent le rôle majeur dans le développement de la fuite capillaire (KANERVA *et al.*, 1998).

**c) Coagulopathie, thrombocytopénie et hémorragies**

La thrombocytopénie est rencontrée chez la majorité des gens souffrant de FHSR. Le nombre de plaquettes atteint généralement la valeur de 100 G/L 4-5 jours après le début de la fièvre pour ensuite revenir à la normale 7 jours après les premiers symptômes (BRAUN *et al.*, 2010). Une étude a montré que la thrombocytopénie apparaissait comme le signe d'une future insuffisance rénale aiguë sévère (RASCHE *et al.*, 2004).

Les manifestations hémorragiques au cours de la FHSR restent assez discrètes. Les pétéchies et les épistaxis sont les signes cliniques hémorragiques les plus souvent rapportés dans respectivement 12% et 11 à 21% des cas. Les hémorragies conjonctivales, les métrorrhagies, l'hématurie microscopique, les mélénas et l'hématémèse peuvent aussi être présents. Des

hémorragies digestives et même de l'hypophyse ont été observées lors de gastroscopies, d'IRM et d'autopsies. Pour les cas fatals, les hémorragies ont été détectées au niveau des reins et d'autres organes comme le cœur, le foie, les poumons et la cavité péritonéale (VALTONEN *et al.*, 1995).

La baisse des plaquettes est l'observation la plus fréquemment rencontrée lors de la numération de la formule sanguine durant la phase aigüe de l'infection. Celle-ci ne serait pas causée par une baisse de la production mais, comme une étude de 2010 le suggère, par une augmentation de la consommation périphérique de plaquettes. D'autres changements au niveau de la coagulation ont été observés comme une diminution de l'activité des anticoagulants naturels que sont l'antithrombine, la protéine C et la protéine S, mais ils sont mineurs et seraient mis en place afin de maintenir l'homéostasie. Une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) peut également survenir dans certains cas sévères d'infections à hantavirus (LAINE *et al.* 2010 et 2012).

L'activation endothéliale est connue pour jouer un rôle dans la pathogénie de la FHSR (COSGRIFF, 1991) et les dommages sur les cellules endothéliales contribuent à l'augmentation de la formation de thrombine, de la fibrinolyse et de la consommation de plaquettes. Il n'existe pas de données concernant la fonction plaquettaire durant la FHSR à PUUV mais dans les infections par les virus Hantaan, les recherches montrent une baisse de l'agrégation et de la libération des plaquettes. Les interactions entre les hantavirus, les plaquettes et les cellules endothéliales ont été l'objet de discussions basées l'observation des liaisons entre hantavirus, plaquettes non-activées et les cellules endothéliales, via les  $\beta$ 3-intégrines. La couche de plaquettes sur les cellules endothéliales infectées pourrait altérer la réponse immunitaire cellulaire, l'activation des plaquettes et les fonctions des cellules endothéliales (GAVRILOVSKAYA *et al.*, 2010). Une récente étude montre que lors de la phase aigüe, il y a une légère splénomégalie mais l'hypothèse d'une augmentation de la destruction plaquettaire par la rate comme mécanisme

principal de thrombocytopénie est à écarter d'après les chercheurs (KOSKELA, 2013).

#### **d) Autres manifestations cliniques**

Le système cardio-pulmonaire, le système endocrinien, le système nerveux central et le système oculaire sont aussi touchés lors de la FHSR.

Les douleurs pharyngées et la toux sont régulièrement citées comme signes respiratoires (PENALBA, 2013). Des anomalies sur les radiographies thoraciques des patients infectés ont été rapportées chez 16 à 35% des cas traités à l'hôpital. Epanchement pleural, atélectasie et infiltration interstitielle sont les signes les plus communs (PAAKALA *et al.*, 2007).

Les biopsies de la muqueuse bronchique qui ont pu être réalisées, ont révélé une hausse des lymphocytes T CD4+ et CD8+, indiquant une réponse immune locale. Les lymphocytes cytotoxiques seraient impliqués dans la pathogénie des complications pulmonaires de la FHSR. Des antigènes de PUUV ont été détectés dans l'endothélium vasculaire des capillaires des poumons et dans le fluide de lavage broncho-alvéolaire des personnes infectées. Comme nous le verrons après, le système du complément jouerait aussi un rôle dans la pathogénie de la fuite vasculaire au niveau des poumons (RASMUSON *et al.*, 2011 ; GIZZI *et al.*, 2013).

De rares cas de myocardites ont été rapportés et des anomalies non spécifiques au niveau de l'ECG sont souvent retrouvées (PULJIZ *et al.*, 2005). L'insuffisance rénale aiguë avec rétention hydrique, la fièvre, les anomalies électrolytiques et la libération de cytokines sont des éléments pouvant faire partie des mécanismes pathogéniques causant des complications cardiaques. L'interleukine-6 serait un important inhibiteur de la fonction cardiaque (MAKELA *et al.*, 2009). Des antigènes hantaviraux ont été détectés au niveau

de l'épithélium cardiaque dans les cas mortels de SCPH. Les changements structuraux à ce niveau seraient responsables de la dépression cardiaque, au moins pour les cas de SCPH (SAGGIORO *et al.*, 2007).

Il y a eu des cas d'hémorragies hypophysaires et d'hypopituitarisme chez des patients atteints par le virus *Puumala*. Les variations hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont présents chez au moins la moitié des patients durant la phase aigüe. PUUV a d'ailleurs été retrouvé au niveau de l'hypophyse et de ses cellules endothéliales après autopsies. Cette invasion par le virus durant la phase aigüe pourrait causer des dommages au système endocrinien à travers des mécanismes inflammatoires avec pour conséquence le développement lent d'une déficience hormonale (MAKELA *et al.*, 2010).

Des signes liés à une atteinte du système nerveux central (SNC) sont aussi souvent rencontrés. Les manifestations typiques sont : céphalées, insomnie/somnolence, vertige, asthénie, anxiété ou encore pertes de mémoire. Des cas exceptionnels d'encéphalites et de Guillain Barré ont été également rapportés (PENALBA, 2013). Les hommes jeunes ont un risque plus élevé de graves complications su SNC. L'analyse du liquide céphalo-rachidien de patients infectés, montre des anticorps anti-PUUV et un taux de protéines élevé (HAUTALA *et al.*, 2010).

Les symptômes et perturbations oculaires sont habituels, et la symétrie des changements oculaires reflète la nature systémique de la maladie. Une baisse de la pression intraoculaire et une myopie transitoire due à l'épaississement du cristallin sont des signes réguliers durant la phase aigüe. L'inflammation systémique que provoque l'infection serait à l'origine de ces manifestations oculaires et non une atteinte du SNC. Un processus osmotique pourrait expliquer l'augmentation du volume de l'humeur vitrée et également l'épaississement du cristallin (HAUTALA *et al.*, 2012).

## B. Pathogénie et séquelles

La pathogénie de la Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal reste encore floue aujourd'hui bien que des preuves évidentes de l'importance de l'implication de la réponse immunitaire de l'hôte aient été observées (Blet *et al.*, 2008). Les progrès récents dans l'étude de la biologie moléculaire et cellulaire des hantavirus constituent la base de la compréhension de la pathogénèse des infections qu'ils causent. Cela ouvre d'ailleurs de nouvelles voies de recherche concernant leurs traitements, telle que l'inhibition de la perméabilité vasculaire par exemple, comme nous le verrons par la suite. Les nouvelles connaissances sur le rôle des réponses immunitaires ainsi que sur celui d'autres mécanismes pathogéniques impliqués dans la FHSR vont être abordés.

### 1. Rôle de la réponse immunitaire innée

#### a) Cytokines

Les cytokines sont supposées jouer un rôle important dans le développement de la fuite vasculaire dans les infections à hantavirus. Elles sont produites par différents types de cellules telles que les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, en réponse aux signaux inflammatoires et participent à la régulation de la réponse inflammatoire. Elles peuvent être séparées en deux catégories selon leurs fonctions : les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires. Lors de la phase aiguë, les cytokines, en particulier le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'interleukine (IL)-1 et l'IL-6, sont les médiateurs responsables de la fièvre voire du choc septique (KYRIAKIDIS *et al.*, 2013). Le TNF- $\alpha$  est connu pour avoir le pouvoir d'augmenter la perméabilité vasculaire (TERAJIMA *et al.*, 2004 ; MUSTONEN *et al.*, 2013).

Une augmentation des taux de cytokines a été retrouvée dans le plasma, l'urine et les reins des patients atteints de FHSR. Un déséquilibre dans la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires joue probablement un rôle important dans la pathogénèse de l'infection. En accord avec cette hypothèse, il a été montré chez des patients infectés par PUUV que la sévérité de la maladie est en corrélation avec des taux de cytokines pro-inflammatoires élevées mais avec des taux bas de facteur de croissance transformant (TGF)- $\beta$ 1 qui a une fonction anti-inflammatoire. De plus, après la phase aiguë, les concentrations de cytokines pro-inflammatoires diminuent, tandis que celle de TGF- $\beta$ 1 augmente. Ainsi, le retard de l'activation du mécanisme immunitaire protecteur visant à modérer la réponse immunitaire pro-inflammatoire précoce contribue probablement à la pathogénèse de l'infection à PUUV (TERAJIMA *et al.*, 2004 ; MUSTONEN *et al.*, 2013).

#### **b) Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)**

Les  $\beta$ 3-intégrines jouent un rôle important dans la régulation de l'intégrité vasculaire, la perméabilité des cellules endothéliales et les fonctions plaquettaires. Les hantavirus pathogènes inhibent ces fonctions, interférant ainsi avec la perméabilité endothéliale (MACKOW *et al.*, 2009). Le facteur de croissance de l'épithélium vasculaire (VEGF) est exprimé sur l'endothélium angiogénique et il est capable d'induire une plus grande perméabilité vasculaire. Les  $\beta$ 3-intégrines régulent la perméabilité vasculaire en limitant la perméabilité dirigée par le VEGF, elle-même causée par l'internalisation des cadhérines de l'endothélium vasculaire, éléments de structure prédominants des jonctions d'adhésion cellulaire de l'endothélium. Cette régulation normale opérée par les  $\beta$ 3-intégrines est inhibée par ces virus, avec comme conséquence des cellules endothéliales infectées hyper-réactives aux effets de perméabilisation de VEGF menant donc à une hyper-perméabilité vasculaire (GAVRILOVSKAYA *et al.*, 2008).

Le VEGF n'a pas été étudié dans l'infection à *Puumala*, mais, chez les patients atteints du SPH, on a révélé des taux de VEGF importants dans le liquide de l'œdème et les cellules mononuclées du sang périphérique, de même que les cas les plus graves étaient ceux où l'on retrouvait les taux de VEGF les plus élevés (GAVRILOVSKAYA *et al.*, 2008).

Nous verrons par la suite que ces découvertes peuvent offrir une approche thérapeutique intéressante dans les cas de FHSR en ciblant l'action du VEGF et des mécanismes qu'il induit.

### c) Complément

Le système du complément regroupe la voie classique, la voie alterne et la voie dépendante des lectines. Chacune converge vers la fraction C3 du complément, qui occupe une position clé dans le fonctionnement de ce système (WALPORT, 2001). La cascade de réactions aboutit à la lyse des éléments pathogènes, au recrutement des cellules immunitaires et à la stimulation de l'inflammation et de la réponse immunitaire. C'est un système lié aussi à la coagulation et au système fibrinolytique par l'intermédiaire d'un réseau complexe de sérine-protéases (AMARA *et al.*, 2010).

Dans une étude finlandaise, le système du complément s'est révélé très activé dans plus de 90% des cas de FHSR observés. L'activation par la voie alterne était la plus fréquente mais l'activation par la voie classique était associée à des signes cliniques plus sévères. D'autres recherches ont montré la relation entre l'activation du complément et la fuite vasculaire (PAAKKALA *et al.*, 2000). En effet, l'activation déclencherait la libération de bradykinine, de cytokines inflammatoires et du facteur d'activation des plaquettes, favorisant ainsi la perméabilité de l'endothélium et l'altération de ses fonctions (MUSTONEN *et al.*, 2013).

Ces observations ne fournissent malheureusement pas encore une vue claire et complète sur la pathogenèse de l'infection à hantavirus.

#### **d) Bradykinine (BK)**

La bradykinine (BK) favorise la libération de médiateurs de l'inflammation, la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans un grand nombre de situations physiopathologiques (MAURER *et al.*, 2011). Elle est considérée comme le médiateur clé dans la fuite vasculaire car elle perturbe les jonctions endothéliales. Cosgriff, en 1991, suggérait déjà qu'elle puisse être un médiateur dans l'hypotension retrouvée dans la FHSR à cause de ses effets sur le tonus vasculaire et la perméabilité (COSGRIFF, 1991). Un récent rapport des Etats-Unis a montré une augmentation spectaculaire de la perméabilité des cellules endothéliales après l'activation du système kallikréine-kinine et la libération de BK dans un modèle expérimental d'infection à hantavirus. Jouer sur l'inhibition de l'action de BK est également une autre piste thérapeutique à explorer (MUSTONEN *et al.*, 2013).

## **2. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire**

Bien que le rôle de la réponse immunitaire cellulaire dans la pathogénie de la FHSR soit encore très méconnu, différentes observations ont déjà été rapportées.

La phase aiguë de l'infection à PUUV est associée à une réponse importante des cellules T, au sein desquelles à la fois les cellules T CD4+ et CD8+ participent. Au pic de la phase, la part de ces cellules peut représenter plus de la moitié de la population cellulaire de CD8+ dans le sang périphérique total (MUSTONEN *et al.*, 2013).

Plusieurs études ont montré que les lymphocytes T cytotoxiques étaient directement dirigés contre une ou plusieurs protéines issues de PUUV et notamment contre la protéine N qui semble être la cible majeure de ces lymphocytes au cours de cette infection (TERAJIMA *et al.*, 2004).

### 3. Manifestations hémorragiques

Les manifestations hémorragiques sont dues à la thrombopénie importante observée lors de cette maladie. Elle s'explique tout d'abord, par la consommation périphérique de plaquettes qui est augmentée. Les lésions endothéliales causées par l'inflammation sont réparées grâce aux plaquettes. Ensuite, les virus présents en quantité importante au niveau des cellules endothéliales des capillaires semblent attirer les plaquettes. En effet, l'adhésion plaquettaire semble plus marquée au niveau des cellules infectées, surtout que les produits de dégradation de la fibrine (PDF), présents aussi en quantité importante lors de l'inflammation inhibent en partie l'agrégation plaquettaire. Enfin, la présence de complexes immuns sur les plaquettes provoque leur agrégation et leur destruction et/ou séquestration par les cellules immunitaires. Ce phénomène semble commun à d'autres fièvres hémorragiques virales (LAINE *et al.*, 2010).

### 4. Autres mécanismes impliqués

Le virus *Puumala* provoque une infection généralisée et son ARN et/ou sa protéine N sont détectés dans les urines, la salive et dans le liquide céphalorachidien et pour les cas mortels dans l'hypophyse, le cerveau, les reins, les poumons, la rate et le foie des patients. C'est un virus qui touche de nombreux types de cellules humaines en culture : fibroblastes, cellules rénales glomérulaires, cellules endothéliales, monocytes ou encore macrophages. Généralement, aucun effet cytopathogène n'est observé même si dans

certaines conditions expérimentales les hantavirus pourraient induire l'apoptose. Des marqueurs d'apoptose ont d'ailleurs été détectés chez des patients infectés par PUUV mais il est difficile de déterminer si les dommages tissulaires rencontrés sont causés par l'action directe du virus ou par des mécanismes indirects (cytokines, compléments, lymphocytes T cytotoxiques) (OUTINEN *et al.*, 2012).

## 5. Séquelles

Plusieurs études ont été menées dans le but de connaître les conséquences de l'infection sur les patients à plus ou moins long terme. Voici ce qu'il en ressort.

Les glomérulonéphrites causées par les hantavirus ont un bon pronostic de guérison. Pour la plupart des patients, on observe un recouvrement total de la fonction rénale. Cependant, on note aussi un déclin de la fonction rénale tubulaire se manifestant par une augmentation de la protéinurie tubulaire plusieurs années après l'infection. Dans de rares cas, la glomérulonéphrite peut venir compliquer la phase de convalescence de la FHSR par l'apparition d'un syndrome néphrotique. Mais encore une fois, à long terme, l'issue est favorable pour une majorité de patients (JONSSON *et al.*, 2010).

On a observé également chez les patients infectés par le PUUV que, 5 à 6 ans après la phase aiguë de la maladie, ils avaient un taux de filtration glomérulaire, une protéinurie et une pression sanguine plus élevés. Après 10 ans, ces effets disparaissent largement mais pas totalement. Il semble possible que la FHSR causée par le PUUV puisse intervenir chez certains patients dans le développement de l'hypertension (JONSSON *et al.*, 2010), de CIVD ou d'anomalies endocriniennes comme l'hypopituitarisme. Cependant pour obtenir des éléments de réponse plus précis sur les conséquences à long

terme, d'autres études épidémiologiques plus approfondies auraient besoin d'être menées (MAKELA *et al.*, 2010 ; MUSTONEN *et al.*, 2013).

La figure 11 synthétise l'ensemble des mécanismes mis en jeu au cours des hantaviroses :

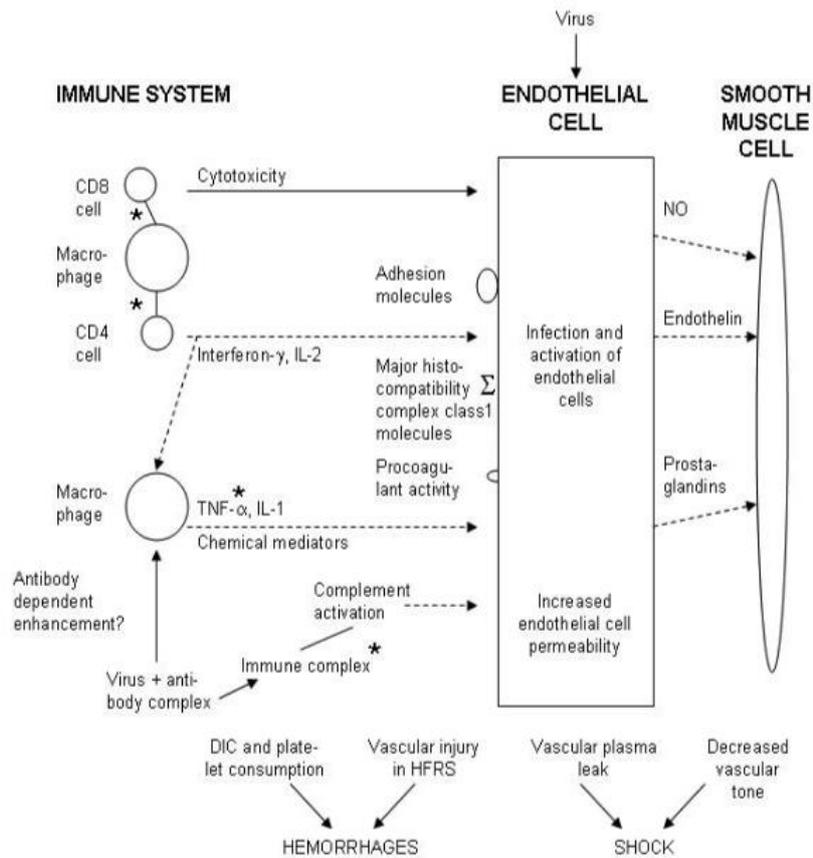


Figure 11 : Schéma hypothétique des mécanismes immunitaires impliqués dans les infections à hantavirus (MUSTONEN *et al.* 2013)

## C. Diagnostic

La FHSR est une maladie qui possède des particularités qui rendent son diagnostic difficile :

- ses symptômes sont peu spécifiques
- ses formes atténuées voire silencieuses sont fréquentes

Le médecin ne pourra donc pas avoir la certitude de son diagnostic. Cependant, certains éléments doivent lui faire évoquer une infection par les hantavirus, ce qui lui permettra d'avoir recours aux tests de laboratoire, qui restent le seul moyen d'avoir confirmation du diagnostic.

### 1. Diagnostic clinique

L'anamnèse est très importante pour établir le diagnostic, mais aussi pour éviter des erreurs thérapeutiques, comme la prescription d'AINS, ou des examens complémentaires inutiles (PANDARD, 2002).

Le diagnostic clinique est à la base, plus fondé sur l'environnement du patient que sur les symptômes qui sont peu spécifiques. Le médecin doit connaître les signes cliniques et surtout le cycle épidémiologique de la maladie. Il doit tenir compte des zones d'endémies (le quart nord-est de la France), de l'évolution cyclique de la maladie (pic épidémique en moyenne tous les trois ans avec une prévalence importante au printemps) et des activités récentes du patient.

Ainsi devant un syndrome grippal, dans un contexte épidémique et face à l'association des trois symptômes que sont la fièvre, des signes d'insuffisance rénale aiguë et des troubles hémorragiques, le diagnostic du médecin devra sérieusement s'orienter vers une infections aux hantavirus (PANDARD, 2002).

La myopie transitoire est le seul signe pathognomonique de la maladie, seulement, il n'est retrouvé que dans 30% des cas. C'est un signe qui devra être recherché systématiquement par le médecin en cas de doute, car peu de patients s'en plaignent (PENALBA, 2013).

Enfin, du point de vue biologique, de simples examens comme une numération plaquettaire et un dosage de la créatininémie pourront mettre en évidence une thrombopénie et une insuffisance rénale, autres éléments de réponse dans l'orientation du diagnostic.

## 2. Diagnostic différentiel

Malgré les efforts d'information réalisés, notamment dans les zones endémiques, cette affection reste peu connue en France. Les signes peu évocateurs de la maladie compliquent le travail de diagnostic.

Certaines affections sont à évoquer et à éliminer avant de conduire au diagnostic de la FHSR :

- la leptospirose

Il s'agit d'une zoonose d'origine bactérienne due à *Leptospira interrogans*. L'homme se contamine le plus souvent de façon indirecte par l'intermédiaire d'eaux souillées par les urines d'animaux infectés comme les rongeurs ou encore certains mammifères (sangliers, renards...) ou animaux domestiques (bovins, chevaux, chiens...). Plus rarement, la contamination a lieu par morsure ou par transmission de la mère à l'enfant via le placenta ou pendant l'allaitement (STRADY *et al.*, 2007).

Les signes cliniques sont très proches de ceux de la FHSR. Elle se caractérise par un début fébrile, un syndrome hépatique, un syndrome rénal et parfois des troubles hémorragiques ou respiratoires.

Il existe des formes anictériques ou des formes dites grippales qui se rapprochent encore davantage de la FHSR. La confusion est possible, en particulier avec une infection par le virus Séoul, au cours de laquelle le patient peut présenter un ictère (PANDARD, 2002).

Quelques éléments permettent néanmoins d'orienter le diagnostic, bien que toute confusion reste possible en absence de sérodiagnostic. Le syndrome algique, c'est-à-dire les douleurs abdominales et les lombalgies, est beaucoup plus fréquent au cours de la FHSR, tout comme l'atteinte rénale qui y est aussi plus marquée. Une atteinte hépatique prononcée et des indicateurs de souffrance musculaire (myolyse) sont en revanche des signes plus évocateurs d'une leptospirose (STRADY *et al.*, 2007).

- la colique néphrétique et le syndrome abdominal chirurgical

En effet, l'intensité de douleurs lombo-abdominales et leur fréquente latéralisation sont souvent à l'origine de l'orientation des patients atteints de FHSR vers des services de chirurgie (DUPIRE, 1999).

- l'insuffisance rénale aigüe d'origine infectieuse

Certaines maladies infectieuses comme les streptococcies, les viroses grippales et septicémies peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale aigüe. Surtout que pour que certaines pathologies, le syndrome fébrile avec myalgie et céphalées est aussi présent, ce qui augmente le degré de similitude avec la FHSR. C'est pourquoi la numération de la formule sanguine et les hémocultures restent indispensables tant qu'un diagnostic formel n'a pas été posé (DUPIRE, 1999).

- l'insuffisance rénale aigüe d'origine médicamenteuse

Certaines substances médicamenteuses peuvent induire une IRA selon plusieurs mécanismes pathologiques comme l'insuffisance rénale fonctionnelle, néphrite interstitielle ou lors d'accident immuno-allergique. Ces médicaments (antalgiques, AINS, antibiotiques) sont souvent absorbés au

cours de maladies infectieuses fébriles diverses. On peut supposer que certaines FHSR ont déjà dû être confondues avec des néphropathies aiguës médicamenteuses (PANDARD, 2002).

- d'autres infections virales (mononucléose, méningite, hépatite) ou bactériennes (pneumonie, ornithose) peuvent présenter aussi des similitudes avec la FHSR (STRADY *et al.*, 2007).

Poser un diagnostic d'hantavirose uniquement d'après les éléments cliniques est donc difficile. Comme nous allons le voir, seuls les examens de laboratoire, peuvent venir confirmer ou non l'hypothèse formulée par le médecin.

### 3. Laboratoire

#### a) Diagnostic sérologique

Chez l'Homme, la réponse des IgG et IgM contre les antigènes de la nucléocapside (protéine N) des hantavirus constitue l'outil de diagnostic principal. Les épitopes de ces antigènes sont largement conservés entre les différents hantavirus mais ne permettent souvent pas de les différencier. L'un des tout premiers tests existant a utilisé la technique d'immunofluorescence indirecte basée sur des tissus de rongeurs infectés par PUUV. L'adaptation du virus *Puumala* aux cellules Vero E6 au début des années 1980 a représenté une avancée majeure, également pour les diagnostics. Certains laboratoires utilisent encore cette technique (VAHERI *et al.*, 2008).

Les anticorps dirigés contre les glycoprotéines Gn, Gc et la protéine N de PUUV sont presque toujours retrouvés au cours de l'infection. La protéine N représente la protéine de référence à utiliser pour les tests, notamment

durant la phase aiguë de l'infection, puisqu'elle induit la production d'IgM et d'IgG dans 96 à 98% des cas. Pour le reste, la séroconversion peut prendre jusqu'à 5 jours après le début des premiers signes (JONSSON *et al.*, 2010). Les anticorps anti-glycoprotéines apparaissent en général plus tard et peuvent donner des faux positifs par interférence avec le facteur rhumatoïde lors des tests, c'est pourquoi leur utilisation n'est pas recommandé (VAHERI *et al.*, 2008).

Devant la durée relativement longue que nécessite la culture cellulaire des hantavirus et les dispositions de sécurité biologiques et sanitaires drastiques à mettre en place pour produire des protéines hantavirales, l'utilisation de protéines recombinantes s'est largement développée. La plupart des laboratoires utilisent donc aujourd'hui une protéine de nucléocapside recombinante et la majorité des tests est basée soit sur la technique ELISA, soit sur la technique d'immunofluorescence indirecte. Elles sont complémentaires puisqu'en général les deux techniques sont réalisées pour confirmer de façon formelle le diagnostic (JONSSON *et al.*, 2010).

### ***b) Diagnostic moléculaire***

Des tests de diagnostics très sensibles ont été développés sur le principe de détection du génome viral chez le patient. Le génome des hantavirus peut être rapidement détecté grâce à la technique de RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) dans des échantillons de sang, sérum et de biopsies, à partir du premier jour après le début de l'infection. La détection du génome hantaviral chez des patients a même déjà été réalisée avant le début des premiers symptômes. En général, l'amplification primaire de l'ARN hantaviral à partir de cultures cellulaires peut être obtenue par RT-PCR. Cependant, les faibles quantités d'ARN viral présentes dans les échantillons de tissus humains ou animaux peuvent nécessiter l'utilisation de la méthode dite de « nested RT-PCR » utilisant des

amorces sélectionnées pour leur forte homologie. Cette technique a été développée entre autres pour HTNV, SNV, ARAV et PUUV (JONSSON *et al.*, 2010).

Le diagnostic moléculaire ne reste utilisé que de façon limitée et n'est pas la méthode de référence du fait de la virémie assez brève et précoce lors de la FHSR causée par le virus *Puumala*. A noter qu'en plus l'obtention de faux positifs par contamination croisée est assez fréquente. Son utilisation se fait donc surtout lors d'essais, de recherches cliniques et pour l'indentification de virus.

### **c) Protocole utilisé en France**

En France, la surveillance des infections à hantavirus est réalisée par le Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales (CNR-FHV) de l'Institut Pasteur (UBIVE-Lyon). C'est là que la souche de référence PUU90-13 est conservée. Il effectue les analyses concernant les hantavirus soit en première intention soit en confirmation des sérologies positives ou douteuses réalisées par des laboratoires d'analyses de biologie médicale. Pour chaque cas d'infection à hantavirus, un questionnaire standardisé (annexe 1) pour le recueil d'informations cliniques, biologiques et sur les expositions à risque est adressé au laboratoire demandeur. Le laboratoire transmet ce questionnaire au clinicien qui le complète avec son patient après avoir recueilli son accord. (INVS, 2010)

#### Définition des cas

Un patient présentant des signes cliniques compatibles avec une infection à hantavirus sera classé :

- cas possible si, dans un prélèvement isolé, les IgM sont à la limite du seuil de positivité et les IgG négatives
- cas probable si, dans un prélèvement isolé, les IgM sont positives et les IgG négatives

- cas confirmé si :
  - o dans un prélèvement isolé, les IgM et les IgG sont positives ou,
  - o dans un prélèvement isolé, l'ARN d'un hantavirus est détecté ou,
  - o dans un deuxième prélèvement, une séroconversion des IgG est constatée.
- cas ancien si les IgM sont négatives et les IgG positives

Les sérologies sont réalisées par le CNR FHV par technique ELISA et par immuno-fluorescence. Les données des cas confirmés, probables et possibles sont transmises à l'INVS qui décrit les cas et analyse les tendances.

En l'absence de date de début des signes pour un grand nombre de cas durant les premières années de la surveillance, la date retenue pour décrire les cas a été celle du premier prélèvement positif. Les cas sont localisés à partir de leur département de résidence habituelle (INVS, 2013).

Il existe des recommandations spécifiques pour l'envoi de prélèvements tableaux 6 et 7 :

Tableau 6 : Recommandations pour l'envoi de prélèvements en vue d'un diagnostic sérologique

Nature de l'envoi	Volume de l'envoi	Température de conservation	Température d'envoi
Sérum (issu de sang prélevé sur tube sec)	0,5 mL minimum	+2-+8°C deux semaines max. puis ≤ -20°C.	+2-+8°C ou ≤ -20°C
<b>ou</b>			
Plasma (issu de sang prélevé sur tube EDTA)	0,5 mL minimum	+2-+8°C deux semaines max. puis ≤ -20°C.	+2-+8°C ou ≤ -20°C

Ce diagnostic est effectué à titre gracieux, de manière hebdomadaire avec un résultat disponible dans les 5 jours ouvrables après le jour de réception, envoyé par courrier et parfois par télécopieur (si spécifié dans la demande).

Tableau 7 : Recommandations pour l'envoi de prélèvements en vue d'un diagnostic moléculaire

Nature de l'envoi	Volume de l'envoi	Température de conservation	Température d'envoi
Plasma (issu de sang prélevé sur tube EDTA)	1 mL minimum	+2-+8°C 6 heures max. puis ≤ -80°C	≤ -80°C
<b>Et / ou</b>			
Biopsie d'organes (poumon, rein, etc.)	200 mg minimum	+2-+8°C 6 heures max. puis ≤ -80°C	≤ -80°C

Ce diagnostic est gratuit et effectué ponctuellement après contact préalable et accord du responsable du CNR. Les délais de disponibilité des résultats sont indiqués lors de la prise de contact préalable avec le responsable du CNR. Les résultats sont envoyés par courrier et parfois télécopieur (si spécifié).

A noter qu'il existe des kits commerciaux Elisa ou des tests immunochromatographiques rapides type bandelette utilisant des protéines recombinantes, mais le CNR met en garde devant leur degré de sensibilité moindre (environ 84%). Ces tests rapides (moins d'une heure) restent néanmoins intéressants pour le clinicien surtout en période de recrudescence (PENALBA, 2013).

#### 4. Traitement

Le traitement symptomatique est le principal traitement mis en place lors d'une FHSR. En effet, l'homme semble être le seul hôte à développer la maladie, les expériences sur les animaux sont donc impossibles. De plus, les symptômes de la maladie semblent être dépendants de la réponse immunitaire de l'hôte. L'expérimentation animale ne pourrait donc pas être un bon indicateur.

Il faut aussi rappeler qu'en France, la pathologie a, dans la plupart des cas, une évolution favorable. Le traitement symptomatique est alors suffisant. Cependant, dans d'autres régions du monde comme en Asie où la FHSR due

au virus Hantaan donne un taux de mortalité de 5 à 15%, des produits plus spécifiques comme les antiviraux sont utilisés.

#### **a) Traitement symptomatique**

L'issue de la FHSR est favorable dans la majorité des cas, cependant près de 75% des gens infectés passent par une hospitalisation durant souvent moins de dix jours.

Le maintien de l'équilibre des fluides et des électrolytes est l'élément le plus important dans la prise en charge du patient. Certains cas nécessitent d'avoir recours à l'hémodialyse. L'oxygénation et les transfusions sanguines sont également possibles dans des cas sévères de manifestations respiratoires et/ou de thrombopénie. Au niveau de la thérapie pharmacologique, le paracétamol sera à privilégier pour le traitement des céphalées et des douleurs lombaires. Les AINS et l'aspirine sont à éviter au vue des manifestations rénales et hémorragiques (PENALBA, 2013). Même s'il y a des pistes, il n'existe pas encore de traitement spécifique disponible pour les infections à hantavirus. Le diagnostic et la prise en charge précoce restent les meilleures armes pour une évolution favorable de la maladie.

#### **b) Les antiviraux**

La ribavirine, qui est un analogue de nucléoside dérivé de la guanosine, est la seule molécule antivirale qui a montré une efficacité *in vitro* et *in vivo* contre la réplication des hantavirus (SEVERSON *et al.*, 1999). Cependant, la ribavirine et l'interféron n'ont qu'un effet thérapeutique prophylactique ou à un moment très précoce de l'infection. Lorsque les symptômes apparaissent, la virémie commence déjà à s'estomper et l'utilisation de la ribavirine devient alors inefficace au moment où le patient consulte. A noter que la ribavirine n'a jamais été testée sur une infection à PUUV (VAHERI *et al.*, 2013a).

L'autre molécule découverte avec une activité antivirale contre le virus *Hantaan* est l'ETAR (1-β-D-ribofuranosyl-3-éthyniyl-(1,2,4)triazole). Elle ne diminue pas le taux d'ARN viral ni n'augmente la fréquence de mutation du génome du virus *Hantaan* mais est efficace. Son mécanisme d'action serait différent de celui de la ribavirine. Actuellement, aucun test n'a été encore réalisé sur l'utilisation de l'ETAR dans un contexte clinique aiguë d'infection à hantavirus chez l'Homme (CHUNG *et al.*, 2008).

D'autres stratégies antivirales contre les hantavirus comprennent l'utilisation de peptides cycliques ou de composés peptidomimétiques similaires aux peptides cycliques qui se lient à l'intégrine avb3 (HALL *et al.*, 2008), mais jusqu'à présent aucun rapport d'utilisation clinique n'a été publié. Comme pour l'immunisation passive, il existe des études qui démontrent la capacité des anticorps polyclonaux et monoclonaux à prévenir ou retarder l'infection à hantavirus chez les animaux mais aucune donnée chez l'Homme (HAMMERBECK *et al.*, 2011).

#### c) *Autres molécules*

Comme nous l'avons vu, les infections à hantavirus chez l'Homme sont caractérisées par une fuite vasculaire. L'endothélium forme normalement une barrière autorisant l'échange de certaines substances entre le sang et le milieu extérieur aux vaisseaux. La liaison du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) à son récepteur 2 (VEGFR2) peut entraîner un œdème tissulaire en augmentant la perméabilité endothéliale. Les hantavirus pathogènes qui se lient à la β3-intégrine peuvent sensibiliser les cellules endothéliales au VEGF, provoquant ainsi une plus grande affinité entre VEGF et son récepteur, d'où une augmentation de la perméabilité endothéliale.

Des inhibiteurs du récepteur 2 du VEGF ou de la signalisation du VEGF ont démontré leur efficacité pour réduire les fuites endothéliales induites par

les hantavirus chez les hamsters et *in vitro*. Plusieurs sont d'ailleurs en essais cliniques ou sont utilisés pour traiter certains cancers. Ces médicaments peuvent avoir un réel potentiel dans le traitement de l'hantavirose (GAVRILOVSKAYA *et al.*, 2012).

Un inhibiteur de la bradykinine a été aussi utilisé pour traiter un cas sévère d'infection à PUUV. L'état du patient s'est rapidement amélioré moins de 24h après l'injection sous-cutanée du médicament. Cette molécule, l'icatibant, est un antagoniste du récepteur 2 de la bradykinine indiquée dans le traitement de l'angiodermie héréditaire. Il inverserait les effets induits par la bradykinine, en particulier les fuites vasculaires (ANTONEN *et al.*, 2013).

La corticothérapie a été également étudiée. La méthylprednisolone administrée en même temps que la mise en place d'une hémodialyse continue a été testée sur deux patients infectés par PUUV avec des symptômes pulmonaires graves. Le traitement combiné a donné lieu à la résolution du choc et des symptômes respiratoires. (THUNBERG, 2013)

## 5. Législation et démarches administratives

Deux points sont importants à savoir :

- l'infection aux hantavirus n'est pas une maladie à déclaration obligatoire.
- elle figure sur la liste des maladies professionnelles agricoles.

Une maladie est « professionnelle » si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique, biologique ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle.

En 1996, la maladie est inscrite au tableau n° 56 du régime agricole sous la dénomination « Infection professionnelle à hantavirus ». Le décret relatif à cette inscription est le décret n° 96 – 70 du 29 janvier 1996.

En 1999, le Décret n° 99 – 95 du 15 février 1999 ajoute, entre autres, aux tableaux des maladies professionnelles annexées au livre IV du Code de la Sécurité Sociale, le tableau n° 96 relatif aux « Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal dues aux agents infectieux du genre Hantavirus ».

En ce qui concerne les démarches administratives, la demande de reconnaissance de la maladie professionnelle incombe au patient. Ce dernier ne bénéficie plus de la présomption d'origine : le lien direct entre la maladie et le travail doit être établi.

Le malade doit envoyer cette demande à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie en y adjoignant le certificat médical descriptif rédigé par son médecin traitant. Ce certificat est rédigé en quadruple exemplaire, dont l'un est remis à l'employeur concerné. Si un arrêt du travail est nécessaire, il est également prescrit par le médecin traitant.

La Caisse Primaire ouvre alors une enquête médicale et administrative.

Le service de médecine du travail vérifie que les conditions correspondent aux conditions fixées par la loi.

Depuis 1993, (loi n° 93 – 121 du 27 janvier 1993) il est possible de reconnaître le caractère professionnel d'une maladie même si une des conditions mentionnées par le tableau n'est pas remplie (liste des travaux, durée d'exposition...).

En cas de séquelles, un taux d'incapacité partielle peut être déterminé par les médecins de la Caisse Primaire, en vue d'une indemnisation.

Dans le cas des professionnels de l'agriculture, les mêmes démarches doivent être entreprises auprès de la Mutualité Sociale Agricole.

Ainsi, un patient atteint de Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal, attestée par le corps médical, peut, si son activité professionnelle l'expose à un risque de contamination, faire reconnaître sa maladie comme maladie professionnelle(PANDARD,2002).

**V**

**ETUDE**

**EPIDEMIOLOGIQUE**

## V. Etude épidémiologique

Les hantavirus sont répartis sur l'ensemble de la planète mais, dans cette étude, nous nous limiterons au cas français et notamment à ses zones endémiques. Après avoir examiné la distribution géographique de la FHRS, nous étudierons sa répartition dans le temps. Il sera également question d'identifier les facteurs à l'origine de l'endémie, le profil des personnes contaminées pour enfin aborder les moyens de prévention et de prophylaxie qui peuvent être mis en place contre cette zoonose.

### A. Répartition dans l'espace

Avant de nous concentrer sur la France, nous pouvons déjà constater sur la figure 12 que les hantavirus sont présents dans le monde entier, avec selon les régions du monde, l'existence d'une ou plusieurs souches causant la FHRS ou le SPH. L'incidence et la gravité des infections à hantavirus varient également beaucoup d'une région à l'autre.

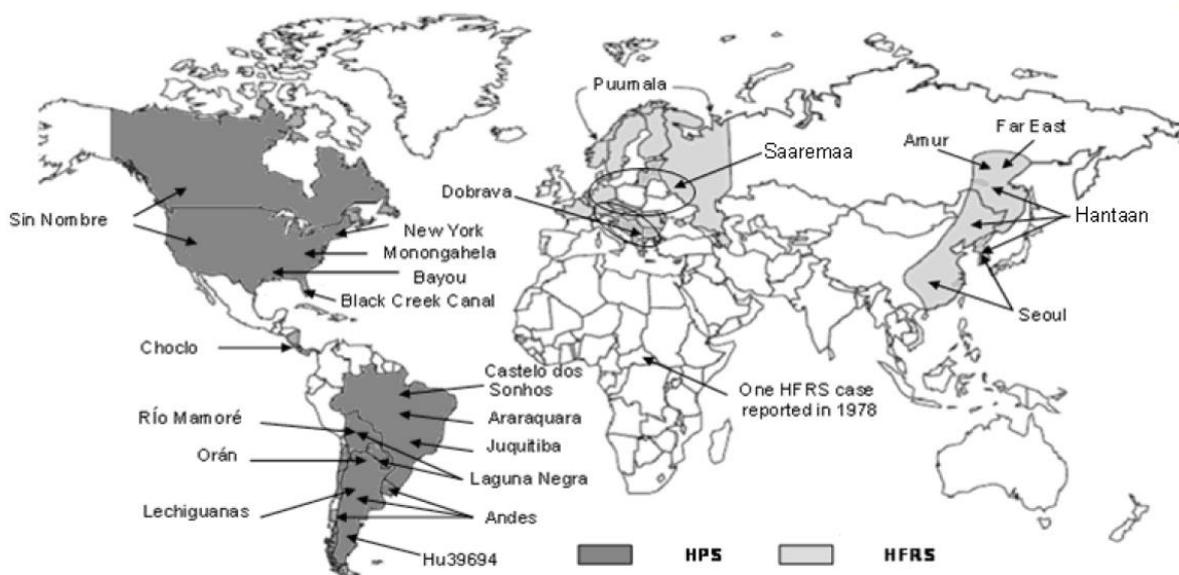


Figure 12 : Distribution géographique de la FHRS et du SPH dans le monde (BI *et al.*, 2008)

En France, l'infection à hantavirus a été confirmée sérologiquement pour la première fois en 1982 sur des cas reconnus cliniquement en 1977 (DESHAYES *et al.*, 2002). La plupart des cas de FHSR rapportés provient du quart nord-est de la France. C'est dans cette zone endémique que plus de 90% des cas français sont recensés d'après le CNR-FHV (Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales). Pour l'essentiel d'entre eux, c'est le virus *Puumala* qui est mis en cause, même si on note quelques cas sporadiques dus à d'autres hantavirus.

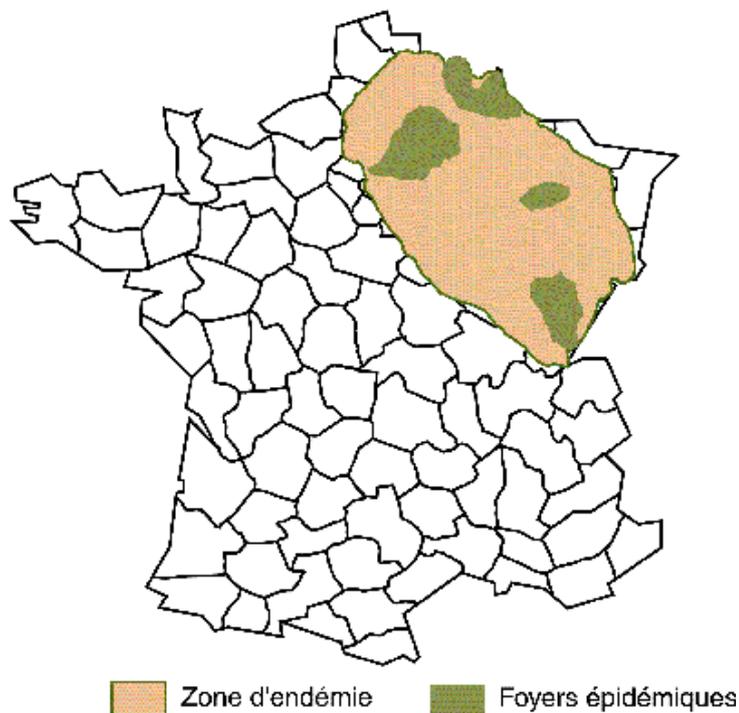


Figure 13 : Localisation des zones endémiques et des foyers épidémiques de l'hantavirose en France (INVS, 2010)

Au sein de cette zone, on identifie quatre foyers épidémiques (figure 13 et 14):

- le massif forestier des Ardennes, qui concentre le plus de cas
- la Franche-Comté
- la Lorraine (plus précisément Nancy et ses environs)
- la Picardie

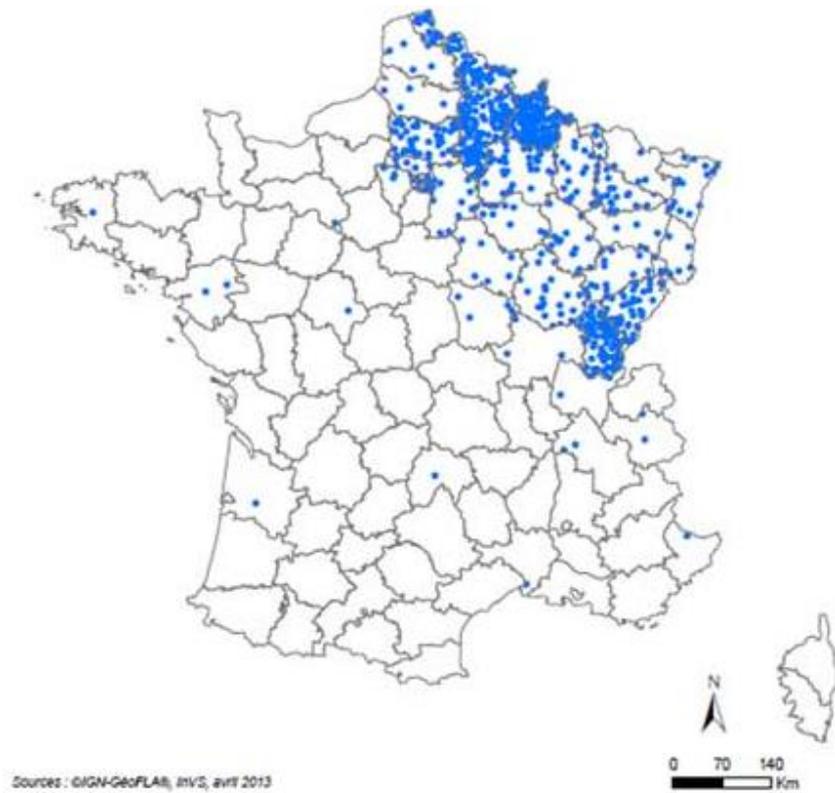


Figure 14 : Distribution spatiale des cas d'infection à hantavirus rapportés par le CNR en France métropolitaine par département entre 2005 et 2012 (INVS, 2013)

Tableau 8 : Distribution selon les départements et les mois des cas confirmés d'infection par un hantavirus en France métropolitaine entre Août 2011 et Juin 2012 (CNR, 2012)

Région	Département	Année											Total	
		2011					2012							
		8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6		
Nord Pas de Calais	59	1	2	4	1	2	1	2	0	0	0	0	13	
	62	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	
Picardie	02	2	1	2	7	2	1	2	1	0	3	2	23	
	60	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	4	
Champagne Ardenne	80	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	08	2	3	4	1	2	2	2	0	1	1	1	19	
	10	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3	
	51	0	0	1	1	2	3	2	0	0	0	2	11	
Ile de France	52	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	4	
	75	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	77	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
Lorraine	94	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	54	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	
	55	0	0	0	0	1	1	7	2	2	0	0	13	
Alsace	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	3	
	88	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3	
	67	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	3	
Bourgogne	68	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	21	0	0	1	0	0	0	1	2	0	1	2	7	
	58	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	71	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
Franche Comté	89	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	25	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1	0	5	
	39	0	0	0	0	1	2	1	2	3	3	3	15	
	70	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3	
Non précisé		90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Total			6	7	15	16	12	12	21	11	12	18	13	143

Bien que cette répartition géographique soit relativement stable sur le long terme, il faut préciser que, comme le montre la figure 15, l'importance des épidémies reste assez variable d'un foyer à l'autre selon les années, mis à part le massif des Ardennes qui regroupe chaque année plus de 35% des cas. (INVS, 2013)

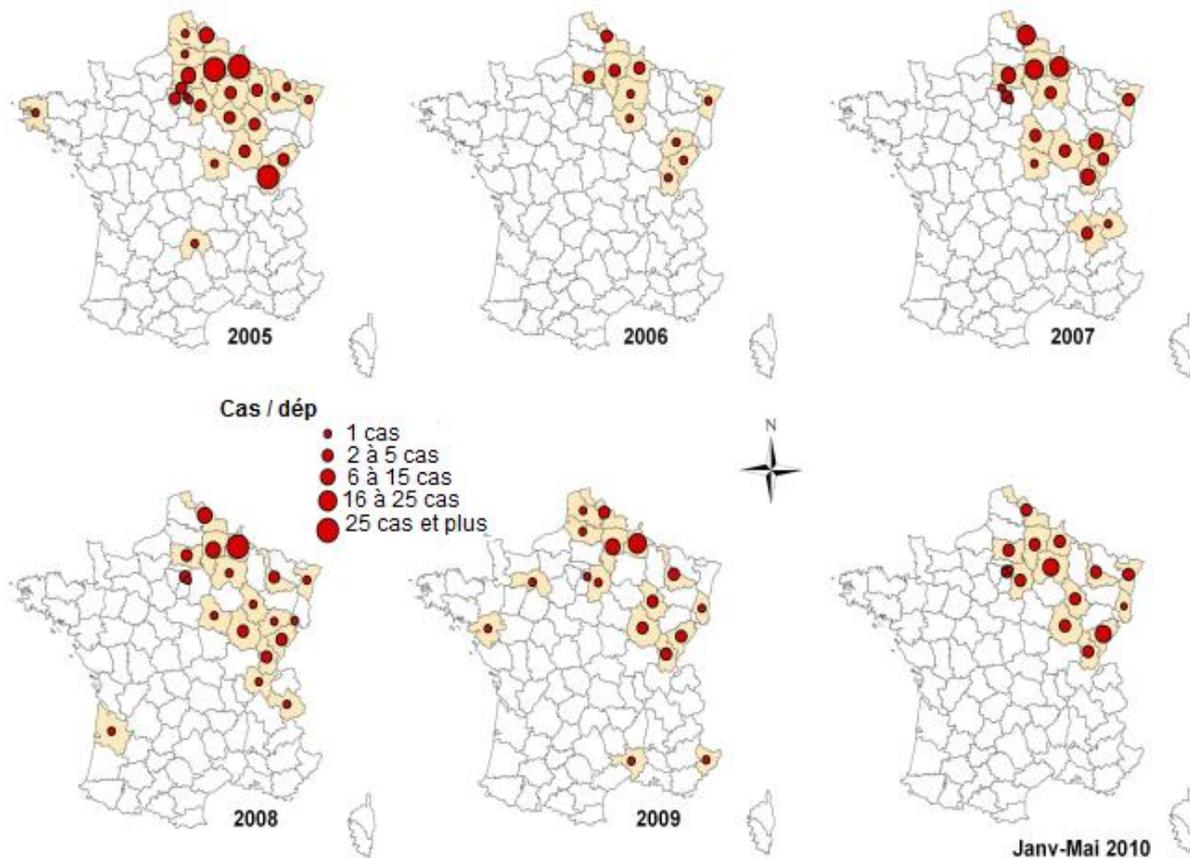


Figure 15 : Répartition des cas d'infection à hantavirus par département de résidence (INVS, 2010)

Aux vues de ces différentes données, il est nécessaire de se demander : pourquoi la France méridionale est-elle épargnée alors que le réservoir (*Myodes glaerolus*) est présent sur l'ensemble du territoire ? L'absence de cas de FHSR signifie-t-elle que le virus *Puumala* soit absent de cette zone ? Nous allons essayer de déterminer des éléments de réponse par la suite.

## B. Répartition dans le temps

Depuis la confirmation du premier cas d'hantavirose en France en 1982, plus de 2000 cas ont été recensés. Le nombre de cas rapportés dans les années 1980 est sous-estimé car la FHSR n'était pas encore diagnostiquée à sa juste importance.

Des bouffées épidémiques ont été décrites en 1985, 1990, 1991, 1993, 1996, 1999, 2003, 2005 (la plus importante), 2007, 2010 et 2012. (INVS, 2013)

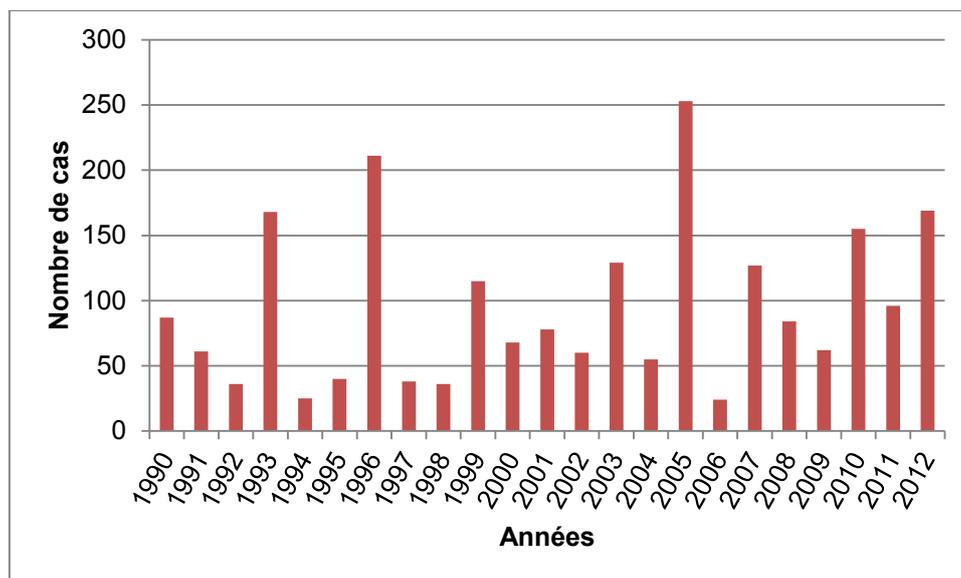


Figure 16 : Distribution annuelle des cas d'infection à hantavirus rapportés par le CNR entre 1990 et 2012 (d'après CNR, 2013)

On remarque sur la figure 16 que les épidémies se produisent de façon cyclique tous les 3 ans en moyenne. C'est un élément très utile à prendre en compte dans le dispositif de surveillance, mais cela nous amène à une autre question à laquelle nous essayerons de répondre : qu'est-ce qui est à l'origine de cette cyclicité pluri-annuelle ?

La distribution mensuelle n'est pas non plus homogène. En effet, les cas de FHSR sont observés majoritairement lors de la période printemps-été comme le montrent les figures 17 et 18.

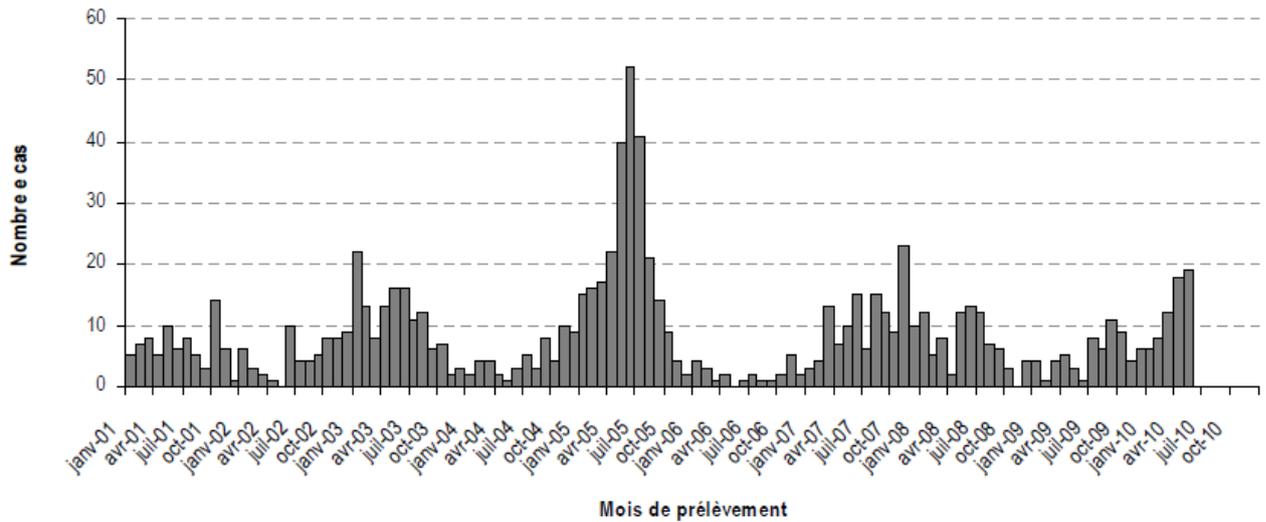


Figure 17 : Distribution mensuelle de cas d'infection à hantavirus rapportés par le CNR de Janvier 2001 à Juillet 2012 en France métropolitaine (d'après CNR, 2013)

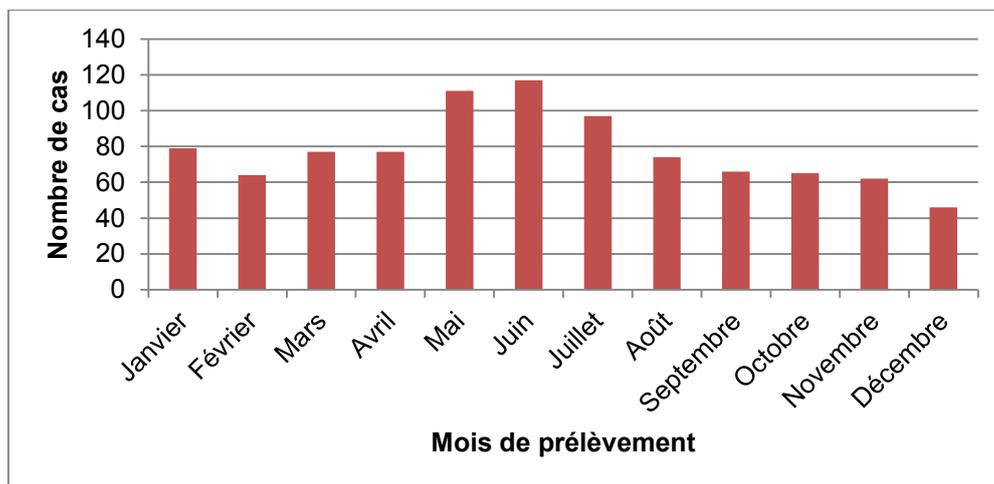


Figure 18 : Distribution des cas d'infection à hantavirus identifiés par mois de 2001 au 31 mai 2010 (d'après INVS, 2010)

Il existe donc aussi un rythme saisonnier dans l'apparition de la FHSR mais comment s'explique-t-il ?

### C. Discussion : facteurs à l'origine de l'endémie

On définit l'endémie comme la persistance d'une maladie infectieuse au sein d'une population ou d'une région, en l'occurrence dans notre cas, la persistance de l'hantavirose dans le quart Nord-Est de la France.

L'identification de facteurs conduisant à cette endémie est essentielle pour mettre en place une stratégie de prévention et de lutte efficace contre cette zoonose.

Les fluctuations de prévalence du PUUV chez le campagnol roussâtre et de l'incidence de la FHSR chez l'Homme ont généré de nombreuses hypothèses pour tenter d'expliquer cette endémie. De ces hypothèses ont été mis en avant différents facteurs qui seraient à l'origine de l'endémie et des épidémies. Elle est très complexe et multifactorielle. Les mécanismes impliquent des interactions entre l'environnement, le réservoir animal, le virus et l'Homme.

## 1. Facteurs liés à l'environnement

Plusieurs études ont suggéré que l'environnement jouerait un rôle important dans la relation entre les hantavirus et leur réservoir animal. En effet, la propagation du virus semble variée selon l'habitat des rongeurs. Une haute prévalence du PUUV chez le campagnol roussâtre est retrouvée surtout dans les grands ensembles de feuillus où le climat est continental et notamment quand il existe un haut taux d'humidité. Au contraire, les paysages alternant petites forêts fragmentées, zones d'habitation ou encore exploitations agricoles ne sont pas propices à la vie sauvage en règle générale et donc à la circulation du virus au sein des populations animales (HEYMAN *et al.*, 2012). Ceci peut expliquer la distribution géographique des foyers épidémiques, localisations où les caractéristiques idéales sont retrouvées, comme par exemple dans le massif forestier des Ardennes.

Il a aussi été montré que les fortes densités de rongeurs et les épidémies d'hantavirose sont en lien avec l'abondance de nourriture disponible dans l'environnement et notamment des graines provenant des chênes et des hêtres. Cette abondance de nourriture au cours de l'année A se retrouve quand certaines conditions climatiques sont réunies : un été chaud à A-2 et un automne chaud A-1. En effet, ces deux conditions favorisent le

développement des graines. Un hiver doux venant s'ajouter à ces évènements va encore favoriser la survie des rongeurs et entraîner une reproduction plus précoce. De ce fait, les femelles peuvent avoir une seconde portée rapidement, ce qui conduit à l'augmentation des populations de campagnols roussâtres au début de l'été et donc à une propagation plus importante du virus (HEYMAN *et al.*, 2012 ; REUSKEN *et al.*, 2013).

## 2. Facteurs liés au réservoir animal

On s'est aperçu que les conditions climatiques n'expliquaient pas à elles-seules les fluctuations de l'incidence de la FHSR. En effet, même avec des conditions assez similaires sur plusieurs années, la démographie du réservoir semble être naturellement fluctuante sur un cycle de 2 à 4 ans comme le montre la figure 19. C'est lorsque la population de campagnols roussâtres et notamment celle d'individus infectés est la plus importante que l'on observe les pics épidémiques.

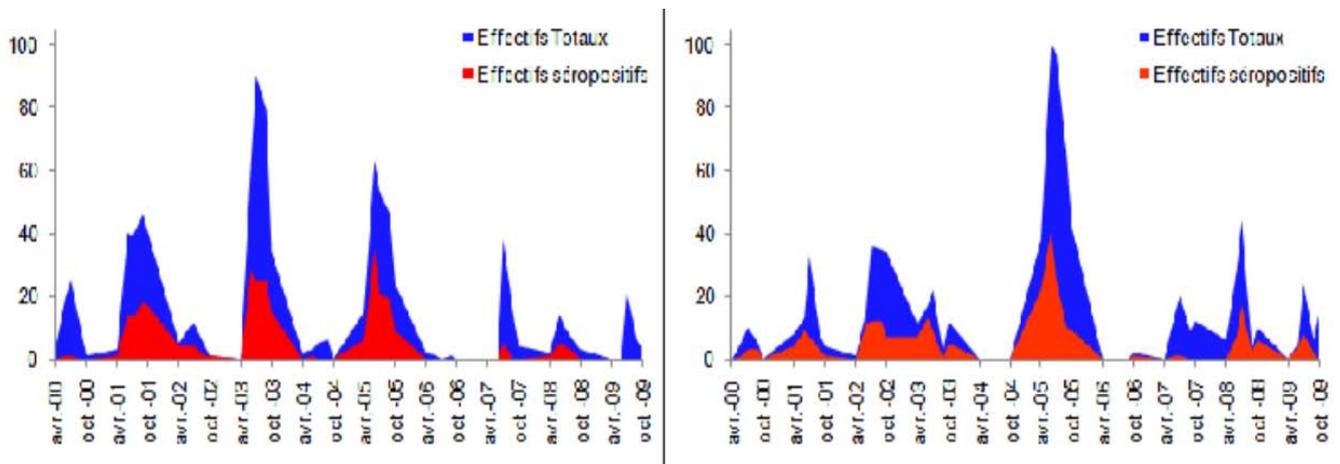


Figure 19 : Evolution de la population de campagnols roussâtres et de leur séroprévalence dans les Ardennes sur 2 sites de piégeage entre 2000 et 2009 (PENALBA, 2013)

Les variations de densité de *Myodes glareolus* sont également en lien direct avec les variations de densité de ses prédateurs. Finalement, comme le montre la figure 20, beaucoup de paramètres interviennent pour aboutir à

cette cyclicité pluriannuelle mais aucune étude n'a permis pour l'instant d'arriver à un consensus pour l'expliquer.

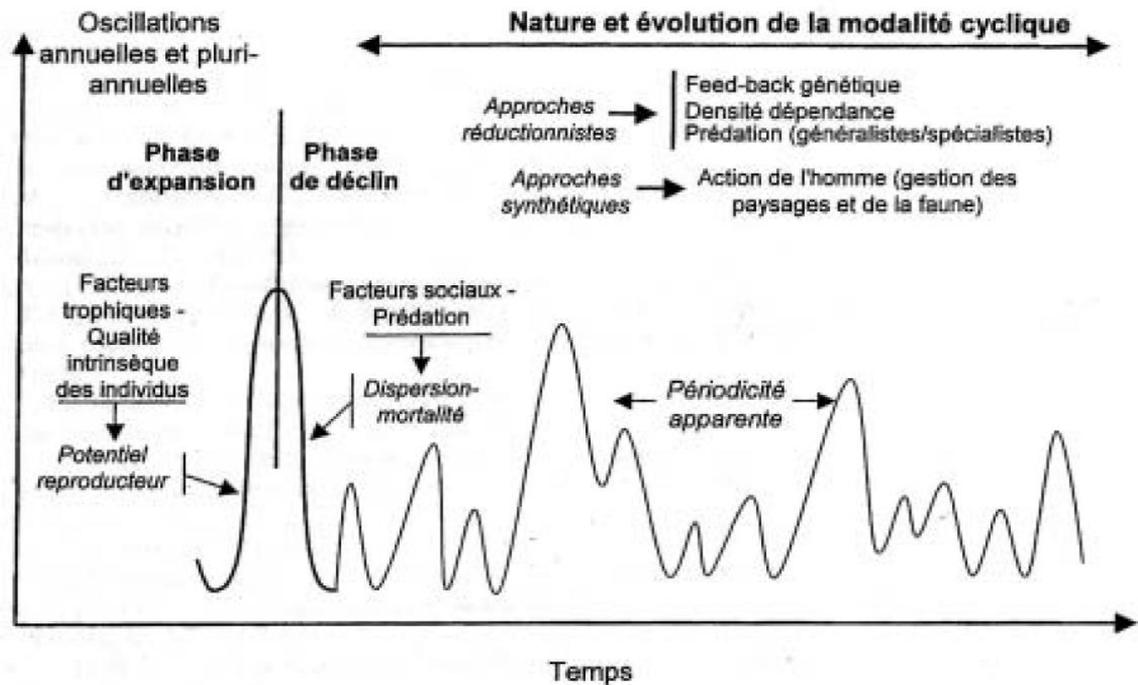


Figure 20 : Récapitulatif des principaux facteurs agissant sur la dynamique saisonnière et pluriannuelle des populations de campagnols (BUTET et SPITZ, 2001)

Le rythme saisonnier s'explique par contre beaucoup plus facilement. Effectivement, la simple connaissance du cycle de reproduction de ce rongeur et de ses habitudes de vie permet de comprendre pourquoi on observe le plus de cas de FHSR lors de la période printemps-été. En hiver, le taux de mortalité est important et la reproduction plutôt rare. Elle reprend généralement vers mars-avril et une vingtaine de jours après fécondation il y a déjà mise-bas qui sera rapidement suivie par une autre fécondation et ainsi de suite pour un total de 4 ou 5 portées jusqu'à la fin de l'été. La densité augmente et la population d'individus infectés avec, d'où une période de contamination beaucoup plus à risques pour l'Homme ce qui se traduit par un nombre de cas de FHSR accru au printemps et en été (HEYMAN *et al.*, 2012 ; PENALBA, 2013).

### 3. Facteurs liés au virus

Le devenir du virus chez l'animal et plus précisément le profil de l'excrétion jouent un rôle important dans la dynamique des cas de transmission à l'Homme. Comme nous l'avons vu précédemment, une fois infecté, le campagnol roussâtre reste porteur asymptomatique toute sa vie. Il peut donc transmettre le virus sans développer de maladie et sans aucune répercussion sur lui. Seulement, c'est lors du premier mois après l'infection d'un rongeur que son excrétion virale sera la plus importante. Les jeunes rongeurs étant infectés très rapidement après leur naissance (2<sup>ème</sup> mois), ceci signifie que ce sont les individus les plus à craindre dans la transmission du PUUV à l'Homme. En effet, 6 semaines environ après l'infection, les individus rentrent dans une phase chronique au cours de laquelle l'excrétion du virus sera beaucoup moins importante voire quelquefois inexistante et ce, jusqu'à leur mort.

Encore une fois, cela coïncide avec le cycle saisonnier des cas de FHSR. Les petits des premières portées de mars-avril deviendront le plus à risque au cours des mois de mai, juin et juillet. C'est effectivement durant cette période que les cas humains sont les plus observés.

D'autres études ont essayé de déterminer quelles étaient les raisons de l'absence de cas de FHSR dans la France méridionale alors que le campagnol roussâtre y est bien présent. Le virus pourrait y être présent car quelques rares cas ont été rapportés mais dissimulé par l'absence de personne touchée.

Il en ressort que, dans ces régions, les densités de campagnols roussâtres ne sont pas assez importantes et trop stables pour permettre une bonne propagation du virus. Ainsi, même si le virus est présent chez ces populations, les individus étant principalement en phase chronique, sa

concentration reste à un niveau basal et ne dépasse pas le seuil nécessaire à la contamination humaine (DUFOUR *et al.*, 2004).

#### 4. Facteurs liés à l'Homme

Il n'existe pas chez l'Homme de prédisposition liée au sexe ou à l'âge. En effet, si ce sont les hommes jeunes qui sont le plus souvent touchés, c'est parce que ceux-ci sont plus fortement exposés lors de leurs activités.

Deux études cas-témoins ont été réalisées dans les Ardennes en 1996 et 2005. Elles ont permis de mettre en évidence les facteurs de risque de contamination suivants (PENALBA, 2013):

- facteurs liés aux activités :
  - activités forestières : coupe de bois, débardage du bois, manipulation de bois stocké en forêt ou au domicile
  - activités agricoles : manipulation de matières végétales, terre ou vieux foin, tonte de la pelouse, nettoyage de poulaillers
  - activités du bâtiment : rénovation de maisons anciennes, bricolage, travaux de terrassement
  - activités mettant en suspension de la poussière : nettoyage de printemps dans les maisons, manipulation d'objets dans cave, grenier, garage, grange..., activité dans une maison inhabitée (notamment balayage)
- facteurs liés à l'habitat : maisons isolées, maisons à moins de 50 m d'une forêt, fréquence de nettoyage supérieure à 1 fois par semaine, rongeurs dans l'environnement
- facteurs liés à un local fermé : travailler longtemps dans le local, être exposé à la poussière
- facteurs liés au bois : rangement du bois de chauffage, aller en forêt, travailler plus de 10h en forêt
- facteurs liés à la promenade en forêt : remuer la terre

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.

Il pourrait également exister une susceptibilité génétique aux hantavirus (PENALBA, 2013). Ainsi la sévérité de l'infection, ainsi que le niveau d'expression du virus chez un patient semblent associés aux allèles :

- HLA B27 pour les formes modérées
- HLA B8 et DR3 pour les formes sévères dans lesquelles une forte production de TNF $\alpha$  a été aussi retrouvée

La figure 21 synthétise tous les éléments et mécanismes jouant un rôle dans la circulation des infections à hantavirus :

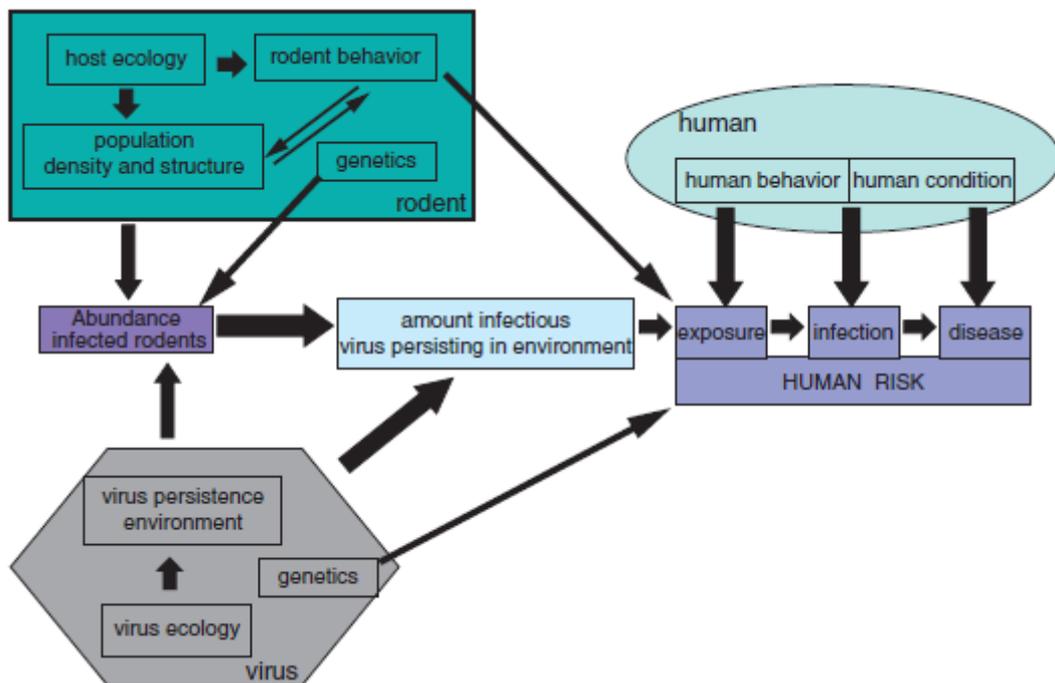


Figure 21 : Schéma des mécanismes impliqués dans la propagation des hantavirus (REUSKEN *et al.*, 2013)

## D. Prévention et prophylaxie

En Chine, par exemple, où l'on dénombre environ 100 000 cas de FHSR par an, des vaccins ont été développés pour essayer d'enrayer ce problème de santé publique. Seulement dans cette région du monde, ce sont les virus *Hantaan* et *Seoul* qui sont mis en cause. En France et dans les pays d'Europe du Nord et de l'Ouest, le virus responsable est le virus *Puumala*. Bien que quelques pistes aient été explorées en faveur d'un vaccin moléculaire contre PUUV il n'y a pas eu d'efforts semblables à l'Asie en ce qui concerne le développement de vaccin et il n'en existe d'ailleurs aucun à l'heure actuelle. Le tableau 9 montre les vaccins anti-hantavirus existants ou encore à l'étude :

Tableau 9 : Synthèse des vaccins anti-hantavirus utilisés ou à l'étude (KRUGER *et al.*, 2011)

Hantavirus	Type de vaccin	Antigène(s)	Stade de développement	Pays
HTNV	Inactivé	Virus entier	Vaccination de masse	Corée du Sud
HTNV, PUUV	Inactivé	Virus entier	Etudes cliniques	Corée de Sud
HTNV, SEOV	Inactivé	Virus entier	Vaccination de masse	Chine
HTNV	Recombiné	Gn, Gc, N	Etudes cliniques	USA
HTNV, PUUV	ADN	Gn, Gc	Etudes cliniques	USA
ANDV, HTNV, PUUV, SEOV	ADN	Gn, Gc	Etudes cliniques	USA

L'essentiel de la stratégie de lutte contre la FHSR repose donc sur des mesures préventives et des recommandations (SCHMALJOHN, 2009).

Aux vues des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de la maladie, il est recommandé :

- aux personnes qui habitent à proximité de la forêt (résidents et vacanciers) pour ce qui concerne les risques liés au lieu de résidence :
  - de lutter contre la présence de 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 .....) c'est-à-dire empêcher l'accès des rongeurs dans les habitations, dératiser régulièrement et éviter de les attirer (protéger les aliments, éliminer les déchets en emballages hermétiques, éliminer les abris utilisables par les rongeurs).
  - 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.
- 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.
- 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, de travailler le dos au vent.
  
- de respecter les règles d'hygiène suivantes :
  - se laver les mains (eau et savon), systématiquement avant les repas, les pauses, et en fin de journée de travail ;
  - laver toute plaie, savonner, puis rincer, désinfecter et recouvrir d'un pansement imperméable, avant de manipuler du bois ou de travailler la terre en bordure de forêt ;
  - nettoyer régulièrement les vêtements de travail, gants, bottes.

Les personnes effectuant des loisirs (jogging, ballades à cheval...) dans les forêts à risque connu doivent être informées du risque de FHSR et de la nécessité de consulter en cas de symptôme évocateurs (AUGOT *et al.*, 2010).

# VI

## CONCLUSION

## VI. Conclusion

Les zoonoses sont diverses et nombreuses. L'une d'elle, l'hantavirose se manifeste sous deux formes cliniques que sont le Syndrome Pulmonaire à Hantavirus sur le continent américain et la Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal en Eurasie.

En France, c'est le virus *Puumala* qui est responsable de cette maladie, lui-même transmis par un rongeur, le campagnol roussâtre. Son tableau clinique se caractérise par un brusque accès fébrile qui évolue vers une insuffisance rénale plus ou moins sévère. En générale bénigne, cette infection peut malgré tout amener à de graves complications.

Cette zoonose, présente essentiellement dans le quart Nord-Est de la France, touche surtout les personnes travaillant et habitant à proximité de la forêt, avec des pics épidémiques saisonniers et cycliques. Ce sont en priorité ces personnes qui doivent être informées des mesures de précaution à mettre en place contre cette infection.

Les différentes études menées ont permis de mieux connaître les hantavirus, aussi bien concernant l'épidémiologie, la génétique que leurs différentes caractéristiques. Certains points restent encore flous, notamment en ce qui concerne la pathogénie de la maladie, dont le traitement est surtout symptomatique.

Les hantavirus sont des agents responsables de maladies émergentes, caractérisées par de nouveaux pathogènes, de nouvelles populations/espèces affectées et de nouvelles zones géographiques contaminées. La répartition particulière dans le temps et dans l'espace de cette zoonose en France en fait un excellent modèle potentiel de compréhension des mécanismes d'émergence de zoonoses plus sévères.

La France possède les pré-requis pour la circulation d'autres hantavirus plus à risques comme le virus *Dobrava* ou le virus *Seoul*. Les futurs changements climatiques prévus peuvent faire craindre quant à l'émergence de ces derniers. La surveillance épidémiologique et les mesures de précaution restent les meilleurs moyens de lutte contre ces zoonoses.

**SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA  
FIEVRE HEMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RENAL (FHSR)**

**HÔPITAL** : ..... Tél : .....  
Service : ..... Fax **confidentialisé** : .....  
Médecin : .....

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

**Deux premières lettres du nom** : | | | | | **Prénom** : .....  
Date de naissance : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ M  F   
Adresse : ..... Code postal : | | | | |  
Ville : ..... Tél : .....

**DATE prélèvement** : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ REF prélèvement : ..... N° d'examen CNR : .....

**SIGNES CLINIQUES**

Hospitalisation oui  non

- fièvre
- céphalées
- douleurs dorsales
- lombalgies
- myalgies
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales

**DATE début symptômes** : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Date hospitalisation : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- épistaxis
- hématurie macro
- autres signes hémorragiques   
(préciser) .....
- mise sous dialyse
- troubles de l'accommodation
- dyspnée
- toux
- autres signes  (préciser) .....

**BIOLOGIE**

Hématurie micro  Elévation de la créatininémie  Elévation des ALAT/ASAT   
Protéinurie micro  Thrombopénie

**EXPOSITION dans le mois ayant précédé le début des signes :****Exercice professionnel :**

- Agricole
- Forestier
- Bâtiment
- Autre  .....

**Habitat** : ville  campagne   
maison isolée

**Voyages** :  
FRANCE  ETRANGER   
Région : ..... Pays : .....

**Activités****extraprofessionnelles :**

- Bois : - Manipulation/ rangement bois de chauffage
- Fréquentation forestière pour faire du bois
- Terre : - Jardinage, terrassement
- Ouverture/Nettoyage local inhabité (remise, garage...)
- Loisirs en forêt  pêche  chasse

Préciser la (les) communes où ont été pratiquées les activités :

Code(s) postal(aux) | | | | | Commune(s) .....

Manipulations de rongeurs morts

Morsure par rongeur

**FICHE COMPLETEE PAR :**

**NOM** : ..... **DATE** : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **SIGNATURE** : .....

Questionnaire à retourner à :

CNR des Fièvres Hémorragiques Virales  
21 avenue Tony Garnier - 69365 LYON cedex 07  
Tel: 04 37 28 24 40 Fax: 04 37 28 24 51

## VII. Bibliographie

- ALA-HOUHALA, I, KOSKINEN, M. et AHOLA, T. 2002.** Increased glomerular permeability in patients with nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Nephrol Dial Transplant.* 17, pp. 246-252.
- ALMINAITE, A. 2010.** The structure and functions of hantavirus nucleocapsid protein. *Helsinki University Biomedical Dissertations.* p. 143.
- AMARA, U., FLIERI, MA. et RITTIRSCH, D. 2010.** Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol.* 185, pp. 5628-5636.
- ANTONEN, J., LEPPANEN, I. et TENHUNEN, J. 2013.** A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis.* 45, pp. 494-496.
- ARTOIS, M., COCHEZ, C. et VAN MELE, R. 2007.** Genetic evidence of Puumala and Tula Hantaviruses in rodents in the Jura region, France - preliminary results. *Euro Surveill.* 12, pp. 312-316.
- AUGOT, D., BOUE, F. et ZELLER, H. 2010.** Fièvre avec syndrome rénal. *Informations aux professionnels de santé.* p. 8.
- AVSIC-ZUPANC, T., XIAO, SY. et STOJANOVIC, R. 1992.** Characterization of Dobrava virus : a Hantavirus from Slovenia. *Journal of Medical Virology.* 38, pp. 132-137.
- BATTISTI, AJ., CHU, YK. et CHIPMAN, PR. 2010.** Structural Studies of Hantaan Virus. *Journal of Virology.* pp. 10-18.
- BI, Z., FORMENTY, PB. et ROTH, CE. 2008.** Hantavirus infection: a review and global update. *Journal of Infection in Developing Countries.* Vol. 2, pp. 3-23.
- BOULOY, M. et ZELLER, H. 1999.** Les Hantavirus : données récentes et revue de la littérature. *3ème colloque du réseau international des Instituts Pasteur et instituts associés.* pp. 13-35.
- BOWEN, M., KARIWA, H. et ROLLIN, PE. 1995.** Genetic characterization of a human isolate of Puumala hantavirus from France. *Virus research.* Vol. 38, pp. 279-289.

- BRAUN, N., HAAP, M. et OVERKAMP, D. 2010.** Characterization and outcome following Puumala virus infection : a retrospective analysis of 75 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 25, pp. 2997-3003.
- BRUMMER-KORVENKONTI, M., VAHERI, A. et HOVI, T. 1980.** Nephropathia epidemica : detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis.* Vol. 141, pp. 131-134.
- BUTET, A. et SPITZ, F. 2001.** Campagnols cycliques : un demi-siècle de recherches. *Rev Ecol.* 56, pp. 353-372.
- CDC. 2012.** Hantavirus pulmonary syndrome in visitors to a national park. *Morbidity Mortality Weekly Report.*
- CHARBONNEL, N., DETER, J. et CHAVAL, Y. 2008.** Serological evidence of viruses naturally associated with the montane water vole (*Arvicola scherman*) in eastern France. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8, pp. 763-767.
- CHUNG, D.H., KUMARAPPERUMA, S.C. et SUN, Y. 2008.** Synthesis of 1-beta-D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole and its in vitro and in vivo efficacy against Hantavirus. *Antiviral Res.* 79, pp. 19-27.
- CLEMENT, J. et COLSON, P. 1997.** Les maladies à Hantavirus d'Europe. *24ème Symposium Nationale de Médecine Agricole.* pp. 52-65.
- CLEMENT, J. et HEYMAN, P. 1997.** Emerging infectious diseases. *The Hantavirus of Europe : from the bedside to the bench.* Vol. 3, pp. 458-466.
- CNR. 2012.** Point de surveillance épidémiologique des Hantavirus de Janvier à Juin 2012. *CNR.* p. 9.
- CORBET, G. 1984.** Les rongeurs. *Mammifères d'Europe.* s.l. : Bordas, pp. 155-165.
- COSGRIFF, TM. 1991.** Mechanisms of disease in Hantavirus infection : pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev Infect Dis.* Vol. 13, pp. 97-107.
- DESHAYES, F., FRADET, MR. et SCHMITT, M. 2002.** Surveillance de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal. p. 28.

- DETER, J., BRYJA, J. et CHAVAL, Y. 2008.** Association between the DQA MHC class II gene and Puumala virus infection in *Myodes glareolus*, the bank vole. *Infect Genet Evol.* 8, pp. 450-458.
- DUFOUR, B. et SAVEY, M. 2004.** Diversité des zoonoses : définitions et conséquences pour la surveillance et la lutte. *Epidémiologie et santé animale.* pp. 1-16.
- DUPIRE, A. 1999.** Etude de l'hantavirose en Eurasie. *Méd Vét.* Nantes : s.n., p. 159.
- DUQUET, M. 1992.** Inventaire de la faune de France. *Musée national d'histoire naturelle.* pp. 41-45.
- ELLIOTT, RM. 1996.** The Bunyaviridae. *Plenum Press.* p. 23.
- ESCUTENAIRE, S., CHALON, P. et HEYMAN, P. 2001.** Genetic characterization of Puumala Hantavirus strains from Belgium : evidence for a distinct phylogenetic lineage. *Virus Res.* 74, pp. 1-15.
- FIRTH, C., TOKARZ, R. et SIMITH, DB. 2012.** Diversity and Distribution of Hantaviruses in South America. *J Virol.* 24, pp. 13756-13766.
- FRENCH, GR., FOULKE, RS. et BRAND, OA. 1981.** Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science.* 211, pp. 1046-1048.
- GAJDUZEK, DC. 1982.** Muroid virus nephropathies and muroid viruses of the Hantaan virus group. *Scand J Inf Dis.* 36, pp. 96-108.
- GAVRILOVSKAYA, I., PERESLENI, T. et GEIMONEN, E. 2002.** Pathogenic hantaviruses selectively inhibit beta3 integrin directed endothelial cell migration. *Arch Virol.* 147, pp. 1913-1931.
- GAVRILOVSKAYA, IN., GORBUNOVA, E. et KOSTER, F. 2012.** Elevated VEGF levels in pulmonary edema fluid and PBMCs from patients with acute hantavirus pulmonary syndrome. *Adv Virol.* 674360.
- GAVRILOVSKAYA, IN., GORBUNOVA, EE. et MACKOW, ER. 2010.** Pathogenic hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cells. *J Virol.* 84, pp. 4832-4839.

**GAVRILOVSKAYA, IN., GORBUNOVA, EE. et MACKOW, NA. 2008.** *J Virol.* *Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability.* 84, pp. 4832-4839.

**GIZZI, M., DELAERE, B. et WEYNAND, B. 2013.** Another case of “European hantavirus pulmonary syndrome” with severe lung, prior to kidney, involvement, and diagnosed by viral inclusions in lung macrophages. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 32, pp. 1341-1345.

**HADDAD, N., TOMA, B. et ARTOIS, M. 2012.** Zoonoses infectieuses. *Polycopié des Unités de mLes Ecoles vétérinaires françaises.* p. 201.

**HALL, PR., HJELLE, B. et BROWN, DC. 2008.** Multivalent presentation of antihantavirus peptides on nanoparticles enhances infection blockade. *Antimicrob Agents Chemoth.* 52, pp. 2079–2088.

**HAMMERBECK, CD. et HOOPER, JW. 2011.** T cells are not required for pathogenesis in the Syrian hamster model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Virol.* 85, pp. 9929–9944.

**HARDESTAM, J., KARLSSON, M. et FALK, KI. 2008.** Emerging Infectious Diseases. *Puumala Hantavirus excretion kinetics in bank voles (Myodes glaelus).* Vol. 14, 8, pp. 1209-1216.

**HAUTALA, N., KAUMA, H. et RAJANIEMI, SM. 2012.** Signs of general inflammation and kidney function are associated with the ocular features of acute Puumala hantavirus infection. *Scand J Infect Dis.* 44, pp. 956-962.

**HAUTALA, T., MAHONEN, SM. et SIRONEN, T. 2010.** Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Ann Med.* 42, pp. 344-351.

**HEYMAN, P., PLYUSNIN, A. et BERNY, P. 2004.** Seoul hantavirus in Europe : first demonstration of the virus genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23, pp. 711-717.

**HEYMAN, P., THOMAS, B. et MARIE, JL. 2012.** In search for factors that drive hantavirus epidemics. *Frontiers in physiology.* Vol. 3, pp. 2-23.

- HUISKONEN, J.T., HEPOJOKI, J. et LAURINMAKI, P. 2010.** Electron cryotomography of Tula hantavirus suggests a unique assembly paradigm for enveloped virus. *Journal of Virology*. 84, pp. 4889-4897.
- HUSSEIN, IT., HASEEB, A. et HAQUE, A. 2011.** Recent advances in hantavirus molecular biology and disease. *Adv Appl Microbiol*. 74, pp. 35-75.
- INVS. 2013.** Dispositif de surveillance des Hantavirus. *INVS*. p. 13.
- . **2010.** Les infections à hantavirus en France. *INVS*. p. 13.
- JAASKELAINEN, KM., KAUKINEN, P. et MINSKAYA, ES. 2007.** Tula and Puumala hantavirus NSs ORFs are functional and the products inhibit activation of the interferon-beta promoter. *J Med Virol*. 79, pp. 1527–1536.
- JOHNSON, KM. 2004.** The discovery of Hantaan virus: comparative biology and serendipity in a world at war. *Journal of Infectious Disease*. 190, pp. 1708-1710.
- JONSSON, C., FIGUEIREDO, L. et VAPALAHTI, O. 2010.** A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology and disease. *Clin Microbiol Reviews*. pp. 412-441.
- JONSSON, CB. et SCHMALJOHN, CS. 2001.** Replication of Hantaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 256, pp. 15-32.
- KANERVA, M., MUSTONEN, J. et VAHERI, A. 1998.** Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections. *Rev Med Virol*. 8, pp. 67-86.
- KAUKINEN, P., VAHERI, A. et PLYUSNIN, A. 2005.** Hantavirus nucleocapsid protein : a multifunctional molecule with both housekeeping and ambassadorial duties. *Arch Virol*. Vol. 150, pp. 1693-1713.
- KOSKELA, I. 2013.** IX International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses. Beijing, China : s.n., pp. 4-7.
- KRAUTKRAMER, E., ZEIER, M. et PLYUSNIN, A. 2013.** Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int*. 83, pp. 23-27.
- KRUGER, D., SCHONRICH, G. et KLEMPA, B. 2011.** Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Human Vaccines*. 7, pp. 685-693.

**KUKKONEN, SK., VAHERI, A. et PLYUSNIN, A. 2004.** Tula hantavirus L protein is a 250 kDa perinuclear membrane-associated protein. *J Gen Virol.* 85, pp. 1181-1189.

**KYRIAKIDIS, I. et PAPA, A. 2013.** Serum TNF- $\alpha$ , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Virus research.* Vol. 175, pp. 91-94.

**LAHDEVIRTA, J. 1971.** Nephropathia epidemica in Finland. A clinical, histological and epidemiological study. *Ann Clin Res.* 3, pp. 1-153.

**LAINEN, O., JOUTSI-KORHONEN, L. et MAKELA, S. 2012.** Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thromb Res.* 129, pp. 611-615.

**LAINEN, O., MAKELA, S. et MUSTONEN, J. 2010.** Enhanced thrombin formation and fibrinolysis during acute Puumala hantavirus infection. *Thromb Res.* 126, pp. 154-158.

**LE GUENNO, B. 1997.** Les Hantavirus. *Med Mal Infect.* Vol. 27, pp. 703-710.

**LEE, HW. et BAEK, LJ. 1982.** Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean Hemorrhagic Fever, from wild urban rats. *J Infect Dis.* Vol. 146, 5, pp. 638-644.

**LEE, HW., VAHERI, A. et SCHMALJOHN, CS. 2014.** Discovery of hantaviruses and of the Hantavirus genus : Personal and historical perspectives of the Presidents of the International Society of Hantaviruses. *Virus Research.* 187, pp. 2-5.

**MACKOW, ER. et GAVRILOVSKAYA, LN. 2009.** Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Hemost.* 102, pp. 1030-1041.

**MAKELA, S., JAATINEN, P. et MIETTINEN, M. 2010.** Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29, pp. 705-713.

**MAKELA, S., KOKKONEN, L. et ALA-HOUAHALA, I. 2009.** More than half of the patients with acute Puumala hantavirus infection have abnormal cardiac findings. *Scand J Infect Dis.* 41, pp. 57-62.

**MAKELA, S., MUSTONEN, J. et ALA-HOUHALA, I. 2004.** Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. *Am J Kidney Dis*. Vol. 43, pp. 809-816.

**MARTINEZ, VP., BELLOMO, C. et SAN JUAN, J. 2005.** Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerging Infectious*. 11, pp. 1848-1853.

**MAURER, M., BADER, M. et BAS, M. 2011.** New topics in bradykinin research. *Allergy*. 66, pp. 1397-1406.

**MC CORMICK, JB., SASSO, DR. et PALMER, EL. 1982.** Morphological identification of the agent of Korean haemorrhagic fever (Hantaan virus) as a member of the Bunyaviridae. *Lancet*. 1.

**MIR, MA. et PANGANIBAN, AT. 2006.** RNA. *The bunyavirus nucleocapsid protein is an RNA chaperone : possible roles in viral RNA panhandle formation and genome replication*. 12, pp. 272-282.

**MIR, MA., DURAN, WA. et HJELLE, BL. 2008.** Storage of cellular 5' mRNA caps in P bodies for viral cap snatching. *Proc Nat Acad Sci*. 105, pp. 19294–19299.

**MOU, DL., WANG, YP. et HUANG, CX. 2006.** Cellular entry of Hantaan virus A9 strain: Specific interactions with beta3 integrins and a novel 70kDa protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 339, pp. 611-617.

**MUSTONEN, J., MAKELA, S. et OUTINEN, T. 2013.** The pathogenesis of nephropathia epidemica: New knowledge and unanswered questions. *Antiviral research*. 100, pp. 589-604.

**MYHRMAN, G. 1951.** Nephropathia epidemica a new infectious disease in northern Scandinavia. *Acta Medica Scandinavica*. 140, pp. 52-56.

**NICHOL, ST., SPIROPOULOU, CF. et MORZUNOV, S. 1993.** Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 262, pp. 914-917.

**NOVOA, RR., CALDERITA, G. et ARRANZ, R. 2005.** Virus factories : associations of cell organelles for viral replication and morphogenesis. *Bio Cell*. 97, pp. 147-172.

**OUTINEN, TK., KUPARINEN, T. et JYLHAVA, J. 2012.** Plasma cell-free DNA levels are elevated in acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 7.

**PAAKALA, A. et MUSTONEN, J. 2007.** Radiological findings and their clinical correlations in nephropathia epidemica. *Acta Radiol*. 48, pp. 345-350.

**PAAKKALA, A., MUSTONEN, J. et VIANDER, M. 2000.** Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Clin Nephrol*. 53, pp. 424-431.

**PANDARD, AC. 2002.** Infections dues aux hantavirus : cas particulier de la France. . *Thèse d'exercice, ENVVT*. p. 100.

**PENALBA, C. 2013.** Approche écosystémique d'une zoonose : la fièvre hémorragique à syndrome rénal due au virus Puumala. *Académie Vétérinaire de France*. pp. 40-55.

**PLYUSNIN, A. 2002.** Genetics of hantaviruses : implications to taxonomy. *Arch Virol*. 147, pp. 665-682.

**PLYUSNIN, A., BEATY, BJ. et ELLIOTT, RM. 2012.** Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. *Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. San Diego : s.n., pp. 725-741.

**PLYUSNIN, A., VAPALAHTI, O. et VASILENKO, V. 1997.** Dobrava hantavirus in Estonia : does the virus exist throughout Europe ? *Lancet*. 349.

**PULJIZ, I., KUZMAN, I. et MARKOTIC, A. 2005.** Electrocardiographic changes in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand J infect Dis*. 37, pp. 594-598.

**RASCHE, FM., UHEL, B. et KRUGER, DH. 2004.** Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis*. 10, pp. 1420-1425.

**RASMUSON, J., POURAZAR, J. et LINDERHOLM, M. 2011.** Presence of activated airway T lymphocytes in human puumala hantavirus disease. *Chest*. 140, pp. 715-722.

**RAVKOV, EV., NICHOL, ST. et COMPANS, RW. 1997.** Polarized entry and release in epithelial cells of Black Creek Canal virus. *J Virol*. 71, pp. 1147-1154.

- REUSKEN, C. et HEYMAN, P. 2013.** Factors driving hantavirus emergence in Europe. *Current Opinion in Virology*. Vol. 3, pp. 92-99.
- ROLLIN, PE., BOWEN, MD. et KARIWA, H. 1995.** Short report : isolation and partial characterization of a Puumala virus from a human case of nephropathia epidemica in France. *Am J Trop Med Hyg*. Vol. 52, pp. 577-578.
- SAGGIORO, FP., ROSSI, MA. et DUARTE, MI. 2007.** Hantavirus infection induces a typical myocarditis that may be responsible for myocardial depression and shock in hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis*. 195, pp. 1541-1549.
- SAUVAGE, F. 2005.** Intérêt des modèles déterministes et stochastiques en épidémiologie des maladies infectieuses : exemple du PUUV. *Epidémiol. et santé anim*. Vol. 47, pp. 63-82.
- SAUVAGE, F., PENALBA, C. et VUILLAUME, P. 2002.** Puumala hantavirus infection in humans and in the reservoir host. *Emerging Infect Dis*. 8, pp. 1509-1511.
- SCHMALJOHN, CS. et DALRYMPLE, JM. 1983.** Analysis of Hantaan virus RNA : evidence for a new genus of bunyaviridae. *Virology*. 131, pp. 482-491.
- SCHMALJOHN, CS. et NICHOL, ST. 2007.** *Fields Virology*. s.l. : Knipe DM & Howley PM, pp. 1741-1790.
- SCHMALJOHN, CS. 2009.** Vaccines for hantaviruses. *Vaccine*. Vol. 27, pp. 61-64.
- SCHNEIDER, F., VIDAL, L. et AUVRAY, C. 2009.** The first French hemorrhagic fever with renal syndrome in pregnant woman. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Vol. 38, 5, pp. 440-442.
- SEVERSON, W., PARTIN, L. et SCHMALJOHN, C.S. 1999.** Characterization of the Hantaan nucleocapsid protein-ribonucleic acid interaction. *J Biol Chem*. 274, pp. 33732-33739.
- SPIROPOULOU, C. 2011.** Molecular biology of hantavirus infection. *Bunyaviridae : Molecular and Cellular Biology*. pp. 41-60.

**STRADY, C. et PENALBA, C. 2007.** Leptospirose et FHSR en Champagne-Ardennes entre 1995 et 2005 : comparaison des tableaux cliniques, biologiques et épidémiologiques. *J Nat Inf.* Dijon : s.n., pp. 28-33.

**TEMONEN, M., MUSTONEN, J. et HELIN, H. 1996.** Cytokines, adhesion molecules, and cellular infiltration in nephropathia epidemica kidneys : an immunohistochemical study. *Clin Immunol Immunopathol.* 78, pp. 47-55.

**TERAJIMA, M., VAPALAHATI, O. et VAHERI, A. 2004.** Immune responses to Puumala virus infection and the pathogenesis of nephropathia epidemica. *Microbes and infections.* Vol. 6, pp. 238-245.

**THUNBERG, T. 2013.** Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection. *University Medical Dissertations.* 1577, p. 74.

**VAHERI, A., HENTTONEN, H. et VOUTILAINEN, L. 2013a.** Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 23, pp. 35-49.

**VAHERI, A., STRANDIN, T. et HEPOJOKI, J. 2013b.** Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature Reviews Microbiology.* Vol. 11, pp. 539-550.

**VAHERI, A., VAPALAHTI, O. et PLYUSNIN, A. 2008.** Rev Med Virol. *How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores.* 18, pp. 277-288.

**VALTONEN, M., KAUPPILA, M. et KOTILAINEN, P. 1995.** Four fatal cases of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis.* 27, pp. 515-517.

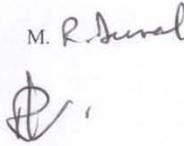
**VIRTANEN, JP., JAASKELAINEN, KM. et DJUPSJOBACKA, J. 2010.** Tula hantavirus NSs protein accumulates in the perinuclear area in infected and transfected cells. *Arch Virol.* 155, pp. 117-121.

**WALPORT, MJ. 2001.** Complement. *N Engl J Med.* 344, pp. 1058-1066.

**XU, X., SEVERSON, W. et VILLEGAS, N. 2002.** The RNA binding domain of the Hantaan virus N protein maps to a central, conserved region. *J Virol.* 76, pp. 3301-3308.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 Octobre 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : M. PICH Jonathan</p> <p><u>Sujet</u> : Etude d'une zoonose endémique du nord-est de la France : l'hantavirose.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. DUVAL Raphaël, Professeur des Universités      Directeur : Mme BANAS Sandrine, Maître de Conférences      Juges : M. DANG VU Bao, Médecin généraliste      M. YOU Keo, Pharmacien d'officine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 03/10/2014</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. R. Duval      Mme S. Banas</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 03.10.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">p-o Francine PAULUS</p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 10 OCT. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p>  <p align="center">Martal DEIGNON Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6705</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**ETUDE D'UNE ZONOSE ENDEMIQUE DU NORD-EST  
DE LA FRANCE : L'HANTAVIROSE**

**Thèse soutenue le 22 Octobre 2014**

**Par Jonathan PICH**

**RESUME :**

L'hantavirose est une zoonose qui se transmet à l'homme par l'inhalation de matières virulentes excrétées par des rongeurs infectés. Les hantavirus sont présents partout dans le monde et causent, en fonction du virus, soit un syndrome cardio-pulmonaire, soit une fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHRS). En France et plus particulièrement dans le nord-est où l'on recense l'essentiel des personnes infectées, c'est le virus *Puumala*, hébergé par le campagnol roussâtre, qui est responsable des cas d'hantavirose. Les manifestations cliniques se traduisent typiquement par une fièvre hémorragique avec syndrome rénal qui se développe en cinq phases : fébrile, hypotensive, oligurique, polyurique et de convalescence. En général bénigne, cette infection peut causer de graves complications et même des séquelles à long terme. Même si l'anamnèse est importante pour orienter le diagnostic, du fait de ses symptômes peu spécifiques, ce sont les analyses sanguines qui permettent de confirmer ou non un cas d'hantavirose. Le traitement est essentiellement symptomatique puisqu'aucun traitement spécifique n'existe actuellement, bien que certains soient à l'étude. Des vaccins existent dans certains pays mais uniquement pour d'autres hantavirus que le virus *Puumala*.

La pathogénie de cette zoonose reste encore floue même si l'implication de la réponse immunitaire de l'hôte a clairement été établie.

La zone d'endémie en France s'étend sur tout le quart nord-est avec quatre foyers épidémiques. Les cas d'hantavirose sont rapportés avec un rythme saisonnier (surtout de mai à juillet) et les épidémies se produisent de façon cyclique tous les 3 ans environ. Différents facteurs permettent d'expliquer l'endémie et ce rythme particulier. Ils sont liés à l'environnement, au réservoir animal, au virus et à l'Homme. Les meilleures armes pour lutter contre cette zoonose restent les mesures de précaution, la prévention et la surveillance épidémiologique.

**MOTS CLES :** HANTAVIRUS, ZONOSE, SYNDROME RENAL, FIEVRE HEMORRAGIQUE, PUUMALA, CAMPAGNOL

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
Mme Sandrine BANAS	Laboratoire de Microbiologie environnementale (UMR 7562 LCPME)	<b>Expérimentale</b> <b>Bibliographique x</b> <b>Thème</b>

**Thèmes** 1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 – Biologie

**2 – Hygiène/Environnement**  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle