

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Importance en Santé Publique

Les hantavirus, sont des virus à ARN appartenant à l'Ordre des *Bunyvirales*, Famille des *Hantaviridae*, Genre *Orthohantavirus*. Il existe de nombreux types d'hantavirus qui diffèrent de par leur répartition géographique, leur virulence et la clinique qu'il provoque, En Amérique, les hantavirus (*Sin Nombre orthohantavirus* en majorité) sont les agents causals de la fièvre hémorragique avec Syndrome Pulmonaire à hantavirus (SPH). En Europe et en Asie, les hantavirus (*Puumala orthohantavirus*, *Dobrava-Belgrade orthohantavirus*, *Hantaan orthohantavirus*, *Seoul orthohantavirus*, ...) causent la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR), ils ne se transmettent pas entre hommes, et sont, en général, moins virulents qu'en Amérique. Les hôtes naturels du virus sont des rongeurs qui présentent une infection inapparente mais excrètent le virus dans leur urine, leurs fèces ou leur salive. L'homme se contamine par voie respiratoire en inhalant le virus présent dans les excréta des rongeurs. Chez l'homme, l'infection par hantavirus est le plus souvent bénigne mais peut néanmoins, dans certains cas, entraîner une insuffisance rénale et des tendances hémorragiques suffisamment sérieuses pour conduire à l'hospitalisation ou même au décès des personnes atteintes, d'où l'importance de la notification de tout cas confirmé.

Synonymes : néphropathie épidémique, hantavirose, fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

1. Déclarer :

Tout cas confirmé de fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) due à Hantavirus sera déclaré à la cellule de surveillance des maladies infectieuses de l'AViQ.

Il existe actuellement quatre voies de déclaration possibles :

- Par téléphone: 071/33 77 77
- Par voie électronique, en cliquant directement [ici](#)
- Par email à l'adresse suivante : surveillance.sante@aviq.be

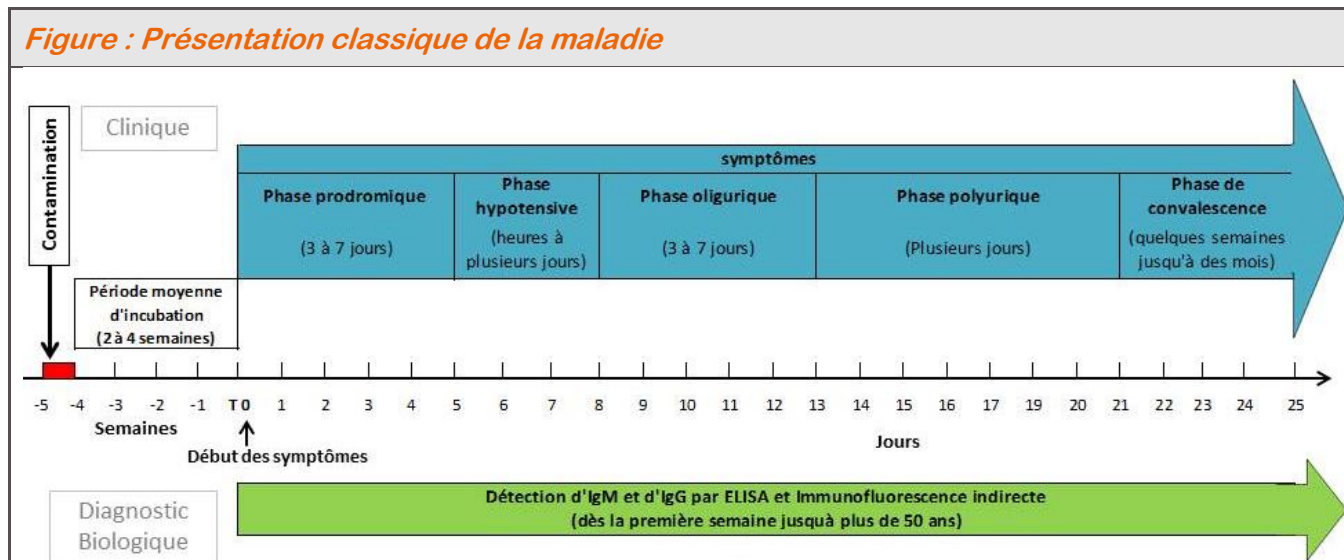
2. Evaluer avec l'inspecteur les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage

Mesures de contrôle prises par la cellule de surveillance des maladies infectieuses

- **Réalisation d'une enquête épidémiologique :**
 - Investigation afin d'identifier la source/zone de contamination ;
 - Recherche d'autres cas liés à cette source/zone ;
- **Information et sensibilisation selon la source/zone suspectée pour les :**
 - Propriétaires de l'habitation, des dépendances en zone à risque ;
 - Professionnels forestiers : information de la médecine du travail ;
 - Professionnels d'exploitation agricole ;
 - Médecins de la zone éventuellement identifiée.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Figure : Présentation classique de la maladie



Agent pathogène

Germe	Groupe de virus à ARN appartenant à l'Ordre des <i>Bunyavirales</i> , Famille des <i>Hantaviridae</i> , Genre <i>Orthohantavirus</i> . Virus pathogéniques circulant en Europe : <i>Puumala orthohantavirus</i> (PUUV), <i>Dobrava-Belgrade orthohantavirus</i> (DOBV), <i>Seoul orthohantavirus</i> (SEOV). La pathogénicité de <i>Tula orthohantavirus</i> (TULV) est moins claire.
Réservoir	Principalement les rongeurs.
Résistance Physico-chimique	Survie dans l'environnement pendant 12 à 15 jours ; Sensibilité à la dessiccation.

Clinique

Transmission	- Presque exclusivement par voie aérienne : inhalation d'aérosols infectieux (ex. poussières contaminées) provenant des excréments de rongeurs (excréments, urine, salive). - Aussi possible par morsure des rongeurs (via leur salive pouvant contenir le virus), par contact direct des matières infectieuses avec des lésions cutanées et des muqueuses ou par la consommation d'aliment contaminé.
Incubation	Généralement de 2 à 4 semaines (maximum 8 semaines).
Période de contagiosité	Pas de transmission interhumaine en Europe.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

<p>Symptômes</p>	<p>La FHSR peut se manifester sous la forme d'une maladie bénigne, modérée ou grave, selon l'agent causal.</p> <p>Dans les formes bénignes et modérées, l'infection est souvent asymptomatique.</p> <p>La fièvre hémorragique avec syndrome rénal s'accompagne de thrombopénie et l'évolution clinique peut être divisée en cinq phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La phase prodromique (de 3 à 7 jours), qui commence brusquement par une forte fièvre suivie par des céphalées, frissons et symptômes gastro-intestinaux. La somnolence est fréquente et apparaissent souvent des rougeurs diffuses du visage, des pétéchies, une hémorragie conjonctivale et une vision floue ; - La phase hypotensive (de quelques heures à plusieurs jours), caractérisée par une chute de tension artérielle soudaine qui peut évoluer vers l'état de choc avec tendance hémorragique. <p>Ceux qui survivent à cette phase vont développer différentes formes d'insuffisance rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La phase oligurique (de 3 à 7 jours), durant laquelle le débit urinaire chute de façon marquée, avec des hémorragies au niveau des muqueuses ; peut se compliquer d'une hypertension artérielle et d'un œdème pulmonaire ; - La phase polyurique suivante signale généralement le début de la guérison ; - La phase de convalescence peut durer de quelques semaines à plusieurs mois. <p>Le virus Puumala (PUUV) est associé à une forme atténuée de FHSR, appelée Néphropathie Epidémique (NE) qui a une évolution clinique moins sévère et est rarement hémorragique.</p>
<p>Complications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etat de choc avec hémorragie ; - Insuffisance rénale aiguë avec un déséquilibre électrolytique grave ; - Rarement (1% cas) manifestations neurologiques graves de type encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, ou encéphalomyélite disséminée aiguë ; - Létalité en cas de néphropathie épidémique : <1% ; - Létalité en cas de FHSR : 5-15% des cas.
<p>Diagnostic</p>	
<p>Diagnostic biologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Repose sur l'immunofluorescence indirecte et la sérologie, qui mettent en évidence la présence d'anticorps spécifiques (IgM et IgG) ; - Isolement viral à partir du sang de patients ou de rongeurs possible mais non réalisé en pratique courante ; - Détection de l'ARN viral, par biologie moléculaire (PCR) également utilisée.
<p>Définition de cas d'hantavirose (FHSR) de l'ENIVD (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases) ^{1, 2}</p>	
<p>Cas suspect</p>	<p>Une maladie aiguë caractérisée par un début soudain de fièvre (durée de 3 à 8 jours) et certains des symptômes suivants : injection conjonctivale, prostration, maux de dos, maux de tête, myopie aiguë, myalgie, étourdissements, douleur abdominale, anorexie, vomissements</p> <p>ET</p> <p>au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestations hémorragiques (ex : éruption pétéchiale, saignement conjonctival ou nasal, saignement excessif aux points de lésion) après quelques jours d'apparition de la maladie. - Insuffisance rénale - Hypotension

¹Une définition de cas détaillée pour l'hantavirose pulmonaire (SPH) est aussi disponible auprès de l'ENIVD (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases) : http://www.enivd.de/FS/fs_encdiseases.htm

²Il n'existe pas de définition de cas ECDC spécifique pour l'hantavirus, seulement une définition générale pour la fièvre hémorragique virale. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=50>

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

	<ul style="list-style-type: none"> - choc - la mort pendant la phase hypotensive et anurique - au moins deux des résultats de laboratoire suivants : protéinurie, leucocytose, thrombocytopenie, taux élevé d'azote uréique dans le sang. - avoir été en contact direct avec des rongeurs éventuellement infectés au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie, - avoir été en contact direct ou indirect avec les excréta de rongeurs éventuellement infectés (par exemple dans les aliments ou sur des surfaces telles que les sols ou les lits) au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie, - avoir visité une zone où vivent des rongeurs potentiellement infectés au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie
Cas probable	<p>Un cas suspect présentant au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avoir été à un endroit où il y avait, à ce moment-là, des cas probables ou confirmés de FHRS au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie, - la détection d'anticorps contre le hantavirus dans le sang ou d'autres fluides corporels (par immunofluorescence, ELISA, HI, immunoblot ou test de neutralisation) - RT-PCR positive à partir du sérum ou des tissus
Cas confirmé	<p>Un cas suspect présentant un des critères de laboratoire suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la détection d'anticorps IgM spécifiques ou d'anticorps IgG à faible avidité - détection d'une augmentation de ≥ 4 fois le titre d'anticorps spécifiques - détection de l'acide nucléique du hantavirus dans une RT-PCR séquencée à partir de sang ou de tissus
Epidémiologie	
Groupe d'âge	Principalement les adultes.
<u>Incidence</u>	<ul style="list-style-type: none"> - En Europe, en 2015, 26 pays ont rapporté 2889 cas confirmés d'infections à hantavirus. Entre 2011 et 2015, le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés en Europe a varié entre 0,4 (2013) et 1,1 (2014) par 100.000 habitants. - En Belgique, entre 2012 et 2016, le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés a varié entre 0,1 (2013) et 0,75 (2012) par 100.000 habitants. - L'année 2017 était une année épidémique en Belgique (et en France) avec un niveau de détection de cas humains d'infection récente par un hantavirus (essentiellement le virus Puumala) bien au-delà de la moyenne annuelle de cas détectés sur la période 2012-2016. Le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés était (1,4 par 100.000 habitants (161 cas)). - Des différences entre les régions et au sein des régions sont observées. Ainsi, en Belgique, ce sont les régions du sud (Ardennes) et plus particulièrement les régions frontalières avec la France qui sont les plus touchées.
<u>Immunité</u>	Après un épisode de FHRS, les anticorps persistent longtemps et assurent ainsi une immunité acquise à vie.
<u>Saisonnalité</u>	Recrudescence saisonnière des cas : printemps et été.
<u>Géographie</u> <u>Sex-ratio</u>	<p>La distribution géographique des hantavirus est fortement liée à la distribution de ses hôtes rongeurs. Le campagnol roussâtre, hôte de la souche Puumala, se trouve partout en Europe sauf dans les régions côtières de la Méditerranée, de la péninsule ibérique et de la Grèce.</p> <p>Sex-ratio : en général plus d'hommes que de femmes présentent des FHRS ou des NE. En effet, les métiers forestiers ou associés à l'agriculture sont plus souvent réalisés par des hommes.</p>

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

<i>Populations à risque</i>	
<u>Groupes à risques de développer la maladie</u>	<p>Les personnes sans preuve sérologique d'une infection passée semblent être uniformément sensibles aux hantavirus.</p> <p>Les groupes à risque sont principalement ceux ayant des activités potentiellement exposantes aux hantavirus telles que le travail au contact du bois, les activités agricoles et les activités du bâtiment. Exemples d'activités exposantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - coupe, débardage ou manipulation du bois en forêt ou à domicile ; - activités agricoles, manipulation de matières végétales, de vieux foin et tonte de pelouse ; - activités du bâtiment, rénovation de maisons anciennes, bricolage, travaux de terrassement ; - activités mettant en suspension de la poussière : nettoyage (surtout en balayant), activités ou manipulations d'objets dans une cave, un poulailler, un grenier, un garage, une grange, une remise à outils ou dans une pièce inhabitée.
<u>Groupes à risque de développer des formes graves</u>	N/A.
<u>Grossesse allaitement</u>	N/A.
<i>Prise en charge du patient</i>	
<u>Traitement</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Il n'existe pas de traitement spécifique pour la FHSR. - Le traitement précoce des patients avec de la ribavirine IV (antiviral) pourrait réduire la gravité des symptômes. - La prise en charge précoce avec un traitement essentiellement de soutien des patients sont cruciaux pour la survie des cas graves.
<u>Mesures d'Hygiène</u>	N/A.
<u>Isolement</u>	Etant donné que la transmission interhumaine n'existe pas, l'éviction et/ou l'isolement des patients infectés par hantavirus ne sont pas pertinents.
<i>Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)</i>	
<u>Prophylaxie</u>	Il n'y a pas de traitement prophylactique.
<u>Mesures d'Hygiène</u>	N/A.
<u>Isolement</u>	N/A.
<u>Collectivité à risque</u>	N/A.
<i>Prévention pré-exposition</i>	
<u>Mesures préventives générales</u>	<p>La prévention repose principalement sur la sensibilisation de la population face à cette infection et sur la mise en œuvre de mesures de prévention individuelles.</p> <p>Personnes qui habitent en forêt ou à proximité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lutter contre la présence de rongeurs à l'intérieur des maisons et de leurs dépendances (granges, remises, etc.), ainsi que des tas de bois de chauffage. - Diminuer la mise en suspension de poussières potentiellement contaminées 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. <p>Population et touristes des <u>régions à risque</u> :</p>

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

	<ul style="list-style-type: none">- Eviter de rentrer dans des bâtiments fermés et abandonnés qui se situent en forêt ou en bordure de forêt. <p>Professionnels du bois et personnes travaillant en forêt et en milieu agricole :</p> <ul style="list-style-type: none">- Eviter l'exposition à des poussières potentiellement contaminées par le virus lors du travail.- Utiliser des masques et des gants pendant le travail du bois et de la terre en forêt et en bordure de forêt ou, au moins, travailler le dos au vent. Surtout pendant les saisons les plus chaudes.- 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 forêt ou à proximité; nettoyer régulièrement les vêtements de travail, gants, bottes.
Vaccination	Actuellement, aucun vaccin n'est disponible sur le marché en Europe.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

1. Agent pathogène

- Germe :

Les hantavirus sont un grand groupe de virus à ARN appartenant à l'Ordre des *Bunyavirales*, Famille des *Hantaviridae*, Genre *Orthohantavirus*. Dans le monde, au moins 22 espèces d'hantavirus sont pathogènes pour l'homme.

Certains hantavirus sont les agents étiologiques d'une maladie humaine connue sous le nom de Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHSR) circulant en Europe, Asie et Afrique; d'autres sont responsables du Syndrome Pulmonaire à Hantavirus (SPH) circulant uniquement en Amérique.

En Europe, à ce jour, il y a au moins quatre hantavirus pathogènes circulants (Tableau 1) :

- Le *Puumala orthohantavirus* (PUUV) est le plus important et le plus largement répandu en Europe principalement dans le nord de l'Europe et en Europe occidentale; il est transmis par un rongeur, le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*).
- Le *Dobrava-Belgrade orthohantavirus* (DOBV) est distribué principalement dans le sud-est de l'Europe et est transmis par le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) et le mulot rayé (*Apodemus agrarius*). La distribution de celui-ci est toutefois beaucoup plus large et s'étend à l'Europe de l'ouest et du nord.
- Le *Séoul orthohantavirus* (SEOV) a une distribution mondiale et est transmis par le rat (*Rattus norvegicus* et *Rattus norvegicus*).

Outre ces quatre hantavirus pathogènes, un cinquième hantavirus, le *Tula orthohantavirus* (TULV), porté par le campagnol commun, le *Microtus arvalis* et du campagnol *Microtus levis*, a été associé à quelques cas d'infection humaine, dès lors, sa pathogénicité reste peu claire.

Tableau 1 : Hantavirus pathogénique en Europe.

Espèce de virus	Rongeur porteur	Maladie	Zone géographique
Puumala (PUUV)	Campagnol roussâtre (<i>Myodes glareolus</i>)	FHSR (légère) Néphropathie Epidémique (légère)	Europe du Nord et Europe occidentale
Dobrava-Belgrade (DOBV)	Mulot à collier (<i>Apodemus flavicollis</i>) Mulot rayé ou mulot/souris de champs ou souris agraire (<i>Apodemus agrarius</i>)	FHSR (sévère)	Europe du nord et de l'est ; Région des Balkans
Seoul (SEOV)	Rat (<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>)	FHSR (légère, épidémie confirmée en laboratoire en 1980), 7 cas rapportés en France (2012 – 2017), 1 en UK	Distribution mondiale
Tula (TULV)	Campagnol européen commun (<i>Microtus arvalis</i> , <i>Microtus levis</i>)	FHSR (au moins 3 cas en Europe, 1 cas en France en 2015)	Europe et Russie

Plusieurs hantavirus ont été identifiés chez des insectivores en Europe sans évidence de produire la maladie chez l'humain. Les virus de Laihia, d'Asikkala et de Seewis ont été respectivement identifiés

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

chez la musaraigne eurasiennne (*Neomys fodiens*), la musaraigne pygmée eurasiennne (*Sorex minutus*) et la musaraigne commune (*Sorex araneus*).

- **Réservoir :**

Les rongeurs et certains insectivores ont été identifiés comme réservoirs des hantavirus. Toutefois, les hantavirus connus comme étant pathogènes pour l'humain sont transmis uniquement par des espèces spécifiques de rongeurs (Tableau 1).

- **Résistance physico-chimique :**

Bien que le temps de survie du virus dans l'environnement soit inconnu, on estime que le virus peut survivre pendant de longues périodes, généralement jusqu'à deux semaines (12 à 15 jours).

Le virus semble sensible à la dessiccation. Il est inactivé par la chaleur (15 min à 56°C pour les virus dans un milieu de culture cellulaire et 2 heures à 56°C pour les virus séchés). Le virus reste stable à température ambiante plus d'une semaine et plus longtemps en cas de températures plus froides. Son pouvoir infectieux est conservé dans un pH compris entre 7 et 9. Il peut se conserver 5 ans à - 60°C.

Le virus est sensible à :

- à l'hypochlorite de sodium à 1% ;
- au dioxyde de chlore à 1-5% ;
- au parachlorométaxylénol à 1-5% ;
- à sodium-p-toluène-sulfonchloramide à 1-5% ;
- à l'acide peracétique à 1-5% ;
- au Virkon^{MD} ;
- au méthanol absolu avec une période de contact de 10 minutes ;
- à l'éthanol à 70% mais avec une période de contact de 30 minutes.

- **Pathogénèse :**

L'élément-clé de la plupart des symptômes de la FHSR est l'augmentation de la perméabilité capillaire. La réplication du virus se produit dans l'endothélium vasculaire, mais ne semble pas causer d'effets cytopathiques directs. Les lymphocytes T CD8+ ainsi que les monocytes/macrophages ont été observés dans les reins des patients avec néphropathie épidémique. Les cellules T cytotoxiques contribuent probablement aux atteintes capillaires via un mécanisme d'immunopathologie.

2. **Clinique**

- **Transmission :**

La transmission du virus aux humains se produit presque exclusivement par voie aérienne, par l'inhalation d'aérosols infectieux (ex. poussières contaminées) provenant des excréta de rongeurs (excréments, urine, salive). Moins fréquemment, la maladie peut également être transmise par contact direct des muqueuses ou de lésions cutanées avec des matières infectieuses. Elle se produit plus rarement par morsure de rongeurs (via leur salive qui contient le virus) et par la consommation d'aliments ou d'eau contaminés.

La transmission de personne à personne n'a jamais été rapportée pour les hantavirus circulant en Europe. Elle a été rapportée uniquement pour le virus Andes (produisant le syndrome pulmonaire) en Amérique du Sud.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

- Incubation :

Généralement, la période d'incubation de la FHSR est de deux à quatre semaines, elle peut également s'échelonner sur une période allant de quelques jours à près de deux mois.

- Période de contagiosité :

La transmission interhumaine (d'une personne à une autre) est très rare. Elle n'a jamais été décrite pour les hantavirus circulant en Europe, mais a été observée uniquement dans le cas du virus Andes durant une épidémie dans le Sud de l'Argentine.

- Symptômes :

La FHSR peut se manifester sous la forme d'une maladie bénigne, modérée ou grave, selon l'agent causal. Dans les formes bénignes ou modérées, l'infection est souvent asymptomatique.

L'évolution clinique de la FHSR peut être divisée en cinq phases : prodromique (ou fébrile), hypotensive, oligurique, polyurique et de convalescence. Toutefois, ces phases cliniques ne sont pas toujours très évidentes à différencier.

La **phase prodromique** commence brusquement par une forte fièvre suivie par des céphalées et des frissons. Après le deuxième jour, des symptômes gastro-intestinaux des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales ou lombaires apparaissent. La somnolence est courante dans la phase précoce. Généralement aussi apparaissent des rougeurs diffuses du visage et du tronc blanchissant à la pression, des hémorragies conjonctivales, des pétéchies du palais et sur le tronc. Des perturbations de la vue sont souvent rapportées, l'apparition d'une myopie transitoire due à l'épaississement du cristallin, est un signe pathognomonique que l'on retrouve chez plus d'un tiers des patients. Cette phase dure en général de 3 à 7 jours.

La **phase hypotensive** dure de quelques heures à plusieurs jours. Elle est caractérisée par une chute soudaine de la tension artérielle pouvant évoluer vers l'état de choc avec tendance hémorragique. Ceux qui survivent à cette phase vont développer différentes formes d'insuffisance rénale.

La **phase oligurique** dure en général de 3 à 7 jours et durant cette période, le débit urinaire chute de façon marquée, et une hémorragie sévère peut survenir. Cette phase peut se compliquer d'une hypertension artérielle et d'un œdème pulmonaire. Une insuffisance rénale aiguë avec un déséquilibre électrolytique grave est détectée dans une minorité des cas et environ 5% des cas traités à l'hôpital nécessitent une dialyse.

La **phase polyurique** marque généralement le début de la guérison et commence habituellement au cours de la deuxième semaine. Elle s'accompagne d'une amélioration de la fonction rénale entraînant une polyurie.

Finalement, la phase de **convalescence** s'établit et peut durer de quelques semaines à plusieurs mois.

Il est important de noter que le Puumala virus (PUUV), qui est le plus fréquent des hantavirus en Europe, est également souvent associé à une forme atténuée de la maladie, appelée **Néphropathie Epidémique (NE)**. L'évolution clinique de cette forme est généralement moins sévère et rarement hémorragique comparé à la FHSR. Typiquement, elle se caractérise par l'apparition soudaine de symptômes tels que fièvre, céphalées, myalgies dorsales et symptômes gastro-intestinaux. Toutefois, bien que rares, des complications graves peuvent également se présenter. La NE est fréquente en

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Finlande, dans le nord de la Suède, en Estonie, dans la région de l'Ardenne en Belgique et en France, dans certaines parties de l'Allemagne, dans les Balkans et dans certaines parties de la Russie occidentale.

Chez les enfants, le tableau clinique est globalement similaire mais souvent moins grave et avec des symptômes abdominaux plus fréquents que chez l'adulte.

Il faut évoquer la leptospirose dans le cadre du diagnostic différentiel.

- **Complications :**

Dans les cas graves de FHSR, des hypotensions, un état de choc et une tendance hémorragique peuvent se développer rapidement. Une insuffisance rénale aiguë avec un déséquilibre électrolytique grave est détectée dans une minorité des cas et environ 5% des cas traités à l'hôpital nécessitent une dialyse rénale.

Rarement, (1% cas) des manifestations neurologiques graves de type encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, ou encéphalomyélite disséminée aiguë ont été décrites.

La létalité de la FHSR, causée par les Puumala et Dobrava-Belgrade virus, varie de 5% à 15% ; parmi ces décès, un tiers survient durant la phase hypotensive avec état de choc et deux tiers durant la phase oligurique d'insuffisance rénale par accident vasculaire cérébral et œdème pulmonaire. La létalité de la néphropathie épidémique, causée par le Puumala virus est inférieure à 1%.

3. Diagnostic

- **Diagnostic biologique :**

Le diagnostic biologique repose sur l'immunofluorescence indirecte et les techniques de sérologie, qui mettent en évidence la présence d'anticorps spécifiques. Ces techniques sont rapides, sensibles et relativement spécifiques. La détection des anticorps spécifiques se fait par le test ELISA. Les IgM et le plus souvent aussi les IgG sont présents et détectables dès les premiers jours de la maladie. Cependant, dans de rares cas (< 2%), les IgM contre le Puumala virus peuvent être négatifs jusqu'à cinq jours après le début des symptômes. Les IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes et les IgG atteignent un maximum à deux ou trois semaines et persistent en théorie plus de 50 ans.

La détection de l'ARN viral de Puumala virus (PUUV) dans les échantillons, par biologie moléculaire (PCR), est plus rapide et plus sensible mais délicate d'utilisation car elle peut être souvent négative chez l'homme en phase aiguë. La PCR s'utilise pour la détection des hantavirus dans des échantillons diagnostiqués négatifs par d'autres techniques et pour la confirmation après identification de la présence d'anticorps dans les échantillons. L'isolement viral à partir du sang de patients ou de rongeurs n'est pas réalisé en pratique courante.

En Belgique, tous ces tests de diagnostic sont réalisés au [Centre National de Référence](#) pour les hantavirus (UZ Leuven).

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

4. Définition de cas hantavirose FHRS de l'ENIVD (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases) ^{1,2}

- Cas suspect :

Une maladie aiguë caractérisée par un début soudain de fièvre (durée de 3 à 8 jours) et certains des symptômes suivants : injection conjonctivale, prostration, maux de dos, maux de tête, myopie aiguë, myalgie, étourdissements, douleur abdominale, anorexie, vomissements

ET

au moins un des critères suivants :

- manifestations hémorragiques (ex : éruption pétéchiale, saignement conjonctival ou nasal, saignement excessif aux points de lésion) après quelques jours d'apparition de la maladie.
- insuffisance rénale
- hypotension
- choc
- le décès pendant la phase hypotensive et anurique
- au moins deux des résultats de laboratoire suivants : protéinurie, leucocytose, thrombocytopénie, taux élevé d'azote uréique dans le sang.
- Avoir été en contact direct avec des rongeurs éventuellement infectés au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie,
- avoir été en contact direct ou indirect avec les excréta de rongeurs éventuellement infectés (par exemple dans les aliments ou sur des surfaces telles que les sols ou les lits) au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie,
- avoir visité une zone où vivent des rongeurs potentiellement infectés au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie

- Cas probable :

Un cas suspect présentant au moins un des critères suivants :

- avoir été à un endroit où il y avait, à ce moment-là, des cas probables ou confirmés de FHRS au cours des deux derniers mois précédant l'apparition de la maladie,
- la détection d'anticorps contre le hantavirus dans le sang ou d'autres fluides corporels (par immunofluorescence, ELISA, HI, immunoblot ou test de neutralisation)
- RT-PCR positive à partir du sérum ou des tissus

- Cas confirmé :

Un cas suspect présentant un des critères de laboratoire suivants :

- la détection d'anticorps IgM spécifiques ou d'anticorps IgG à faible avidité
- détection d'une augmentation de ≥ 4 fois le titre d'anticorps spécifiques
- détection de l'acide nucléique du hantavirus dans une RT-PCR séquencée à partir de sang ou de tissus

¹ Une définition de cas détaillée pour l'hantavirose pulmonaire (SPH) est aussi disponible auprès de l'ENIVD (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases) : http://www.enivd.de/FS/fs_encdiseases.htm

² Il n'existe pas de définition de cas ECDC spécifique pour l'hantavirose, seulement une définition générale pour la fièvre hémorragique virale. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=50>

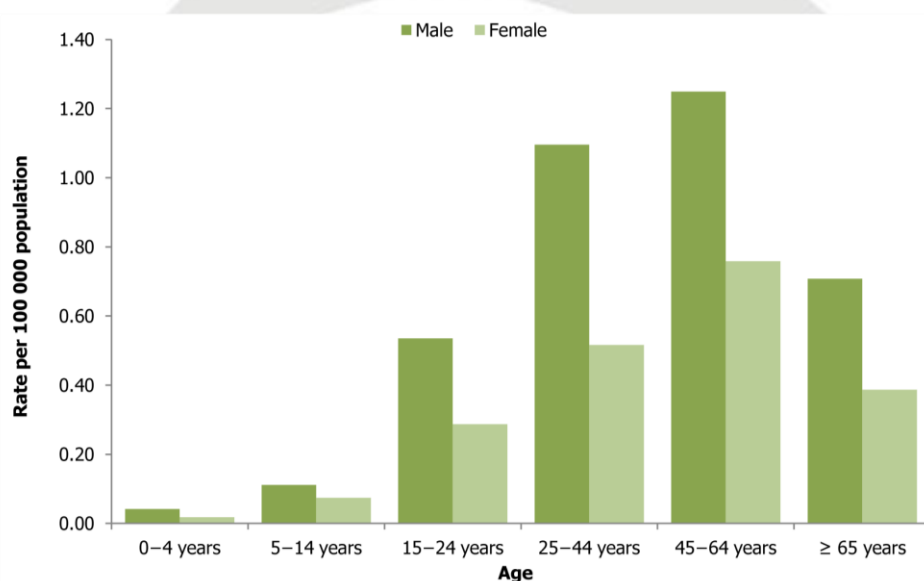
Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

5. Epidémiologie

- Groupe d'âge :

Les infections à hantavirus sont principalement rapportées chez les adultes. En Europe, pour l'année 2015, 78.7% des cas se retrouvaient dans la tranche d'âge entre 25 et 64 ans (Figure 2). L'incidence la plus élevée était observée dans la tranche d'âge entre 45 et 64 ans. L'âge des cas d'hantavirose en Belgique en 2015 et 2016 allait de 14 à 68 ans, avec une médiane de 47 ans.

Figure 2 : Taux de cas confirmé d'hantavirus par âge et sexe en Europe en 2015 (Source : ECDC)



Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

- Incidence:

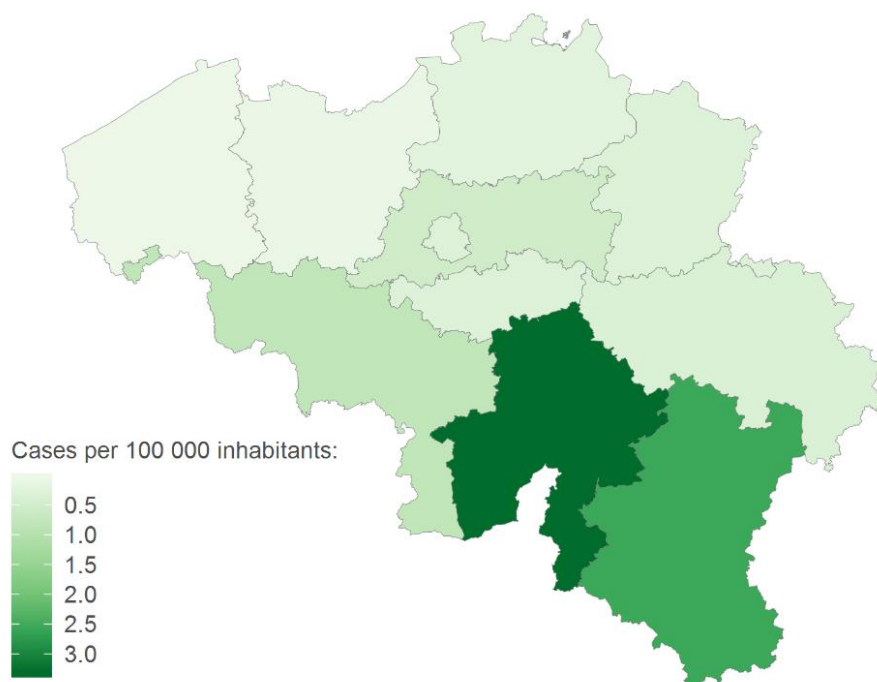
En Europe, en 2015, 26 pays ont rapporté 2889 cas confirmés d'infections à hantavirus (taux d'incidence 0,6 cas par 100.000 habitants). Entre 2011 et 2015, le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés varie entre 0,4 (2013) et 1,1 (2014) par 100.000 habitants. En 2015, 93,7% de la totalité des cas ont été rapportés par seulement 4 pays : la Finlande (1463 cas), l'Allemagne (829 cas), la Suède (285 cas) et la France (133 cas).

En Belgique, par comparaison, en 2015, 66 cas au total (CNR et le réseau des laboratoires vigies) ont été signalés. Entre 2012 et 2016, le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés en Belgique a varié entre 0,1 (2013) et 0,75 (2012) par 100.000 habitants.

L'année 2017 était une année épidémique en Belgique (et en France) avec un niveau de détection de cas humains d'infection récente par un hantavirus (essentiellement le virus Puumala) bien au-delà de la moyenne annuelle de cas détectés sur la période 2012-2016 (Figure 4). Le taux d'incidence des cas d'hantavirose rapportés en Belgique en 2017 était 1,4 par 100.000 habitants (ou 161 cas). Une différence entre les régions et au sein des régions a été notifiée. Les régions du sud de la Belgique (Ardennes) et principalement les régions frontalières avec la France sont les plus touchées (Figure 3).

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Figure 3 : Nombre moyen annuel de cas d'hantavirose rapportés par 100.000 habitants et par province en Belgique, 2012-2016, réseau des laboratoires vigies et centre national de référence (source : Sciensano)



- **Immunité :**

A l'occasion d'un épisode de FHSR, les anticorps persistent longtemps (des décennies après l'infection) et devraient permettre une immunité acquise à vie.

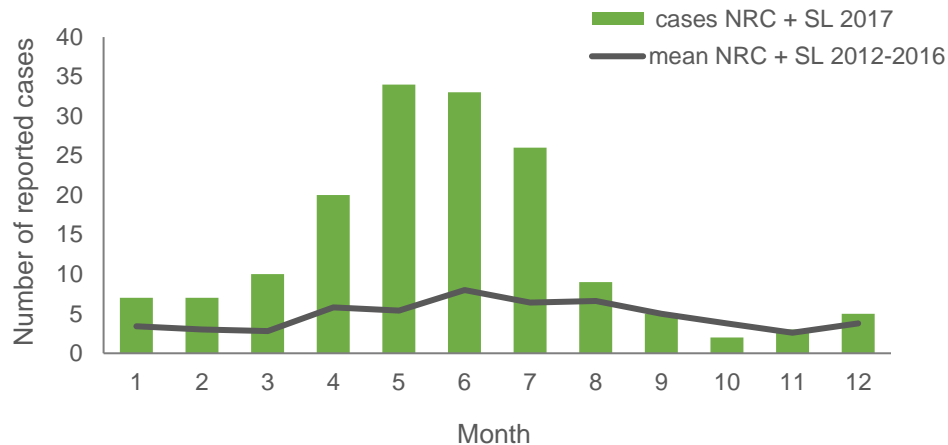
- **Saisonnalité :**

La figure ci-dessous (Figure 4) représente la distribution mensuelle des cas reportés de fièvre à hantavirus en 2017 en Belgique, ainsi que la moyenne du nombre de cas mensuels rapportés sur les cinq dernières années (2012-2016). Cette figure montre clairement la recrudescence saisonnière des cas pendant la période du printemps et de l'été, surtout pendant une année épidémique comme 2017.

Dans les régions tempérées d'Europe, cette recrudescence est associée à l'augmentation des populations de campagnols et autres rongeurs. En effet, lorsque les conditions climatiques sont favorables (surtout des étés chauds) et que les récoltes sont bonnes, la survie hivernale des populations de rongeurs est meilleure. Leur reproduction est plus précoce et donc leur nombre est plus important dès le début de l'été de l'année suivante.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Figure 4 : Distribution mensuelle du nombre de cas d'hantavirus reportés en Belgique en 2017 et moyenne du nombre de cas reportés entre 2012 et 2016, réseau des laboratoires vigies et centre national de référence (source : Sciensano)

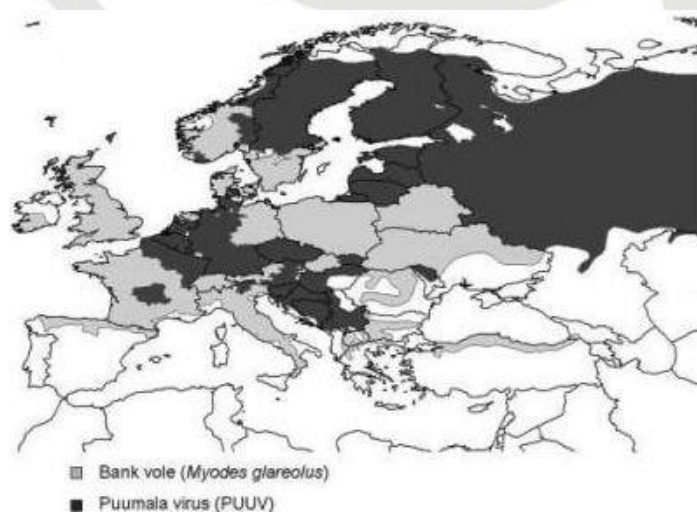


- Géographie et sexe ratio :

La distribution géographique des hantavirus dans le monde et en Europe est fortement liée à la distribution des hôtes rongeurs (Tableau 1). Ainsi, tant l'hantavirus Puumala que son hôte, le campagnol roussâtre, se trouvent partout en Europe, à l'exception des régions côtières de la Méditerranée et de la plupart de la péninsule ibérique et de la Grèce (Figure 5).

Contrairement aux campagnols roussâtres et aux mulots à collier (hôtes respectifs du Puumala et du Dobrava-Belgrade virus), qui habitent dans la forêt et ses lisières, les mulots rayés (aussi hôte du Dobrava-Belgrade virus) préfèrent les zones cultivées (agricoles) et les parcs des villes. Les mulots rayés sont nombreux en bordure des champs après les récoltes.

Figure 5 : Carte de distribution de Puumala virus et l'hôte en Europe. (source : Olsson et al., 2010)



En gris clair: distribution du campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) ;
En gris foncé : la présence du virus Puumala

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Sex-ratio :

En général, les hommes sont plus touchés que les femmes. En Europe, en 2015, l'incidence était plus élevée chez les hommes avec 0,8 cas par 100.000 habitants pour 0,5 par 100.000 habitants chez les femmes ; le sex-ratio hommes-femmes étant de 1,7:1 (Figure 1). Cette situation s'explique par le fait que les métiers forestiers ou agricoles sont plus fréquemment réalisés par des hommes.

6. Population à risque

- Groupes à risque de développer la maladie :

Les personnes sans preuve sérologique d'une infection passée semblent être uniformément sensibles aux hantavirus.

Les groupes à risque les plus importants sont principalement les personnes ayant pour profession des activités potentiellement exposantes aux hantavirus (ex. qui mettent les personnes en contact avec des poussières infectées) telles que le travail au contact du bois, les activités agricoles, les activités du bâtiment, et ce plus particulièrement dans les zones où il existe des poussées épidémiques.

Exemples d'activités exposantes :

- coupe, débardage ou manipulation de bois stocké en forêt ou à domicile;
- activités agricoles, manipulation de matières végétales, de vieux foin et tonte de pelouse;
- activités du bâtiment, rénovation de maisons anciennes, bricolage, travaux de terrassement;
- activités mettant en suspension de la poussière : nettoyage (surtout en balayant à sec), activités ou manipulations de piles de bois ou d'objets dans une cave, un poulailler, un grenier, un garage, une grange, un hangar, une remise à outils ou une pièce inhabitée/inoccupée ; et surtout si ces endroits se trouvent en forêt ou à proximité.

- Groupes à risque de développer des formes graves :

N/A.

- Grossesse et allaitement :

N/A.

7. Prise en charge du patient

- Traitement :

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique pour la FHSR. Certaines études indiquent que le traitement précoce des patients avec de la ribavirine (antiviral) en intraveineux pourrait réduire la gravité des symptômes, mais ceci n'a pas encore été confirmé.

La prise en charge précoce avec une thérapie de soutien des patients est cruciale pour la survie des cas graves. Par ailleurs, il est recommandé d'éviter les médicaments néphrotoxiques (exemples : aspirine et anti-inflammatoires).

En cas d'insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie, des séances de dialyse sont parfois nécessaires.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Pour les patients traités à l'hôpital, le temps de traitement moyen est d'environ une semaine. Le rétablissement complet peut cependant, prendre plusieurs semaines.

- **Mesures d'hygiène :**

N/A.

- **Isolement – éviction :**

Etant donné que la transmission interhumaine n'existe pas, l'éviction et/ou l'isolement des patients infectés par l'hantavirus ne sont pas pertinents.

8. Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

- **Prophylaxie :**

Il n'y a pas de traitement prophylactique. Etant donné qu'il n'y a pas de contamination interhumaine, il n'y a pas de précaution particulière à prendre dans l'entourage. Toutefois, il est important d'investiguer si des proches, famille ou collègues ont été exposés aux mêmes conditions que le cas présentant une FHSR.

- **Mesures d'hygiène :**

N/A.

- **Isolement – éviction :**

N/A.

- **Collectivité à risque :**

N/A.

Etant donné qu'il n'y a pas de contamination interhumaine, la collectivité n'est pas à risque, donc il n'y a pas de précaution particulière à prendre pour l'entourage immédiat du cas sauf si exposé à la même source.

9. Prévention pré-exposition

- **Mesures préventives générale :**

La prévention des infections à hantavirus est principalement basée sur la sensibilisation de la population face à cette infection/maladie et sur l'utilisation de mesures de prévention individuelles. Les mesures préventives recommandées se catégorisent en fonction des activités à risque et du risque potentiel d'exposition au virus.

Personnes qui habitent en forêt ou à proximité (résidents et vacanciers) pour ce qui concerne les risques liés au lieu de résidence :

- Lutter contre la présence de rongeurs à l'intérieur des maisons (y compris les résidences secondaires) et de leurs locaux attenants (grange, cave, remise, etc.) en forêt ou à proximité et en les empêchant d'accéder aux habitations, en dératisant régulièrement et en évitant de

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

les attirer (protéger les aliments, éliminer les déchets en les plaçant dans des emballages hermétiques, éliminer les abris utilisables, etc.) ;

- 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 et en utilisant d'abord l'aspirateur plutôt que le balai.

Population et touristes des régions à risque, pour ce qui concerne les activités en forêt :

- Eviter de rentrer dans des bâtiments fermés et abandonnés situés en forêt ou en bordure de forêt.

Professionnels du bois, personnes travaillant en forêt et en milieu agricole :

- Eviter l'exposition à des poussières potentiellement contaminées par le virus lors du travail ;
- Utiliser des masques et des gants pendant le travail du bois et de la terre en forêt et en bordure de forêt ou, au moins, travailler le dos au vent ;
- 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 forêt et en bordure de forêt ; nettoyer régulièrement les vêtements de travail, gants, bottes.

Les personnes effectuant des activités de loisirs (jogging, balades à cheval, etc.) dans les forêts connues comme étant à risque doivent être averties du risque de contracter une fièvre hémorragique à hantavirus et être informés des symptômes. Ils doivent aussi être encouragés à consulter en cas d'apparition de symptômes évocateurs.

Vaccination :

Il existe un vaccin (Hantavax™), contre l'infection par l'hantavirus présent en Asie. Il est enregistré uniquement en Corée et en Chine. Son efficacité dépend du nombre de doses administrées.

Actuellement, aucun vaccin n'a été homologué en Europe. Bien que la recherche dans le développement de vaccins contre l'hantavirus soit en cours (essai clinique avec trois vaccins candidats en phase I), de grands défis techniques, réglementaires et économiques doivent encore être traités avant qu'un vaccin ne puisse être disponible sur le marché.

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Personnes de contact

Centre National de référence

UZ Leuven/KU Leuven

Laboratoire de virologie clinique

Responsable du CNR : Prof. Dr Van Ranst Marc

Adresse : Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgique

Personne de contact : Dr. Lize Cuypers

Email: Lize.Cuypers@uzleuven.be

Tél : 016/34.15.02

Fax : 016/34.79.00

Sciensano (Institut Scientifique de Santé)

Service Epidémiologie des maladies infectieuses

Responsable : Dr. Katrien Tersago

Email : Katrien.Tersago@sciensano.be

Tél : 02/642.57.11

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

Références

1. Heymann D. Hantaan virus. In: Heymann D. editor. Control of Communicable Diseases Manuel. 19th ed. Washington DC : American Public Health Association; 2008.
2. Avšič-Županc T, Saksida A & Korva M. Hantavirus infections. Clinical Microbiology and Infection. 2015; 21; e6-e16.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV); Virus Taxonomy: 2017 Release. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
4. American Academy of Pediatrics [Hantavirus]. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
5. Petters CJ. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome and bunyavirid Hemorrhagic Fevers. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practices of infectious disease. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Churchill livingstone; 2010.
6. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Définition de cas Fièvre hémorragique virale. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:0090:FR:PDF>
7. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Hantavirus Fact sheet. Disponible sur: <https://ecdc.europa.eu/en/hantavirus-infection/facts>
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hantavirus infection - Annual Epidemiological Report for 2015 (page consulté le 27/06/2018). Stockholm: ECDC; 2017. [en ligne]. Disponibilité sur internet : https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-hantavirus.pdf
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Prevention measures and communication strategies for hantavirus infection in Europe. Stockholm: ECDC; 2014. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hantavirus-prevention.pdf>
10. Reynes JM, Carli D, Bour J-B, et al. Seoul Virus Infection in Humans, France, 2014–2016. Emerging Infectious Diseases. 2017;23(6):973-977.
11. Reynes JM, Carli D, Renaudin B, Fizet A, Bour JB, Brodard V, et al. Surveillance des infections humaines par hantavirus en France métropolitaine, 2012–2016. Bull Epidémiol Hebd. 2017;23:492-9. Disponibilité sur internet : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/23/2017_23_1.html
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Consulté le 16/04/2014]. Hantavirus topics. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://www.cdc.gov/hantavirus/>
13. Organisation mondiale de la Santé (OMS). [Consulté le 16/04/2014]. Hantavirus Fact sheet. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://www.who.int/ith/diseases/hantavirus/en/>

Fièvre hémorragique avec Syndrome rénal - Hantavirus

14. Agence de la Santé Publique du Canada. [Consulté le 16/04/2014]. Hantavirus. [en ligne]. Disponibilité sur internet : <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hantavirus-fra.php>
15. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):653-61.
16. Olsson GE, Leirs H & Henttonen H. Hantaviruses and their hosts in Europe: reservoirs here and there, but not everywhere? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(6):549-61.
17. Heyman P, Thoma BR, Marié J-L, Cochez C & Essbauer SS. In search for factors that drive hantavirus epidemics. *Frontiers in Physiology*. 2012;3.
18. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2008;2(1):3-23.
19. Jonsson CB, Figueiredo LT & Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):412-41.
20. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol*. 2013;23(1):35-49.
21. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, Dzagurova TK, Henttonen H, Heyman P, *et al*. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch Virol*. 2013;158(3):521-9.
22. Heyman P, Ceianu CS, Christova I, Tordo N, Beersma M, Joao Alves M, *et al*. A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010. *Euro Surveill*. 2011;16(36).
23. Schmaljohn CS. Vaccines for hantaviruses: progress and issues. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(5):511-3.
24. Heyman P, Vaheri A. Situation of hantavirus infections and haemorrhagic fever with renal syndrome in European countries as of December 2006. *Euro Surveill*. 2008;13(28).
25. Van Loock F, Thomas I, Clement J, Ghoo S, Colson P. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk? *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):834
26. Rebolledo et al. Zoonoses et maladies à transmission vectorielle. Rapport annuel 2015 et 2016. Institut scientifique de Santé publique, Belgique (WIV-ISP), 2017. <https://epidemiologie.wiv-isp.be/ID/Pages/default.aspx>
27. Reynes JM, Carli D, Boukezia N, Debruyne M, Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(50):pii=30095