



HAL
open science

Évaluation du risque d'infection à Hantavirus responsable de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en zone d'endémie leptospire : étude rétrospective de 40 cas hospitalisés au CHU de Guadeloupe

Stéphanie Balavoine-Froget

► To cite this version:

Stéphanie Balavoine-Froget. Évaluation du risque d'infection à Hantavirus responsable de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en zone d'endémie leptospire : étude rétrospective de 40 cas hospitalisés au CHU de Guadeloupe. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01203442

HAL Id: dumas-01203442

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01203442>

Submitted on 23 Sep 2015

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.

Université Bordeaux 2
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année : 2013

N°119

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Stéphanie BALAVOINE-FROGET

Née le 30 janvier 1985 à Bayonne

le 5 novembre 2013

Titre de la thèse

**ÉVALUATION DU RISQUE D'INFECTION À HANTAVIRUS
RESPONSABLE DE FIÈVRE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME RÉNAL
EN ZONE D'ENDÉMIE LEPTOSPIRE : étude rétrospective de 40 cas
hospitalisés au CHU de Guadeloupe**

Directrice de thèse

Dr Cécile HERRMANN-STORCK

Jury

M. Didier NEAU, Professeur	Président
M. Charles CAZANAVE, Docteur	Rapporteur et juge
Mme Marie-Edith LAFON, Professeur	Juge
Mme Cécile HERRMANN-STORCK, Docteur	Directrice
Mr. François BROSSET, Docteur	Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres de ce Jury :

À notre Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Didier NEAU,
Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse et j'en suis très touchée. Vos qualités humaines autant avec vos patients qu'avec vos internes sont exemplaires.

Je vous remercie pour la disponibilité, la gentillesse et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard.

Recevez l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À nos Juges,

Madame le Professeur Marie-Edith LAFON,
Professeur des Universités Praticien Hospitalier, Laboratoire de Virologie

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse, vous qui êtes appréciée et reconnue de tous.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE
Maître de Conférences des Universités Praticien Hospitalier, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du Jury avec autant d'enthousiasme, et d'en avoir été le rapporteur.

Je ne saurai jamais assez te prouver ma gratitude pour tout le soutien que tu m'as apporté.

Travailler à tes côtés fut chaque jour le gage de bons moments à passer, et ce fut très enrichissant.

Tes qualités humaines et tes connaissances cliniques sont pour moi un exemple.

Soit assuré de ma profonde estime.

Monsieur le Docteur François BROSSET
Praticien Hospitalier, Service des Urgences et du SAMU

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du Jury. Travailler à tes côtés a rendu le stage aux Urgences beaucoup plus agréable.

Je ne me serais jamais inscrite au DESC de Maladies Infectieuses si tu ne m'y avais pas encouragé.

Que cette thèse soit pour toi le témoignage de mes remerciements.

À ma Directrice de thèse.

Madame le Docteur Cécile HERRMANN-STORCK,
Praticien Hospitalier, Laboratoire de Microbiologie

Je vous remercie infiniment de m'avoir proposé ce sujet et de l'avoir dirigé.

Vous avez toujours été disponible pendant mon stage ainsi que pour la rédaction de ma thèse. La pertinence de vos remarques et la justesse de vos corrections sont pour moi un exemple de rigueur. Votre encadrement et votre investissement ont été précieux. Travailler avec vous fut un réel plaisir. J'espère avoir été à la hauteur du travail que vous m'avez confié.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Je dédie ce travail :

À **Papa**, tu es parti trop tôt, tu me manques tellement. J'espère que de là-haut, tu es fier de moi. Puissé-je un jour te ressembler.

À **Maman**, à mes côtés depuis le début, modèle d'altruisme et tuteur infailible au cours de ces longues années d'étude. Ton amour et ta confiance m'ont toujours accompagnée. Tu as toujours su trouver la force de te battre malgré tout ce que tu as dû traverser. Tu es mon modèle de Femme, je suis tellement fière d'être ta fille. Ce jour est donc aussi le tien, car sans toi, ce travail ne serait rien. Tout simplement merci.

À **Maxou, Camille P, Isa, et Camille L**, mes meilleures amies, les piliers de ma vie. Si j'ai longtemps souffert d'avoir été fille unique, ce sentiment s'est effacé quand je vous ai rencontrées, vous êtes comme des sœurs pour moi, vous savez tout de moi. Nous avons partagé tant de fous-rires, de coups de gueule, de coups de blues. Merci pour votre soutien sans faille.

À **Benjamin**, nous avons tant partagé...

À **ma grand-mère**, je t'adore tellement, mamie. Merci pour tout l'amour que tu me donnes, pour la vivacité d'esprit que tu as su conserver malgré ton âge, pour ton sens de l'humour (et pour ton foie gras). Un jour, il faudra que tu me donnes ton secret pour traverser aussi bien les années, et peut être aussi le siècle...

À **Lilou**, ma cousine adorée, mais surtout mon amie depuis 26 ans. Véritable modèle d'intelligence, de douceur et de modestie. J'ai toujours pu compter sur toi, et tu pourras toujours compter sur moi.

À sa famille également.

À **mes oncles, tantes, cousins et cousines**.

À **Aurélie**, mon ancienne colocataire, devenue une très grande amie. Merci pour ton incommensurable générosité, ton soutien sans faille, ton grain de folie que j'adore. C'est aussi grâce toi si je me suis inscrite au DESC. Merci pour tout.

À **Guillemette**, j'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui. C'est toi qui m'as tout appris et qui es à l'origine de l'intérêt que je porte à la maladie infectieuse. Merci pour ta patience, pour toutes ces heures passées à corriger mes courriers de toute jeune interne, pour ton dévouement avec tes patients, et pour tous ces bons moments de covoiturage.

À mes amies limougeaudes, **Juju, Camille, Tiphaine, Marine**, les 2 **Anne-So**, aux six super années passées à vos côtés durant l'externat, et tout ce que l'on a partagé. Vous me manquez terriblement.

À mes amis limougeaudois, **Matou, Marco, Pit**, tellement de bonnes soirées à Limoges, et de bonnes cures à Pareloup. Les meilleures années de ma vie.

À la famille De La Selle, merci de m'avoir accueillie chez vous à la Chabroulie pendant ces six années limougeaudes, et de m'avoir considérée comme la cinquième fille de la famille.

À mes co-internes devenus des amis :

Laure, merci de m'avoir tant soutenue, motivée et encouragée à faire le DESC. Merci pour tous tes précieux conseils. **Cynthia**, merci pour toutes ces soirées passées à se raconter nos vies dans l'office de la maternité de Périgueux, ce fut un bonheur d'être ta co-interne. **Farid et Elorri** : je n'oublierai jamais ces six mois Périgourdins à vos côtés, c'était fou.

À **Camille Vinclair, Mathilde Puges et Benjamin Viot**, merci pour votre soutien lorsque je me suis absentée du service, vous n'avez jamais protesté, et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

À **Laurent PÉTRIACQ**, pour m'avoir transmis son amour de la médecine générale.

À **JB**, toi et tes blagues, vous me manquez.

À **Cécile**.

À **Gérard et Caroline**, pour m'avoir aidé à corriger ce travail, et avoir aidé maman à gérer l'informatique.

À **Marc-Olivier**, pour m'avoir appris à repousser mes limites au travail.

À **Mme Dejean**, la meilleure des cadres de santé.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
ABRÉVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HANTAVIRUS	15
I.1 HISTORIQUE.....	15
I.2 ASPECTS VIROLOGIQUES DES HANTAVIRUS	17
I.2.1 Taxonomie et classification	17
I.2.2 Caractéristiques et évolution	18
I.2.3 Structures physico-chimique et génome	19
I.2.4 Physiopathologie	20
I.3 HANTAVIRUS À L'ORIGINE D'INFECTION HUMAINE	21
I.3.1 Hantavirus associés à FHSR.....	23
I.3.2 Hantavirus associés à SPH.....	23
I. 4 RÉSERVOIRS DES HANTAVIRUS	24
I.4.1 Réservoirs des Hantavirus à l'origine des FHSR	25
I.4.1.1 Réservoir du virus Puumala : le campagnol roussâtre.....	25
I.4.1.2 Réservoir du virus Séoul : le rat surmulot et le rat noir.....	26
I.4.1.3 Réservoir du virus Hantaan : le mulot rayé	28
I.4.1.4 Réservoir du virus Dobrava: le mulot à collier	28
I.4.2 Réservoirs des Hantavirus à l'origine de SPH.....	29
I.5 RÉPARTITION	30
I.5.1 Répartition géographique et prévalence globale des infections à hantavirus	30
I.5.1.1 En Asie	31
I.5.1.2 En Europe	31
I.5.1.3 En Amérique.....	32

I.5.1.4 Dans les Caraïbes.....	32
I.5.1.5 En Afrique.....	33
I.5.1.6 En Australie	33
I.5.2 Répartition temporelle.....	39
I.6 MODALITÉS DE TRANSMISSIONS	40
I.6.1 Transmission à partir du réservoir: transmission de l'animal (rongeur) à l'homme	41
I.6.2 Transmission avec un animal malade non réservoir.....	42
I.6.3 Transmission interhumaine.....	43
I.7 CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	44
I.7.1 Facteurs favorisant les hantaviroses.....	44
I.7.1.1 Facteurs d'exposition	44
I.7.1.2 Facteurs environnementaux	45
a) Conditions climatiques et géographiques.....	31
b) Facteurs facilitant la prolifération des rongeurs.....	32
I.7.2 Situation épidémiologique en Guadeloupe	47
I.7.2.1 Conditions climatiques et géographiques.....	47
I.7.2.2 Populations de rongeurs	50
I.7.2.3 Population humaine : une population dense.....	51
I.7.2.4 Facteurs facilitant la prolifération des rongeurs.....	51
I.8 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	52
I.8.1 Manifestations cliniques	52
I.8.1.1 Manifestations cliniques des FHSR	52
a) Forme hémorragique sévère.....	35
b) Forme plus bénigne.....	37
I.8.1.2 Manifestations cliniques des SPH	56
I.8.2 Manifestations biologiques.....	57
I.8.2.1 Manifestations biologiques des FHSR	57
I.8.2.2 Manifestations biologiques des SPH.....	58
I.9 DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE.....	59
I.9.1 Méthodes directes	59
I.9.1.1 Isolement viral.....	59
I.9.1.2 Détection de l'ARN viral	59

I.9.2 Méthodes indirectes	60
II. LA LEPTOSPIROSE : PRINCIPAL DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES HANTAVIROSES À FORME RÉNALE ?	61
II.1 GÉNÉRALITÉS SUR LA LEPTOSPIROSE	61
II.2 RÉSERVOIR COMMUN	62
II.3 MODE DE TRANSMISSION IMPLIQUANT LES MÊMES VECTEURS	62
II.4 FACTEURS DE RISQUE LEPTOSPIROSE/HANTAVIROSE EN GUADELOUPE	63
II.5 MANIFESTATION CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PROCHES.....	64
II.5.1 Symptomatologie clinique	64
II.5. 2 Phases cliniques de la maladie	64
II.5.2.1 Période d'incubation	64
II.5.2.2 Phase initiale/septicémique	64
II.5.2.3 Phase d'état/immunologique	65
II.5.3 Formes cliniques.....	65
II.5.3.1 La forme anictérique pseudogrippale	65
II.5.3.2 La forme ictérique pluriviscérale.....	65
II.5.4 Signes biologiques	66
II.6 DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE.....	68
II.6.1 Méthodes directes	68
II.6.1.1 Hémocultures	68
II.6.1.2 PCR	69
II.6.2 Méthodes sérologiques.....	69
II.7 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS.....	70
III. MATÉRIEL ET MÉTHODE	72
III.1 POPULATION ÉTUDIÉE.....	72
III.1.1 Population incluse	73
III.1.2 Population exclue	73
III.2 RECUEIL ET GESTION DES DONNÉES	74

III.3 TYPE D'ÉTUDE.....	76
IV. RÉSULTATS.....	77
DISCUSSION	90
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	98
ANNEXES	103

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : Représentation schématique d'un hantavirus	19
Figure 2 : Le campagnol roussâtre (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	26
Figure 3 : Le rat surmulot ou rat d'égout (<i>Rattus norvegicus</i>)	27
Figure 4 : Le rat noir (<i>Rattus rattus</i>)	27
Figure 5 : Le mulot rayé (<i>Apodemus agrarius</i>)	28
Figure 6 : Le mulot à collier (<i>Apodemus flavicollis</i>)	29
Figure 7 : La souris Sylvestre (<i>Peromyscus maniculatus</i>)	30
Figure 8 : Représentation géographique de l'incidence des hantaviroses par pays et par an	34
Figure 9 : Distribution des hantavirus de l'Ancien monde (SPH) et du Nouveau monde (FHRS) ..	35
Figure 10 : Arbre phylogénétique représentant les Hantavirus de l'Ancien et du Nouveau monde	36
Figure 11 Répartition de l' <i>Apodemus agrarius</i> (a), <i>Clethrionomys glareolus</i> (b) et <i>Apodemus flavicollis</i> (c)	38
Figure 12 : Distribution du <i>Peromyscus maniculatus</i> en Amérique du Nord	39
Figure 13 : Voie de transmission des hantavirus	42
Figure 14 : Cycle de transmission des hantavirus en fonction des conditions climatiques	46
Figure 15 : Carte du relief guadeloupéen	49
Figure 16 : Cartographie de la pluviométrie moyenne annuelle de la Guadeloupe	49
Figure 17 : Evolution clinique du syndrome pulmonaire à hantavirus	56
Figure 18 : Réponse immunitaire dans la leptospirose et tests diagnostiques en fonction de la durée de l'infection	68
Figure 19 : Répartition selon le sexe des patients présentant un syndrome leptospirose-like resté sans étiologie	59
Figure 20 : Répartition par tranche d'âge des patients présentant un syndrome leptospirose-like resté sans étiologie	59

Figure 21 : Répartition mensuelle des patients présentant un syndrome leptospirose-like restés sans étiologie.....	79
Figure 22 : Répartition du comptage plaquettaire	66

Tableaux

Tableau 1 : Famille des Bunyaviridae	18
Tableau 2 : Liste des principaux hantavirus connus à ce jour.....	22
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients présentant un syndrome leptospirose-like restés sans étiologie	82
Tableau 4 : Caractéristiques biologiques des patients présentant un syndrome de leptospirose-like resté sans étiologie.....	83

ABRÉVIATIONS

Par ordre alphabétique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEG : Altération de l'État Général

AMRV : Amur virus

ANDV : Andes virus

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

BAYN : Bayou virus

BGN : Bactéries Gram Négatif

BU : Bandelette Urinaire

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CDC-USA : Centers for Disease Control and Prevention of the United States of America

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNR : Centre National de Référence

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : C Reactive Protein

DOBV : Dobrava virus

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique Urinaire

ECG : Electrocardiogramme

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

F : Femme

FHSR : Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal

GB : Globules Blancs

H : Homme

Hb : Hémoglobine

HFRS : Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

HPS : Hantavirus Pulmonary Syndrome

Ht : Hématocrite

HTA : Hypertension Artérielle

HTNV : Hantaan virus

IFA : Immunofluorescence Assay

IFI : Immunofluorescence Indirecte
IgM : Immunoglobuline M
IgG : Immunoglobuline G
IL : Interleukine
INF : Interféron
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LANV : Laguna negra virus
LECV : Lechiguanas virus
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDH : Lactate Déshydrogénase
MAT : Microscopic Agglutination Test
MCLV : Maciel virus
NE : Nephropathia Epidemica ou Néphropathie Épidémique
NYV : New York virus
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction
PL : Ponction Lombaire
PLQ : Plaquettes
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PRNT : Plaque Reduction Neutralization Test
PUUV : Puumala virus
RT PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SAAV : Saaremaa virus
SEOV : Seoul virus
SNV : Sin Nombre virus
SPH : Syndrome pulmonaire à Hantavirus
TCA : Temps de Céphaline Activée
TNF : Tumor Necrosis Factor
TP : Taux de Prothrombine
TULV : Tula virus
UICN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature
URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques
UV : Ultra-Violet
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les hantaviroses sont des anthroponoses cosmopolites transmises par les rongeurs. Elles sont responsables chaque année de plusieurs milliers de cas de fièvres hémorragiques à syndrome rénal ou pulmonaire dans le monde. Considérées comme des maladies émergentes, elles sont caractérisées par leur polymorphisme clinique, leur sévérité variable et la difficulté de leur diagnostic.

Les infections à hantavirus à forme rénale sont syndromiquement très proches des infections à *Leptospira*.

La Guadeloupe est connue pour être une zone endémique de leptospirose. Les rongeurs identifiés comme vecteurs de la leptospirose sont également susceptibles d'héberger et transmettre certains hantavirus et précisément ceux impliqués dans les formes à manifestation rénale (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*...).

Or, il existe une pullulation de ces rongeurs en Guadeloupe, favorisée par des conditions climatiques et géographiques qui leur sont très propices.

Actuellement, certains cas suspects de leptospirose ne sont pas confirmés biologiquement dans cette région, et donc certaines manifestations rénales aiguës dans un contexte infectieux restent sans étiologies identifiées.

L'objectif de cette étude est d'apprécier l'importance des syndromes leptospirose-like dont l'étiologie n'a pas fait sa preuve, que ce soit en matière de leptospirose aiguë ou en matière d'autres affections connues comme diagnostics différentiels de leptospirose (infections à pyogènes en particulier). Ces tableaux cliniques et biologiques seront confrontés à ceux retrouvés lors d'infections aiguës à hantavirus HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome).

La pertinence des investigations diagnostiques sérologiques, voire moléculaires, visant à identifier une infection aiguë à ce type de virus, sera appréciée. Ce travail d'approche du potentiel de la Guadeloupe en matière d'infection à hantavirus FHSR par le biais de l'étude de dossiers clinico-biologiques leptospirose-like, fait partie intégrante d'une étude plus large, humaine et animale, entreprise sur le territoire.

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES HANTAVIRUS

I.1 HISTORIQUE

Bien qu'actuellement classées dans la catégorie des infections émergentes du fait de leur importance croissante au niveau mondial (62), les hantaviroses sont décrites depuis très longtemps.

La première maladie associée à un hantavirus, aujourd'hui appelée fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR ou HFRS), était connue en Chine il y a plus de mille ans (6, 39, 58).

Dans l'histoire contemporaine, cette maladie a été décrite pour la première fois en 1913 par Vladivostok (39).

En France, durant la Première Guerre Mondiale, des soldats français et anglais souffrirent de « néphrites azotémiques pures », décrites par Ameuille, médecin militaire français, dont le tableau clinique s'apparentait à celui de l'hantavirose (6, 39).

En U.R.S.S., dans les années 1930, une épidémie de « Fièvre de Tula » fut également relatée (39).

En Suède, en 1934, Myrhman et Zetterholm décrivirent, séparément, l'émergence d'une nouvelle maladie sévissant en Laponie (39, 58, 66). Plus de 1 000 soldats furent atteints. Caractérisée par un tableau infectieux dominé par un syndrome rénal, accompagnée de douleurs abdominales et lombaires, elle s'avéra bénigne.

En 1945, Myrhman lui donna le nom de « Nephropathia Epidemica » (Néphropathie épidémique).

Durant la Seconde Guerre Mondiale, des soldats japonais furent victimes d'une épidémie de « Fièvre de Mandchourie ». Lors de cette épidémie sans précédent, 12 600 cas ont été répertoriés.

L'origine virale et le rôle des rongeurs comme réservoirs étaient suspectés indépendamment par les chercheurs russes et japonais dans la période 1941-43. Durant cette période, Smorodinstev et Kitano transmirent la maladie à des schizophrènes ou des prisonniers de guerre « volontaires » par inoculation d'urine filtrée provenant de malades ou de broyats d'organes de rongeurs.

Le monde occidental découvrit cette fièvre hémorragique entre 1951 et 1953 lorsque 3 000

soldats des Nations Unies développèrent une maladie accompagnée de forte fièvre et d'insuffisance rénale qui fut appelée la « Fièvre hémorragique de Corée ». La mortalité fut de 10 à 15 %.

Les premières tentatives d'isolement du virus sur culture cellulaire furent réalisées alors sans succès par les chercheurs américains.

Un quart de siècle après la Guerre de Corée, Ho Wang Lee réussit en 1976 à isoler un virus à partir du tissu pulmonaire du mulot *Apodemus agrarius* qui fut expérimentalement infecté, et à le transmettre de rongeur à rongeur.

Le nom de Hantaan fut donné à ce nouveau virus, en référence à la rivière qui coule près du 38ème parallèle à travers la péninsule coréenne.

Les caractérisations antigéniques, morphologiques et moléculaires permettent de conclure à un nouveau virus définissant un genre nouveau au sein de la famille des Bunyaviridae : l'hantavirus.

Des études sérologiques rétrospectives, menées en U.R.S.S., en Corée et au Japon, ont confirmé que certaines épidémies de fièvres hémorragiques avaient bien été causées par le virus Hantaan.

Dans les années 1980, les scientifiques réussirent, pour la première fois, à cultiver le virus Hantaan sur des cellules. Cette avancée leur permit enfin de connaître ses caractéristiques. D'autres virus furent alors découverts. Ho Wang Lee parvient à révéler, chez le rat, la présence du virus Séoul, responsable d'épidémies urbaines.

À la même période, un Finlandais mit en évidence, sur des coupes de poumons de campagnols roussâtres (*Clethrionomys glareolus*), le virus responsable de la Nephropathia Epidemica. Ce virus fut nommé virus Puumala (58).

En France, l'infection à hantavirus fut confirmée sérologiquement pour la première fois en 1982 (3, 39).

En 1983, un groupe d'experts de l'OMS proposa que l'on regroupe les différentes formes cliniques décrites en Extrême-Orient et en Europe sous le nom de Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal (FHRS), ou hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

En 1993, une épidémie d'une maladie jusqu'alors inconnue frappa les Indiens Navajos, dans la région des « Quatre frontières » ou « Four Corner » (carrefour de quatre États : Arizona, Nouveau-Mexique, Colorado, Utah) (21). Les chercheurs du CDC (Centers of Diseases Control and prevention) sont parvenus à isoler l'agent responsable. Il s'agit d'un nouvel hantavirus, que

l'on baptise du nom de Sin Nombre, c'est à dire le virus qui n'a pas de nom, et responsable d'une nouvelle affection baptisée « Hantavirus Pulmonary Syndrome » (HPS), ou Syndrome Pulmonaire à Hantavirus (SPH).

À ce jour, la connaissance des hantavirus est en pleine expansion, avec la découverte de nouvelles espèces au niveau mondial.

I.2 ASPECTS VIROLOGIQUES DES HANTAVIRUS

I.2.1 Taxonomie et classification

La famille des Bunyaviridae comporte cinq genres: Bunyavirus, Nairovirus, Phlebovirus, hantavirus et Tospovirus (ce dernier ne comptant que des virus végétaux) (Tableau 1).

Elle compte à ce jour plus de 350 virus capables d'infecter l'homme, les animaux et les plantes.

À l'exception des hantavirus qui sont transmis par des rongeurs (on parle de robovirus pour « rodent born virus »), les quatre autres genres sont principalement transmis par des arthropodes (moustiques, tiques, ou phlébotomes), et sont donc des arbovirus (pour « arthropod born virus ») (Pan American Health Organization, 1999) (54, 67, 69).

Tableau 1 : Famille des Bunyaviridae (d'après e-Pilly médecine tropicale 2012)

GENRE	MALADIE	RÉSERVOIR	VECTEURS
BUNYAVIRUS	Encéphalite à virus La Crosse	Rongeurs	Moustiques
NAIROVIRUS	Fièvre hémorragique Crimée-Congo	Bétail, oiseaux	Tiques
PHLEBOVIRUS	- Fièvre de la Vallée du Rift - Fièvre a phlébotome	Bétail	Tiques
HANTAVIRUS	- Fièvre hémorragique à syndrome rénal - Fièvre hémorragique à syndrome pulmonaire	Rongeurs	Aucun
TOSPOVIRUS	Virus des plantes	plus de 360 plantes	Thrips*

* Très petits insectes <2mm de l'ordre des thysanoptères, appelés aussi « bêtes d'orange » ou « bêtes d'août »

I.2.2 Caractéristiques et évolution

Au moins 20 hantavirus ont été identifiés, mais les estimations du nombre exact de virus varient (39, 54, 69). En effet, de nouveaux virus sont régulièrement identifiés chaque année grâce à la biologie moléculaire, certains d'entre eux n'étant pas reliés à des pathologies humaines (21).

Les hantavirus nouvellement identifiés sont souvent nommés à l'endroit où le virus est présent, mais certains de ces virus sont ensuite reclassés.

Les hantavirus d'intérêt humain se répartissent dans deux grandes entités cliniques : les syndromes de type FHSR dûs principalement aux virus Hantaan et apparentés (Dobrava, Seoul), et Puumala, retrouvés dans l'Ancien Monde (soit l'Europe et l'Asie), et les syndromes de type SPH dûs aux virus Sin Nombre et apparentés, dits du Nouveau Monde, c'est à dire les Amériques (21, 39).

L'hypothèse d'une coévolution entre les hantavirus et les rongeurs qui daterait de plus de 30 millions d'années fut avancée (34, 58). Cependant, les récentes découvertes d'hanavirus chez les musaraignes et les taupes remettent un peu en cause cette hypothèse (33). Un modèle associant glissement d'hôte, dans un contexte de proximité géographique associé, et une coévolution, serait

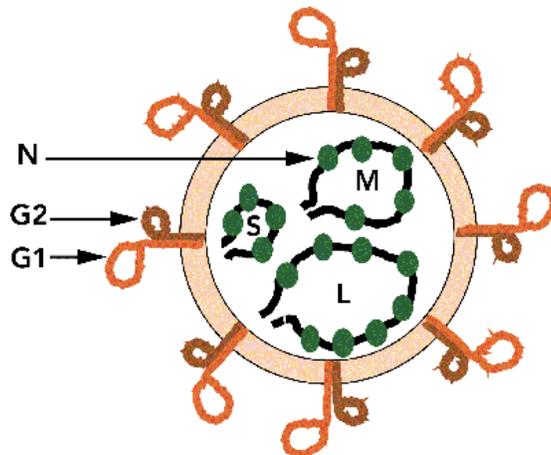
plus à même d'expliquer l'observation actuelle de virus retrouvés chez d'autres espèces que celles précédemment intitulées hôtes spécifiques, et permettrait de mieux appréhender la diffusion des hantavirus.

I.2.3 Structures physico-chimique et génome

Les hantavirus sont des virus enveloppés d'un diamètre de 90-120 nm possédant un génome composé de trois segments d'ARN simple brin de sens négatif (30, 38, 69).

Les segments d'ARN sont empaquetés dans une capsidie composée d'une protéine N très antigénique, la capsidie étant elle-même entourée d'une enveloppe lipidique contenant des spicules composés des protéines G1 et G2. Le segment court (S), small, code pour la nucléoprotéine N, le moyen (M) code pour deux glycoprotéines d'enveloppe G1 et G2 et le long (L) code pour l'ARN polymérase L (Figure 1).

Figure 1 : Représentation schématique d'un hantavirus (30)



Le cycle viral a lieu dans le cytoplasme et la morphogenèse par bourgeonnement au niveau des membranes de l'appareil de Golgi (55). L'existence d'un génome segmenté permet l'apparition de nouveaux virus par réassortiment, comme le virus grippal.

Etant donné leur structure, les virions sont fragiles. Ils présentent les mêmes caractéristiques que les virus enveloppés à ARN : ils sont facilement inactivés par la chaleur, les détergents, l'irradiation UV, les solvants organiques et les solutions d'hypochlorite (39).

I.2.4 Physiopathologie

Bien que la physiopathologie des infections à hantavirus demeure incomplètement comprise, il semble établi que la pathogénie résulte davantage de la réaction immunitaire que d'une cytotoxicité virale directe (43, 48).

La cellule endothéliale constitue très vraisemblablement une des cibles centrales de l'infection. La pénétration du virus au sein des cellules est médiée par les b-3 intégrines, par ailleurs impliquées dans l'adhésion entre cellules et dans l'agrégation plaquettaire (43, 69).

L'infection virale déclenche par ailleurs une réaction immunitaire humorale et cellulaire associée à la sécrétion de nombreuses cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, INF- γ , TNF- α) (43).

Il en résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire avec œdème interstitiel, extravasation d'hématies et hypovolémie ainsi qu'un certain degré de coagulation intravasculaire avec consommation des plaquettes. L'hémorragie est donc la conséquence de lésions vasculaires et d'un déficit de plaquettes fonctionnelles (53, 69).

Les mécanismes à l'origine de l'atteinte préférentielle des poumons dans le SPH, ou des reins dans la FHSR, restent obscurs (43).

La compréhension des mécanismes immunitaires est rendue difficile chez l'homme du fait de l'absence de modèles animaux extrapolables à l'humain. L'immunité humorale serait efficace en phase aiguë pour favoriser la clairance virale, et persisterait longtemps pour certains hantavirus. La part de l'immunité cellulaire en particulier faisant intervenir les CD8 est duale : possiblement efficace en aigu pour favoriser l'élimination virale, elle pourrait néanmoins jouer un rôle important dans les manifestations de la maladie liées aux hantavirus (6, 43, 48).

I.3 HANTAVIRUS À L'ORIGINE D'INFECTION HUMAINE

Plus de trente génotypes, classés en groupe de répartitions géographiques et de spécificités d'hôtes distinctes, ont actuellement été dénombrés, mais seule une vingtaine apparaît impliquée en médecine humaine (6, 61) (Tableau 2).

Certains hantavirus ne sont pas associés à des maladies humaines : soit parce qu'ils ne sont pas pathogènes pour l'homme, soit parce que leurs hôtes rongeurs sont peu susceptibles de transmettre le virus aux humains (61).

Tableau 2 : Liste des principaux hantavirus connus à ce jour (54)

GROUPE (sous famille des rongeurs vecteurs)	VIRUS	ABRÉVIATION	DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE	RONGEUR HOTE PRINCIPAL	MALADIE ASSOCIÉE CHEZ L'HOMME
HANTAVIRUS DE L'ANCIEN MONDE					
<i>Murinae</i>	Hantaan virus	HTNV	Chine, Corée, Russie	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR
	Dobrava-Belgrade virus	DOBV	Balkans	<i>Apodemus flavicollis</i>	FHSR
	Seoul virus	SEOV	Mondiale	<i>Rattus spp</i>	FHSR
	Saaremaa virus	SAAV	Europe	<i>Apodemus agrarius</i>	FHSR
	Amur virus	AMRV	Russie (Est)	<i>Apodemus peninsulae</i>	FHSR
<i>Arvicolinae</i>	Puumala virus	PUUV	Europe, Asie, Amériques	<i>Myodes glareolus</i>	FHSR/NE
	Tula virus	TULV	Russie, Europe	<i>Microtus arvalis</i>	?
HANTAVIRUS DU NOUVEAU MONDE					
<i>Sigmondontinae</i>	Sin Nombre virus	SNV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus maniculatus</i>	SPH
	New York virus	NYV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	SPH
	Bayou virus	BAYN	Amérique du Nord	<i>Oryzomys palustris</i>	SPH
	Andes virus	ANDV	Argentine, Chili	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	SPH
	Lechiguanas virus	LECV	Argentine	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	SPH
	Maciel virus	MCLV	Argentine	<i>Bolomys obscurus</i>	SPH
	Laguna negra virus	LANV	Paraguay, Bolivie, Argentine	<i>Calomys laucha</i>	SPH

Les hantavirus sont responsables d'au moins deux entités cliniques (6, 61, 69) :

I.3.1 Hantavirus associés à FHSR

Actuellement, il existe sept géotypes responsables d'un syndrome baptisé « fièvre hémorragique avec syndrome rénal » (FHSR), ou hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), dont la présentation clinique varie selon la souche.

En Eurasie, les hantavirus qui sont à l'origine des FHSR peuvent exister sous trois formes :

- une forme sévère en Asie due au virus Hantaan, et en Europe de l'Est due au virus Dobrava. Le virus Amur a récemment été identifié dans des cas graves de FHSR en Russie, dans la région extrême Est.
- une forme intermédiaire, ou modérée, due au virus Séoul, retrouvée partout dans le monde, mais principalement en Asie.
- une forme bénigne due au virus Puumala, retrouvée en Europe Centrale et de l'Ouest, en Russie de l'Ouest ainsi qu'en Finlande et en Scandinavie, responsable de la forme néphropathie épidémique (NE).

Le virus Saaremaa (SAAV), en Europe, fut récemment séparé de DOBV et reconnu comme un agent causal distinct d'une forme bénigne de FHSR.

Virus Tula (TULV) est largement répandu chez les rongeurs d'Europe et de Russie. Tula a été relié à des infections humaines en République Tchèque, en Suisse et en Allemagne. Cependant, l'association de Tula et maladies humaines n'a pas été formellement démontrée (69).

I.3.2 Hantavirus associés à SPH

Les virus Sin Nombre et apparentés sévissent exclusivement sur le continent américain (nord, centre et sud) causant un œdème pulmonaire non cardiogénique sévère appelé syndrome

pulmonaire à hantavirus (SPH) ou hantavirus pulmonary syndrome (HPS) dont la mortalité est très élevée, environ 50 % (6, 14, 61, 69).

Les virus Sin Nombre, Bayou, Black Creek, Canal, Andes, New York entre autres, sont à l'origine du SPH.

Certains auteurs distinguent parfois, dans leur classification, « les virus du Nouveau Monde » (Amérique) à l'origine du SPH, et « les virus de l'Ancien Monde » (Asie et Europe) à l'origine des FHSR (69).

I. 4 RÉSERVOIRS DES HANTAVIRUS

L'hantavirose est une zoonose d'origine virale (61, 69).

L'implication des rongeurs dans la transmission de la maladie, soupçonnée dès les années 1940, est confirmée par Lee en 1976. Les rongeurs sont les seuls réservoirs, l'homme n'est en fait, qu'un « cul-de-sac épidémiologique » (54). Il ne participe pas à la persistance et à l'évolution des virus puisqu'il n'y a pas de transmission inter humaine (à l'exception, probablement, de l'hantavirus Andes (44, 65)).

Nous comprenons donc l'importance de l'adaptation des virus aux rongeurs (61, 69).

Les caractéristiques distinctives entre virus résultent, par conséquent, d'une adaptation à l'environnement de leur hôte spécifique.

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 (54).

L'ordre des rongeurs (ou simplicités) représente l'ordre le plus vaste des Mammifères (61) (69). Ce sont des espèces très prolifiques avec une gestation de courte durée et des portées nombreuses. Les hôtes principaux des hantavirus sont des rongeurs de la famille des *Muridae* comprenant 3 sous-familles : le *Murinae*, l'*Arvicolinae* et le *Sigmodontinae*. Tous possèdent une

longue queue écailleuse, un museau pointu, six molaires sur deux mâchoires, et des oreilles courtes.

Chez les rongeurs, le virus persiste dans de nombreux organes pendant quelques semaines, voire années, parfois même toute la vie (5, 61), et ceci de façon asymptomatique (20, 23, 61).

Cependant, des études ont signalé une diminution de la survie des campagnols roussâtres infectés par le virus Puumala, des souris sylvestres infectées par le virus Sin Nombre, ainsi que des gains de poids plus faibles chez les souris mâles infectées.

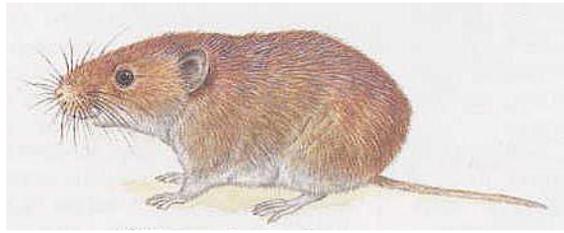
Nous traiterons ici uniquement les réservoirs des principaux virus pathogènes pour l'homme.

I.4.1 Réservoirs des Hantavirus à l'origine des FHSR

I.4.1.1 Réservoir du virus Puumala : le campagnol roussâtre

Le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*) (5, 11, 20, 61, 69) appartient à la sous-famille des *Arvicolinae*. Ce rongeur omnivore mesure entre 8 et 12 cm et doit son nom à la coloration brun rouge de son dos, les flancs étant, quant à eux, grisâtres (Figure 2). C'est une espèce réputée typiquement forestière des bois de feuillus ou mixtes à sous-bois développés. Cette espèce est présente dans toute l'Europe, la Sibérie, et l'Asie mineure.

Figure 2 : Le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*)



I.4.1.2 Réservoir du virus Séoul (23, 61, 69) : le rat surmulot et le rat noir

Ils appartiennent à la sous famille des *Murinae*.

Le rat surmulot ou rat d'égout (*Rattus norvegicus* (22)) (Figure 3) mesure entre 37 et 51 cm, possède un corps massif et allongé, un museau obtus, des oreilles courtes et poilues, un pelage terne, gris brun dessus et gris blanchâtre dessous. Sa queue est épaisse mais plus courte que le corps.

À l'état sauvage, ils habitent les marais, les landes côtières, les rives de cours d'eau ou les berges de lacs. Dans les villes, on peut les trouver dans les caves et égouts, entrepôts et abattoirs. Son alimentation préférée consiste en des fruits humides. C'est une espèce mondialement répandue. Le coût des dommages à l'industrie primaire se chiffre en centaines de millions de dollars par an. Il a causé la réduction, voire l'extinction d'espèces indigènes de mammifères, d'oiseaux, de reptiles et d'invertébrés par prédation et par compétition. Il limite la régénération de nombreuses espèces végétales en consommant les graines et les jeunes plantes. Il mange les cultures vivrières et gâche les stocks alimentaires en urinant dessus. Des dommages économiques supplémentaires sont causés par la dégradation des câbles électriques et la propagation de maladies.

Figure 3 : Le rat surmulot ou rat d'égout (*Rattus norvegicus*)



Le rat noir (*Rattus rattus*) (Figure 4) : il mesure entre 16 et 24 cm de long, avec une queue plus longue que la tête et le corps. Son museau est pointu, il possède de grandes oreilles et un corps mince par rapport au *Rattus norvegicus*.

Originaire du sous-continent indien, *Rattus rattus* s'est maintenant répandu à travers le monde entier.

Il est fréquemment rencontré dans les forêts et les bois mais il peut également se rencontrer à l'intérieur et autour des bâtiments. Il peut manger et gâcher presque tout ce qui est comestible. *R. rattus* est l'espèce de rat la plus souvent associée aux chutes catastrophiques des populations d'oiseaux insulaires. Il est très agile et fréquente souvent la cime des arbres pour se nourrir et y nicher dans des amas de feuilles et de brindilles.

Cette espèce figure sur la liste de l'UICN (Union internationale pour la conservation de la nature) des 100 espèces parmi les plus envahissantes au monde (41).

Figure 4 : Le rat noir (*Rattus rattus*)



I.4.1.3 Réservoir du virus Hantaan : le mulot rayé

Le mulot rayé (*Apodemus agrarius*) (61, 69) appartient à la sous famille des *Murinae*. Il mesure au total de 94 mm à 116 mm de longueur, dont 19 mm à 21 mm de queue (Figure 5). Ce mulot est reconnaissable à sa rayure dorsale noire. Il est présent en Europe centrale et de l'est, en Asie centrale, en Sibérie du sud, en Mandchourie, en Corée, en Chine du sud et à Taïwan où il vit dans les champs et les bois.

Figure 5 : Le mulot rayé (*Apodemus agrarius*)



I.4.1.4 Réservoir du virus Dobrava : le mulot à collier

Le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) est une espèce de rongeur de la sous famille des *Murinae* (35, 36, 61, 69). Il mesure de 8,5 à 13 cm plus 8 à 13,5 cm de queue (Figure 6). Il se distingue des autres mulots par une tache jaune sous et parfois autour du cou. Le mulot à collier est strictement nocturne. Il est très agile, se déplace très souvent par grands bonds et est en partie arboricole : il peut grimper jusqu'à 20 mètres de haut dans les arbres.

Il est largement représenté dans toutes ou presque toutes les zones boisées d'Europe. On estime que l'habitat qui lui convient le mieux est la forêt mature, mais il est dans certaines régions devenu un visiteur régulier des maisons. Sa répartition nationale peut aussi être limitée par l'altitude et les grands froids, et il semble avoir une aversion pour les lieux les plus humides.

Figure 6 : Le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*)



I.4.2 Réservoirs des hantavirus à l'origine de SPH

Réservoir du virus Sin Nombre (principal virus à l'origine des SPH): la souris sylvestre (51, 61, 69) (*Peromyscus maniculatus*) (Figure 7)

Elle appartient à la sous famille des *Sigmodontinae*. La souris Sylvestre a la taille d'une souris commune : en moyenne 12 à 22 cm de long. Leur fourrure est bicolore, de gris pâle à brun-rouge sur le dessus, et blanc en dessous, même au niveau de la queue qui présente des poils très courts.

Très répandue, on trouve la souris Sylvestre dans des habitats très variés et sous tous types de climats en Amérique du Nord. Cependant elle est plus commune dans les prairies ou les zones boisées.

L'aire de répartition de la souris Sylvestre comprend presque tout le Canada, les États-Unis, et une grande partie du Mexique.

Figure 7 : La souris Sylvestre (*Peromyscus maniculatus*)



I.5 RÉPARTITION

I.5.1 Répartition géographique et prévalence globale des infections à hantavirus

Hantavirus provoque un nombre important de maladies humaines, ce qui en fait une menace mondiale en matière de santé publique (69).

Environ 150 000 à 200 000 cas de FHSR sont hospitalisés chaque année dans le monde entier, la plupart des cas se produisant en Asie, et dans les pays en développement (Figure 8).

Le taux de létalité de la FHSR varie de <1 % à 12 % selon les virus.

Bien que les infections à SPH soient beaucoup moins nombreuses que les FHSR, avec environ 200 cas de SPH par an dans les Amériques, le taux moyen de mortalité est de 40 %.

I.5.1.1 En Asie

En Asie, les cas cliniques de HFRS causés par Hantaan et Séoul Virus ont été identifiés principalement en Chine, en Corée et dans la région de l'Extrême-Orient de Russie (Figure 9a).

En Chine, plus de 1 400 000 de cas cliniques, avec environ 45 000 décès, ont été signalés au cours de la période 1950-2001, qui fait de la Chine le pays le plus endémique de HFRS.

Quarante mille à 60 000 cas par an furent rapportés au cours des dernières années, ce qui représente 70 % à 90 % du total des cas de HFRS rapportés dans le monde.

En Corée, un total de 14 309 patients HFRS ont été hospitalisés de 1951 à 1986, un tiers étant des soldats. Le nombre de patients atteints d'hantavirose HFRS, et le nombre d'hospitalisations par an, a diminué depuis la mise en place d'une campagne de vaccination dans le pays à partir de 1991.

I.5.1.2 En Europe

Environ 1 à 8 % de la population possède des anticorps à hantavirus en Europe, le taux de séropositivité variant selon le pays et le virus spécifique.

La Néphropathie Epidémique (NE), une forme légère de FHSR est décrite en Suède depuis 1934. L'agent causal, le virus Puumala (PUUV), a été isolé pour la première fois chez le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*) à Puumala, en Finlande, au début des années 1980.

Elle demeure la maladie la plus répandue des hantavirus en Europe occidentale et centrale (55) (Figure 8 et 9a).

Aujourd'hui, plus de 9 000 cas par an sont signalés en Europe, avec une tendance croissante.

I.5.1.3 En Amérique

SPH constitue un problème de santé publique, en particulier en Amérique du Sud, où un nombre croissant de cas de SPH est signalé chaque année (Figure 8) (69).

Depuis l'identification des hantavirus SPH dus au virus Sin Nombre dans la région du Four Corner en 1993 (carrefour de quatre États : Arizona, Nouveau-Mexique, Colorado, Utah) (Figure 9b), des cas cliniques ont également été confirmés en Argentine, Bolivie, Brésil, Canada, Chili, Panama, Paraguay, États-Unis et Uruguay, avec plus de 2 000 cas de SPH enregistrés dans la région des Amériques, de 1993 à 2004.

Au Canada, les cas de SPH sont rares, moins de 8 étant signalés par an (Figure 8).

Aux États-Unis, SPH fut rétrospectivement retracé aussi loin que 1975, mais SPH ne fut reconnu qu'en mai 1993.

En 2006, les CDC-USA (Centers for Disease Control and Prevention) ont confirmé 438 cas d'SPH signalés dans 30 États, 35 % de ces cas furent mortels.

I.5.1.4 Dans les Caraïbes

Un seul cas de SPH a été confirmé récemment par la sérologie, dans l'est du Venezuela, mais une large diffusion des infections hantavirales fut démontrée dans le pays.

Les infections humaines en Colombie et l'infection des rongeurs avec des hantavirus Sin Nombre-like au Costa Rica, le Mexique et le Pérou ont été rapportées.

En Guyane, 4 cas d'hantavirose SPH ont été recensés (2, 21).

Les FHSR de l'Ancien Monde sont largement distribués dans les pays asiatiques et européens (54) (Figure 8). Il faut toutefois noter que ces dogmes, sur des maladies distinctes entre Ancien et Nouveau Monde et sur la restriction d'hôte, sont de plus en plus remis en cause avec la mise en évidence de syndromes pulmonaires dans l'Ancien Monde, et de phénomènes de changements

d'hôtes réservoirs.

De plus, des hantavirus de l'Ancien Monde, en particulier Séoul, ont également été détectés aux États-Unis, au Canada et en Amérique du Sud, et quelques cas de FHSR cliniques ont été signalés sur le continent américain (69).

Enfin, une étude réalisée à la Barbade, ayant par ailleurs démontré pour la première fois la présence d'hantavirus dans le sud de la caraïbe, rapporte des infections à hantavirus Puumala-like ou Seoul-like, (et donc FHSR) chez les hommes et les rongeurs (24, 69).

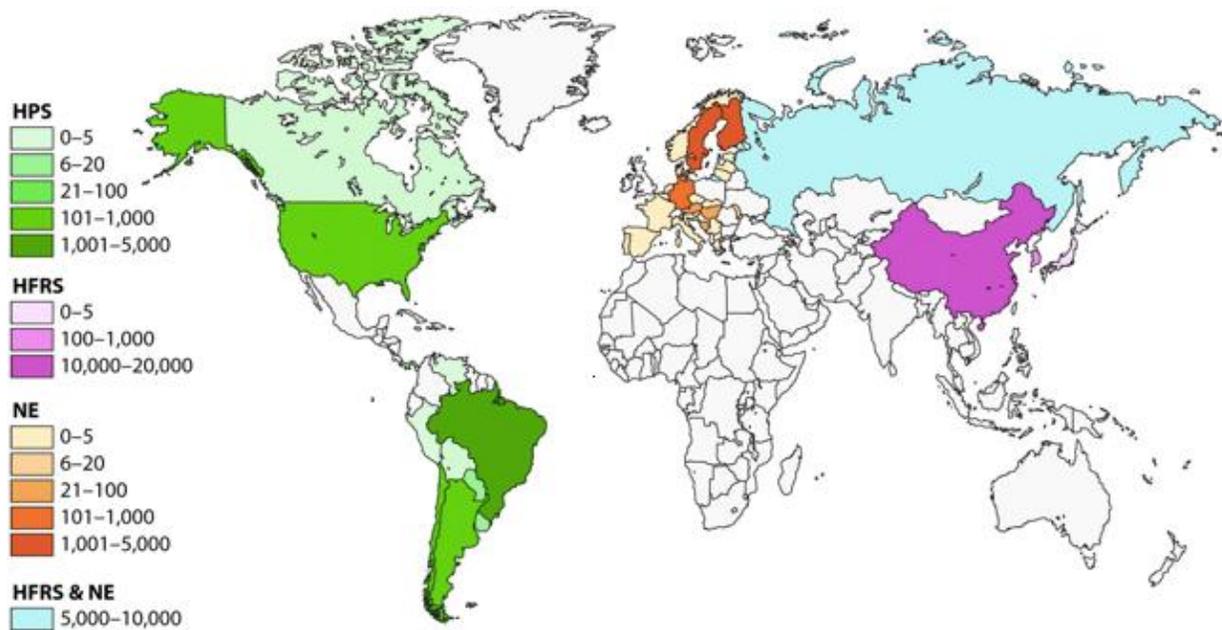
I.5.1.5 En Afrique

Peu de données sont disponibles sur les cas humains (Figure 8) – ce qui est d'autant plus surprenant que ce continent regroupe la plus grande diversité d'espèces de rongeurs – (58), mais des études de séroprévalence prouvent leur existence (Figure 9a) (61, 69).

I.5.1.6 En Australie

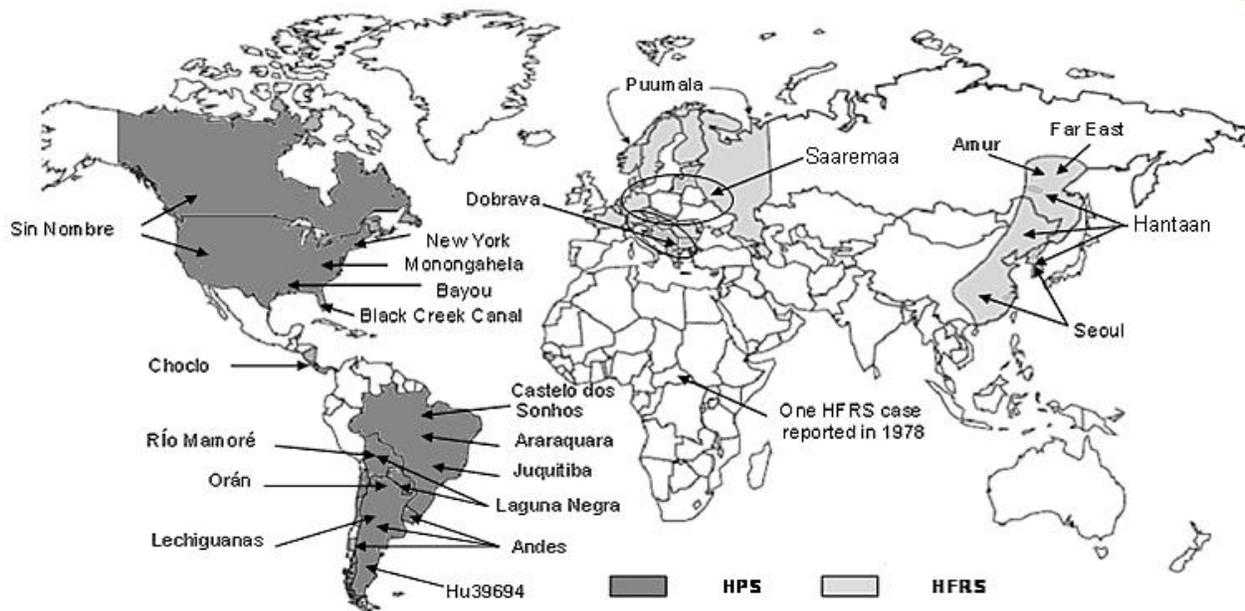
Il n'existe actuellement aucune preuve d'infection à hantavirus en Australie (Figure 8), mais il est probable que les hantavirus soient portés par certains rongeurs ou insectivores australiens (61).

Figure 8 : Représentation géographique approximative de l'incidence des hantaviroses par pays et par an (34)



Comme l'illustre la figure 9, certains auteurs distinguent parfois, dans leur classification, « les virus du Nouveau Monde » (Amérique) à l'origine du SPH, et « les virus de l'Ancien Monde » (Asie et Europe) à l'origine des FHSR (66)

Figure 9 : Distribution des hantavirus de l'Ancien monde (SPH) et du Nouveau monde (HFRS) (69)



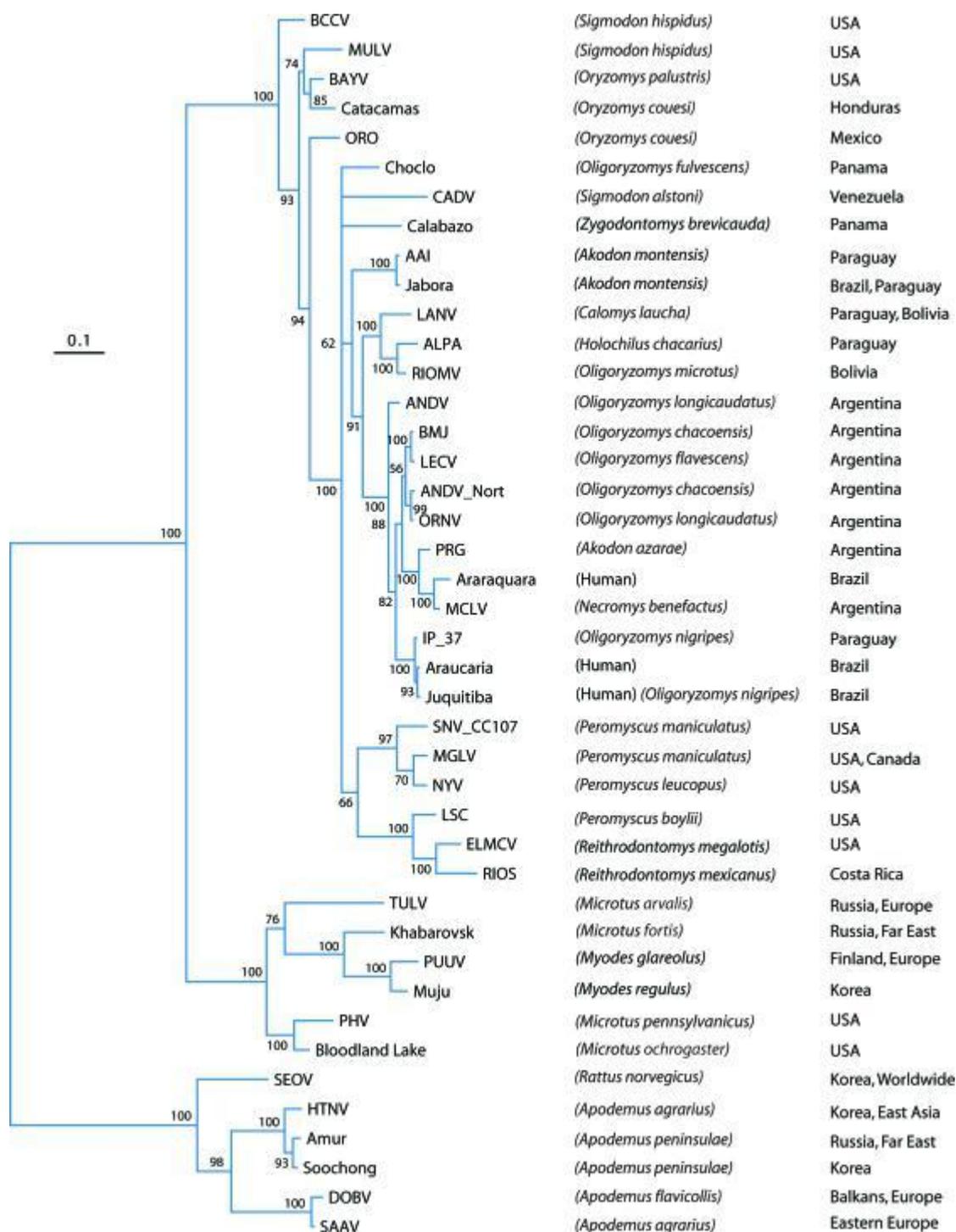
La distribution géographique des virus et leur remarquable adaptation aux rongeurs suggèrent une coévolution extrêmement ancienne entre les virus et leurs hôtes (58).

En effet, le développement de techniques telles que la RT-PCR et le séquençage a permis une connaissance plus approfondie du génome des hantavirus (34, 39).

Cela a permis d'établir un arbre phylogénique (figure 10) qui se superpose à la classification de leur rongeur hôte (chaque espèce de rongeur héberge un virus particulier) (34, 58).

De ce fait, la répartition géographique des hantavirus, et celle des fièvres hémorragiques dont ils sont responsables, suit étroitement celle des rongeurs qui les hébergent. Par conséquent, les flux migratoires des espèces animales expliquent la distribution géographique actuelle des hantavirus.

Figure 10 Arbre phylogénétique représentant les hantavirus de l'Ancien et du Nouveau monde (34)



L'hantavirose est une zoonose de distribution mondiale. La distribution de chaque virus est habituellement limitée à la répartition géographique de leurs hôtes spécifiques (61).

L'expansion des hantaviroses est donc favorisée par les modifications climatiques et environnementales qui influencent la répartition géographique et la dynamique des rongeurs (14).

Les principaux rongeurs vecteurs d'hantavirus en Asie, en Europe du Nord et de l'Europe de l'Ouest sont respectivement *Apodemus agrarius* (principal réservoir de l'Hantaan virus), *Clethrionomys glareolus* (principal réservoir du Puumala virus) et *Apodemus flavicollis* (principal réservoir du Dobrava virus) (Figure 11a, b, c).

En Amérique du Nord, il s'agit du *Peromyscus maniculatus* (principal réservoir du Sin Nombre virus) (Figure 12).

Figure 11 Répartition de *Apodemus agrarius* (a), *Clethrionomys glareolus* (b) et *Apodemus flavicollis* (c) (66)

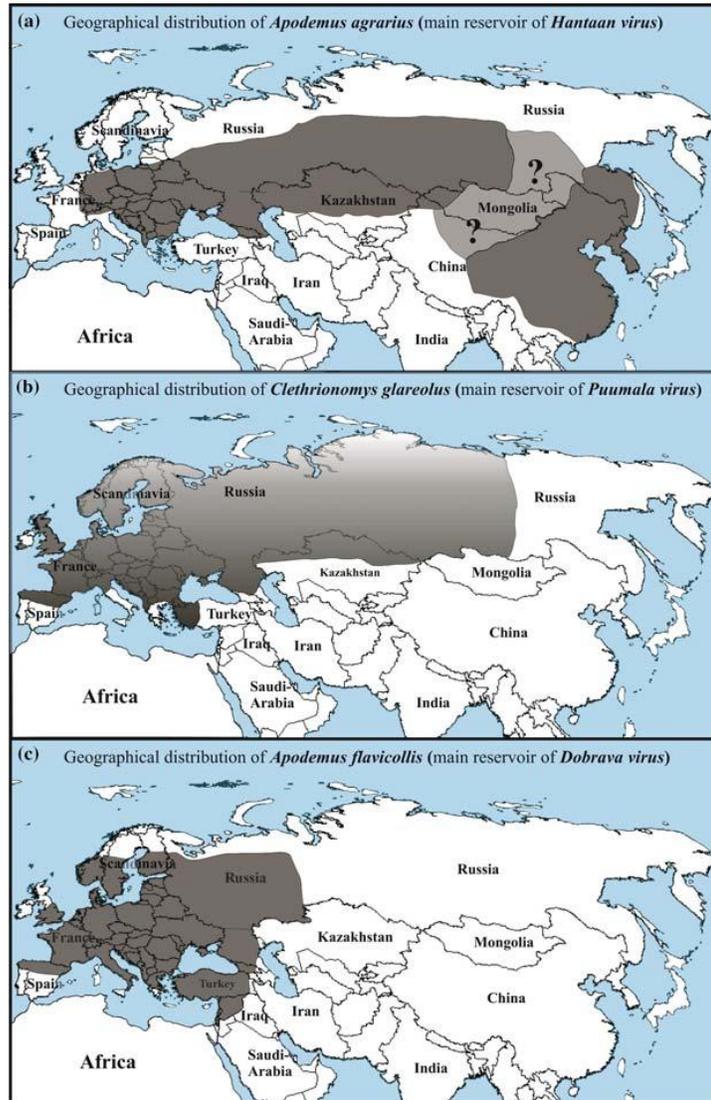
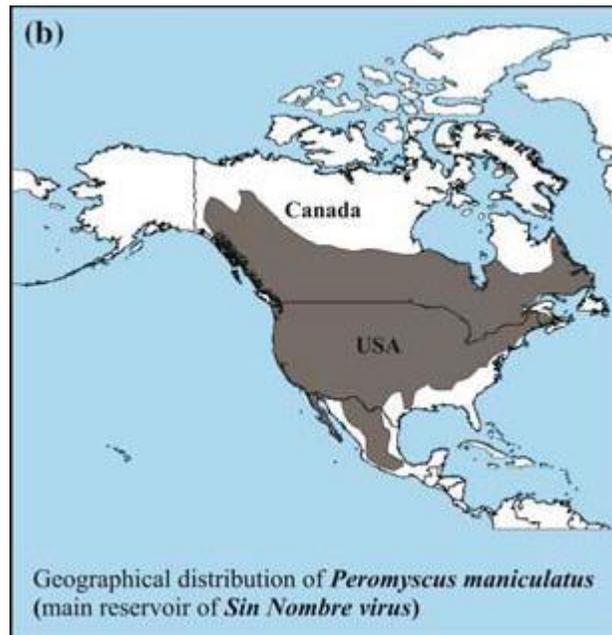


Figure 12 : Distribution du *Peromyscus maniculatus* en Amérique du Nord (66)



I.5.2 Répartition temporelle

Dans les années 1980, la maladie est encore assez méconnue et ce n'est qu'en 1982 que le diagnostic sera disponible (69).

Les infections asymptomatiques ou les infections peu sévères et peu spécifiques entraînent une sous-estimation du nombre d'hantaviroses. De plus, les tests diagnostiques de laboratoire sont souvent absents des hôpitaux, en particulier dans les pays en développement : il est donc difficile d'en décrire précisément l'évolution et la répartition dans le temps. Cependant, dans les années 1990, les médecins, mieux informés, maîtrisent davantage les données épidémiologiques et cliniques.

Les épidémies de FHSR et de SPH sont généralement associées à une forte augmentation des

densités de population des rongeurs. Ce phénomène facilite la propagation du virus parmi les animaux et augmente ainsi les risques pour l'homme de contact avec des rongeurs ou du matériel contaminés (19).

En Finlande, la population de campagnol roussâtre suit un cycle de 3 à 4 ans, souvent avec deux années consécutives de haute densité, qui est soupçonnée d'avoir conduit à des schémas d'infection humaine par Puumala virus dans le pays (69).

En effet, la durée de vie du campagnol roussâtre est de 1,5 à 3 ans (15). Ils ont un fort taux de mortalité : de nombreux petits décèdent et rares sont les adultes qui survivent 2 hivers. Il existe, tous les 3 à 4 ans, un cycle d'abondance où le nombre d'animaux s'accroît rapidement. À la fin de ces cycles, la population diminue par la faute, semble-t-il, d'une génération qui n'a pas pu se reproduire avec succès. Pour pallier cela et regagner vite sa population, le campagnol dispose d'un fort taux de reproduction.

En Suède, les années de plus forte incidence de FHSR coïncident avec la dynamique des campagnols avec un intervalle d'environ 3 ans entre les pics. Cela a également été observé en Chine.

En France, plusieurs poussées épidémiques d'infection à FHSR sont identifiées en 1990, 1992-93, 1996, 1999 (3, 30, 52).

Devant la recrudescence des cas tous les 2 à 3 ans, la Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal semble donc avoir une évolution cyclique.

I.6 MODALITÉS DE TRANSMISSIONS

Les hantavirus sont les seuls virus de la famille des Bunyaviridae qui ne sont pas transmis par les Arthropodes (19).

Chez les rongeurs, le virus persiste dans de nombreux organes pendant quelques semaines voire années, et parfois même toute la vie (61).

Les sécrétions et excréments de l'animal permettent donc la dissémination abondante du virus dans l'environnement. En outre, le virus reste infectieux quelques jours après excrétion par les rongeurs, sous forme d'aérosols.

Toutefois, s'agissant de virus enveloppés, donc fragiles, le milieu extérieur ne constitue pas un véritable réservoir secondaire.

I.6.1 Transmission à partir du réservoir : transmission de l'animal (rongeur) à l'homme

Les hommes peuvent devenir des hôtes fortuits quand ils sont en contact avec des rongeurs infectés ou leurs excréments (69). Souvent, l'urine de rongeur, ou les matériaux des nids, peuvent constituer une source de contamination, notamment le premier mois après l'infection. On inhale alors les virus dans la poussière administrée par aérosol comme l'illustre la figure 13 avec l'exemple de l'Andes virus (53). L'infection peut parfois arriver après seulement quelques minutes d'exposition au virus administré par aérosol.

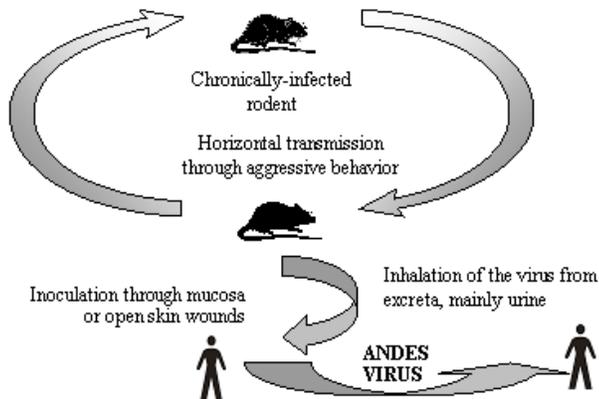
Le virus peut être disséminé jusqu'à 1,5 mètre autour d'un sujet excréteur (5).

hantavirus peut aussi être transmis à travers les plaies cutanées, les conjonctives et d'autres muqueuses (figure 13) (61). Cela souligne l'importance de la salive comme élément virulent.

La morsure reste un mode de transmission possible mais beaucoup plus rare.

Les aliments souillés par les déjections de rongeurs pourraient aussi représenter une voie de contamination.

Figure 13 Voie de transmission des hantavirus (56)



I.6.2 Transmission avec un animal malade non réservoir

Les autres sources présumées d'infection à hantavirus sont des animaux sauvages (autre que les rongeurs) ou domestiques (66). Bien que les rongeurs soient le réservoir important, les anticorps dirigés contre les hantavirus ont également été retrouvés chez les animaux domestiques et sauvages comme les chats, les chiens, les cochons, le bétail et les cerfs (en particulier, tous les animaux vivant à proximité des rongeurs). Ces données ont été étayées par les conclusions d'une étude concernant la sensibilité des cellules endothéliales aortiques bovines aux infections à hantavirus : cette lignée cellulaire endothéliale exprime le récepteur β_3 -intégrine qui est connue pour être la voie d'entrée de l'infection à hantavirus. Il est donc possible que toutes les cellules endothéliales, qui expriment ce récepteur, soient sensibles aux infections à hantavirus.

Cette découverte ouvre une nouvelle fenêtre sur la gamme d'hôtes des hantavirus qui n'est plus seulement représentée par les humains et les rongeurs.

On peut supposer que l'écologie des hantavirus des animaux domestiques est différente de celle connue pour les rongeurs. Les recherches concernant ce sujet devraient se concentrer sur l'infection expérimentale des animaux domestiques *in vivo*.

Ces études devraient inclure le dépistage des animaux domestiques qui partagent le même habitat que les rongeurs, surtout ceux vivants dans des régions à forte endémie d'hantavirose.

Les résultats de ces enquêtes vont permettre d'évaluer le risque d'infection pour l'homme émanant d'espèces qui ne sont jusqu'à présent pas soupçonnées d'être un réservoir à hantavirus.

De plus, de nombreuses études, surtout chinoises, ont démontré que les chats domestiques pouvaient véhiculer les hantavirus (du fait de ses relations « privilégiées » avec les rongeurs) (61). À l'heure actuelle, l'infection semble asymptomatique chez les chats.

Une étude observationnelle et expérimentale en Chine a également montré que le virus de la fièvre hémorragique se répliquait chez les cochons domestiques, et que l'antigène viral était excrété dans les urines et les selles (61, 66). Selon ce travail, le cochon domestique doit être considéré comme un hôte réservoir de la transmission de la fièvre hémorragique.

Les Macaques *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) qui ont été infectés de façon expérimentale avec le virus Puumala sont devenus léthargiques, et ont développé une insuffisance rénale (69). Mais, quand ils furent infectés par le virus Andes, ils n'ont pas montré de signes cliniques, seulement une diminution transitoire du nombre de lymphocytes.

Par conséquent, le rôle des espèces animales (autres que les rongeurs), dans la contamination humaine n'est pas véritablement élucidé.

Il apparaît que d'autres espèces animales peuvent héberger des hantavirus, mais l'implication de ces espèces dans le cycle épidémiologique de l'hantavirose reste pour l'instant inconnue. Les rongeurs constituent donc la principale source de contamination pour l'homme.

I.6.3 Transmission interhumaine

Elle n'a été documentée qu'en 1996, lorsqu'une possible transmission interhumaine a été démontrée lors d'une épidémie de SPH causée par le virus Andes (ANDV) en Argentine (65, 66). À ce jour, il semble que la transmission interhumaine soit confinée à Andes, mais de plus amples investigations sont nécessaires afin d'explorer si un tel mécanisme de transmission existe parmi

d'autres virus.

La transmission verticale est généralement considérée comme négligeable ou inexistante. En effet, la barrière utérine ne permet pas le passage des virus, mais les données suggérant la possibilité d'une transmission dans le lait maternel ont été signalées en Amérique du Sud (63).

I.7 CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Pour FHSR et SPH, l'infection est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio H/F de 2:1 à 3:1 (27, 29, 69).

Dans la majorité des cas, la contamination a lieu à la campagne.

I.7.1 Facteurs favorisant les hantaviroses

I.7.1.1 Facteurs d'exposition

Certains facteurs d'exposition sont associés significativement à la maladie (27, 29, 30, 68, 69).

Les professions forestières, agricoles et du bâtiment.

Le personnel de l'Office National des Forêts, ainsi que les agriculteurs étant particulièrement concernés (39), cette maladie a été inscrite sous la dénomination « infection professionnelle à hantavirus » sur la liste des maladies professionnelles agricoles (53) (comme la leptospirose)

- les trappeurs d'animaux
- le personnel militaire du fait des exercices militaires
- localisation de la résidence à proximité d'une forêt
- les expositions en forêt : le travail du bois en forêt représente un risque élevé (mise en

suspension de poussières...)

- le risque, lors des expositions en forêt pendant les activités de loisirs, semble limité à un contact direct avec le bois ou la terre
- la fréquentation de locaux fermés (nettoyage ou rénovation de granges, poulaillers, remises, caves...), souvent infestés de rongeurs
- les travaux de terrassement
- les activités de loisirs à la campagne et en forêt
- le faible statut socio-économique, dormir sur le sol...

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.

En France, quelques cas de contamination des personnels de laboratoire ont été signalés lors de manipulation de rats d'expérience.

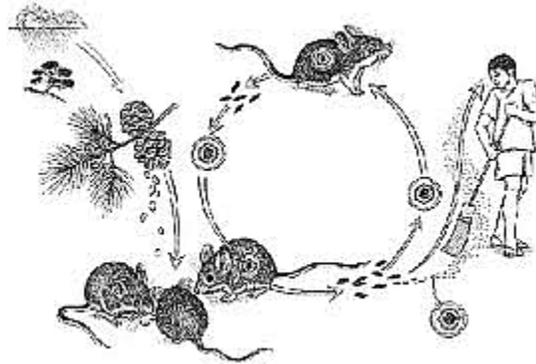
I.7.1.2 Facteurs environnementaux

a) Conditions climatiques et géographiques

Les variables météorologiques, les précipitations, les températures élevées, affectent de plusieurs façons les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent (66).

Dans le Sud-Ouest des États-Unis, en 1993, il y eut une épidémie de SPH. Cette épidémie a été associée aux abondantes précipitations occasionnées par le phénomène météorologique *El Niño* (19). Ces conditions climatiques ont en effet engendré une production importante de pignons de pin, conduisant à la pullulation de *Peromyscus maniculatus*, comme l'illustre la figure 14.

Figure 14 Cycle de transmission des hantavirus en fonction des conditions climatiques
(Google image)



Le pourcentage d'individus infectés est bien évidemment lié à la densité de population de rongeurs (37). Cette dernière est influencée par l'abondance de nourriture, la présence de prédateurs, les conditions climatiques et les comportements sociaux. Tout ce qui favorise l'augmentation de la population conditionne aussi l'apparition d'épidémie chez l'homme (Figure 14).

En effet, la pullulation de rongeurs a été associée à l'apparition d'épidémies de Nephropathia Epidemica en Belgique (1987, 1990, 1993, 1996, 1999, 2001, 2003) (13) et en Suède (54, 69). Certains facteurs comme des températures élevées, l'abondance de nourriture, notamment des faines, l'absence de prédateurs, des pluies fréquentes, et une certaine humidité, favorisent l'accroissement des populations de rongeurs.

b) Facteurs facilitant la prolifération des rongeurs

Ces facteurs sont la présence de nourriture et de gîtes pour les hôtes concernés : arbres fruitiers, décharges sauvages de déchets ménagers ou d'encombrants, habitats insalubres, bâtiments abandonnés (10).

I.7.2 Situation épidémiologique en Guadeloupe

La fréquence des hantaviroses en Guadeloupe n'est pas connue compte tenu de l'absence de d'étude sur le sujet.

Cependant, des études ont montré la présence d'hantavirus dans des régions proches de la Guadeloupe :

- en Guyane : 4 cas d'hantaviroses SPH ont été recensés (2, 21)
- à la Barbade, une étude réalisée, ayant par ailleurs démontré pour la première fois la présence d'hantavirus dans le sud de la Caraïbe, a prouvé par sérologie, la circulation d'hantavirus HRFS chez l'humain et les rongeurs (hantavirus Puumala-like ou Séoul-like) (24)

Elle consistait à analyser le sérum de possible réservoir d'hantavirus à la Barbade: Soixante-quinze échantillons sanguins ont ainsi été recueillis : 68 chez le *Rattus norvegicus*, 3 chez le *Rattus rattus*, et 4 chez l'*Herpestes auropunctatus*. Ces sérums ont été testés, et il a été retrouvé des anticorps spécifiques d'hantavirus sur 19 des 68 sérums du *Rattus norvegicus* testés, soit 28 %. Aucun chez le *Rattus rattus*, ni chez le *Herpestes auropunctatus*.

Par ailleurs, tous les facteurs favorisant les infections à hantavirus sont réunis en Guadeloupe :

I.7.2.1 Conditions climatiques et géographiques

Le climat en Guadeloupe est de type tropical humide, et se caractérise par une relative constance des températures élevées (température moyenne de 27° C, des pics à 32° C et rarement moins de 20° C), une humidité ambiante (moyenne du taux d'humidité : 60 %) et par un rythme annuel assez régulier des précipitations atmosphériques (42).

C'est ce dernier caractère qui conditionne la reprise de végétation à certaines époques de l'année, le type de végétation étant par ailleurs influencé par l'altitude et l'exposition aux vents.

La carte des précipitations moyennes (Figure 16) rend compte des variations importantes

observables d'une région à l'autre de la Guadeloupe. Le climat peut varier au sein de l'île : la pluviométrie est beaucoup plus importante en montagne qu'en plaine. Les zones indiquées en orange et rouge sur la figure 15 représentant la carte du relief de la Guadeloupe, et en vert foncé sur la figure 16, indiquent les zones montagneuses à forte pluviométrie, où la végétation est dense.

Le caractère saisonnier des précipitations accentue ces différences.

Deux saisons principales sont habituellement distinguées, une période de sécheresse appelée « carême » de janvier à avril, une période pluvieuse dite « hivernage » d'août à décembre. La période intermédiaire de mai à juillet est très variable ; elle accentue, suivant les années, le caractère de l'une ou de l'autre des deux saisons précédentes.

Figure 15 : Carte du relief guadeloupéen (Google map)

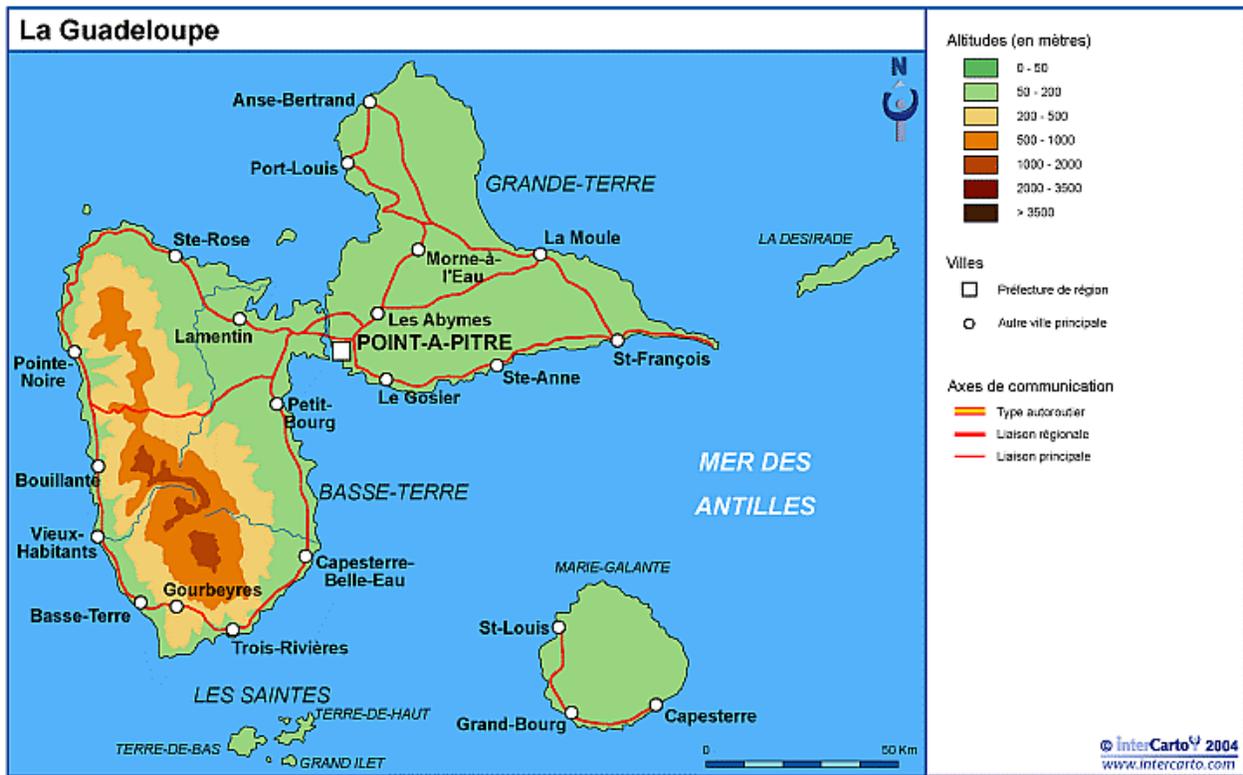
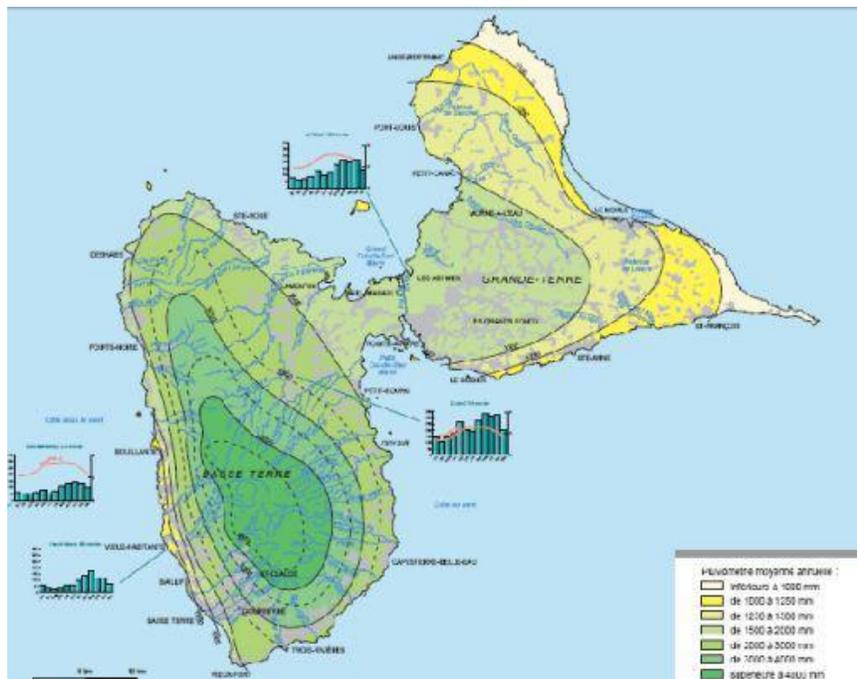


Figure 16 : Cartographie de la pluviométrie moyenne annuelle de la Guadeloupe (Google map)



La mangrove, écosystème caractéristique des régions tropicales, est très présente en Guadeloupe. Elle est constituée de forêts impénétrables de palétuviers, qui fixent leurs racines dans les baies aux eaux calmes, où se reposent boues et limons. Elle héberge une importante quantité de rats.

I.7.2.2 Populations de rongeurs

Plusieurs études ont démontré la présence en grande quantité du *Rattus rattus* et du *Rattus norvegicus* aux Antilles françaises, et notamment en Guadeloupe (17, 41). Elles considèrent également que ces deux espèces ont contribué à la disparition ou à l'extinction de différentes espèces de lézards, de serpents, d'oiseaux et de mammifères des Petites Antilles, espèces parfois endémiques d'une île.

L'étude effectuée à Barbade (24) a démontré que le *Rattus norvegicus* est un réservoir possible pour les hantaviroses dans cette région.

De plus, plusieurs études ont clairement démontré que le virus Seoul (transporté principalement par *R. norvegicus*) est l'hantavirus le plus largement distribué, et est fréquemment retrouvé dans les villes portuaires à travers le monde.

Il est donc très probable que les hantavirus responsables des SPH ne soient pas les seuls sur le continent américain, mais également les hantavirus des FHSR. De plus, nous avons vu précédemment que les dogmes sur les maladies distinctes entre Ancien et Nouveau Monde et sur la restriction d'hôte, sont de plus en plus remis en cause avec la mise en évidence de syndromes pulmonaires dans l'Ancien Monde, et de phénomènes de changements d'hôtes réservoirs (54).

Or, la Barbade présente des conditions climatiques et géographiques proches de celles de la Guadeloupe (zone d'endémie leptospire), et on y retrouve également de nombreux *R. Rattus*, et *R. norvegicus*.

On peut donc émettre l'hypothèse qu'il existe des hantaviroses FHSR en Guadeloupe.

I.7.2.3 Population humaine : une population dense

Aux Antilles françaises, la concentration de population est plus importante qu'en métropole, ce qui favorise le contact avec les rongeurs.

En effet, la population s'élève à 401 554 habitants en 2009 en Guadeloupe (16), et la densité de population est très élevée : en 2008, le territoire de la Guadeloupe abrite 247 habitants au km², soit le double de la France métropolitaine (moyenne nationale : 114 hab/km²)

I.7.2.4 Facteurs facilitant la prolifération des rongeurs

Même si le secteur tertiaire est prédominant (tourisme principalement), le nombre d'agriculteurs est encore important en Guadeloupe. L'agriculture concerne essentiellement la banane, la canne à sucre, le melon et l'ananas, qui sont des cultures très propices à la prolifération des rats.

De plus, le contrôle et la gestion des déchets est particulièrement problématique en Guadeloupe. Si la collecte et le tri s'améliorent, d'importantes marges de progrès sont réalisables. Le traitement des déchets doit être largement amélioré : la quasi intégralité des déchets ménagers de l'archipel finit dans une des 16 décharges existantes, en comptant celle de Saint-Martin (31). Seulement trois d'entre elles sont autorisées, mais aucune n'est conforme à la réglementation, générant des nuisances sanitaires et environnementales avérées.

Avec 13 décharges non autorisées sur les 45 recensées sur le territoire national, la Guadeloupe fait partie des mauvais élèves. Elle a concouru à la condamnation de la France par la Cour de Justice Européenne en mars 2007 pour sa mauvaise application des directives européennes sur la gestion des déchets.

De plus, le nombre de logements pouvant être potentiellement considérés comme insalubres (hors recensement des immeubles dégradés) est évalué à 11 000 parmi lesquels plus de 8 000 sont en cours de traitement. Sur ces 8 000 logements, la moitié a vocation à être démolie pour insalubrité irrémédiable, le reste relevant de l'amélioration de l'habitat (16).

Il est à noter qu'à la Barbade, l'infection hantavirale apparaissait prévalente en saison sèche,

contrairement à la leptospirose (24). Le mode de transmission par aérosol dans le cas des hantavirus, et par contact direct avec le milieu humide dans le cas de la leptospirose, corrobore cette observation et laisse supposer que les conditions de transmission en Guadeloupe si elles ont lieu, risquent de suivre le même schéma.

I.8 MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

I.8.1 Manifestations cliniques

Selon le type de virus impliqué, les hantavirus peuvent être responsable de deux grands syndromes cliniques (4, 39) :

- la fièvre hémorragique avec syndrome rénal
- le syndrome pulmonaire à hantavirus

I.8.1.1 Manifestations cliniques des FHSR

La FHSR regroupe deux entités :

- une forme hémorragique sévère due aux virus Hantaan, Dobrava et Amur, provoquant habituellement des symptômes graves.
- une forme plus bénigne, peu hémorragique, très peu létale (<0,1 %), due au virus Puumala, et Saaremaa dénommée néphropathie épidémique (ou nephropathia epidemica : NE) (61) :
- Le virus Séoul entraîne généralement des symptômes plus modérés.

Le taux de mortalité des formes hémorragique est d'environ :

- 0,1 % à 0,4 % pour le Puumala virus
- 1 à 5 % pour le Seoul virus
- 7 à 12 % pour le Dobrava virus
- 10 à 15 % pour l'Hantaan virus

Par conséquent, selon le virus incriminé, la symptomatologie, et le pronostic surtout, diffèrent.

a) Forme hémorragique sévère

Classiquement, l'évolution de la maladie est divisée en 5 phases : fébrile, hypotensive/protéïnurique, oligurique, polyurique et phase de convalescence.

Elles sont généralement plus évidentes dans les formes graves, (en particulier dans les infections dues à Hantaan et Dobrava) et peuvent ne pas être vues dans les cas bénins.

La maladie commence généralement brutalement, après une période d'incubation d'une semaine à 2 mois, (moyenne 15 jours).

Phase fébrile :

Cette phase est marquée par de la fièvre, des frissons, une prostration, des myalgies, des douleurs dorsales. Les céphalées sont très fréquentes (il existe très rarement un syndrome méningé). S'y associe parfois des signes gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Dans certains cas, un syndrome abdominal aigu peut simuler une appendicite ou une cholecystite aiguë.

Les patients peuvent également développer des signes oculaires à type de photophobie, et dans 30 % des cas, une myopie transitoire. Cette myopie consécutive à l'œdème des corps ciliaires, est pathognomonique (38, 39).

On peut également retrouver un érythème du visage et des conjonctives (39).

A cette phase, les manifestations hémorragiques sont limitées à une éruption pétéchiale qui se produit habituellement sur le palais ou le tronc.

Cette phase dure généralement de quelques jours à une semaine, et est suivie par l'apparition des signes rénaux appelée phase protéïnurique (ou hypotensive).

Phase protéinurique/hypotensive :

La première étape est l'étape de la protéinurie. Puis, l'hypotension peut apparaître au cours de cette phase et peut durer des heures ou des jours.

Les signes hémorragiques apparaissent lors de cette phase, parfois majeurs dans les infections à Hantaan et Dobrava, à type d'hématomes, épistaxis, mélenae, ou limités à des manifestations peu marquées : injections conjonctivales, pétéchies du voile du palais, gingivorragies dans les infections à Puumala ou Séoul.

D'autres manifestations plus sévères, comme par exemple une CIVD, un hématome rénal, ou une hémorragie cérébrale, sont parfois observées.

Phase oligurique :

Cette phase est marquée par l'apparition d'une oligurie, d'une insuffisance rénale aiguë, et d'une hématurie parfois accompagnée de douleur rénale. Plusieurs études ont montré qu'une atteinte pulmonaire peut exister (à un degré moindre que dans les SPH) (12, 50). En effet, des cas d'épanchement pleural, d'atélectasie, d'œdème pulmonaire en présence d'insuffisance rénale sévère, ou de pneumopathie ont été décrits (39).

Cette phase qui peut aller jusqu'à l'anurie (rare), est généralement de courte durée (3 à 5 jours) (39, 69), et ne nécessite une dialyse que dans 5 à 10 % des cas.

La mort peut survenir à n'importe quel moment, mais elle est particulièrement fréquente durant les phases d'hypotension ou d'oligurie, et dans les infections à Hantaan et Dobrava, par fuite plasmatisque au niveau des capillaires, et non par spoliation sanguine (léthalité d'environ 15 %) (39).

Phase polyurique :

La diurèse peut aller de 3 à 6L/24H. Elle correspond au début du rétablissement : les symptômes régressent, et la fonction rénale s'améliore. Une hypertension artérielle est fréquemment observée. Cette période peut durer de 1 à 2 semaines.

Phase de convalescence :

Le rétablissement complet peut prendre des semaines, voire des mois, mais les patients

récupèrent généralement une fonction rénale normale, et en général sans séquelle.

Dans de rares cas les complications peuvent inclure l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes, ainsi que les formes frustres où seules se manifestent fièvre et algies diffuses. Certaines formes cliniques peuvent simuler une simple broncho-pneumopathie virale.

En pratique, la Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal doit donc être envisagée devant un tableau clinique qui associe un syndrome fébrile, des signes d'insuffisance rénale et des manifestations hémorragiques. L'association de ces trois signes cliniques est appelée « triade » (52).

b) Forme plus bénigne

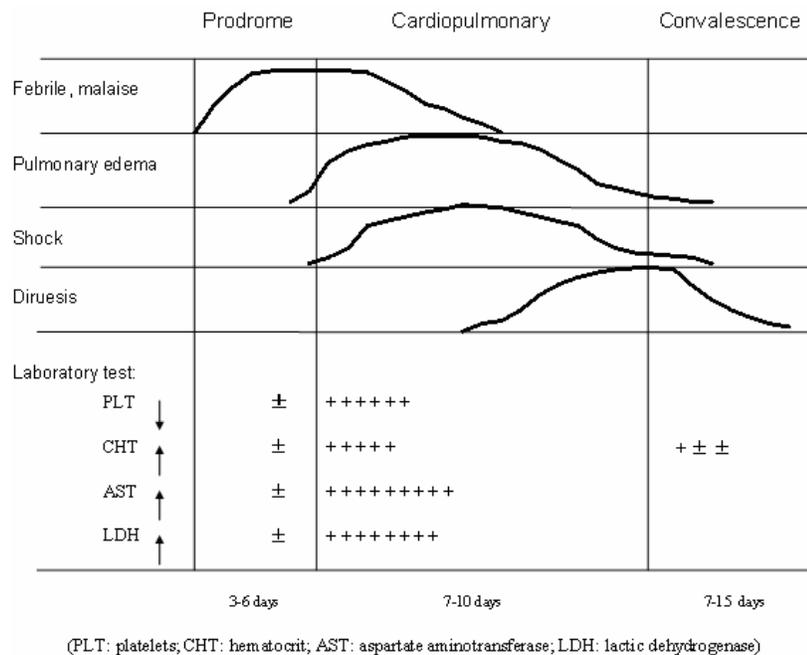
La Nephropathia epidemica se présente avec un début aigu, associé aux caractéristiques de la phase fébrile. L'atteinte rénale prédomine mais les manifestations hémorragiques sont souvent très discrètes. Il n'y a pas nécessairement les cinq phases cliniques distinctes des formes hémorragiques sévères.

Les NE ont généralement un pronostic favorable.

I.8.1.2 Manifestations cliniques des SPH

Le SPH est une maladie plus létale que la FHSR, puisqu'elle présente un taux de mortalité d'environ 40 % (69). L'évolution clinique est divisée en trois phases (figure 17) :

Figure 17 Évolution clinique du syndrome pulmonaire à hantavirus (69)



La période d'incubation de 14 à 17 jours après l'exposition est suivie d'une phase de prodromique fébrile qui dure généralement 3-6 jours caractérisée par des myalgies, malaise, fièvre d'apparition brutale, en l'absence de toux et de coryza.

D'autres symptômes précoces incluent des perturbations gastro-intestinales, des maux de tête et des frissons.

La phase fébrile est suivie d'une phase cardio-pulmonaire caractérisée par l'apparition brutale (en 4 à 24h) d'un œdème pulmonaire non cardiogénique avec choc qui entraîne la mort dans 50 % des cas (39). À ce stade, la toux est généralement présente et des manifestations digestives peuvent

dominer le tableau clinique (69). Tachypnée, tachycardie et hypotension orthostatique sont évocatrices, alors que l'examen pulmonaire est très peu contributif et non évocateur.

L'insuffisance rénale peut également être présente, mais elle a tendance à être bénigne (61).

Comme dans les FHSR, les symptômes du SPH varient quelque peu en fonction des hantavirus (69). Les anomalies rénales semblent être plus fréquentes dans les cas des virus Andes, Bayou et Black Creek.

Les signes hémorragiques sont rares chez les patients atteints de SPH en Amérique du Nord, mais plus fréquents en Amérique du Sud (61).

Bien que la guérison soit rapide et que les patients récupèrent généralement une fonction pulmonaire totale, la convalescence peut durer des semaines voire des mois.

Les infections asymptomatiques ou bénignes semblent être rares avec le virus Sin Nombre, mais peuvent être plus fréquentes avec certains hantavirus d'Amérique du Sud (61).

I.8.2 Manifestations biologiques

I.8.2.1 Manifestations biologiques des FHSR

La thrombopénie est la manifestation la plus précoce et la plus fréquente (6, 12, 18, 39, 52), et elle est présente dans 98 % des cas (38), souvent inférieure à 50 000 plaquettes/mm³. Elle apparaît lors de la première phase (phase fébrile), causée par une augmentation de la consommation périphérique des plaquettes (1, 39, 52). Cette thrombopénie disparaît lors de la phase oligurique.

La phase oligurique est également fréquemment marquée par une protéinurie élevée (quasiment toujours présente dans la NE), et est souvent accompagnée d'hématurie (micro et macroscopique).

La créatinine et l'urée plasmatique augmentent.

On peut également observer une cytolyse hépatique (38, 57).

Les paramètres de l'inflammation, tels que la leucocytose (38), la vitesse de sédimentation, le

fibrinogène et la protéine C réactive (6), sont souvent élevés, contrairement aux autres viroses. Il faut cependant noter que tous ces paramètres biologiques ne sont pas constants.

Lorsqu'elle est réalisée, la ponction lombaire est normale ou montre une discrète protéinorachie, et exceptionnellement une réaction cellulaire (61).

On peut également réaliser une radiographie pulmonaire : même si l'atteinte pulmonaire dans la FHSR est cliniquement nettement moins marquée que dans le SPH, des anomalies radiographiques peuvent cependant être observées jusque dans 50 % des cas (syndrome de surcharge, syndrome alvéolaire, syndrome interstitiel...) (6).

L'échographie rénale peut montrer des reins augmentés de taille et hyperéchogènes, et un épanchement périrénal est parfois visualisé, surtout dans la NE. Ces éléments demeurent cependant aspécifiques et la contribution de l'échographie au diagnostic de certitude est nulle.

Tous ces éléments peuvent être observés lors de leptospirose aiguë, y compris l'association aux anomalies pulmonaires.

I.8.2.2 Manifestations biologiques des SPH

La thrombopénie est également la première anomalie à apparaître, souvent deux ou trois jours avant le début de l'œdème pulmonaire (18). Une chute spectaculaire de la numération plaquettaire peut annoncer une transition du prodrome à la phase de l'œdème pulmonaire de la maladie.

On constate souvent une élévation de la créatinine et de l'urée plasmatique qui reflètent le degré du choc et de l'hypovolémie (18). Une protéinurie peut être souvent constatée, ainsi qu'une hématurie microscopique. Les patients infectés par les virus Bayou, Black Creek Canal, et Andes peuvent avoir une insuffisance rénale plus importante, nécessitant même une hémodialyse.

Il se produit systématiquement une hyperleucocytose, une augmentation des LDH ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques, mais rarement supérieure à cinq fois la normale. Il s'agit d'une cytolysé sans cholestase (69).

La défaillance multiviscérale, commun dans le sepsis ou le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), se produit rarement.

Contrairement aux infections à FHSR, les anomalies de la coagulation sont généralement subcliniques.

I.9 DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE

Le diagnostic des infections à hantavirus est basé sur les données cliniques, épidémiologiques et les tests de laboratoire. Toutefois, il est presque impossible dans le cas particulier d'une forme clinique modérée, de diagnostiquer l'infection à hantavirus sur des critères cliniques uniquement (69).

I.9.1 Méthodes directes

I.9.1.1 Isolement viral

A partir du sang de patients ou de rongeurs, il n'est pas réalisé en pratique courante. Il requiert de multiples passages sur cobaye et sur cellules en culture mais la technique est lourde, longue et nécessite un laboratoire de haute sécurité type P4. Elle est donc réservée aux études épidémiologiques.

I.9.1.2 Détection de l'ARN viral

La PCR est plus rapide et plus sensible et permet de différencier certains hantavirus (61). Cependant, cette méthode peut entraîner des « faux positifs » par contamination des échantillons, et elle n'est positive qu'au tout début de l'infection en raison d'une virémie courte. Elle est peu répandue et réservée à certains laboratoires. Elle n'est donc pas utilisée couramment pour le diagnostic, mais elle est surtout intéressante pour les études phylogéniques (6).

I.9.2 Méthodes indirectes

Le diagnostic en laboratoire de l'infection à hantavirus aiguë repose sur l'immunofluorescence indirecte (IFI) et sur la recherche d'IgM et d'IgG par ELISA (30, 61, 69). Ces deux méthodes constituent le gold-standard actuel (6).

Ces techniques sont rapides, sensibles, relativement spécifiques, et facilement accessibles à la plupart des hôpitaux (30, 61, 69).

Les anticorps de type IgM sont détectés au cours de la première semaine après le début des symptômes, le pic se situant entre le 9^{ème} et 15^{ème} jour.

Les IgG atteignent un maximum après 15 jours, et persistent plus de 50 ans.

Une seconde sérologie a un double intérêt : d'une part, une apparition différée des IgM spécifiques peut aboutir à un sérodiagnostic faussement négatif sur la première sérologie et, d'autre part la détection d'IgM isolées sans IgG spécifiques correspondantes sur le premier prélèvement, nécessite un second prélèvement à 5-15 jours d'intervalle pour confirmer le diagnostic, car des activations polyclonales d'IgM à l'origine de fausses positivité sont parfois observées (38).

L'épreuve d'IFI reste populaire en Europe et en Asie, peut-être en partie parce qu'elle est facile à réaliser (69). Cependant, ces tests sont intrinsèquement limités par des problèmes de spécificité, en particulier avec les utilisateurs inexpérimentés. Bien qu'ELISA soit optimale pour une confirmation sérologique très spécifique des infections hantavirales, les réponses en anticorps, entraînent habituellement une réaction fortement croisée entre les différents hantavirus, ce qui implique qu'ELISA ou d'autres tests sérologiques, tels que l'IFA ou immunoblot, ne peuvent pas être utilisés pour l'identification du type d'hantavirus.

Le test de séroneutralisation par réduction des plages (PRNT) est le gold standard qui permet de discriminer les différentes espèces d'hantavirus. Cependant, il a les mêmes contraintes que la culture virale, il est très lourd et onéreux, et est remplacé de plus en plus par la biologie moléculaire et le séquençage.

Tout résultat sérologique positif ou douteux doit être confirmé systématiquement par le Centre National de Référence (CNR) des fièvres hémorragiques virales, situé à Lyon.

II. LA LEPTOSPIROSE : PRINCIPAL DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES HANTAVIROSES À FORME RENALE ?

II.1 GÉNÉRALITÉS SUR LA LEPTOSPIROSE

Le diagnostic différentiel des hantaviroses à FHSR est large et peut comprendre certaines infections bactériennes (méningites, pyélonéphrites...), certaines affections virales (hépatite, grippe, arbovirose comme la dengue...), et des maladies de système (38).

Cependant, le diagnostic qui semble le plus s'en rapprocher est la leptospirose, pour les raisons que nous allons développer dans ce chapitre, de même les diagnostics différentiels de la leptospirose sont les mêmes que ceux des hantaviroses FHSR.

La leptospirose est une bactérie du genre *Leptospira* qui appartient à la famille des spirochètes (14) (55). Ce sont des bactéries gram négatif, aérobies strictes, mobiles, allongées de forme hélicoïdale. On distingue deux espèces : *Leptospira interrogans*, pathogène pour l'homme et l'animal, et *Leptospira biflexa*, saprophyte, aquicole, et majoritaire.

Les leptospires sont divisées en 230 sérovars, qui se distinguent par leurs propriétés antigéniques. La leptospirose est ubiquitaire, et est une zoonose mondiale. Elle est endémique dans de nombreux pays tropicaux, en particulier en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Asie, liée à un climat chaud et humide.

II.2 RÉSERVOIR COMMUN

Les rongeurs (rat, souris,...) sont le principal réservoir des leptospires. Les rats porteurs de leptospirose sont principalement les *Rattus norvegicus* et les *Rattus rattus* (3, 23, 26, 45, 67) (23). Cependant, les chiens, les animaux d'élevage (suidés, bovidés, ovidés, équidés) peuvent aussi être des réservoirs, et à l'origine de la contamination environnementale.

II.3 MODE DE TRANSMISSION IMPLIQUANT LES MÊMES VECTEURS

Les animaux infectés, porteurs sains, éliminent, de façon chronique, les leptospires en grande quantité, par leurs urines (14).

Ceux-ci peuvent survivre des semaines dans l'eau douce, les sols humides ou la boue.

La transmission à l'homme se fait de façon indirecte au contact de l'eau douce stagnante (mares, rivières, rizières) et de boues souillées. La pénétration transcutanée au niveau d'une excoriation, souvent invisible, est la plus habituelle.

L'infection humaine peut aussi résulter de la pénétration muqueuse des leptospires au niveau conjonctival, nasal par inhalation d'aérosols hydriques très contaminés, ou lors de baignade ou digestif (ingestion d'eau).

La transmission est moins souvent directe par morsure, léchage ou manipulation d'animaux infectés.

L'aérosolisation semble par contre prédominer dans la transmission hantavirale (53). Ce qui rapproche la transmission de *Leptospira* et d'hantavirus, sont les conditions environnementales de fréquentation intense des rongeurs

II.4 FACTEURS DE RISQUE DE LEPTOSPIROSE/HANTAVIROSE EN GUADELOUPE

- La leptospirose chez l'homme peut affecter toutes les tranches d'âges, mais elle touche préférentiellement en Guadeloupe les hommes entre 40 et 50 ans (9, 27, 39), avec une prédominance masculine. Il est possible que cette différence soit expliquée par une plus grande fréquence d'activités à risque chez les hommes.
- La transmission de la maladie à l'homme est favorisée par des activités professionnelles ou de loisirs, entraînant un contact cutanéomuqueux, soit avec des milieux pouvant être contaminés par l'urine d'animaux infectés, soit avec les animaux eux-mêmes : agriculture, jardinage, horticulture, travail du bâtiment, travail de voirie, élevage, abattage d'animaux, chasse, pêche en eau douce, sports nautiques... Ces activités en extérieur sont naturellement favorisées tout au long de l'année par le climat chaud des Antilles, à la différence de l'hexagone, et, pour les mêmes raisons, sont plus fréquemment pratiquées sans protection (bottes, gants, marche pieds nus...). C'est d'ailleurs une maladie professionnelle (égoutiers, personnel des abattoirs, vétérinaires, éleveurs...) inscrite au tableau N°19 du régime général, et N°5 du régime agricole.
- Le climat (chaleur et humidité) : l'humidité et la chaleur permettent la prolifération des rats, et favorisent la survie des leptospires dans le milieu extérieur. La maladie est donc plus présente dans les régions chaudes, lors de la saison des pluies (27, 28). Pour les possibles hantaviroses, la saison sèche serait par contre possiblement plus propice d'après les résultats de l'étude menée à la Barbade (24).
- La leptospirose se retrouve dans les régions rurales en raison du risque plus élevé d'exposition à des réservoirs animaux, et aussi dans les endroits où les conditions sanitaires sont précaires, favorisant la transmission de la maladie par les rats (7). En revanche, pour les possibles hantaviroses, la saison sèche seraient possiblement plus propice d'après les constatations faites à la Barbade (24).

II.5 MANIFESTATION CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PROCHES

II.5.1 Symptomatologie clinique

La présentation clinique de la leptospirose est généralement polymorphe (25, 63). Il n'existe aucun symptôme spécifique du sérovar, même si, historiquement, plusieurs syndromes cliniques ont été décrits en les rattachant particulièrement à certains sérovars. Tout type de sérovar peut être responsable d'une forme bénigne, sévère ou mortelle.

II.5. 2 Phases cliniques de la maladie

II.5.2.1 Période d'incubation

Elle dure habituellement de 2 à 30 jours, en moyenne 7 à 14 jours (14, 40), puis l'évolution est bi-phasique : septicémique puis immunologique (formation d'anticorps) :

II.5.2.2 Phase initiale/septicémique (25)

Le début est souvent brutal, avec une fièvre élevée (92 %), des céphalées (75 %), des myalgies (71 %) portant préférentiellement sur les cuisses et les mollets, reproductibles à la pression des masses musculaires. Toux, hémoptysie, douleur thoracique peuvent compléter le tableau. Parfois, seule la fièvre est présente. À l'examen sont révélés : hémorragie conjonctivale ou suffusion

conjonctivale (c'est à dire un érythème et un œdème des conjonctives), ictère, herpès labial, signes stéthacoustiques de pneumonie, rash cutané, maculaire ou maculo-papuleux siégeant sur le tronc. Splénomégalie, hépatomégalie et adénopathies peuvent également être présentes.

II.5.2.3 Phase d'état/immunologique

À la première phase succède une rémission de 2 à 3 jours. Puis les signes de la première phase réapparaissent complétés parfois par des signes d'irritation méningée, voire d'encéphalite ou de syndrome méningé franc.

La durée de ces phases est variable, parfois une seule d'entre elles est présente.

II.5.3 Formes cliniques

La présentation clinique est extrêmement variable, allant de la forme asymptomatique à une forme sévère (Maladie de Weil). On décrit classiquement deux formes : la forme anictérique pseudogrippale (la plus fréquente, 80 %) et la forme ictérique (multiviscérale) (14, 25).

II.5.3.1 La forme anictérique pseudogrippale

Les signes cliniques régressent en 5 à 6 jours en moyenne.

II.5.3.2 La forme ictérique pluriviscérale

C'est une forme sévère. Elle est également appelée Maladie de Weil suite à la description initiale en 1886 par Adolf Weil, médecin allemand. Au 3ème jour du syndrome fébrile et algique, apparaissent des manifestations viscérales :

- un ictère grave
- une insuffisance rénale aggravée par une rhabdomyolyse, qui peut être oligurique, anurique, ou avec diurèse conservée, et à l'extrême, l'hémodialyse. Dans deux tiers des cas on note une protéinurie, parfois hématurie microscopique
- une atteinte cardiaque : myocardite, péricardite, choc cardiogénique
- un syndrome hémorragique diffus : purpura, hémorragies viscérales, en particulier digestives engageant le pronostic vital
- une atteinte pulmonaire (SDRA)
- une atteinte neurologique
- une atteinte oculaire : uvéite (2 à 10 % des cas), d'apparition retardée.

Les facteurs de mauvais pronostic ont été évalués en Guadeloupe (29) :

- hypertension chronique ou alcoolisme chronique
- initiation tardive d'une antibiothérapie
- auscultation pulmonaire anormale
- ictère
- oligo-anurie
- troubles de la conscience
- transaminases élevées
- hyperamylasémie
- *Leptospira interrogans* sérovar Icterohemorrhagiae.

Ces complications peuvent conduire au décès, brutal, dit « surprenant », dans 5 à 15 % des cas (60).

II.5.4 Signes biologiques (8, 14, 60)

Sur le plan biologique on observe, en plus des stigmates d'inflammation et d'infection, ou des signes d'atteintes organiques majeurs, d'autres signes plus évocateurs : hyperleucocytose avec

prédominance des polynucléaires neutrophiles et thrombopénie. Une thrombopénie inférieure à 100 000 est notée une fois sur trois. Il existe un lien entre la profondeur de la thrombopénie et la gravité de l'insuffisance rénale.

L'anémie constatée est le plus souvent d'origine plurifactorielle.

Dans 50 % des leptospiroses on observe un syndrome inflammatoire d'intensité modérée, protéinurie, hématurie microscopique, leucocyturie aseptique, hypercréatininémie, hypokaliémie modérée, augmentation des triglycérides, hyperbilirubinémie mixte ou conjuguée, taux des transaminases (ASAT > ALAT) et phosphatases alcalines augmentées. L'échographie hépatique et rénale est par ailleurs normale.

Une élévation des CPK témoigne d'un phénomène de rhabdomyolyse. La discordance entre des taux très élevés de CPK et une élévation modérée des transaminases constitue un élément évocateur de leptospirose.

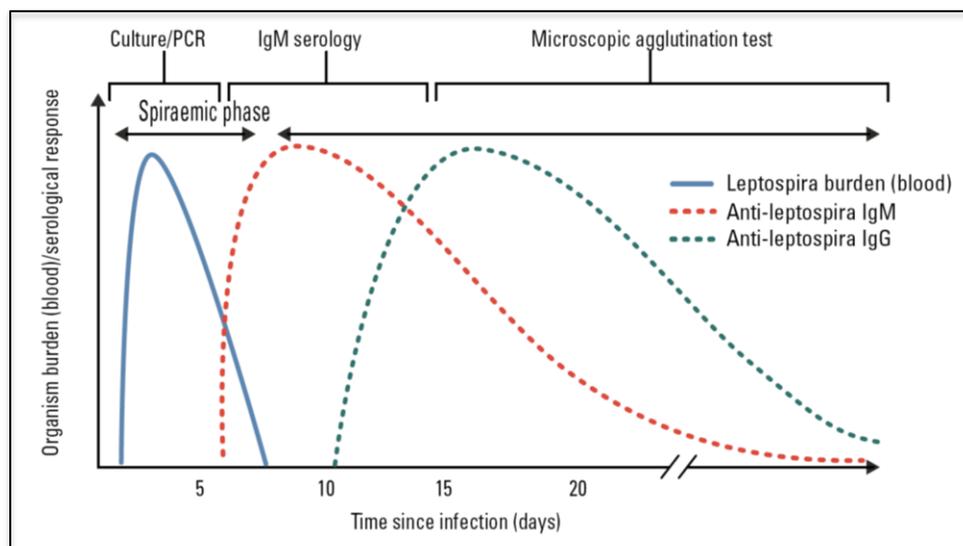
La ponction lombaire, quand elle est réalisée, retrouve une hyperprotéinorachie modérée, normoglycorachie, et une pléiocytose lymphocytaire.

Toutes ces caractéristiques biologiques se rapprochent de celles des hantaviroses à FHSR.

II.6 DIAGNOSTIC SPÉCIFIQUE (9, 10, 40)

Le type d'outil diagnostique à utiliser dépend du délai entre le début des symptômes de la prise en charge (figure 18) :

Figure 18 : Réponse immunitaire dans la leptospirose et tests diagnostiques en fonction de la durée de l'infection (59)



II.6.1 Méthodes directes

II.6.1.1 Hémocultures

À réaliser sur prélèvement précoce (moins de 10 jours après le début des signes) en l'absence

d'antibiothérapie (figure 18). Les résultats de cette méthode nécessitent un délai de 3 semaines au minimum après le prélèvement.

II.6.1.2 PCR

Dite « quantitative » ou « temps réel », elle est positive dès les premiers jours de la maladie et se négative vers le 10ème jour (figure 18). Elle nécessite donc un prélèvement précoce (sang, LCR ou urines), dans les 10 premiers jours de la maladie, avant traitement antibiotique.

Une PCR en temps réel mise au point par une collaboration entre l'Institut Pasteur de Paris et celui de Nouvelle Calédonie, n'est pas disponible dans tous les laboratoires mais est utilisée en routine depuis plusieurs années aux CHU de Fort de France et de Pointe à Pitre.

II.6.2 Méthodes sérologiques (8)

- Test Elisa IgM (dit « par microplaques ») : développé à partir d'antigènes de *Leptospira*, il se positive en IgM à partir du 5ème-6ème jour de la maladie (Figure 18). Le test utilisé au CHU de Pointe à Pitre a une sensibilité de près de 90 % et une spécificité de 80 %, après optimisation en interne des seuils (communication personnelle du Dr Cécile Herrmann, laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe à Pitre)
- MAT (microscopic agglutination test) est le diagnostic de référence (test de confirmation) car il présente une spécificité supérieure à 90 %. De plus, il permet parfois d'indiquer le sérovar en cause. Le plus souvent deux prélèvements sont nécessaires au diagnostic (à réaliser 7 jours à 3 semaines plus tard) afin de pouvoir confirmer l'ascension des Immunoglobulines du patient. Sur un seul prélèvement, on peut considérer que le test est positif si le titre d'Ig est supérieur à 1/800, et probable s'il est supérieur à 1/400 (1/100 en région non endémique). L'inconvénient majeur de ce test est son manque de sensibilité pour certaines souches de *Leptospira* en Guadeloupe et en Martinique (communication personnelle du Dr Cécile Herrmann, laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe à Pitre).

En pratique, on utilise la sérologie ELISA comme test de dépistage. Si elle est positive, elle doit être confirmée par un MAT. Néanmoins, il a été décidé en interne, au CHU de Pointe à Pitre, de considérer comme leptospirose confirmée toute sérologie IgM supérieure à 100UI/ml du fait des limites du MAT effectué au CNR *Leptospira* de l'institut Pasteur Paris (32).

II.7 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

En fonction de l'origine géographique du patient, de l'histoire clinique et épidémiologique, diverses étiologies infectieuses peuvent être considérées comme des diagnostics différentiels de la leptospirose autres que les hantaviroses (60).

En l'absence de présentation clinique spécifique, la confusion initiale avec d'autres pathologies infectieuses est possible, en particulier en zone tropicale (comme dans les départements et territoires d'outre-mer) avec le paludisme ou la dengue en période épidémique. Lors d'une épidémie de leptospirose survenue en 1996 au Brésil et concomitante d'une épidémie de dengue, un diagnostic initial de dengue était porté chez plus de 40 % des cas confirmés de leptospirose. Dans cette situation, il existe un risque de retard à la prescription d'une antibiothérapie adaptée. Une étude réalisée en Nouvelle-Calédonie a montré que la CRP était un bon critère biologique pour différencier la dengue de la leptospirose devant une thrombopénie fébrile (60). En zone tropicale, les diagnostics différentiels d'une fièvre hémorragique virale (arbovirose : dengue ++, et hantavirose), et du paludisme sont au premier plan. Puis, viennent ensuite les rickettsioses, les hépatites, et les causes bactériennes : typhoïde, septicémie (à BGN surtout), angiocholite, méningite, pyélonéphrite...

L'existence d'hantaviroses FHSR prouvées en Guadeloupe permettrait de les ajouter à cette liste de diagnostic différentiel de leptospirose.

Cette confusion serait particulièrement critique en Guadeloupe : en effet, on a vu précédemment que la Guadeloupe était peuplée de nombreux rongeurs, notamment *Rattus norvegicus*, et *Rattus*

rattus, principaux porteurs des leptospires, et également porteurs de certains hantavirus, notamment à l'origine des FHSR.

Or, le vecteur de transmission est le même pour ces 2 pathologies.

Elles partagent également les mêmes facteurs de risques : prédominance masculine, activités professionnelles et loisirs, milieu rural, climat chaud et humide.

La leptospirose est endémique des pays tropicaux, et notamment en Guadeloupe. Il a été observé 165 cas en 2011 (89 cas en 2010), soit une incidence de 41,04/100 000 habitants (32), l'année 2011 ayant été extrêmement pluvieuse (45), contre 35,86/100 000 en Martinique. En France, l'incidence moyenne en 2011 fut de 0,37 cas/100 000 habitants.

Par ailleurs, elles présentent une symptomatologie clinique et biologique très proches (syndrome pseudo grippal, insuffisance rénale aiguë, manifestations hémorragiques et thrombopénie...)

Enfin, l'étude réalisée à la Barbade déjà décrite précédemment étaye cette similitude : en effet, il a été démontré que de nombreux cas suspects de leptospirose, dont les tests sérologiques se sont révélés négatifs, étaient en fait des hantaviroses (Seoul ou Puumal-like) (24).

III. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Actuellement, certains cas suspects de leptospirose ne sont pas confirmés biologiquement en Guadeloupe, et donc certaines manifestations rénales aiguës dans un contexte infectieux restent sans étiologie identifiée.

L'objectif de cette étude est d'identifier les patients les plus pertinents à tester par sérologie hantavirus, parmi les tableaux clinico-biologiques leptospirose-like pour lesquels le diagnostic de leptospirose aiguë n'a pu être confirmé, et qui n'ont également pas eu de diagnostic différentiel expliquant l'état clinique et biologique aigu (infection à pyogène etc...).

Nous décrirons donc la population concernée par ces syndromes leptospirose-like non leptospirose. Nous rechercherons les différents diagnostics différentiels identifiés lors de l'hospitalisation.

Dans un second temps, nous nous focaliserons sur la description des patients n'ayant pas eu de diagnostic différentiel, et donc, des candidats à l'investigation hantavirale.

III.1 POPULATION ÉTUDIÉE

Au CHU de Pointe-à-Pitre, les médecins qui suspectent une leptospirose chez un patient adressent au laboratoire de l'hôpital les prélèvements sanguins nécessaires à effectuer les sérologies, PCR et cultures spécifiques *Leptospira*, le tout accompagné d'une fiche de renseignements permettant l'expertise biologique (annexe 1).

Dès réception des prélèvements sanguins, le laboratoire inocule les milieux spécifiques pour recherche de leptospire. Il réalise ensuite une PCR en temps réel, ainsi qu'un test ELISA semi quantitatif IgM: si le taux d'IgM est supérieur à 50 UI/ml (seuil permettant une optimisation de la spécificité, adopté en interne, communication personnelle du Dr Cécile Herrmann, laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe à Pitre), le prélèvement est adressé au CNR *Leptospira* Pasteur Paris, afin d'obtenir une confirmation sérologique par la réaction de référence: la

microagglutination (MAT).

Par ailleurs, il est demandé au médecin de réitérer la sérologie 7 jours à 3 semaines plus tard, afin de pouvoir confirmer l'ascension des Immunoglobulines du patient, et de permettre par MAT une identification présomptive du sérovar de *Leptospira* responsable de l'épisode aigu.

Notre travail a consisté à identifier tous les patients hospitalisés au CHU de Pointe à Pitre, de janvier 2012 à mars 2013, ayant bénéficié des méthodes de diagnostic pour la leptospirose.

III.1.1 Population incluse

Elle comprend les patients cliniquement suspects de leptospirose, dont les résultats des tests biologiques pour ce diagnostic se sont révélés négatifs, ou dont la positivation du MAT est restée négative lors du premier prélèvement, de janvier 2012 à mars 2013.

III.1.2 Population exclue

Les patients exclus sont les cas confirmés de leptospirose c'est à dire les patients pour lesquels le diagnostic de leptospirose clinique est posé, associé à :

- une détection de l'ADN bactérien par amplification génique positive (PCR dans le sang), et/ou
- une hémoculture positive, et/ou
- une séroconversion : apparition des anticorps entre 2 prélèvements (précoce et tardif) sur le MAT à titre significatif (dilution 1/400), et/ou
- une ascension des IgM (multiplication par 4 du titre entre 2 prélèvements précoce et tardif, espacés d'une dizaine de jours), et/ou
- un titre IgM >100 UI/ml, ou
- une seule sérologie par MAT avec un titre > 1/800

III.2 RECUEIL ET GESTION DES DONNÉES

La suite du travail a consisté en une revue exhaustive de la littérature médicale sur les tableaux cliniques et biologiques compatibles avec les infections à « hemorrhagic fever with renal syndrome » (HFRS), afin d'établir une grille de lecture permettant de réaliser une analyse des dossiers médicaux des patients sélectionnés, et de pointer les plus suspects d'infections à hantavirus (annexe 2).

Après l'accord de chaque chef des différents services dans lesquels étaient hospitalisés les patients, nous avons recueilli, de février 2012 à mars 2013, les données suivantes à l'aide des dossiers médicaux archivés :

identification du patient :

- identité (nom, prénom)
- âge
- sexe
- profession
- occupation

histoire de la maladie :

- durée entre le début des signes et l'hospitalisation
- mode d'admission : urgences, médecin traitant, réanimation
- durée d'hospitalisation
- contact avec eau, rongeurs, chiens, bovins, porcs, cabris
- voyage récent à l'étranger

antécédents personnels : antécédents pouvant être facteurs de risques d'infection sévère : diabète, alcoolisme, pathologie chronique, HTA.

facteurs de mauvais pronostic : passage en réanimation ou USI, dialyse, ventilation artificielle.

signes cliniques :

- signes généraux : fièvre, tension artérielle, AEG, douleurs (polyalgies, myalgies, lombalgies), adénopathies
- signes oculaires : trouble visuel, myopie notamment, douleur oculaire
- signes rénaux : diurèse (à l'admission et à la sortie)
- signes neuro-méningés : céphalée
- signes digestifs et hépatiques : douleur abdominale, diarrhée, vomissement, ictère, hépatalgie, hépato-splénomégalie
- signes hématologiques : injection conjonctivale, hématurie, hémoptysie, autres
- signes cardio-pulmonaire : œdème pulmonaire, détresse respiratoire...
- autres : rash...

signes biologiques :

- syndrome inflammatoire biologique (CRP, VS, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, fibrinogène)
- thrombopénie
- trouble de la coagulation (TP, TCA)
- anémie
- anomalie métabolique (hyponatrémie, hyperkaliémie)
- cytolyse et cholestase hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine libre et conjuguée)
- insuffisance rénale (urée, créatinine plasmatique à l'admission, et à la sortie)
- enzymes musculaires (CPK, LDH) et lipasémie.

données microbiologiques :

- taux d'IgM leptospirose lors du 1er et du 2ème prélèvement s'il y a lieu
- résultats des microagglutinations MAT
- résultat des cultures de leptospires dans le sang
- PCR leptospirose
- résultats des examens complémentaires : BU (hématurie, protéinurie, leucocyturie), gaz du sang, ECBU, ECG, ponction lombaire, radiographie et scanner pulmonaire, échographie et scanner abdominal, scanner cérébral.

date de l'antibiothérapie

diagnostic final retenu par les médecins

III.3 TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique.

IV. RÉSULTATS

De janvier 2012 à mars 2013, nous avons identifié 40 patients cliniquement suspects de leptospirose dont les résultats des tests biologiques pour le diagnostic de leptospirose se sont révélés négatifs ou non interprétables.

Parmi ces patients présentant un syndrome leptospirose-like, il a été identifié 14 diagnostics différentiels. Par conséquent, 26 sont restés sans diagnostic étiologique.

Diagnostic étiologique des patients présentant un syndrome leptospirose-like :

- 1) Endocardite mitrale aiguë sur valve native à *Haemophilus influenza*
- 2) Choc septique à *Escherichia coli* à point de départ urinaire, compliqué d'un arrêt cardio-respiratoire d'évolution létale
- 3) Gastroentérite aiguë à *Salmonella* non typhi
- 4) Découverte d'un lupus systémique avec atteinte hépato-rénale
- 5) Décompensation oedémato-ascitique sur sepsis sévère à *E. coli* à point de départ urinaire
- 6) Dengue hémorragique
- 7) Prostatite à *Pseudomonas aeruginosa*
- 8) Hépatite alcoolique aiguë associée à une insuffisance rénale aiguë secondaire à une rhabdomyolyse provoquée par séjour prolongé au sol
- 9) Choc septique sur gangrène de Fournier à *Streptococcus constellatus* et *Klebsiella pneumoniae* compliqué d'un arrêt cardio-respiratoire d'évolution létale
- 10) Sepsis sévère sur cholecystite aiguë lithiasique
- 11) Choc septique sur un empyème sous dural à point de départ sinusien chez un patient VIH+ d'évolution létale
- 12) Etat de mal épileptique sur lésions cérébrales séquellaires d'AVC chez un patient éthylique chronique
- 13) Syndrome hémolytique et urémique avec PCR leptospirose positive, mais aucune

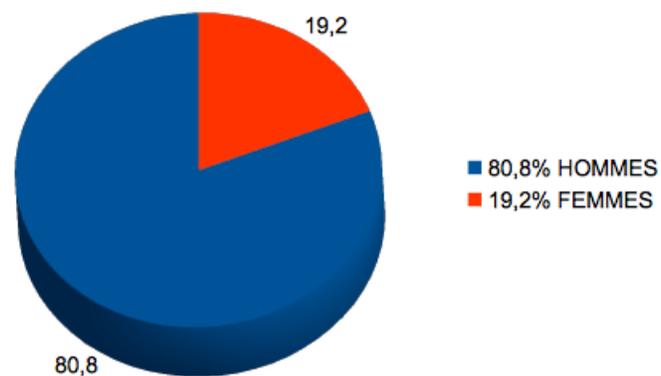
séroconversion des IgM leptospirose sur sérums tardifs

14) AVC ischémique gauche confirmé par IRM

Caractéristiques épidémiologiques des patients présentant un syndrome leptospirose-like sans diagnostic étiologique :

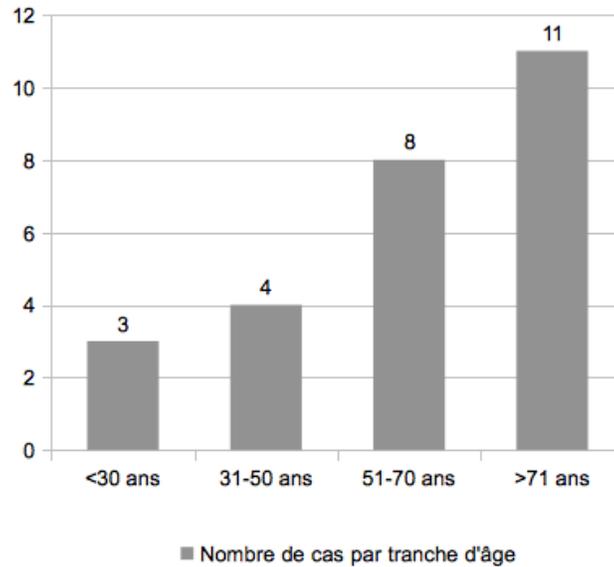
Parmi ces 26 patients, 19,2 % était des femmes (N=5) et 80,8 % était des hommes (N=21) (sex-ratio H/F 4,2:1) (Figure 19)

Figure 19 : Répartition selon le sexe



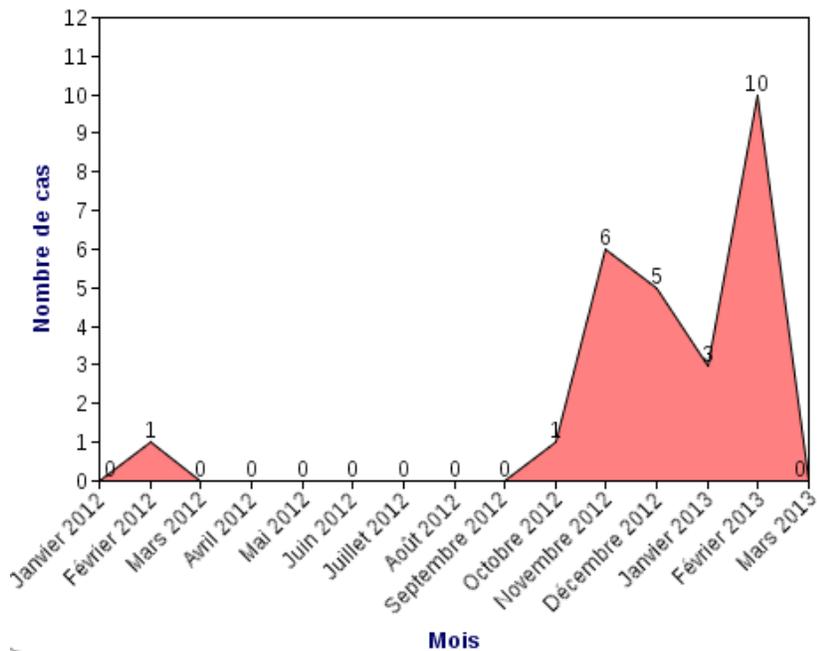
L'âge moyen des malades était de 62 ans, avec des extrêmes de 19 et 97 ans, et un pic de fréquence pour la tranche d'âge 71 ans et plus (Figure 20)

Figure 20 : Répartition par tranche d'âge



Un cas a été hospitalisé en octobre, 6 cas en novembre, 6 cas en décembre, 1 en janvier 2012, 3 en janvier 2013, 1 en février 2012, 10 en février 2013. Il n'y a pas eu de cas recensé de mars (ni en 2012, ni en 2013) à septembre (Figure 21).

Figure 21 : Répartition mensuelle



Dans notre étude, un patient avait une profession à risque connue de transmission de *Leptospira* du fait d'un haut risque de contact avec rongeurs puisqu'il possédait une plantation de canne à sucre. Deux patients étaient retraités agricoles dont un dans la bananeraie.

Un patient avait comme principale occupation le jardinage, et un vivait à la campagne.

Une patiente vivait dans des conditions très précaires, et était désocialisée.

Dans cette étude, aucune contamination par morsure n'a été rapportée.

Documentation d'un possible contexte environnemental d'agents infectieux de rongeurs propice à la contamination par la leptospirose et autres agents infectieux associés :

- 2 patients ont été en contact avec des rats (1 à son domicile : jardin infesté de rats, l'autre sur son lieu de travail 16 jours avant le début des signes cliniques)
- 1 avait des chiens
- 2 avaient des bovins
- 1 avait des cabris
- 1 avait un chat
- 1 avait des porcs

Histoire de la maladie :

Les patients ont été admis en hospitalisation après un délai d'évolution des signes cliniques de 5,3 jours en moyenne.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 13,5 jours avec des extrêmes de 12h pour la durée minimale, et de 64 jours pour la durée maximale.

Hormis une patiente dont le mode d'admission n'était pas décrit, tous les patients furent admis au CHU par le biais des urgences (N=25), 20 % furent adressés par le médecin traitant (N=5/25), et 1 patient a directement été admis en réanimation.

19,2 % des patients n'ont pas été hospitalisés (N=5/26) : ils sont restés aux urgences moins de 24h avant de rentrer à domicile.

19,2 % des patients (N=5/26) ont été admis en unité de soins intensifs ou réanimation, 11,5 % ont

eu recours à une épuration extra rénale (N=3/26), et 11,5 % à une ventilation assistée (N=3/26).
Pour 2 patients, l'évolution fut létale.

Une comorbidité fut retrouvée chez 53,8 % des cas (N=14/26) :

15,3 % des patients présentaient un diabète (N=4/26), 34,6 % une HTA (N=9/26), 23,1 % un alcoolisme chronique (N=6/26) (certains présentaient une association de ces facteurs de risques).

Parmi les 9 patients présentant une HTA, un patient fut hospitalisé en réanimation où il a bénéficié d'une épuration extra rénale, et un patient a été hospitalisé en unité de soins intensifs de cardiologie.

Parmi les 6 malades éthyliques chroniques, un patient est décédé après avoir été hospitalisé en réanimation où il a bénéficié d'une épuration extra rénale, une ventilation assistée.

23,1 % des cas étaient considérés comme immunodéprimés (N=6/26) :

- 3 présentaient un antécédent de cancer ou cancer en cours d'évolution (2 adénocarcinomes prostatiques, dont un associé à une néoplasie colique, et 1 néoplasie mammaire)
- 1 présentait une insuffisance rénale chronique modérée d'origine inconnue non documentée
- 2 étaient sous traitement immunosuppresseur (2 sous hydrocortisone pour une insuffisance surrénalienne chronique, dont un également sous Plaquenil pour une connectivité mixte)

Caractéristiques cliniques et biologiques :

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients présentant un syndrome de leptospirose-like restés sans étiologie

PRÉSENTATION CLINIQUE	n(N)*	POURCENTAGE
Température > 38° ou < 36°	15 (26)	57,70 %
Altération de l'état général	11 (26)	36,40 %
Manifestations algiques :		
- Polyalgies	4 (13)	77,8 %
- Myalgies	4 (6)	66,7 %
- Lombalgies	4 (5)	80 %
Adénopathies	2 (9)	22,20 %
Céphalée	5 (11)	45,50 %
Atteinte ophtalmologique :		
- douleur rétro-orbitaire	2 (3)	
- myopie	0 (3)	
Eruption cutanée	1 (26)	
Atteinte digestive :		
- douleurs abdominales	3 (19)	15,8 %
- signes digestifs**	7 (17)	41,2 %
Ictère	2 (11)	18,20 %
Hépatosplénomégalie	0 (15)	
Signes hémorragiques	1 (3)	
Injection conjonctivale	3 (6)	
Oligurie (diurèse<500ml/24h)	3 (11)	27,30 %
Epuration extra rénale	2 (26)	
Anomalie à l'ECG	6 (17)	35,30 %

* n : nombre de patients concerné par le paramètre hors normes ; N : nombre de patients pour lesquels le paramètre a été mesuré

** diarrhée, nausée, vomissements

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques des patients présentant un syndrome de leptospirose-like resté sans étiologie

PRÉSENTATION BIOLOGIQUE	n(N)	POURCENTAGE
TP <70 %	6 (25)	24,00 %
TCA >1,2	6 (25)	24,00 %
Thrombopénie :		
- minime (plq 101-150G/L)	11 (26)	42,30 %
- modérée (plq 31-100G/L)	7 (26)	26,9 %
- sévère (plq <30G/L)	1 (26)	3,8 %
Anémie (Hb<10 g/dl)	5 (26)	19,20 %
Ht >37 %	15 (26)	57,70 %
Hyperleucocytose (GB>10000/mm3)	9 (26)	34,60 %
Leucopénie (GB<4000/mm3)	3 (26)	11,50 %
Hyperleuconophilie (PNN>7000/mm3)	9 (26)	34,60 %
CRP > 5mg/l	21 (26)	80,80 %
Fibrinogène > 4g/l	4 (4)	
LDH (>250UI/L)	13 (19)	68,40 %
Rhabdomyolyse (CPK>1000UI/L)	5 (19)	26,30 %
Insuffisance rénale (créatinémie >200µmol/L)	6 (26)	23,10 %
Insuffisance rénale résolutive	(4/26)	15,40 %
Hématurie	3 (7)	
Protéinurie	4 (7)	
Cytolyse hépatique à 2xN	6 (24)	25 %
Cytolyse hépatique à 10xN	4 (24)	16,70 %
Lipase à 3xN (>195UI/L)	4 (18)	22,20 %
Hypokaliémie (<3,5mmol/L)	3 (25)	12,00 %

Signes généraux :

Une température $> 38^{\circ}$ ou $< 36^{\circ}$ a été notée chez 15 patients (57,7 %), 4 patients présentaient une altération de l'état général.

Un taux de CRP $> 5\text{mg/l}$ était présent dans 80,80 % des cas (N=21/26), avec une valeur maximale à 395 mg/l, et une moyenne de 81,9 mg/l.

Nous avons noté une hyperleucocytose (GB $>10000/\text{mm}^3$) associée à une élévation des polynucléaires neutrophiles ($>7000/\text{mm}^3$) chez 34,6 % des malades (N=9/26), et un taux de leucocytes $< 4000/\text{mm}^3$ chez 3 malades.

Quatre patients avaient un taux de fibrinogène $> 4\text{g/l}$, mais il a été dosé seulement chez ces 4 malades.

Une élévation des LDH fut constatée dans 68,4 % des cas (N=13/19).

Concernant les manifestations algiques, 4 patients décrivaient des polyalgies diffuses (77,8 %), 4 des myalgies (66,7 %), et 5 des lombalgies (80 %).

Une rhabdomyolyse (CPK $>100\text{UI/L}$) était présente chez 5 patients (26,3 %).

Deux patients ont présenté des adénopathies : il s'agissait d'adénopathies cervicales et sus-claviculaires bilatérales.

Trois malades ont présenté une injection conjonctivale.

Atteinte neurologique :

Cinq patients alléguaient des céphalées (5/11) (45,5 %) (associées à une fièvre chez 4 d'entre eux). Chez 4 patients, il a été noté des troubles de la conscience (confusion, désorientation spatio-temporelle...). Il n'a pas été relevé de raideur méningée.

Une PL fut réalisée devant un syndrome méningé fébrile : elle montrait 23 éléments/ mm^3 avec normoglycorachie et normoprotéinorachie. La culture est restée stérile.

Atteinte digestive et hépatique :

Aucune hépatalgie ni hépatosplénomégalie fut notée parmi ces 26 patients.

Un ictère muqueux fut observé chez 2 patients.

Une cytolyse hépatique supérieure à 2 fois la normale fut constatée chez 6 patients (25 %). Dans 4 cas, elle était à plus de 10 fois la normale (16,7 %).

Une élévation de la lipase > à 195UI/l (soit 3 fois la normale) était présente chez 4 malades (N=4/18) (22,2 %)

Trois patients présentaient des douleurs abdominales sans défense lors de la palpation.

Sept patients présentaient des troubles digestifs (N=7/17) (41,2 %), (2 des diarrhées, 3 des vomissements, 2 des nausées).

Pour 2 de ces malades, un scanner abdominal retrouvait des signes d'iléite terminale et pré-terminale pour l'un, et une dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques, et une masse pancréatique suspecte de malignité.

Atteinte cardio-pulmonaire :

Dans 7 cas, il a été noté une auscultation pulmonaire pathologique. (N=7/24) :

- 1 présentait des crépitants bilatéraux associés à une détresse respiratoire, et expectorations purulentes. La radiographie pulmonaire montrait un foyer mal systématisé base gauche.
- 1 présentait un œdème pulmonaire authentifié par la radiographie avec détresse respiratoire. Un épanchement pleural bilatéral majeur était visible sur le scanner.
- 1 présentait des ronchis bilatéraux. La radiographie pulmonaire montrait un foyer en base droite.
- 1 présentait des sibilants bilatéraux diffus, associés à une détresse respiratoire ayant nécessité la mise en place d'une ventilation assistée. La radiographie pulmonaire retrouvait un foyer basal gauche.
- 1 présentait des crépitants bilatéraux diffus sans détresse respiratoire sans anomalie radiologique.
- 1 présentait également des crépitants bilatéraux des bases, associés à un syndrome alvéolo-interstitiel diffus sur la radiographie pulmonaire, et des lésions de fibrose pulmonaire sur le scanner thoracique.
- 1 présentait des sibilants diffus avec détresse respiratoire sans anomalie radiologique.

Les anomalies notées à l'ECG sont : tachycardie, dont 3 régulières et sinusales, et une fibrillation

auriculaire, un BAV 2 Mobitz 2 avec bloc de branche gauche, et 1 ECG retrouvait une onde T négative en V4, aplatie en V2 V3 sans hypokaliémie.

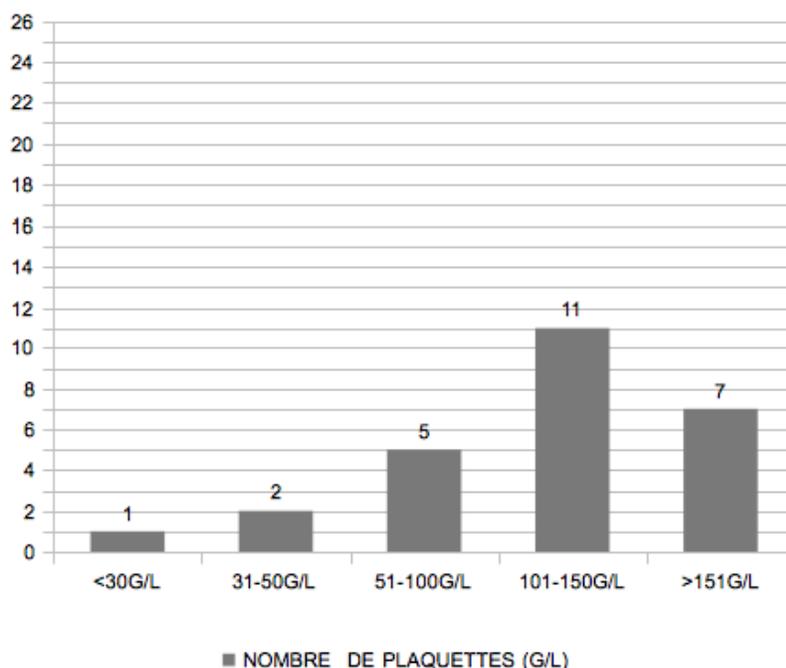
Atteinte hématologique :

24 % des patients ont présenté un trouble de l'hémostase (N=6/25) (TP<70 % et TCA allongé). Pour un de ces malades, il s'agissait d'un surdosage en AVK.

Dans 1 cas, il a été noté des manifestations hémorragiques (hors hématurie et hémoptysie) : 1 patient a en effet présenté un méléna. Il n'a pas été relevé ni d'épistaxis, ni de gingivorragie. Une thrombopénie inférieure à (Figure 22) :

- 150 G/L fut observée chez 76 % des patients (N=19/26)
- 100 G/L fut observée chez 30,8 % des patients (N=8/26)
- 50 G/L fut observée chez 3 malades
- 30 G/L fut observée chez 1 malade

Figure 22 : Répartition du comptage plaquettaire



Atteinte rénale :

Six patients présentaient une insuffisance rénale (créatinémie > à 200 $\mu\text{mol/L}$) (23,1 %). Dans 2 cas, un recours à une épuration extra rénale était nécessaire.

3/11 patients ont présenté une oligurie (diurèse < à 500ml/24h).

Parmi les 6 patients ayant montré un taux de créatinémie > 200 $\mu\text{mol/L}$, 4 ont récupéré une fonction rénale normale à la fin de l'hospitalisation, un est décédé, et un était le patient présentant une insuffisance rénale chronique.

Les 2 patients ayant bénéficié d'une épuration extra rénale ont retrouvé une diurèse normale.

La bandelette urinaire n'a été réalisée que chez 11 malades, dont 7 chez les patients n'ayant pas eu de diagnostic différentiel : une leucocyturie a été retrouvée chez 4 patients, une protéinurie également chez 4 patients et une hématurie chez 3 patients. L'association d'une hématurie et protéinurie a été retrouvée dans 3 cas.

Parmi les 6 patients atteints d'une insuffisance rénale aiguës, 3 ont présenté une oligurie, 2 une

protéinurie (dont une associée à une hématurie) et 2 ont eu recours à une épuration extra rénale. Ces deux derniers patients ont retrouvé à l'issue de l'hospitalisation une diurèse normale.

Les signes biologiques les plus fréquemment retrouvés dans les hantaviroses FHSR sont la thrombopénie et l'insuffisance rénale.

Parmi les patients non leptospirose sans diagnostic différentiel, 2 patients réunissaient ces deux anomalies biologiques.

Il s'agissait d'hommes âgés de 97 et 58 ans.

Le patient de 97 ans a été hospitalisé en réanimation devant un état de choc compliqué d'une défaillance multi-viscérale (insuffisance cardiaque, rénale, et hépatique) apparu en moins de 24h.

Il présentait des facteurs de risques cardio-vasculaire (HTA, 2 AVC ischémiques, insuffisance cardiaque).

Cliniquement il présentait :

- une hypothermie à 34°3, une hypotension à 97/64 mmHg
- une injection conjonctivale
- un œdème pulmonaire authentifié par la radiographie avec détresse respiratoire, et un épanchement pleural bilatéral majeur visible sur le scanner.

Biologiquement :

- un syndrome inflammatoire minime : CRP 17 mg/L, une hyperleucocytose à PNN (GB 10300/mm³, PNN 8800/mm³)
- des troubles de l'hémostase : TP 12 %, TCA allongé 1,5, Ht élevée 44 %, hypoplaquettose 90000/mm³
- une hyperkaliémie à 6,7mmol/L
- une cytolyse hépatique à 25 fois la normale
- une insuffisance rénale ; créatinémie à 213 µmol/L
- une élévation des LDH à 1390UI/L

Il n'a pas bénéficié ni d'épuration extra rénale, ni de ventilation artificielle compte tenu de l'âge et de l'état général. L'évolution fut létale après 4 jours d'hospitalisation.

Le patient de 58 ans était maçon, il possédait des vaches, et avait comme antécédent : un diabète insulino-réquerent, une dyslipidémie, une rupture d'anévrisme cérébral, et un syndrome d'apnée du sommeil.

Cliniquement, il présentait depuis 6 jours, une sensibilité abdominale diffuse prédominant en fosse lombaire gauche, avec diarrhée et vomissements sans fièvre.

Biologiquement :

- un syndrome inflammatoire biologique : CRP 87 mg/l avec une normoleucocytose
- une thrombopénie à 69000/mm³
- une hyponatrémie à 132mmol/l
- une élévation de la lipasémie à 9 fois la normale
- une insuffisance rénale : créatininémie à 1046 µmol/L, à diurèse conservée, résolutive à la sortie de l'hospitalisation
- une hématurie associée à une protéinurie
- une rhabdomyolyse : CPK 1377UI/L
- une élévation modérée des LDH à 425UI/L

Un scanner abdominal fut réalisé, et retrouvait des signes d'iléite terminale et pré-terminale.

Pas de documentation microbiologique.

DISCUSSION

Il apparaît dans ce travail que les patients suspects cliniquement de leptospirose, dont les tests diagnostiques pour la leptospirose n'ont pas été contributifs, et restés sans diagnostic étiologique, présentent des manifestations cliniques et biologiques comparables à celles exposées dans d'autres études sur les hantavirus à forme rénale.

En effet, les données démographiques et épidémiologiques de notre enquête correspondent aux descriptions faites dans d'autres séries sur ce sujet (9, 27, 39) : la prédominance masculine, les facteurs de risques de contact avec les rats (jardinage, habitation précaire et insalubre, profession à risque comme les maçons et les agriculteurs, habitation rurale, lieu de travail ou habitation infestée de rats...).

De plus, aucune possible contamination par morsure n'a été rapportée : en effet, ce mode de contamination est rarement décrit dans les études, et l'aérosolisation semble prédominer dans la transmission hantavirale (53, 69).

De nombreux cas furent hospitalisés en novembre et décembre 2012 : cette période correspond à la saison des pluies en Guadeloupe : il a été décrit une augmentation de la fréquence des hantaviroses lors des périodes associant températures élevées, pluies fréquentes et une certaine humidité (tous ces paramètres favorisant l'accroissement des populations de rongeurs) (13).

Cependant, le pic d'incidence de la distribution mensuelle des cas a été enregistré en février 2013 (mois appartenant à la période de sécheresse dans cette région).

Or, d'après les résultats de l'étude menée à la Barbade (24), l'infection hantavirale apparaît prévalente en saison sèche (contrairement à la leptospirose).

Néanmoins, aucun cas n'a été recensé ni de mars à avril 2012, mois correspondant également à la saison sèche, ni de mai à septembre 2012, période où le climat fut particulièrement sec en Guadeloupe (47).

Au vu de ces résultats, il est donc difficile de déterminer une période propice aux hantavirus.

Notre étude montre que plusieurs patients possédaient des animaux domestiques ou d'élevage (chat, chien, cabris, porcs, bovins...). Or, même si les rongeurs constituent la principale source de contamination pour l'homme, il apparaît dans plusieurs études (61, 66, 69), que d'autres espèces

animales peuvent héberger des hantavirus (en particulier tous les animaux vivant à proximité des rongeurs), mais l'implication de ces espèces dans le cycle épidémiologique de l'hantavirose reste à démontrer.

Une comorbidité a été retrouvée dans plus de la moitié des cas (HTA et/ou éthylisme chronique et/ou diabète) : il apparaît évident qu'avoir une ou plusieurs comorbidités potentialise le risque d'infection, bien qu'aucune étude sur les hantavirus ne mentionne ces facteurs de risques.

Cependant, il apparaît dans notre travail qu'un nombre élevé de cas sévères présentaient une HTA et/ou un éthylisme chronique.

Une étude concernant la leptospirose en Guadeloupe a permis d'envisager que l'HTA et l'éthylisme chronique pourraient être deux facteurs de risques de leptospirose sévère (29).

La présentation clinique est comparable à celle décrite dans la littérature avec un syndrome pseudo grippal (myalgies, polyalgies, lombalgies), fièvre, altération de l'état général, céphalée, signes digestifs (nausée, vomissement), douleur abdominale, oligurie, injection conjonctivale.

Concernant les signes hémorragiques, nous n'avons relevé qu'un méléna. Pas d'épistaxis ni de gingivorragie, ou d'hématome.

Or les virus Puumala et Séoul, dont nous supposons la présence en Guadeloupe, provoquent habituellement des formes bénignes à modérées d'hantavirose FHSR, et de discrets symptômes hémorragiques qui sont parfois absents (61).

Plusieurs malades ont présenté une atteinte respiratoire avec notamment des cas d'œdèmes pulmonaires, de syndromes alvéolo-interstitiels bilatéraux diffus, de pleurésies...que l'on peut retrouver exceptionnellement dans les FHSR (39).

Ils sont par ailleurs fréquemment retrouvés dans les hantaviroses SPH.

Deux insuffisances rénales étaient associées à une atteinte pulmonaire (sibilants diffus avec détresse respiratoire sans anomalie radiologique, et œdème pulmonaire avec détresse respiratoire et épanchement pleural bilatéral majeur).

Nous n'avons pas identifié de myopie (signe pathognomonique des hantaviroses à forme rénale), mais plusieurs douleurs rétro-orbitaires : aucune étude ne retrouve ce signe clinique dans les hantaviroses FHSR.

Les résultats biologiques sont également comparables à ceux de la littérature : en effet, une thrombopénie a fréquemment été rencontrée dans notre travail. C'est le signe biologique le plus fréquent des hantaviroses.

Toutes les insuffisances rénales furent transitoires, hormis chez un patient qui présentait déjà une insuffisance rénale chronique, et chez un patient âgé de 96 ans, décédé d'une défaillance multi viscérale.

On observe dans notre étude que les insuffisances rénales sont souvent accompagnées d'une oligurie, d'une hématurie et/ou protéinurie. L'épuration extra rénale est parfois nécessaire. L'oligurie et l'insuffisance rénales sont le plus souvent transitoires. Ces observations coïncident avec la symptomatologie clinique des formes graves des FHSR (61).

Deux patients réunissaient les deux signes biologiques les plus fréquemment retrouvés dans les hantaviroses FHSR, à savoir une thrombopénie et une insuffisance rénale. Ils présentaient également la plupart des signes cliniques et biologiques caractéristiques de ces infections.

Un séjour prolongé en hospitalisation fut nécessaire pour l'un de ces deux patients : cette constatation renforce l'intérêt d'une sérologie hantavirus. En effet, même s'il n'existe pas de traitement spécifique de l'hantavirose (traitement symptomatique uniquement), les détecter permettrait probablement de réduire la durée de l'hospitalisation, la diminution de consommation des antibiotiques, et réduire l'accumulation d'examen complémentaires coûteux et surtout invasifs.

De nombreux patients ont également présenté un syndrome inflammatoire biologique (CRP élevée, hyperleucocytose à PNN, fibrinogène ascensionné), une cytolyse hépatique souvent majeure, une rhabdomyolyse, une élévation des LDH, et des troubles de l'hémostase.

Habituellement dans les viroses, le syndrome inflammatoire biologique est modéré. Or, dans les hantaviroses, il semblerait d'après plusieurs études, qu'il soit majeur, avec notamment CRP élevée et hyperleucocytose (6, 38).

La difficulté de cette étude fut de classer, parmi les syndromes leptospirose-like, les diagnostics différentiels de leptospirose et ceux sans étiologie. En effet, un diagnostic bien précis a été posé pour deux malades par les médecins les ayant pris en charge.

Pour un des patients, il s'agissait d'un AVC ischémique confirmé à l'IRM, et pour l'autre, un état

de mal épileptique sur lésions cérébrales séquellaires d'AVC chez un éthylique chronique. Cependant, ces diagnostics n'expliquent pas leurs anomalies biologiques : insuffisance rénale (transitoire pour l'un, chronique pour l'autre), thrombopénie <100G/L, cytolysse hépatique, hématurie et protéinurie, élévation des LDH, et rhabdomyolyse (chez le patient présentant l'AVC).

La thrombopénie et la cytolysse hépatique du patient présentant l'AVC, pourraient s'expliquer par l'intoxication alcoolique chronique.

De plus, certaines études ont démontré que les infections à *Leptospira* (ou à certains virus comme la dengue), peuvent être associées à des infections à pyogènes : en effet, de par le terrain (contexte fébrile, diminution des apports hydriques, déshydratation...), une surinfection n'est pas exclue.

Ainsi, les syndromes leptospirose-like avec diagnostic différentiel décrits dans ce travail (comme par exemple, la prostatite à *Pseudomonas aeruginosa*, le choc septique à *Escherichia coli* à point de départ urinaire, ou la décompensation oedémato-ascitique sur sepsis sévère à *Escherichia coli* à point de départ urinaire) pourraient être des infections à pyogène se surajoutant à l'hantavirose.

Enfin, une patiente a présenté un syndrome hémolytique et urémique. La PCR leptospirose est revenue positive, mais il n'y a eu aucune séroconversion des IgM leptospirose sur sérums tardifs. Il pourrait s'agir d'un faux positif. Cependant, la sensibilité de la sérologie ELISA n'est pas égale à 100 %, et ce, quel que soit l'agent infectieux.

Bien que l'absence d'ascension d'anticorps a été décrite lors de l'administration précoce d'une antibiothérapie, il est difficile, dans notre étude, de confirmer le diagnostic.

Afin de mettre en évidence la présence possible d'hantavirus à forme rénale en Guadeloupe, nous avons choisi de mener une étude basée sur la surveillance syndromique : nous avons donc identifié et évalué les syndromes leptospirose-like sans diagnostic différentiel, afin de déterminer les patients les plus pertinents à tester par sérologie hantavirus.

Cette démarche présente certains avantages par rapport à d'autres méthodologies d'investigation, telles que l'étude de séroprévalence, mais elle a aussi ses limites.

En effet, d'une part, la surveillance syndromique permet d'augmenter les chances d'avoir des

positifs sur un petit échantillon de patients testés. Par conséquent, elle permet de diminuer les coûts liés à l'utilisation des tests diagnostiques hantavirus.

D'autre part, elle permet d'axer l'effort sur de potentielles formes sévères d'hantaviroses, qui sont celles susceptibles d'avoir un impact en santé publique (contrairement aux formes bénignes ou asymptomatiques), et qui sont réputées prédominantes dans les zones d'endémie hantavirale (61)).

Enfin, la surveillance syndromique nous a permis d'évoquer des diagnostics différentiels de leptospirose qui n'auraient pu être identifiés sur une étude de séroprévalence.

L'inconvénient de cette méthodologie, dans le cadre de l'investigation de l'existence d'une infection jusque-là inconnue dans une région, est de réduire de façon importante le spectre de recherche, et d'autant plus que dans le cas des hantaviroses, il existe un grand nombre de formes paucisymptomatiques (61, 69).

De plus, les limites de cette étude résident également dans son caractère rétrospectif : en effet, certains dossiers médicaux n'étaient pas complets, notamment les facteurs de risques de leptospirose (qui sont les mêmes que ceux des hantaviroses), les professions des patients, la présence et/ou l'absence de signes cliniques... Cependant, on peut imaginer que si un symptôme, par exemple, n'était pas mentionné dans le dossier médical, il n'était probablement pas présent au moment de l'examen clinique.

Lorsque nous avons entrepris le travail de sélection de patients à tester par sérologie hantavirus, les échéances de la thèse permettaient d'envisager l'obtention des résultats des tests sérologiques. Cependant, pour des raisons d'ordre logistique, ces tests ont dû être différés.

Ce contretemps n'empêche cependant pas de situer le travail effectué dans le contexte de l'étude entreprise en Guadeloupe pour évaluer l'existence et l'impact des infections hantavirus FHSR.

En cas d'investigations sérologiques positives ou négatives à hantavirus de ces cas sélectionnés, les suites à donner seront :

- d'une part, la nécessité d'envoi des sérums positifs pour confirmation des sérologies par d'autres techniques (problème de spécificité des sérologies hantavirales) au CNR hantavirus de Lyon.

- d'autre part, un complément d'investigation par PCR, telle que PCR panhantavirus, permettra une détection de virémie pré-sérologique chez les patients séronégatifs, et l'identification du type d'hantavirus (uniquement présomptif par sérologie).

L'étude humaine débutée telle que décrite par une investigation de type syndromique sera dans tous les cas (patients détectés ou non porteurs d'anticorps hantavirus) complétée par une étude sur rongeurs possiblement vecteurs sur la Guadeloupe. La détection de génome hantavirus dans certains organes ainsi que leur caractérisation par séquençage permettra de préciser le type d'hantavirus potentiellement infectant. La reprise de l'étude humaine à la suite de cette étude, si elle s'avère concluante, bénéficiera alors de l'utilisation d'outils sérologiques ciblant davantage le ou les types d'hantavirus infectant en Guadeloupe.

Une étude de type séroprévalence pourrait alors, dans ce cas, trouver sa place pour apprécier le niveau de transmission rongeur-humain.

CONCLUSION

La Guadeloupe est connue pour être une zone endémique de leptospirose. Cependant, certains cas suspects de leptospirose ne sont pas confirmés biologiquement, et par conséquent, certaines manifestations rénales aiguës, dans un contexte infectieux, restent sans étiologie identifiée.

Il apparaît dans ce travail que les patients suspects cliniquement de leptospirose, dont les tests diagnostiques pour la leptospirose n'ont pas été contributifs, et restés sans diagnostic étiologique, présentent des manifestations cliniques et biologiques comparables à celles qui ont été décrites dans d'autres études sur les hantavirus à forme rénale.

Par conséquent, cette étude a permis :

- d'évaluer l'importance des syndromes leptospirose-like, avec ou sans diagnostic différentiel,
- de démontrer que ces patients, restés sans diagnostic différentiel de leptospirose, sont possiblement infectés par un hantavirus FHSR,
- de sélectionner les candidats les plus pertinents à tester en sérologie hantavirale.

L'efficacité de cette sélection de patients sera évaluée par les tests sérologiques IgM et IgG hantavirus prochainement mis en place au CHU de Pointe à Pitre. Elle sera comparée à un autre type de sélection plus simple, plus rapide tel que la sélection de patients ayant une créatinémie élevée transitoire, une hypoplaquettose transitoire et un bilan de leptospirose négatif ou non fait.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABGUEGUEN P., PICHARD E. Leptospiroses. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*, 2006, p. 1-7.
2. AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ GUYANE : *Hantavirus* [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur URL : <http://ars.guyane.sante.fr/Hantavirus.157459.0.html>
3. ARTOIS M., PAILLAT G., CINEVA, *et al.* La fièvre hémorragique avec syndrome rénal en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 17 août 1999, p. 33 et p. 137-139.
4. BAUDOUX T., MADHOUN P., CARLIER E., *et al.* Cas clinique : Thrombopénie et insuffisance rénale aiguë. *Revue Médicale de Bruxelles*, 2009, 30(5), p. 520-524.
5. BERNSHTEIN A. D., APEKINA N. S., MIKHAILOVA, T. V. *et al.* Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Archives of Virology*, 1999, 144(12), p. 2415-2428.
6. BOURHABA M., GIOT J. B., MUKEBA TSHIALALA D. *et al.* L'Hantavirose fait encore parler d'elle. *Revue Médicale de Liège*, 2006, 61(5-6), p. 322-328.
7. BOURHY P., HERRMANN STORCK C., THEODOSE, R. *et al.* Serovar Diversity of Pathogenic *Leptospira* Circulating in the French West Indies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, mars 2013, 7(3), e2114.
8. BOURHY P., HOCHEDÉZ P., PICARDEAU M. Leptospirose. *EMC – Maladies infectieuses*, 2012, 9(1), p. 1-12.
9. CASSADOU S., CARDOSO T., ARDILLON V. *et al.* Problématique de la leptospirose aux Antilles et en Guyane : diagnostic biologique et surveillance épidémiologique. *Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane*, mai 2009, 5, p. 4-6.
10. CASSADOU S., ROSINE J., FLAMAND C., *et al.* *Incidence de la leptospirose aux Antilles. Étude du 1er janvier au 31 décembre 2011.* [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Incidence-de-la-leptospirose-aux-Antilles>
11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) : *HPS Technical/Clinical Information.* [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur: <http://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hps/index.html>
12. CLEMENT J., HEYMAN P., McKENNA P., *et al.* The Hantavirus of Europe: from the bedside to the bench. *Emerging Infectious Diseases*, avril-juin 1997, 3(2), p. 205-211.

13. CLEMENT J., VERCAUTEREN J., VERSTRETEN W. W., *et al.* Relating increasing hantavirus incidences to the changing climate: the mast connection International. *Journal of Health Geographics*, janvier 2009, 8(1).
14. COLLÈGE UNIVERSITAIRE DES MALADIES INFECTIEUSES TROPICALES : Infection par les Filovirus, les Arenavirus, et les Hantavirus *e-Pilly Médecine Tropicale* [en ligne], 2012, édition Alinéa Plus. [réf du 15 juin 2013], p 723-733.
Disponible sur : www.infectiologie.com/site/medias/.../ePillyTROP/ePillyTROP.pdf
15. CORBET G. Les rongeurs. Mammifères d'Europe, Multiguides nature, éditions Bordas, 1984, p. 155-165.
16. DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT DE L'AMÉNAGEMENT ET DU LOGEMENT DE GUADELOUPE (DEAL) : observatoire de l'habitat. [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : <http://www.habitat971.com/fr/POLITIQUE-DE-LHABITAT/Habitat-indigne/Resorption-de-lHabitat-Insalubre/Presentation>
17. DELATTRE P., LE LOUARN H. Cycle de reproduction du rat noir (*Rattus rattus*) et du surmulot (*Rattus norvegicus*) dans différents milieux de la Guadeloupe (Antilles françaises) *Mammalia*, octobre 2009, 44(2), p 233-244.
18. DENECKE B., BIGALKE B., HAAP M., *et al.* Hantavirus infection: a neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever? *Mayo Clinic Proceedings*, novembre 2012, 85(11), p. 1016-1020.
19. ESCUTENAIRE S., BROCHIER B., PASTORET P. P. Les hantavirus : évolution moléculaire et épidémiologie de l'infection *Virologie*, novembre-décembre 2001, 5(6), p. 419-429.
20. ESCUTENAIRE S., CHALON P., VERHAGEN R. *et al.* Spatial and temporal dynamics of Puumala hantavirus infection in bank vole populations in Belgium. *Virus Research*, mars 2000, 67(1), p. 91-107.
21. FLAMAND C., DE THOISY B., MATHEUS S. *et al.* Investigations épidémiologiques et environnementales et mesures de contrôle autour d'un cas humain d'infection par Hantavirus, décembre 2009, *Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane*, juillet-août 2012, p. 7-10.
22. GLASS G. E., CHILDS J. E., KORCH, G. W. *et al.* Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*), *Epidemiology and Infection*, octobre 1988, 101(2), p. 459-472.
23. GONCALVEC DA CRUZ I. Contribution à l'étude du portage zoonotique chez des rats de terrain, Thèse Médecine Vétérinaire, Lyon, 2007, n°39, 86 p.
24. GROEN J., KORAKA P., EDWARDS C. N. *et al.* Serological evidence of hantavirus in humans and rodents in Barbados. A case report. *Journal of Infection*, août 2002, 45(2), p.109-110.

25. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS) : *Diagnostic biologique de la leptospirose, octobre 2010*. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1084168/fr/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose
26. HATHAWAY S. C., BLACKMORE D. K. Ecological aspects of the epidemiology of infection with leptospires of the Ballum serogroup in the black rat (*Rattus rattus*) and the brown rat (*Rattus norvegicus*) in New Zealand. *Journal of Hygiene* (Cambridge), décembre 1981, 87(3), p. 427-436.
27. HERRMANN STORCK C., BRIOUDES A., QUIRIN R. *et al.* Retrospective review of leptospirosis in Guadeloupe, French West Indies 1994-2001. *West Indian Medical Journal*, janvier 2005, 54(1), p. 42-46.
28. HERRMANN STORCK C., POSTIC D., LAMAURY I. *et al.* Changes in epidemiology of leptospirosis in 2003-2004, a two El Niño Southern Oscillation period, Guadeloupe archipelago, French West Indies. *Epidemiology and Infection*, octobre 2008, 136(10), p 1407-1415. Published online 2007 December 21.
29. HERRMANN STORCK C., SAINT LOUIS M., FOUCAND T. *et al.* Severe Leptospirosis in Hospitalized Patients, Guadeloupe. *Emerging Infectious Diseases*, février 2012, 16(2), p. 331-334.
30. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (INVS) : *Fièvre hémorragique avec syndrome rénal. Informations pour les professionnels de santé*. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fievre-hemorragique-avec-syndrome-renal.html>
31. INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES (INSEE) : *Environnement : Déchets en Guadeloupe, un enjeu majeur de salubrité publique*. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=26&ref_id=13774
32. INSTITUT PASTEUR, Centre National de Référence de la Leptospirose : Rapport d'activité Année 2011. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004j-015/ra-cnr-lepto-2011.pdf>
33. KANG H. J., BENETT S. N., HOPE A. G., *et al.* Shared ancestry between a newfound mole-borne hantavirus and hantaviruses harbored by cricetid rodents. *Journal Virology*, août 2011, 85(15), p. 7496-7503.
34. JONSSON C.B., FIGUEIREDO L. T., VAPALAHTI O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23(2), p. 412.
35. KLEMPA B., SCHMIDT H. A., ULRICH R., *et al.* Genetic Interaction between Distinct Dobrava Hantavirus Subtypes in *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis* in *Nature Journal of Virology*, janvier 2003, 77(1), p. 804-809.

36. KLEMPA B., STANKO M., LABUDA M., *et al.* Central European Dobrava Hantavirus Isolate from a Striped Field Mouse (*Apodemus agrarius*). *Journal of Clinical Microbiology*, juin 2005, 43(6), p. 2756-2763.
37. LASSEUR R., GREZEL D., BERNY P., *et al.* Les rongeurs vecteurs de maladies : la réalité du terrain. *Nuisibles et parasites* [en ligne], information 53, janvier-février 2008, [réf du 15 juin 2013], p 23-25.
Disponible sur : www.myriad-antinuisibles.fr/IMG/pdf/communiqu-presse-fr-6.pdf
38. LAUTRETTE A., MERRER J., MURGUE B, Infections à Hantavirus en Ile-de-France. *Néphrologie*, 2003, 24(4), p. 167-171.
39. LE GUENNO, B, Les hantavirus. *Médecine et maladies infectieuses*, 1997, 27, p. 703-710.
40. LEVETT P. N, Leptosirosis. *Clinical Microbiology Review*, avril 2001, 14(2), p. 296-326.
41. LORVELEC O., DELLOUE X., PASCAL M., *et al.* Impact des mammifères allochtones sur quelques espèces autochtones de l'îlet Fajou (réserve naturelle du Grand cul-de-sac marin, Guadeloupe), établis à l'issue d'une tentative d'éradication. *Revue Ecologie (Terre Vie)*, 2004, 59, p. 293-307.
42. LORVELEC O., PASCAL M., PAVIS C. Inventaire et statut des Mammifères des Antilles françaises (hors Chiroptères et Cétacés) Rapport AEVA (association pour l'étude et la protection des vertébrés et végétaux des petites Antilles), octobre 2001, 27, 22 p.
43. MAES P., CLEMENT J., GAVRILOVSKAYA I., *et al.* Hantaviruses: Immunology, Treatment, and Prevention. *Viral immunology*, 2004, 17(4), p. 481-497.
44. MARTINEZ V. P., BELLOMO C., SAN JUAN J. Person-to-Person Transmission of Andes Viral. *Emerging Infectious Diseases*, décembre 2005, 11(12), p. 1848-1853.
45. MERIEN F., BERLIOZ-ARTHAUD A. La leptospirose : une zoonose sous surveillance en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique. *Revue francophone des laboratoires*, juin-juillet 2005, 374, p. 45-50.
46. METEO FRANCE : Bulletin climatique annuel Guadeloupe 971 : 2011, une année pluvieuse. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : http://www.meteo.gp/alaune/bca/archives/bca_2011_guadeloupe.pdf
47. METEO FRANCE : Bulletin climatique annuel Guadeloupe 971 : 2012, une année normale. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : http://www.meteo.fr/temps/domtom/antilles/packpublic/alaune/bca_2012_guadeloupe.pdf
48. MURANYI W., BAHR U., ZEIER M., *et al.* Hantavirus Infection *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16, p. 3669-3679.

49. MUSTONEN J., VAPALAHTI O., HENTTONEN H., *et al.* Epidemiology of hantavirus infections in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998, 13, p. 2729-2731.
50. NGUYEN A. T., PENALBA C., BERNADAC P., *et al.* Manifestations respiratoires de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *La Presse médicale*, 2001, 30(2), p. 55-58.
51. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION : Hantavirus in the Americas: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control. Edition Paho publications, *Rodent ecology and epizootology*, 1999, chapitre 3, p 4-5.
52. PENALBA C., DION J. J., BOCQUAUX B., *et al.* La fièvre hémorragique avec syndrome rénal dans les Ardennes : à propos de 31 nouveaux cas pris en charge à Charleville-Mézières. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 1996, 31, p. 137-138.
53. PENALBA C., GALEMPOIX J. M., LANOUX P. Épidémiologie des infections à Hantavirus en France. *Médecine et Maladies infectieuses Infectieuses*, 2001, 31, Supplément 2, p. 272-284.
54. PEPIN M., LAABERKI M. H., DUPINAY T., *et al.* De l'importance croissante des Bunyaviridae en santé publique et vétérinaire, illustrée avec les hantavirus et les virus de Schmallenberg et de la fièvre de la vallée du rift. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 2012, 165(4), p. 339-346.
55. PEROLAT P. *Leptospira : cours de bactériologie médicale*. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : <http://www.microbe-edu.org/etudiant/Leptospira.html>
56. PINCELLI M. P., VALENTE BARBAS C. S., RIBEIRO DE CARVALHO C. R., *et al.* Hantavirus cardiopulmonary syndrome *Jornal de Pneumologia*, septembre-octobre 2003, 29(5).
57. RASSIAT E., BARRIERE E., MINELLO A., *et al.* Febrile cytolysis disclosing hemorrhagic fever with renal syndrome. *Annales de Médecine Interne (Paris)*, décembre 2000, 151(8), p. 667-668.
58. SALUZZO J. F., DODET B. Émergence et contrôle des maladies virales associées aux rongeurs (hantavirus et arénavirus). *Medecine/Sciences*, 1999, 15(8-9), p. 1015-1021.
59. SLACK A. Leptospirosis. *Australian Family Physician*, juillet 2010, 39(7), p. 495-498.
60. STROBEL M. Leptospirosis. Institut de la francophonie pour la médecine tropicale (IFMT), Séminaire Infections bactériennes systémiques : novembre 2003 [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur <http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Leptospirose-2.pdf>
61. The Center for Food Security and Public Health : *Hantavirus* [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur : <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hantavirus.pdf>

62. TOMA B., THIRY E. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiologie et santé animale*, 2003, 44, p. 1-11
63. VAN DE WERVE C. Leptospirose et voyages. Capacité de Médecine Tropicale, Bordeaux, 2010-2011, 29 p.
64. WEBSTER J. P., ELLIS W. A., MACDONALD D. W. Prevalence of *Leptospira* spp. in wild brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK farms. *Epidemiology and Infection*, février 1995, 114(1), p. 195-201.
65. WELLS R. M., SOSA ESTANI Z. E, ENRIA D., *et al.* An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? *Emerging Infectious Diseases Journal*, avril-juin, 1997, 3(2), p. 171-174.
66. ZEIER M., HANDERMANN M., BAHR U., *et al.* New Ecological Aspects of Hantavirus Infection: A Change of A Paradigm and a Challenge of Prevention – A Review *Virus Genes*, 2005, 30(2), p.157-180.
67. ZELLER H., BOULOY M. Infections by viruses of the families Bunyaviridae and Filoviridae. *Revue scientifique et technique (Office international des Epizooties)*, 2000, 19(1), p. 79-91.
68. ZELLER H., GEORGES-COURBOT M. C., SCHUFFENECKER I., *et al.* La fièvre hémorragique avec syndrome rénal en France en 2001-2003 : aspects épidémiologiques. [en ligne] [réf du 15 juin 2013]
Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/fievre_hemorragique.html
69. ZHENQIANG B., FORMENTY P. B. H., ROTH C. Hantavirus Infection: a review and global update. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2008, 2(1), p. 3-23.

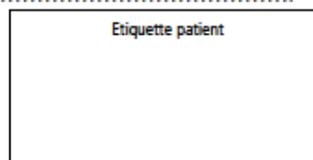
ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de renseignements à remplir par les médecins lors d'une suspicion de leptospirose afin de permettre une expertise biologique par le laboratoire du CHU de Pointe à Pitre.



Etude d'incidence de la leptospirose aux Antilles Fiche navette pour le diagnostic biologique (joindre au prélèvement)

Prescription médicale	
Nom / Prénom du patient :	
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	DDN :/...../..... Téléphone :
Adresse (aux Antilles) :	
Nom et service du médecin prescripteur :	
Prélèvement ¹ :	
N°1 <input type="checkbox"/> 2 tubes EDTA et 1 tube sec (+ 1 tube hépariné au CHU PaP)	
Date début de signes :/...../..... Date prélèvement : :/...../.....	
Traitement antibiotique en cours :	
oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, date début :/...../.....	
N°2 <input type="checkbox"/> 1 tube sec	
Date prélèvement :/...../.....	



Résultat biologique leptospirose			
PCR temps réel :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
ELISA (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
ELISA (2 nd prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (2 nd prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
Résultat remplissant les critères de confirmation biologique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter :
CHU PaP : C Hermann, poste 12 68 ; I Lamaury, poste 15 45
CHBT : A Duthilly, poste 54 43 ; F Boulard, poste 54 53

¹ Selon les résultats du 1^{er} prélèvement hospitalier, un 2nd sera réalisé le jour de la consultation de suivi en Maladie Infectieuse, à prévoir entre J15 et J21

Annexe 2 : Grille d'analyse des dossiers médicaux des patients sélectionnés

NOM	
PRÉNOM	
DATE de naissance	
AGE	
SEXE	
SERVICE D'HOSPITALISATION	
COMMUNE	
PROFESSION	
OCCUPATION	
DATE de début des signes	
DURÉE des signes (entre début des signes et hospitalisation)	
DATE de l'hospitalisation (jj/mm/aa)	
DATE de sortie (jj/mm/aa)	
DUREE d'hospitalisation	
MODE d'admission (urgences=1 médecin traitant=2 réa=3)	
USI séjour réa ou USI (oui= 1 non= 0)	
DIALYSE (oui= 1 non= 0)	
VENTILATION Artificielle (oui= 1 non= 0)	
ATCD Diabète=1, HTA=2, alcoolisme=3, pathologie chronique=4)	
DETAIL ATCD	
TEMPERATURE	
TAS (xxx)	
TAD (xxx)	
AEG (oui=1 non=0)	
POLYALGIE (oui=1 non=0)	
MYALGIE (oui=1 non=0)	
DETAIL myalgies	
LOMBALGIE (oui=1 non=0)	

DETAIL lombalgies	
SIGNE OCULAIRE (myopie/trouble aucun=0, visuel=1, douleur=2, autre=3)	
DETAIL signes oculaires	
CEPHALEE (oui=1 non=0)	
RENAUX Oligurie/Anurie (oui=1 non=0)	
RECUPERATION diurèse normale (oui=1 non=0)	
INJECTION conjonctivale (oui=1 non=0)	
ICTERE (oui=1 non=0)	
HEPATALGIE (oui=1 non=0)	
DETAIL hépatalgie	
HEPATOSPLENOMEGALIE (oui=1 non=0)	
ADP (oui=1 non=0)	
DETAIL ADP	
DOULEUR ABDOMINALE (oui=1 non=0)	
DETAIL douleur abdominale (site, suspicion pancréatite, suspicion cholecystite, autre)	
TROUBLE DIGESTIF (oui=1 non=0)	
DETAIL trouble digestif	
RASH (oui=1 non=0)	
HEMORRAGIE autre que hématurie ou hémoptysie (oui=1 non=0)	
DETAIL hémorragie	
AUSCULTATION pulmonaire (0=normale 1=pathologique 2=œdème pulmonaire)	
DÉTRESSE respiratoire (oui=1 non=0)	
HÉMOPTYSIE (oui=1 non=0)	

AUTRES symptômes (oui=1 non=0)	
DETAIL des autres symptômes	
BILAN BIOLOGIQUE à l'admission	
CRP	
VS	
TP	
TCA	
FG	
Plaquettes	
GB	
PNN	
HT	
HB	
GLYCEMIE	
K+	
Na+	
ASAT	
ALAT	
BILI Totale	
BILC Conjuguée	
AMYL	
Lipase	
Urée	
Créatinine à l'admission	
Créatinine à la sortie	
CPK	
LDH	
ECBU	
BU (normale=0 protéinurie=1 hématurie=2 leucocyturie=3)	
pH	
PO2	
PCO2	
RA	
PL (0=normale 1=pathologique)	
DETAIL PL	
ECG (0=normal 1=pathologique)	
DETAIL ECG	

RP (0=normale 1=pathologique)	
DETAIL RP	
ECHO abdominale (0=normale 1=pathologique)	
DETAILECHO	
TDM abdominale (0=normale 1=pathologique)	
DETAIL TDM abdominale	
TDM cérébrale (0=normale 1=pathologique)	
DETAIL TDM cérébrale	
RONGEURS contact (1=oui 0=non)	
CHIENS contact (1=oui 0=non)	
BOVINS contact (1=oui 0=non)	
PORCS contact (1=oui 0=non)	
CABRIS contact (1=oui 0=non)	
AUTRE animaux	
EAU contact (1=oui 0=non)	
DETAIL contact eau	
AUTRE lieu de contact (1=oui 0=non)	
VOYAGE à l'étranger (1=oui 0=non)	
LIEU	
DATE antibiothérapie	
Taux IgM Leptospirose : 1ère sérologie	
Taux IgM Leptospirose : 2ème sérologie de contrôle	
PCR Leptospirose (1=positive 0=négative)	
CULTURE Leptospirose (1=positive 0=négative)	
DATE Prélèvement	
DIAGNOSTIC final retenu par les médecins	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ :

Certains cas suspects de leptospirose ne sont pas confirmés biologiquement en Guadeloupe, et donc certaines manifestations rénales aiguës dans un contexte infectieux, restent sans étiologie identifiée.

Les infections à hantavirus à forme rénale sont syndromiquement très proches des infections à *Leptospira*.

Les rongeurs reconnus comme vecteurs de la leptospirose sont également susceptibles d'héberger et transmettre certains hantavirus et précisément ceux impliqués dans les formes à manifestation rénale. Or, il existe une pullulation de ces rongeurs en Guadeloupe.

L'objectif de cette étude est d'identifier les patients les plus pertinents à tester par sérologie hantavirus parmi les tableaux clinico-biologiques leptospirose-like pour lesquels le diagnostic de leptospirose aiguë n'a pu être confirmé et qui n'ont également pas eu de diagnostic différentiel expliquant l'état clinique et biologique aigu.

De janvier 2012 à mars 2013, nous avons mené une étude monocentrique descriptive et rétrospective, incluant 40 patients du CHU de Pointe à Pitre cliniquement suspects de leptospirose, dont les résultats des tests biologiques pour le diagnostic de leptospirose se sont révélés négatifs.

Nous avons décrit dans un premier temps la population concernée par ces syndromes leptospirose-like non leptospirose, avec et sans diagnostic différentiel.

Dans un second temps, après avoir identifié les diagnostics différentiels de leptospirose de certains patients, nous avons confronté les tableaux cliniques et biologiques des syndromes leptospirose-like restant sans diagnostic différentiel, à ceux retrouvés lors d'infections aiguës à hantavirus HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome).

Il apparaît dans ce travail que les patients suspects cliniquement de leptospirose, dont les tests diagnostiques pour la leptospirose n'ont pas été contributifs, et restés sans diagnostic étiologique, présentent des manifestations cliniques et biologiques comparables à celles qui ont été décrites dans d'autres études sur les hantavirus à forme rénale.

Ces patients sont donc possiblement infectés par un hantavirus FHSR, et seraient donc les candidats les plus pertinents à tester en sérologie hantavirale.

L'efficacité de cette sélection de patients pourra être évaluée par les tests sérologiques hantavirus prochainement mis en place au CHU de Pointe à Pitre, et ainsi, déterminer l'existence et l'impact des hantaviroses FHSR en Guadeloupe, zone d'endémie leptospire.

MOTS CLÉS : Hantavirus, Fièvre hémorragique avec syndrome rénal, Leptospirose, Rongeurs, Test diagnostique.

SUMMARY:

Several suspicious cases of leptospirosis are not biologically confirmed in Guadeloupe, and therefore, in an infectious context, some acute renal appearances, remain without any identified etiology.

Hantavirus in kidney shape is syndromically very close to infections leptospira.

Rodents well known as vectors of leptospirosis are also likely to harbor and transmit certain Hantavirus and especially those involved in the renal manifestation forms. However, there is a proliferation of these rodents in Guadeloupe.

The purpose of this study is to identify the most relevant patient to test using Hantavirus serology among clinico-biological tables leptospirosis like, for whom the diagnosis of acute leptospirosis has not been confirmed, and who haven't got any differential diagnosis explaining the clinical and biological acute condition.

From January 2012 to March 2013, we led a descriptive and retrospective single-center study, including 40 patients, clinically suspected of leptospirosis, from the University Hospital of Pointe à Pitre; the results of laboratory for the diagnosis of leptospirosis tests were negative. We described at first the people affected by these syndromes leptospirosis-like non leptospirosis, with and without differential diagnosis.

In a second step, after identifying the differential diagnosis of leptospirosis several patients, we compared the clinical and laboratory table's leptospirosis -like syndromes remaining without differential diagnosis to those found in acute Hantavirus HFRS infection (Hemorrhagic fever with renal syndrome).

It appears in this study that patients clinically suspected of leptospirosis, whose diagnostic tests for leptospirosis were not contributory, and remained without etiologic diagnosis present clinical and biological appearances similar to those described for other studies about Hantavirus in kidney shape.

These patients may be infected with Hantavirus HFRS, and are therefore the most relevant candidates to test for Hantaviral serology.

The efficiency of this selection of patients can be evaluated by Hantavirus serological tests, soon set up at the University Hospital of Pointe à Pitre, and thus determine the existence and impact of hantaviroses HFRS in Guadeloupe: area of leptospira endemic.

KEYWORDS: Hantavirus, Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome, Leptospirosis, Leptospirosis-like, Rodent, Diagnostic test