



HAL
open science

Néphropathie à Hantavirus : premier cas Auvergnat autochtone

Chan Kanika Sy

► **To cite this version:**

Chan Kanika Sy. Néphropathie à Hantavirus : premier cas Auvergnat autochtone. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03643065

HAL Id: dumas-03643065

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03643065v1>

Submitted on 15 Apr 2022

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SY Chan Kanika

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2022

Néphropathie à Hantavirus : premier cas Auvergnat autochtone

Directeur de thèse :

Monsieur KLISNICK Arnaud, Docteur, CH Moulins-Yzeure (néphrologie)

Président du jury :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (médecine générale)

Membres du jury :

Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (médecine interne)

Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeure, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (néphrologie)

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SY Chan Kanika

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2022

Néphropathie à Hantavirus : premier cas Auvergnat autochtone

Directeur de thèse :

Monsieur KLISNICK Arnaud, Docteur, CH Moulins-Yzeure (néphrologie)

Président du jury :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (médecine générale)

Membres du jury :

Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (médecine interne)

Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeure, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand (néphrologie)



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL**

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEES DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEES DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEES DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

: **BERNARD** Mathias
: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **HAZAL** Jean

**DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne Médecine Générale
M. CAMBON Benoît Médecine Générale
M. TANGUY Gilles Médecine Générale
M. BERNARD Pierre Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne Nutrition
Mme FOGLI Anne Biochimie Biologie Moléculaire
Mme GOUAS Laetitia Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel Biophysique et Traitement de l'Image
Mme GOUMY Carole Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric Bactériologie
Mme VERONESE Lauren Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien Bactériologie
Mme MIRAND Audrey Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric Pharmacologie Médicale
Mme COSTE Karen Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire Hygiène Hospitalière
Mme NOURRISSON Céline Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

À Monsieur le Président du Jury, Professeur Philippe VORILHON

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

Aux membres du Jury, Professeur Marc ANDRE et Professeure Anne-Elisabeth HENG

Merci d'avoir accepté mon invitation et d'apporter un œil éclairé à ce travail traversant de nombreuses spécialités. J'en suis très honorée.

À Monsieur le Docteur Arnaud KLISNICK

Merci de m'avoir proposé ce sujet. Merci de m'avoir accompagnée et de m'avoir apporté des conseils avisés tout au long de ce travail. Merci pour tout.



À mes parents, pour m'avoir appris à surmonter mes peurs, d'avoir toujours été là dans toutes les circonstances et me rendre fière d'avoir des parents comme eux.

À mon amour, pour son soutien sans faille, sa patience et pour tous ces moments de bonheur partagés passés et à venir.

À mes grands-parents, avec une spéciale dédicace à ma grand-mère au Cambodge, pour toutes ces années d'enfance heureuse et inoubliable.

À mes frères, pour ces moments de rires et de débats interminables depuis toutes ces années.

À mon professeur, Jérôme, d'avoir cru en moi, de m'avoir appris la langue française, de m'avoir encouragée et d'avoir suivi toutes les péripéties de ma vie.

À Anne, Eric, Nadia et Christian, pour avoir été là et de m'avoir apporté votre soutien.

À ma meilleure amie Hélène, pour son soutien, sa confiance, son écoute et ses conseils avisés.

À Audrey, à Hubert, à Léa, à Inès et Inès et à Florine d'avoir été là et d'avoir rendu la vie joyeuse.

Table des matières

REMERCIEMENTS ET DEDICACES	9
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS	14
I. INTRODUCTION.....	16
II. OBSERVATION CLINIQUE.....	19
III. DISCUSSION	23
1. Les hantaviroses	23
1.1. Présentation.....	23
1.2. Taxonomie	24
1.3. Le virus Puumala	27
1.4. Le rongeur et son écosystème	28
1.5. L’Homme.....	30
2. La néphropathie à Hantavirus	33
2.1. Diagnostic	33
2.2. Clinique.....	34
2.3. Biologie.....	36
2.4. Imagerie	41
2.5. Biopsie rénale.....	42
2.6. Traitement.....	42
2.7. Pronostic	43
2.8. Prévention	43

3. Approche diagnostique d'un syndrome pseudo-grippal estival	45
3.1. Pathologies infectieuses	45
3.2. La leptospirose	45
3.3. Pathologies inflammatoires.....	46
3.4. Pathologies toxiques	48
IV. CONCLUSION :	49
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
Annexes	54
SERMENT D'HIPPOCRATE	59

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution des résultats biologiques chez le patient.....	21
Tableau 2 : Répartition géographique et du réservoir de chaque virus responsable de la FHSR	26
Tableau 3 : Signes cliniques et biologiques des cas, infections à hantavirus, France 2005 (29)	35
Tableau 4 : Caractéristiques de base de la population étudiée pendant une infection aiguë à hantavirus (32).....	37
Tableau 5 : Le score de risque permet de calculer le risque d'IRA sévère au moment du diagnostic (32)	37
Tableau 6 : Laboratoires effectuant en première intention un diagnostic sérologique des hantavirus en France métropolitaine et participant à la surveillance (17)	39
Tableau 7 : Stratégie diagnostique biologique de la leptospirose en fonction du délai entre le début des signes et la date de réalisation du test (52)	46

FIGURES

Figure 1 : Augmentation du nombre de maladies infectieuses à caractère épidémique depuis les années 1950 en Europe (1).....	16
Figure 2 : Distribution géographique des cas d'infections à hantavirus en Europe, en 2018 (2)	17
Figure 3 : Distribution spatiale des cas d'infections à hantavirus rapportés par le CNR (Institut Pasteur) en France métropolitaine par départements, données CNR 2005-2019 (3).....	18
Figure 4 : Hantavirus au microscope électronique à transmission (8).....	23
Figure 5 : Structure d'un hantavirus (13).....	25
Figure 6 : Classification des virus à ARN simple brin de polarité négative et les réservoirs de rongeurs à hantavirus (15).....	25
Figure 7 : Distribution mensuelle des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus	

(vraisemblablement le virus Puumala) en France métropolitaine Janvier 2012 – Décembre 2021 (sur la base de la date de prélèvement du patient) (20)	27
Figure 8 : Transmission virale entre les rongeurs (8).....	29
Figure 9 : Transmission du PUUV chez l’Homme (8).....	31
Figure 10 : Cinétique de l’infection à hantavirus (28).....	34
Figure 11 : Corrélation entre le résultat du test à la bandelette urinaire à l’entrée et le taux de créatinine plasmatique maximal pendant l’hospitalisation (33).....	38
Figure 12 : Image d’immunofluorescence indirecte de détection des antigènes du virus Hantaan, dans les cellules infectées (34).....	38
Figure 13 : Classification des vascularites basée sur la taille des vaisseaux touchés (53).....	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : Alanine aminotransférase

ANCA anti-PR 3 : *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies anti-protéinase 3*

ANCA : *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*

ARN : Acide Ribonucléique

ASAT : Aspartate Aminotransférase

BTP : Bâtiment et Travaux Publics

CMV : *Cytomégalovirus*

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNR : Centre National de Référence

CPP : Comité de Protection des Personnes

CREAT : Créatinine

CRP : *C Reactive Protein*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DOBV : Dobrava orthohantavirus

DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EBV : *Epstein-Barr Virus*

ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FAO : *Food and Agriculture Organization*

FHR : Fièvres Hémorragiques Virales

FHSR: Fièvre Hémorragique avec Syndrome Rénal

GGT : Gamma-Glutamyl Transférase

GIDEON : *Global Infectious Diseases and Epidemiology Network*

Hb : Hémoglobine

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

Leu : Leucocytes

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

Mx 2 : *Myxovirus Resistance Protein 2*

NOA : *North Atlantic Oscillation*

OIE : Office International des Epizooties

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

Pla : Plaquettes

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PRO : Protéinurie

PUUV : *Puumala orthohantavirus*

RT-PCR : *Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction*

SAAV : *Saaremaa orthohantavirus*

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SEOV : *Séoul orthohantavirus*

SPH : Syndrome Pulmonaire à Hantavirus

SSA : Service de Santé des Armées

TCA : Temps de Céphaline Activée patient/témoin

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TP : Taux de Prothrombine

TUL : *Tula orthohantavirus*

I. INTRODUCTION

Le syndrome pseudo-grippal estival est aujourd'hui devenu commun dans le contexte de la pandémie de la Covid 19. Pourtant il existe de nombreuses pathologies à l'origine de ce syndrome souvent banalisé, néanmoins parfois extrêmement agressif avec un risque vital immédiat, ou des morbidités associées parfois sévères. Cette banalisation est liée à une méconnaissance de la pathologie de la part des patients et de la part des professionnels de santé des régions non épidémiques.

L'environnement joue un rôle déterminant dans le développement, la propagation et la transmission des vecteurs infectieux responsables. Depuis les années 1950, on observe une augmentation du nombre de maladies infectieuses à caractère épidémique en Europe (*Figure 1*) (1).

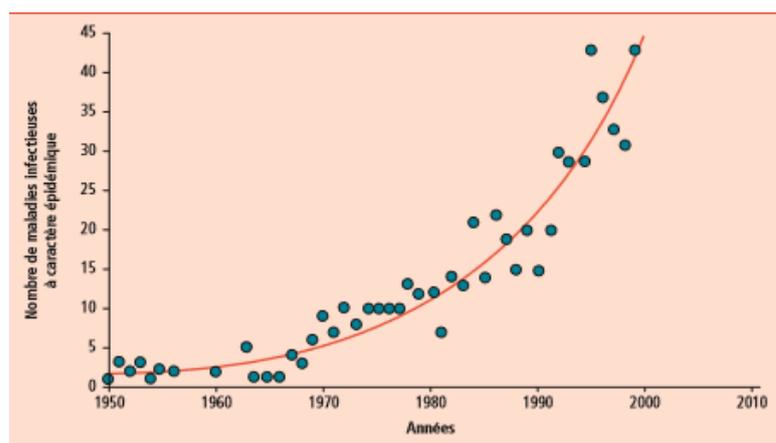


Figure 1 : Augmentation du nombre de maladies infectieuses à caractère épidémique depuis les années 1950 en Europe (1)

Parmi ces maladies infectieuses, on compte les fièvres hémorragiques à hantavirus qui font partie des maladies analysées pour étudier l'effet de l'Oscillation Nord-Atlantique (NOA, *North Atlantic Oscillation*). Ce dernier est un indice de la variabilité climatique en Europe sur 13 maladies infectieuses, basées sur les données de GIDEON (*Global Infectious Diseases and Epidemiology Network*). Il existe une tendance liée à la variabilité climatique pour les fièvres hémorragiques à hantavirus (1).

Les hantaviroses sont des zoonoses responsables de milliers d'incidence en Europe (Figure 2). Ces dernières sont à l'origine de deux types de syndromes graves : le syndrome cardio-pulmonaire (plutôt en Amérique) et la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (la FHSR, plutôt en Europe et en Asie) avec un prodrome commun, qui est le syndrome pseudo-grippal.



Figure 2 : Distribution géographique des cas d'infections à hantavirus en Europe, en 2018 (2)

En Europe, le virus *Puumala orthohantavirus* est l'hantavirus dominant. C'est l'une des maladies zoonotiques émergentes, surveillée, du fait d'une expansion géographique et d'une augmentation du nombre de cas au cours des vingt dernières années. Le principal hôte vecteur est le campagnol roussâtre qui est présent sur la quasi-totalité du territoire français, à l'exception du pourtour méditerranéen. La plupart des cas recensés sont essentiellement retrouvés en zone endémique (surtout le quart Nord-Est de la France) avec parfois quelques cas en zone péri-endémique.

En août 2019, le premier cas d'infection à hantavirus autochtone a été observé dans le département de l'Allier (Figure 3) (3). Pour rapporter cette observation, une demande auprès du comité d'éthique a été faite. Une déclaration au registre Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) du responsable de traitement a été adressée afin de mettre en conformité au regard de la réglementation relative des données à caractère personnel en vigueur (Annexe I).

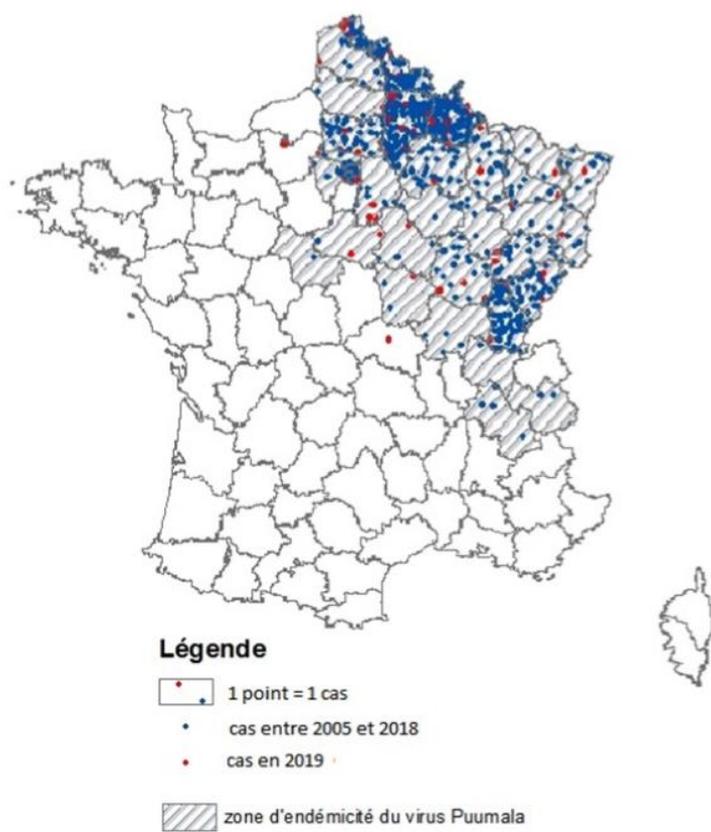


Figure 3 : Distribution spatiale des cas d'infections à hantavirus rapportés par le CNR (Institut Pasteur) en France métropolitaine par départements, données CNR 2005-2019 (3)

II. OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 43 ans, exploitant forestier, était admis le 02 août 2019 (sixième jour du début des symptômes) au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du Centre Hospitalier de Moulins-Yzeure dans l'Allier. Il présentait un tableau pseudo-grippal évoluant depuis le 28 juillet 2019, mis sur le compte d'un « coup de chaleur ». C'était un patient sans antécédent médical chronique particulier. Il avait un tabagisme récemment sevré et des antécédents de morsures de tiques avec présence d'*Erythema Migrans* traités par antibiothérapie.

Le tableau clinique associait des arthromyalgies diffuses, des céphalées, une sensation de « gonflement » généralisée avec une prise de poids de 5 kg environ, une toux sèche, une température à 38,5°C et des brûlures mictionnelles.

À son admission aux urgences, le patient était stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle à 159/102 mmHg, une fréquence cardiaque à 100 battements par minute, une température à 37° C après 1 g de paracétamol, sans signe de défaillance respiratoire avec une saturation à 96 % en air ambiant. L'examen clinique complet était alors sans particularité.

Le bilan biologique initial retrouvait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 87 mg/l, une hyperleucocytose à 11 G/L dont 8,6 G/L de PNN, une hépato-cytolyse et une cholestase avec ASAT 88 U/L, ALAT à 105 U/L, GGT à 270 U/L, et une thrombopénie modérée à 132 G/L. Une insuffisance rénale aiguë (IRA) était également présente avec une créatinine à 137 µmol/L (versus 84 µmol/L en juin 2019). La bandelette urinaire objectivait une protéinurie (> 3 g/L), des traces de sang, des leucocytes et des nitrites négatifs.

Un premier bilan infectieux était prélevé aux urgences avec une sérologie de la borréliose de Lyme, ainsi qu'une cyto-bactériologie urinaire et des hémocultures.

Les imageries demandées comportaient une radiographie pulmonaire qui ne retrouvait pas de foyer de condensation et une échographie abdominale qui mettait en évidence une stéatose hépatique avec une hypertrophie du foie gauche sans lésion circonscrite individualisable, avec des reins de taille normale sans dilatation des cavités pyélo-calicielles et sans anomalie de l'arbre

urinaire.

Il n'y avait pas eu de ponction lombaire du fait de l'absence de syndrome méningé.

Après ce bilan initial, le patient était hospitalisé en médecine interne pour un bilan de fièvre inexpliquée. En précisant l'interrogatoire, on ne retrouvait pas de voyage récent, le patient ayant exercé son travail de bûcheron dans le même massif forestier depuis un mois, sans quitter le département. L'état clinique restait relativement stable avec une prise de deux kilogrammes supplémentaires, des œdèmes des membres inférieurs avec un syndrome polyuro-polydipsique. Pour compléter le bilan infectieux initial, un complément de sérologies virales était demandé. Celui-ci était négatif pour les hépatites et en faveur d'une infection ancienne pour le *Cytomégalo*virus et le virus *Epstein-Barr*. Le 05 août 2019 (neuvième jour du début des symptômes), le bilan biologique montrait une aggravation de l'IRA (créatinine à 251 $\mu\text{mol/L}$ avec DFG à 26 ml/min) avec une diurèse conservée et une altération de la fonction hépatique (*Tableau 1*).

Le patient était transféré en néphrologie pour la poursuite de sa surveillance. A son admission, un complément de bilan immunologique, ainsi qu'une sérologie leptospirose étaient demandés. La notion d'une baisse transitoire de l'acuité visuelle de loin, survenue au début de ses symptômes, motivait la demande d'une sérologie hantavirus. Dans l'attente des résultats, chez cet exploitant forestier, en période propice, une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline adaptée à la fonction rénale était débutée (1g toutes les 12 heures) pour couvrir une éventuelle leptospirose. La prise en charge de ce patient était complétée par une hydratation adaptée et une antalgie par du paracétamol.

La PCR leptospirose était négative, ainsi que les deux sérologies prélevées à 15 jours d'intervalle, les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et le reste du bilan immunologique étaient négatifs ou non contributifs. L'évolution était finalement spontanément favorable, avec une sortie d'hospitalisation le 08 août 2019 (durée d'hospitalisation de 6 jours au total). La sérologie hantavirus était positive, reçue le 14 août 2019 avec la détection des IgM et des IgG (*Tableau 1*).

Rétrospectivement, il s'agit d'une description d'un cas plutôt typique d'une néphropathie à Hantavirus, réalisant la première observation autochtone Auvergnate. En effet, le patient avait un syndrome pseudo-grippal, évoluant vers une hépato-néphrite fébrile, accompagnée d'une myopie transitoire assez caractéristique de cette maladie (fièvre floue très évocatrice). Grâce au prélèvement destiné à rechercher la sérologie de Lyme prélevée au SAU à son admission et le concours du CNR des hantaviroses à Paris (Jean-Marc Reynes), le virus *Puumala* (*PUUV*) était finalement identifié dans le sérum du patient (résultat rendu le 23/08/2019) (*Annexe II, Annexe III et Annexe IV*).

Tableau 1 : Evolution des résultats biologiques chez le patient

Date	05/06/19	02/08/19	03/08/19	05/08/19	07/08/19	12/08/19	14/08/19	28/12/19	11/02/20
Hb	13.9	14.7		11.6	10.9	11.5		14.5	14.4
Leu	7 180	11 800				11 000		7 370	8 250
Pla	231 000	132 000		28 000	365 000	392 000		262 000	359 000
TP		100							
TCA		36/32							
CRP		87		32	12	3		2.5	3.8
ASAT/ALAT		84/105		88/99	51/84	43/68		54/93	49/105
GGT		270		338	315	245		244	317
CREAT	84	137		251	167	115		86	82
DFG	92	52		26	41	67		96	101
PRO				0.44				0.16	0.18
Sérologie Hantavirus								IgM et IgG positif *	
PCR leptospirose serum			négative						
Sérologie leptospirose						négative			
Hb : hémoglobine (g/dL) ; Leu : leucocytes (/mm ³) ; Pla : plaquettes (/mm ³) ; TP : taux de prothrombine (%) ; TCA : temps de céphaline activée patient/témoin (secondes) ; CRP : protéine C réactive (mg/L) ; ASAT : aspartate aminotransférase (U/L) ; ALAT : alanine aminotransférase (U/L) ; GGT : gamma-glutamyl transférase (U/L) ; CREAT : créatinine (μmol/L) ; DFG : débit de filtration glomérulaire MDRD (ml/min) ; PRO : protéinurie (g/L), PCR : Polymerase Chain Reaction (mg/L). * Prélèvement du 05/08/2019.									

Malgré un grand nombre de capture de rongeurs en forêt de Tronçais lors d'une campagne d'échantillonnage en octobre 2019, aucune évidence de circulation du virus n'a pu être faite (*Annexe V*). Cependant, faute de budget alloué, les recherches n'ont pas pu être étendues au site de contamination potentiel de ce patient forestier (4).

Pourtant, en 2013, selon le Bulletin Académique Vétérinaire de France, la circulation du hantavirus *Puumala* avait été identifiée dans l'Allier lors d'un échantillonnage et un suivi de population de campagnols roussâtres hors de la zone endémique (5).

III. DISCUSSION

1. Les hantaviroses

1.1. Présentation

Les hantavirus ont été découverts et isolés en 1976 par H. W. Lee, P. Lee et K. M. Johnson (6). Ces scientifiques se sont inspirés du nom d'une rivière (« *Hantaan* ») qui coule près du 38^e parallèle à travers la péninsule coréenne, séparant la Corée du Nord de la Corée du Sud. Cette recherche a été fortement motivée par des épidémies importantes au sein des troupes de l'ONU lors de la guerre de Corée (1951-1954), touchant plus de 3 000 soldats. Ils étaient atteints par une maladie hémorragique sévère avec une insuffisance rénale. La mortalité était alors de 10 à 15 %.

Ce n'est donc qu'environ 20 ans plus tard que le virus *Hantaan* a été isolé du poumon d'un rongeur selvatique (*Apodemus agrarius*, communément appelé le mulot rayé) par Lee et Johnson. S'ensuivit l'identification de l'appartenance de ces virus à la famille des *Bunyaviridae* par la similitude du matériel génétique et leur morphologie par Mc Cormick et al. en 1982 (7).

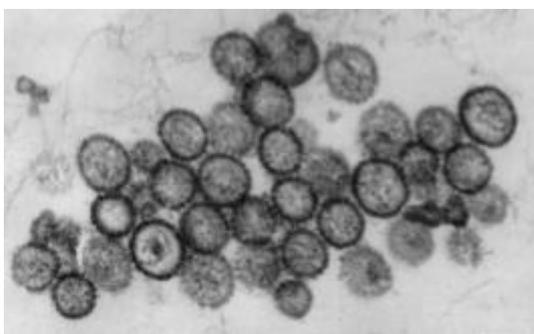


Figure 4 : Hantavirus au microscope électronique à transmission (8)

Pendant ce temps en Finlande en 1980, Brummer-Korvenkontio et son équipe découvrent chez le campagnol roussâtre le virus *Puumala*, l'agent responsable de la néphropathie épidémique (9). Les autres agents ont également été découverts, notamment le virus *Seoul* (en 1982) à partir de rats des villes en Corée, le virus *Dobrava-Belgrade* (en 1992) à partir de souris à cou jaune (*Apodemus flavicollis*) en Slovénie et en Serbie, et enfin le virus *Saaremaa* (en 1997) à partir de souris des champs en Estonie (10).

Du côté de la France, le virus *Puumala* a été détecté sérologiquement en 1982 dans le Nord-Est de la France à partir des cas survenus en 1977 et diagnostiqués rétrospectivement (11). Depuis 1983, le virus *Puumala* est particulièrement surveillé sur le plan épidémiologique.

Les hantavirus font partie des fièvres hémorragiques virales sous surveillance par le Service de Santé des Armées (SSA). En effet, elles sont considérées comme une maladie émergente (l'incidence réelle de la maladie augmente de façon significative dans une population donnée, d'une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie). Elles représentent une potentielle arme biologique (catégorie B), surtout quand les militaires se rendent sur les territoires de déploiement. Ainsi, à partir de l'année 2001, une veille sanitaire de défense a été mise en place (12).

1.2. Taxonomie

Les hantavirus font partie de la famille des *Hantaviridae*, Genre *Orthohantavirus*, Ordre des *Bunyavirales*.

Ce sont des virus de forme sphérique et mesurent de 80 à 120 nm. La famille des hantavirus possède un génome composé de 3 molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité négative avec des segments S (*Small*), M (*Medium*) et L (*Large*) codant respectivement pour la nucléoprotéine N, deux glycoprotéines d'enveloppe (Gn et Gc) et une ARN polymérase ARN-dépendante (*Figure 5*) (13). Avec ce génome segmenté, il présente un taux de mutation élevé et un temps de régénération court. En effet, avec cette particularité, il y a un grand nombre de réassortiments possibles. Lors de leur entrée dans l'organisme de l'hôte, les virus attaquent préférentiellement les cellules dendritiques et les macrophages puis les cellules endothéliales. C'est dans leur cytoplasme que ces virus font leur réplication.

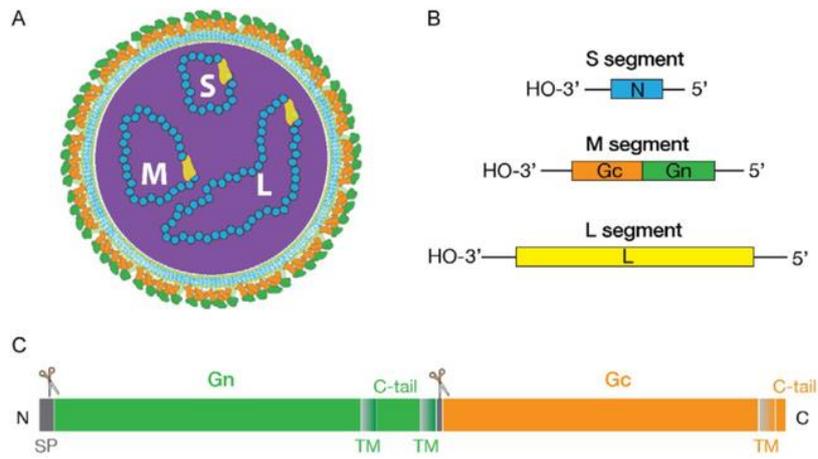


Figure 5 : Structure d'un hantavirus (13)

Ils sont les seuls virus de l'ordre des *Bunyvirales* qui ne sont pas transmis par des vecteurs arthropodes mais par des petits rongeurs. D'autres réservoirs existent comme certains insectivores, certaines chauves-souris, des poissons et chez un reptile mais sans aucun cas de transmission chez l'Homme décrit à ce jour (14).

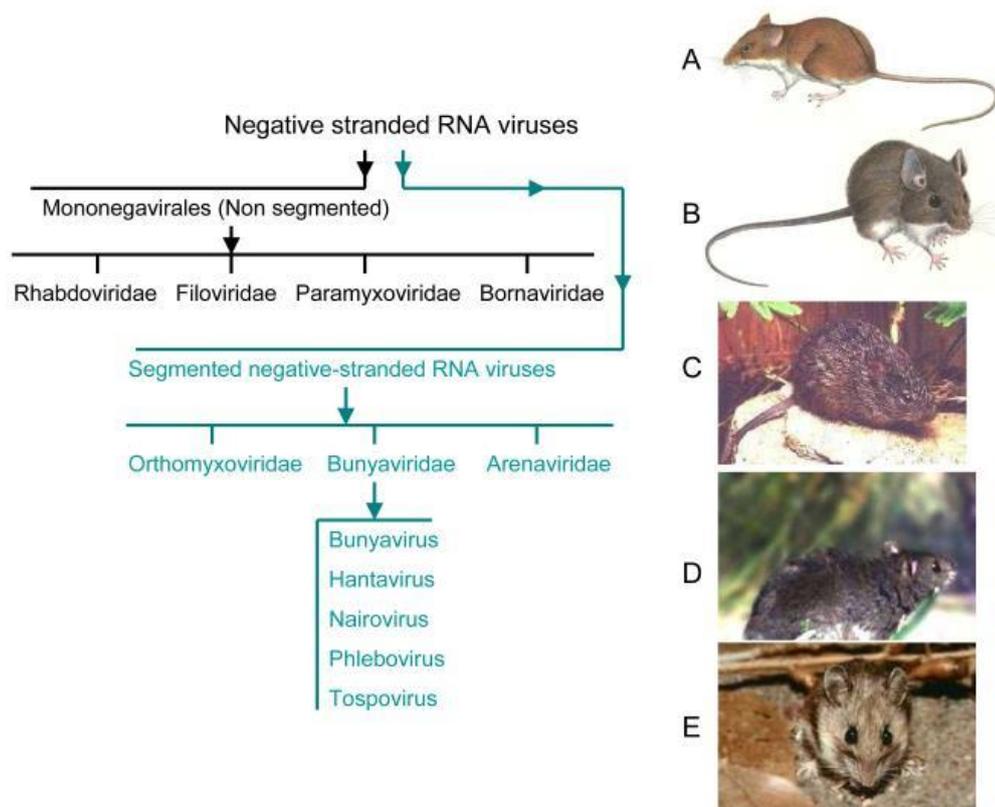


Figure 6 : Classification des virus à ARN simple brin de polarité négative et les réservoirs de rongeurs à hantavirus (15)

(A) *Apodemus agrarius* (réservoir pour le virus hantaan qui cause la FHSR); (B) souris sylvestre (*Peromyscus maniculatus*), (C) le rat de coton (*Sigmodon hispidus*); (D) Le rat du riz (*Oryzomys palustris*); (E) La souris à pattes blanches (*Peromyscus leucopus*). Les rongeurs de B, C, D et E causent le SPH.

L'Homme est ainsi un hôte « accidentel » qui, lorsqu'il est contaminé, peut développer des maladies. Ces maladies sont la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) en Europe et en Asie et le syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH) en Amérique. L'hantavirus est largement répandu en Asie orientale, notamment le virus *Séoul*, en particulier en Chine, en Russie et en Corée. Le virus *Puumala* se trouve en Scandinavie, en Europe et en Russie orientale. Le virus *Dobrava* est, quant à lui, présent principalement dans les Balkans. Le virus *Saaremaa* se trouve dans l'Europe centrale et en Scandinavie. Les virus *Puumala* et *Dobrava* sont les deux génotypes avec des formes moins sévères de FHSR. Le virus *Tula* sévit principalement en Europe (16).

Tableau 2 : Répartition géographique et du réservoir de chaque virus responsable de la FHSR

Virus	Rongeurs	Répartition géographique
Puumala orthohantavirus (<i>PUUV</i>)	Le campagnol roussâtre <i>Myodes glareolus</i> (anciennement <i>Clethrionomys glareolus</i>)	Europe du Nord et de l'Ouest
Séoul orthohantavirus (<i>SEOV</i>)	Le rat <i>Rattus norvegicus</i>	Distribution mondiale avec prédominance en Asie
Dobrava orthohantavirus (<i>DOBV</i>)	Le mulot à collier <i>Apodemus flavicollis</i>	Balkans
Saaremaa orthohantavirus (<i>SAAV</i>)	Le mulot rayé <i>Apodemus agrarius</i>	Europe centrale et Scandinavie
Tula orthohantavirus (<i>TUL</i>)	Le campagnol des champs <i>Microtus arvalis</i>	Europe

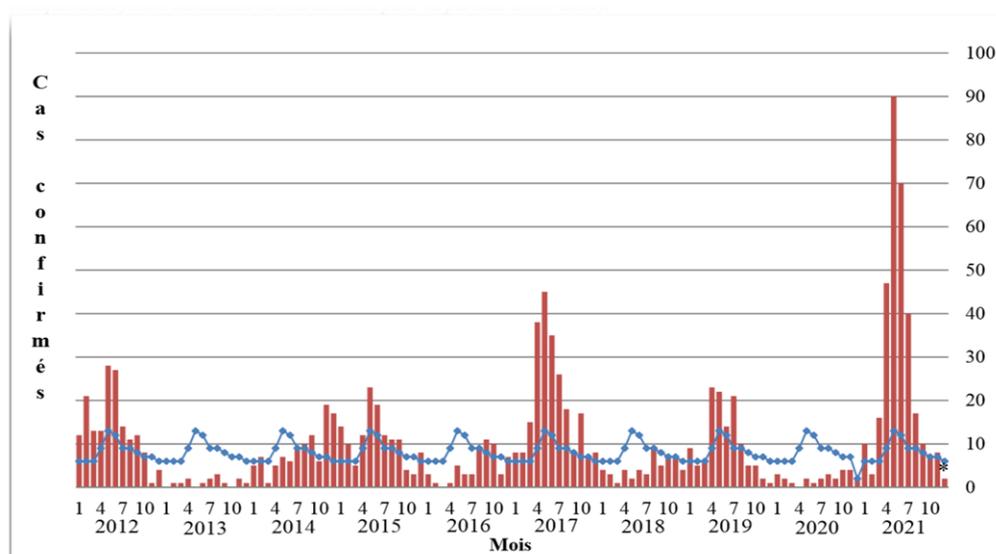
En Europe, le virus *Tatenale* est chez le campagnol agreste (*Microtus agrestis*), les virus *Nova* et *Bruges* sont détectés chez la taupe européenne (*Talpa europaea*). Les virus *Seewis*, *Asikkala* et *Boginia* sont retrouvés chez la musaraigne carrelet (*Sorex araneus*), la musaraigne pygmée (*Sorex minutus*) et la musaraigne aquatique (*Neomys fodiens*). Et le virus *Brno* est présente chez la chauve-souris noctule commune (*Nyctalus noctula*).

En France, les virus *Puumala*, *Tula*, *Maripa* et *Nova* sont présents. Le virus *Maripa* se trouve chez des rongeurs sauvages (*Zygodontomys brevicauda* et *Oligoryzomys fulvescens*) en

Guyane. C'est le virus *Puumala* qui est responsable du plus grand nombre de cas en métropole (et en Europe) avec une létalité très faible (< 1 %). Selon l'extrait du rapport annuel d'activité de 2020 du CNR des hantavirus, le virus *Maripa* a été rencontré en Guyane française chez sept patients avec quatre cas de décès (syndrome cardio-pulmonaire) depuis 2008. Sur ce même rapport, le virus *Seoul* a été détecté à Paris. Il s'agit du troisième cas à Paris avec neuf cas au total depuis 2012 (17). Le virus *Tula* a été détecté chez le campagnol des champs dans le Jura en 2005, avec un cas détecté en Ile-de-France en 2015 (18). Le virus *Nova* a été détecté à côté de Paris chez la taupe d'Europe mais n'a jamais été isolé chez l'Homme (11).

1.3. Le virus Puumala

Le virus *Puumala* (*PUUV*) est le plus variable des hantavirus (19). C'est l'hantavirus le plus fréquemment rencontré et surveillé en France. Certains variants de *PUUV* pourraient être ainsi associés à de plus fortes capacités de répllication et d'excrétions/transmission, caractéristiques qui pourraient participer à leur virulence. L'infection par le *PUUV* est constatée par des cycles épidémiques environ tous les deux-trois ans (*Figure 7*) (20).



* Des prélèvements effectués en décembre 2021 seront vraisemblablement reçus et examinés en janvier 2022.

Figure 7 : Distribution mensuelle des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus (vraisemblablement le virus Puumala) en France métropolitaine Janvier 2012 – Décembre 2021 (sur la base de la date de prélèvement du patient) (20)

La ligne discontinue bleu indique la moyenne mensuelle de cas sur la période 2006-2020

En France métropolitaine, c'était initialement le Centre Nationale de Référence (CNR) des Fièvres Hémorragiques Virales (FHR) qui avait pour mission de confirmer le diagnostic d'infection à Hantavirus. Il était hébergé à l'Institut Pasteur à Paris puis à Lyon. Depuis 2012, l'activité Hantavirus du CNR/FHR a été confiée au CNR des hantavirus qui est une nouvelle entité créée par l'Institut de Veille Sanitaire et est toujours hébergée à l'Institut Pasteur de Lyon. Le CNR des hantavirus travaille en association avec Santé Publique France et les laboratoires de biologie médicale qui font le diagnostic de première intention des infections à Hantavirus. Ensuite, c'est le CNR des hantavirus qui confirme le diagnostic (21). Cette surveillance est possible grâce aux fiches de renseignements accompagnées des échantillons des cas suspects.

1.4. Le rongeur et son écosystème

Les hantavirus transmis par les rongeurs ont été découverts initialement en raison de leur pouvoir pathogène chez l'homme. L'histoire des hantavirus et de leurs hôtes rongeurs remontent à plus de 30 millions d'années avec un processus d'adaptation à son réservoir spécifique. L'infection chronique par le *PUUV* semblent provoquer une baisse de poids, une agressivité plus accrue et une longévité diminuée chez le rongeur, dans des études expérimentales (21).

La population des campagnols roussâtres est très répandue en Europe, avec une répartition vaste allant du Nord de l'Espagne et de l'Italie jusqu'à la limite de la toundra Russe. Ils sont absents des pourtours du bassin méditerranéen, de l'Islande, de l'Irlande et du Nord de la Scandinavie (22).

Ils mesurent entre 8 et 12 cm et vivent dans les milieux boisés, dans des roselières et les haies, en plaine et ne grimant dans les montagnes que dans le Sud de son aire de répartition. En France, les campagnols roussâtres sont présents sur la quasi-totalité du territoire, à l'exception de quelques îles côtières qui n'ont pas pu être colonisées. On les trouve même dans les Alpes et les Pyrénées à plus de 2 000 m d'altitude. Les sols humides semblent favorables, surtout dans la partie Sud de l'aire de répartition, mais les campagnols roussâtres semblent pouvoir s'adapter facilement aux différentes conditions d'habitat. Ils ont un nid souterrain de faible profondeur sous une pierre ou dans une souche (22).

Le nombre d'individus de rongeurs fluctue énormément tant de manière saisonnière qu'annuelle en fonction de plusieurs conditions : les facteurs individuels qui influencent la reproduction, les conditions climatiques et environnementales. La reproduction des campagnols roussâtres a lieu du mois de mars au mois d'octobre et la femelle peut avoir 4 à 5 portées qui comptent 3 à 5 petits chacune. La gestation est très rapide, elle ne dure que 16 à 18 jours, les bébés étant sevrés dès 14 jours. L'activité des campagnols roussâtres est plutôt nocturne et dédiée à la recherche de nourriture. Ils sont omnivores (23).

Ainsi, parmi les paramètres environnementaux, il semblerait que la disponibilité de la nourriture soit le facteur principal qui détermine la densité de la population, la séro-prévalence des rongeurs et la néphropathie à Hantavirus.

L'infection virale chez le rongeur est une infection chronique qui se traduit par la persistance du virus dans les organes de l'hôte. Le rongeur devient ainsi le réservoir viral. Les virus sont présents dans les sécrétions et les déjections. La circulation de ces virus dans les populations de rongeurs se fait par contact direct (par morsure chez individus contaminés) ou indirect (via les déjections) (*Figure 8*) (8). Les rongeurs nouveau-nés sont épargnés si leur mère n'est pas infectée. Il n'y a donc pas de transmission verticale (21).



Figure 8 : Transmission virale entre les rongeurs (8)

Plusieurs études ont montré que l'infection à *PUUV* n'est pas favorisée par l'âge ou le sexe de l'individu. Les mécanismes responsables de la variabilité de réceptivité chez le rongeur vis-à-vis d'une infection sont multigéniques et multifactoriels. Cette réceptivité plus élevée à l'infection à *PUUV* chez certains campagnols roussâtres favoriserait la persistance et la transmission du virus dans certaines populations. Cette particularité devrait augmenter le risque de la néphropathie à

Hantavirus chez l'Homme. Il existe donc une tolérance des campagnols roussâtres des zones endémiques vis-à-vis du *PUUV*, contrairement aux campagnols des zones non endémiques (8). En 2013, six gènes ayant des propriétés antivirales connues ont été étudiés pour déterminer la balance tolérance/résistance des rongeurs au *PUUV*. Il en ressort que deux d'entre eux (les gènes *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) et *Myxovirus Resistance Protein 2* (Mx2)) sont sous-exprimés chez les rongeurs de la région endémique. Ainsi, le coût immunopathologique semble moindre à la faveur d'une plus grande tolérance de ces mammifères vis-à-vis du virus (24).

L'Institut Pasteur a pu déterminer la durée de la virémie. Pour le couple *PUUV* et le campagnol roussâtre, la virémie est maximale durant les deux premiers mois, puis elle est diminuée mais peut persister à des durées variables selon les conditions environnementales (14).

1.5. L'Homme

La première détection d'un hantavirus chez l'Homme remonte en 1982 aux Etats-Unis. L'association avec un syndrome clinique n'a été établie qu'en 1993 entre l'hantavirus et le syndrome clinique dont souffraient les Indiens Navajos (virus *Sin Nombre* et syndrome pulmonaire à hantavirus).

En Europe, c'est plutôt la fièvre hémorragique avec syndrome rénal qui prédomine. En France métropolitaine, 1712 cas de FHSR ont été détectés de manière cumulative entre 2005 et 2020, avec une centaine de cas annuels en moyenne mais quelques pics identifiés comme en 2005 (253 cas) et 2017 (232 cas) (3,18). On note une nette prédominance dans le Nord-est de la France (territoire endémique du *PUUV*). L'extension de ces infections vers l'Isère et la Savoie est rapportée depuis les années 2010. Jamais rapportée de manière autochtone en Auvergne, encore moins avec une souche isolée et identifiée (*PUUV*), sa présence chez les rongeurs est néanmoins indirectement connue depuis 1987. Le travail de *Rollin et al.* rapporte en effet une prévalence sérologique (antigène *Hantaan* et *Puumala* par réaction d'immunofluorescence directe) de 2,3 % parmi un millier de sérums prélevés au décours d'une enquête séro-épidémiologique conduite en population rurale dans le puy de Dôme en 1982 (25). Pour les auteurs, la faiblesse des titres

observés pouvait laisser suggérer plutôt un contact avec le ou les virus, plutôt qu'à des stigmates sérologiques d'une infection ancienne.

La transmission à l'Homme se fait par voie respiratoire par l'inhalation des poussières ou aérosols contaminés par les excréta des animaux infectés et plus rarement par morsure (présence virale dans la salive de l'animal infecté) (Figure 9) (16).



Figure 9 : Transmission du PUUV chez l'Homme (8)

Sur le plan biologique, le niveau d'exposition au virus est directement corrélé avec la quantité du virus excrétée dans la nature par les rongeurs infectés.

Sur le plan sociologique, ce sont les comportements et les activités professionnelles ou de loisirs qui influencent le nombre de cas humains infectés dans les zones endémiques. D'après Santé Publique France, ce sont ainsi toutes les personnes qui ont une activité dans les bois et la forêt, ainsi que les activités du bâtiment :

- Manipulation des bois : coupe, débardage.
- Activités agricoles avec manipulation de matières végétales, de vieux foin et tonte de pelouse.
- Toute activité qui met en suspension la poussière ou la terre (rénovation des vieux locaux, remblayage, manipulation d'objets dans une cave, poulailler, grenier, garage, grange, etc.).
- Activités du bâtiment, rénovation de maisons anciennes, bricolage, travaux de terrassement.
- Morsure de rongeur.
- Manipulation des rongeurs morts.

- Chasseurs.
- Militaires (en mission sur des zones endémiques) (16).

La FHSR est reconnue comme maladie professionnelle depuis 1999. Elle est répertoriée dans le tableau 96 du régime général (tableau équivalent numéro 56 du régime agricole) avec un délai de prise en charge de 60 jours (26).

L'incidence répertoriée par le CNR est sans doute sous-estimée du fait d'une méconnaissance de la maladie par la population générale et les professionnels de santé (confusion avec le syndrome grippal dans les formes les plus légères).

2. La néphropathie à Hantavirus

2.1. Diagnostic

La néphropathie à Hantavirus prend la forme d'une néphrite interstitielle aiguë qui se complique d'une insuffisance rénale aiguë dans la phase oligurique de la maladie. Il n'est pas toujours évident de poser le diagnostic d'une néphropathie à Hantavirus car c'est une pathologie rare et endémique à certaines régions, comme nous l'avons vu antérieurement. La physiopathologie de cette maladie se traduit par un mécanisme d'hyperperméabilité capillaire et une altération du tonus vasculaire (16). Ainsi, l'atteinte de l'endothélium capillaire donne lieu à des fuites plasmatiques à l'origine d'hémorragie et de syndrome de choc dans les cas de la fièvre hémorragique à hantavirus ou d'œdème et de suffocations dans les cas de SHP.

La suspicion ou le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments définis par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

L'ECDC définit les critères de diagnostic clinique, analytique et épidémiologique :

- Critères cliniques : tout sujet qui présente au moins une des deux manifestations suivantes :
 - o Fièvre
 - o Manifestations hémorragiques sous différentes formes pouvant se compliquer par une défaillance multiviscérale
- Critères de laboratoire : au moins un des critères suivants :
 - o Isolement du virus spécifique à partir d'un échantillon clinique
 - o Détection d'acide nucléique du virus spécifique présent dans un échantillon clinique
 - o Immunofluorescence indirecte
 - o Sérologie positive (présence d'anticorps spécifiques type IgM)
- Critère épidémiologique et lien épidémiologique : au moins un des critères suivants :
 - o Voyage récent dans une région où des cas ont été recensés ou suspectés
 - o Dans des régions où la présence des rongeurs porteurs de la souche d'hantavirus a été prouvée

Ensuite l'ECDC classe le cas comme possible, probable ou confirmé :

- Cas possible : cas répondant aux critères cliniques sans preuve biologique ni épidémiologique.
- Cas probable : tout sujet qui répond aux critères cliniques et qui présente un lien épidémiologique
- Cas confirmé : cela nécessite la présence des critères cliniques et des critères de laboratoire (27).

2.2. Clinique

La néphropathie à Hantavirus peut se manifester sous la forme d'une maladie bénigne, modérée ou grave. Elle apparaît après une durée d'incubation moyenne de 2 à 4 semaines (maximale 8 semaines).

L'évolution clinique se divise en cinq phases : prodromique, hypotensive, oligurique, polyurique et se termine par une phase de convalescence. Ces différentes parties ne sont pas toujours évidentes à différencier en pratique (Figure 10) (28).

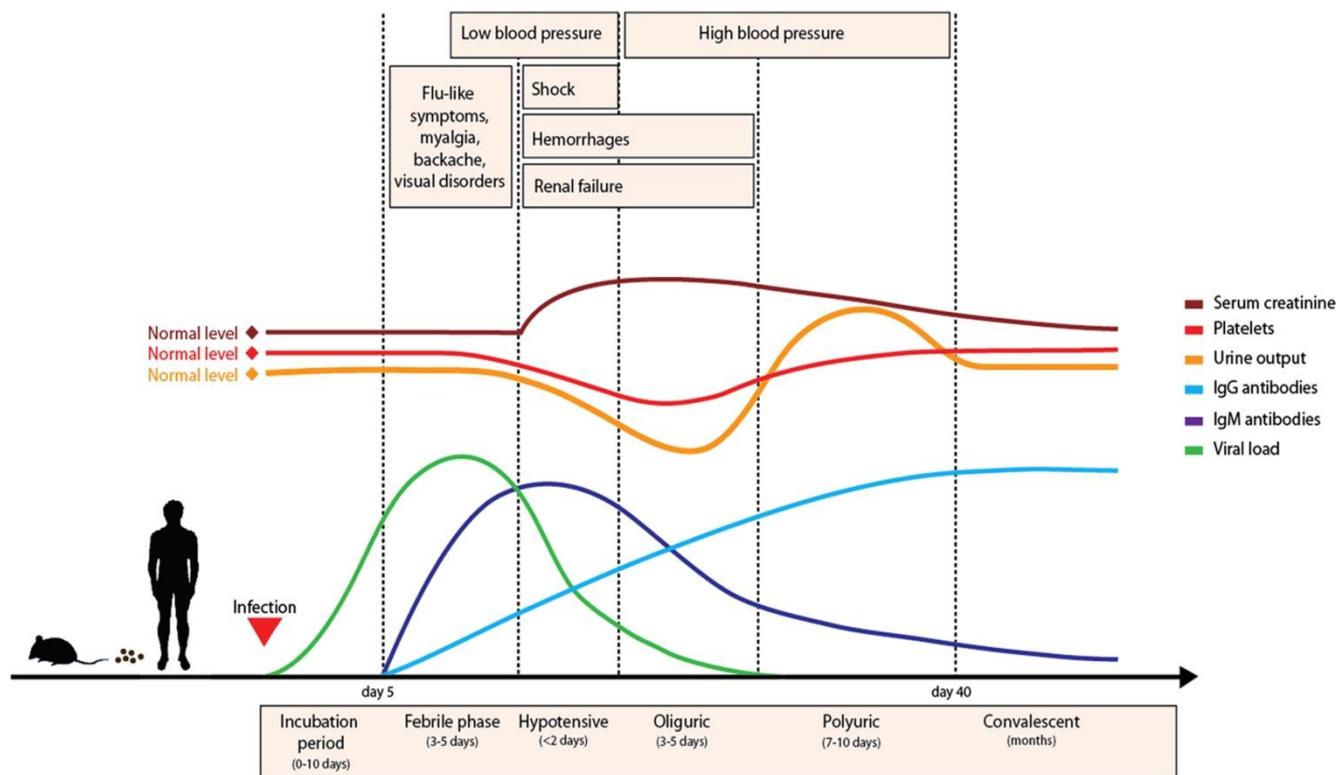


Figure 10 : Cinétique de l'infection à hantavirus (28)

Après incubation, la présentation clinique initiale de l'infection commence par un syndrome pseudo-grippal (de 3 à 7 jours), marqué par une fièvre élevée brutale (souvent autour de 39,5°C) avec céphalées, frissons, symptômes gastro-intestinaux ou arthro-myalgiques. La composante fébrile est une donnée importante car elle se retrouve chez l'ensemble des patients (*Tableau 3*) (29). Ces manifestations peuvent être accompagnées par une somnolence avec souvent des rougeurs diffuses au visage, des pétéchies, une hémorragie conjonctivale. Une myopie transitoire, due à l'épaississement du cristallin, peut être également observée. Généralement inférieure à 72 heures, ce trouble visuel est pathognomonique de la maladie, mais n'est présent que chez environ un tiers des patients (*Tableau 3*) (29).

Tableau 3 : Signes cliniques et biologiques des cas, infections à hantavirus, France 2005 (29)

Signes	Nombre de cas (n = 103)	%
Fièvre	98	95
Thrombocytopénie	81	79
Élévation de la créatininémie	73	74
Céphalées	68	66
Lombalgies	67	65
Protéinurie	66	64
Myalgies	61	59
Nausées	57	55
Douleurs abdominales	51	49
Hématurie microscopique	46	45
Vomissements	41	40
Dorsalgies	35	34
Troubles de l'accommodation	29	28
Toux	18	17
Hématurie macroscopique	8	8
Dyspnée	7	7
Épistaxis	6	6

Le patient développe ensuite une chute de la tension artérielle soudaine (de quelques heures à plusieurs jours) et qui peut évoluer vers un état de choc à tendance hémorragique.

L'atteinte rénale est ensuite objectivée par la phase oligurique qui dure entre 3 à 7 jours. Durant cette période, on décrit une augmentation de la créatinine. Le patient peut développer une anurie et, dans 5 à 10 % des cas, nécessiter une épuration extra-rénale. Une hématurie microscopique peut être présente (30). La protéinurie est généralement présente avec un début brutal et peut être

massive. Elle n'est pas sélective et signale une anomalie de la barrière glomérulaire. Une atteinte tubulaire peut également exister avec la fuite de protéines de bas poids moléculaire comme les microglobulines α_1 et β_2 . Le débit urinaire chute alors de façon marquée. Des hémorragies au niveau des muqueuses peuvent être également observées. Elles peuvent se compliquer d'une hypertension artérielle et d'un œdème pulmonaire.

Vient ensuite la phase polyurique qui signale le début de la guérison, la diurèse peut atteindre de 3 à 6 litres par jour (31). Elle expose à une éventuelle hypovolémie qui peut venir pérenniser l'insuffisance rénale aiguë.

Finalement, apparaît la phase de convalescence qui peut durer quelques jours à quelques semaines avec une amélioration de l'état général du patient.

2.3. Biologie

Un certain nombre d'anomalies biologiques conventionnelles accompagne cette maladie, caractérisant dans sa phase d'état une hépato-néphrite fébrile. Cette maladie est accompagnée par une thrombopénie qui survient dans la première semaine, un syndrome inflammatoire biologique modéré et une perturbation habituelle mais variable du bilan rénal. Dans une large série prospective de 456 patients publiée en 2015, *Latus et al.* précise les diverses anomalies présentes au décours de cette infection, ainsi que leur fréquence respective (*Tableau 4*) (32).

Tableau 4 : Caractéristiques de base de la population étudiée pendant une infection aiguë à hantavirus (32)

Variable	Patients with impaired kidney function at time of diagnosis	Patients with normal kidney function at time of diagnosis
<i>n</i>	319	137
Age at diagnosis (years)	48 (40–59)	48 (40–59)
Female/male*	101/218	65/72
Inpatients/outpatients	241/78	94/43
Onset of symptoms prior to admission to hospital (days)**	6 (4–7)	4 (3–6)
Duration of hospital stay (days)	6 (4–9)	7 (5–10)
Laboratory findings		
Thrombocytes ($\times 10^9/L$)**	141 (93–212)	95 (72–135)
Creatinine at admission [mg/dL (0.5–1.4)]**	2.7 (1.8–4.3)	1.0 (0.8–1.2)
Creatinine peak levels [mg/dL (0.5–1.4)]**	4.8 (3.2–6.7)	2.5 (1.6–4.1)
Onset of symptoms to creatinine peak levels (days)	8 (7–9)	8 (7–10)
Renal replacement therapy	8/319	3/137
CrP at admission [mg/dL (0.1–0.4)]	3.9 (2.4–6.4)	4.3 (2.4–8.6)
CrP peak levels [mg/dL (0.1–0.4)]**	4.1 (2.6–6.8)	6.9 (3.7–10.1)
AKI at time of diagnosis**		
AKI	319/319	0/137
Risk	102	
Injury	71	
Failure	146	
AKI during course of disease**		
AKI	319/319	81/137
Risk	68	27
Injury	62	24
Failure	189	30

CrP, C-reactive protein; RRT, renal replacement therapy; AKI, acute kidney injury.

*P < 0.01.

**P < 0.001.

Ils proposent ainsi un score de risque d'IRA sur la base de trois paramètres biologiques identifiés comme déterminants dans l'évolution de la maladie : la thrombopénie, la CRP et la protéinurie (Tableau 5) (32).

Tableau 5 : Le score de risque permet de calculer le risque d'IRA sévère au moment du diagnostic (32)

Risk factor	Points
Thrombocytopenia	2
Elevated CrP levels (12-fold increase)	1
Proteinuria	1
Risk score	Probability of severe AKI (%)
0 Point	18
1 Point	28
2 Points	38
3 Points	50
4 Points	64

CRP : $>4.8 (=12 \times 0.4)$ mg/dL, thrombocytopenie : $<90 \times 10^9/L$,
protéinurie (ratio albuminurie/créatininurie) : >0.25 g/g

Le score est calculé en additionnant les points de chaque paramètre. Il permet de déterminer la probabilité d'IRA sévère.

Dans une autre étude, la présence d'une hématurie, ainsi que sa sévérité, étaient significativement associées au risque et à la sévérité de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (Figure 11) (33).

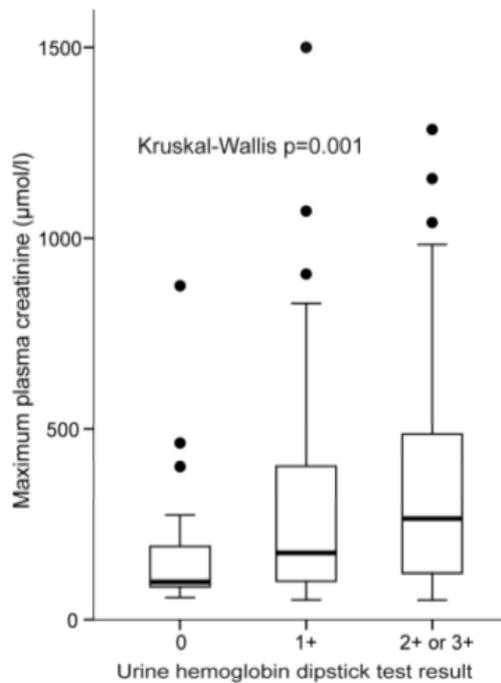


Figure 11 : Corrélation entre le résultat du test à la bandelette urinaire à l'entrée et le taux de créatinine plasmatique maximal pendant l'hospitalisation (33)

Le diagnostic sérologique est basé sur l'immunofluorescence indirecte et la recherche d'anticorps spécifiques (IgM et IgG) (Figure 12) (34).

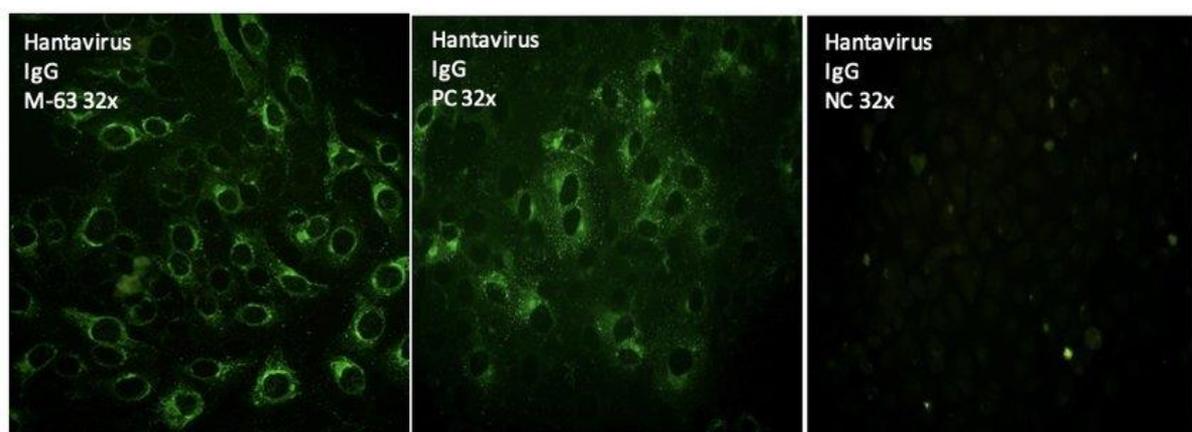


Figure 12 : Image d'immunofluorescence indirecte de détection des antigènes du virus Hantaan, dans les cellules infectées (34)

Il peut reposer sur l'isolement viral à partir du sang de patient ou sur des rongeurs (à partir du sang de rongeur ou à partir de biopsie prélevée au niveau pulmonaire). Mais cette technique n'est pas utilisée en pratique car elle est lente et nécessite des mesures de sécurité disponibles dans un nombre réduit de laboratoires.

La détection de l'ARN viral, par la technique d'amplification en chaîne par polymérase (plus connu sous le nom de PCR), est également utilisée pour le diagnostic.

Il existe enfin des kits commerciaux type ELISA disponibles (à base de protéines recombinantes ciblant majoritairement les IgM en réaction au *PUUV*). Depuis 2020, dans les seize laboratoires de référence en France métropolitaine, qui font le diagnostic de première intention, douze utilisent un test de diagnostic rapide de détection des IgM dirigées contre le *PUUV*, trois utilisent le test ELISA et le dernier utilise la technique d'immunofluorescence permettant de détecter des anticorps IgM et IgG (*Tableau 6*) (17). A noter que tous ces examens ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale (coût environ 100 euros chez Eurofins Biomnis de Lyon pour le test d'immunofluorescence IgM et IgG) (35).

Tableau 6 : Laboratoires effectuant en première intention un diagnostic sérologique des hantavirus en France métropolitaine et participant à la surveillance (17)

Laboratoires	Trousses de diagnostic sérologique Hantavirus
Amiens CHU (80)	Reagentia POC Puumala IgM
Besançon CHRU (25)	Reagentia POC Puumala IgM
Bordeaux CHU (33)	Reagentia POC Puumala IgM
Cerba (95)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA IgG et IgM
Charleville-Mézières CH (08)	Reagentia Reascan Puumala IgM et Focus Hantavirus ELISA IgG et IgM
Compiègne-Noyon CH (60)	Reagentia POC Puumala IgM
Dijon CHU (21)	Reagentia POC Puumala et Reascan Dobrava-Hantaan IgM
Dole CH (39)	Reagentia POC Puumala IgM
Eurofins Biomnis (69)	Euroimmun Mosaic 1 IF IgM et IgG
Laon CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Lille CHRU (59)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA IgG et IgM
Nancy CHRU (54)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Reims CHU (51)	Reagentia POC Puumala IgM
Saint-Claude CH (39)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Saint-Quentin CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Strasbourg CHRU (67)	Reagentia POC Puumala IgM

Les prélèvements positifs et douteux sont ensuite transmis au CNR afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic avec un but de surveillance épidémiologique. La spécificité, selon la firme, de Reagentia POC Puumala IgM est de 98,4 % et la sensibilité est de 93,1 % (36).

Il existe en ce moment une étude française en cours (début 2015 et fin prévue en décembre 2022), évaluant la spécificité et la sensibilité des tests qui existent dans le commerce. L'investigateur principal est le docteur Jean Marc Galempois affilié au Centre Hospitalier de Charleville-Mézières. Il s'agit d'une étude observationnelle, dont le but principal est d'élaborer une recommandation de test permettant le diagnostic sérologique de l'infection *PUUV* à l'admission des patients. L'objectif secondaire serait d'évaluer l'utilisation de l'urine par rapport au sang pour la détection moléculaire des *PUUV* (37).

Le CNR procède à la recherche des IgM et des IgG spécifiques de différentes espèces virales (*PUUV*, *DOBV*, *SEOV* et *Sin Nombre*) pour préciser le diagnostic en fonction du lieu d'exposition des patients. Sur les échantillons issus d'individus malades depuis moins de dix jours, une recherche d'ARN viral sera effectuée par RT-PCR nichée ou PCR temps réel. Le CNR confirmera le diagnostic d'infection à hantavirus si :

- les IgM et IgG sont détectées,
- et/ou de l'ARN est détecté,
- et/ou il y a apparition d'IgM et/ou d'IgG dans un deuxième prélèvement (18).

La cinétique des immunoglobulines a été étudiée par *Elgh et al.* (38) qui ont trouvé que les IgG étaient détectées dans les deux à huit jours après le début de la maladie, restaient élevées pendant deux à cinq mois et puis déclinaient graduellement sur une période de deux à trois ans. La plupart des patients restaient positifs pour les IgG après deux à trois ans. Quant aux IgM, ils étaient présents dans la majorité des cas dans les deux à huit jours après le début de la maladie avec la plupart des patients positifs entre cinq et quinze jours. Les IgM baissent rapidement et la plupart des patients sont négatifs entre deux et cinq mois après le début de l'infection (*Figure 10*) (28).

Enfin, la négativité des IgM ne doit pas faire strictement exclure une néphropathie épidémique en cas de réalisation d'échanges plasmatiques, parfois initiés dès la phase aiguë en cas de doute diagnostique avec une microangiopathie thrombotique, comme dans l'observation singulière rapportée par Keyaerts E et al en 2004 (39).

A noter que la méthode ELISA par la détection des IgM et des IgG n'est pas adaptée pour le dépistage des hantavirus antigéniquement éloignés comme ceux des soricomorphes ou des chauves-souris (19).

2.4. Imagerie

L'imagerie dans la prise en charge de la néphropathie à Hantavirus se résume habituellement à une radiographie pulmonaire et à une échographie abdomino-rénale.

La radiographie thoracique est souvent réalisée, suite à un syndrome inflammatoire biologique sans étiologie franche. D'après le document sur la fièvre hémorragique avec syndrome rénal, suite à l'épidémie Américaine, sur une étude de 124 dossiers, la radiographie pulmonaire présentait un aspect normal dans 50 % des cas, des lésions d'œdème pulmonaire dans 33 % des sujets et un aspect de pneumopathie atypique dans 17 % des cas (30). La radiographie d'entrée, qui peut être normale, doit être répétée pour rechercher de nouvelles lésions.

L'échographie abdominale, réalisée souvent suite à la perturbation du bilan hépatique et rénal, décrit habituellement des gros reins hyperéchogènes avec parfois des épanchements (le plus souvent péri-rénaux, mais aussi abdominaux ou pleuraux). La présence d'une splénomégalie est possible. L'imagerie hépatique ne retrouve pas d'anomalie en lien avec l'hantavirose. Le scanner n'apporte aucune plus-value.

Certains patients avec une prédominance de symptômes gastro-intestinaux ont eu des endoscopies. Dans une courte série de *Latus et al.* publiée en 2014, l'ARN du PUUV a ainsi pu être identifié à partir de biopsies intestinales (32).

2.5. Biopsie rénale

D'emblée, nous préciserons que celle-ci n'est aucunement nécessaire au diagnostic ou au pronostic, mais pourra rester utile en cas d'évolution inhabituelle. Toutefois, un certain nombre d'études a permis de préciser les caractéristiques histo-pathologiques de cette infection au niveau rénal.

Mustonen et al. ont conduit une étude de 86 biopsies rénales sur une série de 126 patients atteints d'infection à hantavirus. Sur ces échantillons, la lésion la plus fréquente était la néphrite tubulo-interstitielle aiguë (40).

Au microscope optique, on observe le plus souvent un œdème interstitiel et un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphe, suivis d'altérations tubulaires épithéliales et luminales. De légères modifications mésangiales glomérulaires étaient présentes dans 25 % des échantillons de biopsies. Il s'agit donc ici de lésions histologiques relativement bénignes et non spécifiques. Une hémorragie interstitielle médullaire, présente dans 20 à 60 % des cas, est considérée comme évocatrice et doit faire évoquer au pathologiste la possibilité d'une néphropathie à Hantavirus.

En immunofluorescence, il n'y a pas de spécificité démontrée : il existe seulement quelques dépôts d'immunoglobulines et de compléments.

Au microscope électronique, il est décrit une atteinte des podocytes avec fragmentation de la membrane basale glomérulaire.

Enfin, l'antigène du *PUUV* a pu être détecté dans les cellules épithéliales tubulaires rénales chez l'Homme (41,42). L'ARN viral a été mis en évidence dans des biopsies rénales au niveau des cellules épithéliales tubulaires et rarement des glomérules (mais aussi dans d'autres organes) seulement chez l'animal (43).

2.6. Traitement

Le traitement de la néphropathie à Hantavirus est avant tout symptomatique. Le contrôle de la balance hydrique, que ce soit à la phase de fuite capillaire tout comme à la phase polyurique, doit être attentif et adapté. La dialyse, transitoire, pourra être mise en œuvre dans les cas sévères d'IRA

anurique. Elle ne représentait que 3 % des patients pour une durée moyenne de 4 jours dans une série récente (32).

Les traitements spécifiques, que ce soit la corticothérapie, les antiviraux (ribavirine) ou l'immunothérapie, n'ont pas leur place dans les formes habituelles à *PUUV* rencontrées en France. Ils ont pu être proposés vis-à-vis d'autres virus *Haantan*, sans conviction sérieuse.

2.7. Pronostic

Le pronostic de la néphropathie à Hantavirus est extrêmement favorable, avec une récupération ad integrum de la fonction rénale. Comme nous l'avons vu, le recours à la dialyse est rare et n'affecte en rien le retour à une fonction rénale normale.

Pour autant, sur la base de rapports préliminaires, *Miettinen et al.* se sont intéressés aux conséquences éventuelles d'une infection à *PUUV* dans le cadre de la néphropathie épidémique (44). Ils ont ainsi étudié à 5 et surtout 10 ans, les conséquences éventuelles d'une telle infection chez 36 patients appariés à des sujets contrôles. Il en ressort qu'à 5 ans, la prévalence de l'hypertension artérielle est significativement plus élevée (50 versus 21 %, $p = 0,020$), ainsi que le taux de protéinurie (0,19 g/j versus 0,14 g/j, $p < 0,001$). Ces différences significatives disparaissent à 10 ans. Toutefois, la prise de médicaments anti-hypertenseurs (et anti-protéinuriques) était plus fréquente dans le groupe de patients atteints d'hantavirose que dans le groupe contrôle à 10 ans et pourrait ainsi constituer un biais d'analyse sur la non-significativité des anomalies dans le temps. Aussi, il ne peut être exclu que la néphropathie à Hantavirus puisse prédisposer à développer, à distance, une hypertension artérielle.

2.8. Prévention

La prévention passe majoritairement par l'éviction de contact avec les rongeurs sauvages et leurs excréments. Cela peut nécessiter et justifier des équipements particuliers pour les personnes exposées, comme notre forestier par exemple.

La vaccination repose aujourd'hui sur le seul vaccin commercialisé, Hantavax[®], qui est un

vaccin inactivé à partir de cultures cellulaires infectées ou de système nerveux central de souris infectées par *SEOV* ou le virus *Hantaan*. Il n'est utilisé qu'en Corée du Sud et en Chine (45).

3. Approche diagnostique d'un syndrome pseudo-grippal estival

Un syndrome pseudo-grippal estival, associé à une hépato-néphrite biologique, peut faire évoquer un certain nombre d'affections différentielles. Parmi les plus courantes, on distingue essentiellement les pathologies infectieuses et les pathologies inflammatoires.

3.1. Pathologies infectieuses

Concernant les pathologies infectieuses, il est usuel d'écarter en priorité les infections à pyogènes parmi lesquelles on peut citer principalement un sepsis digestif (type angiocholite) ou urinaire graves, généralement septicémique. On rappellera à cet effet que le principal diagnostic différentiel de la grippe saisonnière en période épidémique reste la pyélonéphrite.

Aux urgences, on pensera au paludisme en cas de retour de voyage en zone d'endémie.

Bien sûr, un certain nombre d'infections virales peuvent également prendre ce masque syndromique et on pensera particulièrement aux virus hépatotropes, comme le virus d'*Epstein-Barr* (EBV) ou le *Cytomégalo*virus (CMV), dont certaines observations associées à une insuffisance rénale ont été rapportées (46, 47). Les autres pathologies infectieuses sont plus anecdotiques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.

Toutefois, la principale pathologie infectieuse bactérienne à évoquer prioritairement dans cette situation reste la leptospirose, en raison de sa plus grande fréquence mais également de sa plus grande gravité.

3.2. La leptospirose

Zoonose bactérienne de répartition mondiale, la leptospirose a une incidence en hausse depuis 2014 en France métropolitaine avec environ 600 cas par an recensés (48). C'est autant dans l'ensemble des régions d'Outre-mer réunies. A l'échelle mondiale, ce sont environ 1 million de cas annuels répertoriés. Le séro groupe *Leptospira Icterohaemorrhagiae* est le plus fréquemment retrouvé (dans près de 40 % des cas).

Transmise directement ou indirectement par les urines de rongeurs infectés, elle reste une

infection potentiellement grave, parfois mortelle. Les agriculteurs, suivis des employés du BTP, représentent près de 65 % des malades concernés, suivis des activités de loisirs en général. Elle est une maladie d'origine professionnelle dans 1/3 des cas. Dans l'Allier, 4 à 5 cas par an sont recensés (49).

Elle se présente comme une maladie estivale, mimant à la perfection un syndrome pseudo-grippal à son installation ou phase initiale : fièvre souvent élevée, arthro-myalgies et céphalées. Après une brève rémission, les signes se réinstallent et s'accompagnent (phase d'état) d'une hépatonéphrite biologique, doublée d'une thrombopénie (50). L'atteinte pulmonaire, inconstante, souvent différée, parfois précessive (51), ainsi que les complications hémorragiques expliquent la gravité potentielle de cette affection.

Sur le plan biologique, la stratégie diagnostique dépend du délai entre le jour de début des signes et la date de réalisation du test, comme le résume le *Tableau 7* (52).

Tableau 7 : Stratégie diagnostique biologique de la leptospirose en fonction du délai entre le début des signes et la date de réalisation du test (52)

Test/délai en jours	6 jours et moins	6 à 10 jours	10 jours et plus
RT-PCR sang	+	+	-
RT-PCR urines	-	+	+
ELISA IgM	-	+	+

Le traitement repose sur l'antibiothérapie, qui est efficace sur tous les sérogroupes ainsi que sur les formes graves de la maladie, à condition d'être instaurée précocement. Cette antibiothérapie repose en première intention sur la pénicilline G ou A, pendant une dizaine de jours. En cas d'allergie, le traitement de choix est la doxycycline. La prévention, en dehors des mesures de protections habituelles pour les loisirs exposés notamment, repose sur la vaccination parmi les professions reconnues exposées.

3.3. Pathologies inflammatoires

Une atteinte multiviscérale doit toujours faire évoquer une éventuelle pathologie systémique. Centrée sur une atteinte rénale rapidement installée, le diagnostic différentiel principal

est celui d'une glomérulonéphrite rapidement progressive dans le cadre d'une vascularite, expliquant comme attitude logique la réalisation assez habituelle d'une biopsie rénale.

Le terme de vascularite regroupe plusieurs affections, dont la physiopathologie est marquée par l'inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux. Cette inflammation peut toucher différents types de vaisseaux : la vascularite des gros vaisseaux (artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu), des vaisseaux de moyen calibre (périartérite noueuse et la maladie de Kawasaki) et de petits calibres (granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique, la vascularite à immunoglobulines A et l'angéite cutanée leucocytoclasique). La conférence de consensus de Chapel Hill de 2012, a proposé une nouvelle nomenclature des vascularites systémiques en fonction de la taille de ces vaisseaux (*Figure 13*) (53).

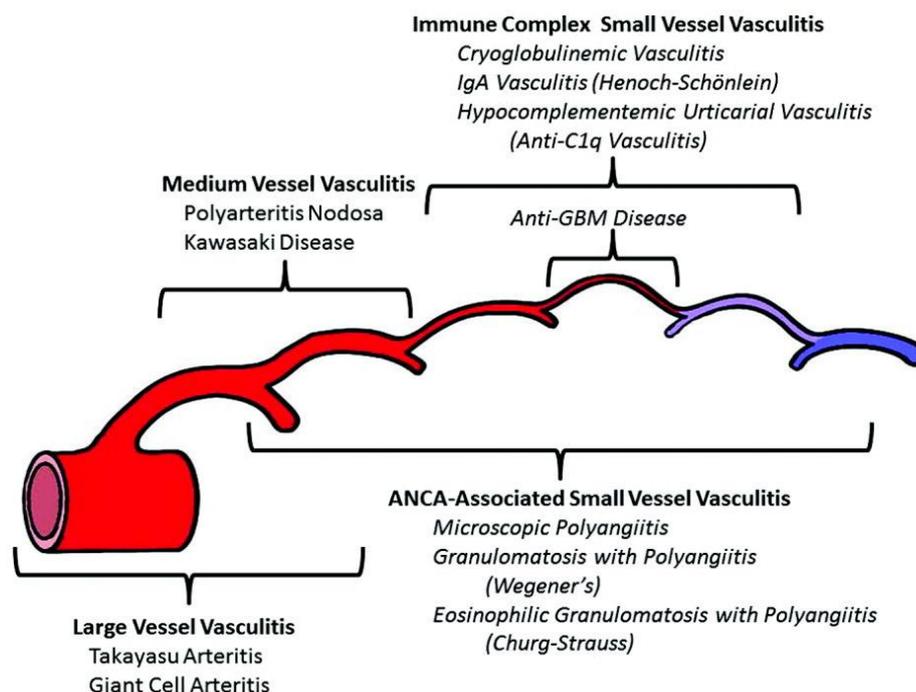


Figure 13 : Classification des vascularites basée sur la taille des vaisseaux touchés (53)

On distingue ces vascularites primitives (pathologies citées ci-dessus) des vascularites secondaires (causées par des infections virales, bactériennes, les médicaments, les maladies systémiques, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome des antiphospholipides et les cancers). C'est un ensemble de maladies très hétérogènes dans leurs présentations, leurs causes, leurs pronostics et leurs traitements.

Dans le contexte qui nous intéresse, ce sont les vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA qui nous préoccupent et principalement la granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener), associée aux ANCA anti-PR3 (anti-protéinase 3). Son polymorphisme est connu et sa présentation aiguë possible (54). Elle justifie de doser les ANCA assez systématiquement à l'admission des patients suspects.

La microangiopathie thrombotique doit être systématiquement évoquée devant une insuffisance rénale aiguë thrombopénique. L'absence d'anémie et d'hémolyse écarte généralement rapidement cette hypothèse.

Enfin, aux confins de ces pathologies systémiques, on pensera également à évoquer un éventuel lymphome malin, dont la présentation pauci-symptomatique est possible, toutefois centrée sur une organomégalie superficielle et/ou profonde et au cours duquel l'insuffisance rénale aiguë en particulier est également possible (55). La présentation clinique est toutefois moins aiguë, l'altération de l'état général souvent marquée et la caractérisation d'une néphromégalie bilatérale est très évocatrice.

3.4. Pathologies toxiques

Plus anecdotiques, les intoxications médicamenteuses doivent être évoquées devant l'association d'une insuffisance rénale aiguë et d'une cytolyse hépatique (salicylés, paracétamol, ibuprofène...). Des tableaux plus sévères, comme des *drugs reactions with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS syndrome) ont été décrits, compliquant parfois l'antibiothérapie d'une maladie infectieuse initiale (56).

IV. CONCLUSION :

La néphropathie à hantavirus, transmise par un aérosolat de virus présent dans les excréta du rongeur qui la véhicule, le campagnol roussâtre, reste une affection rarement rencontrée en pratique clinique courante, avec moins d'une centaine de cas annuels en France, habituellement limités au quart nord-est de manière épidémique.

Notre observation réalise le premier cas auvergnat autochtone, de l'Allier en particulier, à virus Puumala (*PUUV*). Elle rappelle que cette hypothèse diagnostique doit désormais impérativement être évoquée devant tout syndrome pseudo-grippal estival, surtout s'il prend la forme biologique d'une hépato-néphrite. Elle devient ainsi un diagnostic alternatif possible à la leptospirose, plus habituelle dans notre département, mais également aux autres causes infectieuses ou inflammatoires qu'il faut savoir ne pas oublier dans cette approche diagnostique syndromique. Sa prise en charge reste symptomatique.

La fréquence de cette infection, variable selon les régions de France, ainsi que l'hétérogénéité de l'expression phénotypique, pourraient s'expliquer par un polymorphisme des séquences des différentes souches de *PUUV* qui présentent selon les régions des signatures en acides aminés bien différentes. Il faut y ajouter bien sûr la taille des populations des rongeurs, les conditions environnementales qui président à la survie du virus en dehors de l'hôte et peut-être la sensibilité (génétique ?) des individus potentiellement exposés.

Clermont-Ferrand, le 12/01/2022

Pierre CLAVELOU

Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 12/01/2022

Pr Philippe VORILHON

Le Président du Jury

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. Vorilhon', written over the text 'Le Président du Jury'.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Morand S. [En ligne]. 2012. Les déterminants des maladies infectieuses humaines en Europe : influences de la biodiversité et de la variabilité climatique Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/climat/changement-climatique/documents/article/les-determinants-des-maladies-infectieuses-humaines-en-europe-influences-de-la-biodiversite-et-de-la-variabilite-climatique>
2. [Hantavirus infection - Annual Epidemiological Report for 2018] [En ligne]. ECDC; 2020 [cité le 27 janvier 2022]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hantavirus-infection-annual-epidemiological-report-2018>
3. Santé Publique France. [En ligne]. 2021. Hantavirus Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/hantavirus/donnees/#tabs>
4. Castel G. [En ligne]. 2021. Diversité et évolution de l'Orthohantavirus Puumala en France Disponible: <http://vminfotron-dev.mpl.ird.fr:8080/cbgb-gas/archives/20210316-Castel.pdf>
5. Sauvage F. Des souris et des hommes... Et des virus! Bull Académie Vét Fr. 2013;166(2):163-70. DOI: 10.4267/2042/51621
6. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. [Isolation of the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever]. J Infect Dis. 1978;137(3):298-308. DOI: 10.1093/infdis/137.3.298
7. McCormick JB, Palmer EL, Sasso DR, Kiley MP. [Morphological identification of the agent of korean haemorrhagic fever (hantaan virus) as a member of the bunyaviridae]. The Lancet. Elsevier; 1982;319(8275):765-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)91812-8
8. Dubois A. Génomique, immunologie et étude des interactions campagnol roussâtre / Puumala virus. 2017.
9. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff C-H, Vuorimies J, Manni T, et al. [Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection]. J Infect Dis. 1980;141(2):131-4. DOI: 10.1093/infdis/141.2.131
10. Pich J. Etude d'une zoonose endémique du nord-est de la France: l'hantavirose. [En ligne]. 2018.
11. Reynes J-M. Epidémiologie et diagnostic biologique des hantaviroses en France. [En ligne]. 2015.
12. Boutin J-P. Problématique des fièvres hémorragiques virales pour les armées. Bulletin épidémiologique hebdomadaire - Institut de Veille Sanitaire. 2006;3.
13. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. [Hantavirus entry: Perspectives and recent advances]. Adv Virus Res. 2019;104:185-224. DOI: 10.1016/bs.aivir.2019.07.002
14. Institut Pasteur. [En ligne]. 2022. La maladie - Recommandations CNR Hantavirus [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus/la-maladie-recommandations>

15. Mir M. Hantaviruses. *Clin Lab Med.* 2010;30(1):67-91. DOI: 10.1016/j.cll.2010.01.004
16. Centre National de Référence. [En ligne]. 2019. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal [cité le 30 novembre 2020]. Disponible: <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Hanta.pdf>
17. Reynes J-M. Extrait du rapport annuel d'activité 2020 du Centre National de Référence des HANTAVIRUS [En ligne]. 2021 [cité le . . .]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/file/40244/download>
18. Reynes J-M. Extrait rapport annule d'activité 2017 [En ligne]. 2018 [cité le 29 janvier 2022]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/file/15845/download>
19. Tordo N, Castel G, Filippone C, Marianneau P. Données récentes sur les hantavirus et perspectives de recherche. *Bull Académie Vét Fr.* 2013;166(4):364-71. DOI: 10.4267/2042/53063
20. Centre National de Référence Hantavirus. Institut Pasteur [En ligne]. 2022. Surveillance chez l'homme en france en 2021 [cité le 24 janvier 2022]. Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/file/41800/download>
21. Reynes J-M. Taxonomie des hantavirus et situation des hantaviroses en France. *Bull Académie Vét Fr.* 2013;166(2):155-62. DOI: 10.4267/2042/51620
22. Museum national d'Histoire. Inventaire National du Patrimoine Naturel [En ligne]. 2016. Campagnol roussâtre [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/61290
23. Liphatech. Le campagnol roussâtre ou *Myodes glareolus*. [En ligne]. <https://www.info-rongeurs.fr/2020> [cité le 28 janvier 2022].
24. Rohfritsch A, Guivier E, Galan M, Chaval Y, Cosson J-F, Charbonnel N. Apport de l'immunogénétique à la compréhension des interactions entre le campagnol roussâtre *Myodes glareolus* et l'hantavirus Puumala. *Bull Académie Vét Fr.* 2013;166(2):171-83. DOI: 10.4267/2042/51622
25. Rollin PE, Laveran H, Gonzalez JP, Coudrier D, Sureau P, Beytout D, et al. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal dans le centre de la France : données épidémiologiques. . 16^e éd. [En ligne]. 1987 [cité le 29 janvier 2022]. Disponible: <https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:24615>
26. INRS. [En ligne]. 1999. Tableaux des maladies professionnelles [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2096>
27. VASSILIOU A. 2008/426/CE: Décision de la Commission du 28 avril 2008 modifiant la décision 2002/253/CE établissant des définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n o 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil [notifiée sous le numéro C(2008) 1589] (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). [En ligne]. OJ L 2008.
28. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. [Hantavirus infections]. *Clin Microbiol Infect.* 2019;21:e6-16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291
29. Mailles A, Vaillant V, Haeghebaert S, Fradet MR, Capek I, Zeller H. Recrudescence des infections à Hantavirus. *Médecine Mal Infect.* 2005;35(2):68-72. DOI:

10.1016/j.medmal.2005.01.001

30. Direction générale de la Santé. [En ligne]. révision 2010 1999. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hantavirus_professionnels_de_sante_juin_2010.pdf
31. Penalba C, Halin P, Lanoux P, Reveil JC, Le Guenno B, Camprasse AM. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR). Aspects épidémiologique et clinique dans le département des Ardennes. *Médecine Mal Infect.* 1994;24:506-11. DOI: 10.1016/S0399-077X(05)81256-9
32. Latus J, Schwab M, Tacconelli E, Pieper F-M, Wegener D, Rettenmaier B, et al. [Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica]. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2015;30(2):245-51. DOI: 10.1093/ndt/gfu319
33. Outinen TK, Mantula P, Laine OK, Pörsti I, Vaheri A, Mäkelä SM, et al. [Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection]. *Infect Dis. Taylor & Francis;* 2017;49(11-12):840-6. DOI: 10.1080/23744235.2017.1358461
34. Jalal S, Kim C-M, Kim D-M, Song HJ, Lee J-C, Shin MY, et al. [Geographical clustering of hantavirus isolates from Apodemus agrarius identified in the Republic of Korea indicate the emergence of a new hantavirus genotype]. In Review; 2020 [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: <https://www.researchsquare.com/article/rs-12650/v1>
35. Eurofins Biomnis. [En ligne]. Hantavirus - sérologie - sérum Disponible: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/HANTA/#>
36. Reagent Point. [En ligne]. Reagent POC Puumala IgM [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: <https://reagent.com/en/products/infectious-diseases-zoonoses/point-care-rapid-tests/>
37. Good Clinical Practice. [En ligne]. Diagnostic de l'infection par le virus Puumala en France Disponible: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02455375>
38. Elgh F, Linderholm M, Wadell G, Tärnvik A, Juto P. [Development of humoral cross-reactivity to the nucleocapsid protein of heterologous hantaviruses in nephropathia epidemica]. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;22(4):309-15. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1998.tb01220.x
39. Keyaerts E, Ghijssels E, Lemey P, Maes P, Zachee P, Daelemans R, et al. [Plasma exchange associated immunoglobulin m negative hantavirus disease after a camping holiday in southern france]. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1350-6. DOI: 10.1086/383311
40. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, et al. [Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica]. *Clin Nephrol.* 1994;41(3):121-6.
41. Groen J, Bruijn JA, Gerding MN, Jordans JG, Moll van Charante AW, Osterhaus AD. [Hantavirus antigen detection in kidney biopsies from patients with nephropathia epidemica]. *Clin Nephrol.* 1996;46(6):379-83.
42. Krautkrämer E, Grouls S, Stein N, Reiser J, Zeier M. [Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts]. *J Virol.* 2011;85(19):9811-23. DOI: 10.1128/JVI.00568-11

43. Sironen T, Klingström J, Vaheri A, Andersson LC, Lundkvist Å, Plyusnin A. [Pathology of puumala hantavirus infection in macaques]. PLOS ONE. Public Library of Science; 2008;3(8):e3035. DOI: 10.1371/journal.pone.0003035
44. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HSA, Kööbi T, Vaheri AI, et al. [Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis]. Kidney Int. 2006;69(11):2043-8. DOI: 10.1038/sj.ki.5000334
45. Universalis E. Encyclopædia Universalis [En ligne]. HANTAVIRUS [cité le 28 janvier 2022]. Disponible: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hantavirus/>
46. Grèze C, Garrouste C, Kemeny J-L, Philipponnet C, Aniort J, Heng A-É. Hyalinose segmentaire et focale collapsante secondaire au cytomégalovirus : à propos d'un cas. Néphrologie Thérapeutique. 2018;14(1):50-3. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.06.002
47. Bouchard O, Derradji M, Queyrel V, Morand P, Buisson M, Bosseray A, et al. Un coup de foudre qui rend anurique. Rev Médecine Interne. 1999;20:294s-6s. DOI: 10.1016/S0248-8663(99)80471-8
48. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. 2022. Leptospirose [cité le 27 janvier 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/leptospirose>
49. Institut Pasteur. Rapport annuel d'activité 2018 du CNR Leptospirose [En ligne]. Institut Pasteur; 2019 [cité le . Disponible: <https://www.pasteur.fr/fr/file/31298/download>
50. Klisnick A, Jarrige L, Cayot S, Capron M, Benedit M, Nicolas F. Le bonheur est dans le pré. Rev Médecine Interne. 2000;21:356s-7s. DOI: 10.1016/S0248-8663(00)89267-X
51. Lambert M, Noel C, Hazzan M, Bourdon F, Tonnel A, Lelièvre G. Au mois de mai, fais ce qu'il te plaît.... Rev Médecine Interne. 1998;19:261s-3s. DOI: 10.1016/S0248-8663(98)80839-4
52. Santé Publique France. [En ligne]. 2021. Leptospirose [cité le 29 janvier 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/leptospirose>
53. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. [Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides]. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715
54. Klisnick A, Schmidt J, Milési A, Aumaître O, André M, Baguet J, et al. Insuffisance rénale aiguë dans la granulomatose de Wegener. Aspects évolutifs et thérapeutiques : deux observations. Rev Médecine Interne. 1995;16(6):440-3. DOI: 10.1016/0248-8663(96)80736-3
55. Zbiti N, Alhamany Z, Sqalli Houssaini T, Rhou H, Benamar L, Ezaitouni F, et al. Lymphome rénal révélé par une insuffisance rénale aiguë. Néphrologie Thérapeutique. 2010;6(7):602-5. DOI: 10.1016/j.nephro.2010.07.016
56. Sahnoun R, El Aïdli S, Zaiem A, Lakhoua G, Kastalli S, Daghfous R. DRESS syndrome à la ciprofloxacine. Nephrol Ther. 2015;11(2):111-3. DOI: 10.1016/j.nephro.2014.11.004

Annexes

Annexe I : Avis du Comité de Protection des Personnes (CPP)



Clermont Fd, le 18 janvier 2022

Mr. le Dr. KLISNICK Arnaud
Mr. SY Chan Kanika
Sce de Néphrologie
CH Moulines Yzeure
03006 MOULINS

Nos Réf. : 2021 / CE 85

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé :

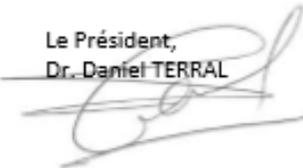
« Néphropathie à Hantavirus : premier cas auvergnat autochtone »

Cette étude, observationnelle et rétrospective, souhaite rapporter un cas clinique de néphropathie à Hantavirus, et faire l'analyse de données issues du dossier dudit patient concerné. Cela ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les Recherches Impliquant La Personne Humaine (RIPH), au sens de l'Article L.1121-1 et des Articles R.1121-1 et R.1121-2.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Président,
Dr. Daniel TERRAL



SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES HANTAVIRUS

Merci de compléter la fiche avec soin pour le choix des examens, l'interprétation des résultats, et la surveillance

HÔPITAL : MOLYNS Téléphone :
 Service : Néphrologie Fax confidentialisé :
 Médecin : D. KLISNICK ANAUD Email :

INFORMATION PREALABLE DU PATIENT

En vertu du Code de la Santé Publique et de la loi « Informatique et Liberté », chaque patient doit être informé de l'utilisation possible, par le CNR des Hantavirus, à des fins de recherche, et dans le respect de la confidentialité, de son ou ses échantillon(s) biologique(s) ainsi que des données qui y sont associées. En effet, le CNR conduit certains travaux de recherche en vue d'améliorer le diagnostic et les connaissances générales sur les hantavirus et les pathologies qui en résultent. Toute recherche en matière de génétique humaine est exclue de cette démarche. Chaque patient peut, s'il le souhaite, refuser l'utilisation de ses prélèvements et/ou données personnelles à des fins de recherches.

Suite à cette information, le patient (ou pour les mineurs, le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale/pour les majeurs sous tutelle, le tuteur), s'oppose ne s'oppose pas à l'utilisation secondaire de son(s) prélèvement(s) et données associées, à des fins de recherche et dans le cadre de la pathologie pour laquelle il consulte.

Patient(e) / représentant(s) légal(aux) non informé(s) Motif:

IDENTIFICATION DU PATIENT Deux premières lettres du nom : Prénom :

Date de naissance : Sexe M F

Code postal Résidence : Commune de résidence :

DATE prélèvement : 06.08.2019 Votre Référence prélèvement :

SIGNES CLINIQUES DATE début symptômes : 28.07.2019

Fièvre (ou histoire de fièvre):	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Hospitalisation :	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
avec			
syndrome algique	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	troubles digestifs (nausées, diarrhée, etc.)	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
troubles oculaires (accommodation, etc.)	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	signes rénaux (oligurie, anurie, etc.)	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
troubles respiratoires (toux, dyspnée, etc.)	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	troubles neurologiques centraux	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
signes hémorragiques	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>	signes cardiaques	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
préciser la nature des hémorragies :		tableau sévère (choc, anurie, hémorragie)	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
signes cutanés	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>	immunodépression (adulte CD4 ≤ 200/mm ³)	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
Autre contexte (préciser) :		dialyse (traitement)	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>

BIOLOGIE

Thrombopénie	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Hématurie micro	oui <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/>
Élévation ALAT-ASAT	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Élévation de la créatinémie	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Leucocytose	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Protéinurie	oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

EXPOSITION dans les DEUX MOIS avant précédé le début des signes :

Exercice professionnel : **Habitat** : urbain rural Maison à - de 50 m de forêt oui non
 Agricole oui non **Voyages** : FRANCE oui non
 Forestier oui non Si oui : Région :
 Bâtiment oui non Dates Séjour : ___/___/___ au ___/___/___
 sinon préciser la profession : **ETRANGER** oui non
 Si oui : Pays/Province-Etat, etc. :
 Dates Séjour : ___/___/___ au ___/___/___

« Activités » extraprofessionnelles : **Bois** (Manipulation, rangement bois de chauffage, etc.) oui non
Terre (Jardinage, terrassement, etc.) oui non
Ouverture/Nettoyage local inhabité (remise, grange, etc.) oui non
Loisir en forêt oui non **Chasse** oui non **Contact eau douce** oui non
Manipulations de rats, souris, campagnols, taupes, musaraignes, chauves-souris morts/vivants : oui non
Morsure par un de ces animaux oui non **Piqûre par trombiculidés (aoûtats)** oui non
 Préciser la (les) communes où ont été pratiquées ces « expositions » :

Code(s) postal (aux) : 031400 Commune(s) : ZEURE (Briherange) 03 de Juliette

FICHE COMPLETEE PAR : NOM : KLISNICK DATE : 19/08/19 SIGNATURE : [Signature]

Merci de retourner dans l'ordre de préférence par fax, email ou courrier à :

CNR des HANTAVIRUS

Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux – 75724 Paris Cedex 15



Tél : 01.40.61.38.08 – Fax : 01.40.61.38.07 – cnr-hantavirus@pasteur.fr

https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus

RESERVE AU CNR

N° CNR []
 Confirmation : Oui Non Origine : Date d'envoi : ___/___/___
 Conclusion NCNR : Nature Prél. : Discordance : Ig M... IgG... TDR...
 FINALE :

 Institut Pasteur Unité Environnement et Risques Infectieux	Paris le 05/09/2019 Edité le 08.29.04 Numéro unique
Centre National de Référence des Hantavirus Jean-Marc Reynes ✓ Jean-Claude Manuguerra	LBM - CH Moulin 10 avenue du Général de Gaulle BP 609 03006 Moulins
Notre Référence : [blurred]	
Patient	
Né le	: [blurred]
Prélevé le	: 02/08/2019
<hr/>	
Nature	: Sérum
Reçu le	: 23/08/2019
<hr/>	
V/Réf	:
Service	: Non applicable
	Prescripteur: Dr SIMON Ludovic
<hr/> Résultats des examens <hr/>	
Détection moléculaire	
- du virus Puumala par RT-PCR temps réel (segment S)*	
Résultat	Négatif
- d'hantavirus associés aux rongeurs de la sous-famille des Arvicolinae par RT-PCR Nichée (segment S)*	
Résultat	Positif
- de virus du genre <i>Hantavirus</i> par RT-PCR-Nichée (segment L)*	
Résultat	Positif
<hr/>	
Immunofluorescence indirecte*	
Ig anti-	virus Puumala virus Thailand
Résultat	Positif Positif
<hr/>	
ELISA IgG*	
Anti-	virus Puumala
Index	0,7
Résultat	Limite
<hr/>	
 EXAMENS MEDICAUX	<p>Ce rapport ne concerne que les objets soumis à l'essai. La reproduction de ce document n'est autorisée que sous la forme de fac-similé photographique intégral. *L'accréditation COFRAC atteste uniquement de la compétence du laboratoire pour les essais identifiés par un * sur le présent document. Le COFRAC est signataire de l'accord multilatéral de EA (European co-operation for Accreditation) et d'ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) de reconnaissance de l'équivalence des rapports d'essais ou d'analyses.</p>
Accréditation n°8-2588 Portée disponible sur www.cofrac.fr	Page 1 / 2
25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 - Téléphone: +33(0)1 40 61 38 08 - Télécopie: + 33 (0)1 40 61 38 07 email : cnr-hantavirus@pasteur.fr https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus	

Paris le 05/09/2019

Centre National de Référence
des Hantavirus

Jean-Marc Reynes
Jean-Claude Manuguerra

LBM - CH Moulin
10 avenue du Général de Gaulle
BP 609
03006 Moulins

Notre Référence :

Patient

Né le

Prélevé le : 02/08/2019

ELISA IgM*

Anti-	virus Puumala	virus Thailand
Index	13,8	7,2
Résultat	Positif	Positif

- Négatif : Index \leq 0,5
- Limite : $0,5 <$ Index \leq 1
- Positif : Index $>$ 1

Conclusion

Infection actuelle par l'hantavirus Puumala

Commentaires :

- Le virus Thailand remplace provisoirement et à l'équivalent le virus Seoul pour le test ELISA IgM.
- Les antigènes des virus Seoul et Thailand sont provisoirement indisponibles pour le test ELISA IgG (examen non effectué pour ces antigènes).
- Les résultats négatifs pour certaines techniques moléculaires peuvent s'expliquer par des seuils de détections différents (voire par un défaut d'amorçage).
- La recherche de similarité par le logiciel en ligne Blast a montré que les séquences partielles du segment S et L obtenues à partir des produits de RT-PCR Nichée étaient similaires à celles de souches du virus Puumala

Jean Marc REYNES



Centre Hospitalier Moulins-Yzeure

10 SEP. 2019

Laboratoire de Biologie Médicale



Accréditation n°8-2588
Portée disponible sur www.cofrac.fr

Ce rapport ne concerne que les objets soumis à l'essai.

La reproduction de ce document n'est autorisée que sous la forme de fac-similé photographique intégral.

*L'accréditation COFRAC atteste uniquement de la compétence du laboratoire pour les essais identifiés par un * sur le présent document. Le COFRAC est signataire de l'accord multilatéral de EA (European co-operation for Accreditation) et d'ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) de reconnaissance de l'équivalence des rapports d'essais ou d'analyses.

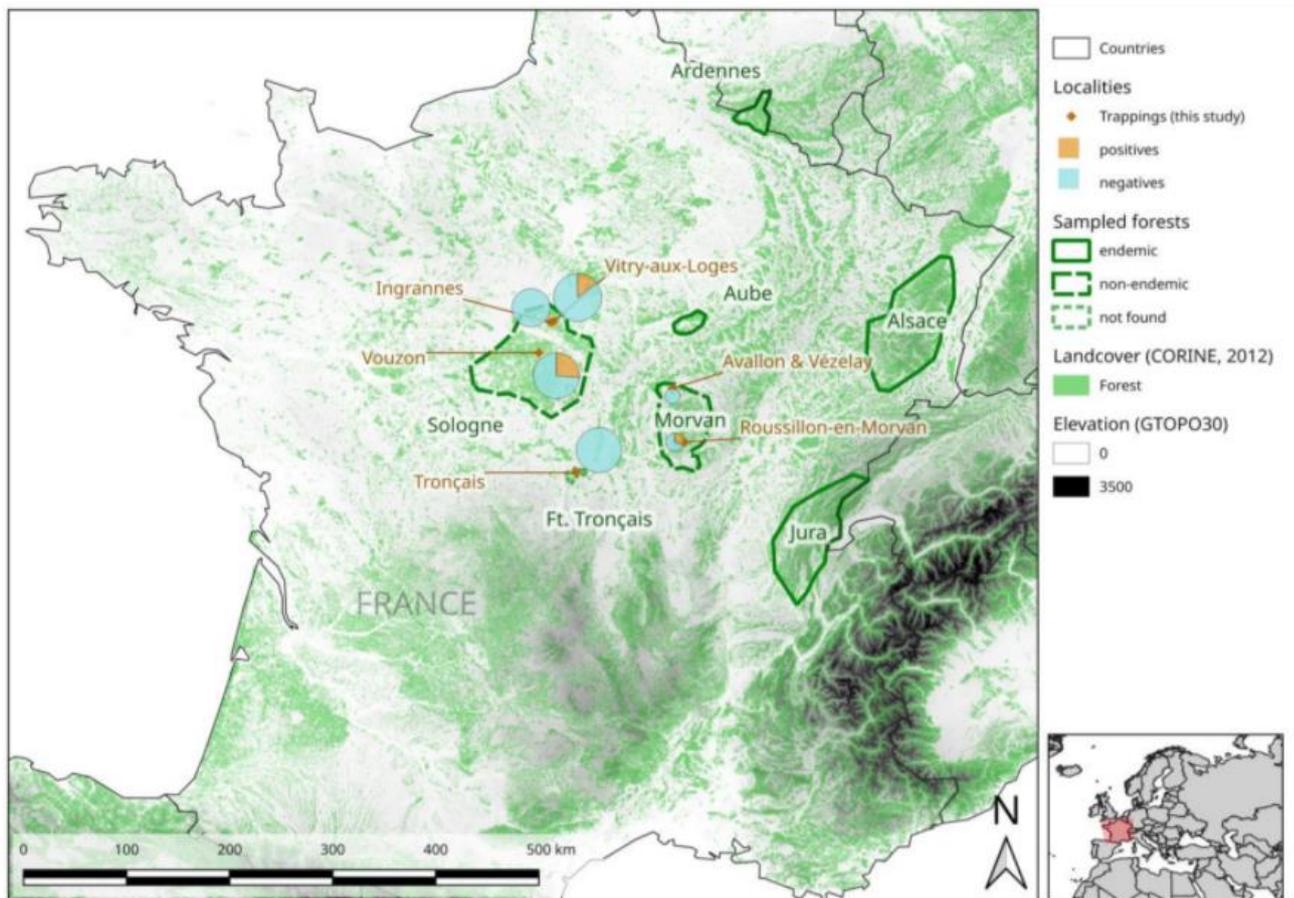
Page 2 / 2

25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 - Téléphone: +33(0)1 40 61 38 08 - Télécopie: + 33 (0)1 40 61 38 07

email : cnr-hantavirus@pasteur.fr

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus>

Annexe V : Carte de France de recherche de circulation virale de néphropathie épidémique dans des zones endémiques et non endémiques (4)



(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 aucune 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

Néphropathie à Hantavirus : premier cas Auvergnat autochtone

Résumé :

INTRODUCTION : Les Hantaviroses sont des zoonoses transmises à l'homme lors d'un contact avec son hôte naturel, le campagnol roussâtre, par inhalation d'un aérosolat de virus présent dans les excréta des rongeurs. Une fois contaminé, l'Homme peut développer une fièvre hémorragique avec syndrome rénal ou un syndrome cardio-pulmonaire. C'est une maladie rare, ayant pour prodrome commun un banal syndrome pseudo-grippal.

OBSERVATION CLINIQUE : Un patient de 43 ans, exploitant forestier, était admis le 02 août 2019 aux SAU du CH de Moulins-Yzeure pour un syndrome pseudo-grippal associé à une myopie floue transitoire. L'évolution était marquée par une hépato-néphrite fébrile d'évolution favorable. Un large bilan immunologique et infectieux permettait d'identifier à postériori une hantavirose et d'isoler l'agent responsable, l'Hantavirus puumala (*PUUV*). Il s'agissait donc de la description plutôt typique d'un cas de néphropathie à Hantavirus ou néphropathie épidémique, réalisant toutefois la première observation auvergnate autochtone validée.

DISCUSSION :

La néphropathie à Hantavirus est une pathologie rare, endémique du quart Nord-Est de la France, dont moins d'une centaine de cas sont rapportés chaque année. Elle doit être évoquée en période épidémique devant tout syndrome pseudo-grippal, surtout s'il associe à un tableau d'hépatonéphrite, de troubles de l'accommodation et fréquemment une discrète thrombopénie. L'atteinte rénale réalise une néphrite interstitielle aiguë avec une insuffisance rénale aiguë d'intensité variable, d'évolution favorable habituellement sans séquelles. Son principal diagnostic différentiel infectieux reste la leptospirose dont elle partage la fenêtre épidémique, mais également certaines infections bactériennes (pyélonéphrite, angiocholite ...), virales (CMV, EBV, arbovirose,...). Une affection inflammatoire reste toujours possible (vascularites, connectivites,...).

CONCLUSION :

A ce jour jamais rapportée en Auvergne, dans l'Allier en particulier, ce premier cas autochtone de néphropathie à Hantavirus impose désormais de l'évoquer systématiquement en période épidémique, de mai à septembre. Sa fréquence, variable selon les régions de France et l'hétérogénéité de l'expression phénotypique, pourraient s'expliquer par un polymorphisme des séquences des différentes souches de *PUUV* qui présentent selon les régions des signatures en acides aminés bien différentes. Il faut y ajouter bien sûr la taille des populations des rongeurs, les conditions environnementales qui président à la survie du virus en dehors de l'hôte et peut-être la sensibilité (génétique ?) des individus potentiellement exposés. Le concept de « One Health », réunissant l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), exprime bien cette volonté de collaboration des médecins, vétérinaires et agronomes dans le contexte de réchauffement climatique, de pollution et d'émergence de nouveaux pathogènes. C'est un projet ambitieux qui devra prendre en compte la santé humaine, la santé animale et la « santé » environnementale.

Mots-clés : Hantavirus ; Virus Puumala ; Néphropathie à Hantavirus ; Fièvre hémorragique à syndrome rénal ; campagnol roussâtre