

Chapitre 2

Les Hantavirus : Hantaan et SNV

Les virus que nous abordons ici entraînent deux types de pathologies : une fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) (HFRS [*Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome*] lié à Hantaan) ou une pneumopathie (HPS [*Hantavirus Pulmonary Syndrome*] lié à SNV [*Sin Nombre Virus*]); ils ont une répartition différente : Hantaan en Asie et en Europe, SNV en Amérique (figure 2.1).

Hantaan

Histoire et épidémiologie

La FHSR (HFRS) a été décrite dès le ^xe siècle en Chine, observée par les Russes à Vladivostok dès 1913, et a

préoccupé les États-Unis pendant la guerre de Corée entre 1950 et 1953. En effet, les troupes américaines ont présenté environ 2 500 cas d'une fièvre associée à des signes hémorragiques et à une insuffisance rénale. À noter qu'une pathologie proche mais moins sévère avait été identifiée en Scandinavie sous le nom de néphropathie épidémique.

C'est en 1978 qu'une équipe coréenne associée à une équipe nord américaine va isoler le virus responsable (nommé Hantaan du nom d'une rivière coréenne) à partir du mulot strié (*Apodemus agrarius*) qui en est donc le réservoir. Le rongeur est producteur chronique du virus qu'il émet dans ses urines; il ne développe pas de pathologie; il contamine l'homme par aérosol notamment; le soldat en opération militaire est ainsi particulièrement exposé; les Russes avaient



Figure 2.1. Distribution géographique du syndrome pulmonaire lié à SNV et de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal liée à Puumala ou Hantaan.

Source : Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, Third Edition, 9780702039355, P. F. Weller, R. L. Guerrant, D. H. Walker. © Elsevier Inc., 2011.

Virus émergents et ré-émergents

© 2023, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

également remarqué dans leur partie extrême orientale que la maladie était d'autant plus fréquente que l'homme habitait près des tilleuls (*Apodemus agrarius* est friand des graines) et à ras du sol (maisons sans pilotis).

Il existe plusieurs souches : Hantaan, Séoul en Asie, Dobrava-Belgrade et Saaremaa dans les Balkans, Puumala en Scandinavie et en France où le virus est présent dans la partie nord-est du pays (de Lyon aux Ardennes); le réservoir n'est pas limité à *Apodemus agrarius* mais étendu à d'autres rongeurs comme les mulots et les rats [1]. En Europe, ce sont des agriculteurs, des gardes forestiers ou des chasseurs qui sont les plus exposés.

Ces Hantavirus appartiennent à la famille des *Bunyaviridae*, une vaste famille dont la particule virale enveloppée contient un ARN génomique segmenté en trois parties (L : *large*; M : *medium*; S : *small*). La famille contient des arbovirus qui seront abordés dans le chapitre spécifique.

Clinique

L'incubation varie d'une à deux semaines mais peut atteindre huit semaines. La maladie commence par des céphalées, des fièvres, des douleurs abdominales, des nausées et une myopie passagère. Une rougeur diffuse du visage et des signes hémorragiques cutanés (pétéchies) et conjon-



Figure 2.2. Patient souffrant d'une fièvre hémorragique avec syndrome rénal pendant la guerre de Corée.

Source : Virology: An Illustrated Colour Text, 9780443073670, S. N. J. Korsman, W. Preiser, M. I. Andersson, et al. © Elsevier Ltd., 2012. Avec l'aimable autorisation du National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.

tivaux (figure 2.2) peuvent apparaître avec une hypotension et une insuffisance rénale objectivée par une protéinurie et une hématurie [2]. Les formes associées à Hantaan et à Dobrava (mortalité autour de 10 %) sont plus graves que celles liées à Séoul et Puumala (mortalité < 1 %).

Diagnostic, traitement et prévention

Le diagnostic virologique repose sur la mise en évidence des Ac par ELISA, immunofluorescence, voire par tests rapides, qui permettent de détecter des IgM (immunoglobulines M) dirigées contre Hantaan, Dobrava et Puumala (séparément ou groupés). Ces IgM apparaissent dès le 6^e jour de l'infection. La détection virale par PCR à partir d'un prélèvement de sang est peu utilisée car la période de positivité est très courte et n'est observable que chez 40 % des patients infectés.

La prise en charge thérapeutique va être basée sur la réhydratation et la surveillance des électrolytes (chlore, potassium, sodium), de la tension artérielle et le cas échéant, devant un cas sévère, une dialyse.

La ribavirine par voie veineuse est utilisée en Asie (notamment en Chine) et n'est efficace que si elle est initiée dans les 7 premiers jours de l'infection et idéalement au 4^e jour : dose de charge à 33 mg/kg puis 16 mg/kg aux jours 1–4 et 8 mg/kg aux jours 5–7. On observe une diminution significative des atteintes rénales.

De nombreuses constructions vaccinales sont expérimentées contre les virus Hantaan, Dobrava et Puumala qui font appel à des ADN ou VSV recombinants ; en Chine et en Corée, deux vaccins inactivés sont déjà couramment utilisés [3].

SNV

Histoire et épidémiologie

En mai 1993, un jeune Indien américain d'origine Navajo est hospitalisé pour une pneumopathie

dans un hôpital du Nouveau-Mexique aux États-Unis; il va décéder en dépit d'une réanimation intensive. Or, deux éléments vont attirer l'attention des autorités sanitaires américaines : d'abord l'amie du malade est décédée quelques jours avant dans un tableau clinique proche; d'autre part, des cas de pneumopathie sont observés dans quatre États du sud des États-Unis : Arizona, Nouveau-Mexique, Colorado et Utah (Four Corners). Les examens virologiques éliminent des virus respiratoires classiques comme la grippe, les adénovirus, les Parainfluenzae... L'étiologie demeure mystérieuse jusqu'à l'envoi d'un fragment pulmonaire du sujet décédé à la Special Pathogens Branch d'Atlanta, laboratoire P4 dévolu aux virus les plus dangereux (dont Ebola) (j'ai eu l'opportunité d'y effectuer un séjour en 1986). L'extrait d'acides nucléiques hybride avec une sonde Hantavirus. Le virus recherché est donc un Hantavirus mais pas Hantaan. Dans la mesure où l'on connaît le réservoir des Hantavirus, une recherche est menée chez les rongeurs des quatre États et aboutit à l'isolement du virus. Le nom de ce virus a évolué : Four Corner Virus (FCV), Muerto Canyon Virus (MCV) et enfin SNV, le syndrome pulmonaire étant appelé syndrome pulmonaire à Hantavirus (SPH) (*Hantavirus Pulmonary Syndrome* : HPS) ou *Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome* (HCPS) [4]. Le virus a été ensuite isolé d'un patient par l'unité de haute sécurité de l'armée à Fort Detrick. Diverses souches ont été identifiées aux États-Unis (New York, Black Creek, Bayou) ainsi qu'en Amérique centrale (Choclo) et du Sud (Andes, Laguna Negra, Araraquara¹).

Le réservoir principal aux États-Unis est la souris *deer mouse* (figure 2.3) mais d'autres rongeurs sont impliqués (*cotton rat* : *Sigmodon*; *rice rat*; *white-footed mouse* : souris à pattes blanches). La contamination humaine se fait par aérosol à partir des urines ou de la salive du rongeur infecté chronique, voire par inhalation de poussières porteuses de particules virales. La maladie serait très ancienne; l'histoire des Navajos en fait état et confirme que les Indiens américains avaient fait le lien entre HPS et rongeurs... L'épisode de 1993 serait dû à une année de très forte prolifération de *deer mice* dans les Four Corners et aurait servi de révélateur. Le HPS est observé sur une grande



Figure 2.3. Souris sylvestre (*deer mouse*: *Peromyscus maniculatus*) réservoir du SNV, agent du syndrome pulmonaire à Hantavirus en Amérique du Nord.

Source : Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, Eighth Edition, 9780323376921, S. L. Kaplan, G. J. Harrison, W. J. Steinbach, et al. © Elsevier Inc., 2019. Avec l'aimable autorisation des Centers for Disease Control and Prevention Special Pathogens Branch.

partie du territoire américain en particulier les États de l'ouest et du sud-ouest (figure 2.4). Plus de 1 000 cas ont été notifiés depuis la découverte du SNV en 1993. À noter une épidémie en 2012 dans le Yosemite National Park pour laquelle le lien des cas humains avec une contamination à partir de la *deer mouse* a été établi.

² Des études récentes au Brésil indiquent que la chauve-souris et le vampire pourraient être des réservoirs de Araraquara.

Clinique, prise en charge thérapeutique et prévention

L'incubation est de une à trois semaines; l'invasion comporte de la fièvre, des douleurs musculaires intenses avec dans 50 % des cas des céphalées associées à une somnolence, des douleurs abdominales, des nausées et vomissements.

Quatre à dix jours après l'invasion, le patient présente un essoufflement qui signe la pneumopathie.

La mortalité est élevée, autour de 40 % [5].

Les poumons sont denses et lourds; ils flottent dans du liquide séreux qui a envahi la cavité pleurale.

L'histopathologie du tissu pulmonaire est en faveur d'une congestion avec œdème et infiltration de cellules mononucléées.

- [org/10.1016/j.ajem.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.02.001). Jun. Epub 2013 May 13.
- [6] Dheerasekara K, Sumathipala S, Muthugala R. Hantavirus Infections-Treatment and Prevention. *Curr Treat Options Infect Dis* 2020;12(4):410-21. <https://doi.org/10.1007/s40506-020-00236-3>. Epub 2020 Oct 29.
- [7] Zhang YZ. Discovery of hantaviruses in bats and insectivores and the evolution of the genus Hantavirus. *Virus Res* 2014;187:15-21. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.035>. Jul 17. Epub 2014 Feb 6.