

Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Ph. Vanhille, R. Binaut, X. Kyndt, D. Launay, Ch. Thomas et D. Fleury

Service de néphrologie et de médecine interne, Centre hospitalier de Valenciennes

Résumé • Summary

Le virus Puumala est responsable de la majorité des infections à *Hantavirus* en Europe de l'ouest. La contamination humaine se fait par voie respiratoire à partir des excréta des rongeurs chez lesquels le virus provoque une infection chronique asymptomatique. Les manifestations cliniques de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) secondaire à l'infection par le virus Puumala observée en France et en Belgique sont comparables à celles de la néphropathie épidémique scandinave: début brutal avec fièvre élevée, myalgies intenses, douleurs lombaires ou abdominales, céphalées, et parfois myopie transitoire. L'insuffisance rénale aiguë survient quelques jours plus tard, initialement associée à une protéinurie et une hématurie, et accompagnée d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie modérées et fugaces. Les lésions histologiques sont celles d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, dont l'association à un infiltrat hémorragique de la médulla externe est très évocatrice. L'évolution vers la guérison complète, sans séquelles, est la règle. Le diagnostic repose sur les examens sérologiques: détection d'IgM en capture-Elisa, dirigée contre le virus Puumala, et ascension du titre d'IgG (immunofluorescence indirecte). Les antigènes viraux (glycoprotéine et nucléoprotéine) peuvent être mis en évidence à l'aide d'anticorps monoclonaux au niveau de l'épithélium tubulaire rénal.

Mots clés: Hantavirus – Puumala virus – Insuffisance rénale aiguë.

Puumala hantavirus is the most common hantavirus infection in Western Europe. The causative agent, Puumala virus, is a member of the *Hantavirus* genus in the *Bunyaviridae* family. The natural hosts of hantaviruses are chronically, but asymptomatic infected rodents, which transmit the virus to human in their excretions. Puumala virus is carried by the bank vole, *Clethrionomys glareolus*. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by Puumala virus in France or Belgium is very similar to the previously described Nephropathia epidemica in Scandinavia. In most severe cases, the disease is clinically characterized by high fever of abrupt onset, headache, loin or abdominal pains, nausea and vomiting, and occasionally acute and transient myopia. Renal involvement results in transient proteinuria and hematuria and acute renal failure. Except for interstitial hemorrhage in the outer medulla, the renal histopathologic findings are unspecific and include prominent changes in the interstitium with interstitial oedema and inflammatory infiltrates. Thrombocytopenia, mild elevation of liver enzymes, and leukocytosis are typical laboratory findings. Spontaneous complete recovery is the rule. Laboratory diagnosis is primarily based on serology such as indirect immunofluorescence or capture enzyme – linked immunosorbent assays which detect IgM antibodies and an increased level of IgG antibodies against Puumala virus. Viral antigen may be demonstrated in the cytoplasm of renal tubular epithelial cells.

Key-words: Hantavirus – Puumala virus – Acute renal failure.

La fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) est une zoonose due à différents *Hantavirus* (famille des *Bunyaviridae*), dont les réservoirs sont les rongeurs. Chaque *Hantavirus* est généralement associé à une espèce de rongeurs chez laquelle il provoque une infection silencieuse et chronique (tableau I). Au cours de celle-ci, de grandes quantités de virus sont excrétées dans la salive, les fèces et l'urine.

L'homme se contamine habituellement par voie respiratoire en inhalant les excréta, et exceptionnellement par morsure.

■ Historique

En Corée, en 1976, H. Lee met en évidence un antigène spécifique du virus Hantaan dans les poumons du mulot *Apodemus Agrarius*, responsable de la fièvre hémorragique de Corée, forme grave de la maladie.¹ Quelques années plus tard, le virus Hantaan est isolé et adapté à la culture cellulaire.² En Europe, en

Tableau I: Infections à Hantavirus (d'après le CDC).

Virus	Principal réservoir	Distribution du virus	Maladie
Hantaan	Apodemus agrarius (mulot)	Chine, Russie Corée	FHSR sévère
Dobrava	Apodemus flavicollis	Balkans	FHSR sévère
Séoul	Rattus norvegicus	Distribution mondiale	FHSR modérée
Puumala	Clethrionomys glareolus (campagnol)	Russie, Europe Scandinavie	NE

FHSR : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal. NE : Néphropathia Epidemica.

1934, deux médecins suédois Myhrman et Zetterholm rapportent une épidémie de néphrites aiguës.³ Une épidémie similaire atteint les soldats allemands et finlandais en 1942 au cours de la

Seconde Guerre mondiale en Laponie. Le virus responsable de ces néphrites épidémiques (*Néphropathia Epidemica*) est identifié en 1980 dans les poumons de *Clethrionomys Glareolus* (ou Campagnol roussâtre).

En France, Ameille, médecin militaire, rapporte plusieurs cas de « néphrite azotémique pure » au cours de la Première Guerre mondiale. Si le premier cas français de FHSR, confirmé sérologiquement, fut publié en 1983 par Mery et coll., dix observations cliniquement similaires avaient été rapportées par B. Cousin en 1977 (thèse de Doctorat, Lille), et confirmées ultérieurement par l'étude rétrospective des sérums.⁴

La FHSR revêt schématiquement deux formes cliniques de gravité et de pronostic différents : en Extrême-Orient, une forme sévère, hémorragique, mortelle dans 2 à 7% des cas, liée au virus Hantaan, et une forme plus bénigne, non léthale, due au virus Puumala observée en Scandinavie et en Europe de l'ouest, encore appelée néphropathie épidémique (tableau II).

■ Virologie

Les Hantavirus sont des virus à ARN enveloppés de 90 à 120 nm de diamètre possédant un génome composé de trois segments d'ARN simple brin, de sens négatif. Le segment court (S) code pour une protéine N très antigénique (protéine nucléocapsidique), le segment moyen (M) code pour deux glycoprotéines d'enveloppe G1 et G2, et le segment long (L) pour l'ARN-polyomérase. La réplication du virus a lieu dans le cytoplasme.

■ Epidémiologie de la FHSR en France

Le Centre national de référence de l'Institut Pasteur des fièvres hémorragiques virales a répertorié, de 1977 à 1998, 838 cas autochtones de FHSR, dont 798 liés au virus Puumala, principal agent de la FHSR en France. Ainsi a-t-on noté la survenue

d'épidémies d'environ deux cents cas tous les trois ans, alors que les autres années une cinquantaine de cas étaient diagnostiqués. Trois foyers épidémiques ont été individualisés : le massif forestier des Ardennes qui représente 40 à 50% des cas lors des périodes épidémiques, la Franche-Comté, et la Lorraine avec un foyer proche de la ville de Nancy. La Picardie représente un quatrième foyer, endémique, avec 20 à 30 cas annuels.⁵

Les enquêtes de prévalence ont montré que 0,45% des 5000 donneurs du Centre de transfusion sanguine de Franche-Comté et des 2000 donneurs du CTS des Ardennes présentaient des anticorps anti-Puumala. Le taux de prévalence de ces anticorps atteint 12,5% parmi le personnel de l'Office national des forêts des Ardennes.

Plusieurs facteurs d'exposition sont significativement associés à la maladie, comme l'a montré une étude cas-témoin réalisée lors de l'épidémie de 1995-1996 :⁶

- professions forestières, agricoles et du bâtiment ;
- localisation de la résidence à proximité d'une forêt ;
- travail du bois en forêt ;
- fréquentation de locaux fermés (granges, remises, etc.)
- travaux de terrassement.

■ Clinique

Les caractéristiques épidémiologiques de l'infection par le virus Puumala expliquent la prépondérance masculine de la FHSR : environ 85% des patients sont des hommes, d'âge moyen 35 ans (7-90 ans). Le tableau clinique est relativement stéréotypé et comporte :^{5,7,8}

1. Une *première phase* avec :

- une fièvre supérieure à 39,5°C dans 83% des cas, d'installation brutale ;

Tableau II : Prévalence (%) des manifestations cliniques et biologiques selon le type de virus.

Nombre de patients Males (%)	Puumala France	Puumala Suède	Puumala Finlande	Hantaan Corée	Séoul Corée	Porogia Grèce
	320	355	78	229	40	138
	83	72	80	68	75	85
Symptômes (%)						
Fièvre	97	94	100	100	100	100
Céphalées	79	45	90	84	45	75
Douleurs abdominales	75	48	84	79	72	-
Nausées	59	-	78	79	48	-
Vomissements	55	33	70	70	59	71
Myopie aiguë	36	7	12	48	9	-
Biologie (%)						
Créat. > 100 µmol/l	97	99	86	42	92	100
Thrombopénie	68	62	57	96	80	37
Leucocytose	61	-	57	91	75	50
Transaminases	42	-	52	91	22	-
Protéinurie	84	89	100	100	100	100
Hématurie	57	73	74	85	-	100
Evolution (%)						
Hémodialyse	7	-	12	40	30	30
Mortalité	0	0	0	2-7	0	9

France 1994 ; Suède 1988 ; Finlande 1971 ; Corée 1991 ; Grèce 1994. (D'après P. Rollin).

- des céphalées (69 à 89%);
- des signes oculaires, à rechercher systématiquement par l'interrogatoire, en raison de leur caractère fugace: troubles de l'accommodation (38%) avec myopie transitoire, très évocateurs du diagnostic, ou hémorragie conjonctivale, photophobie, voire uvéite.

Cette première phase « fébrile » d'une durée de quatre à quatorze jours peut ne s'exprimer que par un banal syndrome grippal isolé (17%).

2. Une *deuxième phase* (J2 à J6) caractérisée par l'apparition d'un syndrome douloureux lombaire ou abdominal (60-90%) accompagné de nausées, parfois de vomissements (68%). Le syndrome douloureux peut être très intense, et susceptible d'égarer le diagnostic vers une cholécystite, une pyélonéphrite aiguë, voire une péritonite.

3. *L'insuffisance rénale aiguë* (3^e phase, J3-J19) présente les caractéristiques suivantes:

3.1. insuffisance rénale aiguë oligurique dans 68% des cas, avec fréquemment une néphromégalie en échographie;

3.2. accompagnée:

- d'une protéinurie de volume glomérulaire (83-94%) parfois très abondante, néphrotique, en général maximum à J8; cette protéinurie est transitoire, disparaissant très rapidement, la recherche étant habituellement négative vers J12;
- et d'une hématurie (50-85%) également transitoire. Ces signes urinaires en présence d'une insuffisance rénale aiguë évoquent l'hypothèse d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. La leucocyturie abactérienne est plus rare (28%).

3.3. L'augmentation de la créatinine est maximale entre J4 et J25. La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë est très variable, 5 à 10% des patients nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale.

3.4. La pression artérielle est en général peu modifiée. Toutefois, une hypotension artérielle est observée dans 10% des cas, et le choc hypovolémique est exceptionnel au cours de la FHSR due au Puumala virus. En revanche, il est relativement fréquent de constater une bradycardie ou une absence de tachycardie lors des épisodes fébriles (20-40%). Myocardite et bloc auriculo-ventriculaire sont exceptionnels, de même que la péricardite, de diagnostic échographique.

3.5. Au stade d'insuffisance rénale aiguë, les lésions histologiques rénales sont celles d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë.⁹ Les lésions épithéliales tubulaires sont quasi constantes (66-100%), parfois à type de nécrose épithéliale, de même que le fibro-œdème interstitiel. Un infiltrat interstitiel, de nature inflammatoire, composé essentiellement de cellules mononucléées et de lymphocytes CD8, est constaté dans environ 65 à 80% des cas. Ces lésions tubulo-interstitielles, n'ont cependant aucun caractère de spécificité, et peuvent faire porter à tort le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle aiguë médicamenteuse. Les glomérules sont le plus souvent normaux, ou éventuellement le siège d'une discrète hypercellularité mésangiale, et ne comportent habituellement pas de dépôts significatifs d'immunoglobulines ou de complément. La lésion histologique

rénale la plus évocatrice du diagnostic de FHSR, est représentée par les infiltrats hémorragiques de la médullaire externe, accompagnés d'une congestion des capillaires péri-tubulaires, observés dans notre expérience dans 12/13 biopsies rénales comportant de la médullaire, et effectuées avant la 3^e-4^e semaine de la maladie.¹⁰ Dans leur étude, Mustonen et coll. n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'abondance de la protéinurie et les lésions glomérulaires, ni entre la sévérité de l'insuffisance rénale et l'importance des lésions tubulo-interstitielles.⁹

3.6. Enfin, au stade d'insuffisance rénale aiguë, il est habituel de constater une thrombopénie (50-90%) et une cytolyse hépatique (42%) maximum entre J9 et J12 et d'intensité modérée. Les formes les plus sévères de la FHSR s'accompagnent fréquemment d'une leucocytose et d'un syndrome inflammatoire important.

4. La *quatrième phase* est la phase polyurique, traduisant l'évolution spontanément favorable de la néphropathie, parallèlement à la disparition des autres symptômes. En règle générale, la créatinine se normalise entre J14 et J42. Le pronostic rénal est excellent, habituellement sans séquelles fonctionnelles, bien que certains auteurs aient rapporté la possibilité d'une insuffisance rénale chronique résiduelle.¹¹ Dans notre expérience, le débit de filtration glomérulaire, mesuré par la clairance de l'inuline, un an après l'épisode aigu, était strictement normal dans 100% des cas.¹⁰ Quelques cas d'hypertension artérielle apparue au décours de l'épisode de FHSR ont été rapportés.¹²

La mortalité de la FHSR liée au virus Puumala est exceptionnelle, inférieure à 0,5%.

● FHSR et atteinte pulmonaire

En 1993, aux Etats-Unis, dans la région des Quatre Frontières (Four Corners) survient une épidémie de syndrome pulmonaire lié à une infection par un Hantavirus (Hantavirus Pulmonary Syndrome), et responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, léthal dans 50% des cas. Le HPS est dû au virus Sin Nombre, un nouveau sérotype de Hantavirus dont le vecteur est *Peromyscus maniculatus*.¹³ Ultérieurement, d'autres Hantavirus responsables d'un HPS ont été identifiés aux Etats-Unis (Black Creek Canal virus, Bayou virus, New York virus, etc.). Dans les séries initialement publiées de FHSR liées au virus Puumala, l'atteinte respiratoire n'était guère mentionnée.^{7,14} En effet, les signes pulmonaires étaient généralement mineurs, ou relevant d'une surcharge hydrosodée dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë sévère et oligurique. En fait, il semble que l'atteinte respiratoire au cours de la FHSR due au Puumala Virus soit plus fréquente qu'on ne l'avait rapporté par le passé, dans la mesure où elle est systématiquement recherchée, notamment par tomodensitométrie. Dans l'expérience de Kanerva et coll. portant sur cinquante-cinq patients, les anomalies radiologiques comportent principalement un épanchement pleural (71%), bilatéral dans 22% des cas, des atélectasies dans 47% et des infiltrats dans 22% des cas, et sont corrélées avec la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë, l'importance de la leucocytose, et le degré d'hypotension.¹⁵ Plus récemment, quelques cas d'insuffisance respiratoire aiguë révélant une FHSR ont été rapportés.^{16,17}

■ Éléments du diagnostic

En Europe de l'ouest, l'infection à virus Puumala entraîne un tableau relativement stéréotypé, de gravité variable, dont le diagnostic peut être évoqué sur un ensemble d'arguments dont les principaux sont les suivants :

- activités professionnelles ou de loisirs exposantes ;
- syndrome grippal avec algies sévères ;
- troubles de l'accommodation ;
- insuffisance rénale aiguë avec protéinurie glomérulaire et hématurie fugaces ;
- thrombopénie et cytolysé hépatique modérées.
Le diagnostic repose sur la sérologie.

● Sérologie

L'étude sérologique est effectuée au Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales, à partir d'extraits antigéniques provenant de lysats de cellules infectées d'un cas humain par le Puumala Virus. Le diagnostic repose sur l'examen en immunofluorescence indirecte, et la confirmation par recherche d'IgM et d'IgG en capture-Elisa, une infection aiguë étant définie par la présence d'IgM (dès la première semaine) et l'augmentation du titre d'IgG. Sur le premier prélèvement, effectué dès les premiers symptômes, les anticorps de type IgM peuvent être absents et il est donc indispensable de répéter l'examen sérologique quelques jours plus tard. D'autres techniques sont à l'étude, telles que les Elisés préparés à partir de protéines recombinées de la nucléocapside virale dont la sensibilité est encore insuffisante.

● Mise en évidence du virus dans le rein

Des antigènes du Puumala Virus peuvent être détectés dans le rein sur des fragments de biopsie rénale effectuée au stade d'insuffisance rénale aiguë. Groen et coll. ont recherché en immuno-histochimie la présence de la glycoprotéine d'enveloppe G2 et de la nucléoprotéine N (segment S) chez dix patients dont l'infection par le Puumala Virus était sérologiquement confirmée.¹⁸ Chez six de ces dix patients, les protéines virales ont été détectées dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires, avec une distribution focale. Un résultat identique fut observé chez 2/10 patients, présentant une insuffisance rénale chronique, et dont la sérologie vis-à-vis du Puumala Virus était négative, ce qui peut suggérer que la réponse immunitaire chez certains patients puisse être faible ou transitoire, et non détectée par les techniques sérologiques habituelles. A partir de fragments de biopsie rénale fixés dans le formol et inclus en paraffine, l'équipe d'A. Heiske a extrait l'ARN et amplifié une séquence de 282 nucléotides du segment S de la nucléoprotéine N par RT-PCR.¹⁹ Cette technique élargit ainsi le champ des outils diagnostiques de la FHSR et permet d'envisager des études d'épidémiologie moléculaire des virus responsables de la FHSR.

■ Conclusion

Anthropozoonose transmise par le campagnol, la FHSR liée au virus Puumala est essentiellement rencontrée dans le quart Nord-Est de la France, et son tableau clinique et biologique est similaire à celui de la *Nephropathia epidemica* décrite il y a plusieurs années en Scandinavie. Les mécanismes physiopathologiques de la FHSR demeurent mal connus. On sait que les Hantavirus pathogènes pénètrent les cellules endothéliales (et les plaquettes) via les intégrines- $\beta 3$ présentes à leur surface. L'augmentation de la perméabilité capillaire, qui caractérise l'infection à Hantavirus, ne semble pas liée à une action directe du virus, mais plutôt à une réaction immunopathologique où les cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , IL-1, IL-4, IL-6, TNF α et β) jouent probablement un rôle important. D'autre part, des facteurs de prédisposition génétique de l'hôte pourraient expliquer la variabilité des manifestations cliniques. Ainsi, la survenue au cours de l'infection à Puumala Virus d'une insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant le recours à la dialyse, ou d'un collapsus, serait plus fréquemment constatée chez les sujets porteurs des allèles HLA B8 et DRB1* 0301, dont la réponse immunitaire au virus serait plus importante.²⁰

Adresse de correspondance :

Dr Philippe Vanhille
Service de médecine interne et néphrologie
Centre hospitalier de Valenciennes
Avenue Désandrouin
F-59322 Valenciennes Cedex
E-mail : vanhille-p@ch-valenciennes.fr



Références

1. Lee H, Lee PW. Korean hemorrhagic fever. Demonstration of causative antigen and antibodies. *Korean J Intern Med* 1976 ; 19 : 371-83.
2. Lee H, Baek L, Johnson K. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of the Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. *J Infect Dis* 1982 ; 146 : 645-51.
3. Myhrman G. En njursjukdom med egenarrtad symptomtombild [renal disease with peculiar symptomatology]. *Nordisk Medecin Tidskrift* 1934 ; 7 : 793-94.
4. Mery JPh, Dard S, Chamouard JM, Dournon E, Bricaire F, Vaheiri A, et al. Murid virus nephropathies. *Lancet* 1983 ; 2 : 845-6.
5. Le Guenno B. Les hantavirus. *Med Mal Inf* 1997 ; 27 : 703-10.
6. Crowcroft NS, Infuso A, Illeff D, Le Guenno B, Desenclos J-C, Van Loock F, Clement J. Risk factors for human hantavirus infection : Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. *BMJ* 1999 ; 318 : 1737-8.
7. Van Ypersele de Strihou C, Mery JPh. Hantavirus-related acute interstitial nephritis in Western Europe. Expansion of a world-wide zoonosis. *Quart J Med* 1989 ; 270 : 941-50.
8. Penalba C, Alain P, Lanoux P. Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR). Aspects épidémiologiques et cliniques dans le département des Ardennes (76 observations). *Med Mal Inf* 1994 ; 24 S : 506-11.

9. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Vaheri A, Pasternack A. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlation in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1994; 41: 121-6.
10. Bourdon F, Mougnot B, Le Goas F, Hannel C, Gobert P, Lemaitre V, Fleury D, Ronco P, Vanhille Ph. Fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (20 observations). *Rev Med Interne* 1993; 14: 396.
11. Shutov A, Maximova E, Potrashkova K, Bruzgacheva O. Haemorrhagic fever with renal syndrome and chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348: 1594-95.
12. Kleinknecht D, Rollin PE. Hypertension after hemorrhagic fever with renal syndrom. *Nephron* 1992; 61: 121.
13. Khan A, Khabbaz R, Armstrong L, Holman R, Bauer S, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 US Cases. *J Inf Dis* 1996; 173: 1297-303.
14. Lähdevirta J. Nephropathia epidemica in Finland: A clinical, histological and epidemiological study. *Ann Clin Res* 1971; 3 (Suppl. 8): 1-154.
15. Kanerva M, Paakkala A, Mustonen J, Paakkala T, Lahtela J, Pasternack A. Pulmonary involvement in nephropathia epidemica. Radiological findings and their clinical correlations. *Clin Nephrol* 1996; 46: 369-78.
16. Faller JP, Simon G, Daoudal P, Ruer O. Syndrome de détresse respiratoire aigu au cours d'une fièvre hémorragique avec syndrome rénal. 2^e congrès du Collège des réanimateurs extra-universitaires de Vesoul, 1996.
17. Launay D, Roueff S, Thomas C, Line M, Kyndt X, Gobert P, Fleury D, Droz D, Vanhille Ph. Syndrome pneumorénal secondaire à une infection à Hantavirus. *Nephrologie* 1999; 20: 262.
18. Groen J, Bruijn JA, Gerding MN, Jordans JGM, Moll van Charante AW, Osterhaus ADME. Hantavirus antigen detection in kidney biopsies from patients with nephropathia epidemica. *Clin Nephrol* 1996; 46: 379-83.
19. Heiske A, Anheier B, Pilasky J, Klenk HD, Gröne HJ, Feldmann H. Polymerase chain reaction detection of Puumala virus RNA in formaldehyde-fixed biopsy material. *Kidney Int* 1999; 55: 2062-9.
20. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, Pietilä A, Palahti O, Pasternack A, Vaheri A. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int* 1996; 49: 217-21.