

Premier cas de néphropathie épidémique endémique en Suisse*

Article de L. Fontana-Bonard D. Schultze B. Schumacher Rojanavisut D. H. Krüger G. Dollenmaier G. Zanetti P. Meylan

Un homme de 43 ans présente un état fébrile avec douleurs abdominales, diarrhées et vomissements suivis de l'apparition d'une thrombocytopénie et d'une insuffisance rénale aiguë. Les sérologies sont positives pour le Hantavirus avec confirmation du diagnostic de néphropathie épidémique par un test spécifique révélant le sérotype Puumala comme agent causal. L'évolution est favorable avec un traitement symptomatique permettant le retour à domicile après dix jours d'évolution.

Les Hantavirus sont endémiques chez les rongeurs, et ce patient a certainement été infecté en Suisse, en l'absence de voyage à l'étranger durant la période d'incubation. De ce fait, en présence d'une néphrite aiguë d'origine indéterminée, le diagnostic de néphropathie épidémique doit être considéré dans notre pays, même en l'absence de voyage.

cas clinique

Il s'agit d'un patient de 43 ans, en bonne santé habituelle, sans antécédents notables hormis une notion d'allergie à la pénicilline, sans traitement, qui présente début mai 2007 un état grippal (état fébrile, asthénie, myalgies), avec deux jours plus tard l'apparition de diarrhées aqueuses profuses, de vomissements et de douleurs abdominales. Quatre jours après le début des symptômes, il consulte son médecin traitant qui l'hospitalise à Nyon en raison d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombocytopénie. Une pyélonéphrite est suspectée (EF, odyurie, syndrome inflammatoire avec une CRP à 134 mg/l, infiltration de la graisse périrénale au CT), et un traitement de ceftriaxone est instauré. L'évolution est marquée par la disparition de l'état fébrile, la diminution du syndrome inflammatoire (CRP : 84 mg/l), mais on note par contre l'aggravation de l'insuffisance rénale (créatinine sérique 438 µmol/l) avec une protéinurie et l'apparition d'une dyspnée, associée à une légère perturbation des tests hépatiques. Au vu de ce tableau, le patient est adressé au Centre hospitalier universitaire vaudois pour investigations complémentaires.

Au status d'admission, le patient est en état général diminué, avec une température à 38°C, une fréquence respiratoire à 30/min, une saturation à 94% sous 3 l/min O₂. On note une diminution du murmure respiratoire aux deux bases, un abdomen diffusément sensible à la palpation avec un foie à 3 cm du rebord costal, et quelques hématomes, sans pétéchie. Les examens paracliniques (**tableau 1**) montrent principalement une anémie régénérative modérée, une thrombocytopénie sévère, une insuffisance rénale aiguë avec protéinurie, cylindres hyalins et granulaires, un syndrome inflammatoire et une discrète perturbation des tests hépatiques et pancréatiques.

Tableau 1. Examens paracliniques à l'admission au CHUV (J 8 de l'évolution)

FSC : GB 9,0 G/l (1% bâtonnets), Hb 120 g/l, Tc 17 G/l
Chimie : CRP 84 mg/l, créat 438 µmol/l, lipase 195 U/l, ASAT 56 U/l
Urine : Na < 10 mmol/l, prot 2,76 g/l

Il faut encore relever que le patient travaille dans la maintenance de petits avions, qu'il possède des chats et des poissons, et qu'il n'a pas voyagé dans les mois précédents. Il a par contre vécu en Afrique dix ans auparavant.

Devant ce tableau associant un syndrome inflammatoire avec diarrhées et vomissements à une insuffisance rénale aiguë, une thrombocytopénie et une cytolyse hépatique, le diagnostic différentiel est large et comprend tant une cause infectieuse

qu'immunologique (tableau 2).

Tableau 2. Causes potentielles d'un tableau tel que celui présenté par ce patient
Infectieux <ul style="list-style-type: none">• Infection bactérienne digestive• Légionelle• VIH• Malaria• Dengue• Hantavirus• Leptospirose, Rickettsiose, Ehrlichiose
Non infectieux <ul style="list-style-type: none">• Syndrome hémolytique urémique• Purpura thrombotique thrombocytopénique• Maladie systémique auto-immune (lupus, Goodpasture, Wegener, micro-PAN)• Gammopathie monoclonale

D'autres examens paracliniques sont pratiqués : une échocardiographie qui montre une dysfonction droite, une ultrasonographie rénale associée à un doppler qui se révèlent sans particularité hormis une augmentation de la différenciation cortico-médullaire, et un scanner thoraco-abdominal qui montre un infiltrat du segment postérieur du LSD et du segment postéro-basal du lobe inférieur droit ainsi que des épanchements pleuraux et du liquide libre intra-abdominal. Ces différents éléments (sauf le résultat de l'échographie rénale) s'expliquent par la surcharge volumique présentée par le patient. La recherche d'une pathologie auto-immune se révèle négative (facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anti-dsDNA, ANCA, antimembrane basale glomérulaire), de même que la recherche d'une gammopathie monoclonale. L'insuffisance rénale est attribuée à une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, vraisemblablement d'origine para-infectieuse. Différentes sérologies sont alors demandées (VIH, EBV, CMV, hépatites A, B, C, Hantavirus, leptospirose et dengue) de même que la recherche de Clostridium difficile et de vérotoxine, la recherche de malaria (test rapide 3 fois) et la recherche de légionelle (antigène urinaire). Dans l'intervalle, le traitement de ceftriaxone instauré est poursuivi, associé à de la lévofloxacine pour couvrir une éventuelle leptospirose. Sous ce traitement, l'évolution est favorable avec amélioration de l'état général du patient, de la thrombocytopénie, de la fonction rénale et diminution du syndrome inflammatoire. Dès le neuvième jour, le patient présente une phase de polyurie. A noter que le syndrome inflammatoire important présenté par le patient ne s'explique pas par une infection bactérienne concomitante.

Un test sérologique au moyen d'un immunoblot (Recomline Bunyavirus, Mikrogen AG, Deutschland) sur un sérum prélevé le neuvième jour de maladie révèle des IgM et IgG pour Hantavirus, probablement dirigées contre le virus Puumala comme sérotype causal de ce cas. Un test de neutralisation effectué dans un laboratoire de niveau de biosécurité III avec un spécimen de sérum prélevé quatre mois et demi plus tard confirme ce diagnostic préliminaire. Il met en évidence des anticorps neutralisants à un titre de 1/640 contre le sérotype Puumala, alors qu'il n'existe pas de titre significatif (< 1/80) contre les virus Dobrava, Hantaan et Séoul. Un taux bas contre le virus de Tula (à une dilution de 1/80) est à considérer comme une réaction croisée contre ce sérotype proche phylogénétiquement du virus de Puumala.

Le patient sera transféré deux jours plus tard (J 10) à Nyon, d'où il sortira à J 12. Il reprendra son travail à J 28 avec récupérations clinique et biologique complètes.

commentaire

Cette description de cas permet de décrire une pathologie rarement considérée dans le diagnostic différentiel en Suisse, la néphropathie épidémique. Il s'agit d'une zoonose provoquée par des Hantavirus, la plupart du temps du sérotype Puumala en Europe occidentale. La transmission à l'être humain a lieu par l'intermédiaire d'excréments,

d'urine ou de sécrétions salivaires de souris, de rats et vraisemblablement de musaraignes chez lesquels l'infection est asymptomatique. La transmission interhumaine n'est pas décrite, à l'exception du sérotype Andes retrouvé en Amérique du Sud. Le réservoir principal pour le sérotype Puumala est le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*). Une fois les sécrétions porteuses de virus desséchées, elles peuvent s'envoler et être inhalées. L'infection peut aussi survenir au contact direct d'objets contaminés par des rongeurs infectés. Cela survient souvent lors de séjour dans ou de nettoyage de pièces restées longtemps fermées telles que granges, hangars, garages qui sont souvent colonisées par des rongeurs. Une porte d'entrée cutanée lors de blessure est possible, de même que la transmission par l'intermédiaire de nourriture contaminée.^{1,2} Il existe aussi des rapports de cas décrivant une transmission par morsure.^{3,4}

De véritables épidémies d'infections à Hantavirus surviennent à la période des semis et des moissons de même que, en particulier en Scandinavie, à la fin de l'automne et en hiver lorsque, à l'arrivée des premiers froids, les rongeurs recherchent un abri dans les granges et les habitations humaines. Les individus qui exercent une profession avec potentiellement de fréquents contacts avec les rongeurs par exemple gardes forestiers, paysans, personnel de l'armée, poseurs de pièges sont eux aussi plus à risque d'être infectés.⁵

La néphropathie épidémique peut aussi être provoquée par le sérotype Dobrava.⁶ Un troisième sérotype que l'on retrouve en Europe centrale, le sérotype Tula, a été décrit à deux reprises, une fois avec comme manifestation un état fébrile aspécifique et, une autre fois, avec une atteinte pulmonaire et rénale.^{3,7}

Les Hantavirus forment le genre Hantavirus dans la famille des Bunyaviridae, des virus RNA enveloppés. Les sérotypes Hantaan, Séoul, Puumala, et Dobrava causent la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (Hantavirus fever with renal syndrome HFRS), caractérisée par une insuffisance rénale, une diathèse hémorragique et un état de choc.^{4,5} La néphropathie épidémique représente une forme moins sévère du syndrome classique HFRS, décrite initialement durant la guerre de Corée de 1950-53 et causée alors par le sérotype Hantaan. D'autres sérotypes de Hantavirus (en particulier le virus Sin Nombre), principalement sur le continent américain, causent un syndrome cardio-pulmonaire.⁸

L'incubation dure de deux à quatre semaines avec une moyenne entre quatorze et dix-sept jours. S'ensuivent typiquement cinq phases cliniques.⁸ La première est caractérisée par un état fébrile associé à des symptômes grippaux (myalgies, céphalées, frissons) et, dès le deuxième jour, à des symptômes digestifs. La survenue de troubles visuels, et en particulier l'apparition d'une myopie transitoire due à l'épaississement du cristallin, est un signe pathognomonique que l'on retrouve chez plus d'un tiers des patients.⁹ La deuxième est une phase d'hypotension, voire d'état de choc, suivie par une phase oligurique lors de laquelle peut apparaître une insuffisance rénale aiguë (nécessitant une dialyse chez environ 5% des patients hospitalisés) ; suivent une phase polyurique et finalement une phase de convalescence. Les quatre premières phases durent environ deux semaines, la durée de la phase de convalescence étant variable. A la phase d'insuffisance rénale peuvent être associées une leucocytose et une thrombocytopénie. Il existe aussi des cas où une atteinte hépatique, pulmonaire, cardiaque, thyroïdienne ou du système nerveux central est associée.^{2,10}

A noter cependant que la majorité des infections causées par des Hantavirus se manifestent par des états fébriles non spécifiques ou surviennent même de manière asymptomatique. En Suisse, à Saint-Gall, la séroprévalence est de 0,5% (variant de 0 à 1,9% chez la population à risque), la maladie symptomatique ne représentant qu'environ 10% des infections.¹¹

Sur le plan physiopathologique, les manifestations cliniques semblent liées à une augmentation de la perméabilité capillaire par atteinte de l'endothélium, la néphrite tubulo-interstitielle étant possiblement liée à des cytokines et au TNF.¹² Il semble par ailleurs y avoir une influence génétique, qu'elle soit protectrice (HLA B27)¹³ ou liée à une

susceptibilité accrue (HLA B8).¹⁴

Les infections laissent une immunité spécifique de type cellulaire. Par contre, on sait peu de choses sur le potentiel d'immunité croisée envers d'autres sérotypes.⁸

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement spécifique, un traitement précoce par de la ribavirine ayant démontré une diminution de la mortalité et la sévérité des symptômes dus à une infection à Hantavirus sérotype Hantaan dans une étude chinoise ;¹⁵ il n'y a pas non plus de vaccin à disposition actuellement. La mortalité est inférieure à 1% pour le sérotype Puumala,¹ alors qu'elle s'élève à environ 10% pour le sérotype Dobrava (et jusqu'à 35% pour la forme pulmonaire rencontrée principalement sur le continent américain). Les complications à long terme sont rares.

Le diagnostic se pose grâce à la sérologie (en général IgM et IgG). La PCR n'est pas utilisée de routine car elle est positive chez environ un tiers des patients,¹⁶ ce qui s'explique entre autres par le fait que le virus n'est présent qu'au début de l'évolution clinique. La culture du virus sur cellules est encore moins utilisée dans la mesure où elle nécessite souvent un passage préalable dans l'animal de laboratoire et un laboratoire de niveau de biosécurité III.

Un diagnostic de laboratoire permet de confirmer un soupçon clinique, d'exclure d'autres étiologies, d'adapter la prise en charge et de préciser le pronostic du patient.

Notre patient est sorti de Suisse pour la dernière fois en janvier 2007 en direction de l'Espagne. L'incubation maximale décrite étant de cinq semaines, on peut conclure que l'infection a été acquise en Suisse. Il s'agit donc à notre connaissance du premier cas documenté de néphropathie épidémique «endémique». Le patient n'a pas un métier à risque et il ne se souvient pas avoir été en contact avec des rongeurs. Il est possible que, travaillant dans l'entretien d'avions provenant du monde entier, il ait été contaminé à cette occasion par des excréments de rongeurs transportés à bord de ces avions.

Par ailleurs, il réside dans la région de Gland, proche de la frontière française et, en particulier, du département du Jura où en 2005 une incidence en augmentation de néphropathies épidémiques a été décrite (jusqu'à 5,2/100 000 personnes).¹⁷

L'augmentation des infections à Hantavirus en France, en Allemagne et en Belgique^{17,18} est attribuée à la prolifération du nombre de campagnols vecteurs de ce virus.

En ce qui concerne les cas de néphropathie à Hantavirus importés en Suisse, il n'y a à notre connaissance qu'un cas décrit.¹⁸ Néanmoins, avec l'augmentation des voyages internationaux, il faut s'attendre à un accroissement du nombre de cas d'infections à Hantavirus, y compris avec des sérotypes tels que Hantaan et Séoul.

A ce jour, il n'existe pas de données sur la prévalence de l'infection par Puumala virus dans les populations autochtones de *Myodes glareolus*. Par contre, en Allemagne, où la déclaration de l'infection à Hantavirus est obligatoire, il y a eu 1628 cas déclarés durant les 48 premières semaines de 2007 (en majorité du sérotype Puumala),¹⁹ alors qu'il n'y en avait eu que 72 sur le total de l'année 2006, en faisant actuellement l'infection la plus fréquemment transmise par les rongeurs.²⁰ A Cologne, le virus a été détecté chez 66% des campagnols attrapés dans le cadre d'une étude.²¹ Dans les Ardennes, la prévalence chez le campagnol est de 37,6%²² et dans le département français du Jura, il n'y a pas encore de données sur la prévalence, mais des campagnols infectés ont été retrouvés.²³ Il importe donc actuellement d'étudier la prévalence de l'infection à Puumala en Suisse, afin de pouvoir le cas échéant évaluer le risque de transmission à l'homme et proposer des mesures préventives. Par ailleurs, le diagnostic de néphropathie épidémique doit être envisagé chez un patient suisse avec un tableau tel que celui décrit chez notre patient.

* Article à paraître en allemand dans Swiss Medical Forum.

Auteur(s) : L. Fontana-Bonard D. Schultze B. Schumacher Rojanavisut D. H. Krüger G. Dollenmaier G. Zanetti P. Meylan

Contact de(s) l'auteur(s) : Drs Laure Fontana-Bonard, Giorgio Zanetti et Pascal Meylan Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne Drs Detlev Schultze et Günter Dollenmaier Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie Frobergstrasse 3, 9001 St-Gallen Dr Beatrice Schumacher Rojanavisut Médecine générale FMH Rue Mauverney 22B, 1196 Gland Dr Detlev H. Krüger Institut für Virologie, Helmut-Ruska-Haus Charité-Universitätsmedizin Tucholskystrasse 2, 10117 Berlin – Mitte Allemagne

Bibliographie : 1 Kanerva M, Mustonen J, Vaheri A. Pathogenesis of Puumala and other hantavirus infections. *Rev Med Virol* 1998;8:67-86. 2 Linderholm M, Elgh F. Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:135-51. 3 Schultze D, Lundkvist A, Blauenstein U, Heyman P. Tula virus infection associated with fever and exanthema after a wild rodent bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:304-6. 4 Dournon E, Moriniere B, Matheron S, et al. HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie and risk exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1984;1:676-7. 5 Plyusnin A, Kruger DH, Lundkvist A. Hantavirus infections in Europe. *Adv virus Res* 2001;57:105-36. 6 Schütt M, Gerke P, Meisel H, et al. Clinical characterization of Dobrava hantavirus infections in Germany. *Clin Nephrol* 2001;55:371-4. 7 Klempa B, Meisel H, Rätz S, et al. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *J Clin Microbiol* 2003;41:4894-7. 8 * Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:653-61. 9 Kontkanen M, Puustjärvi T, Lähdevirta J. Myopic shift and its mechanism in nephropathia epidemica or Puumala virus infection. *Br J Ophthalmol* 1994;78:903-6. 10 Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist A. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect* 2001;3: 1129-44. 11 Schultze D, Fierz W, Matter HC, et al. Cross-sectional survey on hantavirus seroprevalence in canton St-Gallen, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2007;137:21-6. 12 Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, et al. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1996;173:38-43. 13 Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scand J Immunol* 1998;47:277-9. 14 Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int* 1996; 49:217-21. 15 Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119-27. 16 Plyusnin A, Horling J, Kanerva M, et al. Puumala hantavirus genome in patients with nephropathia epidemica : Correlation of PCR positivity with HLA haplotype and link to viral sequences in local rodents. *J Clin Microbiol* 1997;35:1090-6. 17 Mailles A, Sin MA, Ducoffre G, et al. Larger than usual increase in cases of hantavirus infections in Belgium, France and Germany, June 2005. *Euro Surveill* 2005;10:E050721.4. 18 Bulletin OFSP 38, 19 septembre 2005. Recrudescence inhabituelle des infections à Hantavirus en Belgique, en France, au Luxembourg et en Allemagne. 19 Robert Koch Institut. Ergänzung zum Epidemiologischen Bulletin n° 50, p. 3. 20 Schultze D, Fierz W, Winiger U, Schmidli M. Interstitielle Nephritis durch ein Hantavirus nach Auslandsaufenthalt. *Schweiz Med Forum* 2004;4:482-4. 21 Essbauer SS, Schmidt-Chanasit J, Madeja EL, et al. Nephropathia outbreak in metropolitan area, Germany. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1271-3. 22 Augot D, Muller D, Demerson JM, et al. Dynamics of Puumala virus infection in bank voles in Ardennes departement (France). *Pathol Biol (Paris)* 2006;54:572-7. 23 Plyusnina A, Deter J, Charbonnel N, et al. Puumala and Tula hantavirus in France. *Virus Research* 2007; 129:58-63. * à lire ** à lire absolument

Mots-clef :

Numéro de revue : 163

Numéro d'article : 33344