

SURVEILLANCE DES INFECTIONS HUMAINES PAR HANTAVIRUS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2012-2016

// SURVEILLANCE OF HUMAN HANTAVIRUS INFECTIONS IN METROPOLITAN FRANCE, 2012-2016

Jean-Marc Reynes¹ (jean-marc.reynes@pasteur.fr), Damien Carli¹, Béatrice Renaudin¹, Alexandra Fizez¹, Jean-Baptiste Bour², Véronique Brodard³, Emmanuelle Cart-Tanneur⁴, Annie Dewilde⁵, Mohamed El Hamri⁶, Hervé Fleury⁷, Denise Hecquet⁸, Hélène Jeulin⁹, Sylvie Lechat¹⁰, Maud Lemarquand-Bardini¹¹, Quentin Lepiller¹², Jean-Dominique Poveda¹³, Olivia Raulin¹⁴, Eterne Twizeyimana¹⁵, Didier Van Cauteren¹⁶, Aurélie Velay¹⁷, Alexandra Septfonds¹⁶, Sylvain Baize¹

¹ Centre national de référence des Hantavirus, Unité de biologie des infections virales émergentes, Institut Pasteur, Lyon, France ; Centre international de recherche en infectiologie, Université de Lyon, Inserm, U1111, École normale supérieure de Lyon, Université Lyon 1, CNRS UMR5308, Lyon, France

² Département de virologie, Centre hospitalier universitaire Dijon-Bourgogne, Dijon, France

³ Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène-parasitologie-mycologie, Centre hospitalier universitaire de Reims, Reims, France

⁴ Département Immunologie, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon, France

⁵ Service de virologie, Centre hospitalier universitaire de Lille, Lille, France

⁶ Service de biologie médicale, Centre hospitalier, Laon, France

⁷ Service de virologie, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

⁸ Laboratoire de virologie, Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France

⁹ Laboratoire de virologie, Centre hospitalier régional universitaire de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-les-Nancy, France

¹⁰ Laboratoire de biologie médicale, Centre hospitalier, Charleville-Mézières, France

¹¹ Laboratoire de biologie médicale, Centre hospitalier Louis Pasteur, Dole, France

¹² Laboratoire de virologie, Centre hospitalier universitaire de Besançon, Besançon, France

¹³ Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-L'Aumône, France

¹⁴ Laboratoire de biologie clinique, Centre hospitalier intercommunal Compiègne-Noyon, Compiègne, France

¹⁵ Laboratoire de biologie médicale, Centre hospitalier de Saint-Quentin, Saint-Quentin, France

¹⁶ Santé publique France, Saint-Maurice, France

¹⁷ Laboratoire de virologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Soumis le 11.07.2017 // Date of submission: 07.11.2017

Résumé // Abstract

Les infections par les hantavirus chez l'homme font l'objet d'une surveillance en France, en particulier en métropole, depuis une trentaine d'années. Cette surveillance associait sur la période 2012-2016 un réseau d'une quinzaine de laboratoires de biologie médicale, le Centre national de référence (CNR) des Hantavirus et Santé publique France. Les données de surveillance ont été obtenues par l'analyse des fiches de renseignements accompagnant les échantillons des cas diagnostiqués par les laboratoires du réseau et confirmés par le CNR.

La situation observée était proche de celles rapportées pour les périodes précédentes : une centaine de cas, la plupart hospitalisés, était dénombrée en moyenne annuellement (incidence de 0,15 cas pour 100 000 habitants) avec de fortes variations annuelles. La population active était toujours la plus touchée (médiane d'âge de 40 ans) et les hommes étaient les plus concernés (75% des cas). Les cas étaient détectés toute l'année, avec des pics de détection à la fin du printemps ou à l'automne. La majorité des cas étaient dus au virus Puumala, mais le fait marquant sur la période était la détection de cas d'infection par les virus Seoul et Tula et la nature des expositions à ces virus. La distribution géographique des cas, concentrée sur le quart nord-est de la France, a connu une extension très limitée dans sa périphérie. Cependant, cette incidence et cette distribution géographique pourraient être sous-estimées du fait de l'utilisation de tests de diagnostic sérologique trop spécifiques et de la faible demande de diagnostic pour des patients non hospitalisés ou en dehors de la zone d'endémie connue.

Surveillance of human hantavirus infection has been carried out for about 30 years in mainland France. From 2012-2016, a network of 15 clinical laboratories, the National Reference Center (NRC) for Hantavirus and the French Public Health Agency (Santé publique France) were involved in the surveillance. Data were obtained from the analysis of the information sheet records of the hantavirus cases diagnosed by the laboratory network and confirmed by the NRC.

The global situation was similar as the ones observed in the previous periods: an average of about one hundred cases, mostly hospitalized, was reported annually (incidence of 0.15 case per 100,000 inhabitants) with high annual variations. Active people were more concerned (median age 40 years), and were mostly males (75% of the cases). Cases were detected all year round with peaks of detection at the end of spring and at fall. Most of the cases were due to Puumala virus, but interestingly Seoul and Tula viruses were also detected, underlying other high-risk behavior. The geographic distribution of the cases in the North-Eastern quarter of France had a limited peripheral extension. However, this incidence and this geographic distribution

are probably under-estimated because of the use of too specific serological diagnostic tests, and the low request of laboratory tests outside the hantavirus endemic area or for outpatients.

Mots-clés : Hantavirus, Surveillance, France
// **Keywords:** Hantavirus, Surveillance, France

Introduction

Les hantavirus, virus enveloppés à ARN simple brin de polarité négative (genre *Orthohantavirus*, famille des *Hantaviridae*) ont pour hôtes naturels des rongeurs, des musaraignes, des taupes et des chauves-souris. Certains des hantavirus associés aux rongeurs sont transmissibles à l'homme. La transmission du virus s'effectue essentiellement *via* l'inhalation d'excreta ou de sécrétions contaminés de rongeurs infectés. Ils provoquent alors deux types de syndromes : soit une fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) plus ou moins sévère, causée principalement par des hantavirus européens et asiatiques, soit un syndrome cardiopulmonaire sévère, causé essentiellement par des hantavirus américains. Le traitement de ces maladies est symptomatique. Des vaccins contre certains virus sont disponibles seulement dans quelques pays asiatiques. La prévention de l'infection consiste essentiellement à limiter les contacts avec les rongeurs, leurs sécrétions et excréments ou à contrôler les populations de rongeurs¹.

Quatre espèces d'hantavirus zoonotiques circulent sur le continent européen : le virus Puumala (PUUV), le virus Seoul (SEOV), le virus Dobrava-Belgrade (DOBV) et le virus Tula (TULV). Ces quatre virus sont responsables d'une FHSR. PUUV, virus responsable du plus grand nombre de cas avec une létalité très faible, circule en Europe du Nord et de l'Ouest. DOBV circule dans la région des Balkans et l'Europe centrale et il peut être à l'origine d'atteintes humaines graves (taux de létalité pouvant atteindre 10%). Les cas d'infection par SEOV ont une distribution géographique mondiale, en lien avec celle de son réservoir principal, le rat brun (*Rattus norvegicus*), mais ces cas sont très sporadiques. Les infections par TULV sont exceptionnelles et mal connues¹.

Les infections par hantavirus sont associées en France métropolitaine au quart nord-est du pays, où les premiers cas ont été historiquement détectés dans les années 1980. Les principales zones d'endémie sont le nord des Ardennes, l'Avesnois, le centre de l'Aisne, le sud de l'Oise et le massif du Jura. Ces infections sont généralement attribuées par usage à PUUV, dont le réservoir est le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*), une espèce forestière de rongeurs. On dénombre, sur la période 2003-2011, une centaine de cas en moyenne détectés annuellement avec des années épidémiques ($\geq 20\%$) ou inter-épidémiques ($\leq 20\%$), un pic saisonnier étant généralement observé à la fin du printemps mais également à l'automne, le tout en rapport avec la dynamique des populations des rongeurs sous l'influence importante des conditions environnementales. La population active (âge médian des cas de 40 ans), plutôt masculine (sexe-ratio H/F de 3,6), est la plus touchée, ce qui est

en lien avec la nature des expositions aux déjections de rongeurs forestiers infectés^{2,3}.

Dans le cadre du suivi de la situation des infections par les hantavirus chez l'homme en France métropolitaine, nous présentons ici les données de surveillance du Centre national de référence (CNR) des Hantavirus pour la période 2012-2016.

Système de surveillance

En France métropolitaine, la surveillance des infections par les hantavirus est réalisée par le CNR des Hantavirus en lien avec Santé publique France et les laboratoires qui effectuent le diagnostic de première intention d'une infection par hantavirus. Ces laboratoires de biologie médicale spécialisée ou hospitaliers (au nombre de 15 fin 2016), utilisent des tests commerciaux sérologiques permettant la détection des anticorps de type IgM ou/et IgG dirigés contre un ou plusieurs hantavirus, anticorps apparaissant très rapidement après le début de la maladie (tableau 1). Certaines des troussees utilisées ne permettent pas la détection de tous les hantavirus zoonotiques circulant en Europe. Ces laboratoires se trouvent pour la plupart dans le quart nord-est de la France, zone d'endémie de l'infection humaine par PUUV, mais les laboratoires reçoivent des prélèvements de tout l'hexagone et au-delà. Les coûts de ces actes ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie.

Ces laboratoires adressent au CNR, à des fins de confirmation et de surveillance, des prélèvements de sérum ou plasma présentant un résultat positif, mais également ceux avec un résultat limite ou négatif peu compatible avec la présentation clinique. Le CNR contribue également à ce diagnostic de première intention en recevant des prélèvements directement de centres hospitaliers.

Le CNR effectue sur tous ces prélèvements une recherche d'IgM et d'IgG anti-hantavirus par test Elisa et d'immunoglobulines anti-hantavirus par immunofluorescence (IF) avec des antigènes natifs de PUUV, DOBV, SEOV et/ou Sin Nombre (SNV), le choix des antigènes testés dépendant du lieu d'exposition des patients (en cas de défaut de renseignement, seuls les antigènes PUUV et SEOV sont testés). Ces antigènes, du fait des réactions sérologiques croisées, permettent de détecter une infection par un des hantavirus zoonotiques. Le CNR recherche également l'ARN de PUUV ou d'hantavirus (par RT-PCR temps réel et RT-PCR Nichée respectivement), en complément de diagnostic et dans le cadre de la surveillance. Les prélèvements privilégiés pour cette recherche d'ARN sont ceux effectués dans les 10 premiers jours de la maladie, soit contenant des IgM dirigées contre les hantavirus, soit présentant

Laboratoires effectuant en première intention un diagnostic sérologique des hantavirus et participant à la surveillance, France métropolitaine, 2012-2016

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

un intérêt diagnostique (discordance entre les résultats de sérologie du CNR et ceux des laboratoires de première intention), clinique (forme grave) et/ou épidémiologique (lieu d'exposition). La plupart de ces prélèvements sont reçus après conservation pendant plusieurs jours à des températures non conformes pour des tests moléculaires (demande initiale pour diagnostic sérologique). Une feuille de renseignements cliniques, biologiques et épidémiologiques accompagne le prélèvement, permettant le choix de ces antigènes et l'interprétation des résultats, ainsi qu'à des fins de surveillance. Le type d'habitat (rural, maison isolée), la profession et les activités récentes donnant lieu à une exposition ainsi que la commune d'exposition rapportées par le patient y sont en particulier précisées⁴.

Un patient sera classé comme cas confirmé d'infection récente par un hantavirus (CCIRH) si, dans un prélèvement isolé, les IgM et les IgG anti-hantavirus sont présentes, et/ou si l'ARN d'un hantavirus est détecté ou si, dans un deuxième prélèvement, l'apparition des IgG et/ou IgM anti-hantavirus est constatée.

Résultats

Demandes de diagnostic

Moins de 2 000 patients ont été prélevés annuellement sur la période 2012-2016, les demandes de diagnostic étant plus faibles lors des années inter-épidémiques 2013 et 2016, identifiées par un faible nombre de CCIRH (tableau 2). Il existe surtout une forte disparité dans l'origine géographique des demandes, celles-ci provenant pour plus de 80% du quart nord-est de la France, zone d'endémie définie par la présence de CCIRH sur la période 2003-2016.

Le volume d'activité du CNR a suivi cette dynamique, avec un nombre plus faible d'échantillons reçus pendant les périodes inter-épidémiques mais aussi un pourcentage de confirmation plus élevé en période épidémique. Les feuilles de renseignements ont été reçues spontanément pour plus de la moitié des cas et après relance téléphonique pour le reste. La plupart des patients concernés étaient des patients hospitalisés (tableau 3).

Cas confirmés d'infection récente

Un total de 470 CCIRH a été détecté pour la période 2012-2016 (tableau 2). Ce nombre exclut du reste de l'analyse 7 patients prélevés en 2011, 4 résidant et exposés à l'étranger, ainsi que 4 résidant en France et exposés à l'étranger (Finlande, Belgique et Luxembourg). Les trois quarts des 470 patients (n=355) étaient des hommes. Leur âge médian était de 39,5 ans et celui des femmes de 42 ans. Onze mineurs (2,3%) étaient concernés. La moyenne d'une centaine de cas détectés annuellement sur la période de référence 2003-2011 a été largement dépassée en 2012 (+64%) et 2015 (+32%). Le nombre de détections a été bien en deçà de cette moyenne en 2013 (-86%) et 2016 (-44%). Le pic saisonnier classique de fin du printemps a été observé pour les années épidémiques. Il était décalé à l'été pour les autres années. Le pic d'automne a été observé de manière plus ou moins intense chaque année (figure 1).

Les techniques de diagnostic moléculaire ont permis d'identifier l'espèce d'hantavirus en cause chez 234 des 470 patients. Comme attendu, PUUV a été détecté dans la grande majorité des cas (n=228) mais, de manière plus surprenante, TULV a été détecté chez 1 patient et SEOV chez 5. Un cas d'infection récente

Tableau 2

Caractéristiques des patients prélevés en France métropolitaine pour un diagnostic d'hantavirose, 2012-2016

Année	Nombre de patients prélevés	Proportion de patients prélevés en zone d'endémie	CCIRH [†] n=470
2012	1 872	84% (1 209/1 411)*	8,7% (164/1 872)
2013	1 111	82% (969/1 111)	1,2% (14/1 111)
2014	1 604	87% (1 395/1 604)	6,5% (104/1 604)
2015	1 734	91% (1 570/1 734)	7,6% (132/1 734)
2016	1 556	90% (1 377/1 531)*	3,6% (56/1 556)

* Le département d'origine n'est pas connu pour 461 cas en 2012 et 25 cas en 2016.

† CCIRH : Cas confirmé d'infection récente par un hantavirus.

Tableau 3

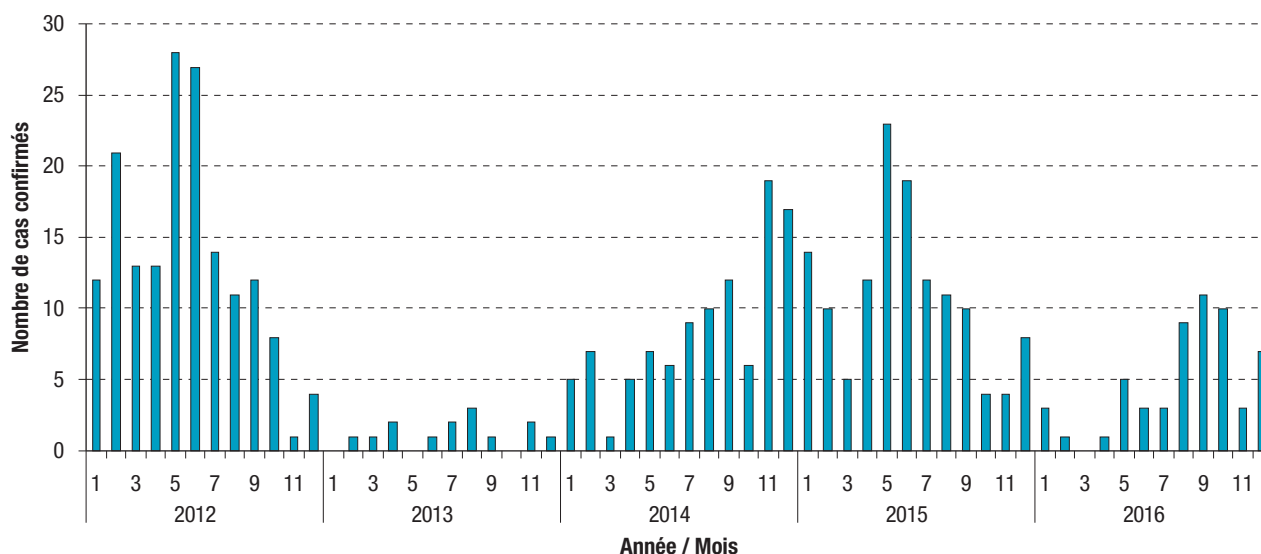
Caractéristiques des échantillons reçus par le CNR des Hantavirus. France métropolitaine, 2012-2016

Caractéristiques	Année				
	2012	2013	2014	2015	2016
Diagnostic de 1 ^{ère} intention	217	126	106	107	104
Diagnostic de 2 ^e intention (confirmation)	333	144	251	279	189
Total reçu	550	270	357	386	293
Hospitalisation	ND*	254/270 (94%)	335/357 (94%)	359/386 (93%)	277/293 (95%)
Feuille de renseignements [†]	416/430 (97%)	204/227 (90%)	286/295 (97%)	309/313 (99%)	227/248 (92%)

* ND : non disponible.

† Nombre de feuilles de renseignements reçues / nombre de patients prélevés.

Figure 1

Distribution mensuelle des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus en France métropolitaine, janvier 2012-décembre 2016 (sur la base de la date de prélèvement du patient)

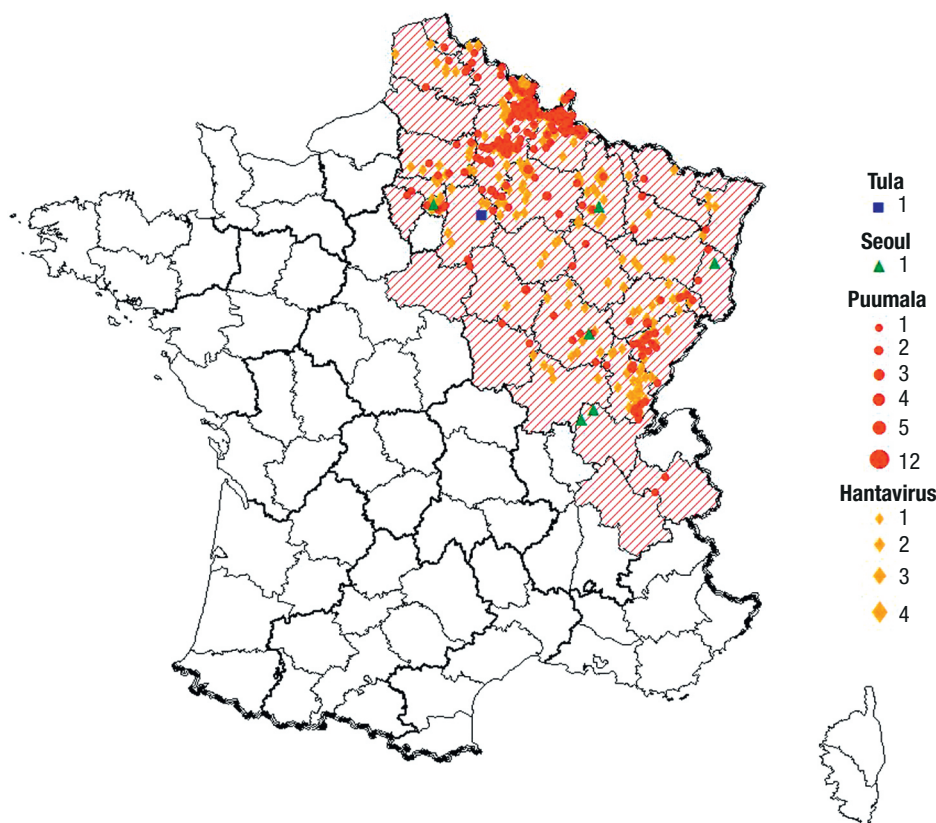
a également été attribué sérologiquement à SEOV, avec confirmation d'une exposition à des rats bruns infectés par SEOV.

La distribution géographique des 470 cas selon les départements est présentée figure 2. Les données se fondent 1/ sur la commune d'exposition (n=318) puis, si elle n'est pas indiquée, 2/ sur la commune de résidence du patient (n=147) et, si les deux sont inconnues, 3/ sur la commune du lieu de prélèvement (n=5). Au cours de la période, on observe une extension de la

zone d'endémie de PUUV, certes limitée, avec la détection d'un cas confirmé d'infection par PUUV dans le Loiret et d'un autre en Isère. Les cas d'infection par SEOV et TULV ont été détectés également dans cette zone d'endémie. Les traditionnels départements d'endémie les plus touchés sont retrouvés (Ardennes et Avesnois, Aisne, Nord, Franche-Comté et Oise) (figure 2, tableau 4). Les patients sont globalement des personnes résidant en zone d'endémie. La commune d'exposition et celle de résidence sont disponibles à la fois pour 301 des 470 cas : 280 (93,0%)

Figure 2

Distribution spatiale des 470 cas confirmés d'infection récente par un hantavirus en France métropolitaine de 2012 à 2016



Note : distribution établie sur la base de la commune d'exposition ou de la commune de résidence si une commune d'exposition n'est pas indiquée ; en hachuré, figurent les départements où des cas ont été détectés sur la période 2003-2016 (zone d'endémie) . « Hantavirus » correspond aux cas confirmés par sérologie seulement et pour lesquels l'espèce virale n'a pu être identifiée.

résidaient dans le département où ils ont été exposés, 19 (6,3%) dans un département différent de celui de l'exposition (mais les deux sont en zone d'endémie) et 2 (0,7%), exposés dans la zone d'endémie, résidaient en dehors de cette zone. Des cas groupés (au plus 3) dans l'espace (même commune) et le temps (même mois) ont été observés dans les départements de l'Aisne, des Ardennes et du Bas-Rhin.

Discussion – conclusion

Plusieurs éléments de l'endémie à hantavirus sont restés inchangés au cours de ces cinq dernières années. La population active est toujours la plus touchée, et en particulier les hommes. Les périodes épidémiques restent séparées par une année inter-épidémique, en lien avec la dynamique des populations de rongeurs. Les pics de détection des cas se situent toujours globalement à la fin du printemps et à la fin de l'automne. Une centaine de cas sont dénombrés en moyenne annuellement (incidence de 0,34% pour la zone d'endémie). Néanmoins, cette incidence est sans doute sous-estimée. Il s'agit, pour la très grande majorité des cas, de patients hospitalisés. Étant donné leur coût, non pris en charge par l'Assurance maladie, les examens biologiques sont très peu demandés pour des patients non hospitalisés et la maladie reste sous-diagnostiquée, au moins dans

sa forme bénigne pour laquelle nous n'avons aucune idée de son incidence.

La distribution géographique des cas est légèrement modifiée, avec une extension dans la périphérie de la zone d'endémie et qui reste très limitée⁵. L'absence de détection de cas en dehors du nord-est de la France reste une énigme. Néanmoins, il existe un biais dans l'origine géographique des demandes d'examens : en effet, plus de 80% des demandes proviennent de la zone d'endémie. La maladie resterait alors méconnue ou son diagnostic de laboratoire ne serait pas évoqué en dehors de cette zone, car elle est réputée pour ne pas y sévir. Un parallèle peut être fait avec la leptospirose, maladie proche cliniquement et qui partage un même réservoir (le rat brun *Rattus norvegicus*) avec l'infection par SEOV. Les demandes d'examens pour la leptospirose sont beaucoup plus nombreuses et mieux réparties sur l'ensemble de la France métropolitaine. Il en est de même pour les cas de leptospirose détectés. Ainsi, à titre d'exemple, deux laboratoires de biologie médicale spécialisée traitant les deux tiers des demandes ont examiné les prélèvements de 7 490 patients en 2015 et 8 097 en 2016, dont 38,4% et 35,6% dans la zone d'endémie de PUUV (représentant environ un tiers du territoire et de la population) ; un total de 509 et 644 cas de leptospirose ont été détectés en 2015 et 2016 par ces deux laboratoires, dont 38,5% et 34,5% dans la zone d'endémie de PUUV (données Santé publique France).

Tableau 4

Distribution spatio-temporelle des 470 cas confirmés d'infection récente par un hantavirus, France métropolitaine, 2012-2016

Région	Département	Population municipale	Année									
			2012		2013		2014		2015		2016	
			Total	Incidence [†]	Total	Incidence [†]	Total	Incidence [†]	Total	Incidence [†]	Total	Incidence [†]
Hauts-de-France	02	540 888	16	3,0	6	1,1	33	6,1	15	2,8	20	3,7
	59	2 587 128	7	0,3	1	0,1	18	0,7	14	0,5	13	0,5
	60	810 300	11	1,4	0	0	6	0,7	1	0,1	2	0,3
	62	1 463 628	1	0,1	1	0,1	5	0,3	2	0,1	1	0,1
	80	571 675	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grand-Est	08	282 778	11	3,9	1	0,4	18	6,4	34	12,0	7	2,5
	10	305 606	6	2,0	0	0	0	0	0	0	0	0
	51	568 750	11	1,9	0	0	5	0,9	11	1,9	1	0,2
	52	182 136	4	2,2	1	0,6	0	0	0	0	0	0
	54	733 266	6	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0
	55	192 800	14	7,3	0	0	2 (1*)	1,1	4	2,1	2	1,0
	57	1 046 468	3	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0
	67	1 104 667	3	0,3	0	0	0	0	2	0,2	0	0
	68	755 202	1	0,1	0	0	0	0	1	0,1	1*	0,1
88	377 282	6	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0	
Île-de-France	75	2 240 621	1	0,1	0	0	0	0	2 (1*)	0,1	2	0,1
	77	1 353 946	5	0,4	0	0	3	0,2	3 (1*)	0,2	0	0
	78	1 412 356	2	0,1	0	0	0	0	1	0,1	0	0
	92	1 586 434	0	0	0	0	0	0	1	0,1	0	0
	93	1 538 726	1	0,1	0	0	0	0	1	0,1	2	0,1
	94	1 341 831	0	0	0	0	2	0,2	1	0,1	0	0
	95	1 194 681	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Centre Val de Loire	45	662 297	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0
Bourgogne-Franche Comté	21	525 931	8	1,5	0	0	2 (1*)	0,4	4	0,8	1	0,2
	25	531 062	6	1,1	1	0,2	2	0,4	13	2,5	1	0,2
	39	260 932	27	10,4	0	0	4	1,5	7	2,7	3	1,2
	58	216 786	2	0,9	0	0	0	0	0	0	0	0
	70	239 750	4	1,7	2	0,8	0	0	10	4,8	0	0
	71	555 039	2	0,4	1	0,2	0	0	2	0,4	0	0
	89	341 902	1	0,3	0	0	1	0,3	1	0,3	0	0
	90	143 940	4	2,8	0	0	0	0	1	0,7	0	0
Auvergne Rhône-Alpes	01	612 191	1*	0,2	0	0	1*	0,2	0	0	0	0
	38	1 224 993	0	0	0	0	1	0,1	0	0	0	0
	73	421 105	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0
Total		27 927 097	164	0,6	14	0,1	104	0,4	132	0,5	56	0,20

[†] Incidence pour 100 000 habitants ; * Cas d'infection récente par le virus Seoul ; † Cas d'infection par le virus Tula.

Note : les départements indiqués sont ceux où des cas ont été détectés sur la période 2003-2016 (zone d'endémie), sur la base du département d'exposition ou de résidence si le lieu d'exposition n'est pas précisé et sur la base de la date de prélèvement du patient.

La sous-demande de diagnostic d'hantaviruses pourrait expliquer la distribution géographique de cas observée et contribuer aussi à la sous-estimation de l'incidence de la maladie. Le diagnostic de laboratoire d'une hantavirose devrait être plus souvent évoqué quand une leptospirose non ictérique est suspectée.

D'autre part, il faut garder à l'esprit que même si le réservoir de PUUV, le campagnol roussâtre, est présent partout sur le territoire métropolitain excepté le littoral méditerranéen, on ne sait toujours pas s'il existe des populations de rongeurs infectées éloignées de la zone d'endémie. L'absence de détection

de cas humains d'infection par ce virus en dehors de cette zone (quand ils sont recherchés) pourrait s'expliquer par l'absence d'infection des rongeurs. Il a cependant été montré récemment que des rongeurs infectés par PUUV pouvaient être trouvés en périphérie de la zone d'endémie⁶. Aucun cas humain n'a été détecté dans cette région (Est du Loiret), mais il faut souligner qu'aucune demande n'a concerné cette région pendant la période 2012-2016.

D'autres raisons pourraient expliquer l'absence de cas humains en présence de rongeurs infectés : exposition humaine limitée, excrétion virale des rongeurs faible, conditions environnementales défavorables aux pullulations de rongeurs et à la survie du virus dans le milieu extérieur, etc. Autant d'axes de recherches à développer.

Un fait marquant de la période reste l'identification des hantavirus responsables de ces infections. La grande majorité des cas sont dus, comme attendu, à PUUV. Néanmoins, il faut souligner la mise en évidence de cas humains d'infection par SEOV et TULV. Il s'agit des premiers cas d'infection par SEOV confirmés virologiquement en Europe (même si d'autres cas avaient été confirmés sérologiquement auparavant en Europe et en France en particulier). Quatre de ces cinq cas ainsi qu'un autre cas confirmé seulement par sérologie ont été détaillés par ailleurs⁷⁻⁹. L'étude de ces cas a permis de souligner le rôle des rats bruns (*Rattus norvegicus*) domestiques dans la transmission de SEOV, la méconnaissance des propriétaires sur les risques zoonotiques associés à la manipulation de ces rats et l'absence de suivi sanitaire des rats commercialisés, hors animaux de laboratoire⁹. Le cas d'infection par TULV est le premier rapporté chez un patient immunocompétent, ce qui met fortement en question sa non pathogénicité pour l'homme. L'exploration de ce cas a montré également que le risque d'infection par un hantavirus ne se limitait pas à la fréquentation du milieu forestier ou péri-forestier, le campagnol des champs (*Microtus arvalis*) étant le principal hôte de ce virus¹⁰. L'incidence des infections par ces deux virus est très faible et les cas restent détectés dans la zone d'endémie. Néanmoins, la maladie due à ces virus est sans doute sous-diagnostiquée en dehors de la zone d'endémie en raison de la faible demande d'examen ainsi que les capacités techniques des laboratoires à identifier ces hantavirus. En effet, dans la zone d'endémie, le test rapide permettant la détection des IgM dirigées contre PUUV utilisé par certains laboratoires ne permet pas de détecter des infections par SEOV⁹. Dans le cas de forte suspicion d'infection par ce dernier (contexte d'exposition semblable à celui de la leptospirose), il faut privilégier l'usage de tests permettant de le détecter.

Un autre hantavirus a été décrit en France métropolitaine. Il s'agit du virus Nova, associé à la taupe européenne (*Talpa europaea*). Ce virus, décrit dans d'autres pays européens, n'a pas encore été retrouvé chez l'homme¹¹. Nous ne l'avons pas détecté avec notre technique de détection moléculaire pan-hantavirus dans les échantillons testés de patients présentant pour la plupart une fièvre

à syndrome rénal. Un autre type de syndrome pourrait être provoqué par ce virus, qui pourrait expliquer ce résultat négatif. Un des réservoirs de DOBV, le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) est présent en France. Cependant, aucune infection par ce virus n'a encore été retrouvée chez ce mulot sur le territoire et aucun cas humain autochtone n'a été détecté. De nouveaux hantavirus ont été décrits en Europe chez des espèces de rongeurs, musaraignes ou chauves-souris présentes en France : le virus Tatenale chez le campagnol agreste (*Microtus agrestis*) au Royaume-Uni, les virus Seewis, Asikkala et Boginia chez la musaraigne carrellet (*Sorex araneus*), la musaraigne pigmée (*Sorex minutus*) et la musaraigne aquatique (*Neomys fodiens*), le virus Brno chez la noctule commune (*Nyctalus noctula*)¹²⁻¹⁶. Ces virus n'ont pas encore été détectés chez l'homme mais c'est un point de vigilance à souligner, en particulier en cas d'exposition patente à ces animaux. Enfin, les territoires français d'outre-mer sont au moins concernés par deux hantavirus : le virus Thailand à Mayotte, associé au rat noir ubiquiste *Rattus rattus*, dont la preuve de la pathogénicité n'est pas faite, et le virus Maripa en Guyane, associé à des espèces de rongeurs endémiques sud-américains et responsable chez l'homme d'un syndrome cardiopulmonaire sévère¹⁷⁻¹⁸.

L'infection par un hantavirus chez l'homme en France métropolitaine peut provoquer des signes cliniques suffisamment graves pour conduire à l'hospitalisation du patient. Il est donc essentiel que le diagnostic d'hantaviose soit évoqué en cas d'activités à risque, même en dehors de la zone d'endémie, et que des mesures de prévention soient relayées, s'agissant essentiellement d'éviter les expositions aux rongeurs et à leurs déjections. ■

Remerciements

À Pierre Rollin (*Viral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, États-Unis*) pour la fourniture de certains réactifs utilisés par le CNR des Hantavirus. Le CNR des Hantavirus reçoit un support financier de Santé publique France.

Références

- [1] Reynes JM. Rappel sur les hantavirus. Paris: Centre national de référence des Hantavirus, Institut Pasteur. [Internet]. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus/la-maladie-recommandations>
- [2] Penalba C, Galempoix JM, Lanoux P. Épidémiologie des infections à hantavirus en France. *Med Mal Infect.* 2001;31(suppl2):272-84.
- [3] Reynes JM. Taxonomie des hantavirus et situation des hantavirus en France. *Bull Acad Vet France.* 2013;166(2) :155-62.
- [4] Reynes JM. Envoyer un échantillon/une souche au CNR des Hantavirus. Paris: Centre national de référence des Hantavirus, Institut Pasteur. [Internet]. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus/envoyer-un-echantillon>
- [5] Reynes JM, Dutrop CM, Carli D, Levast M, Fontaine N, Denoyel GA, et al. Infection par l'hantavirus Puumala en Isère: une extension géographique de cette zoonose en France. *Med Mal Infect.* 2015;45(5):177-80.
- [6] Castel G, Couteaudier M, Sauvage F, Pons JB, Murri S, Plyusnina A, et al. Complete genome and phylogeny of

Puumala hantavirus isolates circulating in France. *Viruses*. 2015;7(10):5476-88.

[7] Macé G, Feyeux C, Mollard N, Chantegret C, Audia S, Rebibou J, *et al.* Severe Seoul hantavirus infection in a pregnant woman, France, October 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(17):20464.

[8] Bour A, Reynes JM, Plaisancie X, Dufour JF. Fièvre hémorragique à syndrome rénal associée à l'hantavirus Seoul en France : une observation. *Rev Med Interne*. 2016;37(7):493-6.

[9] Reynes JM, Carli D, Bour JB, Boudjeltia S, Dewilde A, Gerbier G, *et al.* Seoul virus infection in humans, France, 2014-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(6):973-7.

[10] Reynes JM, Carli D, Boukezia N, Debruynne M, Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(50).

[11] Gu SH, Dormion J, Hugot JP, Yanagihara R. High prevalence of Nova hantavirus infection in the European mole (*Talpa europaea*) in France. *Epidemiol Infect*. 2014;142(6):1167-71.

[12] Pounder KC, Begon M, Sironen T, Henttonen H, Watts PC, Voutilainen L, *et al.* Novel hantavirus in wildlife, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):673-5.

[13] Gu SH, Markowski J, Kang HJ, Hejduk J, Sikorska B, Liberski PP, *et al.* Boginia virus, a newfound hantavirus harbored by the Eurasian water shrew (*Neomys fodiens*) in Poland. *Virology*. 2013;10:160.

[14] Gu SH, Hejduk J, Markowski J, Kang HJ, Markowski M, Połatyńska M, *et al.* Co-circulation of soricid- and talpid-borne hantaviruses in Poland. *Infect Genet Evol*. 2014;28:296-303.

[15] Radosa L, Schlegel M, Gebauer P, Ansorge H, Heroldová M, Jánová E, *et al.* Detection of shrew-borne hantavirus in Eurasian pygmy shrew (*Sorex minutus*) in Central Europe. *Infect Genet Evol*. 2013;19:403-10.

[16] Straková P, Dufkova L, Širmarová J, Salát J, Bartonička T, Klempa B, *et al.* Novel hantavirus identified in European bat species *Nyctalus noctula*. *Infect Genet Evol*. 2017;48:127-30.

[17] Filippone C, Castel G, Murri S, Beaulieux F, Ermonval M, Jallet C, *et al.* Discovery of hantavirus circulating among *Rattus rattus* in French Mayotte island, Indian Ocean. *J Gen Virol*. 2016;97(5):1060-5.

[18] de Thoisy B, Matheus S, Catzefflis F, Clément L, Barrioz S, Guidez A, *et al.* Maripa hantavirus in French Guiana: Phylogenetic position and predicted spatial distribution of rodent hosts. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(6):988-92.

Citer cet article

Reynes JM, Carli D, Renaudin B, Fizet A, Bour JB, Brodard V, *et al.* Surveillance des infections humaines par hantavirus en France métropolitaine, 2012-2016. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(23):492-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/23/2017_23_1.html