

L' HANTAVIRUS PUUMALA DANS LES ÉCOSYSTEMES FORESTIERS D'EUROPE DE L'OUEST

PUUMALA HANTAVIRUS IN THE FOREST ECOSYSTEMS OF WESTERN EUROPE

Par Philippe MARIANNEAU¹ et Elodie MONCHATRE-LEROY²

(Communication présentée le 22 Octobre 2015)

Manuscrit accepté le 24 Octobre 2015)

RÉSUMÉ

Les virus du genre Hantavirus sont les seuls représentants de la famille des Bunyaviridae qui ne sont pas transmis à l'Homme par des vecteurs arthropodes mais par de petits rongeurs. Certains insectivores et chiroptères sont porteurs d'hantavirus mais aucun cas de transmission à l'Homme n'est connu à ce jour. En Europe, l'hantavirus Puumala qui a comme réservoir le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*), est responsable d'une zoonose d'importance croissante, la Néphropathie Epidémique, une forme atténuée de Fièvre Hémorragique à Syndrome Rénal. La contamination humaine s'effectue généralement par inhalation d'aérosols contenant des excréta ou des sécrétions de rongeurs infectés. Malgré une zone de distribution continue des populations de campagnols roussâtres, la répartition de l'incidence de la Néphropathie Epidémique présente une forte variabilité aux échelles continentale et régionale. Les zones endémiques recouvrent une large partie de l'Europe du Nord (Scandinavie, Finlande, Pays Baltes) et de manière parcellaire la Belgique, le nord-est de la France et l'ouest de l'Allemagne. Une meilleure compréhension de la distribution actuelle de la Néphropathie Epidémique et de son risque d'extension est essentielle et doit s'appuyer sur une approche multidisciplinaire prenant en compte les différents acteurs impliqués dans le cycle de transmission (Homme, campagnol roussâtre et virus).

Mots-Clés : Virus Puumala, hantavirus, campagnol roussâtre.

ABSTRACT

Viruses belonging to the genus Hantavirus are the only representative of the family Bunyaviridae that are not transmitted to Human by arthropod vectors but by small rodents. Some insectivores and bats are infected by hantaviruses but transmission to human has never been reported. In Europe, the hantavirus Puumala, transmitted by the bank vole (*Myodes glareolus*), is responsible for an increasingly important zoonosis Nephropathia Epidemica (NE), an attenuated form of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Humans become infected by inhalation of aerosols containing contaminated rodent excreta. Despite the continuous spatial distribution of *M. glareolus* throughout Europe, Nephropathia Epidemica incidence is highly variable at continental as well as regional scales. Endemic areas cover a large part of Northern Europe (Scandinavia, Finland, Baltic States) and are more fragmented in Belgium, North-Eastern France and Western Germany. A better understanding of the current distribution of Nephropathia Epidemica and its potential risk of extension is essential and must be based on a multidisciplinary approach taking into account the different actors involved in the transmission cycle (Human, bank voles and virus)

Key-Words: Puumala virus, Hantavirus, Bank voles.

(1) Unité de virologie, Anses-Laboratoire de Lyon.philippe.marianneau@anses.fr

(2) Anses-Laboratoire de la rage et de la faune sauvage de Nancy.

INTRODUCTION

Les virus du genre *Hantavirus* circulent dans le monde entier. Ce sont les seuls de la famille des *Bunyaviridae* qui ne sont pas transmis par des vecteurs arthropodes mais par de petits rongeurs. Certains insectivores et chiroptères sont porteurs d'hantavirus mais aucun cas de transmission à l'Homme n'est connu à ce jour. Ce sont des petits virus sphériques enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, dont le génome comprend trois segments d'ARN codant la nucléoprotéine (segment S), les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc (segment M) et la polymérase (segment L). Seuls certains hantavirus transmis par des rongeurs sont pathogènes pour l'homme (Olsson *et al.* 2010). Ces virus zoonotiques causent chez l'homme deux types de syndromes : soit une fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) causée principalement par des hantavirus européens et asiatiques, soit un syndrome cardio-pulmonaire (SCP) causé essentiellement par des hantavirus américains. Depuis une vingtaine d'années, les hantaviruses sont considérées comme des maladies émergentes et constituent un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale du fait (i) de la récente détection de nouvelles espèces d'hantavirus sur les continents africain (virus Sangassou, Klempa *et al.* 2010), américain (virus Maripa, Matheus *et al.* 2010), asiatique (virus Thailand, Pattamadilok *et al.* 2006) ou même européen (virus Tatenale, Pounder *et al.* 2013) – 23 espèces étaient inscrites au comité international de taxonomie des virus en 2012 mais une trentaine de taxons restaient à classer ; (ii) de l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des épidémies d'hantaviruses, notamment en Europe (Heyman *et al.* 2011) et (iii) de l'expansion de certaines aires géographiques de distribution, avec l'exemple du virus Seoul pour lequel des cas humains ont récemment été détectés au Royaume-Uni et en France (Jameson *et al.* 2013, Dupinay *et al.* 2014).

L'importance des hantaviruses et leur risque d'émergence restent néanmoins très sous-estimés du fait du manque de surveillance dans de nombreux pays où la maladie n'est pas à déclaration obligatoire (Vaheri *et al.* 2013), du non recensement d'une large majorité des cas d'expression clinique bénigne (Vapalahti *et al.* 2003) et de la mauvaise connaissance des réservoirs sauvages et de la pathogénicité des hantavirus chez l'Homme.

L'hantavirus majeur en Europe de l'Ouest est le virus Puumala (PUUV), qui est porté par les campagnols

roussâtres (*Myodes glareolus*) (Heyman *et al.* 2011). Les animaux infectés ne présentent pas de symptômes particuliers et excrètent le virus dans leurs urines, leurs fèces et leurs salives. L'homme se contamine essentiellement par inhalation des déjections mises en suspension et plus rarement par contact direct avec le rongeur. L'infection chez l'homme provoque une forme bénigne de FHSR appelée Néphropathie Epidémique (NE) dont le taux de létalité est de l'ordre de 0,1%.

Les zones endémiques recouvrent une large partie de l'Europe du Nord (Scandinavie, Finlande, Pays Baltes) et de manière parcellaire la Belgique, le nord de la France et l'ouest de l'Allemagne (**figure 1**). L'incidence de la NE chez les humains varie fortement d'un pays à l'autre et présente des variations temporelles et géographiques avec des cycles de trois à quatre ans en Europe du Nord et un motif plus irrégulier en Europe centrale et de l'Ouest (Heyman *et al.* 2011 ; 2012).

Les épisodes épidémiques de NE surviennent généralement après une forte augmentation des populations de campagnols roussâtres, la contamination humaine s'effectuant par inhalation d'aérosols d'excréments ou de sécrétions de rongeurs contaminés.

Une bonne compréhension de la distribution actuelle de la NE et des mécanismes qui régissent cette distribution est essentielle en terme de santé publique et d'évaluation des risques d'émergence ou d'extension possibles de la NE. Elle s'appuie sur une approche globale, pluridisciplinaire prenant en compte les différents acteurs impliqués dans le cycle de transmission (campagnol roussâtre, homme et virus) qui s'apparente à ce que l'on nomme trivialement depuis quelques années, le concept *One Health* (**figure 2**).

Cette revue présente les différents paramètres qui ont été montrés importants dans le cycle de la NE, puis fait un point sur les données récentes de la situation en France.

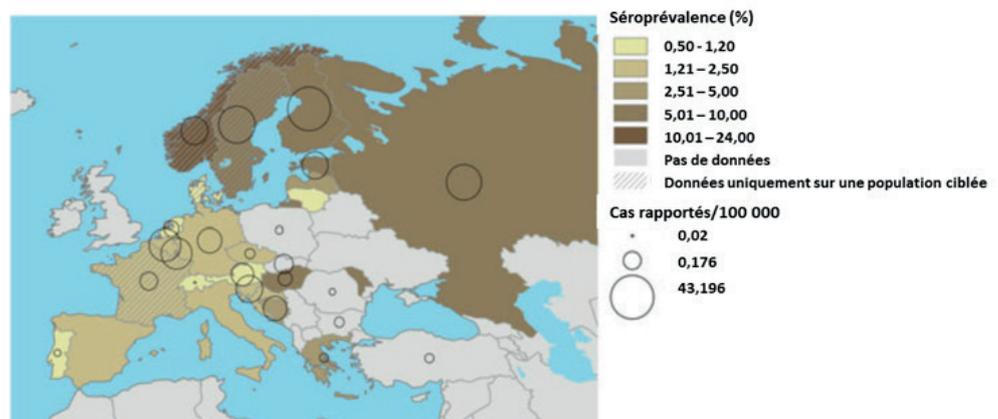


Figure 1 : Séroprévalence et incidence de la Fièvre Hémorragique à Syndrome Rénal en Europe (D'après Vaheri *et al.* 2012). Les couleurs représentent la séroprévalence observée chez l'Homme. Les zones hachurées indiquent que cette séroprévalence n'est calculée que sur une partie de la population. Les cercles représentent le nombre de cas diagnostiqués.

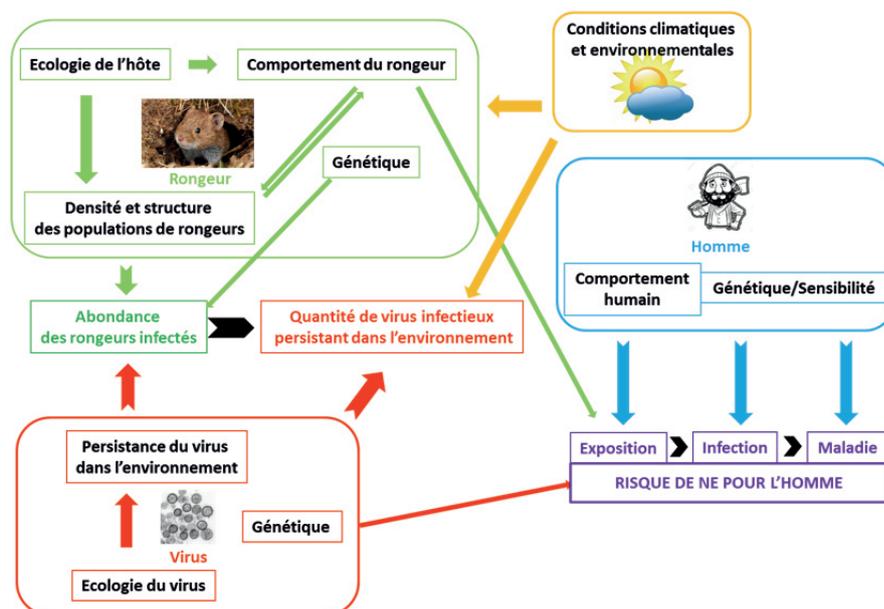


Figure 2 : Illustration de la complexité et du caractère multi-factoriel des mécanismes conduisant à la NE (adapté de Reusken & Heyman, 2013). Les paramètres impliquent le rongeur (rectangle vert), le virus (rectangle rouge) et l'homme (rectangle bleu). Les conditions climatiques (rectangle jaune) peuvent avoir une influence sur l'ensemble des acteurs.

ACTEURS IMPLIQUÉS DANS LA CIRCULATION DU VIRUS PUUMALA (PUUV)

Le rongeur

Le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) est présent des îles britanniques jusqu'au lac Baïkal. En Europe, il atteint le cercle arctique mais se raréfie en zone méditerranéenne, il est ainsi absent de l'Espagne (à l'exception du Nord), du Portugal, de la Corse, du littoral méditerranéen français et de la Sicile. Il vit préférentiellement dans les forêts à sous-bois moyennement dense.

Les populations de campagnols roussâtres peuvent fluctuer énormément tant de manière saisonnière qu'annuelle en fonction des conditions climatiques et environnementales (Sauvage, 2013). La circulation du virus dans les populations de rongeurs dépend non seulement de la densité des populations mais également de facteurs individuels qui peuvent moduler la sensibilité des campagnols à l'infection et les charges virales excrétées dans l'environnement.

De manière générale, les études effectuées sur la dynamique de population des campagnols mettent en évidence en plus des facteurs intrinsèques de régulation de population, trois paramètres environnementaux principaux : la disponibilité de la nourriture, les conditions climatiques (température, précipitations mesurées à différentes saisons et à différents intervalle de temps, couverture neigeuse...) et les types d'habitat (couverture du sol, fragmentation de l'habitat, type de végétation et propriétés du sol).

Au travers de toutes les études, il semble difficile d'établir des règles générales entre conditions environnementales/dynamique des populations/ séroprévalence des rongeurs et incidence de la NE chez l'homme. Certains paramètres ont des effets assez différents en fonction des études (par exemple, pluviométrie et configuration des paysages), d'autres ont des influences opposées inexplicables entre séroprévalence des rongeurs et incidence de la NE (par exemple, température de l'hiver précédent) (Communication personnelle Elodie Monchatre-Leroy). Cependant il apparaît que la disponibilité de nourriture influence de manière positive à la fois la séroprévalence des rongeurs et l'incidence de la NE (pour revue Heyman *et al.* 2012 ; Reusken *et al.* 2013 ; Roda Gracia *et al.* 2015).

Un autre impact des conditions environnementales concerne la survie du virus en dehors de l'hôte. En effet il semble que la persistance du virus dans les excréta de rongeurs infectés joue un rôle important dans le maintien du virus lorsque les populations de rongeurs diminuent. Elle pourrait aussi augmenter la probabilité de contamination humaine qui ne s'effectue principalement que par les déjections contaminées émises dans l'environnement. Le manque actuel de méthodes pour détecter PUUV directement dans l'environnement rend ces études sur le terrain particulièrement difficiles. Cependant une étude en laboratoire a montré que des animaux sains peuvent s'infecter au contact de litières d'animaux infectés, conservées pendant 12 à 15 jours à température ambiante. De plus, il semble que la survie du virus pourrait être plus importante avec des conditions climatiques froides et humides (Kallio *et al.* 2006). À côté de ces paramètres environnementaux importants pour les populations de rongeurs et donc pour la circulation du virus dans

ces populations, il semble que des facteurs intrinsèques aux campagnols puissent être également impliqués. Une réceptivité plus élevée à l'infection par PUUV chez certains campagnols roussâtres favoriserait la persistance et la transmission du virus dans certaines populations, ce qui devrait accroître le risque de NE chez l'homme. Les mécanismes responsables de la réceptivité d'un individu vis-à-vis d'une infection sont généralement multigéniques et multifactoriels et nécessitent des approches génomiques sans a priori (Rohfritsch *et al.* 2013).

L'Homme

De manière classique, la NE se manifeste en cinq phases distinctes : fébrile, hypotensive, oligurique, polyurique et convalescente. Les signes cliniques sont généralement peu importants et la létalité très faible, de l'ordre de 0,1 % particulièrement en Europe du Nord.

Quelques études en Finlande, Slovaquie et Belgique ont montré qu'il pouvait y avoir une prédisposition génétique à développer des formes graves de NE (Mustonen *et al.* 2013). L'incidence de la NE en Europe dépend également de différents facteurs de risque associés à l'homme tels que le niveau et la fréquence d'exposition au virus infectieux, la fréquence d'infections conduisant à des manifestations cliniques mais également le tabagisme ou encore le mode de lutte contre les rongeurs.

D'un point de vue biologique, le niveau d'exposition au virus infectieux est directement relié à la quantité de virus excrétés dans la nature par les rongeurs infectés. D'un point de vue sociologique, on peut supposer que le comportement et les activités professionnelles ou de loisirs influencent le nombre de cas humains réels dans les zones où se trouvent les populations de campagnols infectés.

Les activités humaines favorisant l'exposition au virus sont principalement les activités forestières professionnelles ou de loisir, le travail dans le bâtiment et particulièrement la rénovation, la manipulation de bois de chauffage, l'ouverture ou le nettoyage de locaux habituellement non utilisés (Reynes, 2013).

L'incidence observée est très certainement sous-estimée par rapport à la réalité car de nombreux cas restent potentiellement non détectés. C'est ainsi le cas des infections sans ou avec peu de symptômes mais également le cas en l'absence de recherche virologique si la NE n'est pas suspectée. La méconnaissance de la NE par la population exposée et par les professionnels de santé, ainsi que la confusion potentielle avec des syndromes grippaux, peuvent expliquer cette sous-estimation de l'incidence de la NE et conduire à des inégalités en termes de détection entre régions où la connaissance et la perception du risque diffèrent.

Le virus

Les souches de PUUV circulant en Europe peuvent se répartir en huit lignées phylogénétiques basées sur des clusters géographiques [Central European (CE), incluant des souches de Belgique, Allemagne et Slovaquie, Alpes-Adrian (ALAD), Latvian (LAT), Danish (DAN), South-Scandinavian (S-SCA), North-Scandinavian (N-SCA), Finnish (FIN) et Russian (RUS)] (Razzauti *et al.* 2012).

Comme l'ensemble des virus à ARN, PUUV présente un taux de mutation élevé et un temps de génération court (Ramsden *et al.* 2009). Comme son génome est segmenté, il montre également un fort taux de réassortiment. Certains variants de PUUV pourraient être associés à de plus fortes capacités de réplication et d'excrétion / transmission, caractéristiques qui pourraient participer à leur virulence. Comme nous le verrons dans la deuxième partie de cet article, l'étude des processus évolutifs affectant leur diversité génomique au sein des populations réservoirs sauvages apparaît aujourd'hui essentielle pour comprendre les facteurs qui favorisent ces adaptations et potentiellement accroissent le risque d'émergence de la NE.

DONNÉES RÉCENTES SUR LA SITUATION EN FRANCE

Comme pour les autres pays d'Europe de l'Ouest, la distribution de la NE en France est fragmentée avec une zone d'endémie sur tout le quart Nord-Est allant du Jura au Pas-de-Calais, alors que le campagnol roussâtre est présent sur tout le territoire national à l'exception du bassin méditerranéen. Au sein de cette zone dite d'endémie, la distribution des cas est hétérogène avec des foyers de transmission particulièrement actifs dans les départements des Ardennes, de l'Aisne, de l'Oise et du Jura. Quelques rares cas d'infection par PUUV ont été détectés ou suspectés dans des départements limitrophes de cette zone, en particulier au sud dans les départements de l'Ain (un cas en 2008), de la Haute-Savoie (un cas en 1984), de la Savoie (un cas en 2007) et très récemment de l'Isère (Reynes *et al.* 2015). Au cours des dix dernières années, le CNR des Hantavirus a dénombré en moyenne 95 cas par an, avec à intervalles plus ou moins réguliers des années dites « épidémiques » recensant 20 % de cas en plus au-dessus de la moyenne. La majorité des cas d'infection par PUUV sont généralement détectés au printemps et en été avec un pic de détection au mois de juin (Reynes, 2013).

Jusqu'à présent, les souches de PUUV circulant en France étaient très mal connues. Une seule séquence complète du segment S, provenant de rongeurs capturés dans le Jura, était disponible dans les bases de séquences. Cette souche est génétiquement proche de celles trouvées en Belgique (Plyusnina *et al.* 2007).

Une étude plus complète au niveau national a été entreprise entre 2008 et 2010 avec des captures régulières de rongeurs effectuées dans quatre régions endémiques (Ardennes, Aube, Jura, Essonne) et quatre régions non endémiques (Loiret, Vendée, Allier, Ain) pour la NE. Les sites de capture ont été choisis pour être le plus possible de composition de forêt et de type de sous-bois similaires. De manière surprenante, une séroprévalence forte a été mesurée dans une des régions non endémiques (Forêt d'Orléans, Loiret) quasiment similaire à ce qui est observé dans les Ardennes par exemple. Les génomes de trois souches de PUUV provenant de deux régions endémiques (Ardennes, Jura) et d'une région non endémique (Orléans) ont ensuite été complètement séquencés (Castel *et al.* 2015). Les analyses phylogénétiques confirment que ces trois souches appartiennent au cluster Europe Centrale. Cependant la souche isolée des Ardennes est assez divergente des souches du Jura et d'Orléans pour que l'on puisse imaginer des voies d'introduction différentes de ces souches en France. De plus, l'analyse de la séquence de la souche d'Orléans met en évidence des signatures en acides aminés bien spécifiques qui pourraient être associées à l'absence de cas humains dans cette région (Castel *et al.* 2015).

CONCLUSION

La relation entre l'incidence de la NE chez l'homme, la dynamique des populations de rongeurs et leur séroprévalence à l'infection par PUUV est complexe. Elle implique de nombreuses variables qui impactent les trois acteurs de cette maladie telles que le climat, l'environnement, les activités humaines, la variabilité génétique de *M. glareolus* et PUUV.

Seules des approches intégrées et transdisciplinaires de type *One Health* qui prennent en compte l'ensemble des acteurs impliqués dans le cycle de la NE (homme, PUUV, campagnols) peuvent réellement permettre une meilleure compréhension de la transmission de la NE, une meilleure évaluation des risques d'extension de la NE et la mise en place de moyens de lutte.

La situation en France avec notamment le cas de la région d'Orléans en est un exemple parfait. L'absence de cas humain de NE dans une région où le virus PUUV circule efficacement et durablement dans les populations de rongeurs peut faire intervenir de nombreux facteurs comme, entre autres, la génétique du virus, la capacité des campagnols à excréter le virus ou les activités humaines dans cette forêt.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier leurs équipes et l'ensemble de leurs collaborateurs français dans le domaine des hantavirus, Franck Boué, Didier Calavas, Guillaume Castel, Nathalie Charbonnel, Laurent Crespin, Jean-François Cosson, Myriam Ermonval, Viviane Henaux, Romain Lasseur, Gabriela Pfeifle, Jean-Baptiste Pons, Dominique Pontier, Jean-Marc Reynes, Franck Sauvage et Noël Tordo.

BIBLIOGRAPHIE

- 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 Oct 22; 7(10):5476-88. doi: 10.3390/v7102884.
- Dupinay T, Pounder KC, Ayrat F, Laaberki MH, Marston DA, Lacôte S *et al.*, Detection and genetic characterization of Seoul virus from commensal Brown rats in France. *Virol J.* 2014;11:32.
- Heyman P, Ceianu CS, Christova I, Tordo N, Beersma M, João Alves M *et al.* A five-year perspective on the situation of haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe, 2005-2010. *Eurosurveillance* 2011;16(36):pii=19961.
- Heyman P, Thoma BR, Marié JL, Cochez C, Essbauer SS. In search for factors that drive hantavirus epidemics. *Front Physiol.* 2012; 3:237.
- Jameson LJ, Logue CH, Atkinson B, Baker N, Galbraith SE, Carroll MW *et al.* The continued emergence of hantaviruses: isolation of a Seoul virus implicated in human disease, United Kingdom, October 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18(1):pii=20344.
- Kallio ER, Klingström J, Gustafsson E, Manni T, Vaheri A, Henttonen H, *et al.* Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol.* 2006; 87: 2127-34.
- Klempa B, Koivogui L, Sylla O, Koulemou K, Auste B, Krüger DH *et al.*, Serological Evidence of Human Hantavirus Infections in Guinea, West Africa. *J Infect Dis.* 2010; 201:1031-4.
- Matheus S, Djossou F, Moua D, Bourbigot AM, Hommel D, Lacoste V *et al.* Hantavirus Pulmonary Syndrome, French Guiana. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16 :739-41.
- Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T, Laine O, Jylhävä J, Arstila PT *et al.* The pathogenesis of nephropathia epidemica: New knowledge and unanswered questions *Antiviral Res.* 2013; 100:589-604.
- Olsson GE, Leirs H, Henttonen H. Hantaviruses and their hosts in Europe: reservoirs here and there, but not everywhere? *Vector-Borne Zoonot.* 2010; 10: 549-61.
- Pattamadilok S, Lee BH, Kumperasart S, Yoshimatsu K, Okumura M, Nakamura I *et al.* Geographical distribution of hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75(5):994-1002.
- Plyusnina A, Deter J, Charbonnel N, Cosson JF, Plyusnin A. Puumala and Tula hantaviruses in France. *Virus Res.* 2007;129: 58- 63.
- Pounder KC, Begon M, Sironen T, Henttonen H, Watts PC, Voutilainen L *et al.* Novel hantavirus in field vole, United Kingdom. *Emerg Inf Dis.* 2013;19:673-5.
- Ramsden C, Holmes EC, Charleston MA. Hantavirus evolution in relation to its rodent and insectivore hosts: no evidence for codivergence. *Mol Biol Evol.* 2009; 26(1):143-53.
- Razzauti M, Plyusnina A, Niemimaa J, Henttonen H, Plyusnin A. Co-circulation of two Puumala hantavirus lineages in Latvia : a Russian lineage described previously and a novel Latvian lineage. *J Med Virol.* 2012; 84(2):314-8.
- Reusken C & Heyman P. Factors driving hantavirus emergence in Europe. *Curr Opin Virol.* 2013 : 3:92-9.
- Reynes JM Taxonomie des Hantavirus et situation des Hantaviruses en France. *Bull Acad vét France* 2013 ;166(2):155-62.
- 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 Maladies Infect.* 2015 ;45(5):177-80.
- Roda Gracia J, Schumann B, Seidler A. Climate variability and the occurrence of human Puumala Hantavirus infections in Europe: a systematic review. *Zoonoses Public Health.* 2015: 62: 465-478.
- Rohfritsch A, Guivier E, Galan M, Chaval Y, Cosson JF, Charbonnel N. Apport de l'immunogénétique à la compréhension des interactions entre le campagnol roussâtre *Myodes glareolus* et l'hantavirus Puumala. *Bull Acad vét France* 2013 ; 166(2):171-84.
- Sauvage F.. Des souris et des hommes... et des virus! *Bull Acad vét France* 2013; 166(2):163-69.
- Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 2013; 23: 35-49.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:653-61.