

ARTICLE ORIGINAL

Epidémiologie de l'hantavirose chez le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*)

ESCUTENAIRE S. *, *****, THOMAS I. **, CLÉMENT J. ***,
VERHAGEN R. *****, CHALON P. *, PASTORET P.-P. *

* Service d'Immunologie-Vaccinologie – Faculté de Médecine Vétérinaire
Sart-Tilman, B 43 bis – 4000 LIEGE

** Service de Virologie et d'Epidémiologie – Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie
Rue J. Wytman, 14 – 1050 BRUXELLES

*** «Belgian Zoonosis Workgroup» – Hôpital Militaire Reine Astrid – 1120 BRUXELLES

**** Département biologie – Onderzoeksgroep Evolutionaire Biologie
Universiteit Antwerpen (RUCA) – Groenenborgerlaan 171 – 2020 ANTWERPEN

***** Aspirante FNRS

RESUME. L'hantavirose est une anthroponose appartenant au groupe des Fièvres hémorragiques. En Europe Occidentale, elle est associée au sérotype Puumala dont l'espèce-réservoir est le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*). Les épidémies d'hantavirose s'observent principalement dans les régions boisées et les années où l'abondance des rongeurs augmente les risques pour l'homme de contacts directs ou indirects avec ces animaux. L'infection chez le campagnol est asymptomatique. La contamination se produit essentiellement par inhalation de particules virales présentes dans la salive, les urines, les matières fécales ou par morsure. Le pourcentage de campagnols infectés et l'apparition de la maladie chez l'homme sont étroitement liés à la densité de population des rongeurs. Les cas d'hantavirose s'observent principalement en automne et au printemps. Ce caractère saisonnier de la maladie est notamment associé à des changements de taille et de structure des communautés de campagnols et à l'invasion des rongeurs dans les habitations à l'approche de l'hiver. Les activités humaines constituent également un facteur important dans l'apparition de la maladie. Chaque souche d'hantavirus est associée à un réservoir animal spécifique. D'autres espèces peuvent toutefois véhiculer secondairement le virus. Chez les animaux domestiques, le chat et le porc sont jusqu'à présent, en Europe occidentale, les seules espèces diagnostiquées sérologiquement ou antigéniquement positives pour l'hantavirose.

INTRODUCTION

Les rongeurs sauvages constituent le réservoir principal des hantavirus, agents appartenant à la famille des *Bunyaviridae* et responsables de maladies humaines regroupées sous le nom de Fièvre hémorragique avec syndrome rénal (Schmaljohn *et al.* 1985; WHO, 1983). En Europe Occidentale, l'infection se manifeste généralement par une insuffisance rénale et porte le nom de néphropathie épidémique (NE) (Brummer-Korvenkontio *et al.* 1980; Lahdevirta, 1971). Cette maladie est causée par la souche virale Puumala dont la

principale espèce-réservoir est le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*) (Gavrilovskaya *et al.* 1983; Tkachenko *et al.* 1983; Brummer-Korvenkontio *et al.* 1982). En 1992-1993 et en 1995-1996, des épidémies d'hantavirose ont été décrites en France et en Belgique; la plupart des cas sont recensés dans des régions boisées: Charleville-Mézières, Chimay et Dinant (fig.1) (Colson *et al.* 1995; Clément *et al.* 1994b; Le Guenno *et al.* 1994; Rollin *et al.* 1994).

Outre la répartition géographique spécifique de la maladie, une relation

peut être établie entre le nombre de cas d'hantavirose et l'abondance des rongeurs (Niklasson *et al.* 1995; Niklasson et LeDuc, 1987; Brummer-Korvenkontio *et al.* 1982; Nystrom, 1977). Les épidémies de néphropathie épidémique en Europe pourraient notamment trouver leur origine dans des conditions écologiques inhabituelles conduisant à la prolifération des campagnols roussâtres et à un risque accru pour l'homme de contacts directs ou indirects avec ces rongeurs. La structure des populations de rongeurs, le comportement social des animaux, les activités humaines et l'environne-

ment sont aussi susceptibles d'influencer l'émergence de la maladie chez l'homme.

L'INFECTION CHEZ LES RONGEURS

Chez le campagnol roussâtre, l'infection est suivie d'une brève virémie (du 10^e au 14^e jour) puis d'une distribution du virus dans différents organes dont les principaux sont les poumons, la rate, le foie, le pancréas, les reins, les glandes salivaires et l'intestin grêle (fig.2) (LeDuc, 1987; Yanagihara *et al.* 1985). L'excrétion du virus dans l'urine peut être irrégulière (Yanagihara *et al.* 1985). L'animal ne présente aucun signe clinique et l'observation anatomo-pathologique de coupes d'organe ne révèle pas de lésion (Yanagihara *et al.* 1985). Une réponse immunitaire spécifique apparaît 18 jours après l'infection mais ne diminue apparemment pas l'abondance des antigènes viraux exprimés dans les organes. Le taux d'anticorps est maximum après 4 à 5 semaines, puis diminue et persiste à un niveau stable jusqu'au moins 270 jours (Yanagihara *et al.* 1985). L'excrétion prolongée du virus dans la salive, l'urine, et les matières fécales assure son maintien dans les zones où l'hantavirose est endémique: l'exposition au nid contaminé, le toilettage, les blessures par morsure sont autant de sources de contamination pour les animaux (Glass *et al.* 1988; Yanagihara et Gajdusek, 1988). Il n'existe apparemment pas de transmission verticale du virus et contrairement à la situation observée pour d'autres *Bunyaviridae*, les ectoparasites ne véhiculent probablement pas les hantavirus (Leirs *et al.* 1989). L'homme s'infecte principalement par inhalation de particules virales, lors de contacts directs ou indirects avec des rongeurs infectés ou leurs excréments.

EPIDEMIOLOGIE ET ECOLOGIE

La dynamique de l'infection dans les populations de rongeurs est complexe. La densité des animaux influencée par l'abondance de la nourriture et les prédateurs, les com-

portements sociaux, l'habitat, les conditions climatiques, la structure de la population peuvent modifier la prévalence de l'hantavirose dans une communauté animale. Des études menées en Suède, en Finlande, en Corée et aux Etats-Unis ont permis d'éclairer quelques aspects épidémiologiques de l'infection chez les rongeurs (Niklasson *et al.* 1995; Childs

et al. 1987; Niklasson et LeDuc, 1987; Brummer-Korvenkontio *et al.* 1982; Lee *et al.* 1982).

Densité de population et prévalence de l'infection

Le taux de transmission d'une maladie est proportionnel au nombre de rencontres au hasard entre les indivi-

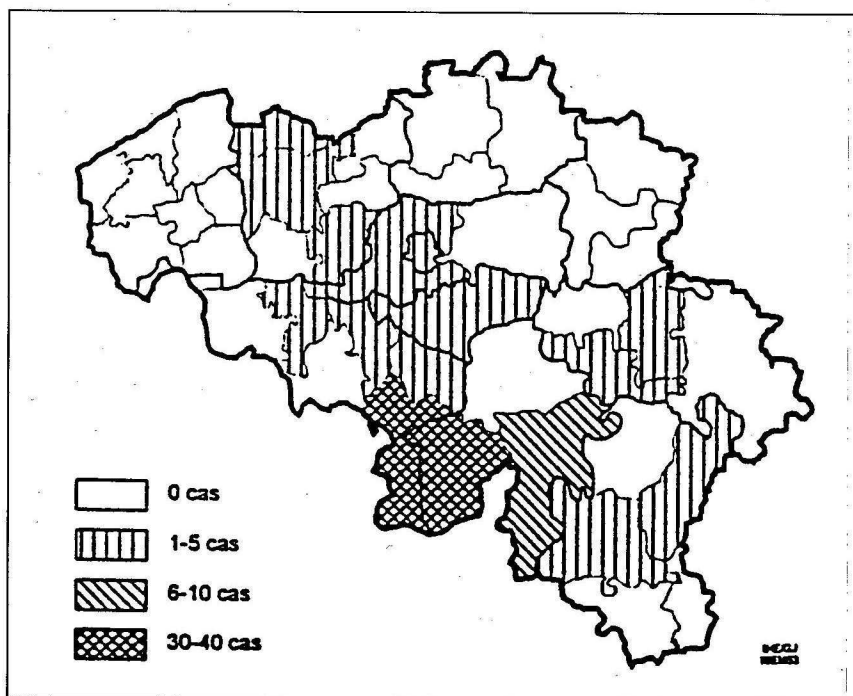


Figure 1 Répartition par arrondissement du nombre de cas d'hantavirose (1992 à avril 1996) en Belgique. Source: Laboratoire de référence (IHE)

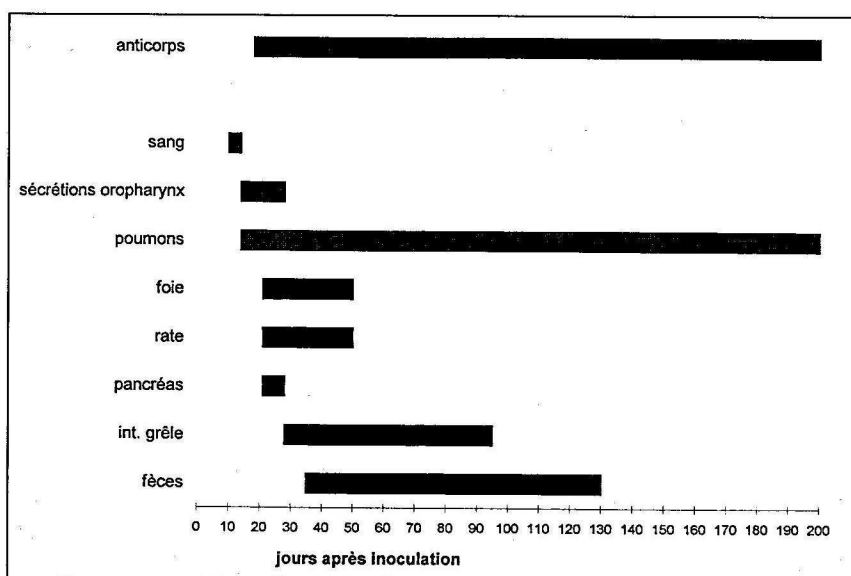


Figure 2 Virémie, développement de la réponse immunitaire et persistance des antigènes viraux dans les tissus de campagnols roussâtres inoculés par voie intramusculaire avec la souche Hällnas (groupe Puumala). Les animaux ont été sacrifiés à différentes périodes: de 7 à 270 jours après infection. Des antigènes viraux étaient présents dans les poumons jusqu'au 270^e jour et les animaux étaient toujours séropositifs. (D'après Yanagihara *et al.*, 1985)

des infectés et ceux susceptibles de l'être (Anderson et May, 1979). Les résultats de captures réalisées en Finlande au début des années 80 ont montré une relation étroite entre la densité de population et le pourcentage de campagnols roussâtres infectés (Brummer-Korvenkontio *et al.* 1982). L'abondance de ces rongeurs a d'autre part été associée à l'épidémie d'hantavirose chez l'homme. La diminution de la taille de la population et du nombre de campagnols infectés ont ensuite précédé la fin de l'épidémie. En Suède, l'élévation du nombre de cas humains observée certaines années coïncide avec le pic atteint par les populations cycliques de campagnols roussâtres. Ce pic se produit tous les 3 ou 4 ans, les animaux peuvent alors être 300 fois plus abondants qu'au moment du déclin et le pourcentage d'individus infectés y est maximal (Niklasson *et al.* 1995). Lors de l'épidémie de 1992-1993 en Belgique, un nombre inhabituel de campagnols a été observé dans le sud du pays (Clément *et al.* 1994b). Ce phénomène a probablement été lié à l'abondance de fâines qui constituent la nourriture principale du campagnol, à la douceur de l'hiver et à la fréquence des pluies (Clément *et al.* 1994b). De plus, une association a été notée entre le pourcentage d'animaux infectés et le degré d'humidité du milieu (Verhagen *et al.* 1986a). Au sud ouest des Etats-Unis, des conditions particulières conduisant à l'abondance de pignons dont se nourrit *Peromyscus maniculatus*, le réservoir de la souche virale Sin Nombre, ont été proposées pour expliquer l'épidémie humaine d'insuffisances respiratoires sévères décrite en 1993 (Childs *et al.* 1994; Parmenter *et al.* 1993).

Evolution saisonnière de l'infection

La modification de la taille et de la structure de la population au cours de l'année influence significativement la prévalence de l'infection chez les rongeurs et contribue à l'apparition saisonnière de la maladie chez l'homme. Les cas de néphropathie épidémique s'observent en effet principalement en automne, à la fin du printemps et au début de l'été

(Clément *et al.* 1994b; Rollin *et al.* 1994; Niklasson and LeDuc, 1987; Lahdevirta, 1971).

Malgré la diminution globale de la taille de la population à la fin de l'hiver, le pourcentage le plus élevé de campagnols roussâtres infectés s'observe au printemps (Niklasson *et al.* 1995; Verhagen *et al.* 1986b). La population se compose alors d'une majorité d'animaux adultes qui ont survécu à l'hiver et pour lesquels les contacts avec les congénères ont été nombreux. La saison de reproduction, limitée de mai à septembre, engendre des changements de structure au sein des populations qui sont principalement représentées en automne par les juvéniles et qui atteignent à cette saison leur taille maximale (Niklasson *et al.* 1995). La transmission du virus aux jeunes animaux dépendra des contacts avec les individus infectés, généralement plus âgés, dont le nombre reflète la probabilité de survie du virus dans la population. Lors d'une étude par marquage-libération-recapture des rongeurs dans la région de Turnhout, une relation étroite a été observée entre le pourcentage de campagnols roussâtres infectés et le poids corporel qui est un indicateur satisfaisant de l'âge des animaux: les très jeunes rongeurs (poids moyen inférieur à 15 grammes) étaient rarement infectés alors que chez les campagnols âgés (plus de 23 grammes), la prévalence de l'infection dépassait 40% (Verhagen *et al.* 1986a). De plus, le poids moyen des mâles ayant présenté une séroconversion était inférieur à celui des mâles déjà séropositifs lors de leur première capture. Cette observation illustre l'importance des contacts entre les animaux dans la transmission du virus. Les animaux plus lourds, et donc plus âgés, chez lesquels le développement des comportements agressif et sexuel est accompli, ont davantage été exposés au risque d'une infection lors d'un combat ou d'un accouplement que les juvéniles immatures. La formation de groupes en hiver et la tendance à l'éloignement accompagnée d'un comportement agressif accru pendant la période de reproduction pourraient expliquer pourquoi toutes les séroconversions ont été

observées entre septembre et décembre.

Contrairement au printemps, il existe en automne une relation directe entre la prévalence de l'infection chez les campagnols et le nombre d'animaux recensés au même moment. De la même façon, la fréquence des cas de néphropathie épidémique est directement liée à la taille de la population des rongeurs en automne mais pas au printemps (Niklasson *et al.* 1995).

En Corée, l'évolution de la prévalence de la souche Hantaan chez le mulot agreste (*Apodemus agrarius*) présente deux pics annuels (Lee, 1982). Le premier est observé au printemps où les animaux sont sexuellement actifs et passent davantage de temps hors du nid. En outre, les femelles gravides excrètent plus d'urine et diffusent potentiellement de grandes quantités de virus dans le milieu. Le deuxième pic se produit en automne où la densité de population est maximale.

L'apparition saisonnière de l'hantavirose chez l'homme s'explique également à l'approche de l'hiver par l'invasion des rongeurs dans les granges et les habitations. Les activités de plein air au printemps et en été favorisent aussi les contacts directs ou indirects avec les animaux infectés (Niklasson et LeDuc, 1987; Lahdevirta, 1971).

Spécificité du réservoir

Bien que chaque souche d'hantavirus possède son propre réservoir animal, d'autres espèces peuvent secondairement véhiculer le virus (tableau 1). C'est le cas du mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*) pour la souche Puumala dans de nombreux pays européens. Toutefois, sur 1266 mulots sylvestres capturés en Belgique entre 1980 et 1984, 3 seulement étaient séropositifs (Verhagen *et al.* 1986b). La prévalence de l'hantavirose chez cette espèce est probablement très faible dans notre pays. Une sensibilité limitée à l'infection en est peut-être la cause puisque le mulot sylvestre et le campagnol roussâtre partagent le même biotope (Verhagen *et al.* 1986b). Rappelons aussi que la transmission du virus est étroite-

Tableau 1
Principales espèces de micromammifères testées chez lesquelles des antigènes d'hantavirus ou des anticorps ont été détectés dans différents pays européens

Espèce	Belgique	Pays-Bas	Suède	Norvège	CEI (partie européenne)	Ex-Yougoslavie
Campagnol roussâtre (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	X	X	X	X	X	X
Campagnol agreste (<i>Microtus agrestis</i>)	X					
Campagnol champêtre (<i>Microtus arvalis</i>)		X			X	
Campagnol boréal (<i>Clethrionomys rutilus</i>)				X	X	
Campagnol de Sundevall (<i>Clethrionomys rufocanus</i>)			X	X		
Mulot sylvestre (<i>Apodemus sylvaticus</i>)	X		X	X	X	
Mulot à collier (<i>Apodemus flavicollis</i>)	X		X		X	X
Mulot agreste (<i>Apodemus agrarius</i>)					X	
Mûsaraigne carrelet (<i>Sorex araneus</i>)	X				X	
Taupe commune (<i>Talpa europaea</i>)	X					
Souris (<i>Mus musculus</i>)					X	X
Surmulot (<i>Rattus norvegicus</i>)	X		X			X
Rat musqué (<i>Ondatra zibethicus</i>)	X					

ment liée au comportement social des animaux. Chez le campagnol roussâtre, la période de transmission optimale du virus coïncide avec celle où il est présent dans la salive (Yanagihara *et al.* 1985). Comme les comportements sociaux (toiletage, morsure,...) apparaissent plus fréquemment entre individus d'une même espèce, l'absence ou la rareté des contacts interspécifiques constituerait une barrière efficace contre la transmission du virus (Verhagen *et al.* 1986a). D'autre part, lors de captures réalisées en Norvège, la détection de l'antigène viral dans les poumons ne s'est révélée positive que chez 10% des mulots séropositifs alors qu'un tiers des campagnols roussâtres séropositifs possédaient l'antigène dans leurs poumons (Sommer *et al.* 1985). Cette différence souligne l'importance du campagnol en tant que réservoir principal du virus et source de la maladie pour l'homme.

LE VIRUS CHEZ LES ESPECES DOMESTIQUES

Lors d'une enquête menée aux Pays-Bas entre 1984 et 1993, 585 chiens, 200 chats, 579 bovins, 254 moutons et 208 porcs ont été testés sérologiquement: aucun animal ne présentait d'anticorps dirigés contre les hantavirus (Groen *et al.* 1995). En Chine, le test s'est toutefois révélé positif chez le mouton, le porc, le chat, le chien et le lapin (Clément *et al.* 1994a). Des antigènes d'hantavi-

rus ont aussi été détectés chez le porc en Slovénie. Des chats ont aussi été diagnostiqués séropositifs en Autriche, en Angleterre et aux Etats-Unis. Dans une étude menée en Grande-Bretagne de 1983 à 1989 chez des chats sauvages (*Felis sylvestris sylvestris*), des chats atteints d'une maladie chronique ou présentés dans des cliniques universitaires pour y être stérilisés, le pourcentage d'animaux séropositifs était de 9,6% (Bennett *et al.* 1990). La plupart de ces animaux souffraient d'une maladie chronique. Aucune association entre l'infection à hantavirus et le FIV n'a été démontrée. En Chine, trois souches d'hantavirus ont été isolées à partir de tissu pulmonaire de chats et la prévalence de l'infection chez cette espèce peut également être élevée. Dans le Maryland, les chats séropositifs se localisent essentiellement dans des zones où vivent des rats porteurs de la souche Séoul (Childs *et al.* 1988). La possibilité de contacts étroits entre le chat et les rongeurs sauvages fait peut-être de l'espèce féline un réservoir secondaire et une source d'infection pour l'homme. Il subsiste néanmoins de nombreuses inconnues: les hantavirus sont-ils pathogènes chez cette espèce, le chat excrète-t-il le virus, quel est le risque de transmission pour l'homme ?

CONCLUSION

S'il existe des conditions particulièrement favorables à l'explosion des populations de rongeurs et si la rela-

tion directe entre la dynamique de l'infection chez ces animaux et le risque de contamination pour l'homme est bien reconnue, les activités humaines restent un facteur important dans l'apparition de la maladie. Pendant les conflits en Yougoslavie, l'installation de camps militaires avec stockage de grandes quantités d'aliments dans des conditions précaires, l'accumulation de déchets, des conditions d'hygiène difficiles associées à un apport insuffisant d'eau et à une évacuation incomplète des eaux usées ont été la principale cause de l'épidémie d'hantavirose chez les soldats à Tuzla (Hukic *et al.* 1996). Ces conditions particulières ont en effet accru les contacts entre les rongeurs et l'homme. A l'inverse, la région des lacs Plitvice en Croatie, qui semble remplir les conditions épidémiologiques pour l'apparition d'une épidémie (densité élevée de la population des mulots à collier (*Apodemus flavicollis*) et des campagnols roussâtres et pourcentage important d'animaux infectés), n'a pas connu l'explosion du nombre de cas d'hantavirose en 1989 contrairement aux autres provinces yougoslaves (Gligic *et al.* 1992). Dans cette région déclarée parc national, la population s'est principalement orientée vers le tourisme, les mouvements dans le parc sont limités aux sentiers en asphalte, la récolte des fleurs et des fruits sauvages est interdite. Les risques de contamination humaine sont ainsi fortement réduits. De la même façon, le risque d'une infection par la souche Séoul

qui est véhiculée par le rat (*Rattus norvegicus*) est en relation directe avec les conditions d'hygiène dans lesquelles l'homme vit. Aux Etats-Unis, malgré la présence parfois abondante de rats infectés dans les villes portuaires, aucun cas clinique d'hantavirose associée à la souche Séoul n'a été décrit. En Amérique latine où le niveau de vie peut être bas et où l'hygiène est parfois déficiente, des épidémies de Fièvre hémorragique avec syndrome rénal sont apparues en zones urbaines.

L'abondance des animaux infectés n'explique donc pas seule l'émergence de la maladie chez l'homme. L'étude épidémiologique de l'hantavirose consiste en une analyse de facteurs complexes et parfois va-

riables dont l'interaction résulte en épidémies difficilement prévisibles.

SUMMARY

Hantavirus epidemiology in red bank voles (*Clethrionomys glareolus*)

Hantavirus disease is an anthro-zoonosis caused by a hemorrhagic fever virus. In Western Europe, the etiologic agent is Puumala virus whose main vector is the red bank vole (*Clethrionomys glareolus*). Hantaviral outbreaks are chiefly observed in woodlands and during years with dense local population of bank voles, increasing the risk of direct or indirect contact with men.

In these rodents, infection is not associated with clinical signs. Infectious viruses present in saliva, urine and feces are transmitted by aerosol or bites. The percentage of infected bank voles and the occurrence of disease in men are closely related to the rodent population size. Hantavirus disease mainly occurs in autumn and spring: this seasonality is partly due to changes in the size and structure of bank voles communities. Human activities are also implied in hantavirus disease appearance. Each serotype has its specific main rodent reservoir. However other species may secondarily carry the virus. In domestic animals, cats and swines are the only recognized positive species for hantavirus in Western Europe.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON R.M. et MAY R.M. Population biology of infectious diseases: Part I. *Nature*, 1979; **280**, 361-367.
- BENNETT M., LLOYD G., JONES N., BROWN A., TREES A.J., MCCracken C., SMYTH N.R., GASKELL C.J., GASKELL R.M. Prevalence of antibody to hantavirus in some cat populations in Britain. *Vet. Rec.* 1990; **127**, 548-549.
- BRUMMER-KORVENKONTIO M., VAHERI A., HOVI T., VON BONSDORFF C.H., VUORIMIES J., MANNI T., PENTTINEN K., OKER-BLOM N., LAHDEVIRTA J. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J. Infect. Dis.* 1980; **141**, 131-134.
- BRUMMER-KORVENKONTIO M., HENTTONEN H., VAHERI A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: ecology and virology of nephropathia epidemica. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1982; **36**, 88-91.
- CHILDS J.E., KORCH G.W., GLASS G.E., LEDUC J.W., SHAH K.V. Epizootiology of Hantavirus infections in Baltimore: isolation of a virus from Norway rats, and characteristics of infected rat populations. *Am. J. Epidemiol.* 1987; **126**, 55-68.
- CHILDS J.E., GLASS G.E., KORCH G.W., LEDUC J.W. The ecology and epizootiology of hantaviral infections in small mammal communities of Baltimore, Maryland: a review and synthesis. *Bull. Soc. Vector Ecol.* 1988; **13**, 113-122.
- CHILDS J.E., KSIAZEK T.G., SPIROPOULOU C.F., KREBS J.W., MORZUNOV S., MAUPIN G.O., GAGE K.L., ROLLIN P.E., SARISKY J., ENSCORE R.E. Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J. Infect. Dis.* 1994; **169**, 1271-1280.
- CLEMENT J., MC KENNA P., LEIRS H., VERHAGEN R. and VAN DER GROEN G. (1994a). Hantavirus infections in rodents. In *Virus infections of rodents* (Horzinek, Ed.), 5th Volume in a series (Osterhaus ed) «Virus infections in vertebrates» Elsevier, The Netherlands. pp 295-316.
- CLEMENT J., MC KENNA P., COLSON P., DAMOISEAUX P., PENALBA C., HALIN P., LOMBART D. Hantavirus epidemic in Europe, 1993 [letter; comment]. *Lancet*, 1994b; **343**, 114
- COLSON P., DAMOISEAUX P., BRISBOIS J., DUVIVIER E., LEVECQUE P., ROGER J.M., BOUILLIEZ D.J., MC KENNA P., CLEMENT J. Epidémie d'hantavirose dans l'Entre-Sambre-et-Meuse. Année 1992-1993. Données cliniques et biologiques. *Acta clinica belgica*, 1995; **50**, 197-206.
- GAVRILOVSKAYA I.N., APEKINA N.S., MYASNIKOV Y A., BERNSHTEIN A.D., RYL'TSEVA E.V., GORBACHKOVA E.A., CHUMAKOV M.P. Features of circulation of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus among small mammals in the European U.S.S.R. *Arch. Virol.* 1983; **75**, 313-316.
- GLASS G.E., CHILDS J.E., KORCH G.W., LEDUC J.W. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol. Infect.* 1988; **101**, 459-472.
- GLIGIC A., STOJANOVIC R., OBRADOVIC M., HLACA D., DIMKOVIC N., DIGLISIC G., LUKAC V., LER Z., BOGDANOVIC R., ANTONIJEVIC B. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: epidemiologic and epizootologic features of a nationwide outbreak in 1989. *Eur. J. Epidemiol.* 1992; **8**, 816-825.
- GROEN J., GERDING M.N., JORDANS J.G., CLEMENT J.P., NIEUWENHUIJS J.H., OSTERHAUS A.D. Hantavirus infections in The Netherlands: epidemiology and disease. *Epidemiol. Infect.* 1995; **114**, 373-383.
- HUKIC M., KURT A., TORSTENSSON S., LUNDKVIST A., WIGER D., NIKLASSON B. Haemorrhagic fever with renal syndrome in north-east Bosnia. *Lancet*, 1996; **347**, 56-57.
- LAHDEVIRTA J. Nephropathia epidemica in Finland. A clinical histological and epidemiological study. *Ann. Clin. Res.* 1971; **3**, 1-54.
- LE GUENNO B., CAMPRASSE M.A., GUILBAUT J.C., LANOUX P., HOEN B. Hantavirus epidemic in Europe, 1993 [letter; comment]. *Lancet*, 1994; **343**, 114-115.
- LEDUC J.W. Epidemiology of Hantaan and related viruses. *Lab. Anim. Sci.* 1987; **37**, 413-418.
- LEE H.W. Korean hemorrhagic fever. *Prog. Med. Virol.* 1982; **28**, 96-113.
- LEE H.W., BAEK L.J., JOHNSON K.M. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. *J. Infect. Dis.* 1982; **146**, 638-644.
- LEIRS H., VERHAGEN R., LEFEVRE A. L'hantavirose, une anthro-zoonose mal connue. *Ann. Méd. Vét.* 1989; **133**, 653-662.

- NIKLISSON B., HORNVELDT B., LUNDKVIST A., BJORSTEN S., LEDUC J. Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; **53**, 134-140.
- NIKLISSON B., LEDUC J.W. Epidemiology of nephropathia epidemica in Sweden. *J. Infect. Dis.* 1987; **155**, 269-276.
- NYSTROM K. Incidence and prevalence of endemic benign (epidemic) nephropathy in AC county, Sweden, in relation to population density and prevalence of small rodents. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1977; **609**, 1-92.
- PARMENTER R. R., BRUNT J. W., MOORE D. I., and ERNEST S. (1993). In The hantavirus epidemic in the Southwest, rodent population dynamics and the implications for transmission of hantavirus-associated adult respiratory distress syndrome (HARDS) in the four corners region. University of New Mexico, Department of biology, Albuquerque (NM).
- ROLLIN P.E., COUDRIER D., SUREAU P. Hantavirus epidemic in Europe, 1993 [letter]. *Lancet*, 1994; **343**, 115-116.
- SCHMALJOHN C.S., HASTY S.E., DALRYMPLE J.M., LEDUC J.W., LEE H.W., VON BONSDORFF C.H., BRUMMER-KORVENKONTIO M., VAHERI A., TSAI T.F., REGNERY H.L. Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science*, 1985; **227**, 1041-1044.
- SOMMER A.I., TRAAVIK T., MEHL R., BERDAL B.P., DALRYMPLE M. Reservoir animals for nephropathia epidemica in Norway: indications of a major role for the bank vole (*C. glareolus*) in comparison with the woodmouse (*A. sylvaticus*). *J. Hyg. (Lond)*, 1985; **94**, 123-127.
- TKACHENKO E.A., IVANOV A.P., DONETS M.A., MIASNIKOV Y.A., RYL'TSEVA E.V., GAPONOVA L.K., BASHKIRTSEV V.N., OKULOVA N.M., DROZDOV S.G., SLONOVA R.A. Potential reservoir and vectors of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the U. S. S. R. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 1983; **63**, 267-269.
- VERHAGEN R., LEIRS H., TKACHENKO E., VAN DER GROEN G. Ecological and epidemiological data on Hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Arch. Virol.* 1986a; **91**, 193-205.
- VERHAGEN R., VAN DER GROEN G., IVANOV A., VAN ROMPAEY J., LEIRS H., VERHEYEN W. Occurrence and distribution of Hantavirus in wild living mammals in Belgium. *Acta Virol.* 1986b; **31**, 43-52.
- WHO, Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: memorandum from a WHO meeting. *Bull. WHO*, 1983; **61**, 269-275.
- YANAGIHARA R., AMYX H.L., GAJDUSEK D.C. Experimental infection with Puumala virus, the etiologic agent of nephropathia epidemica, in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *J. Virol.* 1985; **55**, 34-38.
- YANAGIHARA R., GAJDUSEK D. C. (1988). Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: a historical perspective and review of recent advances. In CRC handbook of viral and rickettsial hemorrhagic fevers. (Gear JHS, Ed.), Boca Raton, Fla: CRC Press, pp 151-188.