

# LA NÉPHROPATHIE ÉPIDÉMIQUE À HANTAVIRUS

L. WEEKERS (1), Y. BIESSAUX (2), A. LAMPROYE (3), J.M. KRZESINSKI (4), J. DEMONTY (5)

**RÉSUMÉ :** L'Entre-Sambre-et-Meuse a été le siège d'une épidémie de néphropathie épidémique à Hantavirus (NE) en 1992-93. Cinq cas ont été rencontrés au CHU de Liège en moins d'un an. Le virus responsable de cette affection appartient à la famille des Hantavirus dont il existe huit sérotypes aux caractéristiques propres en terme de vecteur (rongeurs), de distribution géographique et de pathogénicité. Les pathologies induites chez l'homme vont de la néphropathie épidémique à Hantavirus - d'évolution le plus souvent bénigne - au syndrome pulmonaire à Hantavirus (SPH) - fréquemment mortel - en passant par la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHSR) de sévérité intermédiaire. Dans nos contrées, on rencontre le sérotype Puumala dont le vecteur est le campagnol roussâtre. L'homme s'infecte par inhalation de particules contaminées et développe dans un pourcentage non précisé des cas, après une période d'incubation de 1 à 3 semaines, un tableau clinique de néphropathie épidémique à Hantavirus. Celui-ci se caractérise par l'apparition brutale d'une fièvre, de myalgies diffuses, de douleurs abdominales et/ou lombaires et de céphalées. Apparaissent ensuite à des degrés divers : nausées et vomissements, oligurie, myopie aiguë, toux, diathèse hémorragique, diarrhée... Biologiquement, on observe l'association d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombopénie. L'évolution est spontanément favorable dans les deux à trois semaines. Le diagnostic suggéré par la clinique sera confirmé par la sérologie. La physiopathologie de l'insuffisance rénale et de la thrombopénie fait intervenir des interactions complexes entre l'hôte et le virus. Il n'existe pas de thérapeutique spécifique pour la néphropathie épidémique à Hantavirus. Les formes plus sévères (SPH et FHSR) peuvent bénéficier d'un traitement par Ribavirine in iv.

## INTRODUCTION

Une épidémie de plus de 60 cas de néphropathie épidémique à Hantavirus (nephropathia epidemica, NE) a été remarquablement documentée dans l'Entre-Sambre-et-Meuse en 1992-93 (1). Cette pathologie n'a cependant été que peu relevée en province de Liège peut-être par un manque d'information du corps médical.

Cinq cas ont été rencontrés en moins d'un an au CHU de Liège, leurs caractéristiques cliniques sont détaillées ci-après. Une revue de l'épidémiologie, de la pathogénie et de la présentation clinique de la néphropathie épidémique à Hantavirus nous a paru intéressante.

(1) Aspirant spécialiste, Université de Liège, Service de Médecine interne générale.

(2) Aspirant spécialiste, Université de Liège, Service de Cardiologie.

(3) Aspirante spécialiste, Université de Liège, Service de Gastro-Entérologie.

(4) Professeur de Clinique, Université de Liège, Service de Médecine interne générale (CHU, Ourthe-Amblyve).

(5) Agrégé, Université de Liège, Service de Médecine interne générale.

## HISTORIQUE

Lors de la guerre de Corée (1951-53), 3000 soldats de l'armée des Etats-Unis furent atteints d'une insuffisance rénale aiguë avec fièvre hémorragique et parfois état de choc. La mortalité s'élevait alors à 10 %. Après plusieurs années de recherche, le virus responsable fut isolé. Il fut baptisé d'après le nom de la rivière Hantaan qui coule sur le 38° parallèle entre les Corées du Sud et du Nord.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET NOSOLOGIE DES HANTAVIROSES

Les Hantavirus sont des virus à RNA constituant un genre de la famille des Bunyaviridae (bunyavirus, phlebovirus, nairovirus ...) (3). D'un point de vue nosologique, ils font partie des virus responsables des fièvres hémorragiques (dont la fièvre jaune, la dengue, la maladie d'Ebola ... sont d'autres exemples) et plus particulièrement des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR). On connaît actuellement 8 sérotypes aux caractéristiques propres en termes de vecteur, distribution géographique, pathogénicité ... (tableau I).

Le réservoir est un rongeur. Les animaux contaminés sont apparemment sains, mais excrètent le virus dans leurs urines, salive et fèces. L'épidémie de l'Entre-Sambre-et-Meuse a été mise en relation avec une prolifération de campagnols roussâtres, démontrés porteurs du sérotype Puumala. La transmission à l'homme se fait par inhalation de particules contaminées. L'homme infecté n'excrète pas le virus de façon significative. Aucun cas de transmission interhumaine n'a été décrit à ce jour.

En ce qui concerne les cas que nous avons rencontrés, il est intéressant de noter qu'un des patients fréquentait régulièrement une grange infestée de rongeurs. Deux autres patients se sont probablement infectés lors d'une activité forestière (camp scout pour l'un et travail de bûcheron pour le second). Un patient signalait le nettoyage d'une cave dans les semaines qui ont précédé la symptomatologie. Trois des cinq patients se sont infectés dans la région du Condroz, un quatrième dans l'Entre-Sambre-et-Meuse. Les lieux et modes de contamination du cinquième sont inconnus.

Dans le reste de cet article, nous nous limiterons au Puumalavirus, sérotype rencontré dans

TABLEAU I. PRINCIPAUX SÉROTYPES DES HANTAVIRUS ET LEURS CARACTÉRISTIQUES.  
ADAPTÉ D'APRÈS J. CLEMENT ET COLL. (3) AVEC PERMISSION DE L'AUTEUR.

| Sérotype      | Vecteur(s)   | Distribution géographique                       | Pathologie induite chez l'homme |
|---------------|--|---|---------------------------------|
| Thottapalayam | <i>Suncus murinus</i> (musaraigne)                   | Inde  | non reconnue                    |
| Hantaan       | <i>Apodemus agrarius</i> (mulot rayé des champs)     | Asie, Est de la Russie, Europe du sud (Balkans) | FHC (sévère)                    |
| Prospect Hill | <i>Microtus pennsylvanicus</i> (campagnol agreste)   | USA, Russie                                     | non reconnue                    |
| Séoul         | <i>Rattus Novegicus</i> (rat sauvage)                | cosmopolite                                     | FHSR (intermédiaire)            |
| Puumala       | <i>Clethrionomys glareolus</i> (campagnol roussâtre) | Europe, Russie, Corée                           | NE (modérée)                    |
|               | <i>Mus musculus</i> (souris domestique)              | Serbie  | FHSR (sévère)                   |
| Thaïland      | <i>Bandicota indica</i> (Rat bandicot de l'Inde)     | Thaïlande                                       | non reconnue                    |
| Dobrava       | <i>Apodemus flavicollis</i> (mulot à collier)        | ex-Yougoslavie                                  | FHSR                            |
| Muerto canyon | <i>Peromyscus</i>                                    | continent américain                             | SPH (souvent mortel)            |

FHSR : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal, FHC : Fièvre hémorragique coréenne,  
FHE : Fièvre hémorragique épidémique, NE : Néphropathie épidémique, SPH : Syndrome pulmonaire à Hantavirus.

nos régions et responsable de la forme modérée de FHSR : la néphropathie épidémique.

### PRÉSENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE DE LA NÉPHROPATHIE ÉPIDÉMIQUE À HANTAVIRUS

De septembre 1995 à mars 1996, cinq cas de NE ont été diagnostiqués au CHU de Liège. Les raisons qui motivaient l'hospitalisation étaient, pour le premier patient, la découverte d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombopénie dans le décours d'un syndrome grippal; pour les deux patients suivants, un tableau de fièvre, de douleurs abdominales et lombaires; pour le quatrième patient, une altération de l'état général et une oligurie et pour le dernier patient, une paraparésie et un syndrome confusionnel. Classiquement, la période d'incubation est de 1 à 3 semaines. Les symptômes débutent brutalement par un syndrome grippal : fièvre ( $> 37,8^{\circ}\text{C}$ ) d'une durée de 3 à 7 jours, céphalées intenses, polymyalgie. Une série d'autres signes et symptômes peuvent ensuite apparaître, par ordre décroissant de fréquence : douleurs lombaires et/ou abdominales (89 %), nausées et vomissements (48 %), oligurie durant 1 à 6 jours (45 %), myopie aiguë (26 %), toux (17 %), diathèse hémorragique - épistaxis, hématurie macroscopique, purpura, rétinite hémorragique ... (16 %), diarrhée (13 %), œdèmes des membres inférieurs (7 %), méningisme (6 %) (1, 4, 5, 6).

Biologiquement, cette affection se caractérise par l'association d'une insuffisance rénale aiguë, d'une thrombopénie et d'un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose neutrophilique. La créatininémie s'élève au-delà de 12 mg/l pouvant atteindre 40 voire 60 mg/l, le taux d'urée évolue parallèlement, dépassant fréquemment 1g/l. La thrombopénie est rarement sévère; elle est transitoire et peut passer inaperçue. D'autres anomalies biologiques ont été rapportées : perturbation du bilan lipidique à la phase

aiguë (diminution du cholestérol total et de sa fraction HDL, augmentation des triglycérides), rares cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), perturbation du bilan hépatique (cytolyse et élévation des  $\gamma$ -GT). L'examen du sédiment urinaire révèle une hématurie avec formation de cylindres hématiques et une leucocyturie. Il existe toujours une protéinurie, elle est souvent de type tubulaire (c'est-à-dire de faible importance, avec peu d'albumine, une prépondérance des gammaglobulines à l'électrophorèse et une élévation de la  $\beta_2$ -microglobuline).

L'échographie réalisée à la phase aiguë montre des reins qui ont perdu toute différenciation corticomédullaire et qui sont parfois augmentés de volume.

Les données cliniques et biologiques se rapportant à nos cinq patients sont reprises dans le tableau II.

L'évolution spontanément favorable dans les deux à trois semaines est la règle. A la phase oligurique fait suite une phase polyurique de quelques jours. Dans la littérature, seuls un à deux pour cent des patients nécessitent une épuration extrarénale. Dans notre série, ce fut le cas pour 2 des 5 patients. Cette différence s'explique sans doute par le fait que seuls les cas les plus sévères nous sont référés. La mortalité est très faible, elle représente moins de 0,5 % des cas. De rares complications ont été rapportées telles que myocardite et péricardite, hépatite, "adult respiratory distress syndrome" - ARDS - (cette complication particulière est par contre très fréquente avec le sérotype Muerto Canyon) (3), syndrome de Guillain-Barré, hémorragie hypothalamique évoluant vers le syndrome de la selle turcique vide (7). Une atteinte myocardique et un syndrome interstitiel pulmonaire ont été notés chez le deuxième patient. La possibilité d'un syndrome de Guillain-Barré peut être évoquée a posteriori pour le patient qui se présentait avec une paraparésie. L'électromyogramme qui aurait pu confirmer ce diagnostic n'a cependant pas été

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES 5 PATIENTS.

|                                       |                                   | PC (18 ans)                      | LO (21 ans)         | CJ (24 ans)           | CA (50 ans)         | FJ (74 ans)          |                     |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| <i>Présentation clinique</i>          | fièvre                            | > 39° C pdt 3 j                  | >39° C pdt 2 j      | pdt 2 j max. de 41° C | >39° C pdt 2 j      | modérée              |                     |
|                                       | douleurs abdominales              |                                  |                     |                       |                     |                      |                     |
|                                       | ou lombaires                      | oui                              | oui                 | oui                   | oui                 | non                  |                     |
|                                       | vomissements                      | oui                              | oui                 | oui                   | oui                 | non                  |                     |
|                                       | S. grippal                        | oui                              | oui                 | oui                   | oui                 | non                  |                     |
|                                       | oligurie                          | non                              | non                 | pdt 24 heures         | pdt 3 jours         | pdt 4 jours          |                     |
|                                       | hématurie macroscopique           | oui                              | oui                 | oui                   | oui                 | non                  |                     |
|                                       | toux                              | oui                              | non                 | oui                   | non                 | non                  |                     |
|                                       | S. confusionnel                   | non                              | non                 | non                   | modéré              | important            |                     |
|                                       | paraparésie                       | non                              | non                 | non                   | non                 | oui                  |                     |
|                                       | <i>Paramètres biologiques (*)</i> | urée (g/l)                       | 2,03 (J2)/0,48(J13) | 0,7 (J0)/0,3 (J7)     | 1,46 (J2)/0,13 (J7) | 2,45 (J0)/0,39 (J13) | 3,0 (J2)/0,14 (J12) |
|                                       |                                   | créatinine (mg/l)                | 49 (J2)/17 (J13)    | 31 (J4)/12 (J7)       | 64 (J0)/9 (J7)      | 85 (J0)/16 (J13)     | 60 (J0)/9 (J12)     |
|                                       |                                   | plaquettes (10 <sup>3</sup> /ml) | 47 (J0)/322 (J13)   | 67 (J4)/403 (J7)      | 53 (J0)/377 (J7)    | 60 (J0)/180 (J13)    | 146 (J0)/154 (J12)  |
| globules blancs (10 <sup>3</sup> /ml) |                                   | 9,8                              | 9,48                | 11,53                 | 15,08               | 11,07                |                     |
| PNN (%)                               |                                   | 40 %                             | 62 %                | 72 %                  | 80 %                | 80 %                 |                     |
| CRP (mg/l)                            |                                   | 183                              | 48                  | 56                    | 105                 | 160                  |                     |
| cholestérol total (g/l)               |                                   | 1,74                             | /                   | /                     | 1,51                | 1,27                 |                     |
| cholestérol HDL (g/l)                 |                                   | 0,24                             | /                   | /                     | 0,06                | /                    |                     |
| triglycérides (g/l)                   |                                   | 2,56                             | /                   | /                     | 6,65                | 4,25                 |                     |
| protéinurie                           |                                   | + à la tigelette                 | 444 mg/l            | 1460 mg/l             | + à la tigelette    | 1960 mg/l            |                     |
| hématurie                             |                                   | +                                | +                   | +                     | +                   | +                    |                     |

(\*) pour la fonction rénale et la thrombocythémie les extrêmes sont indiqués suivis du jour où ils ont été atteints (avec J0 = le premier jour où une biologie a été prélevée).

réalisé.

### DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic sera évoqué devant un tableau clinique d'insuffisance rénale aiguë avec thrombopénie dans un contexte de syndrome pseudo-grippal. L'anamnèse devra alors rechercher un contact possible avec des rongeurs ou leurs déjections (travail en forêt, nettoyage d'une cave... ). La confirmation du diagnostic repose sur la sérologie. La recherche des IgM est nécessaire vu la séroprévalence anti-Hantavirus non négligeable dans notre pays (1,3 % de 21.000 donneurs de sang) (8) et la persistance des IgG anti-Hantavirus plusieurs décennies après le contact. Une seconde sérologie effectuée 15 jours à un mois après la première confirmera le caractère aigu de l'infection.

Le diagnostic différentiel des insuffisances rénales aiguës avec thrombopénie est repris dans le tableau suivant (tableau III).

### ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE (9, 10)

Lorsque le diagnostic sérologique est acquis, la biopsie rénale n'est pas nécessaire car la corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et la clinique est faible (9). Le délai parfois long pour l'obtention des résultats sérologiques et la rareté de la néphropathie épidémique à Hantavirus font que beaucoup de patients subissent une biopsie rénale avant que le diagnostic final ne soit posé.

TABLEAU III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES INSUFFISANCES RÉNALES AIGÜES AVEC THROMBOPÉNIE.

|             |   |
|-------------|---|
| Toxiques    | - venin de serpent<br>- venin d'abeille (Amérique Centrale)<br>- marijuana par voie IV<br>- chelidonium majus   |
| Médicaments | - acide tranexamique (Exacyl®)<br>- doxépine (Sinequan®)<br>- héparine (white-clot syndrome)<br>- méthotrexate<br>- aspirine<br>- d-pénicillamine<br>- AINS -diclofenac (Cataflam®),...-<br>- rifampicine<br>- produits de contraste iodés<br>- Captopril<br>- cisplatine<br>- vitamine E en iv chez prématurés |
| Infections  | - méningococcémie<br>- GN post-streptococcique<br>- malaria<br>- endocardite à Staph. aureus<br>- hépatite A<br>- EBV(mononucléose)<br>- Légionella pneumoniae chez immunodéprimé<br>- leptospirose<br>- Hantavirus   |
| Grossesse   | - HELLP* syndrome<br>- éclampsie<br>- embolie de liquide amniotique   |
| Autres      | - CIVD (Infection à Gram-, adénocarcinomes)<br>- purpura thrombotique thrombocytopenique, S. de Moschowitz, S. hémolytique urémique de l'enfant et de l'adulte<br>- lupus érythémateux disséminé.   |

\*Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet count.

L'examen microscopique de ces biopsies rénales montre une atteinte principalement tubulo-interstitielle avec respect relatif des glomérules. L'aspect précoce comprend un oedème

modéré, un infiltrat inflammatoire diffus lympho-mono-plasmocytaire et une hémorragie interstitielle de la jonction corticomédullaire (60 % de cas). Les tubes apparaissent légèrement dilatés avec de rares cellules nécrotiques ou des mitoses à un stade plus tardif.

L'examen immuno-histochimique montre des dépôts d'IgG, d'IgM, de C3 et de fibrine le long des membranes basales tubulaires dans 50 % des cas. L'atteinte glomérulaire passera inaperçue si elle n'est pas recherchée spécifiquement. Il existe une légère congestion glomérulaire, une hypercellularité modérée et des dépôts segmentaires et focaux d'IgG, d'IgM, de C3 et de fibrinogène dans le mésangium. La microscopie électronique est intéressante car elle objective des lésions des cellules endothéliales. Il n'existe pas de lésion pathognomonique de la néphropathie épidémique à Hantavirus, mais l'hémorragie interstitielle de la jonction corticomédullaire est rare dans d'autres pathologies.

Les résultats des biopsies réalisées chez nos cinq patients sont résumés dans le tableau IV. Nous n'avons pas observé d'hémorragie de la jonction corticomédullaire, tandis que l'atteinte glomérulaire habituellement décrite comme discrète était retrouvée dans 4 des 5 biopsies. Nous n'avons pas d'explication pour ces différences.

#### **PATHOGÉNIE (11, 12, 13, 14)**

Les mécanismes pathogéniques des FHSR ont surtout été étudiés pour le sérotype Hantaan, mais ils sont sans doute similaires pour la néphropathie épidémique à Hantavirus et à Puumalavirus. Les Hantavirus sont capables d'infecter bon nombre de cellules humaines *in vivo* et *in vitro*, sans nécessairement y induire d'effet cytopathogène. On admet que le mécanisme

pathogénique des lésions dépend plus des réactions immunitaires induites chez l'hôte (formation de complexes immuns circulants et *in situ*, réaction auto-immune, réaction allergique, production de cytokines et augmentation des molécules d'adhérence intercellulaires) que d'un effet cytopathogène direct du virus.

Quels que soient les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'effet pathogène, l'atteinte vasculaire et endothéliale y joue un rôle central. L'augmentation de la perméabilité vasculaire se traduit par un oedème interstitiel et une extravasation d'hématies. Les lésions endothéliales sont responsables d'une activation locale de la coagulation avec adhérence plaquettaire.

La thrombopénie est d'origine périphérique. Les causes potentielles sont les mécanismes immunitaires, la consommation par la CIVD et les lésions vasculaires.

L'atteinte rénale est essentiellement tubulo-interstitielle. Les lésions tubulaires sont probablement de nature ischémique, précipitées par l'hypovolémie et les troubles de la microcirculation rénale. On note aussi la formation de cylindres obstruant les tubes. Les lésions vasculaires et endothéliales décrites ci-dessus sont particulièrement marquées au niveau de la médullaire rénale. Une participation glomérulaire est probable au vu de l'importance de la protéinurie.

La myopie aiguë s'explique par une congestion des corps ciliaires rendant impossible l'accommodation.

#### **TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE**

Dans la majorité des cas, un traitement symptomatique suffit avec adaptation des apports hydriques et électrolytiques en fonction de la

TABLEAU IV. RÉSULTATS DES BIOPSIES RÉNALES RÉALISÉES CHEZ LES CINQ PATIENTS.

|                        |                             | PC (J12)           | LO (J7)              | CJ (J10)             | CA (J18)           | FJ (J12)  |
|------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---|
| Microscopie<br>optique | Glomérules                  |                    |                      |                      |                    |   |
|                        | congestion                  | 0                  | +                    | +                    | +                  | +   |
|                        | hypercellularité mésangiale | 0                  | +                    | +                    | +                  | +   |
|                        | Tubes                       |                    |                      |                      |                    |   |
|                        | dilatation et cylindres     | +                  | 0                    | +                    | +                  | +   |
| Interstitium           | atrophie ou nécrose         |                    |                      |                      |                    |   |
|                        | cellules bordantes          | +                  | 0                    | +                    | +                  | +   |
|                        | oedème                      | +                  | +                    | +                    | +                  | NR  |
|                        | hémorragie                  | 0                  | 0                    | 0                    | 0                  | NR  |
|                        | infiltration inflammatoire  | +                  | +                    | +                    | +                  | NR  |
| Immuno-<br>histochimie | Glomérules                  |                    |                      |                      |                    |   |
|                        | IgA                         | 0                  | 0                    | traces mésangiales   | 0                  | 0   |
|                        | IgG                         | 0                  | 0                    | faibles segmentaires | 0                  | traces  |
|                        | IgM                         | traces mésangiales | faibles segmentaires | faibles segmentaires | traces mésangiales | segmentaires<br>au niveau de la<br>memb. basale |
|                        | C3                          | traces             | traces capsulaires   | faibles segmentaires | 0                  | traces  |
| Fibrinogène            | C1q                         | 0                  | 0                    | traces mésangiales   | traces mésangiales | segmentaires                                    |
|                        | Fibrinogène                 | +                  | + interstitiel       | traces mésangiales   | faibles            | segmentaires<br>au niveau de la<br>memb. basale |

phase oligurique ou polyurique. Le recours transitoire à des techniques d'épuration extrarénale est rarement nécessaire lors d'une phase oligurique prolongée ou en raison de symptômes d'intoxication urémique.

Dans les formes sévères (rarement dues au sérotype Puumala), un traitement précoce par ribavirine en iv a été préconisé avec une réduction significative de la mortalité, du taux d'insuffisance rénale et des manifestations hémorragiques (15).

Le développement d'un vaccin aurait peu d'intérêt dans nos régions vu l'évolution le plus souvent bénigne de l'infection, hormis peut-être pour les personnes à haut risque (travailleurs forestiers ...). La situation est différente dans les pays où existent les sérotypes Hantaan et Muerto Canyon pour lesquels des vaccins sont en cours de développement ou existent déjà.

## CONCLUSION

On reconnaît un caractère cyclique aux poussées épidémiques de la néphropathie épidémique à Hantavirus avec une période de 2 à 3 ans. Les 5 cas auxquels nous avons été confrontés sont peut-être le début d'une nouvelle recrudescence de la maladie. Quoi qu'il en soit, le corps médical, surtout en milieu rural, devra être attentif à ce diagnostic devant tout patient se présentant avec un syndrome pseudo-grippal accompagné d'une oligurie ou d'une diathèse hémorragique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Colson P, Damoiseaux Ph, Brisbois J, et al.— Epidémie d'Hantavirose dans l'Entre-Sambre-et-Meuse année 1992-1993 : données cliniques et biologiques. *Acta Clin Belg*, 1995, **50**, 197-206.
2. Biessaux Y, Lamproye A, Weekers L, Demonty J.— Présentation de deux cas d'insuffisance rénale aiguë avec thrombopénie chez de jeunes adultes. *Rev Med Liege*, sous presse.
3. Clement J, Mc Kenna P, Groen J et al.— Epidemiology and laboratory diagnosis of Hantavirus (HTV) infections. *Acta Clin Belg*, 1995, **50**, 9-19.
4. Van Ypersele de Strihou C, Mery JP.— Hantavirus related acute interstitial nephritis in Western Europe. Expansion of a world-wide zoonosis. *Q J Med*, 1989, **73**, 94-950.
5. Lähdevirta J.— Nephropathia Epidemologica in Finland—A clinical, histological and epidemiological study. *Ann Clin Res*, 1971, **7.3** (sup. 8), 1-154.
6. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman P, et al.— Nephropathia epidemica in Finland : a retrospective study of 126 cases. *Scan J Infect Dis*, 1994, **26**, 7-13.
7. Forsslund T, Saltevo J, Antinnen J, et al.— Complications of nephropathia epidemica: three cases. *J Int Med*, 1992, **232**, 87-90.
8. Belgian Zoonosis Workgroup.— La néphropathie aiguë à Hantavirus: une "nouvelle" maladie dans le sud du pays ? *Santé et Communauté*, 1994, **24**, 4-7.
9. Mustonen J, Helin H, Pietilä K, et al.— Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nep*, 1994, **41**, 121-126.
10. Collan Y, Mihatsch MJ, Lähdevirta J, et al.— Nephropathia epidemica : Mild variant of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int*, 1991, **40** (suppl. 35), S62-S71.
11. Cosgriff TM, Lewis RM.— Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int*, 1991, **40** (suppl. 35), S72-S79.
12. Siamopoulos KC.— Virus-related acute renal failure. The clinical course and the outcome of haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, **9** (suppl. 4), 111-115.
13. Temonen M, Vapalahti O, Hollthofer H, et al.— Susceptibility of human cells to Puumala virus infection. *General Virology*, 1993, 1(Pt. 3), 515-518.
14. Wangel AG, Temonen M, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A.— Anti-endothelial cell antibodies in nephropathia epidemica and other viral diseases. *Clin Exp Immunol*, 1992, **90**, 13-17.
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**, 1119-1127.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Weekers, Service de Médecine interne générale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.