

AVIS

Mesures de prévention pour la sécurité infectieuse transfusionnelle et de greffe résultant de la circulation du virus Zika à la suite de cas autochtones en France métropolitaine

22 novembre 2019

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi en urgence, par la Direction générale de la santé (DGS), le 21 octobre 2019, afin d'émettre des recommandations relatives aux critères d'ajournement ou d'exclusion à mettre en œuvre à la fois pour les produits sanguins labiles (PSL) et les greffons, pour les donneurs ayant fréquenté le département du Var, à la suite de l'identification de plusieurs cas autochtones d'infection par le virus Zika (ZIKV).

Afin de répondre à cette saisine, le groupe de travail (GT) transversal permanent « Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) du HCSP s'est réuni en conférence téléphonique les mardi 29 octobre et 5 novembre 2019, en formation « réponse aux saisines urgentes » présidée par Christian Chidiac, Bruno Pozzetto en assurant la vice-présidence (cf. composition du groupe de travail en annexe 2).

Le HCSP a rendu antérieurement plusieurs avis sur les infections à ZIKV, lors de l'épidémie survenue à partir de 2015 en Amérique du sud et dans les départements français d'Amérique (DFA) [1-3].

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

1 – Description de l'épisode et des actions mises en œuvre

Aspects épidémiologiques et actions mises en œuvre ou prévues

Un foyer de transmission autochtone de ZIKV, actif début août 2019, a été identifié dans un quartier de la commune d'Hyères (Var).

Au 5 novembre, 3 cas ont été identifiés. La date de début des signes est comprise entre le 07/08 et le 15/08 pour les trois personnes qui résident dans un périmètre de moins de 100 mètres les unes des autres.

Le 1^{er} cas a été confirmé par le Centre National de Référence (CNR) des arbovirus le 1^{er} octobre. Le diagnostic, porté à distance des symptômes, a été sérologique avec une confirmation par séroneutralisation et rétrospectivement par amplification génique sur un prélèvement précoce.

Les deux autres cas ont été identifiés par l'investigation épidémiologique. L'enquête en porte à porte dans le quartier a permis de détecter un 2^{ème} cas clinique confirmé le 14/10 par le CNR, puis un 3^{ème} cas confirmé à son tour par le CNR.

Au 5 novembre 2019, l'enquête épidémiologique, l'information spécifique des professionnels de santé de proximité (y compris ceux qui prennent en charge les femmes enceintes et les personnels des centres d'assistance médicale à la procréation –AMP-) et les communiqués de presse à l'intention du public n'ont conduit à la détection d'aucun cas supplémentaire.

Le cas primaire importé à l'origine de la transmission autochtone n'a pas été identifié.

Les investigations entomologiques ont confirmé la présence d'*Aedes albopictus*, seul vecteur de la maladie en France métropolitaine, dans le quartier, à proximité du domicile des cas.

Les éléments de l'enquête concernant la survenue très rapprochée des 3 cas dans le temps et l'espace de même que l'absence de contact entre eux –ce qui permet d'exclure une transmission

sexuelle - accréditent l'hypothèse d'une transmission vectorielle par *Ae. albopictus*, implanté depuis 2007 dans le Var et seul vecteur compétent pour ZIKV dans cette région. **Il s'agit du 1^{er} épisode de foyer autochtone d'infections à ZIKV en Europe.**

Afin de mieux documenter cet épisode, une enquête de séroprévalence, menée par Santé publique France (SpF), l'Agence régionale de santé (ARS) et le CNR des arbovirus, est programmée dans ce quartier en novembre 2019. En plus des résidents de cette zone, elle doit inclure le personnel du seul hôtel situé dans le périmètre. Pour le centre hospitalier et l'EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) proches, des modalités d'investigation adaptées sont à l'étude.

Plusieurs actions de lutte anti-vectorielle ont été réalisées autour du domicile des cas entre le 07 et le 18/10. Les lieux fréquentés par les cas autochtones pendant la période de virémie ont aussi fait l'objet d'enquêtes entomologiques.

Aspects cliniques

Les trois cas ont présenté début août des symptômes compatibles avec une infection par ZIKV (asthénie, arthralgies, myalgies, éruption cutanée, fièvre) [4].

Données biologiques

- Cas autochtone n°1 : les premières analyses biologiques ont été réalisées par un laboratoire privé et ciblaient les virus de la dengue et du chikungunya. Le CNR n'a été sollicité que mi-septembre pour une suspicion d'infection par ZIKV. Les analyses réalisées par le CNR ont permis la détection du génome de ZIKV sur un prélèvement précoce, ainsi que celle d'IgM anti-ZIKV et d'anticorps neutralisant ZIKV sur un prélèvement tardif. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps neutralisant d'autres flavivirus incluant le virus West Nile et les 4 sérotypes de virus de la dengue.
- Cas autochtones n°2 et n°3 : le CNR a détecté sur des prélèvements tardifs des IgM et IgG anti-ZIKV, spécificité confirmée par la détection d'anticorps neutralisant ce même virus.

2 -Principales données sur l'infection à ZIKV

Epidémiologie

ZIKV a été isolé pour la première fois d'un singe macaque Rhésus en 1947 en Ouganda dans la forêt Zika à l'occasion d'une épidémie de fièvre jaune [5,6], puis en 1948 chez des moustiques du genre *Ae. africanus* dans la même forêt [7]. Les premières souches isolées dans l'espèce humaine au Nigeria remonteraient aux années 1950 sous forme de cas sporadiques [8] bien que la véritable identité de l'agent responsable de ce foyer soit plutôt le virus Spondweni, très proche génétiquement. La première infection humaine confirmée a été rapportée en Ouganda en 1962-63 [9]. Malgré cette découverte ancienne en Afrique et l'identification d'une circulation en Asie depuis 1966, ZIKV a véritablement émergé à partir de 2007, provoquant quatre grandes épidémies : en Micronésie sur l'île de Yap en 2007, en Polynésie française en octobre 2013, en Nouvelle Calédonie en janvier 2014 et en Amérique latine et dans les Caraïbes en 2015-2016 [10]. Après 2016, le nombre de cas rapportés dans le monde a considérablement diminué, même si des cas restent identifiés dans plusieurs pays d'Afrique, d'Amérique latine, d'Amérique centrale, des Caraïbes, d'Asie du Sud-Est et en Inde (cf. carte de l'OMS en annexe 3). Dans plusieurs territoires insulaires comme les Antilles françaises, la transmission s'est arrêtée.

Transmission de ZIKV

La transmission de ZIKV est presque exclusivement vectorielle, même s'il existe d'autres voies possibles beaucoup plus rares [10] :

- *Transmission vectorielle*

La transmission vectorielle est réalisée par des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae* et au genre *Aedes* (transmission sylvatique et urbaine) dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* (se reporter au paragraphe 3).

- *Transmission sexuelle*

La transmission sexuelle homme-femme est la plus fréquente, que le partenaire masculin soit symptomatique ou asymptomatique. La persistance de virus infectant dans le sperme est rare

après 30 jours. Quelques cas de transmission femme-homme, femme-femme et homme-homme ont été rapportés.

- *Transmission materno-fœtale et périnatale*

La transmission materno-fœtale peut survenir tout au long de la grossesse, que l'infection soit symptomatique ou non chez la femme. Cette transmission verticale pourrait survenir dans 25% des grossesses avec des conséquences d'autant plus graves que l'infection de la mère a lieu précocement au cours de la grossesse.

Quelques cas de transmission périnatale ont été rapportés mais sans conséquences notables pour l'enfant.

- *Présence du virus dans les liquides biologiques.*

La médiane de la durée de la présence de l'ARN de ZIKV a été estimée à 14 jours dans le sérum (IC95% de 11 à 17 jours) et à 54 jours (IC95% de 43 to 64 jours) dans le sperme [11], même si la détection d'ARN viral au-delà de 100 jours a été documentée [12]. Le génome viral a aussi été détecté dans la salive, avec la même cinétique que celle du virus dans le sang, et dans les urines alors que le virus n'était plus détectable dans le sang et cela deux à trois semaines après le début des signes cliniques. A noter que le virus peut persister beaucoup plus longtemps dans le sang total que dans le sérum ou le plasma [13], ce qui n'est pas sans incidence sur la transmission de ZIKV par les produits sanguins.

- *Transmission par transfusion sanguine, cellules, tissus et organes*

La présence de ZIKV a pu être mise en évidence dans des sangs collectés en vue de transfusion. Cependant, le nombre de cas de transmission par transfusion sanguine rapporté dans la littérature est très limité et partiellement documenté, suggérant une transmission par le sang assez peu efficace [14-17]. Il n'y a pas de cas rapporté de transmission liée à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules (se reporter aussi au paragraphe 4).

Aspects cliniques

La majorité des infections par ZIKV sont asymptomatiques (50 à 80% des cas). Les signes cliniques, chez l'enfant et l'adulte, débutent après 3 à 14 jours d'incubation par un syndrome pseudo-grippal et une éruption cutanée diffuse à type d'exanthème maculo-papuleux. Les autres signes cliniques sont l'asthénie, la fièvre (ou plutôt fébricule), les arthralgies, les céphalées, possiblement rétro-orbitaires, les myalgies, une conjonctivite ou une hyperhémie conjonctivale et, plus tardivement, des œdèmes des extrémités. La fièvre apparaît peu élevée et transitoire.

La maladie est globalement considérée bénigne mais des formes graves ont été identifiées [10] :

- la gravité n'est pas immédiate, chez l'enfant et l'adulte, mais plutôt liée à la survenue de complications neurologiques, dont un syndrome de Guillain-Barré ;
- d'autres complications auto-immunes (purpura) ou neurologiques (encéphalite, myélite, névrite optique, méningo-encéphalite) possiblement liées au ZIKV ont été décrites ;
- l'infection de la mère en cours de grossesse peut aboutir à des atteintes congénitales neurologiques graves à type de microcéphalies, de dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral et de malformations neurologiques fœtales ;
- des décès attribuables à ZIKV ont été rapportés (taux de létalité de 0,02%) sans relation avec un syndrome de Guillain-Barré, dans 56% des cas [18].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes d'exanthème fébrile et notamment, dans un contexte tropical, la dengue, le chikungunya et la leptospirose, auxquels il faut ajouter les étiologies plus cosmopolites comme la rougeole, la mononucléose infectieuse, la rubéole, et d'autres causes moins fréquentes d'exanthème.

Pour ce virus comme pour la plupart des *Flavivirus*, il n'existe ni antiviraux efficaces (hors hépatite C), ni vaccin disponible (hors dengue).

3 – Données virologiques et sur les vecteurs

Données virologiques

ZIKV est un virus à ARN à symétrie icosaédrique et enveloppé d'un diamètre d'environ 50 nm. Il appartient à la famille des *Flaviviridae* au sein de laquelle il forme avec le virus Spondweni un clade individualisé. Le génome de ZIKV est un ARN monocaténaire non segmenté positif de 10 800 nucléotides comportant un seul cadre de lecture flanqué de deux courtes régions non codantes. Il code une seule protéine géante qui est clivée ultérieurement en 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales [19]. Les protéines structurales comprennent une protéine de capsid (C) qui est associée au génome viral pour former la nucléocapside, une glycoprotéine d'enveloppe (E) qui est impliquée dans le processus d'entrée dans les cellules compétentes des moustiques et des mammifères, et un précurseur de la (glyco)protéine de membrane (prM) dont la forme mature colonise la membrane cellulaire lors de la formation de l'enveloppe virale. Les protéines non structurales comprennent les protéines NS1 (essentielle à la réplication virale et utilisée dans les tests diagnostiques), NS2A (également impliquée dans la réplication virale et dans la modulation de la réponse interféron de l'hôte), NS2B (qui possède une activité protéase), NS3 (qui possède des fonctions protéase et hélicase), NS4A (qui est associée au complexe de réplication, réprime la réponse interféron de l'hôte et participe à la neuropathogénèse), NS4B (également associée au complexe de réplication et à la répression de la réponse interféron de l'hôte) et NS5 (qui est l'ARN polymérase ARN dépendante et participe aussi au blocage de la réponse interféron de l'hôte).

In vivo, ZIKV peut infecter de nombreuses espèces de moustiques (y compris *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*) et différents mammifères (des modèles ont été établis chez des primates non humains, le porc, le poulet, le hamster et la souris). Les cellules sensibles sont très variées : cellules de nombreux moustiques et de différents mammifères et, dans l'espèce humaine, différentes cellules nerveuses (cellules souches neurales chez l'adulte, progéniteurs neuronaux chez l'embryon, astrocytes, oligodendrocytes, cellules de Schwann), de nombreuses cellules des villosités placentaires, du tissu testiculaire (cellules de Sertoli, macrophages, cellules souches germinales et spermatozoïdes) et du tissu oculaire (cellules de l'épithélium et de l'endothélium rétinien et neurones rétinien notamment). Cette grande variété de cellules compétentes rend compte du pouvoir pathogène très diversifié de ZIKV [19].

ZIKV est un virus à ARN très sensible aux phénomènes de recombinaisons géniques et de substitutions en acides aminés au niveau des protéines virales, ce qui explique sa grande variabilité génétique [20]. A partir notamment des séquences des protéines E et NS5, on a décrit deux principaux lignages : un lignage africain qui a été prédominant jusque dans les années 1970 et un lignage asiatique qui s'est individualisé avec la migration des souches africaines vers l'Asie du sud-est et qui a été à l'origine des souches qui ont disséminé dans les territoires du Pacifique à partir de 2007 pour donner les grandes épidémies observées dans les Amériques à partir de 2014. Cette lente évolution du génome des souches de ZIKV explique en partie la capacité du virus à échapper aux défenses immunitaires de l'hôte et à être à l'origine d'infections persistantes dans l'espèce humaine. Le phénotype des souches de lignage asiatique qui possèdent un taux d'infection cellulaire plus faible, une moindre production virale et un pouvoir cytopathique réduit pourrait rendre compte, au moins en partie, de leur capacité à induire des infections persistantes dans différents tissus [21]. Cependant la physiopathologie de l'infection à ZIKV reste très mystérieuse et des travaux sont encore nécessaires pour comprendre la virulence des différentes souches.

Données sur les vecteurs

Les vecteurs de ZIKV dans le sud de la France sont très certainement les moustiques de l'espèce *Ae. albopictus*. Cette espèce de moustique, également appelé « moustique tigre » à cause de ses pattes rayées noir et blanc, a été démontrée compétente en laboratoire pour une souche de ZIKV originaire de Nouvelle-Calédonie [22]. Bien que la capacité d'*Ae. albopictus* à amplifier et transmettre ZIKV soit significativement inférieure (en laboratoire) à celle d'*Ae. aegypti*, qui est l'espèce vectrice majeure de ZIKV dans le monde, des particules de virus ont été retrouvés dans la salive de moustiques *Ae. albopictus* infectés oralement, ce qui suggère que la transmission du virus par piqûre via la salive infectée est possible. Les moustiques *Ae. aegypti* ne sont pas présents en France métropolitaine. Toutefois, il semble y avoir de grandes différences de

compétence pour *Ae. albopictus* en fonction de la souche de ZIKV. Ainsi la compétence d'*Ae. albopictus* n'a pas pu être démontrée dans une étude utilisant une souche de ZIKV originaire de Polynésie Française [23]. Les cas autochtones de ZIKV observés dans le sud de la France en 2019 apportent donc la preuve que l'espèce *Ae. albopictus* est capable de transmettre ZIKV (après exclusion d'une contamination sexuelle).

Ae. albopictus est une espèce invasive en France, comme partout en Europe. Elle a été confirmée sur le territoire français en 2000 [24] dans la région de Nice et à proximité de la frontière italienne, en provenance très certainement d'Italie où cette espèce est présente et très active depuis la fin des années 1990. Depuis environ 20 ans, la progression de cette espèce en France a été fulgurante ; actuellement présente dans toute la moitié sud de la France, elle continue sa progression vers le nord. Cependant, les risques de transmission d'arboviroses sont liés aux températures et donc limités dans le temps et dans l'espace. La distribution et la progression des populations d'*Ae. albopictus* en France peut être suivie grâce au lien suivant : <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine#>.

Enfin, la capacité de cette espèce à s'adapter à des milieux très anthropisés et même urbains, ainsi que sa plasticité en termes d'hôtes pour les repas sanguins des femelles, qui peuvent aussi s'adapter pour piquer les humains, en font une espèce particulièrement nuisible qui peut devenir un vecteur majeur d'arboviroses, avec un vrai risque épidémique comme observé en Italie pour le Chikungunya en 2017.

4 - Risques liés aux produits sanguins labiles et aux greffes

4-1 Risque transfusionnel

Le risque transfusionnel lié à ZIKV est consécutif à la forte proportion de formes asymptomatiques (50 à 80%) de l'infection et par la présence du virus dans le sang pendant quelques jours au cours de la phase asymptomatique ou pré-symptomatique de l'infection. A ce risque direct s'ajoute le risque qu'un candidat au don puisse être contaminé par voie sexuelle par un partenaire infecté par ZIKV, la période à risque étant alors de plusieurs semaines à cause du portage parfois prolongé du virus dans ce fluide.

a) Risque donneur

Le risque de collecter un donneur de sang asymptomatique virémique pour ZIKV a été objectivé au cours des épidémies qui se sont succédées depuis celle de 2013 en Polynésie Française.

En 2013-2014, l'épidémie en Polynésie Française avait entraîné la mise en œuvre de mesures de prévention de la transmission de ZIKV par les produits sanguins. Les candidats au don présentant de signes évocateurs de l'infection étaient ajournés jusqu'à 30 jours après la fin des symptômes. Un rappel a été fait sur la nécessité de l'information post-don auprès de donneurs présentant des signes cliniques après leur don pour écarter les produits correspondant au plus tôt. La technique d'atténuation des pathogènes Intercept Blood System (IBS) a été utilisée pour la préparation des concentrés plaquettaires. L'approvisionnement en plasma a été réalisé à partir de la France métropolitaine. La distribution des concentrés de globules rouges (CGR) a été réalisée après une quarantaine de 7 jours permettant des recueillir des informations post-don. Enfin, un test de dépistage du génome viral en pools de 3 a été mis en œuvre et a permis d'objectiver 42 dons (2,8%) porteurs de l'ARN viral (30 en rétrospectif et 12 en prospectif) sur 1505 testés [25,26].

Au cours de l'importante épidémie de 2015-2016 en Amérique du Sud, un taux identique de donneurs de sang testés positifs pour l'ARN viral : 2.7% (37 dons positifs/1393 dons testés) a été rapporté au Brésil dans la région de Sao-Paulo [27]. Entre avril et juin 2016, 68 donneurs de sang de Puerto Rico ont été détectés porteurs de l'ARN viral parmi les 12 777 testés, soit une prévalence de 0.5% [28].

En 2015-2016, l'arc des Caraïbes a été le siège d'une épidémie d'ampleur affectant une population naïve pour l'infection. Pour les Antilles Françaises, certaines mesures de prévention non spécifiques des arboviroses étaient déjà mises en œuvre comprenant l'utilisation de la technique d'atténuation des pathogènes IBS (depuis 2006) pour les concentrés plaquettaires,

l'approvisionnement en plasma à partir de la métropole et une quarantaine de 72 heures permettant de prendre en compte les informations post-don. Des mesures spécifiques et adaptées aux particularités de ZIKV ont été ajoutées. Dès que les premiers cas autochtones de ZIKV ont été signalés aux Antilles, l'EFS (Etablissement français du sang) a décidé de transfuser les femmes enceintes par des CGR collectés en France métropolitaine. Un test de dépistage prospectif de l'ARN de ZIKV pratiqué en test unitaire avec un réactif marqué CE a été mis en œuvre et a permis d'écartier jusqu'à 3% de dons infectés au pic de l'épidémie. A la Martinique, entre janvier et juin 2016, 76 dons ont été testés positifs pour l'ARN viral sur 4129 testés, soit une prévalence de 1,84% de donneurs asymptomatiques porteurs de l'ARN ZIKV [29].

Lorsque les premiers cas de contamination sexuelle liés à une persistance du virus dans le sperme ont été rapportés, la mesure d'ajournement pendant 28 jours des donneurs ayant voyagé ou résidé dans une zone de circulation virale a été complétée par un ajournement de 28 jours des donneurs ayant eu des rapports sexuels avec un homme diagnostiqué infecté par ZIKV ou un homme ayant séjourné dans une zone de circulation virale dans les 3 mois précédant le dernier contact sexuel.

Aux USA, à la suite de la mise en évidence de cas autochtones en Floride, les autorités sanitaires ont mis en œuvre le dépistage unitaire de tous les dons collectés dans le pays afin d'éviter les ajournements causés par des séjours dans les zones impactées au sud du pays. Cette stratégie a permis d'écartier de la chaîne transfusionnelle seulement 9 dons positifs confirmés parmi 4.325.889 dons testés [16].

b) Risque receveur

Peu de données sont disponibles dans la littérature. Au cours de l'épidémie en Polynésie Française, 30 dons infectés par le ZIKV ont été identifiés rétrospectivement après la mise en place du test de détection. Parmi les 26 receveurs de CGR impliqués, 12 ont pu être investigués. Chez ces receveurs, aucun symptôme de l'infection par ZIKV n'a été rapporté [26].

Au cours de l'épidémie de grande ampleur qui a frappé l'Amérique du Sud à partir de 2015, seuls quatre cas probables de transmission de ZIKV par des produits sanguins ont été rapportés au Brésil dont 3 publiés dans la littérature internationale [14,15]. Pour ces 3 cas, les investigations ont été conduites à la suite d'une information post-don faite par des donneurs après l'apparition de signes cliniques ; les 3 receveurs avaient été transfusés par des concentrés plaquettaires et n'avaient pas présentés de symptômes évocateurs de l'infection par ZIKV lors du suivi post-transfusionnel.

Enfin, au cours de l'épidémie de 2016 dans les départements français des Amériques (Antilles et Guyane), l'hémovigilance n'a rapporté aucun cas de contamination post-transfusionnelle.

c) Données sur la transfusion de CGR pendant la grossesse

La transfusion de CGR en obstétrique est une éventualité rare qui a été évaluée en France à 0,48% ± 0,04% dans une étude sur 146 781 accouchements [30]. Cette fréquence est comparable (0,23% à 1,92%) à celle rapportée dans une autre étude [31].

Dans deux enquêtes transversales françaises réalisées en 2006 et 2013, le nombre de patientes d'obstétrique transfusées représentait respectivement 0,77% à 1% de l'ensemble des patients transfusés [32,33]. Dans ces deux enquêtes, la proportion des parturientes transfusées lors de la délivrance (hémorragie du post-partum) était respectivement de 90% et 83 % [EFS, données non publiées].

d) Technique d'atténuation des pathogènes

La technique IBS, couplant un traitement par amotosalen et une irradiation par des rayons ultraviolets A (UVA), est autorisée en France pour le plasma et la préparation des concentrés plaquettaires. A ce jour, bien que des procédés soient en évaluation [34], aucune technique d'atténuation des pathogènes n'est validée concernant le traitement des CGR.

La technique IBS a fait l'objet d'études d'évaluation de son efficacité in vitro vis-à-vis de ZIKV. Aubry et al [35] ont montré que ce procédé était capable d'inactiver 6,57 log₁₀ Doses Infectieuses en Culture de Tissu 50% (DICT₅₀)/mL (10,25 log₁₀ copies/mL) de ZIKV contenu dans le plasma. Concernant les concentrés plaquettaires, la même équipe [36] a montré une efficacité du procédé sur des échantillons contenant 4,42 log₁₀ DICT₅₀ (7,5 log₁₀ copies/mL). Les auteurs

ont estimé que cette capacité d'atténuation était très supérieure aux charges virales détectées chez les donneurs de sang. Sur la base d'études d'inactivation virale transmises par le fabricant, les autorités sanitaires avaient autorisé, pendant l'épidémie de 2016 aux Antilles, la délivrance des concentrés plaquettaires traités par IBS sans attendre le résultat du test de dépistage du génome viral.

4-2 Risques liés à la greffe d'organes, de tissus et de cellules

Bien qu'à ce jour la littérature ne rapporte pas de cas liés à la greffe d'organes, de tissus ou de cellules, la circulation du virus dans le sang et dans divers fluides biologiques a conduit les différentes autorités sanitaires française et internationales à préconiser la mise en place de mesures de qualifications spécifiques des donneurs ayant pu être en contact avec ZIKV, afin de prévenir la transmission de ce virus à des patients qui, après greffe d'organes ou de cellules, présentent un état d'immunodépression important.

Pour ce qui concerne la qualification des donneurs d'organes, de tissus et de cellules sur le territoire national, celle-ci est assurée par des laboratoires de virologie, de biologie médicale polyvalente ou par le CNR qui assure également la confirmation des cas.

Lorsqu'une alerte sanitaire impliquant ZIKV est mise en œuvre par les autorités sanitaires et suivant l'avis émis par le groupe d'experts Secproch du HCSP, et avant lui par la cellule d'aide à la décision (CAD) de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), un courrier est adressé par l'ABM (Agence de la biomédecine) :

- pour les organes : aux responsables des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et tissus, aux équipes de prélèvement et de greffe d'organes, aux banques de tissus,
- pour les produits de thérapie cellulaire, dont les cellules souches hématopoïétiques (CSH) : aux centres donneurs de CSH, aux équipes de greffe de CSH, aux laboratoires de thérapie cellulaire.

Ces courriers renvoient sur les sites précisant les zones/pays concernés par l'alerte ainsi que les recommandations relatives à la conduite à tenir face à des donneurs exposés à ce risque. Les recommandations sont dans la mesure du possible adaptées aux différents circuits de prélèvements et aux spécificités des produits concernés.

En résumé, ces recommandations tiennent compte du lieu de résidence du donneur dans un pays à risque (risque de transmission majoritairement vectorielle), d'un séjour dans un pays à risque (risque de transmission vectorielle lors du séjour ou risque de transmission sexuelle par un partenaire ayant voyagé dans un pays à risque), de la possibilité ou non de différer le prélèvement selon que le donneur est vivant ou décédé (organes), que le report de la greffe est ou non préjudiciable pour le receveur (balance bénéfique/risque). Les tests à réaliser lors de la qualification sont la recherche du génome viral dans le plasma et dans les urines du donneur. Différents algorithmes ont été élaborés pour tenir compte des diverses situations qui peuvent être rencontrées par les professionnels.

Pour les tissus, il est recommandé de ne pas réaliser de prélèvement chez un donneur à risque.

Certains points doivent être mis à jour et nécessitent un travail complémentaire qui sera mené dans un 2^{ème} temps et validé avec le groupe d'experts Secproch. Cela concerne notamment l'évaluation des risques liés à l'AMP.

4-3 Analyse de risque au niveau européen

L'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) a rédigé un guide de recommandations pour la sécurisation des produits d'origine humaine en 2017 [37]. L'évolution épidémiologique des infections à ZIKV a conduit l'ECDC à actualiser son évaluation des risques en 2019 [38].

RECOMMANDATIONS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

Au total, le HCSP a pris en considération :

- l'histoire naturelle de l'infection par le virus Zika (ZIKV) et notamment les risques au cours de la grossesse ;
- le caractère très limité de cet épisode de transmission de ZIKV : dans le temps (début août), en nombre de cas symptomatiques identifiés (3) et circonscrit à une zone réduite (distance de 100 mètres au plus entre les cas) ;
- l'absence de nouveaux cas diagnostiqués (en particulier au sein des familles des 3 cas), alors qu'une information a été diffusée et qu'une enquête de porte à porte a été réalisée ;
- la réduction majeure du risque de transmission vectorielle à cette période de l'année du fait de :
 - o la diminution de la population de moustiques (entrée en diapause, baisse de la luminosité et de la température) ;
 - o l'organisation d'actions de lutte anti-vectorielle à deux reprises ;
- le très faible taux de positivité des donneurs de sang dans l'étude américaine conduite de juin 2016 à septembre 2017 ;
- le caractère exceptionnel de transmission du ZIKV par les PSL lors de l'épidémie de 2016-2017 au Brésil, ainsi que l'évolution favorable des cas (4 cas au total, insuffisamment documentés, et sans impact clinique) ;
- la rareté des transfusions au cours de la grossesse ;
- l'absence de cas rapporté de transmission lors de transplantation d'organes, de tissus ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- l'absence de justification à prolonger les dispositions prises, par mesure de sécurité, à un moment précis, et sur des informations encore incomplètes, pour les CGR collectés par le CTSA (Centre de transfusion sanguine des armées) le 14 octobre 2019 à Hyères ;
- l'utilisation des CGR provenant de la collecte de l'EFS des 26-27 août 2019 et des 9-10 octobre en l'absence de nouveaux cas et de signalement post-don.

Le HCSP recommande :

- l'absence de mesures spécifiques vis-à-vis de l'infection par ZIKV, chez les donneurs de sang, les donneurs d'organes, de tissus ou de cellules souches hématopoïétiques, en lien avec ces cas autochtones ;
- la libération des PSL provenant des collectes réalisées à Hyères le 14 octobre 2019 ;
- l'identification rétrospective des personnes à risque (femmes enceintes essentiellement) ayant pu recevoir des PSL provenant des collectes des 26-27 août 2019 à Hyères pour mise en place d'un suivi adapté.

Le HCSP soutient les actions visant à documenter cet épisode et notamment :

- l'organisation d'une enquête de séroprévalence dans la zone atteinte ;
- la recherche de ZIKV chez les moustiques capturés à proximité de la survenue des cas ;
- la poursuite des actions d'information auprès des professionnels de santé.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par le groupe de travail permanent Secproch, composé d'experts membres ou non du HCSP. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du HCSP le 22 novembre 2019.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. 28 juillet 2015.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=517>.
2. Haut Conseil de la santé publique. Personnes atteintes par le virus Zika. Actualisation des modalités de prise en charge. 5 janvier 2016.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=532>.
3. Haut Conseil de la santé publique. Infection par le virus Zika : risque de transmission par voie sexuelle. 8 février 2016.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=540>.
4. Duffy MR, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2536-2543.
5. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952; 46:509-520.
6. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952; 46:521-534.
7. Haddock AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DIH, Goma LKH. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ*. 1964; 31:57-69.
8. Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1954; 48:139-145.
9. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017; 390:2099-2109.
10. Musso D, Ko A, Baud D. Zika virus infection: after the pandemic. *N Engl J Med*. 2019; 381:1444-1457.
11. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in body fluids: final report. *N Engl J Med*. 2017; 379:1234-1243.
12. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:1106-1107.
13. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, et al. Zika virus infection and prolonged viremia in whole-blood specimens. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23:863-865.
14. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*. 2016; 56:1684-1688.
15. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, et al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. *N Engl J Med*. 2016; 375:1101-1103.
16. Saá P, Proctor M, Foster G, et al. Investigational testing for Zika virus among U.S. blood donors. *N Engl J Med*. 2018; 378:1778-1788.
17. Bloch EM, Ness PM, Tobian AAR, Sugarman J. Revisiting blood safety practices given emerging data about Zika virus. *N Engl J Med*. 2018; 378:1837-1841.
18. Cardona-Ospina, Henao-SanMartin V, Acevedo-Mendoza WF. Fatal Zika virus infection in Americas: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019; 88:49-59
19. Shaily S, Upadhyaya A. Zika virus: molecular responses and tissue tropism in the mammalian host. *Rev Med Virol*. 2019; 29:e2050.
20. Higuera A, Ramirez JD. Molecular epidemiology of dengue, yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: an update. *Acta Tropica*. 2019; 190:99-111.

21. Simonin Y, van Riel D, van de Perre P, Rockx B, Salinas S. Differential virulence between Asian and African lineages of Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11:e0005821.
22. Ryckebusch F, Berthet M, Missé D, Choumet V. Infection of a French population of *Aedes albopictus* and of *Aedes aegypti* (Paea Strain) with Zika virus reveals low transmission rates to these vectors' saliva. *Int J Mol Sci*. 2017; 18.pii:E2384.
23. Jupille H, Seixas G, Mousson L, Sousa CA, Failloux AB. Zika virus, a new threat for Europe? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10:e0004901.
24. Schaffner F, Karch S. First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in metropolitan France. *C R Acad Sci III*. 2000; 323:373-375.
25. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014; 19.pii:20761.
26. Bierlaire D, Mauguin S, Broult J, Musso D. Zika virus and blood transfusion: the experience of French Polynesia. *Transfusion*. 2017; 57:729-733.
27. Slavov SN, Hespanhol MR, Rodrigues ES, et al. Zika virus RNA detection in asymptomatic blood donors during an outbreak in the northeast region of São Paulo State, Brazil, 2016. *Transfusion*. 2017; 57:2897-2901.
28. Kuehnert MJ, Basavaraju SV, Moseley RR, et al. Screening of blood donations for Zika virus infection, Puerto Rico, April 3-June 11, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65:627-628.
29. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood*. 2017; 129:263-266.
30. Bonnet MP, Deneux-Tharoux C, Dupont C. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92:404-413.
31. Holm C, Langhoff-Roos J, Petersen KB, Norgaard A, Diness BR Severe postpartum haemorrhage and mode of delivery: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012; 119:596-604.
32. Quaranta JF, Berthier F, Courbil R, et al. Qui sont les receveurs de produits sanguins labiles (PSL) ? Une étude nationale multicentrique – un jour donné. Établissement de transfusion sanguine (ETS) – établissements de santé (ES). *Transfusion Clin Biol*; 2009; 16: 21–29.
33. Fillet AM, Desmarests M, Assari S, et al. Blood products use in France: a nationwide cross-sectional survey. *Transfusion*. 2016; 56:3033-3041
34. Laughhunn A, Santa Maria F, Broult J, et al. Amustaline (S-303) treatment inactivates high levels of Zika virus in red blood cell components. *Transfusion*. 2017; 57:779-789.
35. Aubry M, Richard V, Green J, Broult J, Musso D. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion*. 2016; 56:33-40.
36. Santa Maria F, Laughhunn A, Lanteri MC, Aubry M, Musso D, Stassinopoulos A. Inactivation of Zika virus in platelet components using amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion*. 2017; 57:2016-2025.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Scientific advice. Zika virus and safety of substances of human origin: a guide for preparedness activities in Europe - First update. Stockholm: ECDC; 2017.
Disponibile sur <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Zika-virus-safety-of-substances-of-human-origin-update-2017-web.pdf>
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Zika virus transmission worldwide - 9 April 2019. Stockholm: ECDC; 2019.
Disponibile sur <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zika-risk-assessment-9-april-2019.pdf>

Annexe 1 – Saisine de la DGS



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Directeur général de la santé

Paris, le

21 OCT. 2019

Nos réf : D-19-026310

Monsieur le Président,

Mes services ont été informés le 1er octobre d'un cas autochtone d'infection à virus Zika chez une habitante d'Hyères (83) n'ayant pas voyagé en zone de circulation du virus au cours des semaines précédentes. L'éruption cutanée et la fièvre sont apparues le 15/08/2019, précédées de quelques jours par un syndrome grippal et des arthralgies. Le cas était confirmé par séroneutralisation pratiquée au CNR.

Des enquêtes entomologiques ont permis de constater la présence de nombreux *Aedes Albopictus* et une enquête en porte-à-porte menée le 10/10 a permis de détecter un second cas clinique, confirmé le 14/10 par le CNR. Une information de la population est en cours et une information spécifique des femmes enceintes va être mise en œuvre.

Au regard de ces éléments, indiquant une circulation du virus Zika, je vous remercie de bien vouloir me faire parvenir dès que possible une préconisation relative aux critères d'ajournements /exclusion à mettre en œuvre à la fois pour les PSL et les greffons pour les donneurs ayant fréquenté le département du Var. Je souhaite pouvoir disposer de votre avis pour le 30 octobre 2019.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Jerôme SALOMON

Monsieur Franck CHAUVIN
Président
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Liste des membres du groupe de travail réuni les 29 octobre et 5 novembre pour répondre à la saisine

Personnalités qualifiées

Dominique Challine, virologie, CHU Henri Mondor
Daniel Camus, Cs-MIME, HCSP
Christian Chidiac, Cs-MIME, HCSP, président du sous-groupe du GT Secproch
Sébastien Gallien, infectiologie, CHU Henri Mondor
Syria Laperche, Centre National de Référence (CNR) Risques infectieux transfusionnels
Isabelle Leparc-Goffart, CNR arboviroses
Elisabeth Nicand, CS MIME, HCSP
Bruno Pozzetto, CS MIME, vice-président du sous-groupe du GT Secproch
Claire Rieux, hémovigilance, CHU Henri Mondor
Anne-Marie Roque-Afonso, virologie, CHU Paul Brousse

Membres de droit

Benoit Clavier, Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)
Rachid Djoudi, Etablissement français du sang (EFS)
Muriel Fromage, ANSM
Pierre Gallian, EFS
Sophie Lucas-Samuel, Agence de la Biomédecine (ABM)
Marie-Claire Paty, Santé publique France (SPF)

Invités

Elodie Pouchol, DGS-PP4
Bruno Vion, DGS VSS1
Marianne Bergère, ABM
Youssef Shaim, ABM
Claire de Vienne, ABM

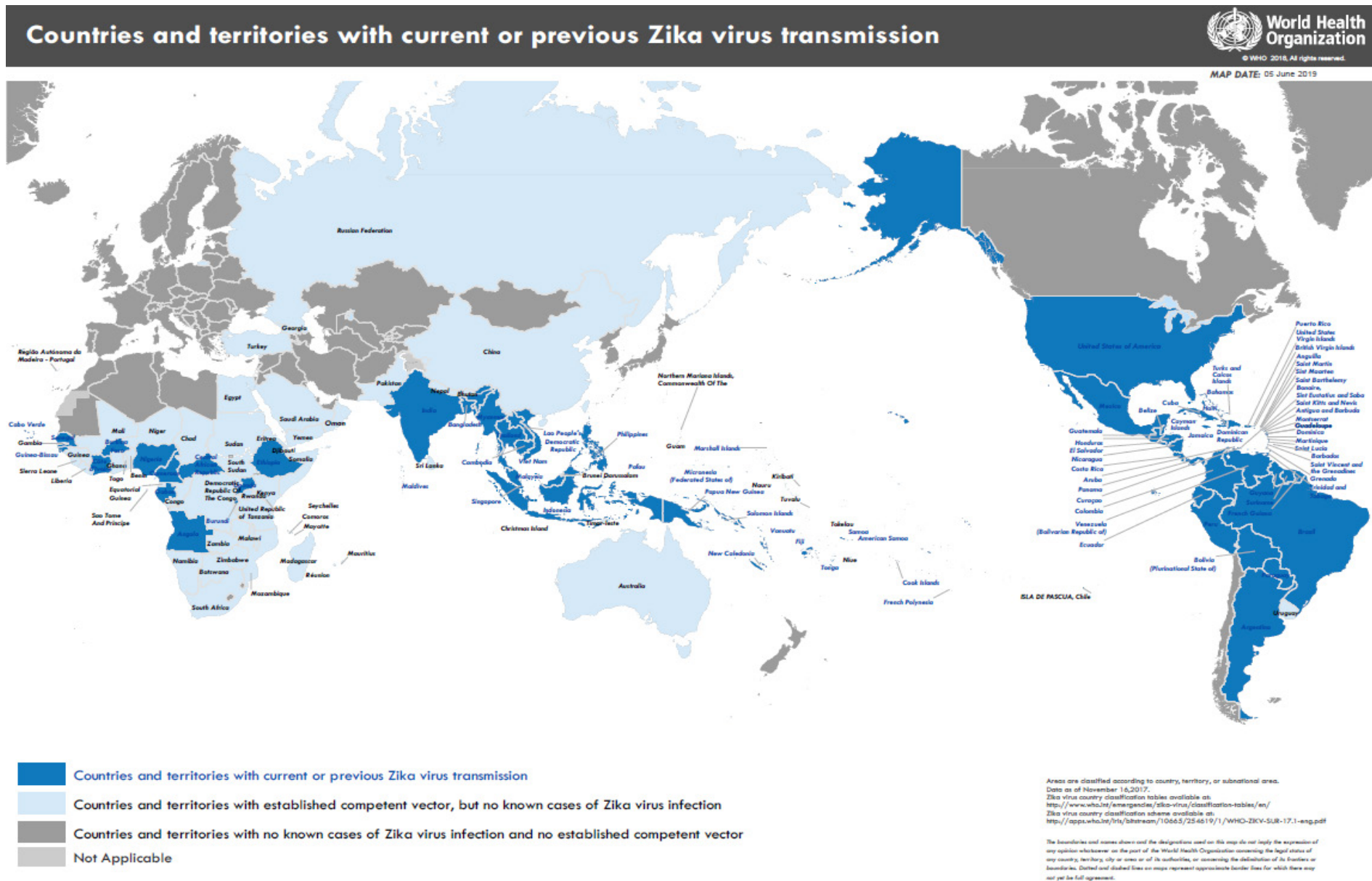
Contribution écrite

Florence Fouque, entomologiste, Cs-MIME, HCSP (pour la rédaction de la partie sur les vecteurs)

Secrétariat général du HCSP

Annette Colonnier
Bernard Faliu
Sylvie Floréani

Annexe 3 – Carte des pays et territoires où une transmission du ZIKV est ou a été observée – WHO 2019.



Le 22 novembre 2019

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr