

AVIS

relatif aux risques transfusionnels et de contamination des greffons induits par le virus de l'encéphalite à tiques (TBEV) ; précautions à prendre lors de foyers infectieux

23 juillet 2020

À la suite d'un épisode de cas groupés d'encéphalites à tiques (TBE) rapporté dans l'Ain le 8 juin 2020 après ingestion de fromage de chèvre au lait cru issu d'un Groupement agricole d'exploitation en commun (GAEC), le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par un courriel daté du 17 juin 2020 de la Direction générale de la santé (DGS) (Annexe 1).

La DGS sollicite une expertise du HCSP sur les points suivants :

- le risque transfusionnel potentiel associé à cet épisode et la nécessité de maintenir les mesures de précaution prises par l'EFS ;
- le risque de cette situation pour les greffons d'organes, tissus et cellules ;
- la période et l'étendue de la zone de circulation virale à retenir dans le cas où des mesures de prévention seraient estimées nécessaires.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. Annexe 2).

Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et européenne ;
- une revue de la littérature ;
- une étude de cas (foyer épidémique d'origine alimentaire dans l'Ain).

Éléments de contexte :

L'encéphalite à tiques est due au tick-borne encephalitis virus (TBEV), un agent du genre *Flavivirus* qui comprend de nombreux virus pathogènes pour l'Homme et notamment le virus West Nile, le virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune, le virus de l'encéphalite japonaise et le virus zika.

Deux types de tiques sont impliqués dans sa transmission : *Ixodes ricinus* (présente en France) et *Ixodes persulcatus*.

Il n'existe que peu de cas de TBE rapportés en France (10 à 30 cas annuels en moyenne sur les 5 dernières années) au regard du nombre de cas dans d'autres pays européens (Suisse, Autriche, Finlande par exemple ...). Les plus gros foyers français sont identifiés en Alsace et en Savoie. En 2017, un foyer a été décrit dans le centre de la France (aux confins des monts du Forez et de l'Auvergne) avec 3 cas de syndrome neuro-méningé.

Sur le plan clinique, la TBE est une maladie virale avec une présentation habituellement biphasique : après une incubation de 14 jours en moyenne (de 2 à 28 jours), la maladie se présente lors de la première phase par un syndrome grippal au cours duquel le virus est détectable dans le sang. La deuxième phase, très inconstante, peut se manifester par l'apparition d'un syndrome neuro-méningé. Lors de cette deuxième phase le diagnostic est sérologique (IgM, et IgG spécifiques).

Le risque de transmission transfusionnelle est limité aux seuls concentrés globulaires puisque les plaquettes subissent un traitement d'inactivation des pathogènes et que le plasma est sécurisé par quarantaine de 60 jours ou par traitement d'inactivation des pathogènes.

S'agissant du risque lié à la contamination des greffons, trois décès par TBE ont été rapportés chez des personnes greffées en Pologne [1].

Par ailleurs, en mai 2020, un foyer d'une quarantaine de cas provoqué par l'ingestion de fromage de chèvre au lait cru issu d'un *groupement agricole d'exploitation en commun (GAEC)* contaminés par le TBEV a été identifié dans l'Ain (Cf. infra) [2].

L'Etablissement français du sang (EFS) a pris plusieurs mesures conservatoires incluant le blocage des PSL encore en stock issus des dons réalisés entre le 15 avril et le 27 mai 2020, l'adressage pour les dons bloqués des échantillons de biothèque au CNR pour sérologie et RT-PCR, et le rappel des donneurs pour rechercher l'ingestion de fromage de chèvre.

L'EFS a en outre décidé pour les collectes sur zone (30 kms autour du GAEC) de mettre en place pour les semaines à venir une contre-indication au don de 28 jours chez les donneurs signalant une piqûre de tique.

Saisi en urgence sur le risque transfusionnel, le HCSP a rendu un avis partiel le 20 juin 2020. Le présent avis vient en complément de celui-ci et reprend l'ensemble des questions posées dans la saisine, incluant notamment les conséquences en termes de greffes d'organes, de tissus et de cellules.

A noter aussi que la CS-MIME du HCSP vient de rendre un avis très complet recommandant l'inscription de la TBE sur la liste des maladies à déclaration obligatoire [3].

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1. Epidémiologie de la TBE en France

Epidémiologie de l'encéphalite à tiques (TBE) en France et dans les autres pays

La répartition géographique du virus est superposable à celle des vecteurs *I. ricinus* et *I. persulcatus*. Elle présente la particularité d'être distribuée en micro-foyers : au sein d'un pays ou d'une région, certaines zones présentent plus de risques que d'autres.

En Europe (Figure 1)

La situation est hétérogène selon les pays et à l'intérieur des pays, en fonction notamment de l'influence des activités humaines et des politiques vaccinales. En effet, l'exposition humaine varie quantitativement selon l'importance des activités agricoles au sens large (travail, culture, cueillettes), que ce soit en milieu rural ou en milieu forestier. Le pays présentant la plus forte incidence est la République tchèque où la vaccination est obligatoire mais non remboursée. La Suisse est également un pays à très forte endémie pour les infections à TBEV (cf. infra). L'incidence des infections à TBEV au sein d'un pays peut varier fortement d'une région à l'autre ; ce fractionnement territorial est particulièrement observé en Allemagne, en République tchèque, en Pologne et en Autriche. Cet aspect de « patchwork » est susceptible d'évolution dans le temps : en Allemagne, de nouvelles zones géographiques voient l'incidence des cas humains augmenter tandis qu'elle diminue dans d'autres moins nombreuses.

L'évolution en Autriche est contenue depuis 2014 en raison de la forte couverture vaccinale. A *contrario*, en République tchèque, l'absence de financement de la vaccination rend inefficace les recommandations, comme en témoigne l'incidence très élevée. La Suisse a enregistré une très forte hausse du nombre de cas depuis 2018, ce qui a conduit le gouvernement helvétique à prendre un

certain nombre de mesures sanitaires¹, en particulier la recommandation de vaccination pour les personnes exposées aux tiques dans tous les cantons sauf Genève. Les effets de ces mesures pourront être évalués dans les prochaines années.

La situation en Europe n'est pas figée. On constate l'émergence de nouvelles zones à risque ou de nouveaux foyers, notamment en Allemagne et en Suisse. L'augmentation est également jugée « majeure » en Suède. Les Pays-Bas et le Royaume-Uni présentent la particularité d'avoir enregistré récemment leurs premiers cas humains, respectivement en 2016 et en 2019.

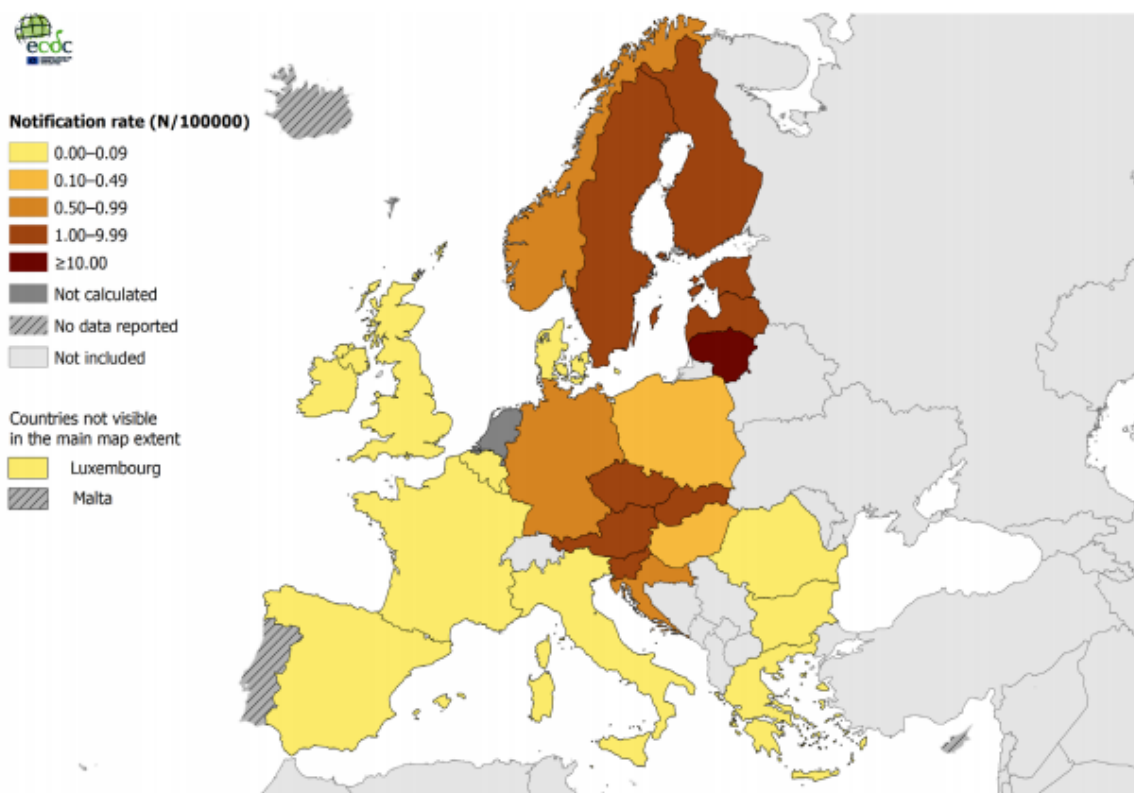


Figure 1. Distribution dans l'Union Européenne de la notification des cas humains d'encéphalite à tiques (TBE) pour 100000 habitants par pays pour l'année 2018, Source ECDC, TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf [4].

En France

Comparée à d'autres pays européens, la France est un pays à faible incidence de la TBE à ce jour. En pratique, le diagnostic est évoqué principalement dans les zones connues de circulation du virus ou pour des patients revenant de voyage d'un pays « à risque ». Il est donc difficile de savoir si le virus circule en dehors des foyers « historiques » en Alsace.

En Alsace, l'infection à TBEV est bien connue des médecins et sans doute plus facilement repérée que dans les autres régions. Cette zone à risque présente le même caractère hétérogène que les zones endémiques d'autres pays, avec des cantons peu impactés et des zones forestières précises et limitées connues comme des « hot spots » du virus.

Les travaux de l'équipe alsacienne² ont contribué à une meilleure connaissance de la maladie et à une amélioration du diagnostic. Une tendance à l'augmentation de l'incidence a ainsi été observée

¹ Site de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) Suisse : <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/news/news-04-02-2019.html>

² Equipe alsacienne : Y Hansmann (CHU de Strasbourg), P Kieffer (Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud Alsace), M Martinot (CH de Colmar), A Velay (CHU de Strasbourg)

avec le recensement de 64 cas de 1968 à 2003 versus 54 cas sur la seule période 2013-2016 et la mise en évidence d'une épidémie en juin 2016 au cours de laquelle 26 cas ont été identifiés [5].

En dehors de l'Alsace, quelques situations de circulation virale plus faible, ou plus faiblement reconnue, sont à mentionner. Ainsi, des cas sporadiques sont rapportés de manière irrégulière dans l'arc alpin, en particulier en Haute Savoie depuis 2003 (Source : Santé publique France).

En 2017, un premier cas a été diagnostiqué dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, avec une exposition possible aux piqûres de tiques dans un massif forestier situé à la limite de la Loire et du Puy de Dôme (région du Livradois-Forez). La même année, un diagnostic d'infection à TBEV a été établi chez un enfant résidant dans une autre région de France mais qui avait séjourné quelques jours à proximité du même massif forestier [6]. En 2018, un troisième cas a été diagnostiqué chez une agricultrice qui résidait dans la même zone. Ces 3 cas, avec une exposition géographique identique mais dispersés dans le temps, suggèrent fortement que le virus circule de manière pérenne (même si saisonnière) dans cette zone. Cette découverte est en faveur de la promotion d'une recherche élargie d'infections à TBEV dans les autres massifs de la région.

Enfin, en mai 2020, un épisode de cas groupés d'infections par le virus TBEV a été mis en évidence dans le département de l'Ain, situé en dehors de la zone historiquement connue de circulation du virus³.

A la date du 9 juillet 2020, sur 47 cas recensés par l'investigation, 39 cas ont été confirmés par le CNR des arbovirus et 8 sont en cours d'investigation. Cet épisode présentait la particularité d'avoir commencé pendant la période de confinement de la population en réponse à l'épidémie de Covid-19, période peu favorable à l'acquisition d'infections transmises par les tiques en raison de la restriction des mouvements des personnes en dehors de leur domicile. La source retenue à l'origine de la contamination des cas est la consommation de fromages de chèvre au lait cru produits par la même exploitation agricole. Il s'agit du premier foyer identifié dans l'Ain, et du premier foyer lié à la consommation de produits à base de lait cru en France (Cf. paragraphe 3).

2. Diagnostic virologique de l'infection à TBEV

Le TBEV appartient à la famille des *Flaviviridae* et fait partie du complexe des « tick-borne flavivirus » (flavivirus transmis par des tiques). La famille des *Flaviviridae* présente une grande homogénéité antigénique avec une variabilité de 6 % sur l'ensemble du génome, génératrice de réactions croisées en sérologie.

Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection

La première phase de l'infection coïncide avec la phase virémique (passage et réplication du virus dans le compartiment sanguin). Au terme de cette première phase, une amélioration peut survenir, mais certains patients évoluent vers la phase neurologique de l'infection sans régression de l'asthénie ni des céphalées [7].

L'apparition de la réponse humorale (IgM puis IgG) coïncide avec le début de la phase neurologique. Les anticorps anti-TBEV de classe IgM peuvent être détectables plusieurs mois après l'infection et les anticorps de classe IgG peuvent persister toute la vie de l'individu. Les IgM anti-TBEV sont décelables dans le liquide cérébro-spinal (LCS) environ 10 jours après le début de l'infection (Figure 2).

³ Cf. Communiqué de presse du 28 mai 2020 de la préfecture de l'Ain et de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes.

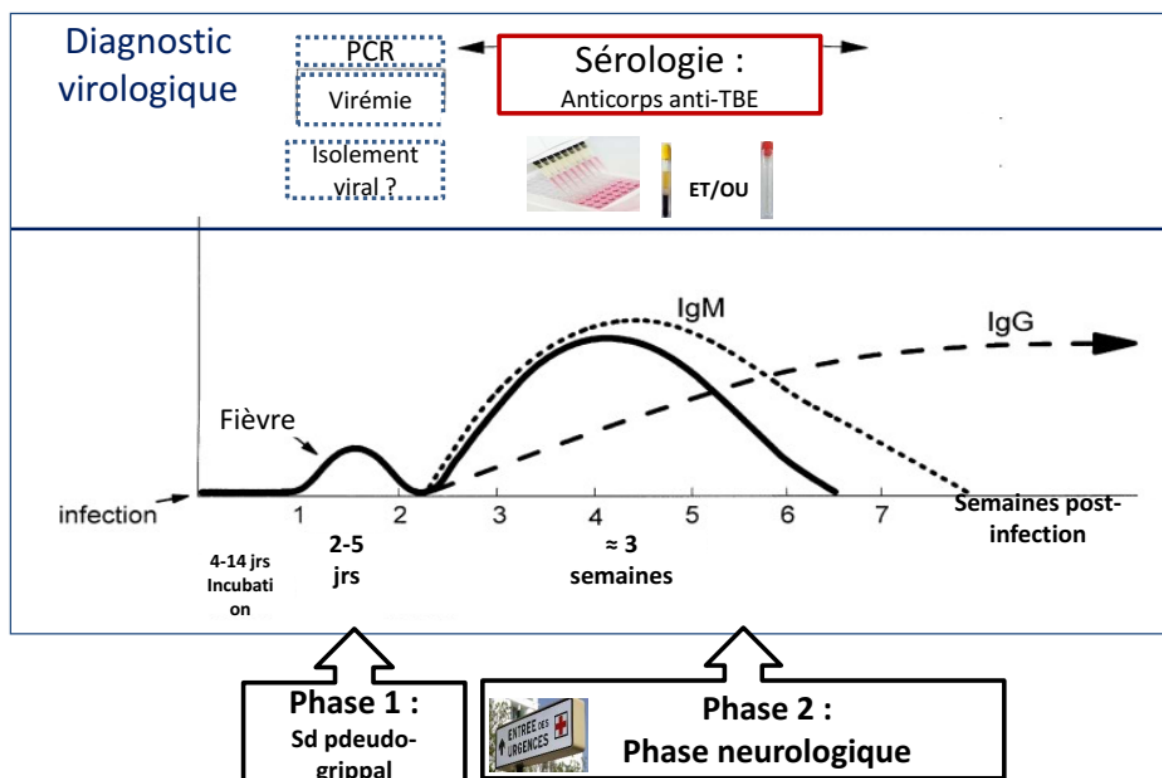


Figure 2. Evolution des marqueurs clinico-biologiques au cours de l'encéphalite à tique (d'après Holzmann, 2003) [8].

Place des outils moléculaires (RT-PCR) dans le diagnostic de l'infection

L'amplification du génome viral par RT-PCR en temps réel permet d'établir un diagnostic spécifique de l'infection par le TBEV [9, 10].

Le génome viral est détectable dans les prélèvements sanguins par RT-PCR à l'apparition des signes pseudo-grippaux, la virémie durant en moyenne 5 jours [11].

La réponse humorale, avec tout d'abord les IgM puis les IgG, apparaît vers la fin de la virémie. Au moment de l'apparition des manifestations neurologiques, le virus est rarement détectable dans le sang et le diagnostic biologique repose le plus souvent sur la détection des anticorps spécifiques [7, 10, 11,14-16].

Le génome viral a parfois été détecté sur des biopsies cérébrales post-mortem [1]. Des auteurs ont suggéré une possible élimination virale urinaire, mais ces résultats provenant de quelques cas isolés doivent être confirmés [12, 13].

Place de la sérologie dans le diagnostic de l'infection

L'essentiel des tests sérologiques repose sur des techniques ELISA maison ou commerciales. Cependant dans certains pays européens, des laboratoires ont toujours recours à des tests d'inhibition de l'hémagglutination.

Plusieurs trousse ELISA marquées CE, permettant la détection des IgM et des IgG anti-TBEV, sont disponibles dans le commerce. Elles utilisent le plus souvent du virus entier inactivé de sous-types européen (souche Neudorfl, souche Karlsruhe), sibérien (souche Moscow) ou asiatique (souche Sofjin)

[17]. Certaines trousse sérologiques ont fait l'objet d'une évaluation dans des études européennes, du fait de contrôles externes de qualité ou d'échantillonnage des patients. Ces trousse sont très performantes en termes de sensibilité. Pour les IgM comme pour les IgG, il existe une bonne concordance des résultats fournis par ces différentes trousse, même dans le cas où elles utilisent du virus complet [17-21]. Pour les IgG, l'utilisation de virus entier est à l'origine d'importantes réactions croisées avec d'autres flavivirus (fièvre jaune, dengue, West Nile...).

Peu de trousse permettent actuellement la détection d'anticorps de classe IgM dans le LCS. Il est toujours possible de rechercher une synthèse intrathécale mais la conférence de consensus de 2017 considère qu'elle n'est pas utile pour le diagnostic courant. Elle serait utile uniquement pour les patients avec un antécédent documenté de vaccination anti-TBEV qui développeraient une TBE du fait, dans ce contexte, d'une apparition retardée de la réponse IgM et d'une ascension rapide des IgG dans le sérum [7].

Les recommandations émises à l'échelon européen en 2017 incitent à une interprétation prudente des sérologies pour les patients vivant ou ayant voyagé dans une zone de co-circulation de différents flavivirus ou vaccinés récemment contre la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise ou la TBE. Dès lors, il est nécessaire de procéder à des techniques de séroneutralisation qui sont plus complexes à réaliser mais qui sont hautement spécifiques. Certaines techniques de séroneutralisation utilisent des pseudo-particules virales.

La détection des anticorps anti-TBEV de classes IgM et IgG dans le sérum par ELISA est la méthode de choix pour le diagnostic de TBE. Dans les zones de co-circulation avérée d'autres flavivirus pathogènes (fièvre jaune, dengue, West Nile virus), le test de neutralisation du virus doit être utilisé pour évaluer l'immunité spécifique contre le TBEV [7].

Critères européens de définition des cas confirmés ou probables de TBE

En 2012, des critères européens de définition des cas probables et confirmés d'infection à TBEV ont été établis afin d'uniformiser la notification des cas au niveau européen (cf. Annexe 3 du document). Ils allient des critères cliniques et des critères biologiques. La conférence de consensus de 2017 ajoute à ces critères la recherche d'un facteur d'exposition [7].

3. Cas particulier de l'épisode de transmission alimentaire survenu dans l'Ain en mars 2020

Foyer de cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru, Ain, avril-mai 2020 : point épidémiologique au 09 juillet 2020

Des médecins des Centres hospitaliers d'Oyonnax et de Bourg-en-Bresse ont signalé avoir pris en charge à partir du 10 mai 2020 plusieurs patients présentant une méningite lymphocytaire d'allure virale mais sans étiologie identifiée initialement. Les principales causes bactériennes et virales d'infection neuro-méningée avaient en effet été exclues. Aussitôt, une investigation a été mise en place associant les médecins des deux centres hospitaliers, les biologistes des Hospices Civils de Lyon et du CNR des arbovirus à Marseille, l'Agence régionale de santé, l'Agence nationale de la sécurité des aliments, de l'environnement et de la santé au travail (ANSES), la Direction départementale de la protection des populations (DDPP), la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et Santé publique France, pour en déterminer la cause.

Au 9 juillet 2020, 47 cas de méningite lymphocytaire, encéphalite et syndrome infectieux ont été recensés, dont 39 confirmés par le CNR des arbovirus (Figure 3). Les cas sont survenus dans une zone limitée de l'Ain chez des personnes habitant sur le bassin de la commune d'Oyonnax, dans un rayon de 30 kms environ. Deux cas confirmés sont des résidents de Loire-Atlantique et du Jura, ayant consommé le même fromage de chèvre au lait cru, source des cas. Les cas sont survenus entre la semaine 16 (13-19 avril) et la semaine 21 (18-24 mai) de 2020 avec un pic épidémique en semaine 17 (du 20 au 26 avril 2020).

Parmi les 39 cas confirmés, 38 (97%) rapportent avoir consommé, à partir de mi-avril, du fromage ou de la faisselle de chèvre à base de lait cru en provenance d'un même producteur de fromages situé à Condamine dans l'Ain. La cause alimentaire de ces infections a été confirmée le 2 juin 2020 par le CNR des arbovirus après identification de génome de TBEV dans un fromage de chèvre du producteur

concerné. Par mesure de précaution, un retrait-rappel des produits laitiers de ce producteur avait été effectué avant même la connaissance de ce résultat.

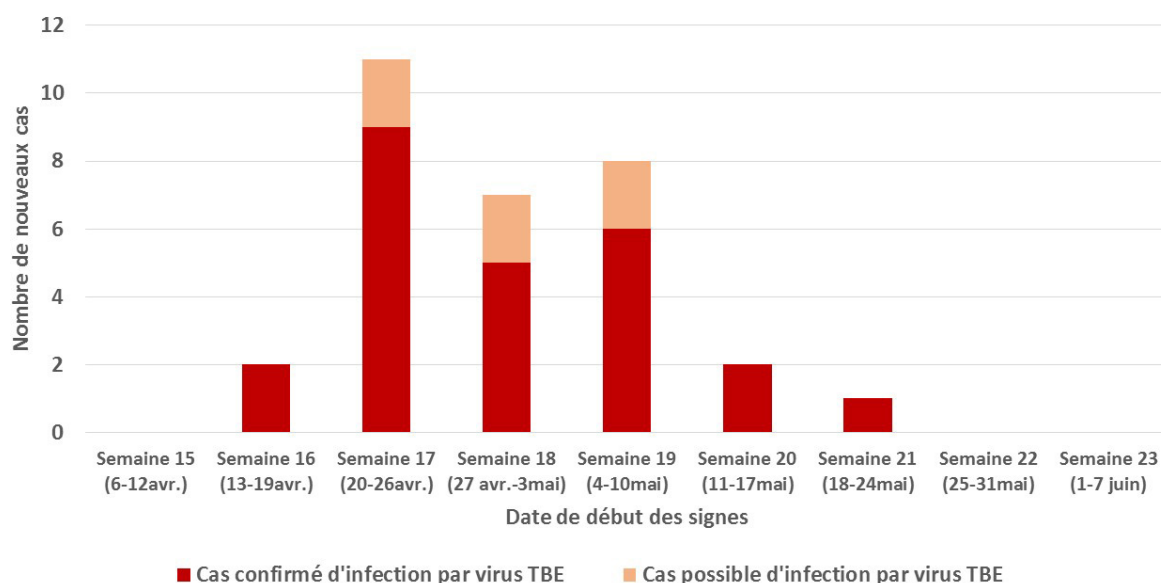


Figure 3. Courbe épidémique des cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru, Ain, Avril-Mai 2020 (source : Santé publique France, <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/foyer-de-cas-d-encephalite-a-tiques-lies-a-la-consommation-de-fromage-de-chevre-au-lait-cru-dans-l-ain.-point-au-19-juin-2020>).

Cet épisode de cas groupés de TBE est le premier identifié en France lié à la consommation de produits au lait cru. En revanche, la survenue de cas sporadiques de TBE n'est pas nouvelle en région Auvergne-Rhône-Alpes. En effet, quelques rares cas ont été identifiés chaque année dans la région d'Annecy depuis 2003 et plus récemment dans le massif du Livradois-Forez avec la détection de 3 cas en Loire et Haute-Loire durant les étés 2017 et 2018 (voir ci-dessus). Un autre cas de TBE a été identifié fin mai 2020 dans l'Ain chez une personne ayant été piquée plusieurs fois par des tiques mais n'ayant pas consommé le fromage à risque.

Des mesures de contrôle ont été mises en œuvre sous l'égide de la DGAL et de la DDPP.

Afin d'assurer la sécurité sanitaire de ses produits, le producteur a mis en place une pasteurisation du lait de chèvre avant sa transformation.

Un retrait et rappel des produits en vente au moment de l'alerte a été décidé le 27 mai 2020. En complément, un message d'information a été envoyé aux médecins de la région afin de les sensibiliser à la circulation du virus et de renforcer le diagnostic de l'infection.

L'EFS a procédé à un blocage des produits sanguins potentiellement à risque et a réalisé un interrogatoire des donneurs sur les consommations de fromage de chèvre et leurs éventuelles piqûres de tiques. L'Anses a délégué une mission dans l'Ain pour mener des études complémentaires dans l'élevage ainsi que sur les tiques et le TBEV dans la zone géographique concernée.

4. Risque transfusionnel relatif à l'infection par TBEV

Wahlberg et al. ont rapporté en 1989 un cas de transmission de TBEV par transfusion sanguine à 2 receveurs. Le donneur a été prélevé quelques heures avant de présenter des symptômes. Concernant les receveurs, le premier a été symptomatique le lendemain du don tandis que le second a fait une forme biphasique (pic fébrile le lendemain du don et épisode neurologique 14 jours plus tard) [22].

Aucun autre épisode de transmission de TBEV par des produits sanguins n'a été rapporté à ce jour dans la littérature.

Lors de l'épisode de l'Ain, nous rappelons les mesures prises à titre conservatoire, notamment par l'EFS. Ainsi, il a été procédé :

- au retrait-rappel des fromages, source de contamination des cas dans cet épisode ;
- à l'ajournement des donneurs ayant consommé du fromage issu de l'exploitation incriminée ;
- à l'ajournement des donneurs ayant présenté une piqûre de tique dans un périmètre de 30 kilomètres autour du foyer ;
- à la mise en quarantaine des produits qui avaient été prélevés dans cette même zone entre le 15 avril et le 27 mai 2020.

S'agissant des PSL et compte tenu de l'ensemble des éléments précités, le HCSP a validé, dans un courriel adressé en urgence par son Président à la DGS, les mesures énumérées précédemment prises par l'EFS à titre conservatoire.

En parallèle de ces mesures, le HCSP a validé l'intérêt de revoir le questionnaire de sélection des donneurs en rajoutant la notion de piqûre par une tique dans les 28 jours qui précèdent le don dans les zones où circule le TBEV en France (Alsace et région Auvergne Rhône-Alpes) pendant la période de circulation du virus (mars à novembre). Jusqu'à présent, le questionnaire comportait une question relative à la notion de survenue d'un placard érythémateux extensif (érythème migrant) suite à une piqûre de tique dans le cadre de la prévention de la transmission de l'agent de la borréliose de Lyme (même si aucun cas transfusionnel n'a été décrit à ce jour avec cette bactérie). Le Secproch propose d'élargir l'exclusion à toute personne victime d'une piqûre de tique dans les conditions mentionnées ci-dessus. L'EFS et le CTSA prennent en considération cette demande ; dans l'incapacité d'évaluer a priori les conséquences de cette mesure sur les pertes de dons, la mesure sera évaluée a posteriori au terme de la saison.

5. Risque associé aux greffes d'organes, de tissus ou de cellules relatif à l'infection par TBEV

Lipowski *et al.* ont rapporté en 2017 l'observation en Pologne de trois cas mortels d'encéphalite à TBEV chez des receveurs d'organes (un foie et deux reins) à partir d'un donneur décédé d'un accident de la route et vivant dans une région de circulation du virus [1].

Les symptômes sont apparus entre 17 et 49 jours après la greffe sous forme de sepsis et de syndrome méningé pour le receveur de foie et d'encéphalite pour les deux receveurs de rein. L'évolution a été mortelle dans les trois cas. De façon assez inhabituelle lors d'une TBE, l'infection a été monophasique dans les trois cas avec absence de signes biologiques de méningite dans le LCS pour deux des trois patients, ce que les auteurs attribuent à l'immunosuppression. Le diagnostic étiologique n'a été fait que rétrospectivement grâce au séquençage haut débit qui a montré la présence de TBEV dans le cerveau ou le CSF des trois receveurs. Des séquences de TBEV ont également été détectées par RT-PCR dans le cerveau (donneur et deux receveurs) ou le LCS (un receveur), avec des séquences similaires pour les 4 sujets.

Ce rapport est pour le moment le seul à avoir fait état de cas de TBE après greffe d'organes, de tissus ou de cellules mais il est suffisamment alarmant pour inciter à anticiper d'autres épisodes de ce type.

A la lumière de ces données, le Secproch envisage les mesures suivantes :

- Pour les donneurs décédés d'organes ou de tissus, il semble impossible de prendre en compte systématiquement la notion de piqûre par une tique dans les 28 jours, sauf si l'entourage est informé de cet antécédent ou si la profession du donneur oriente vers une exposition régulière aux piqûres de tiques. Si une information est disponible *a posteriori* sur la notion de piqûre de tique ou d'épidémie à TBEV dans l'entourage du donneur, il convient d'en informer l'équipe de greffe ainsi que le receveur. Si le receveur présente des symptômes compatibles avec cette pathologie, il convient de pratiquer un diagnostic moléculaire par RT-PCR et sérologique. Il est rappelé qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique.
- Pour les donneurs vivants d'organes, de tissus ou de cellules, il convient de sensibiliser les donneurs à cette pathologie dans les zones et les périodes de circulation du virus. En cas de piqûre récente par une tique dans ce contexte (mention à rajouter dans le questionnaire pré-don), des tests virologiques et sérologiques seront réalisés en amont du don ou la greffe sera retardée en attente des résultats. En cas d'identification d'un foyer épidémique (comme dans l'Ain), il faut instaurer un périmètre de sécurité provisoire au sein duquel les dons seront testés.

Le HCSP recommande :

Pour les produits sanguins labiles

- dans le cadre de l'épidémie de mai 2020 dans l'Ain :
 - la poursuite des collectes de dons de sang dans la zone concernée par les cas groupés d'infections à TBEV ;
 - d'attendre les résultats des analyses pratiqués par le CNR des arbovirus (RT-PCR et sérologie TBEV) sur les 235 produits ayant été mis en quarantaine pour décider de leur éventuelle réintégration dans le circuit transfusionnel. Les premiers résultats montrent que la RT-PCR est négative pour tous les échantillons alors que les tests sérologiques ont identifié 2 cas avec IgG positives, 3 cas avec résultats douteux pour les IgG et 1 cas avec IgM positives (sujet asymptomatique sans notion de piqûre de tiques qui sera re-testé).
- de façon plus générale, l'exclusion de tout donneur (résident ou vacancier) qui reconnaîtrait, suite à l'interrogatoire de sélection pré-don, avoir été piqué par une tique dans les 28 jours précédant le don (soit 2 fois le temps d'incubation moyen) dans les zones en France (Alsace, région Auvergne-Rhône-Alpes) et à l'étranger, et pendant les périodes (mars à novembre) de circulation du virus.

Pour des greffes d'organes, de tissus ou de cellules

- pour les donneurs décédés :
 - recueillir dans la mesure du possible la notion de piqûre récente (moins d'un mois) par une tique en cas de notion d'exposition à risque ;
 - informer, si réponse positive à la question précédente, les équipes de greffe ainsi que les receveurs du risque de survenue de TBE et faire pratiquer des tests moléculaires et sérologiques spécifiques en cas de survenue de fièvre ou de signes neurologiques chez le receveur.
- pour les donneurs vivants :
 - les sensibiliser aux risques induits par les piqûres de tiques ;
 - inclure la notion de piqûre de tique récente (moins d'un mois) dans les questionnaires pré-don ;
 - faire pratiquer des tests moléculaires et sérologiques spécifiques en cas de réponse positive dans les zones (Alsace et région Auvergne-Rhône-Alpes) et pendant les périodes (mars à novembre) de circulation du TBEV ;
 - recueillir les informations disponibles sur TBEV en cas d'importation de produits issus de donneurs provenant de zones à risque (Suisse, Autriche, Allemagne, Europe de l'est, Scandinavie ...) pendant les périodes de circulation du virus.

En cas de survenue d'une épidémie circonscrite d'infection à TBEV à partir de produits laitiers contaminés

- définir un périmètre de sécurité (30 kms de rayon autour de l'épicentre de l'épidémie) ;
- ajourner les donneurs de sang ayant consommé des produits contaminés ;
- sécuriser les collectes de sang et des prélèvements d'organes, de tissus ou de cellules au sein du périmètre de sécurité pendant toute la durée de l'épidémie et au moins un mois après sa fin ;

- mettre en quarantaine les produits sanguins labiles prélevés dans la période qui précède la mise en évidence de l'épidémie et sécuriser ces produits (hors concentrés plaquettaires) par des tests moléculaires et sérologiques chez les donneurs.

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 un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique ; aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé le 23 juillet 2020 par le bureau du collège : 7 membres qualifiés présents sur 9 ; 0 abstention, 0 avis contre ; validé à l'unanimité par les 7 membres présents.

Références

1. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, Nakamura S. *A cluster of fatal tick-borne encephalitis virus infection in organ transplant setting*. J Infect Dis. 2017;215:896–901 ([10.1093/infdis/jix040](https://doi.org/10.1093/infdis/jix040))
2. Point de situation de SpF au 19/6 : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/foyer-de-cas-d-encephalite-a-tiques-lies-a-la-consommation-de-fromage-de-chevre-au-lait-cru-dans-l-ain.-point-au-19-juin-2020>
3. Avis du 5 juin 2020 du HCSP relatif à l'inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=856>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In : ECDC Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. (Surveillance report). Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
5. Velay A, Solis M, Kack-Kack W, et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): a marked increase of TBE cases in France in 2016. Ticks Tick-Borne Dis. 2018;9:120-5.
6. Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Velay A, et al. Tick-borne encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017-2018. Emerg Infect Dis. 2019;25:1944-8.
7. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. Eur J Neurol. 2017;24:1214-e61.
8. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. Vaccine. 2003;21 Suppl 1:S36-40.
9. Puchhammer-Stöckl E, Kunz C, Mandl CW, Heinz FX. Identification of tick-borne encephalitis virus ribonucleic acid in tick suspensions and in clinical specimens by a reverse transcription-nested polymerase chain reaction assay. Clin Diagn Virol. 1995;4:321-6.
10. Schwaiger M, Cassinotti P. Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. J Clin Virol. 2003;27:136-45.
11. Saksida A, Jakopin N, Jelovšek M, et al. Virus RNA load in patients with tick-borne Encephalitis, Slovenia. Emerg Infect Dis. 2018;24(7):1315-23.
12. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. J Clin Microbiol. 2014;52:4111-2.
13. Caracciolo I, Bassetti M, Paladini G, et al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. J Clin Virol. 2015;69:48-51.
14. Nagy A, Nagy O, Tarcsai K, Farkas Á, Takács M. First detection of tick-borne encephalitis virus RNA in clinical specimens of acutely ill patients in Hungary. Ticks Tick-Borne Dis. 2018;9:485-9.
15. Schultze D, Dollenmaier G, Rohner A, Guidi T, Cassinotti P. Benefit of detecting tick-borne encephalitis viremia in the first phase of illness. J Clin Virol. 2007;38:172-5.
16. Veje M, Studahl M, Johansson M, et al. Diagnosing tick-borne encephalitis: a re-evaluation of notified cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37:339-44.

17. Velay A, Solis M, Barth H, et al. Comparison of six commercial tick-borne encephalitis IgM and IgG ELISA kits and the molecular characterization of their antigenic design. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;90:286-92.
18. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A, Klockmann U, Biel SS. Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol.* 2001;20:179-82.
19. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, Niklasson B, Kühlmann-Rabens I, Remoli ME, Niedrig M. Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus: enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14:149-59.
20. Weissbach FH, Hirsch HH. Comparison of two commercial tick-borne encephalitis virus IgG enzyme-linked immunosorbent assays. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22:754-60.
21. Ackermann-Gäumann R, Eyer C, Leib SL, Niederhauser C. Comparison of four commercial IgG-enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of tick-borne encephalitis virus antibodies. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019;19:358-64.
22. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kuulinge disease during 1959-1987. *J Intern Med.* 1989;225:173-7.

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** mercredi 17 juin 2020 17:35**À :** CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL**Cc : Objet :** Cluster de TBE Sécurisation des produits du corps humain**Importance :** Haute

Monsieur le Président, Cher Franck,

Suite à l'annonce par Santé publique France d'un cluster d'encéphalites à tiques (TBE) dans l'Ain dû à l'ingestion de fromage de chèvre au lait cru issu d'une GAEC (au 8 juin 2020 : 33 cas dont 15 confirmés, 28 personnes hospitalisées, 1 décès), l'EFS a pris plusieurs mesures conservatoires :

- Blocage des PSL encore en stock issus des dons réalisés entre le 15 avril et le 27 mai. Au 12 juin 2020, l'EFS précise que les quelque 200 PSL concernés ont été bloqués sauf 40 CGR non bloqués avant le week-end à cause des tensions sur les stocks de CGR de groupe O. Pour ces 40 produits, les donneurs ont été rappelés à la recherche de l'ingestion de fromage de chèvre (sauf 3 en cours) : aucun donneur n'a ingéré de fromage de chèvre. Pour les autres dons bloqués des échantillons de biothèque vont être adressés au CNR cette fin de semaine ou la semaine prochaine (pour sérologie et PCR).

- Par ailleurs dans la mesure où les contaminations de ce troupeau signent une circulation du virus dans la région (tiques infectées), l'EFS a décidé pour les collectes sur zone (30 kms autour du GAEC) de mettre en place pour les semaines à venir une contre-indication au don de 28 jours pour les donneurs signalant une piqûre de tique.

L'arrêt de la production de ce GAEC et le retrait du lot incriminé ont eu lieu le 27 mai et l'EFS n'a pas de collecte sur zone avant le 16 Juin.

Compte-tenu de ces éléments, et sur la base des données épidémiologiques actualisées, je souhaiterais disposer de votre avis sur :

- Le risque transfusionnel potentiel associé à cet épisode et la nécessité de maintenir les mesures de précaution prises par l'EFS ;
- Le risque de cette situation pour les greffons ;
- La période et l'étendue de la zone de circulation virale à retenir dans le cas où des mesures de prévention soient estimées nécessaires.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis, si possible au plus tard pour le 19 juin concernant la libération des PSL bloqués, et pour le mardi 23 juin concernant les autres questions.

Bien cordialement,

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD MPH PhD

Directeur général de la Santé / **Directeur de crise**

Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE

Annexe 2 : composition du groupe de travail ayant élaboré ces recommandations

Cathy BLIEM, (EFS)
Dominique CHALLINE, Virologue, hôpital Henri Mondor
Christian CHIDIAC, CS MIME
Frédérique CLAUDOT, CS-3Sp
Benoît CLAVIER, (CTSA)
Bernard CLERO, association Renaloo
Stéphanie DIETERLE, (ABM)
Muriel FROMAGE, (ANSM)
Pierre GALLIAN, (EFS)
Sébastien GALLIEN, (APHP)
Eliane GARRABE (CTSA)
Edmond-Luc HENRY, patient expert
Syria LAPERCHE, CNR Risques infectieux transfusionnels, INTS
Isabelle LEPARC-GOFFART, CNR Arbovirus, IRBA
Sophie LUCAS-SAMUEL, (ABM)
Christophe MARTINAUD, (CTSA)
Pascal MOREL, (EFS)
Elisabeth NICAND, CS MIME
Marie-Claire PATY, (SPF)
Josiane PILLONEL, (SPF)
Bruno POZZETTO, CS MIME (pilote)
Claire RIEUX, (APHP)
Anne-Marie ROQUE-AFONSO, (APHP)
Isabelle SAINTE-MARIE, (ANSM)
Michel SETBON, CS RE
Aliénor XHAARD (APHP)

SG-HCSP :

Annette COLONNIER
Marc DURAND

Annexe 3 – Définition de cas adaptées de celle de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Lien vers le site de l'ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet>

1) Critères cliniques

Toute personne présentant des symptômes d'inflammation du système nerveux central ou périphérique (par exemple, méningite, méningo-encéphalite, encéphalomyélite, encéphalo-radculite), de la fièvre ou un syndrome pseudo-grippal.

2) Critères virologiques

Critères pour la confirmation des cas :

Au moins l'un des cinq suivants:

1. Anticorps IgM et IgG spécifiques de TBE dans le sang
2. Anticorps IgM spécifiques de TBE dans le liquide cérébro-spinal
3. Séroconversion ou multiplication par quatre des anticorps spécifiques de TBE dans des échantillons de sérum appariés
4. Détection d'acide nucléique viral TBE dans un échantillon clinique,
5. Isolement du virus TBE à partir d'un échantillon clinique

Critères pour un cas probable :

Détection d'anticorps IgM spécifiques de TBE dans un échantillon de sérum unique

3) Critères épidémiologiques

Exposition à une source commune prouvée (produits laitiers non pasteurisés)

4) Classification des cas

Cas possible : NA

Cas probable :

Toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères virologiques de cas probable,

Ou

Toute personne répondant aux critères cliniques ayant un lien épidémiologique.

Cas confirmé : Toute personne répondant aux critères cliniques et virologiques pour la confirmation des cas.

Remarque : Les résultats sérologiques doivent être interprétés en fonction de l'exposition antérieure à d'autres infections à un flavivirus et du statut vaccinal vis-à-vis des flavivirus. Les cas confirmés dans de telles situations doivent être validés par un test de neutralisation sérique ou d'autres tests équivalents.

Toute modification de la définition de cas par l'ECDC fera l'objet d'un ré-examen de cet avis.

Le 23 juillet 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr