

AVIS

relatif aux mesures de prévention des risques liés à l'infection par un hantavirus chez les donneurs de produits issus du corps humain

11 juin 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 23 avril 2021 par la Direction générale de la santé (DGS) afin qu'il effectue une analyse de risque pour les produits sanguins labiles (PSL) et les autres produits issus du corps humain prélevés chez des donneurs à risque d'exposition, dans un contexte de signalement par le Centre National de Référence (CNR) des hantavirus de la recrudescence depuis le mois de mars 2021 de cas d'infections à hantavirus dans les départements du Jura et du Doubs.

Il était demandé dans un premier temps au HCSP de statuer sur des mesures conservatoires (quarantaine des dons de sang dans les communes concernées et report des collectes programmées) mises en œuvre par l'établissement français du sang (EFS) et le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA). Puis, dans le cas où des mesures de prévention seraient estimées nécessaires, le HCSP était enjoint de rendre un avis sur la période et les critères permettant la définition de la zone de circulation virale à retenir, ainsi que les critères pour envisager leur levée et l'impact de cette alerte pour les greffons (annexe 1).

Pour répondre à la saisine, le groupe de travail « Sécurité des produits du corps humain » (Secproch) du HCSP s'est réuni le 28 avril 2021, en présence du responsable du CNR des hantavirus.

Un courrier provisoire a été rédigé le 30 avril 2021 par le HCSP, recommandant la levée des mesures conservatoires que l'EFS et le CTSA avaient mises en œuvre suite au signalement de l'épidémie dans les départements concernés.

Le présent avis détaille les différents types d'hantavirus pathogènes chez l'humain et leur circulation dans le monde, la fréquence des infections liées à ces virus, leurs modes de transmission, notamment dans le cadre des dons de sang ou autres produits du corps humain, ainsi que les éventuelles recommandations de sécurisation des produits issus du corps humain en France métropolitaine, sur la base d'une revue de la littérature et de données épidémiologiques françaises et européennes actualisées. Il reprend les éléments décisionnels du courrier du 30 avril qui ont conduit aux recommandations préconisées.

1. Données virologiques et cliniques sur les hantavirus

1.1. Rappels sur les hantavirus pathogènes chez l'homme et leurs pathologies

Les hantavirus sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, de forme sphérique, comportant un ARN monocaténaire tri-segmenté de polarité négative. Ils infectent différentes espèces animales dont des mammifères, des poissons et des reptiles.

Les hantavirus pathogènes dans l'espèce humaine appartiennent à l'ordre des *Bunyavirales*, à la famille des *Hantaviridae*, à la sous-famille des *Mammatavirinae* et au genre *Orthohantavirus*. Ils se répartissent en deux groupes :

- les virus responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal qui s'observent principalement dans l'Ancien Monde et dont les principales espèces en cause sont :
 - o le virus Hantaan (HTNV) qui circule dans l'est asiatique ;
 - o les virus Puumala (PUUV) responsable de la néphropathie épidémique, Dobrava-Belgrade (DOBV) et Tula (TULV) qui circulent principalement en Europe ;
 - o le virus Seoul (SEOV) qui circule également dans le Nouveau Monde.
- les virus responsables de syndromes cardio-pulmonaires graves qui s'observent principalement dans le Nouveau Monde et dont les principales espèces en cause sont :
 - o le virus Sin Nombre (SNV) qui circule dans le sud-ouest des Etats-Unis, au Mexique et au Canada ;
 - o le virus Andes (ANDV) qui circule en Amérique du sud (Chili et Argentine) ;
 - o le virus Laguna Negra (LNV) qui circule dans de nombreux pays d'Amérique du Sud et en particulier en Guyane française.

Le réservoir naturel de ces virus est constitué par différentes espèces de rongeurs. La répartition géographique de ces virus est tributaire de la distribution des rongeurs qui les hébergent. Les rongeurs les plus impliqués sont [1,2] :

- *Apodemus agrarius* (mulot) pour le virus Hantaan
- *Myodes glareolus* (campagnol) pour le virus Puumala
- *Apodemus flavicollis* (mulot) pour le virus Dobrava-Belgrade
- *Microtus arvalis* et autres espèces de campagnols pour le virus Tula
- *Rattus norvegicus* (rat) pour le virus Seoul
- *Peromyscus maniculatus* (souris) pour le virus Sin nombre
- *Oligoryzomys longicaudatus* (rat) pour le virus Andes
- *Oligoryzomys spp* (rat) et *Calomys spp* (souris) pour le virus Laguna Negra

1.2. Mode de transmission des hantavirus

L'humain se contamine principalement par inhalation de poussières contaminées par des déjections (salive, urine, fèces) de ces rongeurs ou plus rarement par morsure [2] ou par voie gastro-intestinale [3]. Dans ces infections zoonotiques, il représente une impasse épidémiologique.

Les contaminations interhumaines sont exceptionnelles et ont été rapportées uniquement pour le virus Andes responsable de syndromes cardio-pulmonaires, notamment dans le cadre de transmissions nosocomiales à des soignants [4,5], car ce virus peut survivre dans la salive [6]. Aucune transmission materno-fœtale et par allaitement n'a été décrite [7,8] à l'exception d'un cas de transmission de virus Andes d'une mère à son enfant par l'allaitement [9].

Les exceptionnels cas publiés de transmission par voie sanguine seront décrits plus loin.

Une transmission vectorielle a été évoquée à partir de travaux expérimentaux démontrant la possibilité d'une transmission transtadiale et verticale [10,11].

1.3. Cas particulier des infections à virus Puumala

En dehors de cas d'infections à virus Seoul (peu fréquentes) et Tula (rares), la plupart des infections observées en France métropolitaine sont dues au virus Puumala.

Cet agent est responsable de fièvre hémorragique avec syndrome rénal. La maladie est également dénommée néphropathie épidémique ou « *nephropathia epidemica* » dans les pays scandinaves. L'incubation de la maladie est longue (1 à 6 semaines ; moyenne de 2 semaines).

Beaucoup de formes sont asymptomatiques ou limitées à un syndrome fébrile avec ou sans manifestation rénale.

L'évolution dans les formes typiques se fait en 5 phases :

- phase 1 : syndrome fébrile algique (3-5 jours) avec troubles digestifs et parfois oculaires associés à une thrombopénie, une protéinurie, une leucocytose et une Protéine C réactive (CRP) élevée ;
- phase 2 : phase hypotensive (1-2 jours) avec syndrome de choc possible, hémorragies avec élévation de la créatinine, de l'urée et des transaminases sanguines ;
- phase 3 : phase oligurique (3-5 jours) nécessitant une dialyse dans 5 à 10% des cas et comportant un risque d'œdème aigu du poumon et d'hémorragies sévères ;
- phase 4 : phase polyurique (2-7 jours) avec retour à la normale sur le plan clinique et biologique ;
- phase 5 : phase de convalescence (semaines à mois) avec asthénie persistante.

La létalité est estimée à moins de 0,4%.

1.4. Diagnostic biologique des infections à hantavirus

Le diagnostic est avant tout sérologique avec la détection d'anticorps de classes IgM et IgG chez 100% des patients dans les 7 jours suivant le début des symptômes ; les anticorps de classe IgM persistent un à deux mois tandis que ceux de classe IgG persistent toute la vie. La détection se fait principalement par des tests ELISA ou en immunofluorescence disponibles dans le commerce. Des réactions croisées sont possibles entre les hantavirus de l'Ancien Monde. Un test rapide immunochromatographique détectant les IgM dirigées contre ces agents est également commercialisé.

Le diagnostic moléculaire est très peu pratiqué en dehors du CNR des hantavirus à l'Institut Pasteur de Paris. Le génome viral peut être détecté par PCR maison (pas de tests commerciaux) au cours des 7 premiers jours de la maladie et parfois un peu plus longtemps (15 jours). Le prélèvement le plus adapté est le sang total.

1.5. Traitement des infections à HTNV et PUUV

Le traitement curatif est avant tout symptomatique (repos, dialyse dans les formes graves). La ribavirine peut être utilisée dans les formes graves à virus Hantaan. L'icatibant (Firazyr®), un antagoniste compétitif pour le récepteur de la bradykinine prescrit dans le cadre de l'angio-œdème héréditaire, a été utilisé avec succès dans deux cas sévères d'infection par PUUV [12,13].

Des vaccins à virus inactivé ont été développés en Corée (HTNV) et en Chine (HTNV et SEOV) mais ne sont pas autorisés en Europe.

2. Données épidémiologiques

2.1. La situation en Europe et dans les Amériques

- en Europe

Les infections à hantavirus sont présentes dans une grande partie des pays européens. Le virus Puumala est responsable du plus grand nombre de cas de fièvre hémorragique à syndrome rénal et circule principalement en Europe du nord et de l'ouest. Les cas humains rapportés pour le virus Seoul sont peu fréquents. Le virus Dobrava-Belgrade circule quant à lui dans les Balkans et en Europe centrale.

D'après les données remontées à l'ECDC [14], l'incidence en 2019 des infections à hantavirus était de 1,5 cas pour 100 000 habitants en Suède, 1,8 en Allemagne, 3,1 en Autriche, 4,7 en Croatie et 22,8 en Finlande. En France en 2019, le taux d'incidence estimé était de 0,2 cas pour 100 000 habitants. Sur la période 2015-2019, aucun changement dans l'épidémiologie des infections à hantavirus n'a été identifié en Europe. Les pays avec les plus forts taux d'incidence étaient la Finlande, la Suède, l'Allemagne et l'Autriche. Il est néanmoins à noter que le recensement des cas d'infections à hantavirus en Europe ne repose pas sur des systèmes de surveillance homogènes et est basé pour la plupart des pays sur une surveillance passive.

- dans les Amériques

Dans les Amériques circulent les hantavirus responsables de syndromes cardio-pulmonaires. La distribution des cas d'infection à hantavirus dépend de la présence des réservoirs. Il existe 13 pays ou régions comprenant des zones d'endémie connues : Canada, USA, Costa Rica, Panama, Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Equateur, Guyane française, Paraguay, Pérou et Uruguay. Environ 300 cas sont déclarés par an. Néanmoins ce nombre est probablement sous-estimé du fait d'une surveillance limitée sur le continent, les infections à hantavirus ne faisant pas partie de la liste des maladies à rapporter à la Pan American Health Organisation (PAHO) [15]. Comme pour les virus de l'Ancien Monde, des épidémies annuelles peuvent avoir lieu localement, notamment dans les zones d'endémie connues. Il est à noter que la dernière épidémie en lien avec des transmissions interhumaines du virus Andes a été documentée en Argentine en 2018 avec 34 cas confirmés [5].

2.2. En France métropolitaine et en Guyane

La surveillance épidémiologique des infections à hantavirus est assurée par le CNR des hantavirus en lien avec Santé publique France et les laboratoires partenaires de la surveillance. La surveillance repose sur l'identification de cas d'infection à hantavirus hospitalisés pour la plupart. Les laboratoires adressent au CNR, à des fins de confirmation et de surveillance, des prélèvements de sérum ou plasma présentant un résultat sérologique positif, mais également ceux avec un résultat sérologique limite ou négatif en rapport avec des présentations cliniques compatibles. Le CNR contribue également au diagnostic de première intention en recevant des prélèvements directement de centres hospitaliers.

- en France métropolitaine

En France métropolitaine, les cas sont essentiellement détectés dans le quart nord-est. Les principales zones d'endémie se situent dans les Ardennes, l'Avesnois, le centre de l'Aisne, le sud de l'Oise et le massif du Jura. La répartition géographique des cas est globalement similaire depuis 2005 avec la majorité des cas exposés dans le quart nord-est de la métropole. On observe ces dernières années une légère extension géographique de la zone d'endémie avec la détection de cas dans des départements limitrophes (Isère et Loiret en 2014, Loir-et-Cher en 2017, Eure et Allier en 2019) (Figure 1). Ces infections sont principalement attribuées au virus Puumala dont le réservoir est le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*), une espèce forestière de rongeur. Des variations d'incidence avec des années dites épidémiques sont bien connues pour les infections à hantavirus et sont à mettre en rapport avec la dynamique de population des rongeurs réservoirs et la dynamique de circulation du virus chez ces rongeurs.

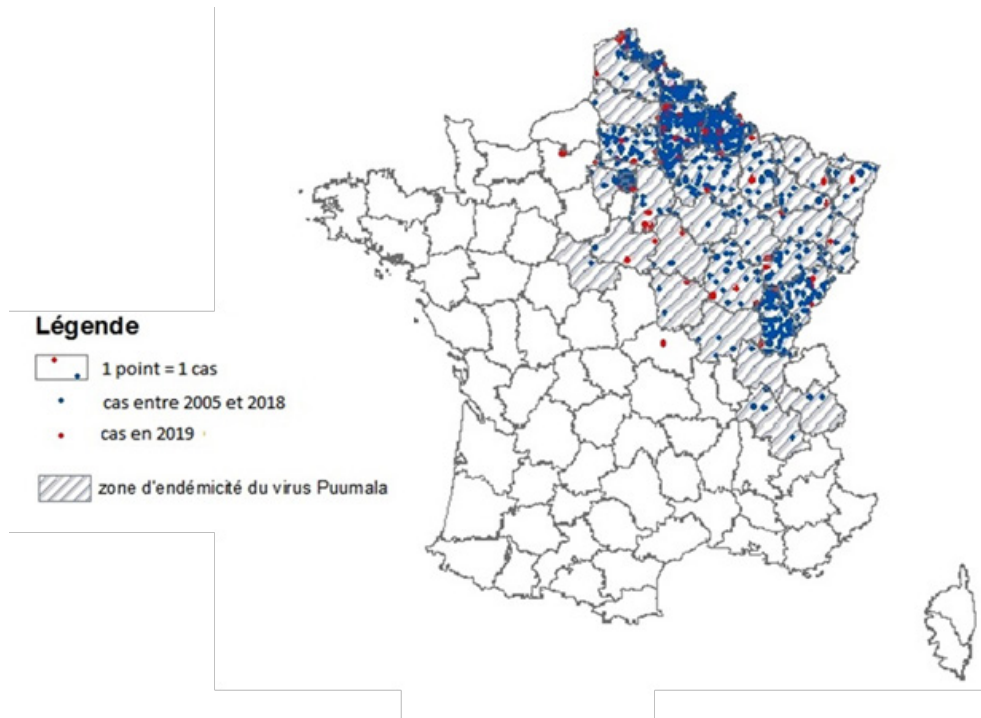


Figure 1 : Distribution spatiale des cas d'infection à hantavirus rapportés par le CNR des hantavirus (Institut Pasteur) en France métropolitaine par département au cours de la période 2005-2019.

De 2005 à 2019, en France métropolitaine, 1 683 cas humains d'infection par un hantavirus (fièvres hémorragiques à syndrome rénal) ont été identifiés par le CNR, (Institut Pasteur) avec un maximum en 2005 (253 cas) et un minimum en 2013 (14 cas), correspondant à un taux d'incidence inférieur à 1 cas pour 100 000 habitants (Figure 2). La dernière année épidémique date de 2017. Traditionnellement, un premier pic d'infections à hantavirus est observé au printemps puis un second pic à l'automne. La population active, plutôt masculine, est la plus touchée, ce qui est en lien avec la nature des expositions aux déjections de rongeurs forestiers infectés.

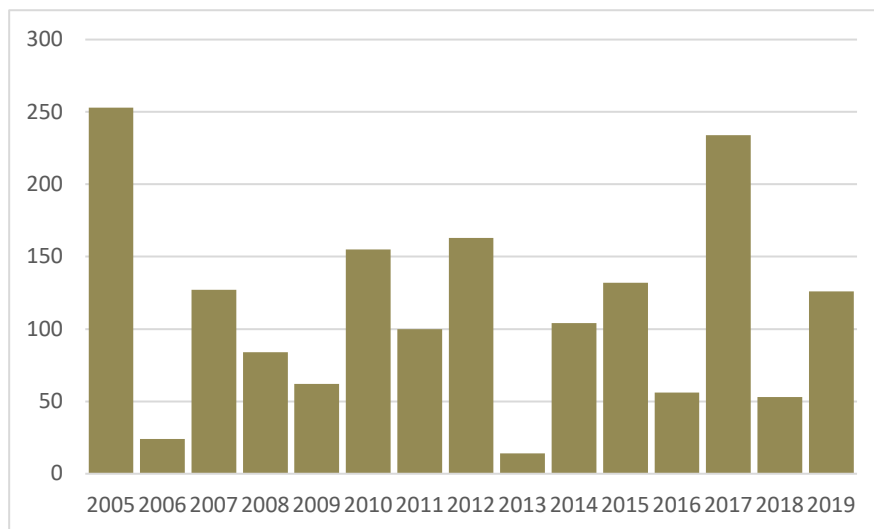


Figure 2 : Nombre de cas annuels d'infections à hantavirus détectés par le CNR des hantavirus (Institut Pasteur) en France métropolitaine au cours de la période 2005-2019

En 2021, une recrudescence des cas d'infection à hantavirus a été observée au niveau du massif du Jura. Depuis le mois de mars (données arrêtées au 12 mai 2021), 36 cas confirmés d'infection à hantavirus ont été diagnostiqués par le CNR des hantavirus chez des personnes exposées ou à défaut hospitalisées dans les départements du Jura (16 cas) et du Doubs (20 cas). L'ensemble de ces cas a présenté des dates de début des signes comprises entre début mars et fin avril. En comparaison, sur les dernières années, pour ces deux mêmes départements, entre 1 cas (2018) et 55 cas (2017) avaient été diagnostiqués annuellement. Les premières informations recueillies décrivent des sources d'exposition habituellement retrouvées. En 2017, dernière année épidémique, sur les mois de mars et avril, 18 cas avaient également été diagnostiqués. Ces premières données laissent donc présager une nouvelle année épidémique dans la région. Une sensibilisation des professionnels de santé (médecins libéraux, professionnels de santé en établissements de santé) du Jura et du Doubs a été effectuée mi-avril ainsi qu'une communication auprès des maires de l'ensemble des communes du Jura et de plusieurs communes du Doubs.

- en Guyane française

Depuis 2008, le CNR associé de l'Institut Pasteur de la Guyane a rapporté 7 cas humains d'infection par l'hantavirus Maripa responsable de syndromes cardio-pulmonaires, dont 4 cas mortels [16]. Ce virus est désormais classé comme un variant de l'espèce *Laguna Negra orthohantavirus* [17].

3. Estimation du risque de contamination de produits issus du corps humain par un hantavirus

Comme rappelé ci-dessus, la transmission interhumaine des hantavirus est exceptionnelle, l'infection humaine représentant une impasse épidémiologique [18] (Figure 3).

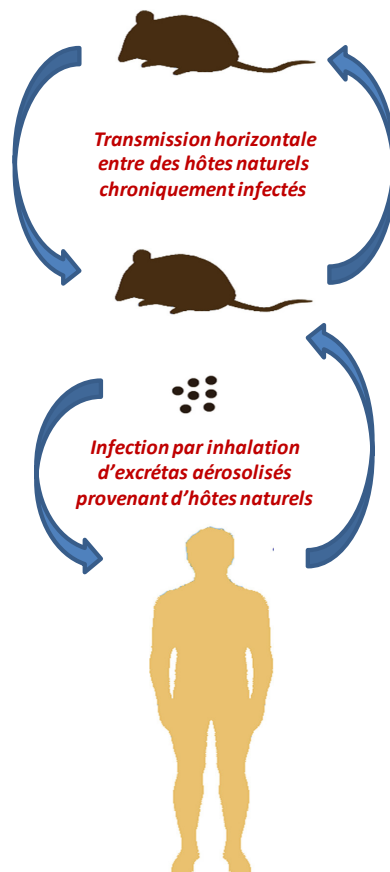


Figure 3. Cycle des hantavirus et transmission à l'humain (d'après [18]). Dans la nature, les hantavirus circulent horizontalement entre des rongeurs (rats, souris, mulots, campagnols, etc.) qui sont chroniquement infectés, le plus souvent de façon asymptomatique. Les humains s'infectent habituellement par inhalation de poussières contaminées par des déjections de rongeurs.

3.1. Analyse des données de la littérature

Suite à l'analyse bibliographique qui a été conduite, trois cas de transmission transfusionnelle de hantavirus ont été identifiés, tous avec le virus Puumala :

- En juin 1996, une donneuse de sang de Charleville-Mézières a présenté une fièvre hémorragique avec syndrome rénal confirmée par sérologie huit jours après un don de sang. Le concentré de globules rouges (CGR) de cette donneuse a été transfusé à une femme de 79 ans très immunodéprimée. Cette dernière présentait un myélome, une myélodysplasie et une splénectomie, et était traitée par corticoïdes. Elle a développé une séroconversion à virus Puumala avec présence d'anticorps de classes IgM et IgG, 31 jours après la transfusion. Le tableau clinique a associé une fièvre, qui était contemporaine d'une septicémie à staphylocoque, une thrombopénie qui s'est aggravée après la transfusion, et une insuffisance rénale qui était présente avant transfusion et qui s'est améliorée plus tard. Au total, l'infection à hantavirus ne semble pas avoir aggravé l'état clinique de la patiente déjà très compromis par les pathologies préexistantes des complications desquelles elle est décédée 5 mois plus tard [19].
- Le deuxième cas remonte à 2008 ; il concerne une patiente finlandaise de 35 ans atteinte de leucémie myéloïde aiguë. Du fait de sa pathologie, la patiente a passé de nombreuses semaines à l'hôpital ou à son domicile dans une zone urbaine sans exposition à des rongeurs (aucune promenade à l'extérieur n'a été identifiée). Pendant cette période, elle a reçu de nombreux produits sanguins et notamment des CGR. Sous l'angle clinique, la patiente a présenté une aggravation de ses céphalées, un état subfébrile et une intensification inexpliquée d'une thrombocytopénie préexistante ; le bilan rénal était normal. Des sérologies ont permis de détecter une séroconversion vis-à-vis du virus Puumala avec présence d'anticorps de classes IgM et IgG. Du fait du grand nombre de produits sanguins reçus, il n'a pas été possible de remonter au donneur responsable de la transmission. Néanmoins, la circulation intense du virus Puumala à cette période en Finlande et l'impossibilité d'une exposition alternative rendent très probable l'imputabilité des produits sanguins transfusés. L'évolution a été favorable [20].
- En 2010, une donneuse de sang a signalé à l'EFS un diagnostic de fièvre hémorragique avec syndrome rénal quinze jours après un don avec un début des symptômes 6 jours post-don. Au moment du signalement, le CGR issu du don avait déjà été transfusé en post-opératoire à un receveur immunocompétent qui n'a pas développé de symptôme ni fait de séroconversion (observation non publiée).

3.2. Modélisation du risque transfusionnel en lien avec les virus PUUV

Dans le cadre d'un travail sur les infections transmises par le sang [21], l'Institut de Veille Sanitaire – devenu Santé publique France (SpF) – a conduit en 2007 une analyse de risque relative à la probabilité d'un don de sang infecté par le virus Puumala. En se basant sur des proportions de formes asymptomatiques de l'ordre de 80 à 90% (chiffres probablement très surestimés à ce jour pour la France selon le CNR), le risque d'observer un don de sang contaminé varierait de 0,2 à 53/100 000 dons selon que l'on soit en période endémique ou en période épidémique.

A l'occasion de cette saisine, SpF, en collaboration avec le CNR des hantavirus, a réévalué ce risque théorique en prenant des hypothèses plus conformes avec l'évolution des connaissances sur le virus et avec la situation épidémiologique française actuelle.

Les données de la littérature concernant les paramètres nécessaires à l'estimation quantitative du risque de contamination d'un don sont assez limitées. Deux revues avaient initialement été prises en compte dans l'estimation de la proportion de formes asymptomatiques chez les personnes infectées par le virus Puumala :

- celle de Vapalahti et al. [22] qui indique, mais sans citer de référence, que le rapport des infections cliniques aux infections infra-cliniques (ou légères ou atypiques et non diagnostiquées) est de 1/5 à 1/10,
- et celle de Bemner [23] qui rapporte que la plupart des infections à hantavirus, jusqu'à 95 % par le virus Puumala, sont infra-cliniques.

Cette dernière étude cite en référence la revue de McKee et al. [24] qui s'appuie sur les travaux originaux de Niklasson et al. [25]. Cette publication [25] compare l'incidence des cas cliniques hospitalisés et la prévalence des anticorps dans une zone endémique de Suède ; il est observé que le taux de prévalence des anticorps dans les groupes d'âge les plus âgés a été 14 fois plus élevé chez les hommes et 20 fois plus élevé chez les femmes que le risque cumulé d'être hospitalisé avec une néphropathie épidémique, sans pouvoir déterminer si l'infection chez les personnes non hospitalisées a été infra-clinique ou symptomatique. Il est important de noter que ce travail ne rapporte pas la proportion entre formes asymptomatiques et formes symptomatiques mais celle des cas hospitalisés parmi les cas d'infection documentés par une sérologie positive.

Une nouvelle recherche bibliographique n'a pas apporté plus de données sur le sujet. La consultation des Professeurs Vaheri (Université d'Helsinki, Finlande) et Krüger (Université de Médecine à Berlin, Allemagne), qui font autorité en matière d'hantaviroses, n'a pas davantage permis de préciser la part des formes asymptomatiques dans des populations fortement exposées.

Compte tenu de ces incertitudes, il a été décidé de prendre en compte dans l'analyse de risque trois éventualités :

- une hypothèse basse correspondant à une proportion de formes asymptomatiques de 10%,
- une hypothèse intermédiaire correspondant à une proportion de formes asymptomatiques de 50%,
- et une hypothèse haute correspondant à une proportion de formes asymptomatiques de 90%

Pour la durée de la virémie asymptomatique chez le donneur, le cas français survenu à Charleville-Mézières qui est rapporté plus haut [19] suggère que la virémie peut survenir 8 jours avant l'apparition des symptômes (la donneuse a en effet présenté des signes cliniques 8 jours après le don). Les résultats sur la durée de la virémie chez les personnes symptomatiques infectées par le virus Puumala sont contrastés : deux études menées en Suède indiquent qu'elle serait de l'ordre de 9 jours chez la plupart des patients [7,26], tandis qu'une durée plus longue (en moyenne 16 jours) a été constatée en Slovénie [27]. Le CNR des hantavirus a de son côté observé une durée d'au plus 10 jours chez les patients infectés en France (données non publiées).

Les paramètres pris en compte pour ces nouvelles estimations de risque sont donc les suivants :

- une proportion de formes asymptomatiques de 10 % en hypothèse basse, de 50% en hypothèse intermédiaire et de 90 % en hypothèse haute ;
- une durée de virémie asymptomatique de 8 jours pour les sujets symptomatiques (avant l'apparition des symptômes) et de 17 jours (8+9 jours) pour les sujets asymptomatiques (en faisant l'hypothèse que la virémie est de même durée chez les asymptomatiques et chez les symptomatiques) ;
- par ailleurs, du fait de l'existence de nombreuses formes pauci-symptomatiques, non détectées par le système de surveillance, l'estimation de l'incidence des formes symptomatiques est corrigée par le ratio "nombre de cas détectés par le système de surveillance/nombre de cas symptomatiques". Ce ratio est de 20 % en hypothèse basse (20 % des cas symptomatiques sont détectés), 15% en hypothèse intermédiaire et de 10 % en hypothèse haute. Les données d'incidence utilisées proviennent du système de surveillance des hantaviroses assuré par le CNR des hantavirus.

Des estimations du risque de contamination d'un don de sang par le virus Puumala dans les départements du Doubs et du Jura ont été réalisées à partir des données de l'épidémie de 2017 :

- période d'étude : du 1^{er} mars au 31 octobre 2017, soit 238 jours ;
- nombre de cas détectés par le système de surveillance : 48 cas (âgés de 18-70 ans, tranche d'âge de la population des donneurs du sang) ;
- zone d'étude : départements du Doubs et du Jura ;
- population d'étude : personnes âgées de 18-70 ans résidant dans la zone d'étude, soit un total de 257 502 individus (données INSEE 2018) ;
- nombre de dons sur la période d'étude, dans les deux départements : 34 480 dons.

Les résultats de cette nouvelle analyse de risque figurent dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par virus Puumala en situation épidémique, 1er mars 2017-31 octobre 2017, Jura et Doubs

	Hypothèse basse	Hypothèse intermédiaire	Hypothèse haute
Nombre de cas détectés	48	48	48
Nombre de jours	238	238	238
Proportion de formes asymptomatiques	10%	50%	90%
Durée de la virémie chez les symptomatiques avant l'apparition des symptômes	8 jours	8 jours	8 jours
Durée de la virémie chez les asymptomatiques	17 jours	17 jours	17 jours
Probabilité de prélever un donneur en phase de virémie asymptomatique	4%	5%	7%
Proportion de cas symptomatiques détectés	20%	15%	10%
Incidence de l'infection (formes symptomatiques et asymptomatiques)	104/100 000	242/100 000	1 864/100 000
Nombre estimé de dons infectés pour 100 000 dons [IC 95%]	3,9 [3,4 - 4,4]	12,7 [11,8 - 13,8]	126,1 [122,6 - 129,7]
Nombre estimé de dons infectés/nombre estimé de dons collectés au cours de la période	1,3 pour 34 480 dons	4,4 pour 34 480 dons	43 pour 34 480 dons

A partir de ces nouveaux paramètres, le risque de contamination d'un don de sang par virus Puumala en situation épidémique dans les départements du Doubs et du Jura a été estimé entre 3,9/100 000 dons pour l'hypothèse basse et 126/100 000 dons pour l'hypothèse haute. Néanmoins, en l'absence de données probantes sur la proportion de formes asymptomatiques et alors que l'hypothèse haute, maximaliste, consiste à considérer que seulement 10% des infections symptomatiques sont détectées, il semble raisonnable de prendre en compte pour cet avis les données de l'hypothèse intermédiaire. **L'estimation de risque est alors de 12,7 dons infectés/100 000 dons, soit, rapportée au nombre de dons collectés dans cette zone géographique au cours de la période mars à octobre 2017, de 4,4 dons infectés pour 34 480 dons.**

Le risque de contamination d'un don de sang par virus Puumala semble donc modéré, et comparable aux premières estimations de 2007 [21] même dans le cas d'une épidémie de grande envergure comme celle de 2017.

4. Au total, le HCSP souligne les éléments suivants :

- les infections à virus Puumala, de la famille des *Hantaviridae*, sont connues depuis de très nombreuses années dans les zones forestières du quart nord-est de la France continentale. Il existe une recrudescence de ces infections au printemps en relation avec la multiplication des rongeurs sauvages qui constituent le réservoir naturel du virus. L'ampleur des épidémies est très variable d'une année à l'autre. La dernière épidémie de grande envergure remonte à 2017. Les cas observés en mars-avril 2021 dans les départements du Jura et du Doubs, nombreux et précoces, pourraient augurer d'une épidémie de la même ampleur en 2021 ;
- le virus Puumala est responsable chez l'homme d'infections de gravité variable depuis des formes asymptomatiques jusqu'au tableau classique de fièvre hémorragique avec syndrome rénal en passant par des syndromes fébriles isolés. Les formes létales restent exceptionnelles. La durée d'incubation varie de 1 à 6 semaines (2 semaines en moyenne) ;
- la transmission de ce virus à l'homme se fait principalement par inhalation de poussières contaminées par des déjections de rongeurs infectés soit lors de séjours en forêt ou lors du travail du bois, soit par contamination à l'intérieur de locaux restés longtemps inhabités et infestés par des rongeurs porteurs du virus. Chez une personne malade, la durée de la phase de virémie est relativement mal connue et les charges virales évaluées par RT-PCR semblent relativement faibles et ne permettent pas l'isolement du virus (données du CNR). La durée de la virémie et la charge virale chez les personnes asymptomatiques ne sont pas connues ;
- la transmission interhumaine est exceptionnelle (et pas rapportée pour le virus Puumala) ;
- une analyse de la littérature fait état de deux cas de transmission de l'infection par transfusion de produits sanguins labiles (PSL), l'un en France (1996) et l'autre en Finlande (2010), tous deux chez des patients immunodéprimés. Par ailleurs, un cas français de fièvre hémorragique avec syndrome rénal signalée en post-don n'a été suivi d'aucune séroconversion chez le receveur immunocompétent ayant reçu le CGR ;
- le risque de contamination d'un don de sang par virus Puumala semble modéré, même dans le cas d'une épidémie importante, comme celle de 2017 dans les départements du Doubs et du Jura ; il a été estimé par modélisation à 12,7 dons infectés pour 100 000 dons dans l'hypothèse d'une proportion de formes asymptomatiques de 50 % ;
- en 2019, l'incidence de l'infection à virus Puumala était de 0,2 pour 100 000 habitants en France, versus 1,5 en Suède, 1,8 en Allemagne, 3,1 en Autriche, 4,7 en Croatie et 22,8 en Finlande [14]. Malgré des incidences beaucoup plus élevées qu'en France, aucun de ces pays n'a recommandé de mesures préventives spécifiques en matière de dons de sang ou d'autres produits du corps humain. Aux Etats-Unis, où d'autres hantavirus peuvent être responsables de syndromes cardio-respiratoires très sévères, aucune recommandation n'a jamais été édictée en matière de sécurité transfusionnelle pour cette famille de virus ;
- enfin, il convient de prendre en compte le territoire géographique assez étendu de circulation du virus dans le quart nord-est de la France, ce qui amènerait à restreindre significativement les approvisionnements sanguins si des mesures d'éviction devaient être adoptées. De la même façon, il conviendrait de recommander des mesures d'ajournement temporaire vis-à-vis d'une part des voyageurs candidats au don revenant de zones à risque (une grande partie de l'Europe centrale et du nord) et d'autre part des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) résidant dans ces régions, ce qui représenterait une perte importante de produits issus du corps humain.

5. Le HCSP, prenant en considération :

- l'extrême rareté des transmissions transfusionnelles de virus Puumala malgré une circulation endémo-épidémique soutenue de cet agent dans une grande partie de l'Europe ;
- l'absence d'infections graves avérées par cet agent chez des receveurs de produits du corps humain ;
- l'absence de mesures d'éviction en Europe et dans le monde, y compris dans des zones de forte circulation de ce virus, pour les sujets susceptibles d'être infectés par cet agent, y compris en France lors de précédentes épidémies ;
- les conséquences néfastes sur l'approvisionnement en produits issus du corps humains en raison de l'étendue des aires de circulation du virus en période épidémique ;

Recommande :

- de ne pas recourir à des évictions de donneurs de sang, de cellules, d'organes ou de tissus dans les zones géographiques où une circulation épidémique du virus Puumala est identifiée ;
- de renforcer les informations post-dons afin d'inciter les donneurs des zones les plus exposées à déclarer la survenue d'une fièvre hémorragique avec syndrome rénal dans les 3 semaines suivant un don de sang ;
- de poursuivre la veille épidémiologique en partenariat avec le CNR des hantavirus et avec les instances européennes de santé afin de mieux cerner la physiopathologie de l'infection, la prévalence des formes asymptomatiques, la durée et l'intensité de la virémie, toutes données qui permettraient de réévaluer à moyen terme le risque potentiel lié à la transfusion et à la greffe en rapport avec la circulation épidémique du virus Puumala en Europe.

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.
Validé le 11 juin 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

- 1 Saluzzo JF, Dodet B. Émergence et contrôle des maladies virales associées aux rongeurs (hantavirus et arénavirus). *Med Sci (Paris)* 1999;**15**:1015–21. doi:10.4267/10608/1474
- 2 Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010;**23**:412–41. doi:10.1128/CMR.00062-09
- 3 Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL, et al. Gastrointestinal tract as entry route for hantavirus infection. *Front Microbiol* 2017;**8**:1721. doi:10.3389/fmicb.2017.01721
- 4 Martinez-Valdebenito C, Calvo M, Vial C, et al. Person-to-person household and nosocomial transmission of Andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:1629–36. doi:10.3201/eid2010.140353
- 5 Martínez VP, Paola ND, Alonso DO, et al. “Super-spreaders” and person-to-person transmission of Andes virus in Argentina. *New Eng J Med* 2020;**383**:2230–41. doi:10.1056/NEJMoa2009040
- 6 Hardestam J, Lundkvist Å, Klingström J. Sensitivity of Andes hantavirus to antiviral effect of human saliva. *Emerg Infect Dis* 2009;**15**:1140–2. doi:10.3201/eid1507.090097
- 7 Pettersson L, Boman J, Juto P, et al. Outbreak of Puumala virus infection, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:808–10. doi:10.3201/eid1405.071124
- 8 Ji F, Zhao W, Liu H, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus infection in four pregnant Chinese women. *J Med Virol* 2017;**89**:1865–70. doi:10.1002/jmv.24856
- 9 Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, et al. Mother-to-child transmission of Andes virus through Breast Milk, Chile. *Emerg Infect Dis* 2020;**26**:1885–8. doi:10.3201/eid2608.200204
- 10 Yu X, Tesh RB. The Role of mites in the transmission and maintenance of Hantaan virus (Hantavirus: Bunyaviridae). *J Infect Dis* 2014;**210**:1693–9. doi:10.1093/infdis/jiu336
- 11 Jiang F, Wang L, Wang S, et al. Meteorological factors affect the epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome via altering the breeding and hantavirus-carrying states of rodents and mites: a 9 years’ longitudinal study. *Emerg Microbes Infect* 2017;**6**:1–9. doi:10.1038/emi.2017.92
- 12 Antonen J, Leppänen I, Tenhunen J, et al. A severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Scand J Infect Dis* 2013;**45**:494–6. doi:10.3109/00365548.2012.755268
- 13 Laine O, Leppänen I, Koskela S et al. Severe Puumala virus infection in a patient with a lymphoproliferative disease treated with icatibant. *Infect Dis (Lond)* 2015;**47**:107–11. doi:10.3109/00365548.2014.969304
- 14 European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. Annual epidemiological report for 2019. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-hantavirus-2019.pdf> (accessed 5 May 2021).
- 15 PLISA Health Information Platform for the Americas (PAHO). Cases of dengue. 2015. <https://www3.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html> (accessed 5 May 2021).
- 16 Matheus S, Kallel H, Mayence C, et al. Hantavirus pulmonary syndrome caused by Maripa virus in French Guiana, 2008–2016. *Emerg Infect Dis* 2017;**23**:1722–5. doi:10.3201/eid2310.170842

- 17 Laenen L, Vergote V, Calisher CH, *et al.* Hantaviridae: current classification and future perspectives. *Viruses* 2019;**11**:788. doi:10.3390/v11090788
- 18 Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;**21S**:e6–16. doi:10.1111/1469-0691.12291
- 19 Penalba C, Galempoix JM, Lanoux P. Épidémiologie des infections à hantavirus en France. *Med Mal Infect* 2001;**31**:272–84. doi:10.1016/S0399-077X(01)80067-6
- 20 Sinisalo M, Vapalahti O, Ekblom-Kullberg S, *et al.* Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. *J Clin Virol* 2010;**48**:159–61. doi:10.1016/j.jcv.2010.02.015
- 21 Santé publique France. Groupe de travail Afssaps, EFS, INTS, InVS. Infection à virus Puumala. pp34-35. In: Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. 2007.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/184784/2313976#:~:text=Le%20risque%20absolu%2C%20lors%20de,la%20proportion%20de%20formes%20asymptomatiques>.
(accessed 5 May 2021).
- 22 Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, *et al.* Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:653–61. doi:10.1016/s1473-3099(03)00774-6
- 23 Bremner JA. Hantavirus infections and outbreaks in 1993. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994;**4**:R5-9. PMID: 7509239
- 24 McKee KT, LeDuc JW, Peters CJ Hantaviruses. In Belshe RB, editor. *Textbook of human virology*. 2nd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1991:615-32.
- 25 Niklasson B, Leduc J, Nyström K, *et al.* Nephropathia epidemica: incidence of clinical cases and antibody prevalence in an endemic area of Sweden. *Epidemiol Infect* 1987;**99**:559–62. doi:10.1017/s0950268800068060
- 26 Evander M, Eriksson I, Pettersson L, *et al.* Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2491–7. doi:10.1128/JCM.01902-06
- 27 Korva M, Saksida A, Kejzar N, Schmaljohn C, Avšič-Županc T. Viral load and immune response dynamics in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Clin Microbiol Infect* 2013;**19**:e358–66. doi:10.1111/1469-0691.12218

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : vendredi 23 avril 2021 15:00

À : CHAUVIN, Franck ; HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Saisine Secproch relative aux mesures de prévention des risques Hantavirus pour les PSL et les greffons **Importance :** Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Suite à l'annonce par Santé publique France de 11 cas d'infections récentes par un hantavirus confirmés par le CNR depuis le mois de mars dernier dans les départements du Jura et du Doubs à proximité des parcs naturels régionaux du Jura, l'EFS a mis en œuvre plusieurs mesures conservatoires :

- Blocage de 349 dons de sang réalisés depuis le 1er avril dans les communes dans lesquelles des cas ont été révélés ;
- Report des collectes programmées dans cette zone.

Sur la base d'une revue de littérature et de données épidémiologiques actualisées, je souhaiterais disposer de votre avis sur :

- Le risque transfusionnel potentiel ;
- la nécessité de maintenir ou de faire évoluer les mesures de précaution prises par l'EFS et notamment la quarantaine des dons de sang, ajournement des personnes qui résident dans les zones d'exposition et des personnes guéries de cette infection et l'impact sur les futures collectes ;
- La période et les critères permettant la définition de la zone de circulation virale à retenir dans le cas où des mesures de prévention seraient estimées nécessaires ;
- Les critères à considérer pour envisager la levée des mesures éventuelles de prévention ;
- L'impact de cette alerte pour les greffons.

Je souhaite pouvoir disposer d'un avis provisoire sur les mesures mises en œuvre par l'EFS au 30 avril 2021 et de votre avis complet pour le 17 mai 2021.

Mes équipes se tiennent à votre disposition pour toute précision.

Bien amicalement,

Professeur Jérôme SALOMON
Directeur général de la Santé
PARIS 07 SP, FRANCE
www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor
Bruno POZZETTO, HCSP, Cs-MIME, pilote
Jean-Marc REYNES, CNR des hantavirus
Claire RIEUX, hôpital Henri Mondor

Membres de droit

Stéphanie DIETERLE, ABM
Catherine FAUCHER, ABM
Muriel FROMAGE, ANSM
Pierre GALLIAN, EFS
Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM
Christophe MARTINAUD, CTSA
Pascal MOREL, EFS
Wahiba OUALIKENE-GONIN, ANSM
Marie-Claire PATY, SpF
Pascale RICHARD, EFS
Alexandra SEPTFONS, SpF

Représentant d'association de patients

Edmond-Luc HENRY, AFH

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND
Aminata SARR

Avis produit le
Le 11 juin 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr