

AVIS

sur la sécurisation des produits du corps humain dans un contexte de circulation du virus West Nile en France métropolitaine

7 novembre 2022

Début octobre 2022, au moment où la première saisine a été écrite, trois cas humains symptomatiques d'infection à virus West Nile (WNV), confirmés par le Centre national de référence (CNR) des arbovirus, avaient été signalés en France métropolitaine en 2022, l'un dans le département des Bouches-du-Rhône et les deux autres dans le département du Var. Trois cas équins avaient également été confirmés dans le Var en août et septembre 2022 par le Laboratoire national de référence (LNR) West Nile et encéphalites équines.

Ces événements ont conduit la Direction générale de la santé (DGS) à solliciter le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) le 7 octobre 2022 au motif de questionnements de l'Agence de la biomédecine (ABM) relatifs à la qualification biologique de certains dons vis-à-vis du WNV, et de l'Établissement français du sang (EFS) relatifs à une tension récurrente sur l'approvisionnement en produits sanguins labiles (PSL) (Cf. annexe 1).

Dans ce contexte, il a été demandé au HCSP, au regard de ses avis antérieurs [1,2], de se prononcer sur une possible réduction de la zone géographique concernée, ainsi que sur la place de la sérologie complémentaire au diagnostic génomique viral (DGV) ou de toute autre difficulté signalée par les opérateurs.

Au cours de la période de rédaction de l'avis du HCSP, la survenue d'un cas humain autochtone confirmé d'infection à flavivirus en Nouvelle-Aquitaine (date de début des signes le 18 septembre 2022), sans que le CNR des arbovirus ait pu encore déterminer l'agent en cause, et des interrogations complémentaires de la part des opérateurs de PSL ont de nouveau conduit la DGS à saisir le HCSP le 19 octobre 2022 (Cf. annexe 2).

Cette saisine complémentaire vise à obtenir des recommandations opérationnelles pour la sécurisation des éléments et produits du corps humain, et à déterminer si des aménagements sont envisageables en termes de réduction de la zone géographique concernée, ou en réponse aux difficultés signalées par les opérateurs (ex : nombreux PSL mis en quarantaine).

Le groupe de travail « Sécurité des produits du corps humain » (GT Secproch) du HCSP s'est réuni le 12 octobre et le 28 octobre 2022 (Cf. annexe 3) afin de répondre aux deux saisines dans ce même avis.

Rappel des mesures préconisées par le HCSP en 2019 et 2020

Les éléments concernant les aspects virologiques, le cycle et les modalités de transmission du WNV, les aspects cliniques de l'infection chez l'homme et chez les animaux et les outils diagnostiques ont été précédemment détaillés dans les avis du HCSP du 23 mai 2019 [3] et du 7 février 2020 [4]. Le HCSP rappelle ci-dessous les mesures préconisées dans les avis précédents.

1. S'agissant des alertes en France métropolitaine

1.1 – Pour les produits sanguins labiles (PSL)

Le HCSP a préconisé, dès le premier cas humain autochtone confirmé, de mettre en place :

- un DGV WNV unitaire pour les donneurs du département concerné ;
- un ajournement de 28 jours ou la réalisation d'un DGV WNV unitaire pour les voyageurs ayant séjourné au moins une nuit dans le département concerné, le choix entre le DGV et l'ajournement étant laissé à l'appréciation de l'EFS ou du CTSA ;
- de placer les PSL en quarantaine en attente des résultats du DGV WNV, à l'exception des concentrés plaquettaires-IA¹ qui peuvent être libérés sans attendre la qualification du don.

1.2 - Pour les organes, tissus, cellules

Le HCSP a préconisé, dès le premier cas humain autochtone confirmé, de mettre en place les recommandations (et ajout sur la liste des départements) pour les donneurs habitant ou ayant séjourné dans le département concerné, telles que précisées dans l'annexe 4 de son avis du 18 juin 2020 [1].

La qualification biologique repose sur la détection du génome du WNV par amplification génique réalisée au niveau sanguin chez le donneur au plus près du don. La sérologie (IgM au minimum) doit être associée pour les dons d'organe.

Pour les organes vitaux (cœur, foie, poumons), si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, les équipes de greffe sont informées de l'éventualité du risque viral et évaluent le rapport bénéfice/risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, le receveur ou sa personne de confiance doit être informé (et si possible donner leur accord) ; un suivi spécifique est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats.

Pour les organes non vitaux (rein, pancréas) si le résultat est positif par l'une des deux techniques ou si les deux résultats ne sont pas disponibles avant la greffe, les organes ne sont pas greffés. Si néanmoins la décision est prise par l'équipe de greffe de recourir au greffon, cette décision doit être justifiée. Le receveur ou sa personne de confiance doivent être informés (et si possible donner leur accord) ; un suivi spécifique est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats.

¹ Concentré de plaquettes d'aphérese traité par Amotosalen

Le HCSP a pris en compte

1. Les données épidémiologiques en France et en Europe de la saison 2022 :

En 2022, une épidémie d'infections à WNV sévit en Europe avec 961 cas notifiés au 2 novembre [5]. Il s'agit de l'épidémie la plus importante depuis celle de 2018 au cours de laquelle plus de 1500 cas humains avaient été notifiés. Elle affecte notamment l'Italie et la Grèce avec au 2 novembre 2022 respectivement 585 et 283 cas humains.

En France, où des cas sont régulièrement identifiés sur l'arc méditerranéen, avec un maximum de 28 cas en 2018, cinq cas humains ont été identifiés par le CNR au 4 novembre 2022 [6] :

- le premier dans le département des Bouches-du-Rhône sur la commune d'Eguilles, avec un début des signes le 25 août ;
- un deuxième cas signalé par le CNR dans le cadre de la sécurisation des éléments et produits du corps humain : il s'agit d'un donneur de cellules souches résidant dans les Charentes qui a débuté ses signes le 24 septembre et qui s'était rendu à Aix-en-Provence pendant sa période d'exposition potentielle ; en raison du cas déjà répertorié à Eguilles (commune limitrophe), ce cas a été associé au département des Bouches-du-Rhône,
- les trois autres cas dans le département du Var sur les communes du Pradet et de La Garde, avec un début des signes les 16 et 23 septembre pour les deux premiers, tandis que le troisième cas, signalé en octobre, était pauci-symptomatique.

Quatre cas équins ont également été confirmés dans le Var en août et septembre 2022 par le Laboratoire national de référence (LNR) West Nile et encéphalites équine Plus récemment, deux cas équins symptomatiques ont été identifiés en Gironde le 30 septembre et confirmés le 14 octobre. Il s'agit de la première détection du WNV en dehors du pourtour méditerranéen.

En parallèle, comme rappelé dans l'introduction de cet avis, un cas humain d'infection à flavivirus a été signalé dans la commune de Biscarosse dans les Landes, avec début des signes cliniques le 18 septembre 2022. Le diagnostic a été porté sur la positivité d'une sérologie anti-flavivirus. Compte tenu des réactions croisées entre les différents flavivirus, l'agent étiologique n'a pu être identifié qu'après un test de séroneutralisation en culture cellulaire effectué par le CNR des arbovirus de Marseille ; les résultats, disponibles tout début novembre, ont conclu à une infection à virus Usutu (USUV) avec des réactions croisées pour le virus West Nile et 3 sérotypes du virus de la dengue : DENV-1, -2 et -3. Le virus USUV est un arbovirus qui circule en Afrique et en Europe. Comme le WNV dont il est assez proche sous l'angle phylogénétique, son réservoir est constitué par les oiseaux sauvages alors que l'Humain représente une impasse épidémiologique ; il est principalement transmis par le moustique *Culex pipiens*. Chez l'Humain, il est responsable de très nombreuses formes asymptomatiques et de rares formes neurologiques. Aucun cas de transmission de USUV par des produits du corps humain n'a été signalé à ce jour [7]. Introduit en Europe en 1996, USUV a été détecté pour la première fois en France en 2015 [8]. Pour l'ensemble de l'Europe, une trentaine de cas ont été documentés.

2. La disponibilité en France de tests génomiques et sérologiques pour effectuer le diagnostic de l'infection à WNV en urgence et en routine

Certains laboratoires de CHU pourraient prendre en charge le diagnostic d'infection active par le WNV en routine et également en urgence, en sus des autres diagnostics réalisés dans le cadre de la qualification d'un donneur d'organes en vue d'une greffe.

Pour la détection du génome viral, il n'existe pas de solution automatisée combinant l'extraction et l'amplification, comme cela est possible sur les chaînes de DGV en transfusion ; un automate d'extraction des acides nucléiques doit être disponible. Il existe dans le commerce des trousse

d'amplification par RT-qPCR¹ marquées CE [9]. Une étape technique manuelle reste nécessaire pour la préparation des mix de PCR avant l'amplification.

Concernant les réactifs de sérologie, il existe au moins deux trousse avec marquage CE fonctionnant sur automate (ce qui évite les étapes manuelles de distribution de réactifs, de lavage et de lecture), avec possibilité de rechercher les anticorps de classes IgM et IgG.

Sous réserve de disposer de techniciens formés et entraînés, les résultats peuvent être disponibles dans un délai compatible avec le temps d'ischémie des organes.

En RT-qPCR comme en sérologie, la performance des réactifs devra être évaluée par le CNR. Certains laboratoires accrédités utilisent déjà ces réactifs à titre diagnostique.

3. Les éléments suivants débattus à nouveau au cours des réunions des 12 et 28 octobre 2022 :

- Au regard des risques d'infection du receveur, avec des conséquences potentiellement très graves, le diagnostic d'infection à WNV chez les donneurs d'organes ayant séjourné dans une zone à risque doit être fait en combinant au minimum un test à la recherche de l'ARN du WNV et une détection des anticorps anti-WNV de classe IgM. En effet, au regard des données antérieures, l'utilisation d'un seul de ces tests expose à méconnaître près de la moitié des cas d'infection active.
- En pratique, la réalisation de ces deux tests est impossible à mettre en œuvre en urgence 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 dans la plupart des laboratoires assurant la qualification microbiologique des organes greffés. Cette situation est due à l'absence sur le marché de tests faciles à effectuer pour le diagnostic de l'infection à WNV, en particulier pour les laboratoires qui ne font pas ce diagnostic en routine. Au vu de la situation épidémiologique française et européenne, il serait souhaitable que davantage de laboratoires proposent, au moins en routine, ce diagnostic virologique. Le CNR des arbovirus est prêt à conseiller les laboratoires qui souhaiteraient s'équiper.
- À court-moyen terme, il n'existe pas de solution parfaitement satisfaisante pour régler les difficultés signalées ci-dessus. Pour les dons d'organes vitaux (foie, cœur, cœur-poumon), la balance bénéfice-risque peut être retenue pour utiliser les organes du donneur du fait de l'absence d'alternative, malgré l'absence des résultats WNV. Pour les autres organes, principalement le rein, il peut être préconisé, lorsque la démarche en vue de l'établissement du diagnostic de mort encéphalique est initiée chez un donneur potentiellement exposé récemment au WNV, d'anticiper la demande de diagnostic WNV de manière à pouvoir sous-traiter les analyses dans un laboratoire effectuant ces tests (CNR des arbovirus, certains laboratoires de CHU et groupements de laboratoires privés).
- À plus long terme, il convient d'envisager une remise à niveau du cahier des charges relatif aux examens microbiologiques devant pouvoir être effectués 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 pour satisfaire à toutes les nouvelles exigences sécuritaires en rapport avec des émergences. Les arboviroses comme l'infection à WNV ne sont qu'un exemple des besoins à ce jour non satisfaits du fait de structures en partie inadaptées à recevoir ce type de recherche 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Une répartition des laboratoires habilités sur l'ensemble du territoire national et une dotation en moyens humains et techniques suffisants seraient indispensables pour permettre le fonctionnement continu de ces structures. Le GT Secproch du HCSP souhaite jouer un rôle moteur dans la réflexion sur la mise en place de cette nouvelle organisation appelée de leurs vœux par l'ABM et de nombreux experts.

¹ Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (ou réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse), q pour quantitative

- Comme illustré par un des cas à l'origine de cet avis, les réactions sérologiques croisées entre WNV et USUV peuvent poser des difficultés diagnostiques nécessitant le recours à des tests de mise en œuvre complexe pour identifier le virus en cause. Des recherches sont en cours en Europe pour améliorer la discrimination entre ces deux pathogènes.
- Enfin, la mise en quarantaine des PSL au décours d'une alerte WNV a fait l'objet de précisions afin de lever toute ambiguïté sur la formulation rappelée au point 1.1.1 de cet avis qui figurait dans les avis précédents du HCSP de 2020 et 2021 [1,2]. Les PSL qui doivent faire l'objet d'une mise en quarantaine sont ceux issus des dons collectés dans le département concerné par l'alerte entre la date de l'alerte et celle de mise en place effective du DGV, à l'exclusion des PSL traités par le procédé Intercept® (amotosalen/UVA), méthode d'atténuation de pathogènes efficace sur le WNV, qui peuvent être libérés sans attendre les résultats du DGV. **L'intervalle de temps séparant l'alerte de la mise en œuvre du DGV étant court, le nombre de PSL mis en quarantaine est limité et l'impact sur les stocks de PSL peut être considéré comme négligeable. Ces clarifications closent le débat sur le périmètre des PSL à mettre en quarantaine.**

En conséquence, le HCSP recommande :

1. Pour les dons d'organes

- de maintenir la réalisation des deux tests (test de détection d'ARN et sérologie IgM) pour la qualification du don ;
- d'effectuer ces tests le plus en amont possible du don lorsque ce dernier peut être anticipé de manière à pouvoir effectuer les analyses en période d'activité de routine du laboratoire ou de les sous-traiter à un autre laboratoire proche qui peut les effectuer dans un délai compatible avec le projet de don ;
- de continuer à évaluer le rapport bénéfice/risques pour les organes vitaux si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, en informant les équipes de transplantation de ce risque et en recueillant dans la mesure du possible le consentement du receveur ou de sa personne de confiance ;
- de ne pas greffer les organes non vitaux si le résultat des deux tests n'est pas disponible ou si l'un des deux est positif ; si néanmoins la décision est prise par l'équipe de greffe de recourir au greffon malgré l'absence de résultat pour au moins l'un des deux tests, cette décision doit être justifiée. Le receveur ou sa personne de confiance doivent être informés (et si possible donner leur accord) ; un suivi spécifique est organisé et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats ;
- d'encourager les laboratoires à développer la réalisation en routine des tests destinés au diagnostic des arboviroses et notamment de l'infection à WNV, notamment dans les régions où le virus est susceptible de pouvoir circuler (le CNR des arboviroses peut conseiller les candidats pour le choix des techniques et des réactifs disponibles) ;
- à moyen terme, d'habiliter des laboratoires à pouvoir effectuer 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 l'ensemble des marqueurs susceptibles d'être demandés en urgence pour qualifier des donneurs d'organes, de tissus et de cellules en les dotant de moyens humains et matériels adaptés et en veillant à une répartition géographique couvrant l'ensemble du territoire national.

2. Pour les produits sanguins labiles

De maintenir les mesures préconisées qui donnent satisfaction compte tenu de l'organisation des plates-formes de qualification biologique des dons par les opérateurs de transfusion, qui consistent en la mise en place, dès le premier cas humain autochtone confirmé :

- du DGV WNV unitaire pour les donateurs du département concerné ;
- d'un placement en quarantaine des PSL issus des dons collectés dans le département concerné entre la date de l'alerte et celle de la mise en place effective du DGV en attente des résultats de ce dernier, à l'exception des PSL traités par le procédé Intercept® (amotosalen/UVA) qui peuvent être libérés sans attendre le résultat du DGV ;
- d'un ajournement de 28 jours ou de la réalisation d'un DGV WNV unitaire pour les voyageurs ayant séjourné au moins une nuit dans le département concerné, le choix entre le DGV et l'ajournement étant laissé à l'appréciation de l'EFS ou du CTSA.

3. Pour les autres produits du corps humain

De maintenir les mesures mises en place.

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 7 novembre 2022 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

- 1 HCSP. Actualisation des mesures de prévention pour la sécurité infectieuse transfusionnelle et de la greffe liée à la circulation du virus West-Nile. Paris: : Haut Conseil de la Santé Publique 2020. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=879> (accessed 25 May 2021).
- 2 HCSP. Liste des pays à risque de transmission du virus West Nile (WNV) pour les dons de produits du corps humain. Paris: 2021. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1046>.
- 3 HCSP. West Nile: mesures pour la sécurité transfusionnelle et des greffes. Paris: : Haut Conseil de la Santé Publique 2019. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=721>.
- 4 HCSP. Inscription à la liste des maladies à DO de l'infection due au virus West-Nile. Paris: : Haut Conseil de la Santé Publique 2020. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=843>.
- 5 ECDC. Weekly updates: 2022 West Nile virus transmission season. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>.
- 6 SpF. West Nile Virus. Santé publique France. 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/west-nile-virus>.
- 7 Domanović D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, et al. West Nile and Usutu virus infections and challenges to blood safety in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:1050-7. doi:10.3201/eid2506.181755.
- 8 Vilibic-Cavlek T, Petrovic T, Savic V, et al. Epidemiology of Usutu virus: the European scenario. *Pathogens.* 2020;9:699. doi:10.3390/pathogens9090699.
- 9 Haute Autorité de Santé. Test d'amplification des acides nucléiques pour le diagnostic biologique de l'infection par le virus du Nil occidental. Rapport d'évaluation technologique. Mai 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/rapport_virus_nil_occidental.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé du 7 octobre 2022

De : EMERY, Grégory (DGS)

Envoyé : vendredi 7 octobre 2022 18:25

À : LEPELLETIER, Didier (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL

Cc : SALOMON, Jérôme (DGS)

Objet : Circulation du virus West-Nile - sécurisation des produits du corps humain

Monsieur le président, cher Didier,

A ce jour, après le signalement de trois cas équins, trois cas humains d'infection à virus West-Nile ont été signalés à mes services :

- Dans le Var, deux cas humains sont signalés sur les communes du Pradet et de La Garde ;
- Dans les Bouches-du-Rhône un cas humain est signalé dans la commune d'Eguilles.

Les opérateurs de la transfusion et de la greffe ont été informés et, en application de vos avis des 18 juin 2020 et 16 juin 2021, des mesures de sécurisation ont été mises en œuvre. Cependant, l'ABM éprouve des difficultés dans la qualification biologique des dons vis-à-vis du virus West-Nile, seul un CNR étant en capacité de doser les IgM.

Dans la situation de tension sur les produits sanguins labiles que nous connaissons, et compte tenu des limites rencontrées par l'ABM, je vous demande de bien vouloir m'indiquer si des aménagements de vos avis antérieurs sont possibles, notamment en termes de réduction de la zone géographique concernée, de la place de la sérologie complémentaire au DGV ou toute autre difficulté qui pourrait être signalée par les opérateurs.

Je souhaite disposer de votre avis idéalement pour le 19 octobre 2022.

Un grand merci par avance

Amicalement,

Dr Grégory EMERY

Directeur général adjoint de la santé

Ministère de la santé et de la prévention

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE LA PRÉVENTION**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Direction générale
de la santé

Annexe 2 : saisine de la Direction générale de la santé du 19 octobre 2022**De :** EMERY, Grégory (DGS)**Envoyé :** mercredi 19 octobre 2022 20:06**À :** LEPELLETIER, Didier (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL**Cc :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Objet :** Cas humain infection flavivirus compatible diagnostic dengue et WNV - sécurisation des produits du corps humain

Monsieur le Président, cher Didier,

Comme présenté en réunion de sécuritaire sanitaire ce matin, un cas humain autochtone confirmé d'infection à flavivirus détecté à Biscarosse en Nouvelle-Aquitaine a été signalé hier à mes services. Les signes cliniques du cas sont compatibles avec les deux diagnostics de dengue et de West Nile Virus et la date de début des signes est le 18 septembre.

À ce stade, le CNR Arboviroses ne peut déterminer s'il s'agit d'un cas d'infection à West Nile Virus ou de dengue. Un diagnostic biologique de confirmation par séroneutralisation ne sera disponible que dans une quinzaine de jours.

Du fait de l'impossibilité de trancher sur le diagnostic du cas cité, **je vous demande d'émettre des recommandations opérationnelles pour la sécurisation des éléments et produits du corps humain qui seront ensuite diffusées à l'EFS, au CTSA et à l'ABM pour application immédiate.**

Par ailleurs, dans le contexte actuel d'une tension sur les stocks de produits sanguins labiles, **je vous remercie également**, comme déjà en cours de réalisation pour les départements du Var et des Bouches du Rhône dans le cadre des alertes de cas de West-Nile, **de bien vouloir m'indiquer si globalement des aménagements en termes de réduction de la zone géographique concernée ou en réponse aux difficultés qui pourraient être signalées par les opérateurs sont envisageables. A titre d'exemple, pour des départements comme le Var ou les Bouches du Rhône, l'EFS indique que la volumétrie estimée serait de l'ordre de 15 000 dons concernés (donc mis en quarantaine et éventuellement détruits en l'absence de résultat négatif compatible avec la durée de vie des produits).**

Je souhaite disposer de votre avis dans les meilleurs délais **au plus tard le 31 octobre 2022.**

Un grand merci par avance,

Amicalement,

G

Dr Grégory EMERY

Directeur général adjoint de la santé

Ministère de la santé et de la prévention

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr



Annexe 3 – Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor, Créteil

Christian CHIDIAC, infectiologue, université Claude-Bernard Lyon 1 et CHU de Lyon

Bernard CLERO, Renaloo

Guillaume DURAND, CNR arbovirus

Gilda GRARD, CNR arbovirus

Florence FOUQUE, Cs MIME

Bruno HOEN, Cs MIME, copilote

Didier LECOINTE, Cs 3SP

Elisabeth NICAND, microbiologiste, hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, Villenave d'Ornon

Bruno POZZETTO, Cs MIME, pilote

Membres de droit

Benoît CLAVIER, CTSA

Stéphanie DIETERLE, ABM

Catherine FAUCHER, ABM

Muriel FROMAGE, ANSM

Pierre GALLIAN, EFS

Alexandra KERLEGUER, CTSA

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Anne MENDES, CTSA

Pascal MOREL, EFS

Marie-Claire PATY, SpF

Pascale RICHARD, EFS

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Avis produit le

Le 7 novembre 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr