

AVIS

sur la sécurisation des produits d'origine humaine vis-à-vis du risque de transmission du virus Usutu

25 janvier 2024

La saison 2023 des arboviroses a été marquée par la mise en évidence d'une circulation autochtone sans précédent de virus Usutu (USUV) dans l'avifaune sauvage et chez l'humain. Les cas humains ont été pour la plupart découverts fortuitement par l'Établissement français du sang (EFS) chez des donneurs de sang asymptomatiques testés à l'occasion du dépistage mis en place dans plusieurs départements en raison d'une circulation parallèle de virus West-Nile (WNV).

L'intensification de la détection d'USUV dans l'hexagone, en relation possible avec le changement climatique, a conduit la Direction générale de la santé (DGS) à saisir le 11 octobre 2023 le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pour qu'il fasse le point sur les risques associés à ce pathogène émergent et émette des recommandations relatives à la sécurisation des produits d'origine humaine.

Afin de répondre à cette saisine (cf. annexe 1), le groupe de travail permanent « Sécurité des produits du corps humain » (GT Secproch) du HCSP s'est réuni le 20 décembre 2023 (cf. annexe 2).

1. Données virologiques [1–5]

USUV a été isolé pour la première fois en 1959 à partir d'un moustique *Culex neavei* capturé près de la rivière Usutu en Eswatini (anciennement Swaziland), en Afrique du sud. Le virus a ensuite été détecté lors de surveillances systématiques chez des insectes ou des oiseaux dans différents pays africains (voir Tableau en annexe 3). Le premier isolement chez un humain est survenu en 1981 chez un patient de République centrafricaine ayant présenté une fièvre et une éruption cutanée ; un deuxième cas africain a été identifié au Burkina Faso en 2004 chez un enfant de 10 ans ayant présenté une fièvre et un ictère (voir Tableau en annexe 3).

Le virus a probablement atteint le continent européen pour la première fois dans les années 1950 en Espagne puis à nouveau dans les années 1970 et 1980 en Italie et en Autriche. C'est cependant en 2001 qu'USUV a été isolé pour la première fois en Europe chez des merles morts (*Turdus merula*) lors d'une épizootie en Autriche. Par la suite, le virus a été isolé de façon occasionnelle chez des animaux (oiseaux, chauves-souris, chevaux) et des moustiques dans différents pays (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Hongrie, Italie, République tchèque et Suisse). Des anticorps anti-USUV ont été trouvés chez diverses espèces animales (chevaux, chiens, écureuils, sangliers, cerfs et lézards). USUV s'est révélé hautement pathogène pour plusieurs espèces d'oiseaux, notamment les merles (*Turdus merula*) (une analyse rétrospective a attribué à USUV la forte mortalité des merles observée en Toscane, Italie, en 1996) et les chouettes lapones (*Strix nebulosa*).

WNV et USUV sont des virus enveloppés et à ARN simple brin positif appartenant au sérocomplexe du virus de l'encéphalite japonaise au sein du genre *Orthoflavivirus* et de la famille *Flaviviridae*. Ce groupe est composé notamment de WNV et USUV en Afrique et en Europe, de WNV et du virus de l'encéphalite japonaise (JEV) en Asie, du virus Kunjin (KUNV), du virus de l'encéphalite de Murray Valley (MVEV) et de JEV en Australie, et de WNV et du virus de l'encéphalite de Saint-Louis (SLEV) dans les Amériques ; beaucoup d'entre eux sont des menaces importantes pour la santé humaine.

Les moustiques *Culex pipiens* sont un vecteur majeur de WNV et d'USUV en Europe. En France, les moustiques *Aedes albopictus* et *Aedes rusticus* sont dans une moindre mesure compétents pour transmettre USUV [6]. Lors de co-infections de *Culex pipiens* par USUV et WNV, c'est le second qui prédomine, d'où un risque faible de transmission concomitante des deux virus par une même piqûre de moustique [7].

WNV et USUV sont tous deux caractérisés par un cycle de transmission enzootique similaire qui comprend plusieurs espèces de moustiques comme vecteurs et d'oiseaux comme hôtes amplificateurs. Alors que les oiseaux réservoirs de WNV sont migrateurs, ceux qui hébergent USUV sont endémiques, et présents sur tout le territoire métropolitain. Les humains, les équidés et autres mammifères sont infectés accidentellement par des piqûres de moustiques ; ils sont considérés comme des hôtes secondaires sans issue (impasse épidémiologique) en raison de leur faible virémie. La co-circulation des deux virus a été signalée dans de nombreux pays européens.

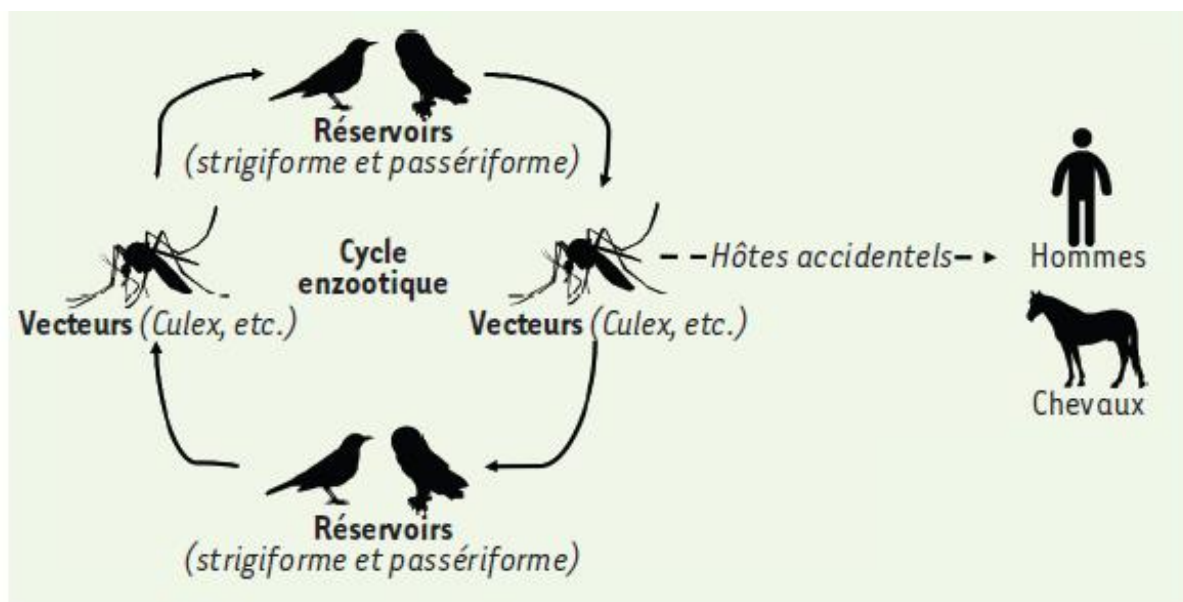


Figure 1. Cycle enzootique d'après Clé et al. [8] impliquant des réservoirs aviaires et un vecteur (moustiques principalement de type *Culex*). L'homme et le cheval sont des hôtes accidentels sensibles et des culs-de-sac épidémiologiques.

Les analyses phylogénétiques ont regroupé les souches USUV en au moins huit lignages distincts (3 africains et 5 européens). Le lignage Europe 2 est le plus couramment détecté chez l'humain dans les pays européens ; mais des souches d'autres lignages génétiques circulent également sur le continent. Ainsi, le lignage Africa 2 est le plus commun en France chez l'humain [2]. L'infection expérimentale sur des modèles animaux suggère que les lignages africains sont plus virulents que les lignages européens [3].

Selon une étude française récente, la peau constitue un organe amplificateur majeur de l'infection par USUV et WNV [9]. Parmi les quatre lignages USUV étudiés, le lignage Europe 2 s'est répliqué avec la plus grande efficacité dans les cellules de la peau et a induit une réponse immunitaire innée plus élevée.

2. Données épidémiologiques en Europe et en France

2.1 En Europe

De 2012 à 2021, 105 cas humains autochtones sporadiques d'infections par USUV ont été confirmés dans huit pays de l'UE (Allemagne, Autriche, Croatie, France, Hongrie, Italie, Pays-Bas et République tchèque), dont 79 % des cas en Italie et en Autriche. Des infections chez les animaux ont été identifiées dans ces mêmes huit pays et sept pays supplémentaires. La détection dans un

secteur géographique plus étendu d'USUV chez les animaux par rapport aux humains pourrait s'expliquer par le fait que la surveillance est plus axée sur la recherche dans le secteur animal et que la majorité des formes humaines sont asymptomatiques [3].

Les cas rapportés sur l'infection par USUV chez l'homme ont presque doublé (n=70) entre 2017 et 2021, principalement en raison de la recrudescence des cas en 2018, en ligne avec l'augmentation des cas humains de WNV. La plupart des cas d'USUV ont été identifiés dans des études rétrospectives portant sur des personnes atteintes de maladies neuroinvasives, chez des sujets symptomatiques (fièvre ou manifestations neurologiques) et dans des enquêtes auprès de donneurs de sang détectés positifs ou non par test génomique WNV.

Sur les 105 cas humains rapportés en Europe entre 2012 et 2021, 12 cas provenant d'Autriche, de Croatie, de France, de Hongrie, d'Italie ou de République tchèque présentaient des symptomatologies neurologiques, 8 cas italiens présentaient une maladie fébrile et les 85 cas restants étaient des personnes asymptomatiques, principalement des donneurs de sang. Aucun des cas présentant une maladie neuroinvasive à USUV n'était immunodéprimé [10].

La comparaison de l'expansion géographique d'USUV et de WNV pourrait indiquer que WNV était plus largement répandu qu'USUV. Toutefois, il faut prendre en considération que les infections à USUV chez les humains et les animaux ne sont pas à déclaration obligatoire et donc moins systématiquement signalées que les infections par WNV [3].

Dix pays de l'UE recueillent des données sur WNV et USUV chez les moustiques. Dans sept pays, à savoir l'Allemagne, l'Autriche, la Croatie, le Danemark, la Grèce, l'Italie et les Pays-Bas, le recueil s'inscrit dans le cadre d'activités de surveillance nationales ; dans trois pays, la France, la Slovaquie et la Slovénie, le recueil se fait dans le cadre de projets de recherche récurrents ou occasionnels menés par des universités ou des instituts de recherche [10].

2.2 En France

USUV a été rapporté pour la première fois en France en 2015 dans l'avifaune chez des merles noirs [11]. Il est apparu via deux lignages différents originaires d'Allemagne et d'Espagne [6].

Le premier cas humain d'infection par USUV a été rapporté en 2016 en Occitanie et présentait une paralysie faciale [12]. Le deuxième cas, une forme fébrile, a été rapporté en 2022 dans la région Nouvelle-Aquitaine [13].

La mise en évidence de cas humains d'USUV en France s'est faite notamment à l'occasion de tests effectués sur les dons du sang. Dès lors qu'il est mis en place dans les laboratoires de qualification biologique des dons de l'EFS, le dépistage génomique viral (DGV) WNV est réalisé en unitaire en utilisant les trousse Cobas® WNV sur les automates Cobas 8800 de la société Roche ou Procleix® WNV assay sur les automates Panther System de la société Grifols. Ces deux trousse, dont la finalité est la détection de l'ARN du WNV, présentent des réactions croisées avec d'autres virus proches génétiquement, en particulier avec USUV [14,15]. Des cas de donneurs de sang asymptomatiques et infectés par USUV ont également été rapportés lors de campagnes de dépistage des dons de sang en Italie [16] en Allemagne [17] et en Autriche [18] et lors d'une étude aux Pays Bas [19].

En 2022 et 2023, en l'absence de recommandations spécifiques concernant la conduite à tenir lors de la mise en évidence de cas humains autochtones d'infection par USUV, l'EFS a mis en œuvre, à titre conservatoire pour des donneurs diagnostiqués positifs pour cette infection, les mêmes mesures de prévention que celles préconisées pour WNV dans les départements non préalablement affectés par une circulation de WNV, à savoir le contrôle des produits déjà prélevés et la mise en place prospective du DGV.

Au cours de l'été 2023, le nombre de cas humains autochtones de WNV rapporté (n=43) [20] a été le plus important en France depuis la mise en place d'une surveillance. Le dépistage de l'ARN de WNV dans les dons de sang a été mis en œuvre à partir du 28 juillet 2023 dans 7 départements où la circulation de WNV avait été identifiée (dans les régions Nouvelle-Aquitaine, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse), et pour tester les donneurs de retour d'une zone impactée (départements français et régions ou pays étrangers). Compte-tenu de la dynamique et de la localisation des cas de WNV, la stratégie de dépistage a été étendue, à l'initiative de l'EFS et à titre préventif, à 5 autres

départements sans cas humains de WNV rapportés jusque-là. Ce dépistage élargi a permis d'identifier, à l'occasion des tests DGV positifs, des cas asymptomatiques d'infections à USUV chez les donneurs de sang après qu'une différenciation entre WNV et USUV a été opérée par le CNR des arbovirus. Fin septembre 2023, compte tenu du nombre important de cas observés au niveau national et à la demande de la personne responsable de l'EFS, le DGV WNV a été mis en œuvre sous forme d'un « coup de sonde » pour une durée de 2 semaines dans 10 départements situés essentiellement hors des régions ayant préalablement fourni des cas positifs.

Ainsi, entre le 28 juillet et le 30 novembre 2023, plus de 155 000 dons de sang ont été dépistés par DGV WNV, dont environ un tiers concernait des donneurs de retour de zone impactée. De plus, pour investiguer des dons collectés dans les territoires concernés avant la date de signalement de l'alerte, 785 échantillons conservés dans les biothèques transfusionnelles ont été testés au CNR des arbovirus par une technique de RT-PCR spécifique de chacun des 2 virus (WNV et USUV).

Au total (bilan provisoire au 15/12/2023), une vingtaine de donneurs de sang asymptomatiques (collectés entre le 21 juillet et le 29 septembre 2023), dépistés positifs par le DGV WNV, ont été classés dans un second temps sur la base des investigations réalisées au CNR des arbovirus soit en cas confirmés par des tests de RT-PCR spécifiques discriminant les 2 virus, soit en cas probables sur la base de tests sérologiques complémentaires effectués sur les dons ou des examens de contrôle réalisés à distance (Figure 2). Ces cas ont été recensés dans 12 départements français dont 1 en région Auvergne-Rhône-Alpes et 1 en région Ile-de-France (sélectionnées dans le cadre de l'opération « coup de sonde »), les autres étant répartis en Nouvelle-Aquitaine, en Bourgogne-Franche-Comté, en Provence-Alpes-Côte-D'azur, dans le Centre-Pays-de-Loire et en Occitanie (Figure 2). Ces cas ont été classés comme des cas autochtones (données non consolidées).

À propos des 785 échantillons de biothèque transfusionnelle qui concernaient des dons collectés en zones affectées avant la date de l'alerte, 5 ont été détectés positifs pour USUV par le CNR des arbovirus. Pour l'un de ces 5 dons, 2 produits sanguins issus de ce don, 1 concentré de globules rouges (CGR) et un concentré plaquettaire traité par Amotosalen/UVA (divisé en 2) ont été transfusés à 3 receveurs avant la date de l'alerte. Une enquête transfusionnelle est en cours de finalisation. À ce jour, concernant le receveur de CGR, aucun signe clinique évocateur de l'infection n'a été rapporté et le suivi biologique est négatif pour les marqueurs moléculaires et sérologiques d'USUV.

Enfin, en juillet 2023, un cas symptomatique d'infection USUV (méningite) a été identifié en Gironde hors don de sang chez une jeune femme hospitalisée.

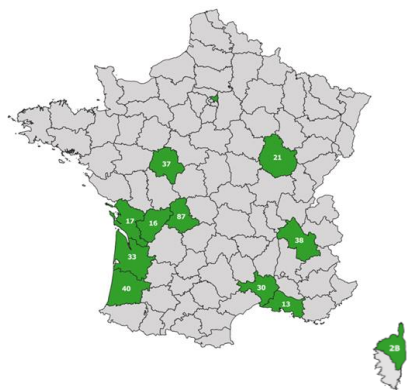


Figure 2 : Départements français où des cas humains autochtones confirmés ou probables d'infection par USUV ont été détectés dans la population des donneurs de sang en 2023 (bilan provisoire).

3. Pouvoir pathogène d'USUV et physiopathologie des infections à USUV

La plupart des infections à USUV chez l'homme restent asymptomatiques, mais des cas de maladie neuroinvasive sporadiques ont été rapportés en Europe, en particulier chez des patients immunodéprimés et âgés. En 2009, deux cas humains de maladie neuroinvasive liée à USUV ont été signalés en Italie et en 2013, trois autres cas humains ont été signalés en Croatie. USUV,

comme mentionné plus haut, a également été associé en 2016 à un diagnostic clinique de paralysie faciale idiopathique en France [12].

USUV est plus rarement associé à une maladie neuroinvasive chez l'humain que WNV. Ricetti *et al.* ont montré que, si USUV peut infecter les cellules souches neuronales humaines, il s'y réplique beaucoup moins efficacement que WNV, créant moins d'effet cytopathique [21]. De plus, selon Constant *et al.*, USUV et WNV présentent des différences en termes de permissivité et de réponse inflammatoire lors de l'infection de diverses cellules immunitaires, avec un effet plus prononcé de WNV sur l'inflammation systémique et la production de molécules chimio-attractantes [22]. Les deux virus sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique humaine, mais avec des conséquences différentes : WNV provoque une atteinte importante de l'endothélium, une neuroinflammation puissante et un recrutement de cellules immunitaires, alors qu'USUV provoque peu de lésions endothéliales, même s'il induit également une neuroinflammation et le recrutement de cellules immunitaires telles que les lymphocytes T, les monocytes et les cellules dendritiques.

Bien qu'USUV circule déjà à des niveaux importants dans les populations, l'infection à USUV est rare et souvent asymptomatique. Les signes cliniques bénins relevés sont fièvre, éruption cutanée, maux de tête, rigidité nucale, tremblement de la main et hyper-réflexie [23]. Contrairement à WNV, il n'a pas été rapporté de cas mortels humains associés à USUV, hormis le signalement mal documenté d'une personne porteuse d'une leucémie lymphoïde chronique décédée d'une méningo-encéphalite au cours d'une infection à USUV [23,24].

Des infections mixtes par WNV et USUV ont été rapportées chez des humains [25–27].

Les oiseaux infectés par WNV ou USUV présentent généralement une maladie multisystémique touchant le système nerveux central, le foie, la rate, le cœur et les reins, ainsi que l'œil chez les rapaces [28],

Une étude expérimentale menée chez des bernaches a montré une virémie, une excrétion virale et une charge virale considérablement réduites, ainsi qu'une diminution des altérations histopathologiques dans les organes, lorsque l'infection par WNV survient à la suite d'une infection par USUV. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent un effet protecteur de l'infection par USUV vis-à-vis des formes graves induites par WNV en lien avec la protection croisée des anticorps au cours de l'infection par USUV [29].

Selon l'*European Centre for Disease Control* (ECDC), l'impact de la co-circulation de WNV et d'USUV chez les humains est actuellement inconnu et devrait faire l'objet d'études plus approfondies, notamment en termes de protection croisée et de co-infection [3].

À ce jour, il n'existe pas de traitement antiviral ni de vaccin disponible pour ces deux virus.

4. Éléments de diagnostic virologique [30]

Le diagnostic d'infection à USUV nécessite une confirmation par des techniques de laboratoire car la présentation clinique n'est pas spécifique. Ces techniques comprennent des méthodes de diagnostic virologique directes par amplification du génome ou culture cellulaire, ainsi que des méthodes sérologiques indirectes qui détectent les anticorps produits contre le virus. En général, les échantillons diagnostiques sont du sérum et du liquide cérébro-spinal (LCS). Le LCS n'est utilisé qu'en cas de symptômes neurologiques.

4.1 Méthodes de diagnostic virologique direct

La détection de l'ARN viral peut être effectuée dans le sérum et le LCS par techniques de RT-PCR en temps réel ou en point final à l'aide d'amorces et de sondes spécifiques d'USUV. Des protocoles génériques (pan-flavivirus) suivis d'un séquençage nucléotidique peuvent également être utilisés. Dans certains cas, la présence d'ARN viral peut être détectée dans les urines.

L'isolement viral est réalisé avec les mêmes types d'échantillons que la RT-PCR. Des lignées cellulaires de mammifères (par exemple, cellules Vero) ainsi que des cellules de moustiques (par exemple, cellules C6/36) sont utilisées. Il est réservé à des laboratoires de référence du fait de sa complexité (réalisation en niveau de confinement de type L3), de son coût et du temps nécessaire pour confirmer le diagnostic (immunofluorescence ou RT-PCR).

Un résultat positif par RT-PCR spécifique d'USUV (ou par isolement viral) confirme une infection (cas certain). Bien que la dynamique de la virémie dans les infections USUV ne soit pas parfaitement connue, la virémie est probablement de faible intensité et de courte durée (Figure 3). En particulier, si le cas est investigué au stade des manifestations neurologiques, il est probable que le virus ne soit plus présent dans le sang. Par conséquent, un résultat négatif des tests directs n'exclut pas une infection et des méthodes sérologiques complémentaires doivent être mises en œuvre.

4.2 Méthodes sérologiques indirectes

La détection des anticorps de classes IgM ou IgG est réalisée par technique ELISA ou par immunofluorescence. Comme il n'existe pas de trousse sérologique commerciale permettant de détecter spécifiquement les anticorps de classe IgM anti-USUV, leur détection n'est réalisable que par un centre expert doté d'une technique ELISA « maison ». La détection peut être effectuée à la fois dans le sérum et dans le LCS. La cinétique de production d'anticorps n'a pas été entièrement décrite. Cependant, par analogie avec WNV, il est probable que les anticorps, quand leur détection spécifique est possible, apparaissent rapidement après le début des symptômes, en particulier si des symptômes neurologiques sont présents.

En raison de réactivités croisées fréquentes potentielles au sein des agents du sérocomplexe de l'encéphalite japonaise entre USUV et d'autres flavivirus (en particulier WNV, SLEV et JEV selon les aires géographiques concernées), un résultat IgM positif doit être confirmé à l'aide de tests de neutralisation tels que le test de neutralisation par réduction de plaque (PRNT) ou le test de microneutralisation. En Europe et donc en France, c'est la réactivité croisée avec WNV qui doit être étudiée en priorité.

Cette approche diagnostique a permis dans la plupart des cas de différencier les infections à USUV des infections à WNV chez les donneurs de sang français rapportés précédemment. En effet, le DGV de groupe utilisé par l'EFS est souvent plus sensible que les tests de RT-PCR d'espèce disponibles au CNR, mais présente un croisement avec d'autres flavivirus du complexe encéphalite japonaise. Seule la réalisation de tests PCR spécifiques ciblant plusieurs régions de ces deux virus, et à défaut la séroneutralisation a permis de différencier les deux infections USUV et WNV [8-13]. La technique de séroneutralisation nécessitant 8 à 10 jours, cela explique le retard au diagnostic chez les donneurs asymptomatiques.

Au vu de ces données, la confirmation d'un cas d'infection par USUV n'est possible que lorsqu'un test PCR utilisant des sondes spécifiques USUV est positif ou en cas de taux d'anticorps neutralisants anti-USUV plus élevé que celui des anticorps dirigés contre WNV.

5. Risques pour les produits d'origine humaine

5.1 Sang

5.1.1 Risque transfusionnel associé à la transfusion de produits contaminés par USUV

La littérature internationale ne rapporte pas de cas de contamination associée à des produits sanguins infectés par USUV, alors même que la prévalence des donneurs de sang positifs pour cet agent pourrait être sous-estimée [16]. En l'absence de données, le risque transfusionnel associé à ce virus et en particulier l'expression clinique de l'infection chez les receveurs de produits sanguins doit faire l'objet d'attention et d'études complémentaires [1].

Une étude rétrospective dans la population des donneurs de sang des Pays Bas [19] a permis d'identifier 7 dons testés positifs pour l'ARN d'USUV. Cette étude a été réalisée sur des dons collectés au cours d'une période de circulation importante du virus (2688 en juillet, 4416 en août et 4936 en septembre 2018). Six des échantillons positifs avaient été collectés au mois d'août. Les 7 échantillons positifs étaient issus de 5 donneurs de plasma et 2 donneurs de sang total. Le suivi sérologique de ces donneurs a permis d'identifier 6 séroconversions avec présence d'IgM et/ou IgG anti-USUV. Trois produits sanguins (deux CGR et un concentré plaquettaire) issus des 2 dons de sang total ont été transfusés à 3 receveurs distincts. Le premier receveur dont la

pathologie initiale était un choc hypovolémique avec une pancytopénie sans signes d'immunodépression a été transfusé par un CGR. Le suivi clinique pendant 4 semaines après la transfusion n'a pas permis d'identifier de signe clinique évocateur de l'infection. Le suivi biologique réalisé 61 et 124 jours après la transfusion s'est révélé dans les 2 cas négatif pour les marqueurs moléculaires et sérologiques de l'infection USUV. Le deuxième receveur, qui était immunocompétent, a été transfusé par un produit plaquettaire au décours de la pose d'un drain ventriculo-péritonéal. Le suivi clinique pendant 4 semaines après la transfusion n'a pas permis d'identifier de signe clinique évocateur de l'infection. Le suivi biologique n'a pas pu être réalisé. Enfin le troisième receveur, également immunocompétent, souffrant d'une anémie a reçu un CGR. Le suivi clinique n'a pas permis d'identifier de signe clinique évocateur de l'infection. Le suivi biologique réalisé 147 jours après la transfusion s'est révélé négatif pour l'ensemble des marqueurs de l'infection USUV. Les auteurs concluent que, pour ces 3 patients non immunodéprimés receveurs de produits sanguins pouvant contenir de l'ARN USUV, aucune manifestation clinique n'a été rapportée suggérant qu'USUV présenterait un risque transfusionnel plus proche de celui des virus de la dengue ou du chikungunya que de celui du WNV. Les auteurs [19] soulignent la nécessité d'acquérir des données concernant l'expression de la pathologie USUV chez des receveurs de produits sanguins contaminés par USUV présentant un contexte d'immunodépression.

5.1.2 Expérience d'établissements de transfusion sanguine en Europe

À titre indicatif, l'EFS a établi des contacts informels auprès de collègues italiens et hollandais pour connaître les éventuelles mesures mises en œuvre par les systèmes transfusionnels de ces 2 pays en cas de détection d'USUV. À ce jour, dans ces 2 pays, bien qu'il existe une surveillance intégrée entomologique, animale (oiseaux, chevaux) et humaine pour les virus WNV et USUV, aucun signal positif concernant USUV de l'un de ces volets de surveillance n'est utilisé comme critère de mise en œuvre de mesures de prévention pour les dons de sang et en particulier le déploiement d'un test DGV dans les zones affectées.

5.2 **Organes, tissus et cellules**

L'USUV a été détecté dans le cerveau, le cœur, le foie, les reins, les poumons et les tissus intestinaux de souris infectées en laboratoire et d'oiseaux naturellement infectés. Ce tropisme tissulaire est similaire à celui de WNV [31].

Cependant, dans l'espèce humaine, aucune infection à USUV transmise par une greffe d'organe, de tissu ou de cellules n'a été rapportée à ce jour dans la littérature.

Un cas d'infection par USUV survenu en Italie en 2009 a été rapporté chez une femme âgée d'une quarantaine d'années ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. Elle a développé, au retour de vacances en Égypte, un purpura thrombocytopénique ayant nécessité 18 échanges plasmatiques. La patiente a présenté par la suite de la fièvre, des éruptions cutanées, puis une hépatite fulminante avec coma qui a nécessité une transplantation hépatique en urgence. Bien qu'elle ait partiellement récupéré après la transplantation avec une amélioration de l'état de conscience et des fonctions motrices deux semaines après la transplantation, le pronostic final n'a pas été rapporté. Dans le cadre du bilan étiologique, deux échantillons de sérum prélevés la veille et le lendemain de la greffe ont permis d'incriminer une infection à USUV par PCR spécifique et par culture avec séquençage d'un virus de type USUV ; la charge virale était très faible et les échantillons prélevés plus tardivement se sont tous montrés négatifs. Le plasma de la donneuse de foie était négatif pour WNV mais non testé pour USUV. Aucune recherche sérologique n'est mentionnée. Au total, les auteurs concluent à une infection par USUV acquise soit par piqûre de moustique soit par contamination à partir des produits transfusés (résultats non disponibles chez les donneurs de sang au moment de la publication). Il semble possible sinon probable que l'immunodépression associée à l'infection par USUV ait favorisé l'évolution vers l'hépatite fulminante qui a conduit à la transplantation. En revanche, il semble exclu que le virus ait été transmis par la greffe compte tenu de la positivité du sérum de la receveuse la veille de la transplantation [32,33].

5.3 Activités d'assistance médicale à la procréation et allaitement maternel

Des études menées sur des souris suggèrent que l'USUV pourrait être efficacement transmis par voie verticale [34].

S'il a été rapporté que les flavivirus peuvent parfois être détectés dans le lait maternel, peu d'informations sont disponibles sur leur possible transmission par l'allaitement. En revanche, Francese *et al.* ont démontré que les vésicules extracellulaires et les glycosaminoglycanes contenus dans le lait maternel, qu'il s'agisse de colostrum, de lait de transition ou de lait mature, sont dotés d'une activité anti-USUV et anti-virus zika en empêchant l'attachement de ces virus à la cellule hôte [35].

Par ailleurs, les prélèvements de lait maternel transitant par des lactariums font l'objet d'une pasteurisation systématique en France ; ce traitement est capable d'inactiver tous les virus enveloppés, dont USUV.

6. Synthèse argumentaire

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

- la détection en forte hausse de donneurs de sang asymptomatiques porteurs d'une infection à USUV au cours de 2022-2023 qui justifie une vigilance renforcée ;
- le faible pouvoir pathogène dans l'espèce humaine d'USUV, avec un neurotropisme très inférieur à celui de WNV ;
- les progrès en cours dans le diagnostic moléculaire différentiel entre USUV et WNV, grâce notamment à la disponibilité prochaine de tests multiplex automatisés en transfusion sanguine ;
- la volonté de développer en France une surveillance intégrée du risque WNV et USUV sur le modèle de celui existant dans d'autres pays européens, prenant en compte la circulation de ces virus chez les oiseaux, les moustiques et les animaux domestiques ;
- l'absence de mise en place dans les pays européens les plus impactés de mesures spécifiques anti-USUV pour les transfusions sanguines et les greffes, y compris dans les pays comme l'Italie qui disposent d'un système continu de surveillance aviaire, entomologique et animale permettant de mieux anticiper l'arrivée de cas humains ;
- l'absence de cas avérés de transmission d'USUV, symptomatiques ou non, à la suite de transfusions ou de greffes d'organes, de tissus ou de cellules, malgré la hausse relative de l'incidence de cette infection en Europe.

En conséquence, **le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- de ne pas mettre en place une recherche spécifique du génome du virus Usutu (USUV) chez les donneurs de produits du corps humain ;
- s'agissant des dons de sang :
 - o en cas de découverte fortuite d'un donneur de sang porteur du génome USUV (par exemple à la suite de la mise en place d'un DGV WNV systématique dans un contexte épidémiologique évocateur), de récuser transitoirement le donneur et d'écarter le don, sans qu'il soit nécessaire de mettre en place d'autres dispositions de surveillance ;
 - o en cas de DGV WNV positif avec les tests actuels, d'appliquer les mesures recommandées par le HCSP (mise en quarantaine des produits collectés notamment) avec mise en place dans les meilleurs délais de tests moléculaires et sérologiques complémentaires permettant de faire la distinction entre infection à WNV et infection à USUV ; en cas de positivité pour USUV, s'en tenir à écarter le don ; en cas de positivité pour WNV ou de résultat indéterminé, appliquer les recommandations WNV du HCSP [36] ;

- s'agissant des dons d'organes, tissus ou cellules pour lesquels un diagnostic d'infection à USUV serait avéré ou suspecté :
 - o si l'infection USUV est avérée (cas certain), de conduire une analyse bénéfice-risque au cas par cas entre l'équipe de greffe, l'Agence de la biomédecine et le CNR, avec la notion du caractère tout-à-fait théorique du risque dans l'état actuel des connaissances ;
 - o si un doute existe entre infection WNV et infection USUV persiste (cas possible ou probable), d'essayer d'attendre le résultat virologique avant de procéder à la greffe, sauf dans un contexte d'urgence vitale sans alternative (voir recommandations WNV du HCSP) [36] ;
- s'agissant des dons de gamètes ou de lait, de ne préconiser aucune mesure particulière ;
- de mettre en place un système de surveillance continue dans une optique « une seule santé », c'est-à-dire ciblant les moustiques, les oiseaux, les mammifères et les humains, afin de mieux anticiper la survenue des épidémies de WNV et d'USUV et d'approfondir les connaissances sur les risques potentiels liés à ces deux agents chez les receveurs de produits du corps humain.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de rédaction de l'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 25 janvier 2024 par le bureau du Collège : 8 membres présents sur 10, 8 voix pour, 0 voix contre et 0 abstention.

Références

1. Domanović D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, Mayr W, Baroti-Toth K, Dobrota AM, et al. West Nile and Usutu virus infections and challenges to blood safety in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:1050-7.
2. Cadar D, Simonin Y. Human Usutu virus infections in Europe: A new risk on horizon? *Viruses.* 2022;15:77.
3. ECDC. Surveillance, prevention and control of West Nile virus and Usutu virus infections in the EU/EEA [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-prevention-and-control-west-nile-virus-and-usutu-virus-infections>
4. Vilibic-Cavlek T, Petrovic T, Savic V, Barbic L, Tabain I, Stevanovic V, et al. Epidemiology of Usutu virus: The European scenario. *Pathog Basel Switz.* 2020;9:699.
5. Nikolay B, Diallo M, Boye CSB, Sall AA. Usutu virus in Africa. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2011;11:1417-23.
6. Martinet JP, Bohers C, Vazeille M, Ferté H, Mousson L, Mathieu B, et al. Assessing vector competence of mosquitoes from northeastern France to West Nile virus and Usutu virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17:e0011144.
7. Wang H, Abbo SR, Visser TM, Westenberg M, Geertsema C, Fros JJ, et al. Competition between Usutu virus and West Nile virus during simultaneous and sequential infection of *Culex pipiens* mosquitoes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2642-52.
8. Clé M, Salinas S, Lecollinet S, Beck C, Gutierrez S, Baldet T, et al. Le virus Usutu : la menace fantôme. *Médecine/Sciences.* 2018;34:709-16.
9. Vouillon A, Barthelemy J, Lebeau L, Nisole S, Savini G, Lévêque N, et al. Skin tropism during Usutu virus and West Nile virus infection: an amplifying and immunological role. *J Virol.* Published online December 13, 2023. doi:10.1128/jvi.01830-23.
10. Angeloni G, Bertola M, Lazzaro E, Morini M, Masi G, Sinigaglia A, et al. Epidemiology, surveillance and diagnosis of Usutu virus infection in the EU/EEA, 2012 to 2021. *Euro Surveill.* 2023;28:2200929.
11. Lecollinet S, Blanchard Y, Manson C, Lowenski S, Laloy E, Quenault H, et al. Dual emergence of Usutu virus in common blackbirds, Eastern France, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:2225.
12. Simonin Y, Sillam O, Carles MJ, Gutierrez S, Gil P, Constant O, et al. Human Usutu virus infection with atypical neurologic presentation, Montpellier, France, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:875-8.
13. ARS Nouvelle Aquitaine. Communiqué de presse - Confirmation d'une infection autochtone à virus Usutu (secteurs des Landes et de Gironde) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/communiquede-presse-confirmation-dune-infection-autochtone-virus-usutu-secteurs-des-landes-et-de>
14. Stanley J, AuBuchon JP, Erickson Y, Waxman DA, Williamson PC, Bertuzis R, et al. Evaluation of a new West Nile virus nucleic acid test for screening of blood donations. *Transfusion.* 2019;59:623-8.
15. Gaibani P, Barp N, Massari M, Negri EA, Rossini G, Vocale C, et al. Case report of Usutu virus infection in an immunocompromised patient in Italy, 2022. *J Neurovirol.* 2023;29:364-6.

16. Percivalle E, Cassaniti I, Sarasini A, Rovida F, Adzasehoun KMG, Colombini I, et al. West Nile or Usutu virus? A three-year follow-up of humoral and cellular response in a group of asymptomatic blood donors. *Viruses*. 2020;12:157.
17. Cadar D, Maier P, Müller S, Kress J, Chudy M, Bialonski A, et al. Blood donor screening for West Nile virus (WNV) revealed acute Usutu virus (USUV) infection, Germany, 2016. *Euro Surveill*. 2017;22:30501.
18. Bakonyi T, Jungbauer C, Aberle SW, Kolodziejek J, Dimmel K, Stiasny K, et al. Usutu virus infections among blood donors, Austria, July and August 2017 - Raising awareness for diagnostic challenges. *Euro Surveill*. 2017;22:17-00644.
19. Zaaier HL, Slot E, Molier M, Reusken CBEM, Koppelman MHGM. Usutu virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion*. 2019;59:2931-7.
20. SpF. West Nile virus - Santé publique France [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/west-nile-virus>
21. Riccetti S, Sinigaglia A, Desole G, Nowotny N, Trevisan M, Barzon L. Modelling West Nile virus and Usutu virus pathogenicity in human neural stem cells. *Viruses*. 2020;12:882.
22. Constant O, Maarifi G, Barthelemy J, Martin MF, Tinto B, Savini G, et al. Differential effects of Usutu and West Nile viruses on neuroinflammation, immune cell recruitment and blood-brain barrier integrity. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12:2156815.
23. Golding M, Seechurn N, Baylis M, Johnson N. JMM Profile: Usutu virus. *J Med Microbiol*. 2023;72:001652.
24. Roesch F, Fajardo A, Moratorio G, Vignuzzi M. Usutu virus: An arbovirus on the rise. *Viruses*. 2019;11:640.
25. Aberle SW, Kolodziejek J, Jungbauer C, Stiasny K, Aberle JH, Zoufaly A, et al. Increase in human West Nile and Usutu virus infections, Austria, 2018. *Euro Surveill*. 2018;23:1800545.
26. Faggioni G, De Santis R, Pomponi A, Grottola A, Serpini GF, Meacci M, et al. Prevalence of Usutu and West Nile virus antibodies in human sera, Modena, Italy, 2012. *J Med Virol*. 2018;90:1666-8.
27. Vilibic-Cavlek T, Kaic B, Barbic L, Pem-Novosel I, Slavic-Vrzic V, Lesnikar V, et al. First evidence of simultaneous occurrence of West Nile virus and Usutu virus neuroinvasive disease in humans in Croatia during the 2013 outbreak. *Infection*. 2014;42:689-95.
28. Agliani G, Giglia G, Marshall EM, Gröne A, Rockx BHG, van den Brand JMA. Pathological features of West Nile and Usutu virus natural infections in wild and domestic animals and in humans: A comparative review. *One Health*. 2023;16:100525.
29. Reemtsma H, Holicki CM, Fast C, Bergmann F, Groschup MH, Ziegler U. A prior Usutu virus infection can protect geese from severe West Nile disease. *Pathogens*. 2023;12:959.
30. OMS. Laboratory Guidelines for the Detection and Diagnosis of Usutu Virus Infection - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-guidelines-detection-and-diagnosis-usutu-virus-infection>

31. Ashraf U, Ye J, Ruan X, Wan S, Zhu B, Cao S. Usutu virus: An emerging flavivirus in Europe. *Viruses*. 2015;7:219-38.
32. Gill CM, Kapadia RK, Beckham JD, Piquet AL, Tyler KL, Pastula DM. Usutu virus disease: a potential problem for North America? *J Neurovirol*. 2020;26:149-54.
33. Cavrini F, Gaibani P, Longo G, Pierro AM, Rossini G, Bonilauri P, et al. Usutu virus infection in a patient who underwent orthotopic liver transplantation, Italy, August-September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14:19448.
34. Martin H, Barthelemy J, Chin Y, Bergamelli M, Moinard N, Cartron G, et al. Usutu virus infects human placental explants and induces congenital defects in mice. *Viruses*. 2022;14:1619.
35. Francese R, Civra A, Donalisio M, Volpi N, Capitani F, Sottemano S, et al. Anti-Zika virus and anti-Usutu virus activity of human milk and its components. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008713.
36. HCSP. West Nile virus : sécurisation des produits du corps humain en France métropolitaine [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1259>

Annexe 1 – Saisine de la DGS

De : "EMERY, Grégory (DGS)"

Date : 11 oct. 2023 20:15

Objet : Saisine infection à virus Usutu

À : "LEPELLETIER, Didier (DGS/MSR/MSRHCSF)"

Cc : HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>

Monsieur le Président, cher Didier,

La saison 2023 des arboviroses est marquée par la mise en évidence sans précédent d'une circulation autochtone de virus Usutu, dans l'avifaune sauvage et chez l'humain. Les cas humains sont souvent découverts fortuitement par l'EFS chez des donneurs de sang asymptomatiques testés à l'occasion du dépistage mis en place dans plusieurs départements en raison d'une circulation de virus West-Nile. Les amorces utilisées par l'EFS amplifiant les 2 virus, tous les prélèvements positifs sont adressés au CNR pour discrimination.

Au 3 octobre 2023, huit cas d'infections humaines autochtones par le virus Usutu ont été confirmés par le CNR des arbovirus :

- 7 cas asymptomatiques découverts par l'EFS : Gironde (3 cas), Landes (1), Charente-Maritime (1), Indre-et-Loire (1), Côte-d'Or (1) ;
- 1 cas symptomatique : en Gironde.

Le nombre de cas détectés et le nombre de départements concernés vont vraisemblablement augmenter, en lien avec l'extension géographique du dépistage West-Nile des donneurs de sang. A la date du 5 octobre 2023, le LNR dénombre 22 oiseaux infectés par le virus Usutu cette saison, notamment dans le Loir-et-Cher, l'Aveyron, le Rhône, l'Ain le Puy-de-Dôme et le Lot.

Jusqu'à présent, le virus Usutu ne s'est pas avéré particulièrement pathogène pour l'Homme. Toutefois, compte tenu de sa proximité virologique avec le virus West-Nile et de la probable intensification de sa circulation en relation avec le changement climatique, je souhaite que vous fassiez le point sur son caractère pathogène et que vous émettiez des recommandations relatives à la sécurisation des produits d'origine humaine. Compte tenu de la thématique, vous veillerez à associer à vos travaux l'expertise du CNR Arbovirus-IRBA et celle de l'Anses.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis pour le 15 janvier 2024.

Amitiés,

Dr Grégory EMERY

Directeur général de la Santé / General Director for Health

Ministère des solidarités et de la santé

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 - Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, hôpital Henri-Mondor, Créteil

Rémi CHARREL, CNR Arbovirus,

Guillaume DURAND, CNR Arbovirus

Xavier de LAMBALLERIE, CNR Arbovirus

Florence FOUQUE, Cs-MIME

Gaëlle GONZALEZ, Anses, Laboratoire national de référence encéphalites virales des équidés :
encéphalite West-Nile

Gilda GRARD, CNR Arbovirus

Camille MIGNÉ, Anses, Laboratoire national de référence encéphalites virales des équidés :
encéphalite West-Nile

Edith de MEYER, hôpital Henri Mondor, Créteil

Bruno POZZETTO, Cs-MIME, pilote du groupe de travail

Renaud VERDON, Cs-MIME

Membres de droit

Stéphanie DIETERLÉ, ABM

Sixtine DROUGARD, ANSM

Pierre GALLIAN, EFS

Jean-Jacques LATAILLADE, CTSA

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Pascal MOREL, EFS

Marie-Claire PATY, SpF

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Annexe 3 – Cas d'infections à virus Usutu répertoriés en Afrique entre 1959 et 2004 (d'après [5])

Année	Pays	Hôte	Nombre de souches
1959	Afrique du Sud	<i>Culex neavei</i>	1
1962	Ouganda	<i>Coquillettidia azurites</i>	1
1968	Ouganda	<i>Culex spp.</i>	1
1969	République centrafricaine	<i>Culex perfuscus</i>	1
1972	Nigeria	<i>Andropadus virens*</i>	1
1972	Nigeria	<i>Bycanistes sharpii*</i>	2
1972	Nigeria	<i>Turdus libonyanus*</i>	1
1974	Sénégal	<i>Culex perfuscus</i>	1
1980	République centrafricaine	<i>Mansonia africana</i>	1
1980	République centrafricaine	<i>Culex perfuscus</i>	1
1981	République centrafricaine	Humain	1
1993	Sénégal	<i>Culex gr. univitattus</i>	2
1998	Sénégal	<i>Aedes minutus</i>	2
1998	Sénégal	<i>Culex perfuscus</i>	2
2003	Sénégal	<i>Culex neavei</i>	141
2004	Côte d'Ivoire	<i>Culex quinquefasciatus</i>	1
2004	Burkina Faso	Humain	1

* Espèce d'oiseau.

Le 25 janvier 2024
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr