

**Le président**

Nos réf. : D-21-013845

Paris, le 30 avril 2021

Monsieur le Directeur général, cher Jérôme,

Vous avez saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) le 23 avril 2021 afin qu'il effectue une analyse de risque pour les produits sanguins 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) hantavirus de plusieurs cas d'infection aiguë ou récente par un hantavirus depuis le mois de mars 2021 dans les départements du Jura et du Doubs.

Dans un premier temps, vous avez demandé à disposer d'un avis provisoire sur les mesures conservatoires (quarantaine des dons de sang réalisés depuis le 1er avril dans les communes dans lesquelles des cas ont été révélés et report des collectes programmées dans cette zone) mises en œuvre par l'établissement français du sang (EFS) et le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA), suite au recensement de 11 cas d'infections à hantavirus dans les départements du Jura et du Doubs.

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 de Jean-Marc Reynes, responsable du CNR des hantavirus à l'Institut Pasteur de Paris.

En complément de ce courrier à caractère provisoire, un avis plus détaillé reposant sur une revue de littérature et des données épidémiologiques françaises et européennes actualisées par Santé publique France (SpF) et le CNR vous parviendra dans le courant du mois de mai 2021.

**Le HCSP a pris en compte les points 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. 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 future épidémie.

**Monsieur Jérôme Salomon  
Directeur général de la santé  
Ministère des solidarités et de la santé  
14 avenue Duquesne  
75350 PARIS 07 SP**

- 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, l'un en France (1996) et l'autre en Finlande (2010), tous deux chez des patients immunodéprimés. Le cas français concernait un patient atteint de myélome et transfusé avec un concentré de globules rouges (CGR) provenant d'un donneur ayant développé 8 jours après le don une infection caractérisée à hantavirus. Le cas finnois a impliqué une jeune femme atteinte de leucémie et multi-transfusée. Dans les deux cas, l'infection à virus Puumala a été documentée par une séroconversion vis-à-vis de cet agent chez les receveurs. Le rôle pathogène du virus reste hypothétique dans le premier cas car le patient a développé en parallèle une bactériémie à staphylocoque doré. Dans le second cas, la patiente a présenté un syndrome fébrile d'évolution favorable.
- 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 six 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 symptômes ni fait de séroconversion.
- Dans le cadre d'un travail sur les infections transmises par le sang, l'Institut de Veille Sanitaire –devenu SpF- a conduit en 2007 une analyse bénéfice-risque relative à la probabilité de trouver le virus Puumala dans un produit sanguin. En se basant sur des proportions de formes asymptomatiques de l'ordre de 80 à 90% (chiffre probablement très surestimé 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 épidémique. SpF, de concert avec le CNR, se charge de réévaluer ce risque théorique en prenant des hypothèses plus conformes avec l'évolution des connaissances sur le virus et de la situation épidémiologique française.

- 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 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-hantavirus-2019.pdf>). Malgré des incidences plus élevées, 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.
- Enfin, il convient de prendre en compte le territoire géographique assez étendu de circulation du virus dans l'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.

Compte tenu :

- de 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,
- de l'absence d'infections graves avérées par cet agent chez des receveurs de produits du corps humain,
- de 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,
- des 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,

**le HCSP 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 lever la quarantaine des produits sanguins prélevés mais non distribués dans l'attente de l'avis du HCSP,
- de reprendre les collectes dans la région actuellement incriminée par la poussée épidémique (Doubs et Jura),

- de renforcer néanmoins 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 et de mieux cerner la physiopathologie de l'infection, la prévalence des formes asymptomatiques, la durée et l'intensité de la virémie, toutes données permettant 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.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général de la santé, cher Jérôme, à l'expression de mes salutations distinguées.

Franck CHAUVIN

Président du Haut Conseil de la santé publique