

**Centre National de Référence  
des HANTAVIRUS**

**Laboratoire Coordonnateur**

**Institut Pasteur  
Unité de Biologie des Infections  
Virales Emergentes  
21 avenue Tony Garnier  
69 365 LYON Cedex 7**

**Responsable :  
Jean-Marc REYNES**

**Laboratoire Associé  
Région Antilles-Guyane**

**Institut Pasteur de la Guyane  
Laboratoire de virologie  
23 avenue Pasteur  
BP 6010  
97306 Cayenne**

**Responsable :  
Séverine MATHEUS**

**Année d'exercice  
2017**

# Remerciements

**Nous remercions pour leur précieuse collaboration permettant en particulier l'activité d'expertise et de surveillance tout au long de l'année:**

- l'unité des infections vectorielles, zoonotiques, et alimentaires, de la direction des Maladies Infectieuses de l'agence nationale de santé publique
- nos correspondants du réseau de laboratoires effectuant en première intention le diagnostic sérologique d'une infection par un hantavirus,
- la Special Pathogens Branch du CDC Atlanta (USA),

# Résumé analytique

Le CNR des Hantavirus a été attribué pour la période allant du 1<sup>er</sup> avril 2017 au 31 mars 2022 à l'unité de Biologie des Infections Virales Emergentes (UBIVE) de l'Institut Pasteur à Lyon (laboratoire coordonnateur) et au laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Guyane à Cayenne (laboratoire associé). Le CNR a pour mission de développer une expertise sur les Hantavirus du Nouveau Monde et de l'Ancien Monde, d'apporter conseils en la matière, de contribuer à la surveillance des maladies provoquées par ces virus et d'émettre des alertes en cas de phénomènes anormaux.

Les résultats marquants de l'année sont les suivants :

- une année épidémique en France métropolitaine avec un niveau de détection de cas humains d'infection récente par un hantavirus (essentiellement le virus Puumala) bien au-delà de la moyenne annuelle de cas détectés sur la période 2003-2016 (plus de 200). La saisonnalité (pic majeur de détection en fin de printemps), le sexe-ratio (2,6) et la médiane d'âge (39,5 ans) des cas sont conformes à ce qui a été observé ces dix dernières années. Légère expansion de la zone d'endémie (traditionnellement le quart nord-est de la France) avec la détection d'un cas d'infection par le virus Puumala dans le Loir-et-Cher.
- la détection en septembre 2017 dans le département de l'Ain d'un cas d'infection aiguë par le virus Seoul (patient exposé vraisemblablement dans un abattoir et ayant bien récupéré). Il s'agit du 7<sup>ème</sup> cas détecté depuis 2012 (aucun décès).
- la détection en août 2017 à Iracoubo en Guyane d'un cas humain d'infection aiguë par l'hantavirus Maripa diagnostiqué par le laboratoire associé, à Institut Pasteur de Guyane (patient agriculteur exposé à Sinnamary et ayant récupéré). Il s'agit du 6<sup>ème</sup> cas détecté depuis 2008 en Guyane, les quatre précédents cas étant décédés,
- la confirmation de l'appartenance des souches de virus Puumala de la France métropolitaine à la lignée « Europe centrale » et la présence de deux sous-lignées, une située principalement dans le nord-est de la zone d'endémie française et l'autre dans le sud sud-est de la zone d'endémie.

# Executive summary

The Hantavirus NRC has been endorsed for the April 2017 to March 2022 period by the Emerging Viral Infections Biology unit of the Institut Pasteur, based in Lyon (coordinator laboratory) and by the Virology laboratory of the Institut Pasteur of French Guiana, based in Cayenne (associated laboratory). The NRC has four missions regarding hantaviruses from the Old and the New Worlds: expertise, advices, surveillance and alert.

The highlights of the year are the followings:

- 2017 was an epidemic period in metropolitan France, with a high level of detection of hantavirus cases (more than 200) mostly caused by Puumala virus. Seasonality (pic of detection at the end of the spring), sex-ratio (2.6) and median age (39.5 years) were consistent with the observations of the last 10 years. A slight extension of the endemic area (traditionally the north-east part of France) was observed with the detection of a case due to Puumala virus in the Loir-et-Cher department.
- the detection in September 2017 of a Seoul virus acute case (patient from the Ain department exposed probably in a slaughterhouse and who recovered). That was the 7<sup>th</sup> Seoul virus infected case detected since the first in 2012 (none deceased).
- the detection in French Guiana in August 2017 of a Maripa virus acute case (farmer exposed in Sinnamary municipality and who recovered). That was the 6<sup>th</sup> Maripa virus infected case detected since 2008 by the associate laboratory. All but two deceased.
- the confirmation that the PUUV French strains belong to the Central European lineage and the presence of two sub-lineages, one including strains located mostly in the North-East part of the French endemic area and the second including strains located mostly in the south south-east part of the endemic area.

# SOMMAIRE

1	Missions & organisation du CNR .....	6
2	Activités d'expertise.....	6
2.1	Evolution des techniques au cours de l'année .....	6
2.2	Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse.....	7
2.3	Techniques transférées vers d'autres laboratoires .....	7
2.4	Activités d'expertise proprement dites .....	7
3	Activités de surveillance .....	14
3.1	Description du réseau de partenaires .....	14
3.2	Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections.....	17
3.3	Surveillance de la résistance aux anti-infectieux.....	22
3.4	Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux.....	22
3.5	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance .....	23
4	Alertes .....	25
4.1	Augmentation importante du nombre de cas détectés à partir du printemps.....	25
4.2	Détection d'un cas d'infection par le virus Seoul.....	25
4.3	Détection d'un cas d'infection par le virus Maripa .....	25
5	Activités de rétro-information, de formation et de conseil .....	26
5.1	Conseil et expertise aux professionnels de santé.....	26
5.2	Conseil et expertise aux autorités sanitaires .....	27
5.3	Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public, etc.) .....	27
6	Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR .....	27
6.1	PHRC-N HANTADIAG (labo. coordonnateur).....	27
6.2	Réponse immune et charge virale lors d'infection par le virus Maripa (lab. assoc.)	28
6.3	Publications et communications en lien avec les missions et activités du CNR .....	28

## **1 Missions & organisation du CNR**

Les nouvelles missions sont définies dans l'appel à candidature de l'agence nationale de santé publique, Santé Publique France (SpF) le 19 juin 2016 et confiées par arrêté du 7 mars 2017, pour la période allant du 1<sup>er</sup> avril 2017 au 31 mars 2022, à l'unité de Biologie des Infections Virales Emergentes (UBIVE) de l'Institut Pasteur à Lyon (laboratoire coordonnateur) et au laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Guyane à Cayenne (laboratoire associé) :

### **a). apporter une expertise :**

- en participant au développement, à l'évaluation et à la diffusion des techniques diagnostiques sérologiques et moléculaires des hantavirus, incluant les virus du Nouveau Monde en liaison avec les laboratoires des départements français d'outre-mer (DFA) ;
- aux laboratoires de biologie de ville et hospitaliers pour le diagnostic des hantaviroses (confirmation de diagnostic, identification de virus, séquençage) ;
- en développant des collaborations avec des laboratoires étrangers, notamment au niveau européen.

### **b). apporter un conseil :**

- aux professionnels de santé ;
- auprès de l'agence nationale de santé Publique, des autres agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du ministère chargé de la santé ;
- en participant à l'élaboration de mesures de prévention et de contrôle des hantaviroses;
- en répondant aux demandes d'expertise ou à des enquêtes.

### **c). contribuer à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique :**

- en s'appuyant sur un réseau de laboratoires,
- en participant à l'investigation de cas groupés,
- en collaborant avec les structures en charge de la surveillance chez l'animal.

### **d). contribuer à l'alerte :**

- en signalant à l'agence nationale de santé publique tout évènement inhabituel : augmentation du nombre de cas, apparition de cas groupés, modification des formes cliniques (répartition, modification de l'expression clinique, formes inhabituelles), introduction d'un nouveau sérotype sur le territoire, identification d'une exposition particulière (NAC, etc.), etc.

Suite à l'émergence de l'hantavirus Maripa en Guyane, les missions du laboratoire associé sont en particulier de contribuer à la surveillance épidémiologique pour la région Antilles-Guyane, de développer et d'apporter une expertise microbiologique et de contribuer à l'alerte sanitaire en signalant à SpF, à la Cellule de SpF en région Antilles-Guyane (Cire) et aux Agences Régionales de Santé (ARS) concernées, l'identification de tout nouveau cas humain ou phénomène anormal.

## **2 Activités d'expertise**

### **2.1 Evolution des techniques au cours de l'année**

Le laboratoire coordonnateur a reconduit les techniques accréditées ELISA IgG et IgM Hantavirus, IF Ig Hantavirus et RT-PCR temps réel virus Puumala segment. Il a

également finalisé les dossiers de validation de méthode SH Form 43 pour les techniques de RT-PCR Nichée « Arvicolinae » segment S (*Bowen MD et al. J Med Virol, 1997*) et RT-PCR Nichée « Hantavirus » segment L (*Klempa B et al. Emerg Infect Dis, 2006*).

Le laboratoire coordonnateur dispose ainsi d'une accréditation COFRAC pour trois techniques de détection moléculaire dans la ligne de portée Domaine Biologie Médicale – Sous domaine Microbiologie Famille Virologie (VIROH) VB1 et pour trois techniques sérologiques dans la ligne de portée Domaine Biologie Médicale – Sous-domaine Microbiologie Famille Sérologie Infectieuse (ISEROBM) IB1. Ces techniques accréditées couvrent depuis juillet 2017 100% des examens de diagnostic exécutés.

## **2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse**

Le projet hospitalier de recherche clinique national HANTADIAG visant à évaluer entre autres des trousse commerciales sérologiques est toujours en cours (cf. § 6.1)

## **2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires**

Le laboratoire coordonnateur a transféré au laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe à Pitre son mode opératoire de RT-PCR Nichée « Hantavirus » segment L ainsi qu'un ARN témoin positif (transcrit quantifié du virus Puumala) afin de pouvoir évaluer la limite de détection de la technique mise en place. Il est programmé d'utiliser cette technique dans le cadre d'activité de recherche (Dr. Cécile Herrmann-Storck, secteur virologie microbiologie moléculaire/microbiologie environnement).

## **2.4 Activités d'expertise proprement dites**

### **2.4.1 Confirmation de diagnostic (laboratoire coordonnateur)**

Depuis octobre 2004, du fait de la commercialisation de trousse de diagnostic sérologique des hantavirus, le laboratoire coordonnateur n'est plus le seul laboratoire métropolitain à effectuer ce diagnostic. Des laboratoires de biologie médicale spécialisée ou non et des laboratoires hospitaliers proposent ce service (pour un coût de 38 à 106 euros pour les laboratoires spécialisés, ce coût n'étant pas remboursé par la Sécurité Sociale). Dès fin 2004, il a été convenu entre le CNR et ces laboratoires que ces derniers adressent au CNR, à des fins de confirmation et de surveillance (centralisation des cas positifs), les prélèvements avec résultat positif mais également ceux avec un résultat limite ou négatif peu compatible avec la présentation clinique. Cette collaboration est effective et le laboratoire coordonnateur du CNR profite de cette occasion pour les en remercier. En plus du compte-rendu d'examen transmis au laboratoire, les discordances de résultats sont aussitôt mentionnées par email au laboratoire concerné. Les résultats obtenus par le laboratoire coordonnateur font l'objet d'une vérification par un deuxième essai lorsqu'une discordance est observée. Il reste important de procéder à cette confirmation des résultats des examens sérologiques effectués avec des tests commerciaux relativement peu utilisés (en particulier en France).

Ces laboratoires sont au nombre de 16, fin 2017. Douze utilisent un test de diagnostic rapide permettant de détecter des IgM dirigées contre le virus Puumala (et contre les virus Dobrava-Belgrade et Hantaan pour l'un d'entre eux). Quatre utilisent un test ELISA, deux permettant de détecter les anticorps dirigés contre les hantavirus zoonotiques de l'Ancien-Monde et les deux autres, les anticorps dirigés contre les hantavirus zoonotiques de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde (un de ces 2 derniers utilise également le test rapide). Ces laboratoires se trouvent pour la plupart dans la zone d'endémie des cas humains d'infection

par le virus Puumala (*Tableau 1*). Un total de 406 prélèvements a été reçu de ces laboratoires. La répartition par laboratoire est indiquée au § 3.1.

*Tableau 1 : Laboratoires effectuant en première intention un diagnostic sérologique des hantavirus en France métropolitaine et participant à la surveillance.*

<b>Laboratoires</b>	<b>Trousses de diagnostic sérologique Hantavirus</b>
Amiens CHU (80)	Reagentia POC Puumala IgM
Besançon CHRU (25)	Reagentia POC Puumala IgM
Biomnis (69)	Focus Hantavirus IgG et IgM
Bordeaux CHU (33)	Reagentia POC Puumala IgM
Cerba (95)	Euroimmun Pool 1 Eurasia IgG et IgM
Charleville-Mézières CH (08)	Reagentia Reascan Puumala IgM et Focus Hantavirus IgG et IgM
Compiègne-Noyon CH (60)	Reagentia POC Puumala IgM
Dijon CHU (21)	Reagentia Reascan Puumala et POCDobrava-Hantaan IgM
Dole CH (39)	Reagentia POC Puumala IgM
Laon CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Lille CHRU (59)	Euroimmun Pool 1 Eurasia IgG et IgM
Nancy CHRU (54)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Reims CHU (51)	Reagentia POC Puumala IgM
Saint-Claude CH (39)	Reagentia Reascan Puumala IgM
Saint-Quentin CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Strasbourg CHRU (67)	Reagentia POC Puumala IgM

#### ELISA IgG anti-hantavirus

La concordance de résultats était de 71,4% pour les 273 prélèvements testés par les laboratoires avec les trousse commerciales, avec un accord modéré entre les techniques commerciales et celles du CNR (coefficient de Kappa pondéré 0,56 ; IC 95% : [0,48-0,68]). 12% des prélèvements (n = 32) avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (*Tableau 2*). Ces résultats étaient du même ordre l'an dernier. L'analyse des discordances ne met pas plus en lumière le défaut d'une technique par rapport à une autre.

#### ELISA IgM anti-hantavirus

La concordance de résultats était de 69% pour les 273 prélèvements testés par les laboratoires avec les trousse commerciales, avec un accord faible entre les techniques commerciales et celles du CNR (coefficient de Kappa faible 0,35 ; IC 95% : [0,19-0,50]). 8% des prélèvements avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (*Tableau 3*). L'analyse des discordances ne met pas plus en lumière le défaut d'une technique par rapport à une autre.

#### Test rapide PUUV IgM

La concordance de résultats était de 79% pour les 153 prélèvements testés par les laboratoires avec la trousse commerciale, avec un accord fort entre la technique commerciale et celles du CNR (coefficient de Kappa pondéré 0,63 ; IC 95% : [0,47-0,78]). 4% des prélèvements avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (*Tableau 4*). L'analyse des 6 discordances suggère un défaut de spécificité de la technique ELISA du CNR.



Tableau 2 : Résultats obtenus pour la détection des IgG anti-hantavirus (technique ELISA).

Autres laboratoires	CNR			
	Négatif	Limite	Positif	Total
Négatif	62 (1)	10 (0,5)	9 (0)	81
Limite	19 (0,5)	6 (1)	3 (0,5)	28
Positif	23 (0)	14 (0,5)	127 (1)	164
Total	104	30	139	273

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

Tableau 3 : Résultats obtenus pour la détection des IgM anti-hantavirus (technique ELISA).

Autres laboratoires	CNR			
	Négatif	Limite	Positif	Total
Négatif	9 (1)	13 (0,5)	12 (0)	34
Limite	8 (0,5)	14 (1)	31 (0,5)	53
Positif	11 (0)	10 (0,5)	165 (1)	186
Total	28	37	208	273

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

Tableau 4 : Résultats obtenus pour la détection des IgM anti-hantavirus (Test rapide versus ELISA CNR).

Autres laboratoires	CNR			
	Négatif	Limite	Positif	Total
Négatif	11 (1)	21 (0,5)	6 (0)	38
Limite	0 (0,5)	1 (1)	4 (0,5)	5
Positif	0 (0)	1 (0,5)	109 (1)	110
Total	11	23	119	153

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

Les résultats de détection virale sur le prélèvement ou l'examen sérologique d'un 2<sup>ème</sup> prélèvement pour les cas discordants ont montré que les techniques commerciales mais aussi celles du CNR pouvaient être mises en défaut. A noter, la proportion importante du nombre de prélèvements envoyés avec résultats positifs : la spécificité des tests commerciaux est mieux étudiée que leur sensibilité.

#### 2.4.2 Phylogénie de souches de virus Puumala

Nous avons finalisé cette année un travail de séquençage et d'analyse du domaine codant du gène de la nucléoprotéine des souches de virus Puumala détectées au cours du précédent mandat de CNR (2012-2016).

##### Introduction

Le virus Puumala (PUUV) est le principal orthohantavirus détecté chez l'homme en Europe. Ce virus enveloppé à ARN tri-segmenté ayant comme réservoir le campagnol roussâtre est responsable d'une fièvre hémorragique à syndrome rénal bénigne. Plusieurs variants de cette espèce virale ont été décrits dont le variant PUUV au sens strict (ss) et des variants "PUUV-like" asiatiques. Sur la base d'analyse phylogénétique des séquences du domaine codant (SDC) du segment S, 8 lignées ont été décrites au sein de PUUV ss. Chaque lignée regroupe des souches d'une même origine géographique, supportant l'hypothèse d'une co-évolution hantavirus / hôte (Sironen T et al., J Virol 2001, Razzauti M et

al., J Med Virol 2012). Il a été montré que cette diversité génétique pouvait affecter la performance de détection moléculaire de ce virus. En conséquence, le génotypage de souches PUUV est aussi essentiel pour le diagnostic chez l'homme (Evander M. et al., J Clin Microbiol 2007). Il répond également à une des missions confiées au CNR.

PUUV est également le virus détecté majoritairement en France. Une centaine de cas hospitalisés est détectée annuellement et tous sont localisés dans la partie Nord-Est du pays (Reynes JM et al. BEH 2017). Peu de séquences de souches françaises sont décrites et toutes ont été détectées chez le rongeur (Plyusnina A et al., 2007; Castel G et al., Viruses 2015). Nous rapportons ici l'analyse des SDC (codant pour la nucléoprotéine N) de 77 isolats détectés en France chez des patients entre 2012 et 2016. Ce travail fait partie des missions d'expertise confiées au CNR.

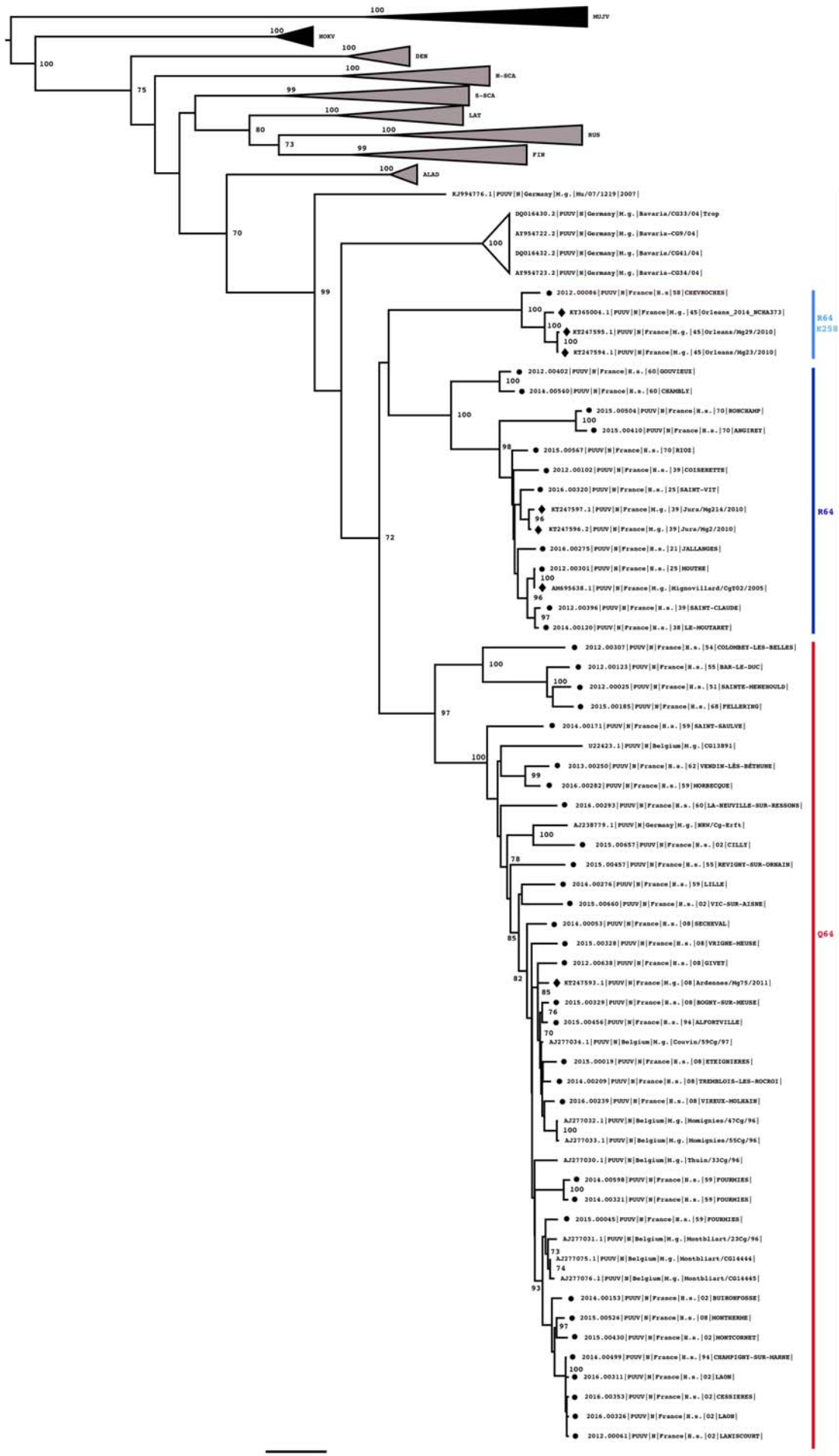
#### L'étude :

Dans le cadre de notre surveillance, PUUV a été détecté par technique moléculaire (Kramski M et al. Clin Chem 2007; Bowen MD et al. J Med Virol 1997) dans le sérum ou plasma de 228 des 470 cas confirmés au laboratoire de 2012 à 2016. Les 228 isolats étaient originaires de 28 des 34 départements d'endémie connue. La SDC complète du segment S a pu être obtenue pour 77 isolats issus de 17 départements.

En collaboration avec Guillaume Castel du centre de biologie pour la gestion des populations (CBGP) à Montpellier, qui travaille sur les séquences d'hantavirus associés aux rongeurs, une analyse phylogénétique a été effectuée par maximum de vraisemblance avec 1000 bootstraps et le modèle GTR+G+I avec ces 77 séquences et un lot de SDC de référence publiées et disponibles dans GenBank. Elle a montré que toutes les souches françaises appartenaient à la lignée Europe Centrale (CE).

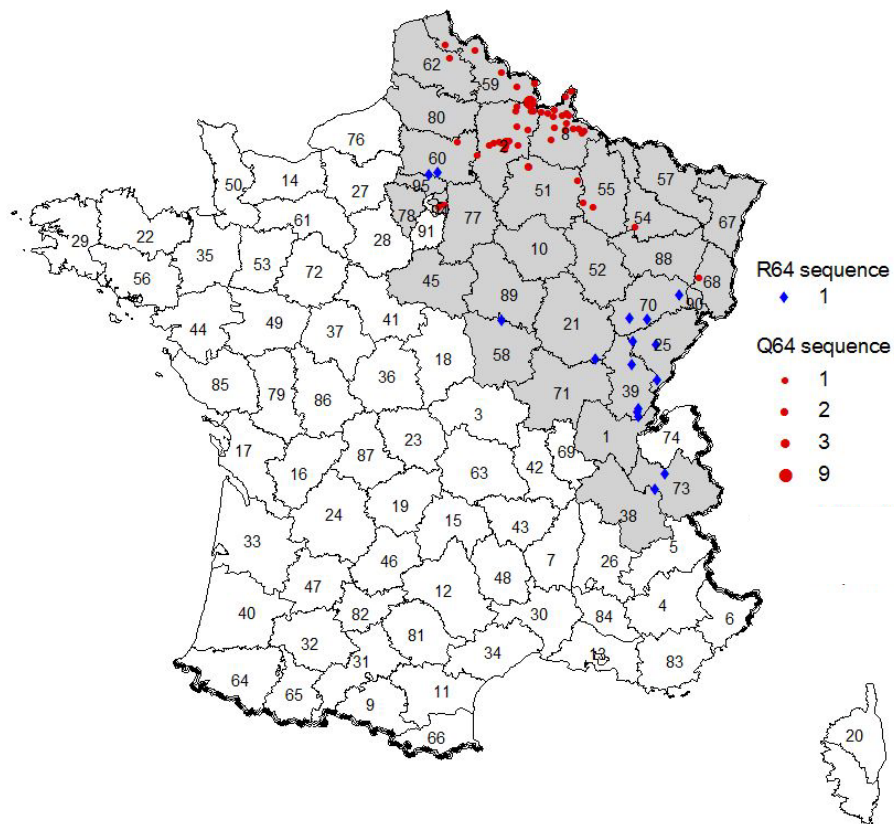
Elles se répartissent au sein de 2 sous-lignées principales: une ayant la signature Q64, incluant des souches de Belgique et d'Allemagne, et l'autre ayant une arginine (R) à cette position (*Figure 3*). Dans la sous-lignée R64, les isolats issus de rongeurs du département du Loiret étaient groupés et partageaient la signature K258 avec un isolat humain (2012.00086) originaire du département voisin de la Nièvre. Les souches portant la signature Q64 étaient localisées dans le Nord-Est de la zone d'endémie tandis que les souches R64 étaient détectées dans le Sud de la zone d'endémie, à l'exception d'une souche portant un résidu I276 trouvé dans le Nord-Ouest de la zone d'endémie, dans l'Oise (60), département où des souches Q64 ont également été détectées (*Figure 4*).

*Figure 3: Arbre phylogénétique fondé sur les séquences du domaine codant du segment S de souches de virus Puumala (PUUV) détectées chez l'homme en France de 2012 à 2016 et de souches PUUV représentatives publiées et disponibles dans GenBank.* Les ronds (●) indiquent les séquences des souches détectées chez les cas humains, France 2012-2016 (cette étude); les losanges (◆) indiquent les souches détectées en France chez les rongeurs (Plyusnina A et al., 2007; Castel G et al., Viruses 2015); ALAD = lignée Alpes- Adriatique; CE = lignée Europe Centrale, DAN = lignée Danoise, FIN = lignée finnoise , LAT = lignée lettone, N-SCA = lignée nord scandinave, S-SCA = lignée sud-scandinave, RUS = lignée russe, MUJV = virus Muju, HOKV = virus Hokkaido



0.08

Figure 4: Localisation des souches portant la signature Q64 ou le résidu R64 détectées chez des cas humains, d'après leur commune d'exposition, France, 2012-2016. La zone grisée indique les départements d'endémie (départements avec au moins un cas détecté sur la période 2003-2016).



Plusieurs techniques de RT-PCR en temps réel ciblant le segment S ont été développées pour le diagnostic moléculaire de cette infection chez l'homme (Evander M et al., J Clin Microbiol 2007 ; Kramski M et al., Clinical Chemistry 2007; Aitichou M et al., J Virol Meth 2005; Garin D et al., Microbes Infect 2009; Korva M et al., Microbes Infect 2009, Lagerqvist N et al., J Clin Microbiol 2016). Des discordances ont été observées sur alignements entre les séquences françaises et celles des amorces et sondes dessinées pour ces techniques (par exemple à l'extrémité 3' de l'amorce sens donnée par Garin et al., 2009). Cela pourrait compromettre la détection de certaines souches françaises. Nous n'avons cependant pas effectué d'essai pour confirmer cette hypothèse.

#### Conclusion :

Les souches de PUUV détectées en France appartiennent à la lignée CE et se répartissent dans deux sous-lignées: la "Q64" dans le Nord-Est et la "R64" dans le sud de la zone connue d'endémie.

Ce travail sera poursuivi au cours de ce mandat 2017-2022 avec pour objectif de couvrir plus largement la zone d'endémie et affiner ainsi notre analyse. La contrainte majeure reste la faible charge virale détectée dans les échantillons humains qui compromet les chances d'amplifier avec succès les gènes des souches. L'utilisation du NGS adapté à une faible charge virale pourrait être une solution. Cela permettrait aussi d'analyser la variabilité des séquences des segments M et L (dans une perspective d'épidémiologie mais aussi de diagnostic moléculaire).

### 2.4.3 Tentative d'isolement du virus Maripa

Des tentatives d'isolement du virus Maripa ont été effectuées par le laboratoire coordinateur à partir des échantillons de sérum, d'aspiration bronchique ou de surnageant de broyat de poumon d'un patient infecté par ce virus (échantillon transmis par le laboratoire associé). Les résultats sont négatifs, ce qui n'est pas surprenant, étant donné l'origine humaine des prélèvements (qui ont une charge virale faible). Des tentatives à partir de prélèvements de rongeurs infectés auraient plus de chance d'aboutir.

### 3 Activités de surveillance

- Une année épidémique en France métropolitaine avec un niveau de détection de cas humains d'infection récente par un hantavirus (essentiellement le virus Puumala) bien au-delà de la moyenne annuelle de cas détectés sur la période 2003-2016. La saisonnalité (pic majeur de détection en fin de printemps), le sexe-ratio (2,6) et la médiane d'âge (39,5 ans) des cas sont conformes à ce qui a été observé ces dix dernières années. Légère expansion de la zone d'endémie (traditionnellement le quart nord-est de la France) avec la détection d'un cas d'infection par le virus Puumala dans le Loir-et-Cher.
- La détection en septembre 2017 dans le département de l'Ain d'un cas d'infection aiguë par le virus Seoul (patient exposé vraisemblablement dans un abattoir et ayant bien récupéré). Il s'agit du 7<sup>ème</sup> cas détecté depuis 2012 (aucun décès).
- La détection en août 2017 à Iracoubo en Guyane d'un cas humain d'infection aiguë par l'hantavirus Maripa diagnostiqué par le laboratoire associé, à Institut Pasteur de Guyane (patient agriculteur exposé à Sinnamary et ayant récupéré). Il s'agit du 6<sup>ème</sup> cas détecté depuis 2008 en Guyane, les quatre précédents étant décédés.

#### 3.1 Description du réseau de partenaires

##### France Métropolitaine (laboratoire coordonnateur)

###### - Réseau de partenaires :

Le laboratoire coordonnateur reçoit des prélèvements pour un diagnostic de première intention et surtout pour un diagnostic de deuxième intention. Ces derniers sont expédiés par les laboratoires partenaires effectuant un diagnostic de première intention (cf. 2.4.1).

###### - Prélèvements réceptionnés :

Le laboratoire coordonnateur a reçu en 2017, pour un diagnostic de laboratoire d'infection par un hantavirus, 548 prélèvements (518 sérums et 30 plasmas) provenant de 456 patients (81 ayant eu au moins un 2<sup>ème</sup> prélèvement). Près des trois-quarts de ces prélèvements (74,1%) ont été adressés par des laboratoires pour un diagnostic de 2<sup>ème</sup> intention.

Tous les prélèvements reçus pour un diagnostic de 1<sup>ère</sup> intention ont une origine hospitalière (*Tableau 5*). Il en est de même pour la plupart de ceux reçus pour un diagnostic de 2<sup>ème</sup> intention. Le non-remboursement des frais de diagnostic sérologique explique vraisemblablement le faible niveau de demande de cet examen auprès des médecins traitants.

Une fiche de renseignements (pas toujours parfaitement remplie) a été reçue pour 96% des prélèvements (438/456). Ce très bon pourcentage a été obtenu grâce à de nombreuses relances auprès des prescripteurs (54% des fiches sont reçues en même temps que les prélèvements, pourcentage semblable à celui des deux dernières années, déjà en nette amélioration par rapport à 2014 – 38% –).

Tableau 5 : Origine des prélèvements reçus par le laboratoire coordonnateur.

Diagnostic	Origine		Effectif
	Région	Département	
<b>de 2<sup>ème</sup> intention = confirmation (n = 406)</b>	Auv - Rhône-Alpes	Laboratoire Biomnis (69)	93
	Bourgogne – Franche-Comté	CHU Dijon (21)	11
		CHRU de Besançon (25)	37
		CH Dole (39)	2
		CH Saint-Claude (39)	11
	Grand-Est	CH de Charleville-Mézières (08)	33
		CHU de Reims (51)	14
		CHRU Nancy (54)	15
		CHRU Strasbourg (67)	12
	Hauts-de-France	CH de Laon (02)	9
		CH de Saint Quentin (02)	6
		CHRU de Lille (59)	61
		CHIC Compiègne-Noyon (60)	7
		CHU Amiens (80)	6
Ile-de-France	Laboratoire Cerba (95)	86	
Nouvelle Aquitaine	CHU Bordeaux (33)	3	

Diagnostic	Origine		Effectif
	Région	Département	
<b>de 1<sup>ère</sup> intention (n = 142)</b>	Auvergne – Rhône- Alpes	CH Bourg-en-Bresse (01)	2
		CH Valence (26)	5
		CHU Clermont-Ferrand (63)	2
		CHU Lyon (69)	4
		CH Chambéry (73)	6
	Bourgogne – Franche-Comté	CH Nevers (58)	2
		CH Vesoul (70)	1
	Centre Val de Loire	CH Dreux (28)	2
	Corse	CH Ajaccio (2A)	4
	Grand-Est	CH Verdun (55)	1
		Hôpital de Mercy – Metz (57)	7
		Hôpitaux civils de Colmar (68)	1
	Hauts-de-France	CH Saint-Quentin (02)	1
		CH Creil (60)	1
	Ile-de-France	Hôpital Saint Antoine (75)	4
		Hôpital Bichat (75)	10
		Hôpital européen G. Pompidou (75)	2
		Hôpital Necker-Enfants malades (75)	10
		Hôpital Pitié Salpêtrière (75)	9
Hôpital Robert Debré (75)		5	
Hôpital Saint-Louis (75)		2	
Hôpital Armand Trousseau (75)		1	
Institut Pasteur (75)		1	
CH Melun (77)		3	
CH Versailles (78)	2		

Diagnostic	Origine		Effectif
	Région	Département	
		Hôpital Beaujon (92)	1
		Hôpital Ambroise Paré (92)	4
		Hôpital Antoine Bécclère (92)	2
		Hôpital Foch (92)	2
		Hôpital Raymond Poincaré (92)	12
		Hôpital Avicenne (93)	2
		Hôpital Jean Verdier (93)	1
		CHIC Créteil (94)	5
		CHU Créteil (94)	6
		Hôpital Bicêtre (94)	3
		Hôpital Paul Brousse (94)	2
		CH Pontoise (95)	1
		Nouvelle Aquitaine	CH Pau (64)
	CH Niort (79)		2
	CHU Poitiers (86)		2
	Normandie	CHU Caen (14)	2
		CH Dreux (28)	2
	Occitanie	CHU Montpellier (34)	1
		CH Perpignan (66)	1
	Pays de la Loire	CH Cholet (49)	1
	Provence – Alpes – Côte d’Azur	CH Cannes (06)	1
CH du Pays d’Aix (13)		2	

### Région Antilles-Guyane (laboratoire associé)

#### - Réseau de partenaires :

Depuis l'identification en 2008 du premier cas humain d'infection autochtone par un hantavirus du Nouveau Monde, le virus Maripa, les médecins hospitaliers sont sensibilisés aux aspects cliniques et épidémiologiques liés à l'infection par ce virus émergent en Guyane. Ils sont aussi informés des capacités techniques disponibles au laboratoire pour répondre à toute demande de diagnostic (sérologique et/ou moléculaire). Il en est de même pour nos partenaires hospitaliers de Martinique et de Guadeloupe.

#### - Prélèvements réceptionnés :

En 2017, le laboratoire associé a reçu 19 échantillons biologiques provenant de 17 patients présentant un tableau évocateur d'infection par un hantavirus du Nouveau Monde. Tous ces prélèvements ont été reçus pour un diagnostic de première intention, les laboratoires privés ou hospitaliers ne disposant pas d'outils d'investigations moléculaires et/ou sérologiques.

Les 19 échantillons biologiques collectés à partir de 17 patients étaient majoritairement des prélèvements sériques. Pour un patient, un prélèvement plasmatique et un prélèvement broncho-alvéolaire ont été réceptionnés. Les demandes de diagnostic provenaient principalement des structures hospitalières (80%) : 73,5% (11/15) du service de réanimation du Centre Hospitalier de Cayenne et 6,5% (1/15) du Centre Hospitalier de Fort de France (Martinique). Enfin, deux demandes émanaient du Centre de Santé de Maripasoula et une du secteur privé (*Tableau 6*).



Tableau 6 : Origine des prélèvements adressés au laboratoire associé en 2017.

Origine	Guyane	Martinique	Guadeloupe	Total
Secteur hospitalier	13	3	0	16
Centre de santé	2	0	0	2
Secteur privé	1	0	0	1
Total	16	3	0	19

### 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

#### France Métropolitaine (laboratoire coordonnateur)

Le laboratoire coordonnateur a effectué sur tous ces prélèvements, dans le cadre du diagnostic, une recherche d'IgM et d'IgG anti-hantavirus [ELISA IgM anti-virus Puumala (PUUV), Seoul (SEOV), ou Sin Nombre (SNV) et IgG anti-PUUV, SEOV, ou SNV + IF Ig anti-SEOV ou PUUV], le choix des antigènes testés dépendant du lieu d'exposition des patients. Le laboratoire coordonnateur a également recherché l'ARN de PUUV ou d'hantavirus en cas de demande expresse ou sur certains prélèvements ciblés dans le cadre de la surveillance. Au total, 4 134 examens ont été effectués sur les 548 prélèvements reçus (Tableau 7).

Tableau 7 : Examens effectués par le labo coordonnateur dans le cadre de la surveillance.

	Examens	Effectifs <sup>1</sup>
IF Ig	PUUV	542
	SEOV	542
ELISA IgM	PUUV	542
	SEOV	242
	SNV	3
ELISA IgG	PUUV	542
	SEOV	542
	SNV	3
RT-PCR temps réel	PUUV	348
RT-PCR Nichée	Hantavirus Arvicolinae	214
	Hantavirus	214
TOTAL		4 134

<sup>1</sup> Tous les examens n'ont pas été effectués sur les 548 prélèvements reçus (choix en fonction du contexte clinique et épidémiologique, de l'intervalle date de début de maladie et date de prélèvement, de la nature du prélèvement, et du volume disponible).

Sur la base des résultats de ces examens, les 453 cas (3 patients exclus parmi les 456 prélevés car déjà prélevés et comptabilisés en 2016) ont été classés dans les catégories suivantes :

- 189 cas d'infection récente par le virus Puumala, confirmés virologiquement (détection de l'ARN de PUUV par RT-PCR temps réel ou par RT-PCR Nichée ciblant les virus associés aux rongeurs de la sous-famille des Arvicolinae puis identification par analyse de la séquence).
- 1 cas d'infection récente par le virus Seoul, confirmé virologiquement (détection de l'ARN de SEOV par RT-PCR Nichée ciblant le genre *Hantavirus* puis identification par analyse de la séquence)
- 43 cas d'infection récente par un hantavirus, confirmés sérologiquement (présence d'IgM et d'IgG anti-hantavirus).

- 20 cas possibles d'infection récente par un hantavirus (présence d'IgM anti-hantavirus détectées par ELISA seulement)
- 6 cas probables d'infection ancienne par un hantavirus (présence d'IgG anti-hantavirus uniquement, détectés par ELISA et IF).
- 4 cas possibles d'infection ancienne par un hantavirus (présence d'IgG anti-hantavirus détectées par ELISA seulement)
- 111 cas avec absence d'infection ancienne ou récente par un hantavirus (absence d'IgM et d'IgG anti-hantavirus sur au moins un prélèvement effectué au moins 10 jours après le début de la maladie)
- 79 cas avec un statut indéterminé (n'entrant pas dans les catégories précédentes)

Au final, 233 cas ont été considérés comme des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus [CCIRH] (190 virologiquement et 43 sérologiquement). L'analyse des tendances portera sur 232 cas (un cas résidant et exposé en Belgique est exclu du reste de l'analyse). Des fiches de renseignements ont été disponibles pour tous ces cas.

La médiane d'âge des 232 CCIRH est de 39,5 ans (de 11 à 79 ans) et le sexe-ratio (M/F) de 2,6 (167 hommes et 65 femmes), valeurs conformes à celles observées ces 6 dernières années (*Tableau 8*).

*Tableau 8 : Sexe-ratio et âge médian des CCIRH résidant en France métropolitaine*

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas	164	14	105	133	58	232
Age médian	42,0	46,0	38,0	39,5	38	39,5
Sexe-ratio	3,3	2,5	4,0	2,7	2,1	2,6

Le nombre de CCIRH détecté en 2017 se trouve très au-dessus de la moyenne de cas détectés (93 cas) au cours des 11 dernières années (*Figure 5*). Sur cette période, nous observons des années dites « épidémiques » tous les deux à quatre ans. Ces variations d'incidence sont bien connues et ne sont pas dues à un biais de recrutement. Elles sont à mettre en rapport avec la dynamique des populations de rongeurs et la dynamique de circulation du virus dans ces populations qui ne font pas l'objet d'une surveillance.

Le pic principal de détection habituellement retrouvé à la fin du printemps est bien retrouvé cette année ainsi que le pic secondaire à la fin de l'automne (*Figure 6*).

La distribution géographique selon les départements de 231 des 232 CCIRH résidant en France métropolitaine est présentée sur la *Figure 7* (un cas ayant une exposition avérée en Belgique n'est pas figuré). Les données se fondent d'abord 1/ sur le lieu (commune) probable d'exposition (n=180), puis s'il n'est pas indiqué 2/ sur le lieu (commune) de résidence du patient (n=52), et enfin s'ils ne sont pas indiqués 3/ sur le département d'origine du laboratoire ayant effectué le prélèvement (n=0). Tous les cas, y compris le cas d'infection par le virus Seoul, sont situés dans le quart Nord-Est de la France classiquement touché par les infections humaines par le virus Puumala. Les foyers traditionnels d'endémie (Nord, Ardennes, Franche-Comté, Aisne et Oise) ont été les plus touchés (*Figure 7, Tableau 9*). A noter, une légère expansion de la zone de détection de cas humain avec un cas d'infection par PUUV vivant dans Paris intra-muros et rapportant une situation d'exposition seulement dans le département du Loir-et-Cher.

Figure 5 : Distribution annuelle des cas confirmés d'infection par un hantavirus en France métropolitaine, 2006-2017 sur la base de la date du prélèvement du patient (le trait bleu représente la moyenne sur la période).

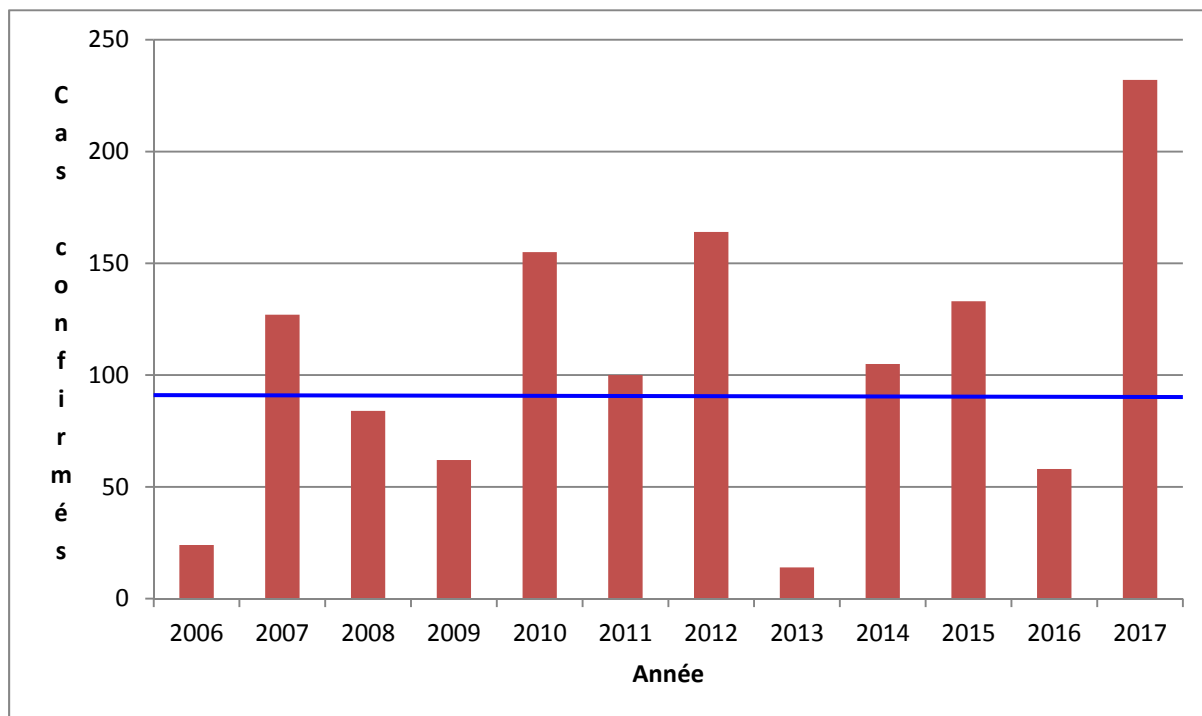


Figure 7 : Distribution spatiale de 231 des 232 cas confirmés d'infection récente par un hantavirus détectés en France métropolitaine en 2017 (en hachuré, les départements où des cas ont été détectés sur la période 2003-2016).

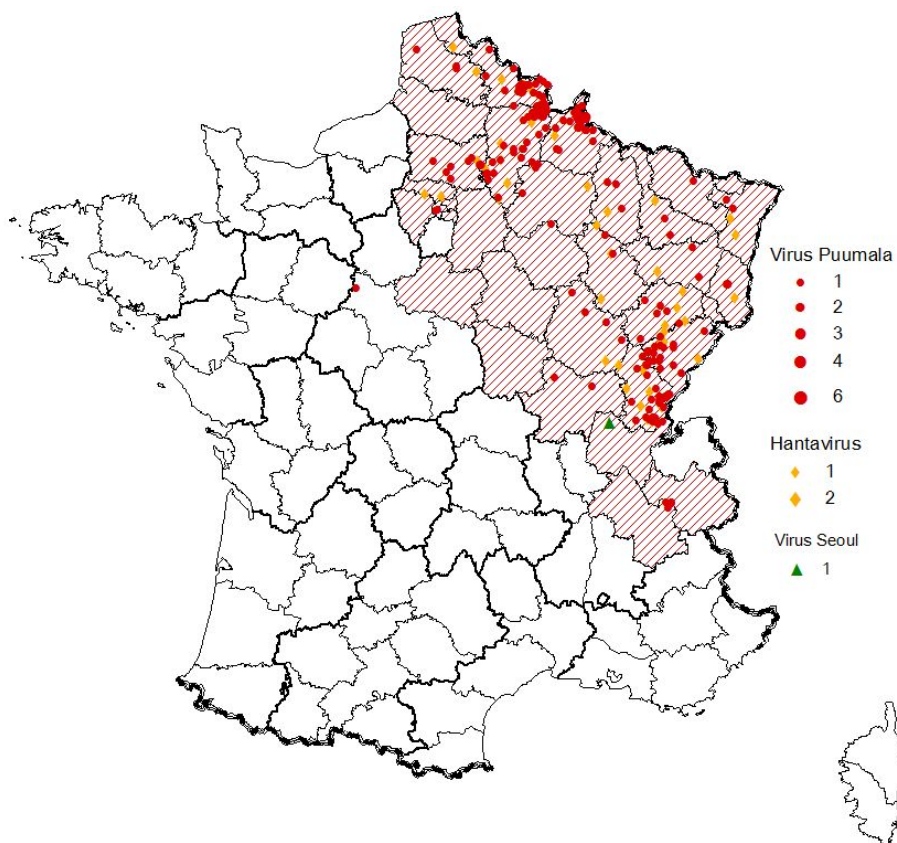
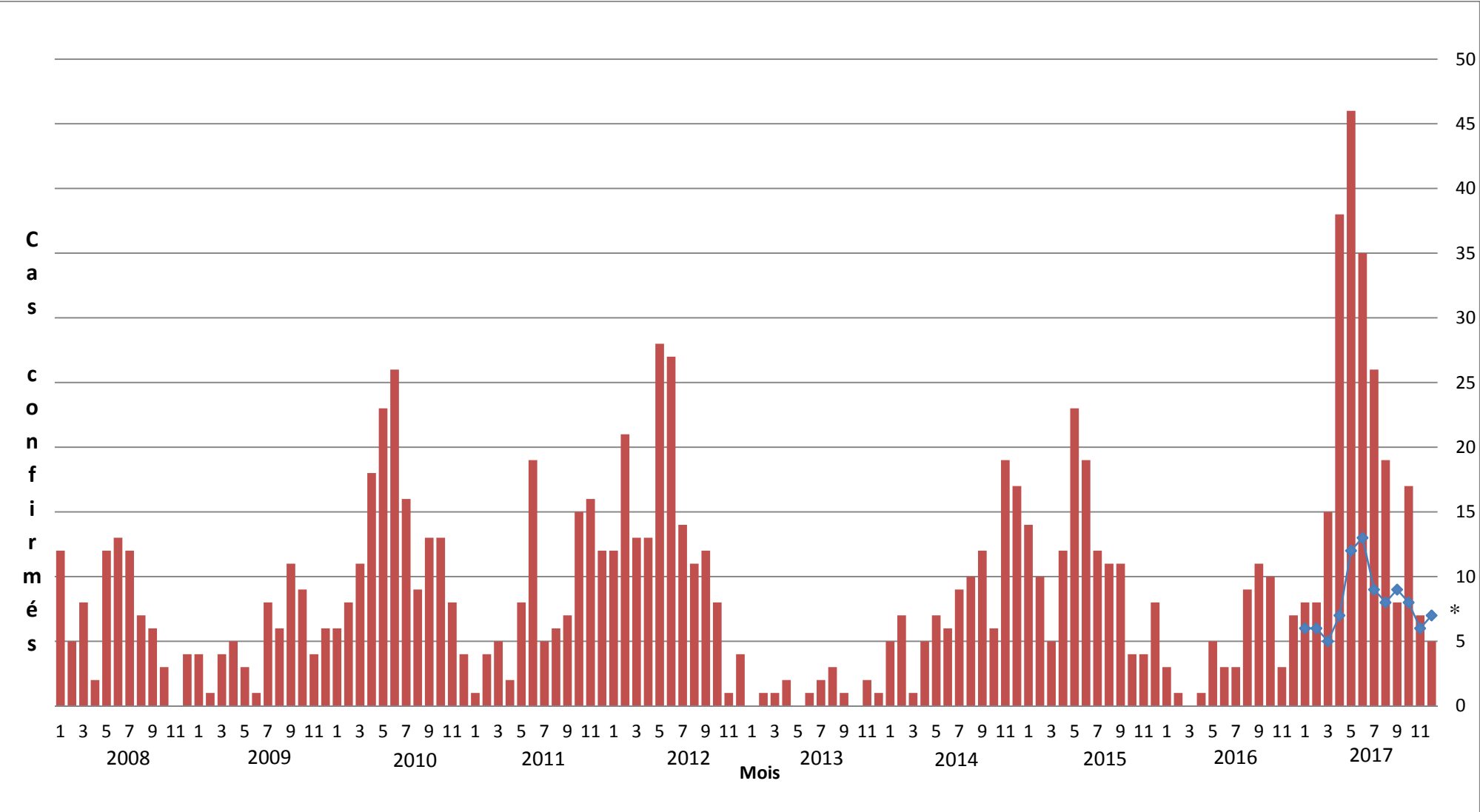


Figure 6 : Distribution mensuelle des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus (vraisemblablement le virus Puumala) en France métropolitaine Janvier 2008 – Décembre 2017 (sur la base de la date de prélèvement du patient ; la ligne discontinue bleu indique la moyenne mensuelle de cas sur la période 2006-2016)



\* Bilan ne tenant pas compte des résultats d'analyses effectuées en janvier 2018 sur des prélèvements de patients effectués en décembre 2017 mais reçus en 2018

Tableau 9: Distribution spatio-temporelle de cas confirmés d'infection récente par un hantavirus, 2017, France métropolitaine, (départements où des cas ont été détectés sur la période 2003-2016) [sur la base du département d'exposition ou de résidence si lieu d'exposition non précisé et sur la base de la date de prélèvement du patient ; un cas résidant en France et exposé en Belgique n'est pas dénombré]

Région	Département	Population municipale	Année																						
			2012		2013		2014		2015		2016		2017												
			Total	Incid.†	Total	Incid.†	Total	Incid.†	Total	Incid.†	Total	Incid.†	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Hauts-de-France	02	540 888	16	2,96	6	1,11	33	6,10	15	2,77	20	3,70	3	1	3	2	5	2	1	2	2	10	2	2	35
	59	2 587 128	7	0,27	1	0,04	18	0,70	14	0,54	13	0,50	2	3	2	10	8	6	2	2	1	1	1	0	38
	60	810 300	11	1,36	0	0	6	0,74	1	0,12	2	0,25	0	1	1	0	2	1	1	0	0	1	1	1	9
	62	1 463 628	1	0,07	1	0,07	5	0,34	2	0,14	1	0,07	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	4
	80	571675	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grand-Est	08	282 778	11	3,89	1	0,35	18	6,37	34	12,02	7	2,48	1	1	0	5	10	4	5	1	1	1	0	1	30
	10	305 606	6	1,96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	51	568 750	11	1,93	0	0	5	0,88	11	1,93	1	0,18	0	0	0	2	2	0	0	1	0	0	0	0	5
	52	182 136	4	2,2	1	0,55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	4
	54	733 266	6	0,82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3
	55	192 800	14	7,26	0	0	2(1*)	1,04	4	2,07	2	1,04	1	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	5
	57	1 046 468	3	0,29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	67	1 104 667	3	0,27	0	0	0	0	2	0,18	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	4
	68	755 202	1	0,13	0	0	0	0	1	0,13	1*	0,13	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3
88	377 282	6	1,59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3	
Ile-de-France	75	2 240 621	1	0,04	0	0	0	0	2(1 <sup>†</sup> )	0,09	2	0,09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	77	1 353 946	5	0,37	0	0	3	0,22	3(1 <sup>‡</sup> )	0,22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	78	1 412 356	2	0,14	0	0	0	0	1	0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	92	1 586 434	0	0	0	0	0	0	1	0,06	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	93	1 538 726	1	0,06	0	0	0	0	1	0,06	2	0,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	94	1 341 831	0	0	0	0	2	0,15	1	0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	1 194 681	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	
Centre V-de-L.	41	333 567	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	45	662 297	0	0	0	0	1	0,15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	21	525 931	8	1,52	0	0	2(1*)	0,38	4	0,76	1	0,19	0	0	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0	5
	25	531 062	6	1,13	1	0,19	2	0,38	13	2,45	1	0,19	0	1	3	8	3	3	5	2	0	0	0	0	25
	39	260 932	27	10,35	0	0	4	1,53	7	2,68	3	1,15	1	0	2	5	7	8	5	3	1	1	0	0	33
	58	216 786	2	0,92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	70	239 750	4	1,67	2	0,83	0	0	10	4,17	0	0	0	1	1	2	0	3	0	0	0	2	1	0	10
	71	555 039	2	0,36	1	0,18	0	0	2	0,36	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
	89	341 902	1	0,29	0	0	1	0,29	1	0,29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	143 940	4	2,78	0	0	0	0	1	0,69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Auvergne Rhône-Alpes	01	612 191	1*	0,16	0	0	1*	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1*	0	0	0	0	2
	38	1 224 993	0	0	0	0	1	0,08	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	4
	73	421 105	0	0	0	0	0	0	1	0,24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>27 927 097</b>	<b>164</b>	<b>0,59</b>	<b>14</b>	<b>0,05</b>	<b>104</b>	<b>0,37</b>	<b>132</b>	<b>0,47</b>	<b>56</b>	<b>0,20</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>38</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>231</b>

† Incid. = Incidence pour 100 000 habitants ; \* Cas d'infection récente par le virus Seoul ; ‡ Cas d'infection récente par le virus Tula

## Région Antilles-Guyane (laboratoire associé)

Comme en 2016, le laboratoire a identifié un cas d'infection aiguë par le virus Maripa chez un patient hospitalisé dans le service de réanimation du Centre Hospitalier de Cayenne. Ce patient présentait une sérologie positive en IgM associée à une RT-PCR positive pour le virus Maripa (*Tableau 10*). Contrairement aux autres cas rapportés depuis la mise en place des outils diagnostiques au laboratoire, ce cas ne s'est pas avéré fatal. Le patient, agriculteur âgé de 47 ans et résidant sur la commune de Sinnamary (Guyane), a pu quitter sans séquelle l'hôpital après un séjour de plus d'un mois. L'analyse phylogénétique portant sur le segment S issu de ces 6 cas humains montre une homologie en nucléotides allant de 99,8 à 100%.

*Tableau 10 : Récapitulatif des demandes de diagnostic d'infection par un hantavirus de 2012 à 2017 (laboratoire associé).*

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Echantillons biologiques reçus	15	35	14	15	15	19
Nombre de PCR positive	0	1	0	0	1	1
Nombre d'IgM anti-SNV positive	0	1	0	0	1	1
Nombre d'IgG anti-SNV positive	NT*	NT	0	2	2	0
Nombre de cas détectés	0	1	0	0	1	1

\* NT = non testé

### 3.3 Surveillance de la résistance aux anti-infectieux

Non applicable (il n'y a pas de traitement spécifique par des anti-infectieux pour les maladies causées par les hantavirus).

### 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

#### Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France

Le laboratoire coordonnateur édite chaque début du mois M un rapport de son activité de surveillance sur la période écoulée entre le 1<sup>er</sup> janvier de l'année et le mois M-1.

Ce rapport est diffusé par email au début du mois M à :

- l'unité des infections vectorielles, zoonotiques, et alimentaires, de la direction des Maladies Infectieuses de l'agence nationale de santé publique, Santé publique France.
- au laboratoire associé (Institut Pasteur de Guyane),
- aux partenaires du réseau de laboratoires métropolitains effectuant un diagnostic de première intention (cf. 2.4.1).

Le laboratoire coordonnateur a également des échanges réguliers par email ou par téléphone avec l'unité des infections zoonotiques, vectorielles et alimentaires de la direction des maladies infectieuses de l'agence Santé publique France (cf. § 4).

#### Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Le CNR des Hantavirus est membre du réseau européen pour la détection précoce et la surveillance des maladies virales (ré-)émergentes ou EVD-LabNet (acronyme de **E**merging **V**iral **D**iseases-**E**xpert **L**aboratory **N**etwork) soutenu par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) : <https://www.evd-labnet.eu/> (ce réseau est une refonte du précédent réseau ENIVD European Network for diagnostics of Imported Viral

Diseases). Les objectifs de ce réseau sont en particulier de partager les connaissances sur le diagnostic et la surveillance des maladies virales émergentes. Le responsable du CNR Hantavirus est le point focal de l'Institut Pasteur pour ce réseau. Il a participé à la 2<sup>ème</sup> réunion des membres de ce nouveau réseau qui s'est tenue à Rotterdam (Hollande) du 9 au 11 octobre 2017. Plusieurs autres CNR (FHV, Influenzae, et Rage) ainsi que la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence hébergés par l'Institut Pasteur en sont membres.

Le CNR des Hantavirus est en contact régulier avec le programme Emerging and Vector-borne Diseases de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) à Stockholm en Suède (<http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>) via le coordonnateur du Programme Hervé Zeller, ancien responsable du CNR. Les données de surveillance sont transmises annuellement à l'ECDC via Santé Publique France.

Le laboratoire coordonnateur et le laboratoire associé ont pour partenaire la « Viral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention », Atlanta USA (en particulier pour la fourniture de réactifs concernant les hantavirus du Nouveau Monde), via le Dr. Pierre Rollin.

Le CNR des Hantavirus est membre du Réseau International des Instituts Pasteur et collabore avec certains Instituts dans le cadre du diagnostic et de l'épidémiologie des infections par hantavirus (en particulier avec Jean-Michel Heraud à Institut Pasteur de Madagascar - projet et réactifs -, Emmanuel Nakouné à l'Institut Pasteur de Bangui - conseil -, Moussa Diagne à l'Institut Pasteur de Dakar - conseil -, et bien sûr l'Institut Pasteur de Guyane, laboratoire associé du CNR).

### 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Le CNR a continué à s'intéresser à l'origine géographique et au nombre de patients résidant en métropole prélevés pour un diagnostic de 1<sup>ère</sup> intention au sein du réseau de laboratoires partenaires du CNR (CNR compris). Il s'agit de savoir si des cas suspects sont prélevés tout au long de l'année et sur l'ensemble du territoire métropolitain et en quelle proportion. Les dernières données obtenues portent sur l'année 2016 (il est difficile d'obtenir des partenaires du réseau de surveillance ces données pour l'année qui vient de s'écouler : les données pour l'année 2017 ne sont pas toutes encore reçues et n'ont pu être analysées).

La demande de diagnostic ainsi que le nombre de cas confirmés pour l'année 2016 se situe dans la normale. Les demandes restent les plus abondantes au cours de l'été (Tableau 11, Figure 8). Le pourcentage de patients prélevés en zone d'endémie reste très élevé (Tableau 11 ; Figure 9).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients prélevés en France métropolitaine pour un diagnostic d'hantavirose 2012-2017.

Année	Nombre de patients prélevés	Patients prélevés en zone d'endémie	Cas confirmés
2012	1 872	84% (1 209 / 1 411)*	8,7% (164 / 1 872)
2013	1 111	82% (969 / 1 111)	1,2% (14 / 1 111)
2014	1 604	87% (1395 / 1604)	6,5% 104 / 1604
2015	1 734	91% (1 570 / 1734)	7,7% 132 / 1734
2016	1556	90% (1 377 / 1 531)	3,6% (56 / 1556)
2017	Indisponible	Indisponible	Indisponible

\* le département d'origine n'est pas connu pour 461 cas en 2012 et pour 25 en 2016

Figure 8 : Distribution mensuelle des patients prélevés pour un diagnostic d'infection par un hantavirus et des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus (sur la base de la date de prélèvement), France métropolitaine 2011 – 2016.

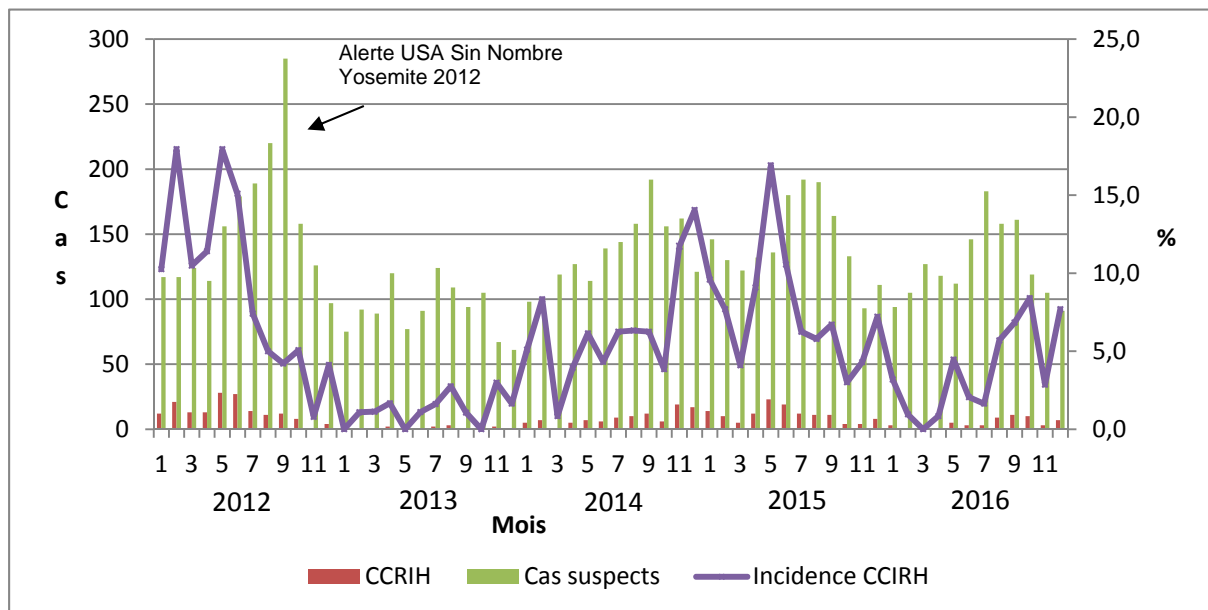
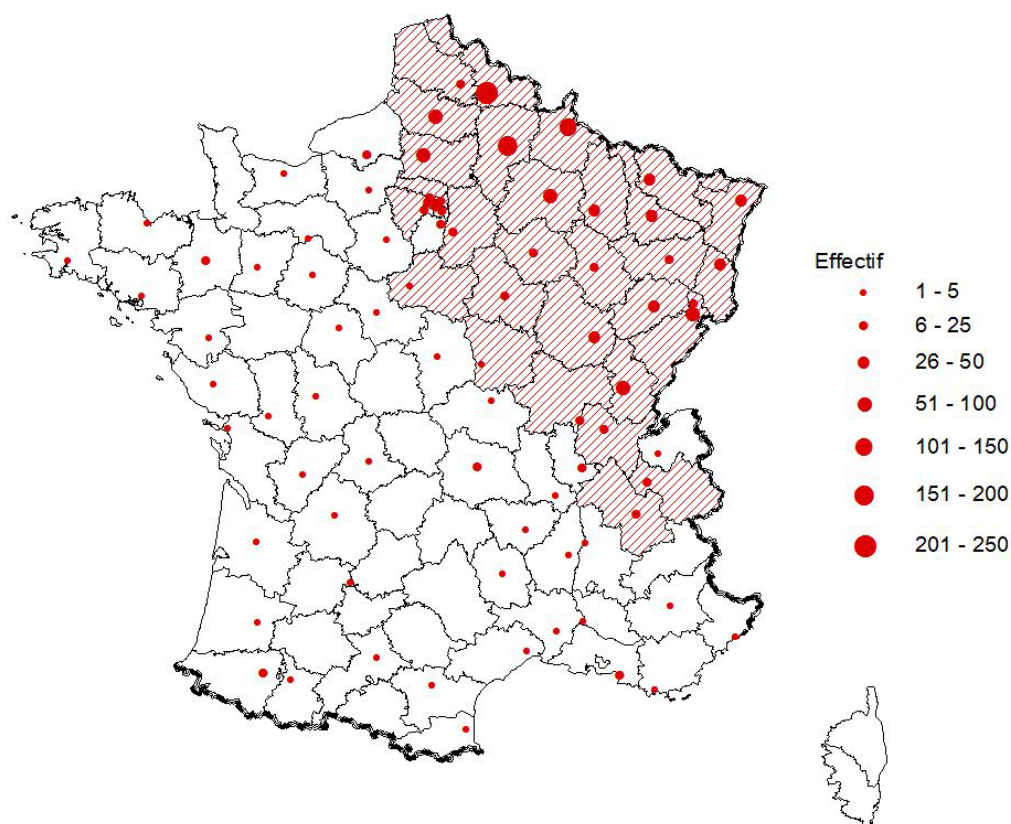


Figure 9 : Distribution spatiale des patients prélevés pour un diagnostic d'infection par un hantavirus en France métropolitaine en 2016 (rond rouge par département). La distribution se fonde sur le département du lieu de prélèvement ou sur celui du laboratoire transmetteur si le premier n'est pas connu ; en hachuré, les départements où des cas confirmés d'infection par un hantavirus ont été détectés de 2003 à 2016.





## 4 Alertes

Au besoin, des alertes sont émises par email auprès de nos interlocuteurs de l'unité des Infections vectorielles, zoonotiques, et alimentaires du département des maladies infectieuses de Santé publique France (SpF). Les réponses apportées à nos alertes par nos interlocuteurs à SpF ont toujours été très rapides et constructives.

### 4.1 **Augmentation importante du nombre de cas détectés à partir du printemps**

Le signalement a été fait en mai 2017 à l'unité des infections vectorielles, zoonotiques, et alimentaires, de la direction des Maladies Infectieuses. Cette dernière a informé le Centre Opérationnel de régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales (CORRUSS) de la Direction Générale de la Santé de ce signalement. Un message d'information (flash-info) préparé par l'équipe SpF a été envoyé aux médecins infectiologues hospitaliers via la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Les agences régionales de santé ont également été informées (par exemple : <https://www.grand-est.ars.sante.fr/cas-de-fievre-hemorragique-avec-syndrome-renal-dans-les-ardennes>).

Ce signalement a été fait également à l'ECDC et à l'EVD-LabNet. Une consultation des laboratoires du réseau a permis de mettre en avant une augmentation de l'incidence en particulier dans les pays voisins (Allemagne et Belgique).

### 4.2 **Détection d'un cas d'infection par le virus Seoul**

Ce cas aigu d'infection relativement peu fréquent a été notifié à SpF en novembre. Le patient malade en octobre était porcher à l'abattoir de Bourg-en-Bresse (Ain), lieu vraisemblable d'exposition. Nous lui avons conseillé d'alerter son service de médecine au travail afin de prévenir d'éventuelles autres infections.

### 4.3 **Détection d'un cas d'infection par le virus Maripa**

Le laboratoire associé a diagnostiqué à la fin du mois d'août, un nouveau cas aigu d'infection par le virus Maripa chez un patient hospitalisé en réanimation pour détresse respiratoire aiguë et n'ayant effectué aucun déplacement hors de Guyane dans les trois semaines précédant l'apparition de ses signes cliniques. Ce patient âgé de 47 ans était agriculteur dans la commune d'Iracoubo (Guyane) mais résidant à Sinnamary. Ce nouveau cas porte à 6, le nombre de cas d'infection aiguë d'hantavirus confirmés biologiquement depuis la mise en place des outils de diagnostic en 2008. Bien que ce virus Maripa soit associé à un taux de mortalité élevé (80%), ce sixième cas a survécu à son infection et a quitté l'hôpital 4 semaines après sa prise en charge par l'hôpital.

Dès confirmation du diagnostic, les structures sanitaires du département, SpF et l'Agence Régionale de Santé ont été alertées. De même, le CNR coordonnateur a été informé. Une investigation épidémiologique autour du cas a été mise en place. Deux personnes exerçant les activités d'agriculture dans le même environnement que le patient ont été prélevées pour analyse sérologique. Aucun cas secondaire n'a été rapporté. Des captures de rongeurs ont également été effectuées par le laboratoire Interactions virus-hôtes de l'Institut Pasteur de Guyane. Au cours de cette investigation de terrain, deux rongeurs de 2 espèces (*Zygodontomys brevicauda* et *Oligoryzomys delicatus*) ont été capturés. Les analyses moléculaires et sérologiques menées à partir de ces rongeurs se sont avérées négatives.

## **5 Activités de rétro-information, de formation et de conseil**

### **5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé**

#### **Liste des enseignements, des formations aux professionnels de santé ;**

Reynes JM. Hantavirus : généralités et situation en France. XXI<sup>ème</sup> journée de Microbiologie Clinique du collège de Bactériologie, de Virologie et d'Hygiène des hôpitaux. Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France, 16 juin 2017.

Reynes JM. Infection par hantavirus : généralités et situation en France. Centre Hospitalier René-Dubos, Pontoise, France, 19 décembre 2017.

#### **Accueil de stagiaires pour le transfert de techniques**

/

#### **Liste des guides élaborés (contenu, modes de diffusion)**

Collaboration à la rédaction d'un Flash-info préparé par l'équipe SpF et diffusé aux médecins infectiologues hospitaliers *via* la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ([cf. § 4.1)

#### **Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et productions:**

##### Rétro-information aux partenaires :

Les modalités de diffusion des données de surveillance auprès des partenaires sont détaillées au § 3.4.

##### Information/formation :

Les pages du site Web du CNR des Hantavirus, mises en ligne pour la première fois en décembre 2012, font l'objet de mises à jour régulières avec en particulier l'ajout chaque mois du rapport mensuel de surveillance (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/hantavirus>).

Le site Web du CNR présente sur sa page d'accueil les coordonnées du laboratoire coordonnateur et celles du laboratoire associé.

Le site est très utile en particulier pour informer nos correspondants des conditions pré-analytiques. Les extraits des rapports des années d'exercice 2012 à 2016 y sont actuellement disponibles. Un total de 2 567 visiteurs (augmentation de 400% !) est dénombré sur l'année 2017 avec un taux de rebond de 61% (augmentation de 70%).

Concernant le laboratoire coordonnateur, au moins deux postes téléphoniques fixes (secrétariat et responsable du laboratoire coordonnateur) peuvent être joints pendant les heures ouvrables. En dehors des heures ouvrables, un message donne les numéros de téléphone mobile du responsable du laboratoire coordonnateur et de son suppléant. Une adresse email générique [cnr-hantavirus@pasteur.fr](mailto:cnr-hantavirus@pasteur.fr) a été créée et renvoie les messages au personnel du CNR. Seuls le responsable ou son suppléant exercent l'activité de conseil. Les appels sont tracés sur un fichier de type Excel partagé par le personnel où sont notés l'objet de l'appel reçu et la réponse apportée.

##### Activités de conseil aux professionnels de santé :

Le laboratoire coordonnateur a enregistré 21 prestations de conseils par téléphone, email ou courrier:

- il a été sollicité essentiellement en pré-analytique pour savoir si une suspicion

d'infection par un hantavirus pour un patient était justifiée et précisé les conditions pré-analytiques (n=12).

- il y a eu également 7 sollicitations en post-analytique : pour commenter des comptes-rendus de résultats d'examen (n = 3), pour préciser les risques de séquelle (n=1) et/ou le risque de ré-infection (n=1), pour préciser les modalités de diagnostic de laboratoire ou pour mieux connaître l'épidémiologie de ces infections pour des présentations de cas dans les services (n=2)
- deux laboratoires effectuant le diagnostic sérologique en 1<sup>ère</sup> intention nous ont sollicités pour connaître les performances d'un test commercial ou pour indiquer un prestataire organisant des contrôles de qualité externe.

Le laboratoire associé est amené à effectuer des prestations de conseil par courriel ou par téléphone aux heures ouvrées du laboratoire. Dans le cadre du renforcement de la démarche qualité, ces prestations sont tracées *via* l'ouverture de fiches « Prestations de conseil ». Le laboratoire n'a enregistré aucune prestation de conseil en lien avec l'expertise hantavirus au cours de l'année 2017, si ce n'est sa participation à des réunions avec les médecins généralistes en charge du 6<sup>ème</sup> cas détecté en août 2017.

## **5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires**

Des échanges par email ont eu lieu avec Dr Giard du Bureau de veille sanitaire de la Direction de la santé à Papeete puis avec le Dr Stéphane Lastère du laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier de Polynésie française à propos du risque d'importation du virus Andes présent au Chili, lié à la fréquence aérienne hebdomadaire entre ces deux territoires. Le risque existe mais est très faible (cas d'infection peu fréquent au Chili). Par contre, il leur a été rappelé qu'une étude sérologique avait montré l'existence de cas humain d'infection par un hantavirus de l'Ancien Monde en Polynésie française (Chungue E et al. Trans Royal Soc Trop Med 1989). Les rats des espèces *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus* étant présents sur ces îles, les virus Seoul et/ou Thailand pourraient être présents en Polynésie. Il a été convenu que les échantillons de sérums de patients suspects de leptospirose soient testés avec un test commercial sérologique Hantavirus et qu'en cas de résultats positifs (au moins IgM), les échantillons soient envoyés au CNR pour une détection moléculaire (cela évite au laboratoire du centre hospitalier de mettre en œuvre et de valider une technique qui dans un premier temps serait peu utilisée).

## **5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public, etc.)**

Une journaliste de l'Agence de Presse Médicale nous a sollicités pour avoir des précisions sur la circulation de l'hanavirus Seoul suite à la parution de l'article sur les cas d'infection par ce virus en France dans le journal Emerging Infectious Diseases.

Deux particuliers nous ont contactés : un pour connaître la conduite à tenir suite à l'infestation de son immeuble par des rats et une autre pour connaître la conduite à tenir suite à une morsure/piqûre de tique.

# **6 Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR**

## **6.1 PHRC-N HANTADIAG (labo. coordonnateur)**

Nous avons obtenu un financement fin décembre 2014 *via* l'appel Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC) 2014, pour un projet co-coordonné avec le Dr. Penalba puis par le Dr. JM Galempoix du Centre Hospitalier de Charleville-Mézières

(promoteur) et en partenariat avec les centres hospitaliers de Belfort-Montbéliard, du Sud de l'Oise, de Laon, de Saint-Claude, de Verdun ainsi que les centres hospitaliers universitaires de Besançon, de Dijon, de Nancy, et de Reims. Le CNR des Hantavirus reçoit l'appui de deux entités de l'Institut Pasteur à Paris pour le management de données, les analyses statistiques, les aspects éthiques et réglementaires et le respect des bonnes pratiques de recherche clinique.

Ce projet d'une durée de 42 mois vise d'abord à évaluer les performances de 9 trousse commerciales de diagnostic sérologique des hantaviruses dans les conditions usuelles d'utilisation, à l'admission, chez des patients hospitalisés avec des signes évocateurs d'une infection par le virus Puumala avec comme retombée attendue de recommander pour la métropole, les trousse de diagnostic sérologique ayant eu les meilleures performances. Il consiste secondairement à étudier la cinétique virale dans le plasma et l'urine de ces patients et à évaluer ainsi l'intérêt d'un prélèvement d'urine pour le diagnostic moléculaire d'une hantaviruse (seuls les patients ayant un résultat positif pour le test rapide Reagentia Reascan PUUV IgM) sont concernés par ce deuxième objectif.

Bien que l'année 2017 ait été épidémique, nous accusons en fin d'année un déficit d'inclusion par rapport à notre prévisionnel (nous n'atteignons pas encore 50% de cas et 50% de témoins). Une demande d'amendement au protocole permettant de prolonger la période d'inclusion de deux ans a été acceptée par le Comité de Protection des personnes à Nancy. L'année 2018 devrait donc être consacrée à l'inclusion de cas et de témoins.

## **6.2 Réponse immune et charge virale lors d'infection par le virus Maripa (lab. assoc.)**

L'identification d'un cas humain d'infection non mortelle par un hantavirus en août 2017 nous a permis d'initier une étude portant sur la réponse immune et la charge virale induite par l'infection chez les 6 cas humains identifiés, et dans un second temps, d'évaluer la cinétique de ces deux marqueurs biologiques au cours de la maladie chez le sixième cas. A l'admission des patients au service de réanimation (moyenne : 4,6 jours post-maladie), une charge virale (ARN viral) allant de  $10^{5,8}$  à  $10^{6,6}$  copies/mL sans corrélation avec l'évolution clinique des cas était observée. Tous les patients présentaient une réponse en IgM et seul un cas avait une réponse en IgG. Le suivi de la cinétique de la charge virale montrait une chute très rapide après 15 jours de maladie mais avec une valeur détectable encore un mois post-maladie. Par ailleurs, l'étude de la réponse immune après un mois montrait une absence d'IgM hantavirus et à l'inverse une forte réponse en IgG (travaux soumis pour publication).

## **6.3 Publications et communications en lien avec les missions et activités du CNR**

- Publications nationales

Reynes JM, Carli D, Renaudin B, Fizet A, Bour JB, Brodard V, Cart-Tanneur E, Dewilde A, El-Hamri M, Fleury H, Hecquet D, Jeulin H, Lechat S, Lemarquand-Bardini M, Lepiller Q, Poveda JD, Raulin O, Twizeyimana E, Van Cauteren D, Velay A, Septfons A, Baize S. Surveillance des infections humaines par hantavirus en France métropolitaine, 2012-2016. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(23):492-9.

- Publications internationales

Lavergne A, Matheus S, Catzefflis F, Donato D, Lacoste V, de Thoisy B. Rodent-borne viruses in French Guiana. Virologie. 2017 May-June ;(21(3) :130-46.

Reynes JM, Carli D, Bour JB, Boudjeltia S, Dewilde A, Gerbier G, Nussbaumer T, Jacomo V, Rapt MP, Rollin PE, Septfons A. Seoul Virus Infection in Humans, France, 2014-2016. Emerg Infect Dis. 2017 Jun;23(6):973-977.

Matheus S, Kallel H, Mayence C, Bremand L, Houcke S, Rousset D, Lacoste V, de Thoisy B, Hommel D, Lavergne A. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Maripa Virus in French Guiana, 2008-2016. Emerg Infect Dis. 2017 Oct;23(10):1722-1725.

- Communications orales nationales

Jalbert M, Reynes JM, Morel B, Fourcade J. Néphropathie à hantavirus: une maladie émergente en Savoie ? 3<sup>ème</sup> réunion commune Association Régionale des Néphrologues – Association des Néphrologues Centre Auvergne, Grenoble, 14-17 novembre 2017

- Communications orales internationales

/

- Communications affichées nationales

/

- Communications affichées internationales

/

- Conférence sur invitation:

Reynes JM. Hantavirus: généralités et situation en France. XXIème journée de Microbiologie Clinique du collège de Bactériologie, de Virologie et d'Hygiène des hôpitaux. Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France, 16 juin 2017.

Reynes JM. Infection par hantavirus : généralités et situation en France. Centre Hospitalier René-Dubos, Pontoise, France, 19 décembre 2017.

NB : seules sont citées les publications et communications réalisées (les prévues, en cours ou soumises ne font pas l'objet de citation).