

**Centre National de Référence
des HANTAVIRUS**

Laboratoire Coordonnateur

**Institut Pasteur
Unité Environnement et risques
infectieux**

**25-28 rue du docteur Roux
75724 Paris Cedex 15**

**Responsable :
Jean-Marc REYNES**

**Année d'exercice
2021**

**Laboratoire Associé
Région Antilles-Guyane**

**Institut Pasteur de la Guyane
Laboratoire de virologie**

**23 avenue Pasteur
BP 6010
97306 Cayenne**

**Responsable :
Anne LAVERGNE**

Préambule

En 2021, les activités du CNR laboratoire associé ont continué à être impacté par la crise COVID en Guyane avec une activité de diagnostic et de séquençage de la COVID-19 assez forte pour le laboratoire de l'Institut Pasteur de la Guyane. Ce surcroit d'activité a eu un impact sur nos activités de recherche et de mises en place de nouvelles techniques. Cependant alors que l'année 2020 avait vu un nombre de demande d'analyse fortement en baisse, l'année 2021 a vu ce nombre augmenter à nouveau.

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 zoonotiques, vectorielles, 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.
- les cliniciens du Centre Hospitalier de Cayenne

Résumé analytique

Le CNR des Hantavirus a été pour la période allant du 1^{er} avril 2017 au 31 décembre 2022 placé sous la responsabilité de l'Institut Pasteur (laboratoire coordonnateur) et 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 2021 sont les suivants :

- une épidémie sans précédent en France métropolitaine qui a surtout touché le massif du Jura. Trois-cent-vingt cas ont été détectés avec des paramètres d'épidémie classiques (pic épidémique à la fin du printemps, médiane d'âge de 41,5 ans et sexe ratio-de 2,2).
- une légère extension de la zone d'endémie du virus Puumala avec la détection de premiers cas dans les départements des Hautes Alpes, du Cher, et de Seine Maritime. Les foyers traditionnels d'endémie du virus Puumala ont été actifs,
- aucun cas humain d'infection par l'hantavirus Maripa diagnostiqué par le laboratoire associé (Institut Pasteur de Guyane). Depuis 2008, sept cas d'infection par le virus Maripa ont été détectés en Guyane dont quatre mortels.
- le démarrage d'un projet de recherche ANR visant à étudier les populations des rats parisiens, leur résistance aux rodenticides et leurs pathogènes et vecteurs en lien avec leur fond génétique et leur environnement.

Executive summary

The Hantavirus NRC has been endorsed for the April 2017 to December 2022 period by the Institut Pasteur (coordinator laboratory) and by 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:

- a huge epidemic situation in metropolitan France, especially in the Jura mountains. The parameters of the outbreak were classical (pic of cases detection at the end of spring, median age 41.5 years, sex-ratio 2.2).
- an extension of the Puumala virus endemic area with cases detected in Cher (18), Haute-Alpes (05) and Seine-Maritime (76) departments. The traditional endemic areas were active.
- no case of Maripa virus infection diagnosed in French Guiana. Since 2008, seven cases of Maripa virus infection have been detected, of whom four died.
- the start of an ANR project aiming to study the rat population in Paris, their resistance to rodenticides, and their pathogens in relation with their genetic and the environment.

SOMMAIRE

1	Missions & organisation du CNR	6
1.1	Rappel des missions et objectifs majeurs du laboratoire coordonnateur et du laboratoire associé	6
1.2	Organisation.....	7
2	Activités d’expertise.....	10
2.1	Capacités techniques.....	10
2.2	Travaux d’évaluation des techniques, réactifs et trousses	11
2.3	Techniques transférées vers d’autres laboratoires	11
2.4	Matériel biologique transféré vers d’autres laboratoires	11
2.5	Activités d’expertise proprement dites	11
2.6	Activités de séquençage :	14
3	Activités de surveillance	15
3.1	Description du réseau de partenaires	15
3.2	Surveillance de l’évolution et des caractéristiques des infections.....	17
3.3	Surveillance de la résistance aux anti-infectieux.....	23
3.4	Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux.....	23
3.5	Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	24
4	Alertes	26
4.1	Forte recrudescence de cas détectés, en particulier dans le massif du Jura.....	26
4.2	Extension de la zone traditionnelle d’endémie.....	26
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	28
5.3	Conseil et expertise pour d’autres cibles (médias, grand public, etc.)	28
6	Travaux de recherche et publications en lien direct avec l’activité du CNR	28
6.1	PHRC-N HANTADIAG (labo. coordonnateur).....	28
6.2	ARMAGUEDON (labo. coordonnateur).....	29
6.3	Publications et communications en lien avec les missions et activités du CNR	30
7	Coopération avec les laboratoires de santé animale, d’hygiène alimentaire, environnementaux	30

1 Missions & organisation du CNR

1.1 Rappel des missions et objectifs majeurs du laboratoire coordonnateur et du laboratoire associé

Les nouvelles missions définies dans l'appel à candidature de l'agence nationale de santé publique (Santé Publique France) le 19 juin 2016 ont été confiées, pour la période allant du 1^{er} avril 2017 au 31 décembre 2022, à l'unité de Biologie des Infections Virales Emergentes (UBIVE) de l'Institut Pasteur à Lyon par arrêté du 7 mars 2017, puis à l'Unité Environnement et Risques Infectieux de l'Institut Pasteur à Paris par arrêté du 12 décembre 2019 (laboratoire coordonnateur ou « LC ») et au laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Guyane à Cayenne (laboratoire associé ou CNR Hantavirus-LA).

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.

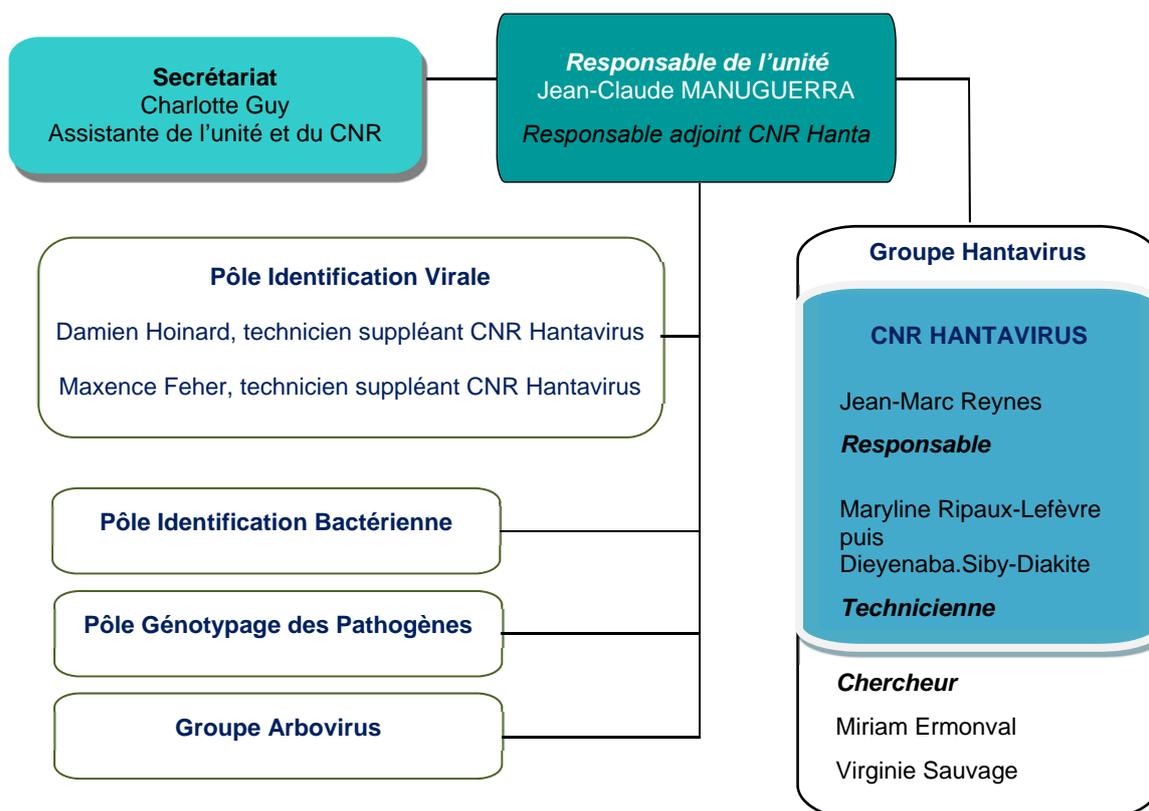
Suite à l'émergence de l'hantavirus Maripa en Guyane, les missions du laboratoire associé sont en particulier de contribuer à la surveillance épidémiologique pour la région Antilles-Guyane, de développer et d'apporter une expertise microbiologique et de contribuer à l'alerte sanitaire en signalant à 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.

1.2 Organisation

1.2.1 Les équipes

Cinq personnes sont régulièrement impliquées dans les activités du CNR des Hantavirus : le responsable du laboratoire coordonnateur et le responsable-adjoint, une technicienne (suppléée par 2 autres techniciens de l'unité ERI), et enfin l'assistante de l'unité ERI (Figure 1). Le responsable adjoint de l'unité ERI, Christophe Batejat, est également correspondant Qualité du CNR des Hantavirus.

Figure 1 : Organigramme du laboratoire coordonnateur, Institut Pasteur à Paris.



Trois membres du laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Guyane, deux virologues et une technicienne, sont impliqués dans les activités du laboratoire associé (Tableau 14). En cas d'absence de la virologue responsable, la suppléance est assurée par la responsable du laboratoire de virologie.

Au début de l'année 2021, le biologiste du laboratoire de Biologie médicale a quitté ses fonctions, M. Christophe Peyrefitte a été nommé directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane en remplacement de M. Mirdad Kazanji (Figure 2).

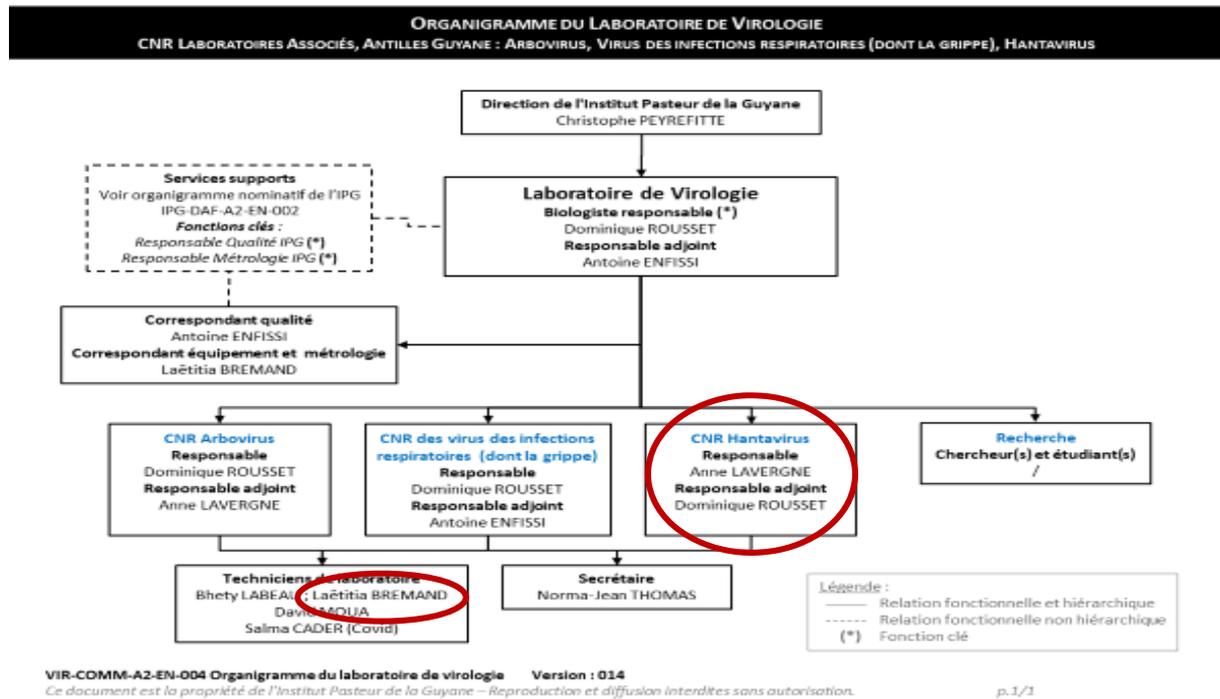
1.2.2 Démarche Qualité et Aspects Règlementaires

Le laboratoire coordonnateur dispose d'une accréditation COFRAC (N° 8-2588) selon la norme NF EN ISO 15189 2012 pour trois techniques de détection moléculaire dans la ligne de portée Domaine Biologie Médicale – Sous domaine Microbiologie – Sous-famille Virologie spécialisée (VIROH) code BM VB01 et pour trois techniques sérologiques dans la ligne de portée Domaine Biologie Médicale – Sous-domaine Microbiologie – Sous-famille Microbiologie générale (MICROBIOBM) code BM MG01. Ces techniques accréditées couvrent, depuis juillet 2017, 100% des examens de diagnostic exécutés.

Le laboratoire de virologie de l'IPG, qui héberge le CNR Hantavirus-LA, est accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 et les règles d'application du COFRAC sous le numéro 8-

3373 depuis novembre 2014 pour la version 2007 et depuis novembre 2015 pour la version 2012 de cette norme (sous-famille concernée : microbiologie générale / portée A).

Figure 2 : Organigramme du laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Guyane



A l'occasion de la visite de surveillance en novembre 2019, le laboratoire associé a obtenu le maintien de cette accréditation ainsi qu'une extension du périmètre d'accréditation de la sous-famille VIROH pour les techniques de détection moléculaire (portée B flexible). Le laboratoire associé a obtenu à l'occasion de cet audit COFRAC son accréditation NF EN ISO 15189 pour la technique de détection moléculaire de l'hantavirus Maripa dans la ligne de portée Domaine Biologie Médicale – Sous domaine Microbiologie – Sous-famille Virologie spécialisée (VIROH). Le dossier de validation de méthode pour le diagnostic sérologique reste à finaliser.

Conformément à l'article L 5139-1 du code de Santé Publique et à l'arrêté du code de la Santé Publique, en date du 26 avril 2012, fixant la liste des micro-organismes et toxines (MOT), le laboratoire coordonnateur dispose, via le responsable de l'unité ERI, d'autorisations de détention et de mise en œuvre des micro-organismes hantavirus Dobrava-Belgrade, Hantaan, Seoul, Sin Nombre, Andes, Choclo, et Laguna Negra, et de leur matériel génétique, délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ces autorisations sont valables jusqu'au 29 janvier 2025.

Le CNR Hantavirus-LA détient du virus Sin Nombre inactivé servant de matrice antigénique pour la réalisation de tests sérologiques dans le cadre de ses activités de CNR. Ce virus a été ajouté à la liste des MOT dans l'arrêté du 26 avril 2012. La responsable du CNR Hantavirus-LA dispose des autorisations de détention, d'acquisition et de mise en œuvre de cet agent pathogène délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette autorisation est valable jusqu'au 14 mai 2023.

L'hantavirus Maripa étant désormais classé MOT, et ne disposant pas des autorisations de détention et de mise en œuvre, le laboratoire associé ne peut pas à l'heure actuelle réaliser d'essai inter-laboratoires pour la recherche du génome viral. Néanmoins, nous disposons d'un contrôle interne pour les amplifications géniques. Dans le cadre des infections aiguës à hantavirus, les résultats sont basés sur l'analyse conjointe des résultats de sérologie

IgM / IgG et des résultats de PCR. Les résultats positifs pour la recherche de l'hantavirus Maripa ont toujours montré une sérologie IgM positive associée à une PCR également positive, ces résultats laissant supposer la validité des approches mises en place. A l'heure actuelle, dans le cas particulier de détection dans un prélèvement biologique de la présence d'un MOT pour lequel l'IPG ne dispose pas d'une autorisation de détention (ex : RT-PCR temps réel positive pour le virus Maripa), le prélèvement (et tous les aliquots correspondants) font l'objet d'une cession au laboratoire coordinateur à Paris ou à défaut d'une destruction et ce, dans un délai de 30 jours maximum.

Conformément au décret du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain, nous procédons annuellement à la déclaration de nos collections d'échantillons biologiques humains (CEBOH).

Dans le cadre de la mise en œuvre du nouveau Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) entré en application le 25 mai 2018, l'Institut Pasteur a institué un programme permanent de conformité au RGPD. Il a dans le cadre de celui-ci :

- désigné un délégué à la protection des données (DPO) depuis juillet 2018 ;
- établi un registre des opérations de traitement pour lesquelles il agit d'une part en qualité de responsable du traitement et d'autre part en qualité de sous-traitant ;
- souscrit auprès de la CNIL un engagement de conformité aux méthodologies de référence MR-01 – MR-02 et MR-03 ;
- pris des initiatives de sensibilisation de ses personnels à la protection des données.

Enfin, pour les projets relevant de la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, le laboratoire coordonnateur bénéficie de l'appui de la Coordination Clinique du Centre de Recherche Translationnelle (CRT) de l'Institut Pasteur à Paris pour l'instruction des dossiers. Selon le cas, ce support s'étend aux demandes d'avis, autorisation, déclaration auprès d'un Comité de Protection des Personnes, de l'ANSM, du Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CESREES), et de la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL). L'Institut Pasteur dispose par ailleurs, en cas de besoin, d'un « Institutional Review Board ».

2 Activités d'expertise

Les techniques de référence, la liste des marqueurs épidémiologiques, les collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence disponibles ainsi que les conditions de stockage, et de mise à disposition de ces collections sont décrites dans l'annexe (§ 9.3).

2.1 Capacités techniques

2.1.1 Laboratoire coordonnateur :

- *Isolement viral* :

Il est effectué à partir des souches virales de référence, d'isolats ou d'échantillons biologiques sur la lignée cellulaire Vero E6 ou RK13. Les manipulations se déroulent en laboratoire NSB2 (virus Puumala par exemple) ou laboratoire NSB3 (virus Seoul par exemple). L'identification s'effectue par immunofluorescence ou par technique moléculaire. Les isolats obtenus sur cultures cellulaires peuvent être titrés (révélation des foyers infectieux par immunomarquage).

- *Sérologie* :

Trois techniques sont actuellement utilisées dans le cadre des activités de diagnostic du CNR :

+ ELISA pour la détection des IgM et IgG anti-hantavirus en utilisant des antigènes (Ag) produits à partir de cellules infectées et des immuno-ascites de souris, ou des sérums immuns de hamster, lapin, etc. produits par le CNR. Cette technique est disponible en routine pour rechercher des IgM et IgG anti-virus Puumala, Seoul, Thailand, Laguna Negra et Sin Nombre. Certains réactifs sont fournis par la Special Pathogens Branch du CDC à Atlanta, USA, la souche virale n'étant pas disponible (virus Laguna Negra et Sin Nombre) ou ne pouvant pas être produite actuellement (sérum ou ascite hyper-immuns).

+ Immunofluorescence sur cellules Vero E6 infectées par une souche de référence pour la détection des Ig anti-hantavirus. Cette technique est disponible en routine pour rechercher des anticorps anti-virus Puumala ou Thailand, représentatif des hantavirus zoonotiques de l'Ancien-Monde.

Les hantavirus zoonotiques ont pour réservoir des rongeurs de la sous-famille des Arvicolinae, des Neotominae et des Sigmodontinae (famille des *Cricetidae*) et de la sous-famille des Murinae (famille des *Muridae*). Il existe des relations antigéniques très fortes parmi les hantavirus associés à des rongeurs de la même-sous-famille. En conséquence, une technique sérologique utilisant des antigènes d'un hantavirus A hébergé par une espèce de rongeur permet de détecter des anticorps induits par un autre hantavirus B associé à une autre espèce de rongeur de la même sous famille (et à un titre similaire à celui obtenu avec les antigènes du virus B). Il existe également des réponses sérologiques croisées "inter sous-familles" et même "inter-famille" mais les titres seront plus faibles avec l'antigène hétérologue et au final une perte de sensibilité de la technique sera observée plus les virus sont éloignés.

- *Détection de l'ARN viral* :

Elle est effectuée par RT-PCR nichée conventionnelle et par RT-PCR en temps réel. Les techniques disponibles pour les activités de diagnostic sont les suivantes :

- RT-PCR temps réel segment S virus Puumala (*Kramski M et al. Clinical Chemistry 2007*),
- RT-PCR nichée segment S des virus associés aux rongeurs de la sous-famille des Arvicolinae (*Bowen MD et al. J Med Virol, 1997, Tatjana Avšič-Županc, pers. comm.*),

- RT-PCR nichée segment L pour les hantavirus connus jusqu'à présent et associés aux ordres Chiroptera, Rodentia, et Eulipotyphla (*Klempa B et al. Emerg Infect Dis, 2006*).

2.1.2 Laboratoire associé :

- Il dispose d'outils sérologiques et moléculaires permettant le diagnostic de première intention des hantavirus du Nouveau Monde. Des techniques sérologiques permettent de détecter des IgM anti-hantavirus par MAC-ELISA et des IgG anti-hantavirus par ELISA indirect (Tableau 16). Les antigènes Sin Nombre et les protéines recombinantes utilisées lors de la réalisation de ces tests sérologiques ont été fournis par la Special Pathogens Branch du CDC à Atlanta, USA.
- La recherche de génome viral (ARN) dans un prélèvement précoce se fait RT-PCR temps réel pour la recherche spécifique du virus Maripa (Matheus et al. 2018). Le laboratoire dispose également d'une RT-PCR nichée conventionnelle pour la recherche d'hantavirus du Nouveau Monde (Johnson AM et al. Virology 1997). Pour les deux techniques de PCR, nous disposons d'un témoin positif (plasmide contenant les amorces et sonde de RT-PCR temps réel et les amorces de RT-PCR nichée conventionnelle).

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

Une demande de transfert de technique (sérologie, production de réactifs) a été exprimée auprès du laboratoire coordonnateur par l'unité de Virologie de l'Institut Pasteur du Cambodge. Les techniques ELISA sont effectives actuellement dans cet Institut.

2.4 Matériel biologique transféré vers d'autres laboratoires

Le laboratoire coordonnateur a cédé au Centre de Biologie pour la Gestion des Populations, INRAE Montpellier, des tubes d'antigènes virus Thailand (THAIV) afin d'effectuer des tests sérologiques ELISA pour la recherche d'IgG anti virus Seoul.

Des tubes antigènes THAIV pour la recherche d'IgG et IgM anti-hantavirus par ELISA, des cellules, des ARN transcrits PUUV L, des anticorps anti-hantavirus, la souche THAIV, etc. ont été transmis à l'Institut Pasteur du Cambodge dans le cadre d'un transfert de techniques (cf. 2.3)

2.5 Activités d'expertise proprement dites

2.5.1 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 110 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 notables 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).

Fin 2021, ces laboratoires étaient au nombre de quinze (le laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux a cessé cette activité de diagnostic début 2021). Onze 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). Trois utilisent un test ELISA, deux permettant de détecter les anticorps IgM et IgG dirigés contre les hantavirus zoonotiques de l'Ancien Monde et un autre, les anticorps dirigés contre les hantavirus zoonotiques de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde (le CH de Charleville-Mézières utilise également le test rapide). Enfin un dernier laboratoire utilise un test IF permettant de détecter les anticorps IgM et IgG dirigés contre les hantavirus zoonotiques de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde. Ces laboratoires se trouvent pour la plupart dans la zone d'endémie des cas humains d'infection par le virus Puumala (Tableau 1).

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

Laboratoires	Trousses de diagnostic sérologique Hantavirus
Amiens CHU (80)	Reagentia POC Puumala IgM
Besançon CHRU (25)	Reagentia POC Puumala IgM
Cerba (95)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA IgG et IgM
Charleville-Mézières CH (08)	Reagentia Reascan Puumala IgM et Focus Hantavirus ELISA IgG et IgM
Compiègne-Noyon CH (60)	Reagentia POC Puumala IgM
Dijon CHU (21)	Reagentia POC Puumala et Reascan Dobrava-Hantaan IgM
Dole CH (39)	Reagentia POC Puumala IgM
Eurofins Biomnis (69)	Euroimmun Mosaic 1 IF IgM et IgG
Laon CH (02)	Reagentia POC Puumala IgM
Lille CHRU (59)	Euroimmun Pool 1 Eurasia ELISA 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

Un total de 448 prélèvements a été reçu de ces laboratoires. La répartition par laboratoire est indiquée au § 3.1.

Techniques commerciales ELISA ou IF IgG anti-hantavirus

La concordance de résultats était de 78,4% pour les 227 prélèvements testés par les laboratoires utilisant les trousse commerciales ELISA ou IF et dont les résultats étaient disponibles (1 résultat indisponible, 6 non testés), avec un accord modéré entre les techniques commerciales et celle du CNR (coefficient de Kappa: 0,50 ; IC 95% : [0,37-0,64]). Ce pourcentage est accru de 15% par rapport à l'an dernier tandis que le coefficient est similaire. 17% soit 39 des prélèvements avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (Tableau 2).

L'analyse des 37 cas discordants « NEG CNR-POS LABO » montre un défaut de sensibilité de la technique du CNR pour 10 cas (compensé pour 9 cas par la détection du virus par le CNR) et un défaut de spécificité des techniques commerciales (test IF) pour 12 cas. Il

n'a pas été possible de conclure pour les 15 autres cas, faute de sérum tardif de contrôle. Il s'agit d'un défaut de sensibilité connue de la technique du CNR utilisant des antigènes natifs alors que les kits commerciaux utilisent seulement la protéine N recombinante qui, en excès, permet de détecter plus précocement les IgG qui sont dirigées en début d'infection majoritairement contre cette protéine. Par contre l'emploi des antigènes natifs permet de mieux détecter les IgG sur des sérums prélevés des mois après le début de la maladie. Ce défaut de sensibilité dans le diagnostic sur les sérums précoces est compensé au CNR par l'emploi de la détection moléculaire. L'analyse des 2 cas discordants « NEG CNR-POS LABO » ne permet pas de mettre en défaut une technique par rapport à une autre.

Tableau 2 : Résultats de la détection des IgG anti-hantavirus (technique ELISA et IF).

Autres laboratoires	CNR			Total
	Négatif	Limite	Positif	
Négatif	34 (1)	0 (0,5)	2 (0)	36
Limite	2 (0,5)	0 (1)	1 (0,5)	3
Positif	37 (0)	7 (0,5)	144 (1)	188
Total	73	7	147	227

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

Techniques commerciales ELISA ou IF IgM anti-hantavirus

La concordance de résultats était de 76% pour les 227 prélèvements testés par les laboratoires avec les trousse commerciales ELISA ou IF et dont les résultats étaient disponibles (6 non testés et un résultat indisponible), avec un accord modéré entre les techniques commerciales et celle du CNR (coefficient de Kappa pondéré : 0,44 ; IC 95% : [0,29-0,59]). Ce pourcentage est en amélioration par rapport à celui observé l'an dernier et le coefficient est du même ordre. 14% soit 32 des prélèvements avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (Tableau 3).

L'analyse des 20 cas discordants « POS CNR-NEG LABO » met en évidence pour les techniques commerciales mises en œuvre dans le réseau de laboratoire un défaut de sensibilité pour 16 cas, pour celle du CNR un défaut de spécificité pour 1 cas (impossible de conclure pour les 3 autres cas, faute de sérum de contrôle). Dans ces discordances, la technique IF commerciale est en défaut pour la moitié des cas. L'analyse des 12 cas discordants « NEG CNR-POS LABO » montre un défaut de spécificité des tests commerciaux pour un cas mais il n'a pas été possible de conclure pour les 11 autres cas, faute de sérum tardif de contrôle.

Tableau 3 : Résultats de la détection des IgM anti-hantavirus (technique ELISA et IF).

Autres laboratoires	CNR			Total
	Négatif	Limite	Positif	
Négatif	23 (1)	5 (0,5)	20 (0)	48
Limite	4 (0,5)	0 (1)	5 (0,5)	9
Positif	12 (0)	7 (0,5)	151 (1)	170
Total	39	12	176	227

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

Techniques commerciales tests rapides PUUV IgM

La concordance de résultats était de 93,04% pour les 230 prélèvements testés par les laboratoires avec les trousse commerciales, avec un accord fort entre les techniques commerciales et celle du CNR (coefficient de Kappa pondéré : 0,64 ; IC 95% : [0,43-0,85]). 6

prélèvements avaient une discordance complète de résultat (Positif – Négatif) (Tableau 4). Ce coefficient est légèrement moins bon que ceux observés l'an dernier.

L'analyse des 5 cas discordants « POS CNR-NEG LABO » montre un défaut de sensibilité du test rapide pour 2 cas, un défaut de spécificité du test du CNR pour un cas et ne permet pas de conclure, faute de sérum tardif de contrôle pour les 2 autres cas. L'analyse du cas discordants « NEG CNR-POS LABO » montre un défaut de spécificité du test rapide.

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

Autres laboratoires	CNR			Total
	Négatif	Limite	Positif	
Négatif	8 (1)	0 (0,5)	5 (0)	13
Limite	5 (0,5)	1 (1)	4 (0,5)	10
Positif	1 (0)	1 (0,5)	205 (1)	207
Total	14	2	214	230

(entre parenthèses : coefficient de pondération)

2.6 Activités de séquençage :

En 2021, l'équipe du laboratoire coordinateur a été fortement mobilisés par les activités de diagnostic et de confirmation de diagnostic (621 échantillons reçus au total – cf. 3.-) ce qui nous a forcés à limiter certaines de nos activités. La souche ayant circulé dans le Massif du Jura appartient au génotype habituel dans cette région, sous-lignée portant l'acide aminé Q64 dans le domaine codant du segment S (cf. Reynes JM et al. Emerg Infect Dis 2019 pour la description de la lignée et des sous-lignées circulant en France métropolitaine).

Le laboratoire associé ne disposant pas, à l'heure actuelle, des autorisations de détention et de mise en œuvre du virus Laguna Negra (variant Maripa), il n'est plus en mesure d'effectuer des activités de séquençage ou des tentatives d'isolement. Ces demandes d'autorisation devront être déposées ultérieurement (a minima pour du matériel génétique).

3 Activités de surveillance

- une épidémie sans précédent en France métropolitaine qui a surtout touché le massif du Jura. Trois-cent-vingt cas ont été détectés avec des paramètres d'épidémie classiques (pic épidémique à la fin du printemps, médiane d'âge de 41,5 ans et sexe ratio-de 2,2) ;
- une légère extension de la zone d'endémie du virus Puumala avec la détection de premiers cas dans les départements des Hautes Alpes, du Cher, et de Seine Maritime. Les foyers traditionnels d'endémie du virus Puumala ont été actifs ;
- aucun cas humain d'infection par l'hantavirus Maripa détecté en Guyane.

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. 2.5.1).

- Prélèvements réceptionnés :

Le laboratoire coordonnateur a reçu en 2021, pour un diagnostic de laboratoire d'infection par un hantavirus, 621 échantillons (620 sérums ou plasmas et 1 LCR) provenant de 551 patients. Environ les 3/4 de ces prélèvements (72%) ont été adressés par des laboratoires pour un diagnostic de 2^{ème} intention (Tableau 5).

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

Diagnostic	Origine		Effectif
	Région	Département	
de 2^{ème} intention = confirmation (n = 448)	Auv - Rhône-Alpes	Laboratoire Eurofins Biomnis (69)	124
	Bourgogne – Franche-Comté	CHU Dijon (21)	3
		CHRU de Besançon (25)	32
		CH Dole (39)	2
		CH Saint-Claude (39)	146
	Grand-Est	CH de Charleville-Mézières (08)	20
		CHU de Reims (51)	1
		CHRU Nancy (54)	6
		CHRU Strasbourg (67)	5
	Hauts-de-France	CH de Laon (02)	13
		CH de Saint Quentin (02)	1
		CHRU de Lille (59)	30
		CHIC Compiègne-Noyon (60)	4
		CHU Amiens (80)	1
	Ile-de-France	Laboratoire Cerba (95)	60

Tableau 5 : Origine des prélèvements reçus par le laboratoire coordonnateur (suite)

Diagnostic	Origine		Effectif
	Région	Département	
de 1 ^{ère} intention (n = 173)	Auvergne – Rhône-Alpes	CH Montluçon (03)	1
		CH Montélimar (26)	2
		CH Bourgoin (38)	2
		CH Grenoble (38)	2
		CHU Lyon (69)	41
		CH Chambéry (73)	8
	Bretagne	CHU Rennes (35)	3
	Bourgogne-Franche-Comté	CH Nevers (58)	1
		CH Chalons/Saône (71)	1
		CH Macon (71)	2
	Centre – Val de Loire	CH Bourges (18)	1
		CHR Orléans (45)	4
	Grand-Est	Hôpital de Mercy – Metz (57)	2
		Lab. Privé Strasbourg (67)	1
		CH Colmar (68)	7
		CH Epinal (88)	2
	Ile-de-France	Hôpital Bichat-Claude-Bernard (75)	10
		Hôpital Cochin (75)	1
		Hôpital Necker-Enfants malades (75)	1
		Hôpital Pitié Salpêtrière (75)	1
		Hôpital Saint Antoine (75)	1
		Hôpital Saint-Louis (75)	1
		Hôpital Tenon (75)	15
		Hôpital Trousseau (75)	3
		CH Melun (77)	1
		Hôpital Beaujon-Clichy (92)	2
		Hôpital Ambroise Paré (92)	3
		Hôpital Raymond Poincaré – Garches (92)	3
		Hôpital Bicêtre – Le Kremlin B. (94)	1
		CHU Créteil (94)	22
	Normandie	CH Avranches-Grandville (50)	1
	Nouvelle Aquitaine	CHU Bordeaux (33)	1
		CH Pau (64)	1
		CH Niort (79)	3
	Occitanie	CHRU Montpellier (34)	5
		Labo. privé Juvignac (34)	1
		CH Perpignan (66)	3
	Pays de la Loire	CH Angers (49)	1
	Provence – Alpes – Côte d'Azur	CHIC Toulon (83)	4
	Guadeloupe	CHU Pointe-à-Pitre (971)	2
	Martinique	CHU Fort-de-France (972)	4
Etranger	Luxembourg	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, le CNR Hantavirus-LA a développé des outils sérologiques et moléculaires spécifiques aux hantavirus du Nouveau Monde. Il est le seul

laboratoire dans le département à réaliser ce diagnostic de 1ère intention, les laboratoires privés ou hospitaliers ne disposant pas d'outils d'investigations moléculaires et/ou sérologiques (des trousse de diagnostic sérologique existent mais les différents laboratoires en Guyane ne les ont pas mises en place). 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).

- Prélèvements réceptionnés :

En 2021, le laboratoire associé a reçu 44 échantillons biologiques provenant de 40 patients présentant un tableau évocateur d'infection par un hantavirus du Nouveau Monde (Tableau 6). Le nombre de demandes de diagnostic hantavirus a ainsi augmenté par rapport à l'année 2020 impactée par la crise COVID-19.

La quasi-totalité des demandes de diagnostic provenaient du Centre Hospitalier de Cayenne (CHC), une seule provenant du Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (2,3% de l'ensemble de prélèvements). Les prélèvements du CHC proviennent de différents services : 43,2% (19/44) du service de réanimation, 22,7% (10/44) du service des maladies infectieuses, 20,4% (9/44) du service des urgences et 11,4% (5/44) de l'hôpital de jour.

Tableau 6 : Origine des prélèvements adressés au laboratoire associé en 2021.

Origine	Guyane	Martinique	Guadeloupe	Total
Secteur hospitalier	44	0	0	44
Centre de santé	0	0	0	0
Secteur privé	0	0	0	0
Total	"	0	0	44

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

France Métropolitaine (laboratoire coordonnateur)

Le laboratoire coordonnateur a effectué sur tous ces prélèvements (sauf 2 dont le LCR), dans le cadre du diagnostic, une recherche d'IgM et d'IgG anti-hantavirus [ELISA IgM anti-virus Puumala (PUUV), Thailand (THAIV), et Sin Nombre (SNV) et IgG anti-PUUV, THAIV, et SNV + IF Ig PUUV et anti-THAIV], 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, 4 328 examens ont été effectués sur les 621 prélèvements testés (Tableau 7).

Sur la base des résultats de ces examens, les 551 cas suspects ont été classés dans les catégories suivantes :

- **179 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).**
- **145 cas d'infection récente par un hantavirus, confirmés sérologiquement (présence d'IgM et d'IgG anti-hantavirus).**

- 6 cas probables d'infection récente par un hantavirus (présence d'IgM anti-hantavirus détectées par ELISA seulement et confirmée par IF)
- 11 cas possibles d'infection récente par un hantavirus (présence d'IgM anti-hantavirus détectées par ELISA seulement)
- 4 cas d'infection ancienne par un hantavirus (présence d'IgG anti-hantavirus uniquement, détectés par ELISA et confirmé par IF).
- 5 cas possible d'infection ancienne par un hantavirus (présence d'IgG anti-hantavirus détectées par ELISA seulement)
- 97 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)
- 104 cas avec un statut indéterminé (n'entrant pas dans les catégories précédentes)

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

Examens		Effectifs ¹
Technique	Antigène ou virus ²	
IF Ig	PUUV	619
	THAIV	619
ELISA IgM	PUUV	619
	THAIV	619
	SNV	2
ELISA IgG	PUUV	619
	THAIV	619
	SNV	2
RT-PCR temps réel	PUUV	325
RT-PCR nichée	Hantavirus Arvicolinae	142
	Hantavirus	143
TOTAL		4 328

- ¹ Tous les examens n'ont pas été effectués sur les 621 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).
- ² L'antigène THAIV est utilisé pour détecter les anticorps anti-virus Seoul (SEOV), Dobrava-Belgrade (DOBV) ou Hantaan (HTNV) avec la même efficacité que les antigènes SEOV, DOBV ou HTNV. Il a l'avantage de ne pas être classé dans les « MOT », ce qui allège la mise en œuvre des techniques.

Au final, 324 cas ont été considérés comme des cas confirmés d'infection récente par un hantavirus [CCIRH] (179 virologiquement et 145 sérologiquement). Quatre cas sont des patients résidant à l'étranger et exposés à l'étranger. Ils sont exclus du reste de l'analyse.

La médiane d'âge des 320 autres CCIRH est de 41,5 ans (de 10 à 88 ans) et est conforme à celles observées depuis 2012 (Tableau 8). Le sexe-ratio (M/F) de 2,2 (219 hommes et 101 femmes) est parmi les plus bas sur cette période (Tableau 8).

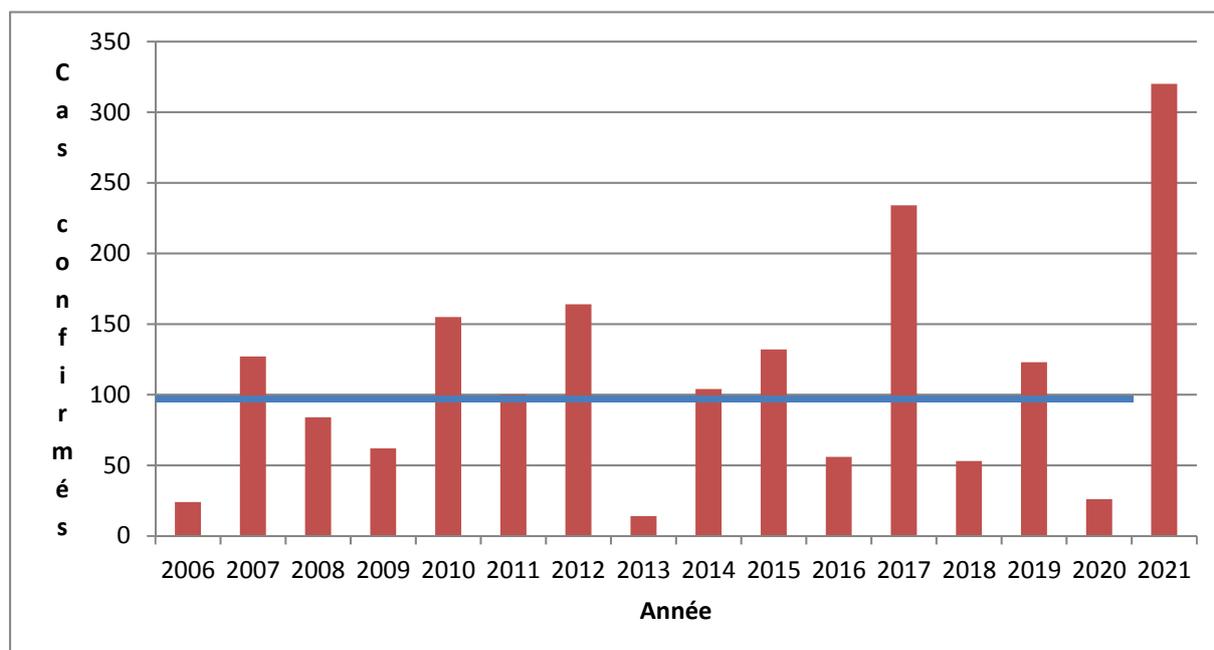
Tableau 8 : Sexe-ratio et âge médian des CCIRH résidant et exposés en France métropolitaine

Année (de prélèvement)	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre de cas	164	14	104	132	56	234	53	122*	27*	320
Age médian	42	48,0	38,5	39,0	39,0	40,0	43,0	40,0	40,0	41,5
Sexe-ratio	3,3	2,5	4,2	2,7	2,3	2,5	2,1	5,1	25,0	2,2

* 4 cas parmi les 126 détectés en 2019 sont prélevés en 2018 et un cas parmi les 27 détectés en 2020 est prélevé en 2019

Le nombre de CCIRH détecté en 2021 se trouve bien au-dessus de la moyenne (trait bleu) de cas détectés (97 cas) sur la période 2012-2020 (Figure 3). Sur cette période, nous observons des années dites « épidémiques » tous les deux à trois ans, séparées par des périodes inter-épidémiques. Ces variations d'incidence sont bien connues et 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. L'année 2021 apparaît donc comme une année épidémique.

Figure 3 : Distribution annuelle des cas confirmés d'infection par un hantavirus en France métropolitaine, 2012-2021 sur la base de la date du prélèvement du patient (le trait bleu représente la moyenne sur la période).



Le pic principal de détection habituellement retrouvé à la fin du printemps est bien observé en 2021 et le pic secondaire à la fin de l'automne n'est observé cette année (Figure 4).

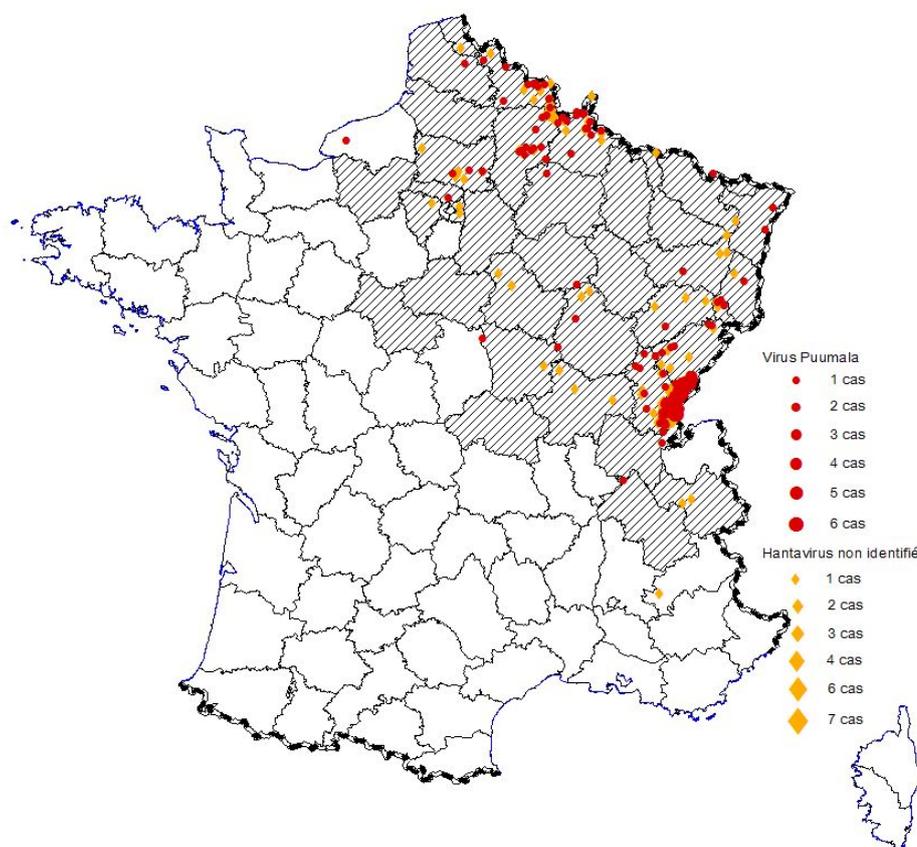
La distribution géographique selon les départements des 320 CCIRH résidant en France métropolitaine est présentée sur la Figure 5. Les données se fondent d'abord 1/ sur la commune de résidence du patient (n=295), ou 2/ sur une commune différente de la commune de résidence, indiquée comme lieu d'exposition (n=25). Le foyer du massif du Jura a été particulièrement actif cette année puisqu'il représente les 2/3 des cas. A noter une extension géographique en bordure de la zone traditionnelle d'endémie avec un premier cas en mai en Seine-Maritime, un autre premier cas en juin dans les Hautes-Alpes, et un autre premier cas en septembre dans le Cher (cas exposé très près du département de la Nièvre en zone d'endémie) (Figure 5, Tableau 9).

Il y a eu dans le massif du Jura des cas géographiquement très groupés et des petites communes de quelques centaines d'habitants avec une forte incidence, comme Bellefontaine (5 cas pour 527 habitants), Chatelblanc (6 cas pour 110 habitants), La Planée (8 cas pour 314 habitants), Foncine-le-Bas (6 cas pour 189 habitants), Vaux-et-Chantegrue (5 cas pour 624 habitants). Une disparité est également constatée au sein du Massif du Jura puisque c'est l'Est du Massif est essentiellement concerné cette année.

Après examen des échantillons des patients, nous n'avons pas d'information sur le devenir clinique des cas confirmés. Néanmoins cette année, nous avons été informés de 2 décès, survenus chez des patients âgés de 77 ans et présentant des co-morbidités (un cas

d'infection par PUUV et un cas d'infection par un hantavirus non identifié mais vraisemblablement PUUV).

Figure 5 : Distribution spatiale des 320 cas confirmés d'infection récente par un hantavirus détectés en France métropolitaine en 2021 (en hachuré, les départements où des cas ont été détectés sur la période 2003-2020).



Région Antilles-Guyane (laboratoire associé)

En 2021, aucun cas d'infection aiguë par le virus Maripa n'a été identifié. La recherche systématique d'anticorps IgG anti-hantavirus n'a mis en évidence aucun cas en lien avec une infection ancienne (Tableau 10).

Le délai moyen de restitution des résultats (sérologie + détection moléculaire) a été de 4,9 jours par rapport à la date de réception au laboratoire.

Tableau 10 : Récapitulatif des résultats de diagnostic d'infection par un hantavirus, 2012 – 2021.

Année	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Echantillons reçus	15	35	14	15	15	19	18	23	16	44
PCR positive	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
IgM anti-SNV positive	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0
IgG anti-SNV positive	NT*	NT	0	2	2	0	2	0	1	0
Cas aigus détectés	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0

* NT = non testé

Figure 4 : Distribution mensuelle des 320 cas confirmés d'infection récente par un hantavirus en France métropolitaine Janvier 2012 – Décembre 2021 (sur la base de la date de prélèvement du patient ; la courbe bleue indique la moyenne mensuelle de cas sur la période 2012-20)

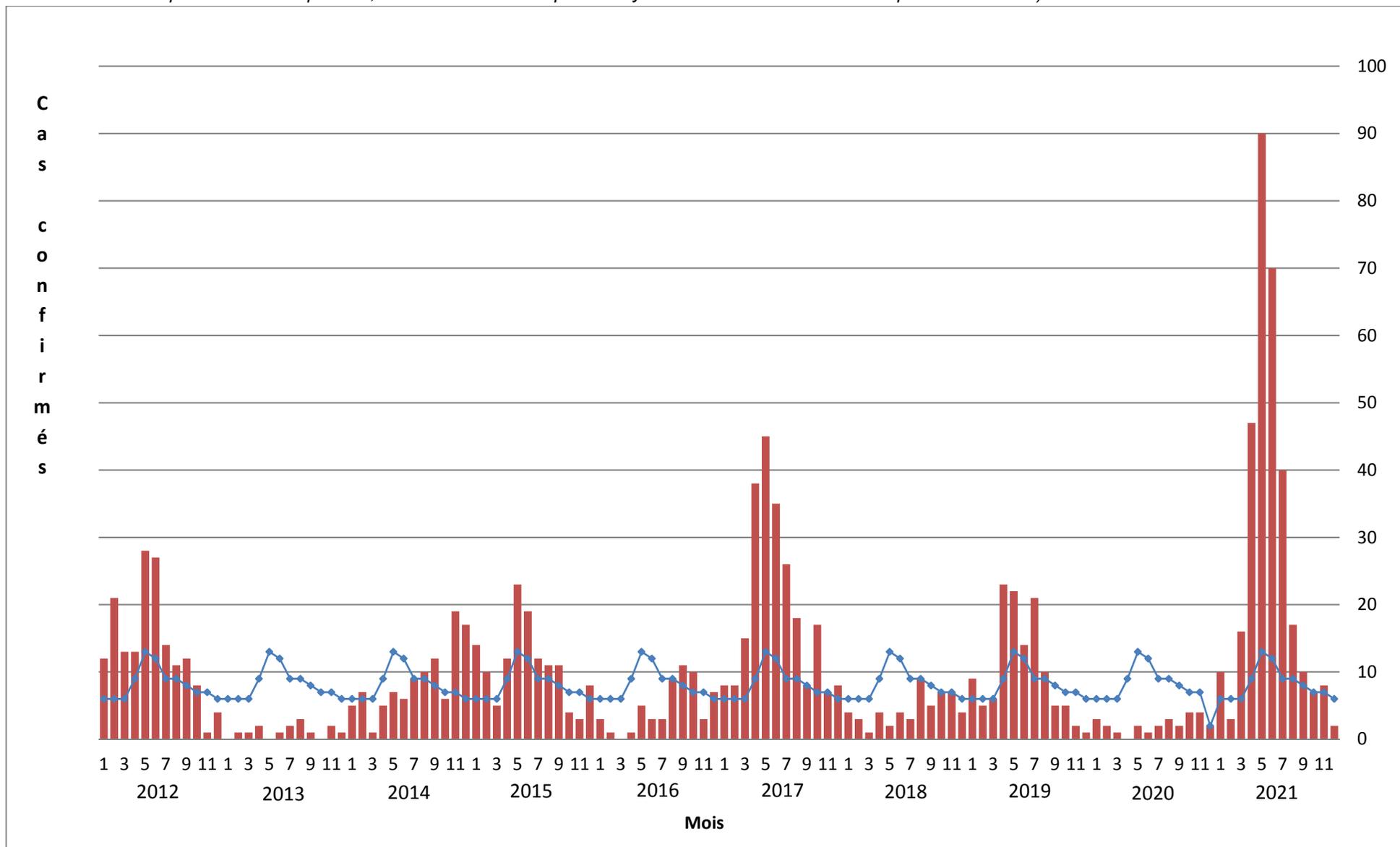


Tableau 9 : Distribution spatio-temporelle de cas confirmés d'infection récente par un hantavirus, 2021, France métropolitaine (départements avec cas détectés sur la période 2003-2021) :

Région	Département	Population Municipale Décret 2019	Année																						
			2016		2017		2018		2019		2020		2021												
			Total	Incid.†	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total								
Hauts-de-France	02	546 527	20	3,70	37	6,87	16	2,97	31	5,67	6	1,10	0	2	2	2	3	2	3	2	1	2	0	1	20
	59	2 604 361	13	0,50	39	1,5	17	0,58	20	0,77	5	0,19	4	0	0	0	3	3	3	1	2	2	3	1	22
	60	824 503	2	0,25	9	1,1	3	0,24	7	0,85	0	0	0	0	0	1	0	2	3	2	1	0	0	0	9
	62	1 468 018	1	0,07	4	0,27	3	0,20	1	0,07	1	0,07	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	80	572 443	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grand-Est	08	273 579	7	2,48	30	10,8	5	1,80	16	5,85	4	1,46	2	0	0	3	0	9	2	2	1	0	1	0	20
	10	310 020	0	0	1	0,32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	51	568 895	1	0,18	5	0,87	2	0,35	3	0,53	1	0,18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	52	175 640	0	0	4	2,23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	54	733 481	0	0	3	0,41	1	0,14	1	0,14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	55	187 187	2	1,04	5	2,62	0	0	3	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	57	1 043 522	0	0	1	0,1	0	0	1	0,1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	67	1 125 559	0	0	4	0,36	0	0	2	0,18	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	68	764 030	1*	0,13	3	0,39	0	0	1	0,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
	88	367 673	0	0	3	0,82	0	0	1	0,27	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	4
Normandie	27	601 843	0	0	0	0	0	0	1	0,17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	76	1 254 378	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Ile-de-France	75	2 187 526	2	0,09	0	0	1*	0,05	0	0	1*	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	77	1 403 997	0	0	0	0	0	0	3	0,21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	78	1 438 266	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	92	1 609 306	0	0	2	0,12	0	0	1	0,06	1	0,06	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	93	1 623 111	2	0,13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	94	1 387 926	0	0	0	0	2	0,15	1	0,07	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Centre V-de-L ;	95	1 228 618	0	0	2	0,16	0	0	2	0,16	1	0,08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	18	304 256	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	41	331 915	0	0	1	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bourgogne-Franche-Comté	45	678 105	0	0	0	0	0	0	4	0,59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	21	533 819	1	0,19	5	0,94	0	0	4	0,75	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4
	25	539 067	1	0,19	25	4,66	1	0,19	8	1,48	0	0	1	0	4	18	26	11	7	2	1	1	0	0	71
	39	260 188	3	1,15	33	12,66	1	0,38	4	1,54	3	1,15	1	0	8	16	48	39	14	4	2	0	2	0	134
	58	207 182	0	0	0	0	0	0	1	0,48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	70	236 659	0	0	10	4,21	0	0	3	1,27	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	4
	71	553 595	0	0	2	0,36	0	0	1	0,18	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
	89	338 291	0	0	0	0	0	0	3	0,89	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Auvergne Rhône-Alpes	90	142 622	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0	5
	01	643 350	0	0	2(1*)	0,32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	03	337 988	0	0	0	0	0	0	1	0,30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	38	1 258 722	0	0	4	0,32	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Provence-A-C A	73	431 174	0	0	0	0	1	0,23	0	0	2	0,46	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	05	141 284	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Total		31 238 626	56	0,18	234	0,75	53	0,17	124	0,40	26	0,08	10	3	16	47	90	70	40	17	10	7	8	2	320

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

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^{er} 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 bureau des risques infectieux émergents et des vigilances de la direction générale de la santé,
- au laboratoire associé (Institut Pasteur de Guyane),
- aux partenaires du réseau de laboratoires métropolitains effectuant un diagnostic de première intention (cf. 2.5.1).

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).

Le laboratoire associé contribue à l'alerte sanitaire en signalant à la cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire de l'ARS concernée, à la Cire concernée, et au laboratoire coordonnateur l'identification de tout nouveau cas humain ou phénomène anormal.

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. Plusieurs autres CNR hébergés par l'Institut Pasteur (CNR FHV, CNR des virus respiratoires, et CNR Rage) ainsi que la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur en sont membres. Christophe Batejat, responsable adjoint de la CIBU et correspondant Qualité du CNR Hantavirus est le point focal de l'Institut Pasteur pour ce réseau. Un contrôle qualité externe diagnostic moléculaire et sérologique des hantavirus a été organisé en décembre 2021 programmé par ce réseau.

Le CNR des Hantavirus transmet annuellement les données de surveillance à de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) à Stockholm en Suède (<http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>) 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).

L'Institut Pasteur à Paris est membre de l'association Pasteur Network et à ce titre, le CNR des Hantavirus collabore avec certains instituts de ce réseau dans le cadre du diagnostic et de l'épidémiologie des infections par hantavirus, en particulier avec l'Institut Pasteur du Cambodge, 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^{ère} 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, sur l'ensemble du territoire métropolitain et dans quelle proportion.

Le nombre de demandes de diagnostic a connu une forte augmentation en 2021, année avec un nombre de cas détectés bien au-delà de la moyenne annuelle de cas détectés (97 cas) sur la période 2012-2020. Le % de cas confirmés est du même ordre que celui observé en 2017 autre année épidémique (Tableau 11).

Les demandes restent les plus abondantes au cours de l'été. Le pic estival du pourcentage de CCIRH parmi les patients prélevés est observé en 2021 comme c'est le cas lors des années épidémiques (Figure 6). Il existe toujours une disparité géographique des demandes. Le pourcentage de patients prélevés en zone d'endémie reste très élevé (Tableau 11 ; Figure 7).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients prélevés en France métropolitaine pour un diagnostic d'hantavirose 2012-2021 (données non disponibles en 2018 et 2019 pour le CHU de Reims et le CH de Saint-Quentin, qui représentent annuellement et actuellement moins de 5% des patients prélevés).

Année	Nombre de patients prélevés	Patients vivant en métropole 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% (1 395 / 1 604)	6,5% (104 / 1 604)
2015	1 734	91% (1 570 / 1 734)	7,7% (132 / 1 734)
2016	1 556	90% (1 377 / 1 531)	3,6% (56 / 1 556)
2017	1 952	89% (1 741 / 1 949)	12,2% (238 / 1 952)
2018	1 529	87% (1 335 / 1 528)	3,5% (54 / 1 529)
2019	1 789	86% (1 538 / 1 782)	7,2% (129 / 1 789)
2020	1 405	87% (1 189 / 1 364)	1,9% (27 / 1 405)
2021	2 557	90% (2 292 / 2 557)	12,5% (320 / 2 557)

* le département d'origine n'est pas connu pour 461 cas en 2012, 25 en 2016, 3 cas en 2017, 1 en 2018 et 7 en 2019

Figure 6 : 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 2012 – 2021.

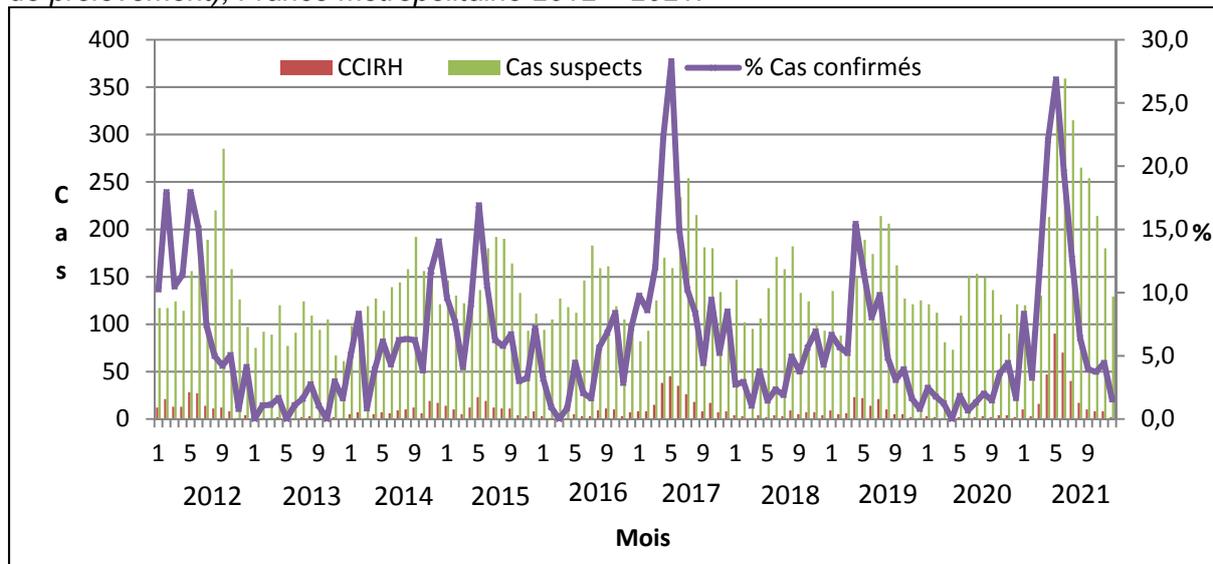
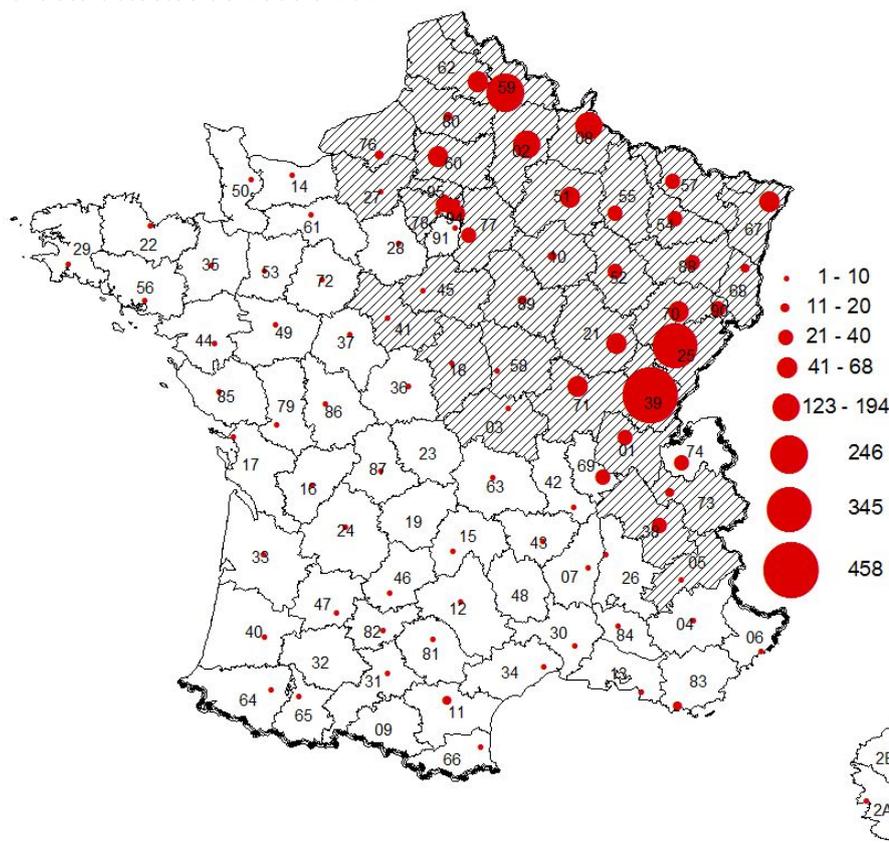


Figure 7 : Distribution spatiale en 2021 des patients prélevés pour un diagnostic d'infection par un hantavirus en France métropolitaine et par département (rond rouge par département). La distribution se fonde sur le département du lieu de prélèvement ou sur celui du laboratoire transmetteur si le premier n'est pas connu ; en hachuré, les départements où des cas confirmés d'infection par un hantavirus ont été détectés de 2003 à 2021.



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 de SpF ont toujours été très rapides et constructives.

4.1 **Forte recrudescence de cas détectés, en particulier dans le massif du Jura**

Dès le mois de mars, le nombre de cas détectés a été anormalement élevé dans le département du Jura et dans les mois qui ont suivi le département du Doubs a été également touché. A la fin du printemps, les autres foyers traditionnels d'endémie (Avesnois, Nord-Ardenne, centre de l'Aisne) ont été concernés. Le nombre de cas détectés en 2021 est de loin le plus élevé depuis que la surveillance existe en France.

4.2 **Extension de la zone traditionnelle d'endémie**

Premier cas d'infection par le virus Puumala prélevé en mai dans le département de la Seine Maritime (76) qui constituait un îlot « indemne » en zone d'endémie.

Premier cas d'infection par un hantavirus (vraisemblablement PUUV) prélevé en juin dans le département des Hautes Alpes (05).

Premier cas d'infection par le virus Puumala dans le département du Cher (18). Il s'agit cependant d'un cas prélevé en septembre dans une commune en bord de Loire, limitrophe de la Nièvre, département de la zone d'endémie.

NB : l'intensité de l'épidémie observée en 2021 n'est peut-être pas étrangère à la détection de cas dans de nouveaux départements.

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 ;

/

Accueil de stagiaires pour le transfert de techniques

/

Liste des guides élaborés (contenu, modes de diffusion)

/

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 2020 y sont actuellement disponibles. En terme de pages consultées, l'année 2020 avait été un excellent millésime. (16 017 consultations). Bien qu'en diminution avec 11 085 pages consultées, l'année 2021 reste un très bon millésime. 82% des consultations en 2021 ont concerné la page « La maladie – Recommandations ».

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 ou de son adjoint. Une adresse email générique cnr-hantavirus@pasteur.fr a été créée et renvoie les messages au personnel du CNR. Seuls le responsable et son adjoint 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.

Le laboratoire associé à l'Institut Pasteur de la Guyane dispose d'un site web faisant l'objet de mises à jour régulières sur lequel sont présentés le laboratoire de virologie et le CNR des hantavirus. Pendant les heures ouvrables, le responsable et le responsable adjoint peuvent être contactés par téléphone, mail ou fax. Une adresse électronique générique cnrhantavirus@pasteur-cayenne.fr (automatiquement redirigée sur les boîtes mail des responsables) est également disponible.

Le laboratoire associé est également amené à effectuer des prestations de conseil auprès des professionnels de santé (cliniciens, biologistes, médecins généralistes ou public) essentiellement par courriel ou par téléphone aux heures ouvrées du laboratoire. Ces prestations sont exclusivement réalisées par le responsable ou le responsable adjoint du CNR. Dans le cadre du renforcement de la démarche qualité, ces prestations sont tracées via l'ouverture de fiches « Prestations de conseil ».

Activités de conseil aux professionnels de santé :

Le laboratoire coordonnateur a enregistré 29 prestations de conseil par téléphone, email ou courrier :

- il a été sollicité en pré-analytique pour savoir si une suspicion d'infection par un hantavirus pour un patient et une demande d'examen étaient justifiées (n=9) (les sollicitations reçues pour préciser les conditions pré-analytiques des demandes d'examens ne sont pas comptabilisées : il est proposé systématiquement de consulter nos recommandations en ligne sur le site Web du CNR).
- il y a eu également 2 sollicitations analytiques (disponibilité de tests rapides et remboursement des frais d'examens sérologiques).
- 3 sollicitations post-analytiques nous ont amenés à commenter des comptes rendus de résultats d'examens (choix des antigènes, cinétique virale et des anticorps, autre étiologie possible) et 4 autres sur les conséquences d'une infection par un hantavirus (séquelles, protection immunitaire).

Concernant des particuliers :

- il y a eu des questions émanant de 7 particuliers portant sur la conduite à tenir en cas d'infestation du logement par des rongeurs et d'exposition à ces rongeurs ou leurs déjections.
- enfin il y a eu des questions de 4 particuliers sur la situation épidémiologique dans le Jura et souvent en lien avec les risques éventuels à se rendre dans cette région ou les

régions voisines.

Le laboratoire associé a enregistré une seule prestation de conseil en lien avec l'expertise hantavirus au cours de l'année 2021. Cette prestation concernait une demande d'information clinique pour le diagnostic hantavirus. Après obtention des renseignements cliniques pouvant être compatible avec une infection par hantavirus, l'analyse a été réalisée avec un résultat négatif.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Participation au Groupe de travail transversal permanent "Sécurité des éléments et produits du corps humain (SECPROCH) : avis relatif aux mesures de prévention des risques liés à l'infection par un hantavirus chez les donneurs de produits issus du corps humain (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1047>).
- Participation au groupe d'échanges entre acteurs nationaux et régionaux sur les hantavirus coordonné par l'ARS Bourgogne Franche Comté (réflexion sur actions de recherche à mener, sur actions de prévention dont révision d'une plaquette informative sur l'hanavirus Puumala et la prévention d'infection).

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

- Entretiens avec la journaliste Sarah George pour le journal régional Le Progrès, concernant la situation épidémique dans le Jura pour des articles parus le 03 mai 2021 (<https://www.leprogres.fr/insolite/2021/05/03/hantavirus-un-foyer-d-infection-sous-surveillance-dans-le-jura>) et 15 juillet 2021 (<https://www.leprogres.fr/sante/2021/07/15/l-hantavirus-gagne-du-terrain-dans-le-departement>).

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

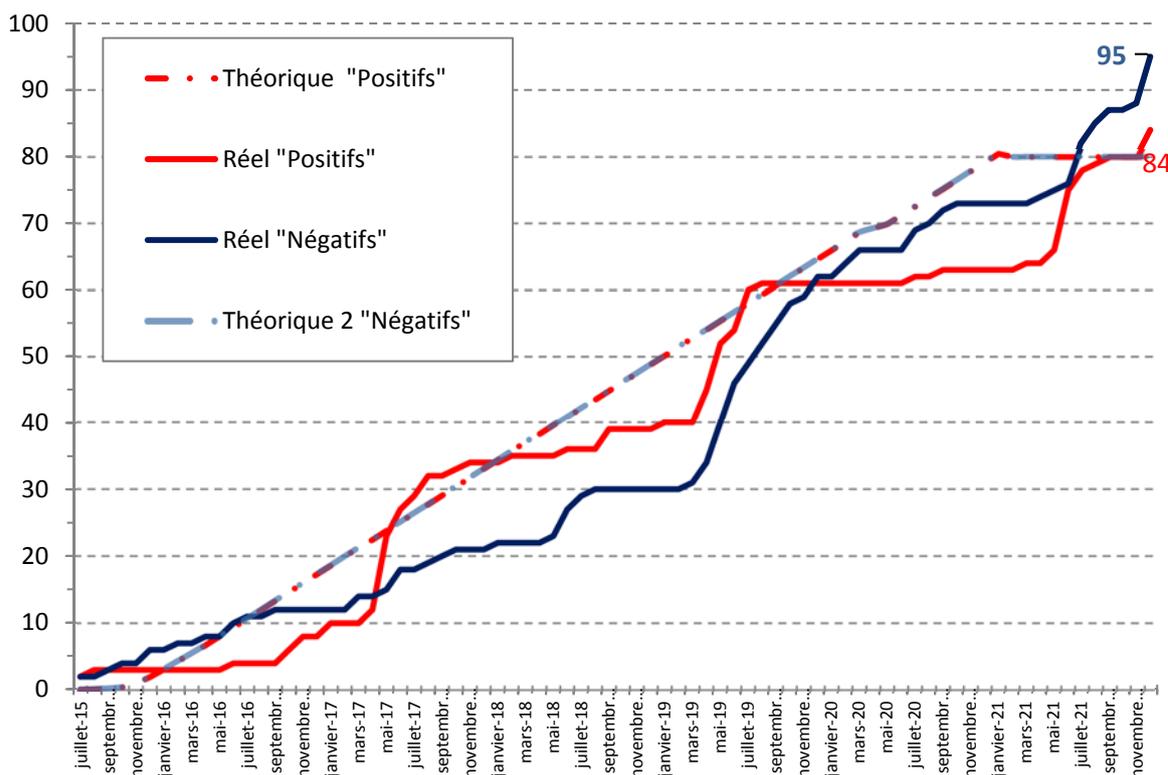
6.1 PHRC-N HANTADIAG (labo. coordonnateur)

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, Dijon, Nancy, et 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 initiale de 42 mois vise d'abord à évaluer les performances de 9 trousse commerciales de diagnostic sérologique des hantaviroses 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 hantavirose (seuls les patients ayant un résultat positif pour le test rapide Reagent Reascan PUUV IgM sont concernés par ce deuxième objectif).

L'année 2021 épidémique a permis de recruter des cas suspects. La période d'inclusion (qui a fait l'objet d'une longue prolongation) a été clôturée le 31 décembre 2021 avec 95 patients avec un test rapide positif (pour 80 attendus) et 84 patients avec un test rapide négatif ou limite pour 80 attendus (Figure 8). Il y a cependant des patients qui vont être sortis de l'étude à cause d'un défaut sur le consentement, de perte d'échantillons, d'absence de visite de fin d'étude (perdu de vue), etc. Le bilan des patients finalement retenus pour examen des échantillons sera effectué courant 2022 ainsi que les examens sérologiques et moléculaires sur les échantillons. Le bilan de l'étude devrait être disponible fin 2022.

Figure 8 : courbes d'inclusions des patients avec résultat du test rapide Reagena POC IgM Puumala positifs et négatifs (ou limite) (PHRC-N HANTADIAG)



6.2 ARMAGUEDON (labo. coordonnateur)

ARMAGUEDON est un projet de recherche conduit par le Muséum National d'Histoire Naturelle, l'Institut Pasteur, VetAgroSup à Lyon et Sorbonne Université, en partenariat avec la ville de Paris. Il s'agit d'une étude intégrative inédite par son approche interdisciplinaire en génomique, écologie urbaine, éco-épidémiologique et sciences humaines. Sa vocation est d'aider à la gestion des rats de Paris et de développer une meilleure connaissance de la biodiversité urbaine. Ce projet d'une durée de 30 mois (1^{er} mars 2021 – 31 août 2023) a été financé par l'ANR dans le cadre de l'appel à projet générique 2020. Les objectifs sont 1/ d'étudier la population parisienne de rats bruns (biologie et génétique des populations), 2/ d'identifier pathogènes et vecteurs dans cette population en lien avec leur fond génétique et leur environnement, et 3/ d'étudier la résistance aux rodenticides de ces rats et la perception des habitants sur la présence des rats dans les espaces urbains.

Plusieurs unités de l'Institut Pasteur sont impliqués dans le 2^{ème} objectif du projet, et en particulier 3 CNR rattachées à ces unités : le CNR de la leptospirose, le CNR de la peste et autres yersinioses, et le CNR des Hantavirus. La coordination est assurée au sein de l'Institut Pasteur par Virginie Sauvage (cf. Figure 1 Organigramme). Nous serons impliqués de notre

côté par la détection de l'hantavirus Seoul dans l'échantillon de rats prélevés et par la caractérisation moléculaire des souches détectées.

La première année du projet (2021) a été consacré l'obtention des autorisations administratives et réglementaires puis à la collecte de prélèvements de rongeurs. Quatre parcs ou jardins ont été sélectionnés (Jardin des plantes, parc des Buttes Chaumont, parc zoologique de Paris, parc Kellermann) et des captures organisées deux fois sur chaque site entre mars et octobre. Des échantillons de sang et d'excrétats ont été prélevés chez 20 rats qui ont été relâchés et les mêmes échantillons et des organes ont été prélevés chez 70 rats sacrifiés.

La collecte d'échantillons sera poursuivie en 2022 et la recherche de pathogène sera initiée.

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

- Publications nationales

/

- Publications internationales

Antoine M, Langlois ME, Bres E, Rabeyrin M, Reynes JM, Deeb A. Imported haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Dobrava-Belgrade hantavirus in France. Clin Kidney J. 2021 March;14(3):1014-1016.

de Thoisy B, Duron O, Epelboin L, Musset L, Quénel P, Roche B, Binetruy F, Briolant S, Carvalho L, Chavy A, Couppié P, Demar M, Douine M, Dusfour I, Epelboin Y, Flamand C, Franc A, Ginouvès M, Gourbière S, Houël E, Kocher A, Lavergne A, Le Turnier P, Mathieu L, Murienne J, Nacher M, Pelleau S, Prévot G, Rousset D, Roux E, Schaub R, Talaga S, Thill P, Tirera S, Guégan JF. Ecology, evolution, and epidemiology of zoonotic and vector-borne infectious diseases in French Guiana: Transdisciplinarity does matter to tackle new emerging threats. Infect Genet Evol. 2021 Sep;93:104916.

- Communications orales nationales

/

- Communications orales internationales

/

- Communications affichées nationales

/

- Communications affichées internationales

/

- Conférence sur invitation:

/

NB : seules sont citées les publications et communications réalisées en 2021 (les prévues, en cours, soumises ou publiées en 2022 ne font pas l'objet de citation).

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux

Il n'existe pas en matière d'hantavirus un laboratoire national de référence pour le volet animal de l'infection. Néanmoins, le laboratoire coordonnateur a établi des relations avec des laboratoires s'intéressant à la faune sauvage, et en particulier aux hôtes naturels des hantavirus (Centre de Biologie pour la Gestion des Populations, INRAE à Montpellier, et en

2020 avec le laboratoire Systématique, Evolution, Biodiversité au Museum National d'Histoire Naturelle à Paris).

Le laboratoire associé travaille en collaboration avec le laboratoire des Interactions Virus-Hôtes de l'IPG qui étudie depuis de nombreuses années la circulation des hantavirus dans les réservoirs rongeurs sauvages en Guyane.

