
AVIS

relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes ayant séjourné en zone à risque de transmission du virus SARS-CoV-2.

7 et 24 février 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) reçu le 25 janvier 2020 une saisine urgente de la Direction générale de la santé (DGS) relative aux mesures de prévention à mettre en œuvre vis-à-vis des donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes ayant séjourné à Wuhan en Chine dans une situation d'apparition d'un nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (ex 2019-nCoV) dans cette ville.

Contexte :

Fin 2019, a été identifié un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) chez des personnes résidant dans la ville de Wuhan en Chine. Les premières personnes identifiées comme infectées ont fréquenté le marché aux fruits de mer de la ville, marché dans lequel étaient également vendus des animaux vivants. Depuis l'apparition des premiers cas à Wuhan, l'épidémie s'est étendue dans toute la province de Hubei mais aussi dans de nombreuses villes et provinces de Chine avec près de 30000 cas confirmés dans ce pays début février.

Hors de Chine, plus de 20 pays rapportent 227 cas confirmés au 06 février 2020 [1] La transmission interhumaine a été démontrée [2-4], **y compris à des sujets n'ayant jamais séjourné en Chine, dont en France et en Allemagne [5].**

Définition de la zone à risque de transmission du virus SARS-CoV-2

L'évaluation des zones ou pays à risque à partir des définitions des cas possibles est difficile car elle est d'une part variable en fonction des pays¹ ou institutions¹ (certains considèrent déjà la

¹ ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-SARS-CoV-2>

OMS : [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(SARS-CoV-2\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(SARS-CoV-2))

UK : <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection#interim-definition-possible-cases>

Australie : <https://www.health.gov.au/resources/publications/novel-coronavirus-SARS-CoV-2-information-sheet-for-emergency-departments>

France : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/cas-de-pneumonies-associees-a-un-nouveau-coronavirus-SARS-CoV-2-a-wuhan-en-chine>

USA : <https://www.cdc.gov/coronavirus/SARS-CoV-2/hcp/preparedness-checklists.html>

Chine dans sa totalité comme zone à risque (OMS, Royaume Uni, Australie, France), alors que d'autres limitent les zones à risque à la province de Hubei (USA). L'ECDC considère comme zones à risque les pays dans lesquels il existe une transmission présumée du virus SARS-CoV-2 élevée dans la communauté. La liste de ces zones à risque est susceptible d'évoluer.

Tenant compte de l'évolution de l'épidémie, il paraît donc plus prudent de parler de zone(s) à risque, plutôt que de citer un pays ou une région en particulier.

1. Données virologiques

1.1 Rappel sur les coronavirus

Les coronavirus (CoV), de la famille des *Coronaviridae*, sont des virus enveloppés à ARN simple brin positif d'une longueur de 26 à 32 kilobases (kb), qui infectent de nombreuses espèces d'oiseaux et de serpents ainsi que différents mammifères incluant notamment les chauves-souris, les souris, les chats, les chiens, les civettes palmées, les porcs, les bovins et les dromadaires.

Les coronavirus pathogènes pour l'espèce humaine appartiennent tous à la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Au nombre de 7, ils se répartissent en deux genres. Le genre *Alphacoronavirus* comporte deux espèces : Human coronavirus NL63 et Human coronavirus 229E ; le genre *Betacoronavirus* comporte quatre espèces : SARS-CoV décrit en 2003, HCoV OC43 décrit en 2004, HCoV HKU1 décrit en 2005 et MERS-CoV décrit en 2012. Le virus qui fait l'objet de l'épidémie actuelle et initialement nommé 2019-nCoV, a un génome qui présente une très forte homologie avec celui de l'espèce SARS-CoV, ce qui lui a valu le nom de SARS-CoV-2. Tandis que les virus NL63, 229E, OC43 et HKU1 sont responsables de pathologies respiratoires habituellement bénignes, le SARS-CoV a été à l'origine d'une épidémie d'infections respiratoires basses qui a émergé en Chine fin 2002, avec quelque 8000 cas avérés dans 37 pays dont 774 morts, et qui s'est interrompue en juillet 2003. Le MERS-CoV a émergé en Arabie Saoudite où il reste le plus prévalent ; à ce jour, il a été à l'origine d'environ 2500 cas avérés dont 860 morts et continue à circuler à bas bruit depuis 2012.

1.2 Nouveau coronavirus SARS-CoV-2

Les données concernant le virus SARS-CoV-2 (pour novel coronavirus) sont encore fragmentaires et émanent notamment de l'article de Lu et al. publié fin janvier 2020 [6] qui rapporte le séquençage complet des premiers isolats cliniques originaires de patients hospitalisés à Wuhan et ayant présenté pour la plupart une pneumonie.

Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV et le MERS-CoV, appartient au genre *Betacoronavirus*. Il s'agit de virus à ARN relativement stables dont l'évolution s'effectue essentiellement par recombinaison.

L'analyse génétique a révélé qu'il présente une forte homologie de séquence avec le SARS-CoV et des virus apparentés mais forme un clade distinct dans le lignage B du sous-genre *Sarbecovirus* avec deux souches isolées chez les chauves-souris [7]. La très forte homologie de séquence (96%) du SARS-CoV-2 avec ces virus de chauves-souris suggère que ces mammifères puissent en être le réservoir. Toutefois, l'implication dans la transmission à l'homme, d'un hôte amplificateur intermédiaire non identifié à ce jour, ne peut être exclue.

Le génome viral, d'une longueur d'environ 30 kb, comprend au moins 12 gènes qui codent les protéines suivantes : une volumineuse protéine non structurale dénommée 1ab de 7096 acides aminés qui renferme l'ARN polymérase, une glycoprotéine de surface dénommée S (pour Spike) de 1273 acides aminés qui permet la fixation au récepteur cellulaire, une glycoprotéine d'enveloppe E, une glycoprotéine de membrane M, une protéine de nucléocapside N et 7 protéines non structurales accessoires (3, 7, 8, 9, 10b, 13 et 14).

Sous l'angle phylogénétique, les analyses préliminaires de ces premiers génomes permettent de faire deux constatations très intéressantes :

- la très grande similarité des séquences des souches analysées (qui diffèrent de seulement quelques nucléotides) permet d'indiquer que le nouveau virus a émergé très récemment et s'est adapté à l'homme au cours des derniers mois de 2019 ;
- un point très informatif, révélé par les premières études rapportant des séquences complètes du SARS-CoV-2, concerne la glycoprotéine S qui permet à la fois la fixation au récepteur cellulaire et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. La séquence en acides aminés de cette protéine est proche de celle du SARS-CoV et des analyses de prédiction montrent que le virus SARS-CoV-2 pourrait utiliser le même récepteur cellulaire pour son entrée dans les cellules, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE en anglais) [8] codé par le gène ACE2. La capacité prédite d'interaction avec l'ACE2 humain pourrait avoir favorisé le franchissement de la barrière d'espèce et la transmission d'homme à homme [8].

Depuis novembre 2019, les séquences disponibles indiquent que les virus SARS-CoV-2 détectés chez l'homme sont génétiquement très proches les uns des autres même si des groupes génétiques commencent à émerger.

2. Données épidémiologiques

Situation épidémiologique au 06 février 2020 :

Au 06 février 2020, 28 060 cas ont été confirmés en Chine dont 3859 cas sévères et 564 décès. (Consulter : WHO. Novel coronavirus SARS-CoV-2. Situation Report, sur le site de l'OMS).

D'autres pays ou territoires sont concernés (sources OMS, ECDC et CNR) : Hongkong, Thaïlande, Macao, Taïwan, Etats-Unis, Australie, Singapour, Corée du Sud, Japon, Malaisie, Emirats Arabes Unis, France, Vietnam, Népal, Inde, Cambodge, Philippines, Canada, Sri Lanka, Allemagne, Espagne, Russie, Finlande, Italie, Royaume-Uni, Belgique, Suède. Différents cas, dont plusieurs en Allemagne [5] et un en France, ont été contaminés in situ à la suite d'un contact avec un sujet en provenance de Chine.

Les estimations de la létalité sont comprises entre 2,3 à 4 % des cas confirmés et ont tendance à baisser du fait de l'augmentation du dénominateur (nombre de cas infectés). Pour les formes sévères, la mortalité serait de l'ordre de 14 %. Les décès s'observent essentiellement chez des personnes présentant des comorbidités cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques.

Une étude a présenté les caractéristiques démographiques, l'exposition, les délais d'apparition de la maladie des 425 premiers cas de pneumonie à SARS-CoV-2 rapportés au 22 janvier 2020 [9]. (cf. Tableau 1 ci-dessous). L'âge médian des patients était de 59 ans dont 56% de sexe masculin ; il n'y avait aucun cas pédiatrique au-dessous de 15 ans. Cette étude estime le R_0^2 de base à 2,2 (IC 95% 1,4 à 3,9), impliquant une transmission équivalente à celle du SRAS en pré-intervention (R_0 de 2 à 3), et évalue la période moyenne d'incubation à 5,2 jours (IC 95% 4,1 à 7,0, 95^{ème} percentile à 12,5 jours) justifiant une période de 14 jours pour le suivi des contacts et la surveillance. Une récente étude évalue le R_0 de 2,24 (IC95%:1,96-2,55) à 2,58 (IC95%: 2,89-4,39), et souligne la variabilité selon le taux de déclaration[10].

² Le R_0 (R zéro = taux de reproduction d'une infection) définit le nombre de personnes non immunes qui peuvent être infectées par une personne contagieuse.

Définitions de cas (cf. annexe 3)

La définition de cas a été mise à jour par Santé publique France (SpF) le 4 février 2020.

Cette définition est évolutive en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et des connaissances.

3. Données cliniques

3.1 Description de la maladie (voir tableau 1)

En décembre 2019, un coronavirus désormais nommé SARS-CoV-2 a été isolé pour la première fois chez trois patients atteints de pneumonie, au sein d'un cluster de maladies respiratoires aiguës graves à Wuhan, en Chine. Les pathologies dont il est la cause, quelles que soient leur gravité, ont été nommées par l'OMS, Covid-19 (**Coronavirus disease-2019**).

Selon le Centre chinois pour le contrôle et la prévention des maladies, la période d'incubation estimée se situe entre trois et sept jours, avec un maximum de 14 jours. Le R_0 estimé se situerait entre 2 et 3 [10, 11]. Le niveau d'excrétion virale et donc la contagiosité sont inconnus pendant la période d'incubation.

Une première étude, publiée le 24 janvier 2020, a porté sur les caractéristiques cliniques de l'infection Covid-19. La plupart des 41 patients hospitalisés présentaient de la fièvre, de la toux et des myalgies ou une asthénie. La diarrhée était rarement rapportée. Plus de la moitié des patients ont présenté une dyspnée après une médiane de huit jours à dater de l'apparition des symptômes et 13 d'entre eux (32%) ont été admis en réanimation avec une ventilation mécanique invasive pour quatre patients (10 %) ainsi qu'une oxygénation extracorporelle de membrane (ECMO) pour deux (5%). Tous les patients avaient une pneumonie. La tomodensitométrie thoracique a identifié dans la quasi-totalité des cas, des images bilatérales en verre dépoli ; de plus, des infiltrats parenchymateux ont été observés dans les formes intermédiaires et des consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes admises en réanimation. Enfin, six patients (15%) avaient une virémie positive (ARN circulant positif pour SARS-CoV-2) et quatre patients (11%) ont présenté une surinfection pulmonaire [12]

Une étude portant sur 99 cas hospitalisés entre le 1^{er} et le 20 janvier 2020 a indiqué qu'au 25 janvier, 31 % d'entre eux avaient quitté l'hôpital, 11 % étaient décédés et 58 % étaient toujours hospitalisés début février (Tableau 1) [13]. Les principaux signes cliniques étaient une fièvre (83%), une toux (82%), une dyspnée (31%), des myalgies (11%). Il existait des comorbidités pour 51% des patients. L'imagerie retrouvait une pneumonie unilatérale (25%), bilatérale (75%) et des opacités multiples en verre dépoli (14%). Une admission en réanimation a été nécessaire pour 13% des patients. L'évolution s'est faite vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (17%), l'insuffisance rénale aiguë (3%), l'insuffisance respiratoire aiguë (8%) le choc septique (4%), la pneumonie sous ventilation assistée (1%). *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus flavus* et *Candida glabrata* ont été isolés chacun chez un patient et *Candida albicans* chez trois patients (infections invasives). Quelques patients se sont rapidement détériorés avec évolution vers le SDRA, le choc septique et la défaillance multiviscérale. Ces infections graves concernaient plus volontiers les patients de sexe masculin, âgés et avec comorbidités [13].

Sur le plan clinique, deux formes principales sont donc décrites :

- une forme simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang (données actuelles) ;
- une forme compliquée avec une aggravation au 7^{ème} jour qui se traduit par une atteinte parenchymateuse, un sepsis, des surinfections bactérienne ou fongique. Dans ces formes sévères, une virémie peut être mise en évidence, et on observe également une thrombopénie et une leucopénie.

Tableau 1 : Infections à virus SARS-CoV-2 confirmées par RT-PCR : données démographiques et cliniques

Référence	Chan J F-W et al. Lancet, 24/01/2020 [2]	Huang C et al. Lancet, 24/01/2020 [3]	Chen N et al. Lancet, 29/01/2020 [13]
Nombre de cas	6	41	99
Type d'étude	Cluster familial	Etude prospective	Etude rétrospective
Age en années	Extrêmes : 33-66	Médiane : 49,0	Médiane : 55,5
Sexe masculin	3/6	30 (73%)	67 (67,7%)
Comorbidités	4/6	13 (32%)	50 (51%)
Fièvre	4/6	40 (98%)	82 (83%)
Intervalle entre symptômes et admission	7 j (médiane)	6,5-8j	-
Toux	4/6	31 (76%)	81 (82%)
Dyspnée	-	22 (55%)	31 (31%)
Myalgies	-	18 (44%)	11 (11%)
Confusion	-	-	9 (9%)
Céphalées	-	3 (8%)	8 (8%)
Mal de gorge	-	-	5 (5%)
Rhinorrhée	-	-	4 (4%)
Douleur thoracique	-	-	2 (2%)
Diarrhée	2/6	1 (3%)	2 (2%)
Nausées vomissements	-	-	1 (1%)
Pneumonie bilatérale	-	41 (100%)	74 (75%)
Opacités verre dépoli	6/6	-	14 (14%)
Pneumothorax	-	-	1 (1%)
SDRA	-	12 (29%)	17 (17%)
Réanimation	-	13 (32%)	-
Décès	-	6 (15%)	11 (11%)
Virémie ou « ARN-émie »	2/6	6 (15%)	-
Surinfections	-	4 (10%)	-

3.2 Diffusion du virus dans les liquides biologiques, les tissus et les organes

Une publication portant sur un cluster familial de six personnes a révélé la positivité de la PCR pour le virus SARS-CoV-2 dans le sérum chez 2 patients, ce qui indiquerait l'existence d'une virémie chez les patients les plus sévèrement atteints au niveau pulmonaire [2], comme cela avait été rapporté avec le SRAS [14], et qui semble confirmé par l'étude des premiers cas français (Communication du CNR³).

Le virus a d'abord été isolé dans des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire [15]. Il a aussi été isolé à partir de prélèvements naso-pharyngés (Communication du CNR Institut Pasteur ; annonces de l'Australie et de l'Italie).

L'ARN du virus a également été détecté dans les échantillons de sang des patients avec une atteinte parenchymateuse et/ou sévère [3].

Dans l'étude rapportant un cluster familial de six cas, la RT-PCR était négative dans des échantillons d'urine et de selles [2]. Il est toutefois possible d'observer une excrétion virale transitoire dans les fèces, non corrélée à gravité de l'infection.

La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Le virus est possiblement présent dans les conjonctives.

3.3 Synthèse clinique

Au total, les données disponibles sont encore parcellaires. La maladie Covid-19 semblerait toucher préférentiellement les patients de sexe masculin (en termes à la fois de fréquence et de gravité), âgés de plus de 50 ans, avec comorbidités, et évoluer selon deux types : favorable, sans symptôme majeur parenchymateux, ou avec atteinte parenchymateuse bilatérale parfois d'évolution défavorable avec risque de SDRA, choc septique et surinfections bactériennes et fongiques. Les enfants semblent épargnés, au moins par les formes symptomatiques bruyantes. Quelques cas de virémie (ARN plasmatique positif pour le virus SARS-CoV-2) ont été rapportés chez les patients les plus sévèrement atteints.

Des interrogations relatives à la fréquence et à la contagiosité des sujets asymptomatiques subsistent.

4. Diagnostic

Le diagnostic est actuellement assuré par RT-PCR sur des prélèvements respiratoires avec une technique « maison ». **Les prélèvements préférentiels sont réalisés par écouvillonnage naso-pharyngé.** Lors des formes sévères avec atteinte parenchymateuse, il est souhaitable de tester également des prélèvements profonds. Il n'existe pas à ce jour de technique marquée CE.

A ce jour, les prélèvements respiratoires demeurent les plus sensibles. L'apport d'autres prélèvements biologiques (sang, selles) pour le diagnostic est en cours d'évaluation.

Le diagnostic peut être assuré par l'institut Pasteur de Paris, le laboratoire de Virologie des Hospices Civils de Lyon ainsi que les établissements de santé de référence (ESR) disposant de la technique. La technique de RT-PCR du CNR est en cours de déploiement au sein des ESR.

³ CNR = Centre national de référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe) ; centre coordonnateur Institut Pasteur de Paris et laboratoires associés : Hospices civils de Lyon, Institut Pasteur de Guyane

Il conviendra de permettre rapidement aux laboratoires réalisant la qualification biologique des dons, d'organes, de tissus et de cellules, de disposer de cette technique car ces laboratoires ne sont pas systématiquement localisés dans les ESR.

5. Revue des recommandations dans d'autres pays

5.1 Mesures de prévention pour les dons de sang

- Recommandations de l'ECDC concernant les dons de sang :

L'ECDC rappelle que le risque potentiel de transmission du virus SARS-CoV-2 par les produits d'origine humaine reste inconnu.

Concernant les dons de sang, l'ECDC préconise en date du 31 janvier 2020, les mesures suivantes [16] :

- 1) un ajournement de 21 jours pour les candidats au don ayant été en contact avec un cas confirmé ou de retour de Chine ;
- 2) un ajournement de 28 jours après la fin des symptômes et la fin du traitement pour les candidats au don ayant été infectés par le virus SARS-CoV-2 pour prendre en compte l'incertitude actuelle concernant une possible persistance virale dans le sang et dans les liquides biologiques.

Ces recommandations ont été mises à jour en date du 14 février 2020, l'ECDC recommande désormais un ajournement de 28 jours pour les candidats au don ayant été en contact avec un cas confirmé ou de retour de Chine ou d'une zone de transmission active du virus.

- Mesures de prévention pour les dons de sang mises en œuvre à l'étranger :

A la date du 27 janvier 2020, la plupart des pays européens avait mis en œuvre des mesures d'éviction temporaire des voyageurs de retour de Chine ou des personnes en contact avec les cas suspects ou confirmés (informations recueillies pour l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique le Danemark, la Finlande, Malte, les Pays-Bas, le Royaume-Uni la Suède, la Suisse, la Slovénie). Pour certains de ces pays, les mesures d'ajournement étaient déjà en place pour prendre en compte les risques infectieux liés au paludisme (exemple : 6 mois au Danemark, 4 mois en France pour la seule province du Yunnan) ou liés à certaines arboviroses (chikungunya, dengue, zika). La durée d'ajournement pour les voyageurs de retour de Chine est donc généralement de 28 jours.

Au Royaume-Uni [17], la mesure d'ajournement est de 28 jours pour les voyageurs de retour de Chine. Cette mesure a été complétée par un ajournement de 21 jours des donneurs de retour d'un pays (ou d'une zone) autre que la Chine affectée par le virus SARS-CoV-2 et par un ajournement de 21 jours pour les candidats au don ayant été en contact avec un cas suspect ou confirmé. De plus, sont ajournés 3 mois après totale guérison, les candidats au don ayant présenté de la fièvre associée ou non à des symptômes respiratoires pendant un voyage ou dans les 21 jours suivant leur retour d'une zone affectée par l'infection virale.

A la date du 27 janvier 2020, l'Australie, le Canada et le Japon ajournent pour une durée de 4 mois les donneurs de sang après leur retour de Chine dans le cadre de la gestion du risque lié au paludisme.

Aux Etats-Unis, en date du 31/01/2020, en absence de données suggérant un risque de transmission du SARS-CoV-2 par transfusion, l'AABB (American Association of Blood Banks), la FDA et les CDC ne recommandent pas d'action à mettre en œuvre par les établissements de transfusion [18]

5.2 Qualification biologique des dons d'organes, de tissus et de cellules

En l'état actuel des connaissances, l'ECDC préconise les mêmes mesures que pour les dons de sang :

1. un ajournement de 28 jours est préconisé pour les candidats au don ayant été en contact avec un cas confirmé ou de retour de Chine.
2. un ajournement de 28 jours après la fin des symptômes et la fin du traitement est préconisé pour les candidats au don ayant été infectés par le virus SARS-CoV-2 pour prendre en compte l'incertitude actuelle concernant une possible persistance virale dans le sang et dans les liquides biologiques.

Pour des dons de cellules souches hématopoïétiques le registre NMDP (National Marrow Donor Program) n'a pas changé le mode de sélection de ses donneurs considérant la suspension des échanges entre la Chine et les autres pays.

Pour le registre allemand, les recommandations suivent celles du sang avec un ajournement des donneurs ayant voyagé en Chine en raison du Chikungunya. De plus, pour une personne qui présenterait un risque pour le virus SARS-CoV-2 le don serait repoussé de 4 semaines.

6. Recommandations du HCSP

Préambule :

- Compte tenu des incertitudes actuelles, ces recommandations sont fortement susceptibles d'évoluer
- Comme l'ECDC le recommande et en accord avec la dernière définition de cas du 4 février 2020 de SpF, il est essentiel, si l'on souhaite cibler le risque maximal, d'étendre les recommandations à la Chine entière puis ultérieurement aux pays* au sein desquels des chaînes de transmission non maîtrisées ont été mises en évidence.
- Les concentrés plaquettaires bénéficient systématiquement d'un traitement d'atténuation des pathogènes (Amotosalen + UVA) dont l'efficacité sur les coronavirus a été décrite dans la littérature [19-21]
- En ce qui concerne les médicaments dérivés du plasma (MDP), ceux-ci comprennent dans leur fabrication des étapes de sécurisation efficaces au regard de l'inactivation et/ou l'élimination des coronavirus [22]

Le HCSP recommande :

- Pour les dons de sang et les produits dérivés du sang
 - **Ajournement de 28 jours** des donneurs
 - de retour d'un pays figurant dans la liste des pays à risque <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>
 - OU
 - après le dernier contact avec un patient infecté par le virus SARS-CoV-2.

- **Ajournement de 28 jours** après la fin des symptômes pour les personnes devant effectuer un don et ayant présenté une infection par le virus SARS-CoV-2.

- Pour les dons de cellules, tissus et organes (mesures pour les donneurs et attitudes envisagées pour les receveurs)
 - Le HCSP insiste sur l'importance pour les laboratoires réalisant la qualification biologique des dons, d'organes, de tissus et de cellules, de disposer de la technique de RT-PCR développée par l'Institut Pasteur de Paris.
 - **Les recommandations figurent dans les tableaux 2a) et 2b) pages suivantes.**

Tableau 2 a) Donneurs vivants : Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection par le virus SARS-CoV-2 pour les donateurs habitant ou ayant séjourné en Chine ainsi que dans les autres pays à risque figurant sur la liste actualisée de l'eCDC*. La liste des pays à risque est consultable sur le site de l'OMS : WHO. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Situation Report,

Donneurs vivants	Mesures et argumentaire
Tous produits	Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).
Organes	<p>Chez le donneur :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou zone à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou zone à risque* - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2. </div> <ul style="list-style-type: none"> ➤ En présence d'au moins un de ces facteurs de risque et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 28 jours en cas d'infection récente à virus SARS-CoV-2, au-delà de 28 jours après la date du retour ou du contact à risque. Pour les donateurs habitant une zone à risque, il sera repoussé après la levée de l'alerte pour la zone concernée. ➤ Dans les situations d'urgence qui ne permettraient pas de repousser le prélèvement, la qualification biologique du donneur est réalisée avant le prélèvement, et idéalement au plus près du jour du don, par la <u>recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (PCR)</u> à partir d'un écouvillonnage naso-pharyngé et d'un échantillon de sérum. Les résultats doivent être communiqués au clinicien avant la réalisation de la greffe. <ul style="list-style-type: none"> [1] Si le résultat est négatif sur les deux échantillons, la procédure de prélèvement et de greffe peut se poursuivre. [2] Si le résultat est positif, sur au moins un des deux prélèvements, les cliniciens en charge du donneur et ceux en charge du receveur devront se rapprocher d'un infectiologue afin de prendre en compte le rapport bénéfice-risque pour le receveur. La greffe peut être maintenue ou repoussée selon les possibilités de l'établissement au regard des mesures à prendre vis-à-vis du risque. Une information et un consentement éclairé du receveur sont un prérequis indispensable qui doit être tracé. ➤ En cas de donneur ayant présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2, le prélèvement est possible 28 jours après résolution des symptômes. Un suivi spécifique du receveur sera mis en place.
Tissus	<p>Chez le donneur :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou zone à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un dans un pays ou zone à risque* - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection à virus SARS-CoV-2. </div> <p>En cas d'identification d'au moins un de ces facteurs de risque, les tissus ne sont pas prélevés sauf si utilisation d'une procédure d'inactivation virale validée et autorisée par l'ANSM.</p> <p>Pour les donateurs qui auraient présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2, le prélèvement est possible 28 jours après résolution des symptômes.</p>

Cellules	<p>Chez le donneur :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou territoire à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou territoire à risque* - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée à SARS-CoV-2. </div> <p>➤ En présence d'au moins un de ces facteurs de risque et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 28 jours après le retour de la zone à risque, pour les donneurs ayant séjourné dans une zone à risque ou pour les donneurs ayant été en contact avec un patient présentant une infection à SARS-CoV-2. Pour les donneurs habitant une zone à risque, il sera repoussé après la levée de l'alerte pour la zone concernée.</p> <p>➤ Dans les situations d'urgence qui ne permettraient pas de repousser le prélèvement, la qualification biologique du donneur est réalisée, par la <u>recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique</u> (PCR), sur un prélèvement naso-pharyngé et sur un échantillon de sérum prélevés</p> <ul style="list-style-type: none"> • idéalement au moment de la qualification du donneur avant le début du conditionnement, • au plus près du jour du don. <p>Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.</p> <p>(a) Pour les analyses pratiquées <u>avant le conditionnement</u> :</p> <p>[1] Si le résultat est négatif sur les deux échantillons, la procédure de prélèvement et de greffe peut se poursuivre.</p> <p>[2] Si résultat est positif sur au moins un des prélèvements, les cliniciens en charge du donneur et ceux en charge du receveur devront se rapprocher d'un infectiologue. En tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, la greffe peut être repoussée ou maintenue selon les possibilités de l'établissement au regard des mesures à prendre vis-à-vis du risque. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.</p> <p>(b) Pour les analyses pratiquées <u>le jour du don</u> :</p> <p>[1] En cas de résultat positif, les équipes sont informées de l'éventualité du risque lié à la présence du virus SARS-CoV-2 et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. La recherche d'un donneur alternatif sera envisagée en urgence si possible. Si la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires.</p> <p>[2] Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont également nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.</p> <p>Pour les donneurs qui auraient présenté une infection confirmée, le prélèvement sera possible 28 jours après résolution des symptômes. Un suivi spécifique du receveur pourra être mis en place.</p>
	Autres produits

Tableau 2 b) Donneurs décédés : Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection par le virus SARS-CoV-2 pour les donneurs habitant ou ayant séjourné en Chine ainsi que dans les autres pays à risque figurant sur la liste actualisée de l'eCDC*.

Donneurs décédés	Mesures et argumentaire
Tous produits	<p>Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).</p>
Organes et Tissus	<p>Chez le donneur :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou territoire à risque* ; - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou territoire à risque* ; - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection à SARS-CoV-2 . </div> <ul style="list-style-type: none"> ➤ En présence d'au moins un de ces facteurs de risque, la qualification biologique du donneur est réalisée, par la recherche du génome du SARS-CoV-2 par amplification génique (PCR), sur un prélèvement naso-pharyngé ainsi que sur un échantillon de sérum au moment du prélèvement. Ne seront envisagés que les prélèvements d'organes vitaux (foie et cœur). ➤ Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, les équipes de greffe sont informées de l'éventualité du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, un suivi spécifique du receveur est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats. La faisabilité d'un tel prélèvement au sein du site de prélèvement devra également être évaluée. <p>[1] Si les résultats sont négatifs sur chacun des deux échantillons, la procédure de greffe peut être poursuivie.</p> <p>[2] Si au moins l'un des résultats est positif, les équipes de greffe sont informées du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur sont nécessaires. Une information et un consentement éclairé du receveur sont un prérequis indispensable qui doit être tracé.</p> <p>Cas des tissus : Si le résultat est positif, les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus.</p>

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par le groupe de travail permanent Secproch, composé d'experts membres ou non du HCSP. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du HCSP le 07 février 2020, modifié le 14 février 2020 à la suite des nouvelles recommandations de l'eCDC

REFERENCES

1. WHO. *Novel coronavirus (SARS-CoV-2. Situation Report – 14.* https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200206-sitrep-17-ncov.pdf?sfvrsn=17f0dca_4
2. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.* Lancet 2020; S0140-6736(20)30154-9.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet 2020 ; 2020; S0140-6736(20)30183-5.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *2019 Novel coronavirus, Wuhan, China: SARS-CoV-2 situation summary.* January 28, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/SARS-CoV-2/summary.html>
5. Rothe C. *Transmission of SARS-CoV-2 infection from an asymptomatic contact in Germany.* NEJM 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-SARS-CoV-2-eueee>
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.* Lancet 2020; S0140-6736(20)30251-8.
7. World Health Organization. *WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China Geneva 2020* [updated 9 January 2020 and 14 January 2020]. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
8. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. *Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin.* Nature 2020; 10.1038/s41586-020-2012. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v1>
9. Li Q, Guan X, Wu P, et al. *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia.* New Eng J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2001316.
10. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. *Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (SARS-CoV-2) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak.* Int J Infect Dis 2020; S1201-9712(20)30053-9.
11. Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Epidemic update and risk assessment of 2019 Novel Coronavirus 28 January 2020.* http://www.chinacdc.cn/yrdgz/202001/P020200128523354919292.pdf_1.
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet 2020; S0140-6736(20)30183-5.
13. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* Lancet 2020 ; S0140-6736(20)30211-7.
14. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al. *Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations.* Emerg Infect Dis 2004; 10: 1550–57.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.* N Engl J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2001017.
16. *Risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; third update.*

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>

17. <https://www.transfusionguidelines.org/document-library/documents/jpac-position-statement-novel-coronavirus-SARS-CoV-2-january-2020-pdf/download-file/JPAC%20Position%20Statement%20novel%20coronavirus%20%28SARS-CoV-2%29%20-%20January%202020.pdf>
18. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.
19. Hashem AM, Hassan AM, Tolah AM, et al. *Amotosalen and ultraviolet A light efficiently inactivate MERS-coronavirus in human platelet concentrates*. *Transfus Med* 2019; 29:434-41
20. Pinna D, Sampson-Johannes A, Clementi M, et al. *Amotosalen photochemical inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human platelet concentrates*. *Transfus Med* 2005; 15:269-76.
21. Lin L, Hanson CV, Alter HJ et al. *Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light*. *Transfusion* 2005; 45:580-90.
22. Hindawi SI, Hashem AM, Damanhoury GA et al. *Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light*. *Transfusion* 2018; 58:52-9.

Annexe

Composition du groupe de travail

Liste des membres du groupe de travail réuni les 28 janvier et 7 février 2020 pour répondre à la saisine

Personnalités qualifiées

- Dominique Challine
- Christian Chidiac
- Syria Laperche
- Elisabeth Nicand
- Bruno Pozzetto
- Michel Setbon

Membres de droit

- Benoit Clavier, Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)
- Muriel Fromage, ANSM
- Pierre Gallian, EFS
- Eliane Garrabé, CTSA
- Sophie Lucas-Samuel, Agence de la Biomédecine (ABM)
- Pascal Morel, EFS
- Marie-Claire Paty (SpF)
- Josiane Pillonel (SpF)

Invités

- Bruno Lina (CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe, Lyon)
- Sylvie Van der Werf (CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe, Institut Pasteur Paris)

Secrétariat général du HCSP

- Annette Colonnier
- Sylvie Floreani

Annexe 2 : Saisine de la Direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Directeur général de la santé

Paris, le 25/01/20

Nos réf : D-20-002157

Monsieur le Président, Cher Franck

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dans la ville de Wuhan, en Chine. Le 09 janvier 2020, un nouveau coronavirus (2019-nCoV) a été identifié comme étant la cause de cet épisode. Les premiers cas détectés à Wuhan ont concerné des personnes travaillant dans un marché d'animaux vivants, ou l'ont, fréquemment visité, suggérant une probable contamination d'origine animale, sans que la source d'infection n'ait été identifiée à ce jour.

Une transmission interhumaine, par voie respiratoire, est avérée et des soignants figurent parmi les cas secondaires. La Chine est maintenant en situation d'épidémie et plusieurs autres pays ont déclaré des cas importés.

L'ECDC dans un « rapid risk assessment » du 22 janvier 2020, considère à ce stade que la survenue de cas importés en Europe est probable et préconise en l'absence de données disponibles sur une virémie potentielle et sur le tropisme viral de mettre en place des mesures de prévention :

- CI de 21 jours pour les donneurs de sang, tissus, cellules de retour d'une zone de circulation virale et les personnes ayant été possiblement en contact avec un cas confirmé
- CI de 28 jours après la résolution des symptômes pour les cas confirmés
- Qualification biologique des donneurs d'organes

Considérant ces éléments, j'envisage de relayer ces préconisations de l'ECDC auprès de l'EFS du CTSA et de l'ABM, en l'attente de disposer de vos préconisations plus détaillées concernant :

- Les mesures à mettre en œuvre vis-à-vis des donneurs de sang et des produits sanguins labiles collectés chez des donneurs ayant séjourné récemment à Wuhan, en Chine ;
- Les mesures à mettre en œuvre vis-à-vis des donneurs d'organes, tissus, cellules et des greffons prélevés chez des donneurs ayant séjourné récemment à Wuhan, en Chine et en particulier sur la qualification biologique à envisager pour les organes et les CSH.

Je souhaite pouvoir disposer au plus tard de votre avis pour le 7 février 2020. Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Jérôme SALOMON

Monsieur Franck CHAUVIN
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

Annexe 3 : Définitions de cas (SPF) mise à jour le 22 février 2020

Cette définition étant fortement susceptible d'évoluer, pour obtenir la dernière définition de cas :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>



Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)

Mise à jour le 21/02/2020

Les modifications suivantes ont été apportées par rapport à la version du 04/02/2020 :

- La restriction aux infections respiratoires basses pour les personnes ayant voyagé ou séjourné dans une zone d'exposition à risque a été retirée ;
- La mention d'une zone d'exposition à risque renvoie désormais vers une liste qui sera régulièrement mise à jour ; en dehors de ces zones, une mention a été ajoutée concernant la possible prise en compte d'une exposition dans certaines situations particulières ;
- La mention d'avoir travaillé ou séjourné dans un hôpital en Chine a été retirée de la liste des expositions à prendre en compte ;
- La définition d'un contact étroit a été complétée ;
- La définition d'un cas confirmé inclut dorénavant les personnes asymptomatiques.

Cas possible

- a) Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre,

ET

Ayant voyagé ou séjourné dans une zone d'exposition à risque dans les 14 jours précédant la date de début des signes cliniques :

- La [liste des zones d'exposition à risque](#), définies comme les pays pour lesquels une transmission communautaire diffuse du SARS-CoV-2 est décrite, est disponible sur le site internet de Santé publique France ;
- Au cas par cas et après consultation de Santé publique France, une exposition avérée ou potentielle à un événement de type cluster (chaîne de transmission de taille importante), documenté hors de ces zones d'exposition à risque, pourra aussi être considérée.

- b) Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant l'une des expositions suivantes :

- Contact étroit¹ d'un cas confirmé de COVID-19, pendant que ce dernier était symptomatique ;
- Personne co-exposée, définie comme ayant été soumise aux mêmes risques d'exposition (c'est-à-dire un voyage ou séjour dans une [zone d'exposition à risque](#)) qu'un cas confirmé.

¹ Un contact étroit est une personne qui a partagé le même lieu de vie (par exemple : famille, même chambre) que le cas confirmé ou a eu un contact direct avec lui, en face à face, à moins d'1 mètre du cas et/ou pendant plus de 15 minutes, au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas dans un moyen de transport de manière prolongée ; personne prodiguant des soins à un cas confirmé ou personnel de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques d'un cas confirmé, en l'absence de moyens de protection adéquats.

Cas confirmé

Toute personne, symptomatique ou non, avec un prélèvement confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

Ces définitions sont susceptibles d'évoluer à tout moment en fonction des informations disponibles.

Annexe 4 :

Relations phylogéniques entre les gènes codant le site de liaison au récepteur (situé sur la glycoprotéine S) des coronavirus du genre Betacoronavirus. Le virus SARS-CoV-2 appartient au lignage B et partagerait le même récepteur que le SARS-CoV (d'après Lu et al. 2020).

