

AVIS

relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19 (actualisation de l'avis du 14 mars 2020)

20 mai 2020

Par courrier électronique daté du 7 mai 2020, la Direction générale de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) afin d'actualiser les recommandations relatives à la sécurisation des dons de sang, cellules, tissus et organes dans un contexte de pandémie de Covid-19, figurant dans l'avis du 14 mars 2020 (lui-même actualisant les avis des 7 et 27 février 2020). Cette saisine a été complétée par le commanditaire lors de la première réunion du groupe de travail

La demande d'actualisation concerne :

- Le délai d'ajournement des donneurs convalescents de plasma traité par amotosalen (plasma IA) à visée thérapeutique pour les essais cliniques en cours ou hors essai, lorsque ce plasma est utilisé dans une autre indication que celles figurant dans les recommandations de la Haute autorité de santé.
- Les conditions de reprise de la campagne de typage HLA nécessaire à la sélection des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) suspendue pendant l'épidémie et des inscriptions en ligne des donneurs de CSH.
- Le délai d'ajournement des donneurs de CSH ayant été en contact avec un cas de Covid-19 confirmé.

Afin de répondre à cette demande, les membres du groupe de travail du HCSP « sécurité des produits du corps humain (SECPROCH) » ayant déjà travaillé sur les avis antérieurs se sont réunis le 7 mai 2020.

Le HCSP a pris en compte chacun des trois points de la saisine :

- 1. Le délai d'ajournement des donneurs convalescents de plasma traité par amotosalen (plasma IA) à visée thérapeutique pour les essais cliniques en cours ou hors essai, lorsque ce plasma est utilisé dans une indication autre que celles figurant dans les recommandations de la Haute autorité de santé.**

1.1 Contexte

Dans un avis du 14 mars 2020, le groupe SECPROCH a établi qu'un délai de 28 jours devait être respecté entre la fin des symptômes et le don de sang ou de plasma pour un sujet ayant présenté une forme symptomatique de Covid-19 [1].

Cependant, le plasma thérapeutique issu de sujets convalescents prélevés au minimum 14 jours après la fin des symptômes est actuellement en cours d'évaluation en France chez des patients atteints de formes graves de Covid-19 dans le cadre d'essais cliniques. Dans un avis rendu le 27 avril 2020 [2], le HCSP a également autorisé l'utilisation du plasma thérapeutique de sujets convalescents à titre compassionnel dans des conditions bien définies. Ce plasma respecte toutes les règles du prélèvement du plasma thérapeutique (à l'exception du délai d'éviction ramené à 14 jours), il bénéficie en complément de deux mesures systématiques en terme de sécurité sanitaire et une transitoire pour l'essai clinique :

- traitement de viro-atténuation par le système Intercept (amotosalen + UVA) ;
- dépistage de l'ARN du SARS-CoV-2 pour les plasmas proposés dans l'essai CORIPLAM (le dépistage de l'ARN SARS-CoV-2 est arrêté pour l'usage hors de l'essai) ;
- le génome du virus de l'hépatite E est également recherché.

Pour satisfaire aux futurs besoins potentiels des patients COVID-19 hospitalisés, l'établissement français du sang (EFS) a préparé de grandes quantités de plasma convalescent viro-inactivé. Il existe néanmoins une incertitude sur l'utilisation de ces produits dans le cadre rappelé ci-dessus pour différentes raisons :

- Les essais en cours peuvent montrer une relative inefficacité clinique des plasmas de convalescents, ce qui ruinerait leurs indications dans le cadre du traitement du Covid-19 grave.
- De plus, même en cas de succès, le nombre de patients infectés par le SARS-CoV-2 étant en forte baisse, il n'est pas certain que tous les plasmas de convalescents en stock trouvent une indication à titre thérapeutique dans cette infection.
- Enfin, le plasma prélevé peut ne pas pouvoir être utilisé à titre thérapeutique dans le Covid-19 du fait d'un taux d'anticorps neutralisants trop faible.

Dans ces éventualités, la question se pose de la possibilité d'utiliser ces plasmas chez des patients autres que ceux atteints du Covid-19

1.2 Argumentaire

L'argument visant à ne pas perdre des produits sanguins précieux est justifié pour les raisons suivantes :

- Les donneurs de plasma thérapeutique sont des sujets convalescents, donc guéris de l'infection Covid-19. Ils sont aptes au don de plasma thérapeutique.
- L'efficacité de la technique d'inactivation des virus enveloppés par le procédé associant l'amotosalen et les rayons ultra-violet A est parfaitement établie, y compris sur les coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV) [3-6].

En définitive, les donneurs de plasma convalescents se retrouvent dans la même situation que n'importe quel sujet guéris du Covid-19, à la différence qu'il est exigé une abstention de don pendant 28 jours après la fin de la maladie chez ces derniers alors que les donneurs de plasma convalescents sont prélevés à partir du 14^{ème} jour.

On rappelle ici que l'ECDC dans sa dernière mise-à-jour recommande pour les donneurs guéris un ajournement de 28 jours après la fin des symptômes ou un ajournement de 14 jours après la négatation du test RT-PCR sur un prélèvement des voies respiratoires supérieures [7] ; on reviendra sur ce point à propos du point 3 de la saisine.

2. Les conditions de reprise de la campagne de typage HLA nécessaire à la sélection des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) suspendue pendant l'épidémie et des inscriptions en ligne des donneurs de CSH.

2.1 Contexte

Cette question sous-tend en fait deux problématiques assez différentes :

- Une campagne devait être organisée par l'Agence de la Biomédecine (ABM) en mars dernier afin de sensibiliser le grand public au don de CSH. A cette occasion un dépistage salivaire destiné à effectuer un typage HLA non invasif est proposé aux futurs donneurs, étape préalable indispensable à la réalisation de ce prélèvement. Cette campagne prévoyait, notamment, de rencontrer des étudiants sur les campus universitaires pour les sensibiliser au don de CSH.
- Un des modes de recrutement des donneurs potentiels se fait en ligne via une application informatique. Les donneurs potentiels complètent un questionnaire médical puis transmettent un échantillon de salive à un laboratoire où sera réalisé ce typage par biologie moléculaire.

Dans le contexte de l'épidémie actuelle de Covid-19, ces deux actions ont été interrompues sur les conseils du SECPROCH (avis du 14 mars 2020 [1]) et la tutelle s'interroge sur l'opportunité de les reprendre.

2.2 Argumentaire

Il est suggéré de séparer les deux situations :

- La campagne de sensibilisation au don de CSH nécessitant le recours à un prélèvement de salive en ambulatoire ne paraît pas appropriée dans le contexte actuel de déconfinement progressif ; il semble paradoxal de recommander des mesures barrières, une distanciation physique, la protection vis-à-vis des sécrétions respiratoires par le port de masques, et, en même temps, une campagne ambulatoire nécessitant de se rapprocher du public et de l'inciter à faire un don de salive. La reprise de cette campagne devra être rediscutée en fonction de l'évolution de la pandémie de Covid-19.

- Pour les recrutements à distance, la sécurisation et l'expédition du prélèvement de salive ne posent pas de difficultés majeures sous réserve que des dispositifs adaptés soient fournis et que les conditions d'acheminement soient sécurisées. La principale interrogation concerne la sécurité des personnels qui seront amenés à manipuler ces prélèvements salivaires en période post-épidémique de Covid-19. Après discussion au sein du groupe et avis des représentants de l'ABM, plusieurs pistes de sécurisation se dégagent :
 - Le fournisseur laisse entendre que la solution qui sert de milieu de transport au prélèvement de salive est virucide pour le SARS-CoV-2. A défaut, les tubes peuvent être traités thermiquement. Ce point devra être évalué par l'ANSM.
 - De plus, il est proposé de désinfecter le tube avec une lingette hydro-alcoolique avant mise du tube dans la boîte d'envoi et, à son arrivée au laboratoire, de mettre celui-ci en « quatorzaine » avant toute manipulation de l'échantillon par le personnel.
 - Si les informations et les suggestions d'emploi transmises par le fournisseur du dispositif semblent insuffisantes pour garantir la sécurité des personnels amenés à manipuler ces échantillons, l'inactivation du virus telle que décrite par le fournisseur pourra être confirmée par des tests en laboratoire de niveau de confinement L3 avec du virus infectieux.
 - Un poste de sécurité microbiologique doit être mis à la disposition des personnels des laboratoires afin de leur permettre de manipuler les échantillons de salive en niveau de confinement L2 en toute sécurité. Il est rappelé qu'une fois l'échantillon en solution dite de lyse, étape pré-analytique souvent effectuée en biologie moléculaire, le virus est complètement inactivé et le prélèvement peut rejoindre les voies habituelles de prise en charge au sein du laboratoire.
 - Une fois ces différents points vérifiés/validés et en l'absence de risque, ce mode de recrutement pourrait reprendre.

3. Le délai d'ajournement des donneurs de CSH ayant été en contact avec un cas de Covid-19 confirmé.

3.1 Contexte

Actuellement l'ECDC recommande un délai de 14 jours après négativation du test RT-PCR dans les voies respiratoires supérieures ou de 28 jours après la date de fin des symptômes [7] pour autoriser les dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules chez les sujets convalescents de Covid-19. Ce même organisme autorise les dons de sang, d'organes, de tissus ou de cellules 14 jours après un contact avec un sujet atteint de Covid-19. L'ABM a noté un certain nombre de perte de chances pour des demandeurs de CSH car des dons provenant de l'étranger ont été refusés sur l'argument que les donneurs avaient été en contact depuis moins de 28 jours avec un cas de Covid-19, conformément à l'avis rendu par le SECPROCH le 14 mars 2020 [1].

3.2 Argumentaire

Le groupe SECPROCH fait valoir qu'il s'agit interprétation trop restrictive de l'avis du 14 mars. En effet, si ce dernier recommande de reporter les dons au-delà de 28 jours après un contact avec un cas de Covid-19 quand cela est possible, il précise que c'est le bénéfice clinique du receveur qui prime et que, en cas de nécessité (urgence clinique, groupe tissulaire rare, ...), l'indication prime sur la contre-indication à condition que les greffeurs et le patient soient avertis. Cette attitude est par ailleurs sécurisée par la nécessité de réaliser un test de RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé et/ou le sang.

La question subsidiaire de la DGS est la remise en cause du délai de 28 jours pour tous les dons de sang, d'organes et de cellules, alors que l'ECDC préconise désormais 14 jours en cas de test RT-PCR négatif au niveau des voies respiratoires supérieures (mais 28 jours en l'absence de test). Après discussion, les membres du SECPROCH ne sont pas favorables à cet alignement car ils considèrent que, quand ce délai peut être respecté, il s'agit d'une précaution supplémentaire pour le receveur. Diverses publications ont fait état d'excrétions prolongées, voire de reprise d'excrétion virale, tant dans les sécrétions respiratoires que dans le sang. Même si le caractère infectieux de cet ARN viral n'a pas été démontré, il paraît prudent de repousser les dons chaque fois que cela est possible. Cette attitude est renforcée par de nouvelles investigations de l'EFS qui confirment la découverte de traces de génome viral dans deux échantillons recueillis lors d'un don de sang. Ces cas sont en cours d'expertise dans le laboratoire du Centre de référence des agents transmis par transfusion. De même, une étude sur environ 27000 dons consistant au dépistage du génome de SARS-CoV-2 par DGV chez les donneurs de sang va débuter le 18 mai prochain à l'EFS. Ces points seront rediscutés lors d'une prochaine réunion plénière du SECPROCH.

En conséquence le HCSP recommande :

- **La possibilité d'utiliser le plasma viro-inactivé par le système Intercept (amotosalen + UV-A) provenant de donneurs convalescents de Covid-19 dans d'autres indications que le traitement du Covid-19 après un délai d'ajournement de 14 jours, sachant qu'un pourcentage non négligeable de ces plasmas de donneurs convalescents ne contient pas un taux suffisant d'anticorps neutralisants pour pouvoir être utilisé dans le cadre du traitement du Covid-19 et que par ailleurs, il est possible que le stock de plasmas convalescents constitué par l'EFS et le CTSA excède les futurs besoins.**
- **La reprise de la campagne par internet de sélection des donneurs de CSH à partir de trousse de prélèvement salivaire dès-lors que les garanties de sécurité virologique pour les techniciens des laboratoires HLA manipulant les prélèvements seront apportées** (voir la liste des mesures à sécuriser ci-dessus) ; en revanche la campagne ambulatoire de sensibilisation des donneurs de CSH reste suspendue et ne pourra être reprise que si les données épidémiologiques nationales confirment de façon durable une baisse notable de la circulation virale.
- **Le maintien des recommandations de l'avis du 14 mars 2020 relatives aux greffes de cellules qui prévoient des dispositions particulières en situation d'urgence.**
- **Le maintien de l'éviction pendant 28 jours des donneurs de sang, d'organes ou de cellules suite à une infection par le SARS-CoV-2, de même qu'après un contact avec un patient COVID-19, hormis le plasma thérapeutique viro-inactivé (voir point 1 de cet avis) et les indications urgentes de greffes (voir avis du 14 mars 2020 et point 3 de cet avis).**

Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions, notamment dans les circonstances suivantes :

- **accessibilité plus grande aux tests diagnostiques ;**
- **accessibilité aux équipements de protection individuels ;**
- **disponibilité de moyens de traitement et de prévention efficaces.**

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 20 mai 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Avis du 14 mars 2020 relatif à l'actualisation de l'avis du 14 mars 2020 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 : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=778>
2. Avis du 27 avril relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19 : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815>
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease - 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in EU/EEA - first update. April 29 2020: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>

Annexe 1 : saisine de la direction générale de la santé.

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : mardi 5 mai 2020 12:18

À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Saisine du SECPROCH - actualisation des recommandations pour les éléments et produits du corps humain

Monsieur le Président, cher Franck

Depuis votre dernier avis en date du 13 mars 2020 sur les mesures de prévention à mettre en œuvre pour les éléments et produits du corps humain dans le contexte de l'épidémie actuelle de COVID-19, des recommandations actualisées ont été publiées par l'ECDC dont la plus récente, mise en ligne le 29 avril, vous est adressée en pièce jointe. Par ailleurs, une question précise se pose pour les conditions de reprise du recrutement des donneurs de CSH dans le contexte où le recours d'un dépistage salivaire pour le typage HLA des donneurs a été suspendu.

Dans ce contexte, il me paraît opportun de disposer d'un avis actualisé sur :

- Les critères de sélection à mettre en œuvre et notamment sur les durées d'ajournement des donneurs de sang et de report de prélèvement pour les donneurs de greffon en tenant compte des dernières recommandations européennes sur le sujet et des publications qui auraient pu intervenir depuis votre dernier avis ;
- La conduite à tenir pour pouvoir envisager la reprise du typage HLA nécessaire au recrutement des donneurs de CSH ;
- Le cas échéant, les autres mesures qu'il serait pertinent de réviser.

Je souhaiterais pouvoir disposer de votre avis si possible pour le 13 mai prochain. Nous sommes pleinement conscients que cette saisine en urgence vous mobilise fortement, c'est pourquoi cette actualisation pourrait d'abord être remise sous une forme provisoire.

Bien amicalement.

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD MPH PhD

Directeur général de la Santé / **Directeur de crise**

jerome.salomon@sante.gouv.fr

Direction Générale de la Santé, DGS, FRANCE



Annexe 2 : composition du groupe de travail.

Personnalités qualifiées

Christian Chidiac, HCSP, CsMIME

Lina Euler-Ziegler, HCSP, CsMC

Muriel Fromage, ANSM

Edmond-Luc Henry, AFH

Syria Laperche, CNR-risques infectieux transfusionnels

Bruno Pozzetto, HCSP, CsMIME, pilote du groupe de travail

Claire Rieux, hématologie, hôpital Henri Mondor

Anne-Marie Roque-Afonso, centre national de référence (CNR) des hépatites A et E

Michel Setbon, HCSP, CSRE

Aliénor Xhaard, hématologie greffe, Hôpital Saint Louis.

Membres de droit

Cathy Bliem, EFS

Stéphanie Dieterlé, ABM

Sixtine Drougard, ANSM

Pierre Gallian, EFS

Eliane Garrabé, Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)

Anne Legendre, EFS

Pascal Morel, EFS

Sophie Lucas-Samuel, ABM

Marie-Claire Paty, SPF

Secrétariat général du HCSP

Sylvie FLOREANI

Le 20 mai 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr