

AVIS

complémentaire à l'avis du 9 mars 2021 sur les critères de sélection des donneurs de cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19, suite à l'apparition de nouveaux variants du SARS-CoV-2

15 avril 2021

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 25 mars 2021 par la Direction générale de la santé (DGS), dans les suites de son avis du 9 mars 2021 actualisant les critères de sélection à mettre en œuvre pour les donneurs de cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19, mis en ligne le 22 mars 2021.

Dans l'avis du 9 mars, le HCSP recommandait la possibilité de ramener de 28 à 14 jours le délai de report des prélèvements issus de donneurs ayant présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2 après résolution des symptômes ou ayant été en contact avec un sujet infecté par cet agent, sous réserve qu'ils soient testés négatifs pour l'ARN du SARS-CoV-2 par un test sensible de biologie moléculaire (RT-PCR ou TMA), à partir d'un prélèvement rhino- ou oropharyngé en amont du don. En cas d'urgence vitale, ce délai peut être raccourci après une analyse bénéfice-risque prenant en compte l'état de santé du donneur et le résultat négatif d'un test moléculaire effectué en amont du don [1].

À la date de publication de cet avis, trois variants dits préoccupants (VOC pour « variants of concern ») du SARS-CoV-2 étaient en circulation en France. Depuis lors, deux nouveaux variants classés « variants à suivre » (VOI pour « variants of interest ») par le Centre National de Référence (CNR) des virus respiratoires (dont la grippe) sont apparus sur le territoire métropolitain : le variant 20C/H655Y dit « breton » qui semble difficile à détecter dans les prélèvements des voies aériennes supérieures par RT-PCR et le variant 19B/501Y dit « Henri Mondor ».

La DGS souhaite que le HCSP définisse des modalités complémentaires de sécurisation des prélèvements d'organes, de tissus et de cellules, concernant le variant 20C/H655Y et évalue les mesures de précaution mises en œuvre par l'Agence de la biomédecine (ABM) face à ce variant. L'ABM a en effet diffusé des recommandations provisoires de précaution pour que les donneurs asymptomatiques résidant ou ayant séjourné dans la zone à risque pour le variant 20C/H655Y soient testés par RT-PCR sur deux prélèvements différents dont un prélèvement profond (prélèvement trachéo-bronchique ou lavage broncho-alvéolaire pour les donneurs décédés ; crachat profond ou salive sublinguale pour les donneurs vivants).

Contexte

En France, au cours de la semaine 11 (S11) de 2021, l'ensemble des indicateurs, déjà à des niveaux élevés depuis le début de l'année, étaient à la hausse avec notamment une augmentation depuis deux semaines du nombre de nouvelles infections sur la majeure partie du territoire métropolitain. Les résultats des tests de criblage des variants préoccupants (VOC) du SARS-CoV-2, collectés via l'outil SI-DEP, montrent une augmentation de la proportion du variant 20I/501Y.V1 (UK) qui représente 76,3% des tests criblés. La proportion de suspicions de variants 20H/501Y.V2 (ZA) ou 20J/501Y.V3 (BR) est stable autour de 5% depuis plusieurs semaines (4,7% en S11). Ces variants sont détectés dans toutes les régions métropolitaines. Les données de séquençage confirment que le variant 20I/501Y.V1 (UK) est prépondérant parmi les variants préoccupants identifiés [2].

Les deux variants classés « variants à suivre » (VOI), le variant 20C/H655Y dit « breton » et le variant 19B/501Y dit aussi « Henri Mondor », dont la diffusion et les propriétés virologiques sont encore en cours d'évaluation, sont aussi en circulation sur une partie du territoire métropolitain.

Rappels concernant la classification des variants du SARS-CoV-2

Comme l'ensemble des virus à ARN, les coronavirus sont l'objet de diverses variations génétiques à l'origine de souches variantes. A côté de très nombreux variants mineurs sans impact virologique ni épidémiologique, on distingue pour le SARS-CoV-2 des variants majeurs en raison de leur capacité à supplanter d'autres souches et/ou à présenter des caractères virologiques particuliers en termes d'infectiosité (notamment suite à des mutations au niveau de la protéine S modifiant les interactions avec le récepteur cellulaire), de virulence (formes cliniques plus sévères) ou de modifications des propriétés de reconnaissance des anticorps neutralisants polyclonaux ou monoclonaux (avec des impacts potentiels sur les ré-infections et l'efficacité des vaccins ou des anticorps thérapeutiques) [3].

Le tableau de l'annexe 3 établi conjointement par Santé publique France (SpF) et le CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe) [4], montre que les variants du SARS-CoV-2 sont divisés en deux groupes en fonction de leur diffusion géographique :

- Les variants préoccupants ou VOC (pour « variants of concern ») dont la diffusion est mondiale (avec des différences majeures de répartition géographique selon les variants), sont au nombre de 4 :
 - le variant 20I/501Y.V1 identifié au Royaume-Uni (d'où le sigle UK) qui a émergé en 2020 et constitue à ce jour la souche de SARS-CoV-2 la plus prévalente en Europe et notamment en France métropolitaine ; il est désigné B.1.1.7 dans la nomenclature PANGO ;
 - le variant 20H/501Y.V2 identifié en Afrique du sud (d'où le sigle ZA qui est le code de ce pays pour les adresses courriel) qui a émergé en 2020 ; il est désigné B.1.351 dans la nomenclature PANGO ;
 - le variant 20J/501Y.V3 identifié au Brésil (d'où le sigle BR) qui a émergé en 2020 ; il est désigné P.1 dans la nomenclature PANGO ;
 - le variant 202102/02 qui est dérivé du variant 20I/501Y.V1, identifié en 2021 au Royaume-Uni, très proche du variant « UK » (même lignage dans la nomenclature PANGO).
- Les variants à suivre ou VOI (pour « variants of interest ») dont l'émergence reste, pour le moment, limitée à un territoire géographique encore restreint mais qui possèdent un potentiel de diffusion justifiant que l'on trace leur présence sous l'angle épidémiologique.

Les deux variants qui font l'objet de cette saisine et ont été identifiés récemment en France rentrent dans cette seconde catégorie. Leur impact épidémiologique est en cours d'évaluation.

La reconnaissance des variants est rendu possible par la recherche de mutations spécifiques pour les variants bien établis (voir annexe 3 pour les principales mutations) et par le séquençage du génome entier pour l'identification de nouveaux variants.

Le variant 20C/H655Y dit « breton »

Le variant 20C/H655Y (dérivé du clade 20C), a été identifié entre les mois de janvier et mars 2021 dans le cadre d'un cluster au centre hospitalier de Lannion dans les Côtes d'Armor en Bretagne.

Il a été observé que des cas d'infection par ce variant peuvent présenter un signal faiblement positif, voire négatif, en RT-PCR sur les prélèvements naso-pharyngés habituels alors qu'il semble détecté de manière préférentielle dans les voies aériennes inférieures.

A l'heure actuelle, les connaissances sur le variant 20C/H655Y sont à un stade très préliminaire et il n'est pas démontré que ce variant soit plus transmissible ou responsable de formes plus sévères de COVID-19. Un système de détection et de surveillance des cas possibles d'infection ou de portage de ce nouveau variant 20C/H655Y a été mis en place par SpF et le CNR, en lien avec les laboratoires de biologie médicale.

SpF définit les cas évocateurs d'infection par le variant 20C/H655Y à partir de la conjonction de trois critères :

- Critère clinique : toute personne présentant des symptômes d'infection respiratoire aiguë avec des signes visibles en tomo-densitométrie thoracique évocateurs de Covid-19 ou toute personne présentant une anosmie et/ou une agueusie d'apparition brutale, sans rhinite associée ;
- **ET** critère biologique : sujet présentant un test RT-PCR négatif sur des prélèvements naso-pharyngés (quels que soient les résultats d'une RT-PCR sur prélèvements profonds), en l'absence de diagnostic alternatif plus probable ;
- **ET** critère épidémiologique : sujet ayant dans les 14 jours précédant le début des signes cliniques un lien épidémiologique avec la zone géographique concernée par l'émergence du variant 20C/H655Y qui inclut une partie des départements de Côtes d'Armor et du Finistère (Communautés d'agglomération de Lannion, Morlaix, Guingamp, Saint Briec) ou un contact à risque avec un cas probable ou confirmé d'infection par le variant 20C/H655Y [5,6].

Le variant 19B/501Y dit « Henri-Mondor »

Le variant 19B/501Y a été découvert début février 2021 dans un prélèvement du 21 janvier 2021 réalisé chez une assistante administrative de cet hôpital francilien. Sa prévalence nationale est estimée à 1,6% au 2 mars 2021 (données issues de l'Enquête Flash #4). Ce variant a été découvert pour la première fois au Danemark sur un prélèvement de mi-décembre ainsi qu'à Mayotte.

Le variant 19B/501Y.V1 est dérivé d'une souche virale apparue dès le début de la pandémie (clade 19B), qui avait été remplacée par des souches plus récentes au cours de l'année 2020. Il est caractérisé par la présence de 2 délétions et 18 mutations d'acides aminés, dont 7 à 8 sont localisées à des positions clés de la protéine « Spike », impliquée dans l'entrée du virus dans les cellules et cible des anticorps neutralisants induits par l'infection naturelle ou la vaccination [7]

Les mutations N501Y et L452R, déjà observées dans le génome d'autres variants du SARS-CoV-2, semblent améliorer l'interaction de la protéine Spike avec son récepteur et diminuer l'action des anticorps neutralisants. Toutefois, une baisse de sensibilité de ce variant à des réponses immunitaires naturelles, thérapeutiques ou induites par un vaccin reste possible [7].

Le HCSP souligne les points suivants :

- Le variant 19B/501Y ne pose pas de problème pratique de reconnaissance par les tests habituels. Il ne risque donc pas d'être mal détecté chez les donneurs d'organes, de tissus ou de cellules.
- En revanche, le variant 20C/H655Y risque de ne pas être détecté dans les prélèvements des voies aériennes supérieures, ce qui pourrait conduire à un risque de contamination accidentelle du receveur.
- Les donneurs concernés sont ceux répondant aux critères définis par SpF :
 - **Séjour dans la zone géographique concernée par l'émergence du variant 20C/H655Y** qui inclut une partie des départements des Côtes d'Armor et du Finistère (communautés d'agglomération de Lannion, Morlaix, Guingamp, Saint Brieuc)
 - **OU** contact à risque avec un cas probable ou confirmé d'infection par le variant 20C/H655Y.
- Concernant les prélèvements proposés par l'ABM, le HCSP valide les prélèvements profonds de type lavage broncho-alvéolaire, aspiration trachéo-bronchique ou expectoration spontanée ou induite. En revanche, la salive sublinguale ne semble pas suffisamment évaluée pour être recommandée. L'expectoration spontanée après un effort marqué de toux peut être satisfaisante si l'origine est suffisamment profonde et le volume d'au moins 3 ml avec une consistance muqueuse. L'expectoration induite est une manœuvre bien connue des phthisiologues pour le diagnostic de la tuberculose et des kinésithérapeutes respiratoires. Chez le sujet immunocompétent en bonne santé, la manœuvre est relativement simple à réaliser. Elle se pratique chez un individu à jeun depuis au moins deux heures à partir d'un nébuliseur à ultrasons permettant au sujet d'inhaler 50 ml de solution salée hypertonique à 5% jusqu'à production d'expectorations. Les modalités techniques détaillées de l'expectoration induite sont disponibles avec une vidéo sur le site <https://www.jove.com/t/56612?language=French> [8]. En cas de risque de bronchospasme (terrain asthmatique notamment), il est recommandé de faire la manœuvre en présence d'un professionnel.

Le HCSP recommande, en complément de son avis du 9 mars 2021, une conduite à tenir particulière en cas de suspicion d'exposition des donneurs d'OCT au variant 20C/H655Y dit « breton » :

- Circonstances d'application de ces recommandations particulières :
 - Donneur potentiel d'organes, de tissus ou de cellules, vivant ou décédé, résidant ou ayant séjourné récemment dans la zone géographique concernée par l'émergence du variant 20C/H655Y qui inclut une partie des départements des Côtes d'Armor et du Finistère (communautés d'agglomération de Lannion, Morlaix, Guingamp, Saint Brieuc). Cette définition, actualisée au 2 avril 2021 par Santé publique France, est soumise à évolution en fonction de la diffusion géographique de ce nouveau variant.
 - Donneur potentiel d'organes, de tissus ou de cellules, vivant ou décédé ayant eu un contact à risque avec un cas probable ou confirmé d'infection par le variant 20C/H655Y.

- **Pour les donneurs vivants :**
 - Dans tous les cas, proposer un ajournement du don de 14 jours.
 - En cas de don urgent, notamment pour les dons de cellules souches hématopoïétiques (CSH), réaliser pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 un prélèvement profond (expectoration spontanée de bonne qualité ou induite), en plus du prélèvement naso-pharyngé habituel.

- **Pour les donneurs décédés :**
 - Concernant les sujets à cœur battant susceptibles d'être donneurs d'organes et éventuellement de tissus, réaliser pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 un prélèvement profond (lavage broncho-alvéolaire ou aspiration trachéo-bronchique) en plus du prélèvement naso-pharyngé et selon le même timing ; ce qui ne pose pas de difficulté technique compte tenu du fait que ces patients sont intubés-ventilés.
 - Concernant les donneurs de tissus prélevés en morgue, surseoir à ces prélèvements dans la mesure où il n'est pas possible d'effectuer un prélèvement respiratoire profond de bonne qualité.

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 un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 15 avril 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

1. HCSP. Sélection des donneurs de cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 mars Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=995>
2. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur: /dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde
3. Plante JA, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. The variant gambit: COVID-19's next move. Cell Host Microbe. 1 mars 2021;
4. Santé publique France. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/analyse-de-risque-des-variants-emergents-de-sars-cov-2-08-04-21>
5. Santé publique France. Nouveau variant détecté et sous surveillance en Bretagne [Internet]. 2021. Disponible sur: /https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/327752/2957164
6. Santé publique France. COVID-19 - Outils pour les professionnels de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/covid-19-outils-pour-les-professionnels-de-sante>
7. Fourati S, Decousser J-W, Khouider S, N'Debi M, Demontant V, Trawinski E, et al. Early Release - Novel SARS-CoV-2 Variant Derived from Clade 19B, France - Volume 27, Number 5—May 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/5/21-0324_article
8. Methodology for Sputum Induction and Laboratory Processing | Protocol (Translated to French) [Internet]. Disponible sur: <https://www.jove.com/v/56612/mthodologie-pour-linduction-de-lexpectoration-et-traitement-en?language=French>

Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)
Envoyé : jeudi 25 mars 2021 14:32
À : CHAUVIN, Franck ; HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Saisine du Secproch relative à la réactualisation des mesures de prévention-donneurs d'organes , de tissus et de cellules - Variant breton du virus Sars-CoV-2

Importance : Haute

Monsieur le Président, Cher Franck,

La récente identification d'un nouveau variant dérivé du CLADE 20C en Bretagne, dans la région de Lannion conduit à réinterroger les mesures de prévention mises en œuvre pour les éléments et produits du corps humain et notamment pour ce qui concerne les dons d'organes, de tissus et de cellules.

Bien que les connaissances sur ce variant soient à un stade très précoce, il a été observé que des cas d'infection par ce variant peuvent initialement se présenter avec une RT-PCR faiblement positive voire négative sur les prélèvements naso-pharyngés. Si les donneurs symptomatiques ne sont pas retenus comme donneurs d'organes, tissus ou cellules, les donneurs asymptomatiques sont systématiquement testés par RT-PCR. L'ABM s'interroge sur les risques de sélectionner des donneurs qui pourraient être asymptomatiques avec une RT-PCR négative, alors qu'ils seraient porteurs de ce nouveau variant. Par mesure de précaution, elle a diffusé les recommandations visant à ce que les donneurs asymptomatiques résidant ou ayant séjourné dans la zone à risque soient testés par RT-PCR sur deux prélèvements différents dont un prélèvement profond (prélèvement trachéo-bronchique ou lavage broncho-alvéolaire pour les donneurs décédés ; crachat profond ou salive sub-linguale pour les donneurs vivants).

Dans ce contexte, il me paraît opportun de disposer rapidement sous 10 jours de votre avis sur les mesures de précaution mises en œuvre par l'ABM et de disposer d'un avis actualisé pour le 19 prochain sur les mesures de prévention pour les donneurs d'organes, de tissus et de cellules et notamment la qualification de ces donneurs afin que les modalités de sécurisation de ces prélèvements soient adaptées à ce nouveau variant.

En te remerciant,

Bien amicalement.

Professeur Jérôme SALOMON
Directeur général de la Santé
PARIS 07 SP, FRANCE
www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2. Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, virologue, hôpital Henri Mondor

Bruno LINA, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs-MIME, pilote

Claire RIEUX, responsable hémovigilance et biovigilance, hôpital Henri Mondor

Michel SETBON, HCSP, Cs-RE

Sylvie VAN DER WERF, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe

Aliénor XHAARD, hématologie, hôpital Saint-Louis

Membres de droit

Benoit AVERLAND, ABM

Didier CHE, SpF

Stéphanie DIETERLE, ABM

Sixtine DROUGARD, ANSM

Catherine FAUCHER, ABM

Anne FIALAIRE-LEGENDRE, EFS

Muriel FROMAGE, ANSM

Pierre GALLIAN, EFS

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Christophe MARTINAUD, CTSA

Wahiba OUALIKENE-GONIN, ANSM

Pascale RICHARD, EFS

Représentants d'associations de patients

Marion BRAKS, Renaloo

Bernard CLERO, Renaloo

Edmond-Luc HENRY, AFH

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Aminata SARR

Annexe 3- Tableau des variants

Description des caractéristiques principales des VOC et VOI, sur la base des connaissances disponibles au 8/04/2021 (Source SpF- Sources principales d'information: OMS, Weekly epidemiological update 30/03/2021; US CDC, Variants of Concern)

Nom (nomenclature Nextstrain)	Lignage PANGO	Mutations clés	Première détection	Impact en santé publique
VOC = variants préoccupants				
20I/501Y.V1	B.1.1.7	Δ69-70 Δ144/145Y N501Y A570D P681H	Royaume-Uni Septembre 2020	Augmentation de la transmissibilité : 36-75% Augmentation du taux d'attaque secondaire : 10-13% Augmentation probable du risque d'hospitalisation (40-64%) et de décès (30-70%) Pas d'impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection ou post-vaccinal Discordance cible S avec le kit RT-PCR ThermoFisher Éléments préliminaires en faveur d'une charge virale plus élevée et d'une détection prolongée dans les voies respiratoires supérieures Impact potentiel sur la durée de contagiosité inconnu à ce jour
20H/501.V2	B.1.351	L18F K417N E484K N501Y	Afrique du Sud Août 2020	Augmentation de la transmissibilité : environ 50% Augmentation probable du risque de la mortalité hospitalière : 20% Impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Possible augmentation de la charge virale
20J/501Y.V3	P.1	L18F K417N E484K N501Y H655Y	Brésil Décembre 2020	Éléments préliminaires en faveur d'une augmentation de la transmissibilité : 40-120% Pas d'impact décrit sur la sévérité de l'infection Impact sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal
VOC 202102.02	B.1.1.7	Δ69-70 Δ144/145Y E484K N501Y A570D P681H H655Y	Royaume-Uni Janvier 2021	Aucune donnée épidémiologique, virologique ou clinique spécifique à ce variant Caractéristiques probablement proches de celles du variant 20I/501Y.V1, dont il est issu Discordance cible S avec le kit RT-PCR ThermoFisher
VOI = variants à suivre				
19B/501Y	A.27	L18F L452R N501Y H655Y	Danemark, Mayotte Décembre 2020	Impact en santé publique en cours d'évaluation Détections dans le cadre de clusters et cas sporadiques en France ; probable diffusion communautaire en Dordogne et en Ile-de-France
20C/H655Y	B.1.616	H66D Δ144/145Y D215G V483A H655Y G669S Q949R N1187D	France (Bretagne) Janvier 2021	Impact en santé publique en cours d'évaluation Détection dans le cadre de clusters principalement en milieu de soins Détection virale dans les voies respiratoires supérieures potentiellement altérée par rapport aux autres souches virales du SARS-CoV-2, dont la cause physiologique n'est pas connue à ce jour
20C/S452R	B.1.427 / B.1.429	S13I W152C L452R	Etats-Unis (Californie) Mai 2020	Augmentation de la transmissibilité (environ 20%) Impact potentiel sur l'échappement immunitaire post-infection et post-vaccinal Détections sporadiques en France
20A/484K	B.1.525	Q52R A67V Δ69-70 Δ144/145Y E484K Q677H F898L	Etats-Unis, Nigeria Décembre 2020	Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détections sporadiques en France
20C/484K ou 20C/S477N	B.1.526 + E484K ou S477N	L5F T95I D253G E484K ou S477N A701V	Etats-Unis (New-York) Novembre 2020	Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détections sporadiques en France
20B/484K	P.2	E484K V1176F	Brésil Avril 2020	Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Détections sporadiques en France métropolitaine, plus de 70 cas détectés en Guyane
20B/501Y	P.3	Δ141-143 Δ243-244 E484K N501Y P681H E1092K H1101Y V1176F	Philippines Janvier 2021	Aucun impact en santé publique démontré à ce jour Non détecté en France

Avis produit le 15 avril 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr