

AVIS

relatif au prélèvement et à la greffe de poumons et d'autres organes solides dans le contexte d'une circulation concomitante des virus respiratoires de la grippe saisonnière et de la Covid-19

18 juillet 2024

Selon les recommandations en vigueur de l'Agence de la biomédecine (ABM) datées de novembre 2016 [1], en période de la grippe saisonnière, une recherche du génome des virus influenza A et B par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) par RT-PCR¹ ou technique équivalente doit être réalisée au plus près du don pour les donneurs de poumons et d'intestin présentant un syndrome grippal ou un syndrome fébrile de cause indéterminée. Puis le prélèvement du greffon est effectué sans attendre le résultat du laboratoire. En parallèle, un traitement antiviral est initié systématiquement chez le receveur ; il est poursuivi ou non selon le résultat du test.

Par ailleurs, les recommandations en cours relatives à la Covid-19 émises par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) dans son avis du 30 décembre 2022 [2] précisent qu'aucun don d'organes ne peut être effectué sans disposer du résultat d'un test d'amplification génique à la recherche de l'ARN du SARS-CoV-2.

Compte tenu des évolutions observées au cours des derniers mois, et plus particulièrement depuis l'introduction des variants de la lignée Omicron du SARS-CoV-2, le retentissement clinique de la Covid-19 s'est très significativement réduit, à un point qui amène à s'interroger à nouveau sur l'impact de cette pathologie chez les receveurs d'organes.

En cas de circulation simultanée de différents virus, et notamment du SARS-CoV-2 et d'un virus grippal, la symptomatologie clinique ne permet pas d'identifier l'agent en cause chez un donneur potentiel d'organes suspect d'infection respiratoire alors que les conduites à tenir à l'issue de la qualification d'un donneur diffèrent en fonction du virus détecté.

Cette situation a conduit la Direction générale de la santé (DGS) à saisir le 23 janvier 2024 (cf. annexe 1) le HCSP afin qu'il se prononce sur une harmonisation des protocoles de qualification biologique des donneurs d'organes nécessaires à la sécurisation de l'activité de prélèvement et de greffe en prévision de la prochaine saison de circulation concomitante des virus influenza et SARS-CoV-2 dans l'hémisphère Nord.

Pour répondre à cette saisine, le groupe de travail permanent « Sécurité des produits du corps humain » (GT Secproch) du HCSP s'est réuni le 1^{er} mars et le 20 juin 2024 (cf. annexe 2).

¹ RT-PCR : *reverse transcriptase - polymerase chain reaction*

1. Rappel des dispositions en place

1.1 Conduite à tenir recommandée pour la grippe saisonnière

Depuis novembre 2016, l'ABM a mis en place un protocole en concertation avec le Centre national de référence (CNR) des virus respiratoires [1]. Il est indiqué que, si un syndrome grippal est suspecté chez un donneur de poumons ou d'intestin en période de circulation de virus grippal A ou B, un test à la recherche du génome des virus influenza doit être pratiqué sur un échantillon d'aspiration trachéale ou de prélèvement distal protégé ou de lavage broncho-alvéolaire (LBA), avec un rendu des résultats dans les 24 heures, sans qu'il soit nécessaire d'attendre le résultat pour procéder à la transplantation (annexe 3). Un traitement antiviral à base d'oseltamivir est mis en place d'emblée pour tous les receveurs d'organes ; il est arrêté si le test s'avère négatif et est poursuivi 5 à 10 jours en cas de résultat positif.

La présence du virus de la grippe n'est pas une contre-indication à la transplantation d'organes non pulmonaires. S'agissant des poumons, leur utilisation doit être envisagée au cas par cas.

1.2 Conduite à tenir recommandée pour la Covid-19

La qualification des donneurs d'organes, de tissus et de cellules au cours de la pandémie de SARS-CoV-2 a fait l'objet de plusieurs avis successifs du GT Secproch du HCSP, avec des mesures de moins en moins restrictives au fur et à mesure du déroulement de l'épidémie de Covid-19. Le dernier en date remonte au 30 décembre 2022 [2].

Chez les donneurs décédés, cet avis recommande une recherche du génome de SARS-CoV-2 par un test génomique (technique de PCR ou de TMA²) sur un prélèvement nasopharyngé ou en amont du prélèvement d'organes, au plus tôt 72 heures avant le don. L'algorithme de l'annexe 4 de cet avis fixe la conduite à tenir :

- **si le résultat est négatif**, une transplantation peut être effectuée à partir de tout organe, à l'exclusion de l'intestin ou des poumons pour lesquels il est nécessaire d'effectuer en parallèle un test génomique sur un prélèvement de l'arbre respiratoire inférieur ; ce dernier doit être négatif pour autoriser la greffe intestinale ou pulmonaire ;
- **si le résultat est positif**, il faut tenir compte du caractère symptomatique ou non du donneur et de la chronologie des symptômes lorsqu'ils sont présents, par rapport au premier test positif (quand cette donnée est disponible) :
 - décès du donneur en relation avec une infection sévère à SARS-CoV-2 : pas de transplantation sauf urgence vitale pour le cœur et le foie ;
 - donneur dont le début des symptômes remonte à moins de 10 jours : pas de transplantation sauf urgence vitale pour le cœur et le foie ;
 - donneur dont le début des symptômes remonte à plus de 21 jours et moins de 90 jours : transplantation possible de tout organe (sous réserve d'un prélèvement de l'arbre respiratoire inférieur négatif pour les poumons et l'intestin) ;
 - dans tous les autres cas (donneur dont le début des symptômes remonte à plus de 10 jours et moins de 21 jours, donneur dont le début des symptômes remonte à plus de 90 jours, donneur asymptomatique ou données cliniques non disponibles) : pas de transplantation pour les poumons et l'intestin, transplantation possible pour les autres organes assortie d'un **protocole spécifique** de suivi du receveur (voir l'annexe 4 pour les détails concernant ce protocole et les receveurs éligibles) [2].

² TMA : *Transcription Mediated Amplification* (technique d'amplification génique ciblant l'ARN).

2. Analyse des risques et des pratiques

2.1 Données concernant la grippe saisonnière

2.1.1 Impact de l'infection grippale chez les transplantés d'organes solides

En période de circulation du virus, environ 10 % de la population peut être infectée, soit 1 % à 2 % des donneurs. L'infection grippale présente un risque important pour les receveurs de greffe d'organe solide, qui souffrent souvent d'une infection plus grave avec des taux accrus de complications, y compris celles liées à l'allogreffe [3]. Bien que les symptômes de la grippe chez les greffés soient similaires à ceux de la population générale, la fièvre peut faire défaut et la lymphopénie est courante. En Australie, Waller *et al.* ont suivi une cohorte de 4858 greffés d'organes sur une période de 15 ans : la grippe apparaît comme la pathologie infectieuse ayant le plus fort impact (532 signalements chez 461 transplantés, dont 4 décès) [4].

Il existe deux études faisant état d'une transmission de virus influenza A ou B par transplantation de poumons provenant de donneurs infectés :

- dans le premier cas, notifié en 2007, il s'agissait d'un virus de type A ; le receveur a présenté un syndrome respiratoire dans les jours qui ont suivi la transplantation ; dès que l'infection grippale a été diagnostiquée, le patient a été traité par oseltamivir ; il est à noter qu'il avait été vacciné contre la grippe en pré-transplantation ; l'évolution a été favorable pour le patient comme pour le greffon ; la présence de virus influenza A a été documentée dans un échantillon de LBA du donneur [5] ;
- concernant le deuxième cas, rapporté en 2010, le donneur était un garçon de 9 ans décédé de noyade du fait d'une crise d'épilepsie survenue dans son bain au décours d'un épisode fébrile : un virus influenza B a été détecté dans le lavage broncho-alvéolaire en pré-greffe. La receveuse de poumon était une jeune-fille de 17 ans vaccinée contre la grippe ; elle a présenté une infection pulmonaire bilatérale avec détresse respiratoire documentée à virus influenza B et traitée par oseltamivir ; l'évolution de la greffe a été favorable. Le receveur d'un des reins était un garçon de 14 ans non vacciné qui a présenté au décours de sa greffe un tableau fébrile avec détresse respiratoire traité par oseltamivir ; malgré la détection du génome viral au niveau du greffon, le receveur n'a montré aucun signe d'infection grippale ni par diagnostic direct au niveau respiratoire et sanguin ni en sérologie ; les auteurs concluent à une infection respiratoire liée à un germe non identifié ou à une réaction d'hypersensibilité à un médicament ; l'évolution à long terme a été favorable tant pour le patient que pour le greffon rénal. Les deux autres receveurs (autre rein et foie) n'ont présenté aucun événement infectieux post-greffe [6].

2.1.2 Recommandations d'experts

En 2013, Kovacs *et al.* [7] proposent d'exclure du don de poumons et d'intestin les patients qui ont eu un diagnostic de grippe au cours des deux semaines précédant le don. En revanche, les autres types d'allogreffes peuvent être acceptés si un consentement supplémentaire est obtenu, si le donneur a reçu un traitement antigrippal et si le receveur reçoit une chimioprophylaxie antigrippale après la transplantation. La notion de résistance à l'oseltamivir chez un donneur constituerait aussi une contre-indication au don, même si, en pratique, il est exceptionnel de disposer de cette donnée en amont du don.

En 2017, une enquête effectuée aux États-Unis auprès de transplantateurs spécialistes en maladies infectieuses a montré que la très grande majorité d'entre eux (91 à 94 %) seraient prêts à accepter des cœurs, des reins, des pancréas et des foies provenant de donneurs présentant une grippe évolutive. Pour ces mêmes donneurs, le taux d'acceptation des poumons par ce groupe de transplantateurs était de 15/29 (51,7 %) [8].

En 2019, Nanayakkara *et al.* [9] constatent qu'il n'existe pas de recommandations formelles concernant le dépistage des virus de la grippe chez les donneurs. Il leur paraît recommandable d'effectuer un test chez les donneurs présentant des symptômes compatibles avec une pathologie grippale, en particulier en prévision d'un don de poumons ou d'intestin. L'infection active par un

virus respiratoire constitue une contre-indication relative au prélèvement d'organes et surtout de poumons. Ils insistent également sur l'importance de la vaccination annuelle grippale chez les candidats à une transplantation d'organe.

2.1.3 Recommandations internationales

Aux États-Unis, des directives ont été publiées par l'*Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) en janvier 2010 [10]. Le Comité consultatif spécial sur la transmission des maladies se prononce en faveur d'une contre-indication au don de poumons et d'intestin en cas d'infection par un virus grippal saisonnier (y compris le virus A/H1N1pdm2009). Les autres organes peuvent être prélevés et transplantés sous réserve de prendre l'avis d'un expert.

En 2019, les autorités de santé britanniques [11] indiquent que les tests de dépistage systématique de la grippe chez les donneurs ne sont recommandés qu'en présence d'une symptomatologie évocatrice d'un syndrome grippal. Les poumons de donneurs potentiels décédés d'une infection grippale ou présentant une atteinte des voies respiratoires inférieures ne doivent pas être utilisés pour une transplantation. Toutefois, en l'absence de maladie évidente des voies respiratoires inférieures, les poumons peuvent être proposés à la transplantation au cas par cas.

En Australie et Nouvelle-Zélande, la *Transplantation Society of Australia and New Zealand* (TSANZ) recommande au 30 décembre 2023 qu'en cas de syndrome grippal suspecté chez un donneur, un test génomique grippal soit effectué. Un résultat positif ne constitue pas une contre-indication à la transplantation des organes autres que les poumons alors que l'utilisation des poumons doit être examinée au cas par cas. Un traitement antigrippal post-greffe de 5 à 10 jours est suggéré pour tous les receveurs d'organes d'un donneur infecté par un virus grippal [12,13].

Au niveau européen, le guide sur la qualité et la sécurité des organes pour la transplantation rédigé par le Comité européen sur la transplantation d'organes, publié en 2022 par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM) du Conseil de l'Europe, indique que les organes provenant de donneurs atteints de grippe saisonnière peuvent être utilisés, à l'exception des poumons et de l'intestin [14].

2.1.4 Synthèse

Les recommandations de l'ABM sont bien en phase avec les données de la littérature et les recommandations internationales :

- la transmission de la grippe reste exceptionnelle au cours des transplantations d'organes solides, même si la grippe peut constituer une complication grave chez les transplantés ;
- la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour tous les greffés et les candidats à une greffe ;
- le dépistage en période épidémique doit se limiter aux donneurs présentant un syndrome respiratoire avéré ;
- en cas d'infection grippale confirmée du donneur, les contre-indications se limitent aux greffons pulmonaires et intestinaux ;
- chez les receveurs d'organe autres que poumons et intestin, un traitement antiviral du receveur doit être instauré en utilisant les inhibiteurs de la neuraminidase comme l'oseltamivir, voire le baloxavir introduit dans la pharmacopée en janvier 2021³.

³ Il s'agit d'un inhibiteur de l'endonucléase dépendante de la coiffe (*cap-dependent endonuclease*), une enzyme spécifique du virus de la grippe contenue dans le complexe de l'ARN polymérase virale, ce qui conduit au blocage de la transcription des génomes des virus grippaux.

2.2 Données concernant la Covid-19

2.2.1 Impact de la Covid-19 sur les transplantations d'organes solides

L'émergence du SARS-CoV-2, avec toutes les incertitudes qui l'ont accompagnée, ont justifié, par mesure de précaution, la réalisation de tests génomiques chez tous les donneurs d'organes ou de cellules. Au niveau international et national, la pandémie de Covid-19 s'est accompagnée d'une restriction des activités médico-chirurgicales qui a entraîné une baisse drastique des activités de greffes d'organes et de cellules.

Au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, les mesures restrictives pour les activités de greffe se sont assouplies pour aboutir en France à celles de l'avis du 30 décembre 2022 [2] résumées au paragraphe 1.2 ci-dessus. Les nouvelles mesures présentées dans l'annexe 4 ont permis de prélever en 2023 un supplément de 77 donneurs présentant un test génomique positif pour le SARS-CoV-2 par rapport au bilan de 2022 où les donneurs porteurs d'un tel profil étaient systématiquement recusés, ce qui a permis en 2023 la réalisation d'un surplus de 106 greffes rénales, 54 greffes hépatiques et 18 greffes cardiaques. L'ABM précise que les donneurs d'organes présentant un test génomique positif pour le SARS-CoV-2 représentaient en 2023 4 % des donneurs en état de mort encéphalique (SME) recensés et 1,6 % des donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC). Il n'existait pas de différence entre ces sujets et les donneurs ayant un test génomique SARS-CoV-2 négatif en termes de causes de décès, de répartition des classes d'âges ou de genre (données internes communiquées par l'ABM).

Malgré des prises en charge moins contraignantes de l'infection à SARS-CoV-2 dans le cadre des greffes d'organes, les mesures actuellement recommandées continuent à représenter un frein aux greffes ; il paraît donc nécessaire de revoir les données de la littérature et les recommandations internationales afin d'envisager une approche plus homogène des risques en rapport avec une infection respiratoire aiguë, grippe et Covid-19 notamment, au cours des transplantations d'organes.

2.2.2 Évaluation des conséquences chez le receveur d'une infection à SARS-CoV-2 chez le donneur d'organes

2.2.2.1 *Études tous organes confondus*

Avec désormais un recul de plus de 3 ans et la contamination de près de 700 millions de personnes par le SARS-CoV-2 à travers le monde, le risque de transmission du virus à la suite d'une greffe d'organe solide se limite à la greffe pulmonaire pour laquelle il existe seulement trois observations publiées de transmission effective du virus de donneurs infectés à des receveurs. Ces donneurs présentaient une détection négative d'ARN viral dans les voies aériennes supérieures lors du criblage mais une détection rétrospectivement positive du génome viral dans le LBA. Ces trois receveurs ont présenté une pathologie respiratoire critique en post-greffe et l'un d'entre eux est décédé [15,16].

À l'exception de ces trois cas rapportés aux États-Unis avec transmission du SARS-CoV-2 à des receveurs de poumons provenant de donneurs qui n'avaient pas été soumis à un test de dépistage de l'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons de voies respiratoires basses, aucune autre transmission du virus par transplantation d'organes n'a été signalée jusqu'à présent. Les études qui sont discutées *infra* ont analysé différentes situations :

- utilisation involontaire d'organes provenant de sujets non testés ou testés de façon incomplète au moment de la greffe (c'est le cas des 3 transmissions par greffe pulmonaire décrites ci-dessus) ;
- utilisation délibérée d'organes provenant de donneurs testés positifs pour le SARS-CoV-2 avec l'accord des receveurs et en prenant certaines précautions.

Les auteurs ont analysé non seulement la notion de transmission virale du donneur au receveur mais aussi l'évolution de la greffe à court terme. Deux revues générales sur le sujet ont été publiées en 2021 [17,18] et une autre par une des 2 équipes précédentes en 2022 [19].

Au moins 5 études ont concerné des analyses de cohortes aux États-Unis [20-24]. Ces études portant sur des milliers de greffes ne montrent aucune différence quant à la survie du greffon à court terme selon la positivité ou la négativité du donneur vis-à-vis du SARS-CoV-2.

En Europe, on recense une étude espagnole portant sur 180 greffes à partir de 69 donneurs positifs pour le SARS-CoV-2 [25], une étude allemande portant sur 256 greffes à partir de 92 donneurs positifs pour le SARS-CoV-2 [26] et une étude anglaise portant sur 68 greffes à partir de 24 donneurs [27]. En France, l'ABM rapporte en 2023, 178 greffes à partir de 77 donneurs positifs pour le SARS-CoV-2 (données non publiées). Toutes ces études concluent à l'absence de différence quant à la survie du greffon à court terme selon la positivité ou la négativité du donneur vis-à-vis du SARS-CoV-2.

2.2.2.2 Cas particuliers des greffes rénales

L'épidémie de Covid-19 a eu un impact important sur le taux de décès et le retard à la greffe pour les patients en attente de greffe rénale. La greffe de rein doit être considérée comme une greffe vitale, au même titre qu'une greffe de foie chez un patient présentant une cirrhose ou un hépatocarcinome ou qu'une greffe de cœur pour un patient présentant une cardiomyopathie dilatée ou ischémique [28]. Selon l'ABM, l'incidence cumulée des décès en attente ou sortie de liste pour aggravation avec prise en compte du risque concurrent de greffe atteint 10 % dès 36 mois (à partir de la date d'inscription active selon la période 2018-2021) et cela sans compter les patients mis en contre-indication temporaire de longue durée. Au total, on dénombre de nombreux décès parmi les patients en attente de greffe rénale : 703 en 2021, 690 en 2022 [29], et encore 557 en 2023.

Différentes études publiées en 2021 concernant le suivi de transplantés ayant reçu un rein provenant d'un donneur testé positif pour le SARS-CoV-2 ont montré d'excellents résultats à court terme [30-35]. Une étude de cohorte américaine portant sur 35 851 donneurs décédés et 45 912 greffés adultes du 1^{er} mars 2020 au 30 mars 2023 mérite une attention particulière, avec des résultats fonctionnels du greffon identiques à 2 ans que le donneur soit positif (infection active ou résolue) ou non vis-à-vis du SARS-CoV-2 [36]. L'ensemble de ces résultats plaide en faveur de l'utilisation de greffons rénaux provenant de donneurs infectés par le SARS-CoV-2 pour pallier le déficit de greffons.

2.2.2.3 Cas particulier des greffes hépatiques

S'agissant des greffes de foie, différentes études publiées en 2021 ont montré le bon pronostic à court terme des greffons hépatiques provenant de donneurs testés positifs pour le SARS-CoV-2 [34,37-41]. Deux nouvelles études publiées en 2023, une aux États-Unis [42] et l'autre en Italie [43] ont confirmé la bonne fonctionnalité à 1 ou 2 ans des greffons provenant de donneurs testés positifs pour SARS-CoV-2. L'Italie, depuis novembre 2020, a été le premier pays à préconiser la transplantation de foie provenant de donneurs testés positifs vis-à-vis du SARS-CoV-2.

2.2.2.4 Cas particuliers des greffes cardiaques

Les données de la littérature concernant les greffes cardiaques sont moins nombreuses et concernent peu de patients [30,39,44]. Une étude américaine de cohorte a inclus de façon rétrospective 5641 donneurs testés négatifs pour le SARS-CoV-2, 89 donneurs présentant un profil de Covid-19 guérie et 150 donneurs présentant un profil d'infection à SARS-CoV-2 évolutive, entre mai 2020 et juin 2022 [45] ; la mortalité à 6 mois et à un an a été significativement plus élevée dans le 3^{ème} groupe que dans les deux premiers. Une tendance identique a été observée en France par l'ABM sur les 8 premiers mois de 2023. Compte tenu du caractère rétrospectif de ces études, il est difficile à ce stade de déterminer s'il existe un biais d'attribution des greffons testés positifs pour le SARS-CoV-2 à des patients présentant une cardiopathie plus sévère. Une autre étude américaine, réalisée pendant la même période mais publiée plus récemment, montre des résultats différents ; les auteurs ont apparié 290 receveurs de cœur provenant d'un donneur testé positif pour le SARS-CoV-2 à 870 receveurs ayant reçu un greffon provenant d'un donneur testé négatif pour cet agent. À un mois, six mois et un an après la greffe, le taux de survie est similaire entre les deux groupes. De façon surprenante, le taux de rejet aigu est significativement plus faible dans le

groupe ayant reçu un cœur provenant d'un donneur testé positif pour le SARS-CoV-2 [46]. À partir de l'ensemble de ces données, il est conclu que l'utilisation de greffons cardiaques provenant de donneurs infectés par le SARS-CoV-2 ne présente pas plus de risque pour le receveur que celle des reins ou du foie des mêmes donneurs.

2.2.2.5 Cas particuliers des greffes pulmonaires et intestinales

Compte tenu des 3 cas de transmission chez des receveurs de greffe pulmonaire à partir de donneurs présentant une infection pulmonaire évolutive à SARS-CoV-2 objectivée par une détection positive de génome viral dans les voies aériennes inférieures, il existe une unanimité pour récuser ce type de donneur en vue d'une greffe de poumons. Néanmoins, au regard des pénuries de greffons pulmonaires, la question de l'utilisation de donneurs présentant des stigmates d'infection ancienne à SARS-CoV-2 mais des signaux génomiques négatifs au niveau des voies aériennes inférieures reste posée.

Le débat a notamment été lancé par la publication en 2021 des résultats d'une double greffe pulmonaire de ce type en Belgique provenant d'une donneuse ayant présenté 3 mois plus tôt une infection pulmonaire à SARS-CoV-2 et dont le mari était décédé d'une pneumonie due à ce même agent. Au moment de la greffe, la sérologie SARS-CoV-2 de la donneuse a confirmé l'infection ancienne ; les signaux PCR étaient négatifs au niveau des sécrétions respiratoires et il n'existait pas d'image pulmonaire pathologique au scanner ; des traces de génome viral (valeur de Ct supérieure à 35) ont été détectées au niveau de la biopsie pulmonaire mais la mise en culture du poumon s'est avérée négative pour le SARS-CoV-2. Après consultation d'un Comité d'éthique et avec l'accord des receveurs, il a été procédé à une double transplantation pulmonaire chez un receveur et à une transplantation hépatique chez un autre receveur. Les deux receveurs ont évolué favorablement sans aucun stigmatisme sérologique ou génomique d'infection à SARS-CoV-2 [47]. Des analyses histologiques ultérieures ont confirmé la présence de traces de génome viral au niveau extracellulaire au sein du parenchyme pulmonaire trois mois après l'infection initiale [48]. En 2023, une publication américaine a fait état d'une double transplantation pulmonaire réussie à partir d'un donneur présentant des images radiologiques suspectes (opacités bi-basilaires et atélectasies) au scanner associées à des traces de génome viral au niveau nasopharyngé (valeur de Ct > 35 la veille de la greffe et test négatif le jour de la greffe) alors que le LBA était testé négatif en PCR SARS-CoV-2 [49]. Deux autres études américaines présentent des résultats similaires de greffes pulmonaires réussies en utilisant soit des donneurs asymptomatiques au niveau pulmonaire ayant présenté une Covid-19 remontant à plus de 20 jours et un test génomique négatif au niveau du LBA au moment de la greffe [50], soit des donneurs asymptomatiques au niveau pulmonaire présentant au moment du décès une valeur de Ct > 35 par test PCR au niveau nasopharyngé mais un test génomique négatif au niveau respiratoire inférieur [51]. Dans toutes ces observations, aucune transmission de SARS-CoV-2 n'a été observée chez les receveurs et les greffes ont présenté une évolution favorable.

En 2023 a été publiée une étude à partir de l'ensemble des greffes pulmonaires recensées sur la base de données américaine *United Network for Organ Sharing* (UNOS) entre janvier 2020 et juin 2022 [52]. Au total, 5270 patients ont reçu une transplantation pulmonaire au cours de la période, dont 51 patients à partir de donneurs asymptomatiques au moment du prélèvement mais ayant présenté des stigmates de Covid-19 récente considérée comme résolue ; 45 de ces receveurs ont été appariés à 135 receveurs ayant reçu un greffon provenant d'un donneur n'ayant pas présenté de Covid-19. Il n'a été observé aucune différence dans la mortalité à 30 jours et à 3 mois entre les deux groupes et l'incidence des complications autour de l'intervention a été similaire.

L'ensemble de ces résultats suggère que des donneurs ayant présenté une Covid-19 peuvent être recrutés en toute sécurité pour une transplantation pulmonaire sous réserve d'être asymptomatiques au moment du prélèvement et de présenter un test génomique négatif au niveau de l'arbre respiratoire inférieur.

En ce qui concerne les contre-indications des transplantations intestinales, elles sont depuis le début de la crise Covid-19 associées à celles des transplantations pulmonaires en raison de la forte immunosuppression nécessaire dans ce type de greffe et de la présence possible de virus

SARS-CoV-2 infectieux au niveau de la muqueuse intestinale. Devant la difficulté de prouver l'infectiosité virale à partir d'un test génomique dans les selles, il paraît plus simple d'utiliser le critère d'un test génomique positif au niveau des voies aériennes inférieures pour conclure à une infection active à SARS-CoV-2 contre-indiquant la greffe intestinale [53].

2.2.3 Recommandations internationales

2.2.3.1 *En dehors de l'Europe*

Aux États-Unis, l'*American Society of Transplantation* (AST) a mis à jour ses recommandations en janvier 2023 [54] et de nouvelles recommandations sont en cours de rédaction selon le site internet consulté en juillet 2024. En ce qui concerne les patients décédés, tous les donneurs doivent faire l'objet d'une enquête afin d'identifier une infection récente avérée ou suspecte de Covid-19 ou un contact récent avec un sujet porteur de cette pathologie. Tous les donneurs sont testés par test génomique au niveau respiratoire ; un test au niveau de l'arbre respiratoire inférieur est requis si un prélèvement pulmonaire est envisagé. Hors poumons, les donneurs SARS-CoV-2 positifs sont acceptés à condition qu'il n'y ait aucune preuve de dysfonctionnement d'un organe cible ou de thrombose liée à une infection active par le SARS-CoV-2, Pour les poumons, le LBA doit être testé négatif pour que le don soit possible.

Au Royaume-Uni, les recommandations du *National Health Service - Blood and Transplant* (NHSBT) ont été actualisées en décembre 2022 et se sont beaucoup simplifiées [55]. Pour les patients décédés, les prélèvements d'organes, y compris les poumons, sont autorisés quel que soit le résultat du test génomique ou la notion de contact, sous réserve que le donneur soit asymptomatique au niveau respiratoire haut et bas ou que l'infection Covid-19 soit considérée comme résolue. En cas d'infection active à SARS-CoV-2, les organes autres que les poumons, l'intestin ou le pancréas peuvent être utilisés en accord avec les équipes de greffe. Le décès en relation avec la Covid-19 reste une contre-indication pour tout don d'organes et de tissus.

En Australie et Nouvelle-Zélande, la *Transplantation Society of Australia and New Zealand* (TSANZ) recommande au 30 décembre 2023 [12] que tous les donneurs décédés soient testés pour le SARS-CoV-2 par un test génomique sur prélèvement nasopharyngé. De plus, les donneurs de poumons doivent être testés sur un échantillon des voies respiratoires basses. Pour les organes autres que les poumons et l'intestin, les organes de donneurs positifs peuvent être utilisés s'il n'y a aucun signe de Covid-19 grave ou de complications liées à l'allogreffe. Pour les greffes de donneurs positifs de poumons et d'intestin grêle, la décision se prend au cas par cas ; les poumons de donneurs positifs pour le SARS-CoV-2 dans les voies respiratoires hautes peuvent être utilisés si le virus n'est pas détecté dans les voies respiratoires basses et si l'infection est considérée comme résolue sans séquelles.

2.2.3.2 *En Europe*

Les recommandations de l'ECDC ont été actualisées en août 2023 [56]. Pour les donneurs décédés, elles distinguent 3 ensembles de situations :

- a) donneur d'organes hors poumons et intestin :, asymptomatique, sans notion d'infection ou d'exposition récente au SARS-CoV-2 : aucune mesure spécifique recommandée ;
 - b) donneur d'organes hors poumons et intestin :
 - avec notion d'infection récente résolue (au-delà de 14 jours depuis le début des symptômes ou de 7 jours depuis la négativation des tests virologiques) et absence de symptômes depuis plus de 72 heures
 - OU avec notion de contage remontant à plus de 7 jours
- ➔ les organes peuvent être utilisés sous réserve d'une négativité d'un test génomique au niveau du LBA ou des sécrétions bronchiques.
- c) donneur de poumons ou d'intestin :
 - asymptomatique sans notion d'infection ou d'exposition récente au SARS-CoV-2

- OU symptomatique avec un début d'infection remontant à plus de 21 jours
 - OU avec notion de contagion remontant à plus de 7 jours
- ➔ les organes peuvent être utilisés sous réserve d'une négativité d'un test génomique au niveau du LBA ou des sécrétions bronchiques.

Au sein des pays de l'Union européenne, il existe quelques particularités :

- la Fondation néerlandaise pour la transplantation (*Nederlandse Transplantatie Stichting* ou NTS), dans son avis du 25 mai 2023 [57], indique qu'un test génomique positif pour le SARS-CoV-2 chez un donneur ne constitue plus une contre-indication générale au don d'organes ; pour les organes thoraciques (poumons et cœur), il est recommandé de faire un test au niveau des voies aériennes inférieures et de prendre en compte au cas par cas le contexte clinique et virologique du donneur et du receveur ;
- en Belgique, selon le Conseil Supérieur de la santé (CSS) [58], des organes autres que les poumons issus de donneurs présentant un test nasopharyngé positif pour le SARS-CoV-2 peuvent être greffés en fonction de l'anamnèse et de la valeur de Ct sur un nouveau prélèvement. Concernant les poumons, il est demandé de contrôler le scanner thoracique et de faire un test génomique sur le LBA ;
- hors poumons et intestin, l'Italie et l'Espagne acceptent même les donneurs dont l'infection SARS-CoV-2 est symptomatique ; le dépistage se fait au niveau du tractus respiratoire inférieur ; en Espagne, la durée minimale entre le début des symptômes et la greffe doit être de 14 jours pour autoriser la greffe alors qu'il n'existe pas de limite en Italie [59].

2.2.4 Synthèse

Au regard de l'infection par le SARS-CoV-2, les changements intervenus depuis l'apparition du lignage Omicron, à la fois en termes d'intensité de circulation du virus et de gravité des cas, autorisent une révision des critères de sélection des donneurs en matière de greffes d'organes solides provenant de donneurs décédés. L'immunité post-vaccinale induite de façon souvent conjointe par la vaccination et les infections naturelles successives est un argument supplémentaire pour contrebalancer la gravité avérée des infections à SARS-CoV-2 chez les transplantés soumis à de lourds traitements immunosuppresseurs [60].

Avec un recul de plus de 3 ans de crise Covid-19, l'ECDC peut écrire : « *Given that the risk of COVID-19 transmission via SoHO⁴ is only theoretical, except via lung and, potentially intestine transplantation, the recommended risk mitigation measures are precautionary and are based on ongoing donor assessment practices without transmission events and other evidence* » [56], ce qui peut se traduire par : « étant donné que le risque de transmission de la Covid-19 par des substances d'origine humaine n'est que théorique, sauf via une transplantation pulmonaire et potentiellement intestinale, les mesures d'atténuation des risques recommandées sont de précaution ; elles sont basées sur des pratiques d'évaluation continue des donneurs sans événements de transmission ni autres preuves ».

Malgré les différences observées au niveau international, il se dégage un consensus pour simplifier la démarche des donneurs d'organes décédés par rapport à la Covid-19 :

- le décès dont la cause directe est une infection à SARS-CoV-2 reste une contre-indication au don d'organes ou de tissus quels qu'ils soient ;
- les greffes pulmonaires et intestinales doivent faire l'objet d'un contrôle génomique à l'étage sous-glottique (expectoration ou sécrétions trachéales ou LBA) ; en cas de positivité de ce dernier test, la greffe reste contre-indiquée ; en revanche, en cas de signal positif au niveau sus-glottique mais négatif au niveau sous-glottique, la greffe peut se discuter au cas par cas en fonction de l'anamnèse, de la clinique et des données virologiques ;
- pour les greffes autres que les poumons, les résultats de la littérature confirment l'absence de transmission, même en cas d'infection active ;

⁴ SoHO : *substances of human origin*.

- pour les greffes autres que les poumons, les données de la littérature ne montrent pas de différence d'évolution de la greffe chez le receveur selon le statut SARS-CoV-2 du donneur.

3. Recommandations du HCSP en direction des donneurs d'organes solides

3.1 Cas des donneurs décédés

À la lumière des données présentées dans les deux premières parties de cet avis, le HCSP propose une approche globale des infections respiratoires à SARS-CoV-2 et à virus grippaux chez les potentiels donneurs d'organes solides décédés. Cette approche est d'autant plus légitime qu'il existe désormais des tests génomiques multiplex rapides qui permettent le diagnostic simultané de plusieurs infections respiratoires virales, dont la Covid-19 et la grippe A et B. Le HCSP recommande de s'appuyer en priorité sur l'état clinique du donneur en distinguant deux situations : (i) la situation générale où le candidat au don ne présente au moment du don aucune infection respiratoire basse évolutive avérée, et (ii) la situation particulière où le candidat au don a été admis en réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'origine virale.

Le HCSP émet les recommandations suivantes :

a) Dans la situation générale où le candidat au don ne présente au moment du don aucune infection respiratoire basse évolutive avérée :

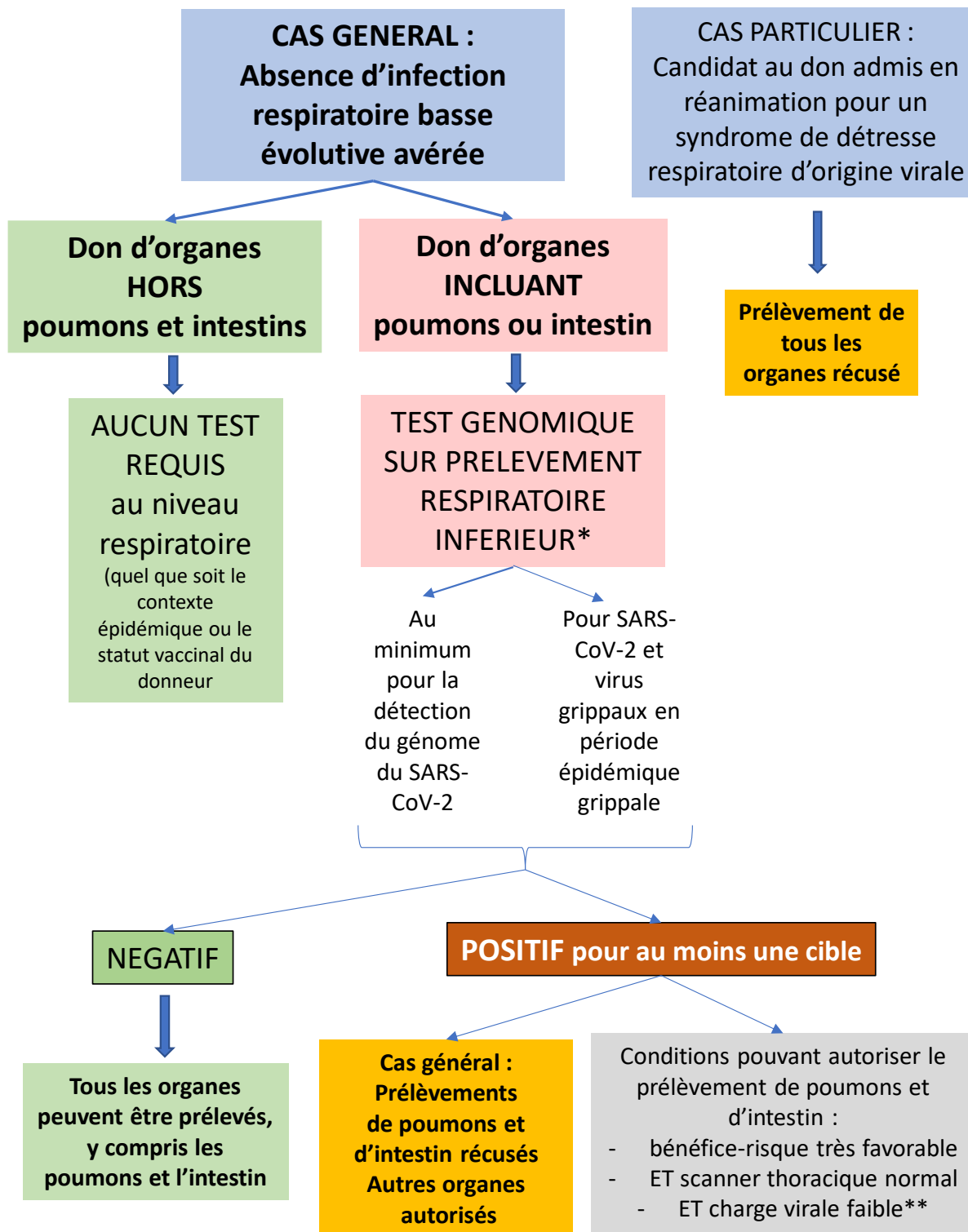
- Si le prélèvement d'organe ne concerne que les reins, le cœur, le foie ou le pancréas (plus ou moins des tissus), il n'existe aucune recommandation spécifique en matière de tests virologiques en amont du prélèvement, quel que soit le contexte épidémiologique ou le statut vaccinal du receveur dans la mesure où les résultats des tests n'auront aucun impact sur la prise en charge du receveur.
- Si un prélèvement de poumons ou d'intestin est envisagé, un test génomique sur un prélèvement de l'arbre respiratoire inférieur (expectoration, sécrétions trachéales, PDP⁵...) est requis de façon systématique pour la recherche de génome de SARS-CoV-2 et, en période épidémique, de virus influenza A/B. En cas de co-circulation de ces virus, un test multiplex ciblant au moins ces différents virus est recommandé. Le test doit être effectué dans les 48 heures qui précèdent le prélèvement.
 - En cas de résultat négatif pour SARS-CoV-2 et les virus grippaux, les poumons et l'intestin peuvent être greffés.
 - En cas de résultat positif pour SARS-CoV-2 ou un virus grippal A ou B, ces transplants sont récusés. Néanmoins, en situation de besoin urgent de greffon pulmonaire, l'utilisation du greffon peut être discutée sous réserve d'un aspect normal des poumons au scanner thoracique et, pour le SARS-CoV-2, d'une charge virale faible⁶ (à condition que cette dernière information soit disponible). En cas de décision de greffe, le receveur doit faire l'objet d'un protocole spécifique de suivi rapproché avec notamment : (i) une information des équipes de greffe, (ii) une information en amont du receveur et de son entourage, avec recueil de son consentement éclairé, (iii) un suivi virologique, (iv) des traitements spécifiques post-exposition ou curatifs éventuels, à discuter au cas par cas selon l'évolution des connaissances, et (v) la mise en place d'une cohorte nationale de ces patients.

⁵ Le LBA doit être si possible évité afin de ne pas introduire de liquide au niveau alvéolaire, ce qui risque de compromettre les propriétés fonctionnelles du greffon chez le receveur.

⁶ La charge virale peut être évaluée de façon approximative par la valeur de Ct (« cycle threshold ») du test PCR ; en effet ces deux entités sont inversement proportionnelles l'une par rapport à l'autre ; bien que ce seuil soit variable selon les techniques de PCR (pour une approche plus précise du seuil, il convient d'interroger le virologue qui a validé le test), il est le plus souvent admis qu'une valeur de Ct comprise entre 30 et 40 correspond à une absence d'infectiosité de l'échantillon pour le SARS-CoV-2.

b) Dans la situation particulière où le candidat au don a été admis en réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'origine virale, le prélèvement d'organes ou de tissus est contre-indiqué, quel que soit l'agent viral en cause.

Les éléments décisionnels des situations a) et b) sont repris dans l'algorithme ci-dessous :



* Expectoration, sécrétions trachéales, prélèvement distal protégé...

** Basée sur la valeur de Ct quand cette donnée est disponible,

3.2 Cas des donneurs vivants

Compte tenu que les dons ne concernent que le rein ou un fragment hépatique, l'infection grippale n'est pas concernée de même que l'infection asymptomatique à SARS-CoV-2. En conséquence, le HCSP propose de simplifier les mesures préconisées dans l'avis du 30 décembre 2022 [2].

Le HCSP émet les recommandations suivantes :

- a) **Dans la situation particulière où le candidat au don ne présente aucune infection respiratoire évolutive au moment du don**, il n'existe aucune recommandation spécifique en matière de tests virologiques en amont du prélèvement, quels que soient le contexte épidémiologique ou le statut vaccinal du receveur dans la mesure où les résultats des tests n'auront aucun impact sur la prise en charge du receveur.
- b) **Dans la situation particulière où le candidat au don présente une infection respiratoire évolutive au moment du don**, il est préconisé une recherche de SARS-CoV-2 par un test génomique (technique de PCR ou de TMA) sur un prélèvement nasopharyngé dans les 48 heures avant le don :
 - en cas de résultat négatif, l'acte chirurgical peut être maintenu ou différé selon l'état clinique du donneur, après avis de l'anesthésiste et de l'équipe de greffe ;
 - en cas de résultat positif, l'acte chirurgical est différé au minimum 7 jours après la disparition des symptômes.

3.3 Recommandations complémentaires importantes

Le HCSP rappelle par ailleurs la **nécessité pour tous les candidats inscrits sur une liste de greffe :**

- **de se faire vacciner annuellement contre la grippe ;**
- **de se conformer aux recommandations vaccinales en vigueur en matière de vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les immunodéprimés** avec au minimum 3 injections d'un vaccin à ARN messager, quels que soient les antécédents d'infections naturelles par cet agent.

Le HCSP rappelle enfin que, tant pour la grippe que pour la Covid-19, il convient de prendre en considération le point 2 de l'article 7 de la Directive 2010/53/EU [61] : « *Sans préjudice du paragraphe 1, si, au terme d'une analyse des risques et des avantages dans un cas d'espèce, y compris dans un cas d'urgence vitale, il apparaît que les avantages escomptés pour le receveur l'emportent sur les risques qui découlent de données incomplètes, la transplantation d'un organe peut être envisagée, même si toutes les données minimales précisées à l'annexe, partie A, ne sont pas disponibles* ».

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de rédaction de l'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 18 juillet 2024 par le président du HCSP

Références

1. Agence de la biomédecine. Conduite à tenir (CAT) lors d'une décision de prélèvement d'un greffon pulmonaire ou intestinal face au risque lié à la grippe saisonnière. Novembre 2016. Disponible sur : [https://dondorganes-centre.fr/wp-content/uploads/Algorithme de%CC%81cisionnel greffe risquegrippe-V-11-2016.pdf](https://dondorganes-centre.fr/wp-content/uploads/Algorithme_de%CC%81cisionnel_greffe_risquegrippe-V-11-2016.pdf)
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Actualisation des avis relatifs à la sécurisation des produits du corps humain dans les domaines de la greffe et de l'AMP vis-à-vis du Covid-19. 30 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1264>
3. Marinelli TM, Kumar D. Influenza virus infection and transplantation. *Transplantation*. 2021;105:968.
4. Waller KMJ, De La Mata NL, Wyburn KR, et al. Notifiable infectious diseases among organ transplant recipients: a data-linked cohort study, 2000-2015. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofac337.
5. Meylan PRA, Aubert JD, Kaiser L. Influenza transmission to recipient through lung transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:55-7.
6. Le Page AK, Kainer G, Glanville AR, Tu E, Bhonagiri D, Rawlinson WD. Influenza B virus transmission in recipients of kidney and lung transplants from an infected donor. *Transplantation*. 2010;90:99-102.
7. Kovacs CSJ, Koval CE, van Duin D, et al. Selecting suitable solid organ transplant donors: Reducing the risk of donor-transmitted infections. *World J Transplant*. 2014;4:43-56.
8. Mehta SR, Logan C, Kotton CN, Kumar D, Aslam S. Use of organs from donors with bloodstream infection, pneumonia, and influenza: Results of a survey of infectious diseases practitioners. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12645.
9. Nanayakkara DD, Schaenman J. Screening of donors and recipients for infections prior to solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24:456.
10. Organ Procurement and Transplantation Network. Guidance regarding H1N1 and implications for transplantation. January 2010. Disponible sur : <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/guidance-regarding-h1n1-and-implications-for-transplantation/>
11. Government of United Kingdom. Department of Health and Social Care. Organ donation and seasonal influenza: guidance from SaBTO's virology review subcommittee. October 2019. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/publications/organ-donation-and-seasonal-flu/organ-donation-and-seasonal-influenza-guidance-from-sabtos-virology-review-subcommittee>
12. The Transplantation Society of Australia and New Zealand. Clinical guidelines for organ transplantation from deceased donors. December 2023. Disponible sur : [https://tsanz.com.au/storage/Guidelines/TSANZ Clinical Guidelines Version-112_06-FINAL-PRINT.pdf](https://tsanz.com.au/storage/Guidelines/TSANZ_Clinical_Guidelines_Version-112_06-FINAL-PRINT.pdf)
13. White SL, Rawlinson W, Boan P, et al. Infectious disease transmission in solid organ transplantation: donor evaluation, recipient risk, and outcomes of transmission. *Transplant Direct*. 2019;5:e416.
14. European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 8th Edition 2022. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation>
15. Kumar D, Humar A, Keshavjee S, et al. A call to routinely test lower respiratory tract samples for SARS-CoV-2 in lung donors. *Am J Transplant*. 2021;21:2623-4.

16. Kaul DR, Valesano AL, Petrie JG, et al. Donor to recipient transmission of SARS-CoV-2 by lung transplantation despite negative donor upper respiratory tract testing. *Am J Transplant.* 2021;21:2885-9.
17. Eichenberger EM, Kaul DR, Wolfe CR. The pandemic provides a pathway: What we know and what we need to know about using COVID positive donors. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13727.
18. Kute VB, Fleetwood VA, Meshram HS, Guenette A, Lentine KL. Use of organs from SARS-CoV-2 infected donors: is it safe? A contemporary review. *Curr Transplant Rep.* 2021;8:281-92.
19. Kute V, Meshram HS, Fleetwood VA, Chauhan S, Lentine KL. Solid organ transplantation in SARS-CoV-2 recovered transplant candidates: a comprehensive review of recent literature. *Curr Transplant Rep.* 2022;9:95-107.
20. Bock MJ, Vaughn GR, Chau P, Berumen JA, Nigro JJ, Ingulli EG. Organ transplantation using Covid-19 positive deceased donors. *Am J Transplant.* 2022;22:2203-16.
21. Free RJ, Annambhotla P, La Hoz RM, et al. Risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 transmission through solid organ transplantation and outcomes of coronavirus disease 2019 among recent transplant recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac221.
22. Schold JD, Koval CE, Wee A, Eltemamy M, Poggio ED. Utilization and outcomes of deceased donor SARS-CoV-2-positive organs for solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2022;22:2217-27.
23. Dhand A, Okumura K, Nabors C, Nishida S. Solid organ transplantation from Covid positive donors in the United States: Analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e13925.
24. Goldman JD, Pouch SM, Woolley AE, et al. Transplant of organs from donors with positive SARS-CoV-2 nucleic acid testing: A report from the organ procurement and transplantation network ad hoc disease transmission advisory committee. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e14013.
25. Montiel Villalonga P, Martínez-Alpuente I, Fernández-Ruiz M, et al. Transplantation of organs from SARS-CoV-2-positive donors: Preliminary experience from Spain. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e14008.
26. German Transplantation Society. 32nd Annual Meeting of the German Transplantation Society, Jena, Germany. October 2023. Disponible sur : <https://www.frontierspartnerships.org/research-topics/89/32nd-annual-meeting-of-the-german-transplantation-society-jena-germany-2023>
27. Ushiro-Lumb I, Callaghan CJ, Pettigrew GJ, et al. Transplantation of organs from SARS-CoV-2 RNA positive deceased donors: The UK experience so far. *Transplantation.* 2022;106:e418-9.
28. Couzi L, Manook M, Caillard S, Épailly É, Barrou B, Anglicheau D, et al. Impact of Covid-19 on kidney transplant and waiting list patients: Lessons from the first wave of the pandemic. *Nephrol Ther.* 2021;17:245-51.
29. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique 2022. Septembre 2023. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-medicalet-scientifique-2022est-en-ligne>
30. Sigler R, Shah M, Schnickel G, et al. Successful heart and kidney transplantation from a deceased donor with PCR positive COVID-19. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13707.
31. Koval CE, Poggio ED, Lin Y-C, et al. Early success transplanting kidneys from donors with new SARS-CoV-2 RNA positivity: A report of 10 cases. *Am J Transplant.* 2021;21:3743-9.
32. Puodziukaite L, Serpytis M, Kundrotaitė A, et al. Kidney transplantation from a SARS-CoV-2-positive donor for the recipients with immunity after COVID-19. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13666.

33. Meshram HS, Kute VB, Patel H, et al. A case report of successful kidney transplantation from a deceased donor with terminal COVID-19-related lung damage: ongoing dilemma between discarding and accepting organs in COVID-19 era! *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13683.
34. Frattaroli P, Anjan S, Coro A, et al. Is it safe to perform abdominal transplantation from SARS-CoV-2 polymerase chain reaction positive donors? *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13688.
35. Perlin DV, Dymkov IN, Terentiev AV, et al. Is kidney transplantation from a COVID-19-positive deceased donor safe for the recipient? *Transplant Proc.* 2021;53:1138-42.
36. Ji M, Vinson AJ, Chang SH, et al. Patterns in use and transplant outcomes among adult recipients of kidneys from deceased donors with Covid-19. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2315908.
37. Kulkarni AV, Parthasarathy K, Kumar P, et al. Early liver transplantation after COVID-19 infection: The first report. *Am J Transplant.* 2021;21:2279-84.
38. Romagnoli R, Gruttadauria S, Tisone G, et al. Liver transplantation from active COVID-19 donors: A lifesaving opportunity worth grasping? *Am J Transplant.* 2021;21:3919-25.
39. de la Villa S, Valerio M, Salcedo M, et al. Heart and liver transplant recipients from donor with positive SARS-CoV-2 RT-PCR at time of transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13664.
40. Manzia TM, Gazia C, Lenci I, et al. Liver transplantation performed in a SARS-CoV-2 positive hospitalized recipient using a SARS-CoV-2 infected donor. *Am J Transplant.* 2021;21:2600-4.
41. Nguyen MC, Lee EJ, Avery RK, et al. Transplant of SARS-CoV-2-infected living donor liver: case report. *Transplant Direct.* 2021;7:e721.
42. Wang RX, Abu-Gazala S, Mahmud N. Posttransplant outcomes and trends in use of Covid-19-positive deceased donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 2023;29:1129-33.
43. Martini S, Saracco M, Cocchis D, et al. Favorable experience of transplant strategy including liver grafts from Covid-19 donors: One-year follow-up results. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e14126.
44. Dhand A, Gass A, Nishida S, et al. Successful transplantation of organs from a deceased donor with early SARS-CoV-2 infection. *Am J Transplant.* 2021;21:3804-5.
45. Madan S, Chan MAG, Saeed O, et al. Early outcomes of adult heart transplantation from COVID-19 infected donors. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81:2344-57.
46. Wolfe SB, Singh R, Paneitz DC, et al. One year outcomes following transplantation with COVID-19-positive donor hearts: a national database cohort study. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(2):46.
47. Ceulemans LJ, Van Slambrouck J, De Leyn P, et al. Successful double-lung transplantation from a donor previously infected with SARS-CoV-2. *Lancet Respir Med.* 2021;9:315-8.
48. Ceulemans LJ, Khan M, Yoo SJ, et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild Covid-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9:e78-9.
49. Jyothula SSSK, Patel J, Dhand A. Successful bilateral lung transplantation from a recent SARS-CoV-2 PCR positive donor. *Transpl Infect Dis.* 2023;25:e14031.
50. Eichenberger EM, Coniglio AC, Milano C, et al. Transplanting thoracic Covid-19 positive donors: An institutional protocol and report of the first 14 cases. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41:1376-81.
51. Hwang J, Yuen A, Rhoades J, et al. Real-time transcription polymerase chain reaction cycle threshold values as criteria for utilization of incidental Covid-19 positive lung donors. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42:301-4.
52. Asija R, Singh R, Paneitz DC, Wolfe SB, Chukwudi C, Michel E, et al. Is transplantation with coronavirus disease 2019-positive donor lungs safe? A US nationwide Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2023;116:1046-54.
53. Natori Y, Anjan S, Simkins J, et al. Small bowel transplantation from SARS-CoV-2 respiratory PCR positive donors: Is it safe? *Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13752.

54. American Society of Transplantation. SARS-CoV-2: Recommendations and guidance for organ donor testing and evaluation. January 2023. Disponible sur : <https://www.myast.org/sites/default/files/Donor%20Testing%20Document1.18.23.pdf>
55. National Health Service - Blood and Transplant (NHSBT). SARS-CoV-2 assessment and screening in organ donors and recipients. December 2022. Disponible sur : <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/28274/pol304.pdf>
56. European Centre of Disease Control and prevention (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA. Third update. August 2023. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Supply-SoHO-COVID-19-third-update-august2023.pdf>
57. Nederlandse Transplantatie Stichting. Richtlijn orgaandonatie. Ic-fase tijdens SARS-CoV-2/COVID-19. 2023. Disponible sur : <https://www.transplantatiestichting.nl/files/Protocollen%20en%20richtlijnen/25-05-2023-covid-richtlijn-intensive-care-7.0.pdf?365c60c554>
58. Conseil supérieur de la santé. Avis 9713 - COVID-19 et transplantation d'organes et MCH. Juillet 2023. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9713-covid-19-et-transplantation-dorganes-et-mch>
59. Peghin M, Grossi PA. Covid-19 positive donor for solid organ transplantation. *J Hepatol.* 2022;77:1198-204.
60. Favà A, Donadeu L, Sabé N, et al. SARS-CoV-2-specific serological and functional T cell immune responses during acute and early Covid-19 convalescence in solid organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2021;21:2749-61.
61. Directive 2010/53/UE du Parlement européen et du Conseil relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation. 7 juillet 2010. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0053>

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé (DGS) en date du 23 janvier 2024

De : EMERY, Grégory (DGS)

Envoyé : mardi 23 janvier 2024 19:54

À : HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>

Objet : Prélèvement et greffe de poumons et d'autres organes solides dans le contexte de la circulation concomitante des virus respiratoires de la grippe saisonnière et de la Covid-19: mise à jour des conduite à tenir

Monsieur le Président, cher Didier,

L'agence de la biomédecine nous interpelle concernant une problématique en lien avec son activité de coordination de prélèvement et de greffe de poumons et d'autres organes solides dans le contexte de la circulation concomitante des virus respiratoires de la grippe saisonnière et de la Covid-19.

Aujourd'hui, dans le cadre de la circulation de la grippe saisonnière, selon des recommandations datant de novembre 2016, pour les donneurs de poumons et d'intestin, un test RT-PCR est réalisé, puis le prélèvement du greffon est exécuté avant le résultat du laboratoire, et un traitement antiviral initié systématiquement chez le receveur est poursuivi ou non selon le résultat du test. Dans le contexte des recommandations spécifiques liées à la Covid-19 ; aucun don de poumons et d'autres organes n'est réalisé sans résultat de test biologique de recherche du SARS-CoV-2.

Cette situation peut engendrer des pertes de greffons car les cliniciens sont réticents à appliquer les recommandations sur la qualification des donneurs à risque vis à vis de la grippe saisonnière, dans la mesure où la symptomatologie clinique est identique pour ces deux virus mais les conduites à tenir à l'issue de la qualification d'un donneur sont différentes.

Une analyse bibliographique récente des données nationales et internationales en pièce jointe permet de questionner une simplification et une potentielle uniformisation des conduites à tenir lors d'une décision de prélèvement d'un greffon.

Ainsi, pour la prochaine saison de circulation concomitante de ces deux virus respiratoires dans l'hémisphère nord, il me paraît nécessaire que vous initiez des travaux afin de vous prononcer sur une actualisation des protocoles de qualification biologique des donneurs d'organes nécessaires à la sécurisation de l'activité de prélèvement et de greffe et notamment sur le potentiel recours au test combiné RT-PCR Grippe/ Covid-19.

Compte tenu de l'importance de cette mise à jour, je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations pour le 28 juin 2024 au plus tard.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Je vous remercie pour votre mobilisation.

Bien amicalement,

G

Dr Grégory EMERY

Directeur général de la santé
Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités
14, avenue Duquesne – 75007 Paris
www.solidarites-sante.gouv.fr



Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor, Créteil

Christian CHIDIAC, Université Claude Bernard Lyon 1, UFR Lyon Sud – Charles Mérieux

Sabine HENRY, Cs-MIME

Bruno HOEN, Cs-MIME, copilote

Bruno LINA, CNR des virus des infections respiratoires

Bruno POZZETTO, Cs-MIME, pilote

Martine VALETTE, CNR des virus des infections respiratoires

Renaud VERDON, Cs-MIME

Nicole VERNAZZA, Cs-MIME

Membres de droit

Corinne ANTOINE, ABM

Benoit AVERLAND, ABM

Bernard CLÉRO, Renaloo

Stéphanie DIETERLÉ, ABM

Edmond Luc HENRY, AFH

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Le 18 juillet 2024

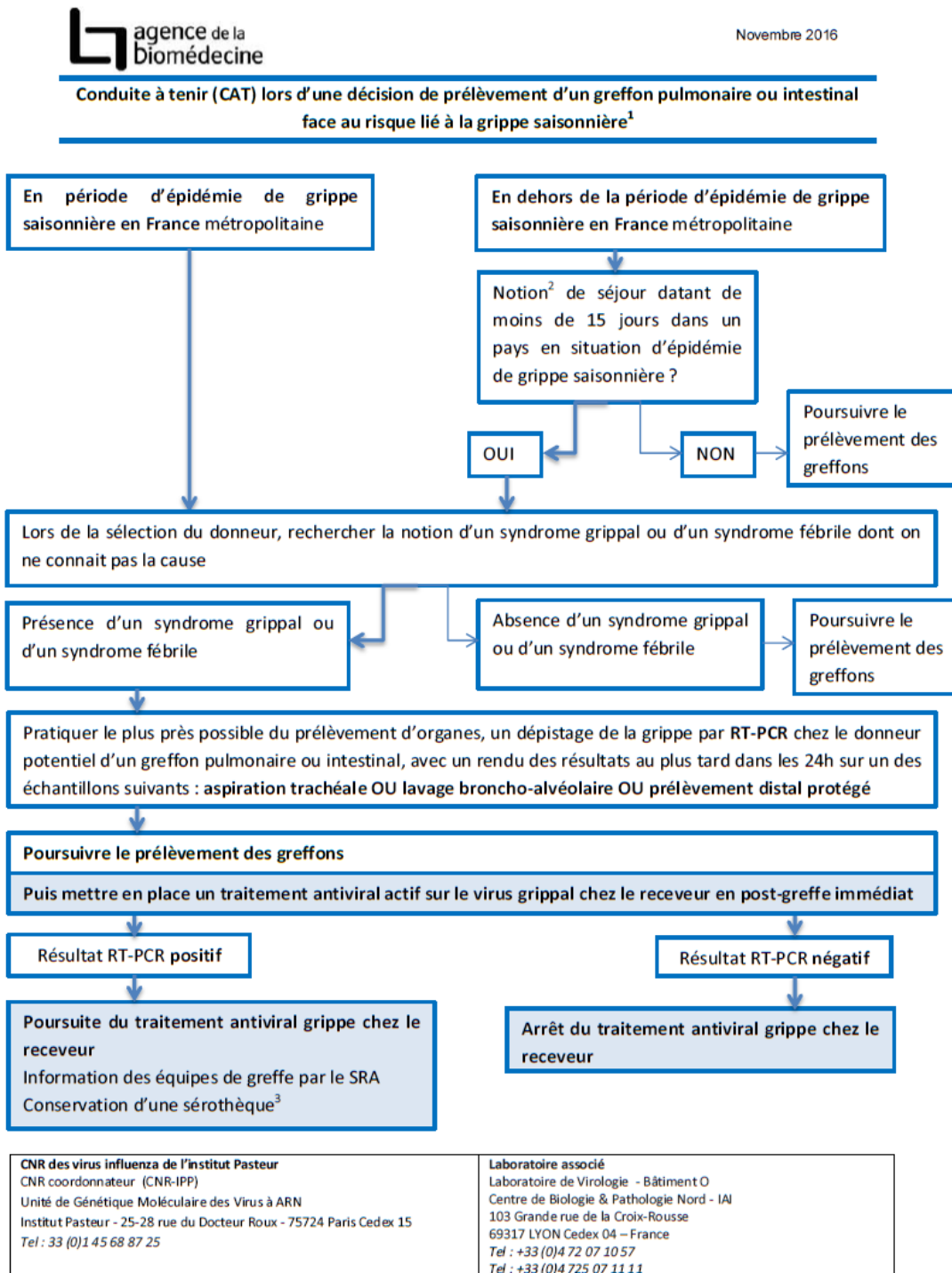
Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe 3 - Logigramme en vigueur à l'Agence de la biomédecine sur la conduite à tenir lors d'une décision de prélèvement d'un greffon pulmonaire ou intestinal face au risque lié à la grippe saisonnière.



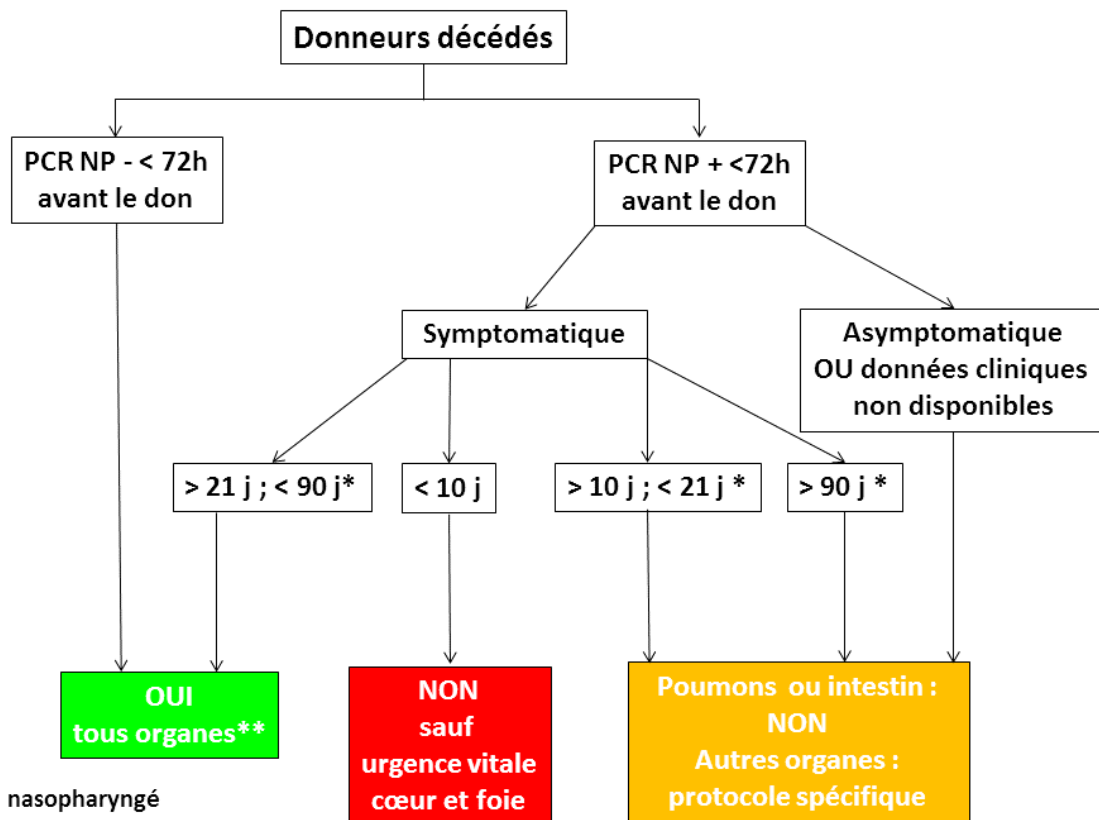
¹ : la problématique liée aux pandémies grippales à virus émergent fera l'objet de recommandations spécifiques

² : la liste des pays concernés est disponible sur le site de l'OMS : http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/

³ : Pour les modalités de conservation de la sérothèque, merci de contacter les CRN des virus influenza

Annexe 4

Logigramme extrait de l'avis du HCSP du 30 décembre 2022 sur les conditions d'acceptation des organes des donneurs décédés en fonction de la détection d'ARN du SARS-CoV-2 effectué sur prélèvement nasopharyngé en pré-don.



NP : nasopharyngé

* Sauf si décès dû au COVID-19

** Pour les poumons et l'intestin, une PCR additionnelle dans un prélèvement distal protégé est requise

Le **protocole spécifique** concerne exclusivement :

- les patients âgés de 18 ans ou plus en capacité de signer un consentement éclairé,
- des sujets ayant reçu un protocole vaccinal complet contre le SARS-CoV-2 (3 injections de vaccin à ARN messager) quels que soient les antécédents de Covid-19.

Il comprend un suivi rapproché du receveur avec notamment :

- une information des équipes de greffe,
- une information en amont du receveur et de son entourage avec recueil de son consentement éclairé,
- un suivi virologique,
- des traitements spécifiques post-exposition ou curatifs éventuels, à discuter au cas par cas selon l'évolution des connaissances,
- la mise en place d'une cohorte nationale de ces patients.