

AVIS

relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de cellules, tissus et organes dans le contexte de pandémie de Covid-19 (actualisation de l'avis du 20 mai 2020)

24 octobre 2020

Par courrier électronique daté du 2 octobre 2020, la Direction générale de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) afin d'actualiser, dans un contexte de pandémie de Covid-19, les recommandations relatives à la sécurisation des dons de cellules, tissus et organes, figurant dans l'avis du 20 mai 2020 (lui-même actualisant les avis du 14 mars, 7 et 24 février 2020). Cette saisine fait suite à une demande de l'Agence de biomédecine (ABM) sous forme d'une note datée du 30 septembre 2020 (annexe 2).

Une expertise du HCSP relative aux points suivants est demandée :

- tests et matrices à employer pour la qualification des dons issus de donneurs vivants et décédés compte-tenu de l'évolution des techniques disponibles avec en particulier :
 - o la possibilité de recourir à un test salivaire chez les donneurs vivants du fait de la tendance au refus de don possiblement en lien avec la contrainte du prélèvement naso-pharyngé ;
 - o la possibilité de procéder à la RT-PCR sur un prélèvement de lavage broncho-alvéolaire (LBA) quand celui-ci a été réalisé chez les donneurs décédés afin d'éviter un prélèvement naso-pharyngé.
- Clarification de la consigne relative aux besoins de qualification des donneurs de tissus dès lors que le procédé d'obtention du tissu fait intervenir un traitement d'inactivation virale dont l'efficacité pour le SARS-CoV-2 a été validée au préalable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; en effet, il n'est pas nécessaire de disposer d'un résultat de RT-PCR SARS-CoV-2 chez les donneurs dont les greffons seront ultérieurement viro-inactivés.

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 ont été réunis.

Contexte

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés semblaient liés avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, officiellement désigné SARS-CoV-2, responsable de la maladie intitulée par l'OMS Covid-19 (Coronavirus disease), le 11 février 2020.

L'importation de cas de Covid-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été observée dès le mois de janvier 2020. L'ensemble des continents a été progressivement touché, conduisant l'OMS à déclarer l'état d'urgence de santé publique internationale (USPPI) le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'OMS déclarait la pandémie de Covid-19 et le 15 mars 2020, la France était au stade 3 de l'épidémie. Le 17 mars 2020, le confinement de la population générale a été instauré, avec une limitation des déplacements autorisés. L'amélioration des indicateurs épidémiologiques a permis la levée progressive du confinement entre le 11 mai et le 22 juin 2020.

L'état d'urgence sanitaire a pris fin le 10 juillet 2020 à minuit puis a été réinstauré le 16 octobre 2020.

Le ministre des Solidarités et de la Santé a annoncé le 23 septembre 2020 la création de zones d'alerte renforcée et d'alerte maximale. Le territoire se découpe en plusieurs zones : les zones vertes, les zones rouges et les zones en état d'urgence sanitaire. Les zones rouges, c'est-à-dire les zones de circulation active du virus sont désormais classées en 3 catégories : les zones d'alerte ; les zones d'alerte renforcée ; les zones d'alerte maximale.

Au 21 octobre 2020 :

40 862 940 malades ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde et 1 126 142 décès ont été rapportés à cette pathologie.

En France 957 421 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 34 048 décès. 13 185 personnes sont hospitalisées pour forme grave de Covid-19 dont 2 248 patients en réanimation.

Dans ce contexte, la nécessité de la qualification biologique des dons issus de donneurs vivants et décédés vis-à-vis du SARS-CoV-2, actée par le HCSP en mars 2020 et réitérée en août 2020, fait l'objet de nouvelles interrogations de l'Agence de la Biomédecine. Cette dernière fait valoir les contraintes pesant sur l'activité de prélèvements de cellules, tissus ou organes susceptibles de générer des refus de prélèvements de la part des donneurs et donc une pénurie de dons, par exemple pour les produits récupérés à l'occasion de soins comme les têtes fémorales, les veines, les membranes amniotiques ou le sang placentaire.

Le HCSP a pris en compte :

1 Les recommandations figurant dans ses avis antérieurs

1.1 Avis du 14 mars 2020 (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 [1]

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=778>

Dans son avis du 14 mars 2020, confirmé par l'actualisation du 20 mai 2020, le HCSP recommande de rechercher le SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé pour tout donneur vivant. Lorsque le donneur est décédé, la conduite à tenir est fonction de la disponibilité des résultats des tests avant la greffe ; en l'absence de disponibilité de ces résultats, seuls les organes vitaux (cœur, foie) peuvent être greffés. Le receveur doit être informé de cette situation.

1.2 Avis du 11 août relatif à la pertinence du diagnostic du Covid-19 à partir de prélèvements oro-pharyngés dont les crachats ainsi qu'à la pertinence du poolage des échantillons [2]

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=909>

Cet avis présente les différents tests biologiques de diagnostic du Covid-19 disponibles avec leurs avantages et inconvénients. Il réitère la priorité à donner aux tests individuels par RT-PCR à partir d'un écouvillonnage naso-pharyngé.

2 Les différentes modalités disponibles en octobre 2020 pour le diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2

2.1 Les différents types de prélèvements biologiques

- **Le prélèvement naso-pharyngé :**

Il s'agit de frottis naso-pharyngés par écouvillonnage profond du nez (<https://www.preventioninfection.fr/actualites/video-tutoriel-de-techniques-de-prelevement-de-covid-19/>). Bien qu'assez simples à effectuer, ils nécessitent une technique maîtrisée ; le préleveur doit y être formé (fiche de compétence et d'habilitation disponible sur le site de la Société française de microbiologie [3]).

En outre, le préleveur doit être protégé du risque d'être contaminé par le port d'un masque FFP2, de lunettes ou d'une visière de protection, de gants à usage unique, d'une surblouse et par une hygiène des mains.

- **Avantage :** il s'agit de la méthode de prélèvement la mieux standardisée et présentant la meilleure sensibilité diagnostique ; elle est considérée comme la méthode de référence, notamment chez les sujets asymptomatiques ; elle est actuellement recommandée en France par le CNR des virus des infections respiratoires (dont la grippe).
- **Inconvénient :** si le prélèvement est correctement réalisé, il ne doit pas être douloureux ni traumatique ; il peut néanmoins créer un peu d'inconfort avec sensation de picotement ou de larmoiement et besoin d'éternuer, ce qui est susceptible de limiter l'adhésion à une réalisation régulière. Une bonne formation des préleveurs est à même d'améliorer l'observance. Le geste est contre-indiqué en cas de pathologies nasales associées.

L'excrétion du génome viral au niveau du nasopharynx a pu être mise en évidence chez certains patients plusieurs semaines après la disparition des symptômes chez des sujets qui ne sont plus considérés comme contagieux. Ce point a fait l'objet d'un avis du HCSP le 11/08/2020 [2].

- **Le prélèvement oro-pharyngé postérieur**

Il s'agit du recueil de sécrétions pharyngées obtenues par un tiers à la suite d'un écouvillonnage pharyngé par voie buccale, ou expulsées spontanément par le patient après gargarisme de la gorge ; il doit être réalisé en l'absence d'ingestion d'aliments ou de liquides depuis au moins 30 minutes. Ce prélèvement est possible dans le cadre

d'un auto-prélèvement (recommandé au réveil) ; il a fait l'objet de plusieurs études comparatives avec le prélèvement naso-pharyngé. En pratique, il est possible de distinguer deux situations :

- soit le prélèvement est effectué par un tiers et son bénéfice apparait limité en termes de praticabilité par rapport au prélèvement naso-pharyngé : le préleveur doit être formé à la technique de prélèvement et équipé en matériel de protection comme pour le prélèvement naso-pharyngé ; l'induction d'un réflexe nauséeux dans un nombre non négligeable de cas rend sa standardisation plus aléatoire ; des fausses routes ont également été signalées chez de jeunes enfants ou des sujets âgés ;
 - soit il s'agit d'un auto-prélèvement, ce qui simplifie la réalisation du geste. Bien qu'un peu moins sensible et surtout très difficile à standardiser, ce mode de prélèvement représente une alternative qui mérite d'être évaluée plus en détails. Différentes études [4–6] rapportent une sensibilité diagnostique acceptable à la phase aiguë de l'infection, bien que plusieurs d'entre elles souffrent de biais méthodologiques.
- **Le prélèvement salivaire :**

La salive est un liquide biologique sécrété par les glandes salivaires à l'intérieur de la cavité buccale. Le grand avantage du prélèvement de salive est qu'il ne nécessite pas l'intervention d'un préleveur externe. Dans les quelques études qui ont comparé les résultats de ces prélèvements à ceux de prélèvements naso-pharyngés, la sensibilité est moindre [7,8]. Cependant, une étude récente comparant les performances de ces deux prélèvements sur un nombre limité de sujets (76 dont seulement 10 infectés par SARS-CoV-2) a montré que la cinétique de détection du génome viral était très proche au cours des deux semaines qui suivent l'apparition des symptômes alors qu'elle décroissait beaucoup plus rapidement dans la salive au-delà de ce délai [9]. Ces données préliminaires tendent à montrer que la salive pourrait constituer un prélèvement d'intérêt pour le dépistage rapide des sujets en cours d'infection active. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer la valeur de ce prélèvement lors d'une utilisation à large échelle.

- **Le recueil de crachats (ou expectorations) :**

Les crachats sont des sécrétions expulsées par la bouche provenant des voies respiratoires basses. Le prélèvement de crachat est insuffisamment standardisé pour pouvoir être recommandé dans le cadre du diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Les crachats induits correspondent à des sécrétions bronchiques expulsées par la bouche, après stimulation de la toux par un aérosol de chlorure de sodium hypertonique. Leur prélèvement pourrait représenter une alternative acceptable au prélèvement naso-pharyngé en termes de sensibilité diagnostique mais les conditions de réalisation du prélèvement sont beaucoup trop contraignantes pour en faire une méthode adaptée au dépistage rapide des sujets infectés par SARS-CoV-2.

- **Les prélèvements profonds (respiratoires bas) :**

Au stade de pneumonie, il est recommandé d'avoir recours à des prélèvements des voies respiratoires basses : expectoration obtenue par technique du crachat induit chez les patients non intubés, aspirations trachéales ou lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez les patients en réanimation ; dans environ 30 % des cas, l'ARN viral a été détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés.

Au total, les auto-prélèvements salivaires et oro-pharyngés postérieurs pourraient constituer des modalités de dépistage alternatives aux prélèvements naso-pharyngés à la phase initiale de l'infection par SARS-CoV-2 mais doivent toutefois faire l'objet d'évaluation par des études comparatives plus rigoureuses, par exemple sur le modèle proposé par Sullivan et al [10].

2.2 Les différentes méthodes de détection

a) Détection de SARS-CoV-2 par RT-PCR

La détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par technique moléculaire de RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé reste aujourd'hui la méthode la plus performante pour le diagnostic de la phase active de l'infection, particulièrement au moment de la phase précoce pré-symptomatique et chez les personnes asymptomatiques.

Malgré l'excellente sensibilité analytique de la RT-PCR (supérieure à celle de tous ses comparateurs), l'interprétation du résultat dépend du type d'échantillon, du stade de l'infection, de la qualité de l'échantillon et donc de l'expérience du préleveur. Ainsi un échantillonnage inapproprié peut expliquer les résultats de PCR «faussement négatifs» [11]

b) Détection des antigènes du SARS-CoV-2

Les tests antigéniques, contrairement aux tests RT-PCR basés sur la détection et l'amplification de l'ARN du virus dans l'échantillon, visent à détecter des antigènes (protéines ou peptides présents à la surface du virus).

Comme les tests moléculaires, les tests antigéniques nécessitent un prélèvement naso-pharyngé ou par voie respiratoire basse. Le résultat est connu en 15 à 30 minutes. Ce test permet le diagnostic précoce des malades dès la phase aiguë.

Sa sensibilité est bien moindre que celle des tests de RT-PCR : en cas de charge virale basse, le résultat peut être faussement négatif.

En France, l'arrêté du 15 septembre 2020 autorise l'utilisation des tests antigéniques sur prélèvements naso-pharyngés par tous les professionnels de santé [12]. Ces tests ne sont pas autorisés pour les personnes présentant des symptômes du Covid-19 ni pour les « cas contacts ». Cependant, en cas de résultat positif, le test doit être confirmé par un test de RT-PCR. L'arrêté indique que la pratique de ces tests est réalisée à titre exceptionnel dans le cadre d'opérations collectives de dépistage et constitue un élément d'orientation diagnostique n'ayant pas vocation à se substituer à un test de RT-PCR.

Toutefois, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est prononcée le 24 septembre 2020 en faveur de leur déploiement et de leur remboursement en diagnostic chez les patients symptomatiques [13], ce qui est désormais acté [14]. Ne nécessitant pas d'équipements spécifiques, ces tests peuvent être déployés en dehors des laboratoires d'analyses médicales et notamment en pharmacie ou en cabinet de médecine générale, sous forme de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).

Le test utilisé [14] doit présenter une sensibilité supérieure ou égale à 80 % (seuil retenu également par l'OMS) et une spécificité supérieure ou égale à 99% [15].

La HAS a présenté ses recommandations dans un communiqué de presse en date du 9 octobre 2020 : [16,17].

- pour les personnes qui ont des symptômes, la HAS recommande de réaliser un test antigénique dans les 4 premiers jours après l'apparition des symptômes si les résultats d'un test RT-PCR ne peuvent être obtenus dans un délai de 48h. Elle considère qu'il n'est pas nécessaire de confirmer par un test RT-PCR les tests antigéniques positifs, au vu de la très bonne spécificité

des tests, sauf pour les patients à risque de développer une forme grave de la maladie ;

- pour les personnes sans symptômes qui ne sont pas des personnes-contacts, la HAS reconnaît l'intérêt de l'utilisation des tests antigéniques dans le cadre d'opérations de dépistage à large échelle ciblant des populations au sein desquelles le risque d'infection est plus important qu'en population générale. Cela peut recouvrir des populations qui vivent, étudient ou travaillent dans des lieux confinés qui favorisent la transmission du virus à un grand nombre de personnes (universités, abattoirs, ...), avec un objectif de repérer des clusters;
- pour les personnes-contacts sans symptômes, identifiées isolément ou au sein d'un cluster, la HAS considère que le test RT-PCR reste le test à utiliser dans cette situation, dans l'attente des résultats de plusieurs études en cours.

c) Amplification par la technique d'amplification isotherme de type LAMP

Des tests de commercialisation plus récente permettent d'obtenir un résultat en environ 1 heure. Ils sont faciles à réaliser, ne nécessitent pas de personnel spécialisé et peuvent être installés en dehors de laboratoires de biologie médicale. Ces tests commerciaux, basés sur le principe de l'amplification isotherme de type LAMP (loop-mediated isothermal amplification), sont en cours de commercialisation pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Leur sensibilité est généralement un peu moindre que celle des tests de RT-PCR mais pourrait s'avérer suffisante pour dépister les infections actives. Leurs principales limites sont la difficulté à les utiliser à grande échelle en raison, comme les précédents, de capacité de production limitée en regard de la demande, mais aussi de leur inadaptation aux grandes séries. Cela pourrait conduire à les réserver plutôt à des situations de déploiement d'urgence, comme par exemple au sein des aéroports au retour de voyages internationaux ou dans les services d'urgence des hôpitaux.

d) Détection des anticorps anti SARS-CoV-2 par sérologie

Les tests sérologiques permettent d'identifier la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans des prélèvements sanguins. A l'heure actuelle, l'état des connaissances scientifiques ne permet pas de déterminer le niveau ou la durée de protection des anticorps présents vis-à-vis d'une nouvelle contamination. Un test sérologique peut permettre en revanche de renseigner sur le statut immunitaire d'une personne vis-à-vis de ce virus et en particulier de :

- confirmer à partir de J7 post-symptômes l'infection récente d'une personne lorsqu'elle présente des symptômes ou une scannographie évocateurs du Covid-19 alors qu'un premier test par RT-PCR s'est révélé négatif ou n'a pas été effectué ;
- et confirmer ou infirmer l'infection a posteriori, lorsque la personne ne présente plus de symptômes et n'a jamais été testée par un test moléculaire.

Les tests sérologiques destinés à détecter les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, se positivent en général une à deux semaines après l'apparition des symptômes. Si des anticorps sont retrouvés, cela permet d'établir que le système immunitaire du patient a rencontré le virus. Les premières études disponibles apportent de précieuses informations physiopathologiques sur la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2, mais les données restent à ce jour insuffisantes pour définir précisément la place de ces tests dans la stratégie de prise en charge du

Covid-19. Ces études montrent notamment que la réponse sérologique est volontiers plus faible chez les personnes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques, que la qualité des tests détectant les anticorps de classe IgM est souvent médiocre, que la durée de persistance des anticorps est également très variable et qu'il n'existe qu'une corrélation partielle entre les anticorps détectés par les tests commerciaux (dépendant notamment de la cible antigénique) et les tests de séroneutralisation ou leurs équivalents, seuls capables d'évaluer une séro-protection [18].

2.3 Essais cliniques sur les tests salivaires

Comme mentionné précédemment, les tests virologiques sur des prélèvements salivaires pourraient représenter une alternative aux tests réalisés sur prélèvements naso-pharyngés, avec un acte de prélèvement non invasif et indolore susceptible d'augmenter l'acceptabilité des personnes testées. Cependant, leur fiabilité reste débattue à ce jour. Afin d'approfondir les connaissances relatives à cette méthode de dépistage, la HAS a rendu le 7 août 2020 un avis favorable à la mise en place d'un forfait innovation pour les tests virologiques sur échantillons de salive par RT-PCR, demandé par la Société Française de Microbiologie et le Centre Hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne [19]

a) Essai Covisal

L'essai Covisal met en place des tests réalisés lors de dépistage (cas contact, actions de dépistage local), et de diagnostic ambulatoire de patients symptomatiques légers [20]. L'étude prospective proposée compare le test salivaire au test naso-pharyngé réalisé en parallèle chez le même patient. L'objectif est de réaliser 1 500 prélèvements dont 300 positifs pour lesquels seront comparées les deux techniques [21]. Les résultats disponibles sur les 600 premiers patients montrent une sensibilité acceptable chez les sujets symptomatiques en phase aiguë (concordance de 85 à 90% avec le test classique) mais une sensibilité beaucoup trop faible chez les asymptomatiques, de l'ordre de 50%.

A la suite des premiers résultats de l'étude, la HAS a rendu le 18 septembre 2020 un avis favorable sur l'utilisation et le remboursement des tests virologiques par RT-PCR sur prélèvements salivaires dans les indications suivantes :

- personnes dont les symptômes sont apparus depuis moins de sept jours et qui ne sont pas hospitalisées,
- personnes pour lesquelles l'acceptabilité du test naso-pharyngé est aujourd'hui la plus faible (enfants, personnes âgées, personnes présentant des troubles psychiatriques) ou chez qui le test sur prélèvement nasopharyngé est contre-indiqué [22].

La HAS rappelle que le test par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé reste le test de référence pour la détection du virus car le prélèvement salivaire est moins sensible, mais qu'une perte de sensibilité peut être compensée par un nombre accru de tests réalisés. La HAS met aussi en garde sur le fait qu'une augmentation du nombre de tests réalisés, due à une meilleure acceptabilité du test sur prélèvement salivaire risquerait d'augmenter l'engorgement au niveau de la phase analytique (étape de RT-PCR) et donc les délais de rendu des résultats.

b) Essai EasyCov

Mis au point par une start-up montpelliéraine rattachée au Centre national de la recherche scientifique (CNRS), EasyCov est un test de diagnostic rapide salivaire utilisant la technique LAMP. Ce test donne une réponse en moins d'une heure à partir d'un prélèvement effectué sous la langue du patient [23]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/videos/easycov-les-promesses-du-test-salivaire>). D'après le

CNRS, ce test ne cherche pas à remplacer les tests existants, mais permettrait de réaliser des dépistages là où les tests plus conventionnels font défaut. D'après les premières études cliniques réalisées sur une centaine de soignants volontaires, le taux de sensibilité d'EasyCov est évalué à 73% et sa spécificité à 96% [24].

3 La nécessité de maintenir les greffes de cellules, tissus et organes afin de répondre aux besoins des receveurs potentiels

L'ABM insiste sur la nécessité de poursuivre ses activités de prélèvements de cellules, tissus et organes pendant cette période de crise sanitaire. Elle fait état des difficultés représentées par la mise en place d'un test naso-pharyngé systématique pour tous les donneurs dans des équipes qui se heurtent à des refus des donneurs faisant état de leur réticence à subir ce type de prélèvement en amont de leur prise en charge (patients âgés, enfants, femmes allant accoucher). En outre, certains centres n'ont pas mis en place en routine ce type de tests pour des patients asymptomatiques et rencontrent des difficultés de faisabilité

L'ABM signale des difficultés particulières rencontrées dans l'approvisionnement de certains greffons pour lesquels la situation est assez critique. Il s'agit des dons de têtes fémorales, de membranes amniotiques et de sang placentaire. Malgré l'absence de données quantitatives, les équipes de prélèvements signalent des refus du fait du caractère jugé invasif du prélèvement naso-pharyngé et des difficultés à le mettre en place en routine dans certains établissements. Cette absence rapportée de dépistage du Covid-19 en milieu chirurgical ou obstétrical reste néanmoins étonnante compte tenu des recommandations des sociétés savantes de ces spécialités de recourir systématiquement à ce dépistage à titre individuel, même en l'absence de don.

Un autre point évoqué par l'ABM est l'absence d'homogénéité de prise en charge au niveau européen, avec des disparités importantes entre les pays. Par exemple, l'Allemagne et la Pologne n'exigent aucun contrôle vis-à-vis du SARS-CoV-2 chez les donneurs asymptomatiques et ayant répondu à un questionnaire spécifique ciblant les risques d'infection par le virus en amont des dons de cellules ou de tissus. Cela crée des difficultés pour chaque importation de produits du corps humains en provenance de ces pays (plusieurs dizaines par mois pour les CSH).

Le HCSP rappelle :

- Que les donneurs d'organes, de tissus ou de cellules sont par définition des sujets asymptomatiques vis-à-vis de pathologies infectieuses en évolution, il s'agit par conséquent, de la population pour laquelle les tests diagnostiques utilisés devraient présenter la plus grande sensibilité analytique.
- Que les receveurs d'organes, de tissus ou de cellules sont souvent des sujets immunodéprimés, ce qui justifie le maintien d'une surveillance vis-à-vis d'une pathologie émergente comme le Covid-19 malgré l'absence d'observations rapportant la transmission du SARS-CoV-2 lors de greffes de produits du corps humains.
- Que la détection du virus par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé reste à ce jour la technique de référence pour identifier un individu susceptible de transmettre cet agent et que ce prélèvement, quand il est fait dans les règles de l'art, est parfaitement acceptable par des personnes en situation de faire un don de produits issus de leur corps.
- Que cette analyse reste recommandée en amont de nombreuses situations chirurgicales ou obstétricales afin d'éviter la propagation de foyers épidémiques au sein des établissements de santé, même en l'absence de notion de don.
- Que la doctrine du Secproch n'a pas changé concernant certaines situations dérogatoires :
 - pour les produits d'importation à propos desquels il existe une balance bénéfice-risque forte en faveur de la greffe malgré une absence de test PCR SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement naso-pharyngé chez le donneur, il peut être suffisant de réaliser un test sur le produit greffé, à condition d'utiliser une technique dûment validée et d'en avertir les équipes de greffe ; l'urgence vitale (greffe de cœur ou de foie) constitue par ailleurs une situation dérogatoire à l'absence de résultat de test SARS-CoV-2 chez le donneur en amont de la greffe ; le receveur et les équipes de greffe doivent être averties de cette situation (ref avis antérieurs du HCSP).

Le HCSP recommande

1. Donneurs vivants

- Maintien d'un test de RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé pour la recherche du SARS-CoV-2 en amont des dons d'organes, de tissus ou de cellules.
- En cas de contre-indication au prélèvement rhino-pharyngé en raison d'une pathologie nasale ou de l'opposition catégorique d'un donneur ou d'une donneuse en cas de greffon rare (par exemple les CSH issues de sang placentaire), il est remplacé par un prélèvement oro-pharyngé réalisé par un tiers.
- Les équipes de greffes, au même titre que de nombreux autres professionnels de santé [25], doivent être sensibilisées et entraînées à la réalisation des prélèvements nécessaires à la réalisation de tests par des formations spécifiques et des tutoriels adaptés. Elles doivent pouvoir apporter leur expertise pour diffuser ces pratiques dans les centres de soins appelés à contribuer aux prélèvements de produits issus du corps humains destinés à un usage thérapeutique. Quand il s'agit d'actes chirurgicaux ou obstétricaux, le prélèvement peut se situer en amont ou en aval de l'hospitalisation à condition de ne pas dépasser 48 heures entre le moment du prélèvement pour le test et celui du don.
- Dans l'état actuel des tests commerciaux disponibles sur le marché, la sérologie SARS-CoV-2 n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des donneurs d'organes, de tissus ou de cellules.

- Une veille technologique active est en cours en matière de tests et de prélèvements virologiques comme en font foi les nombreuses expérimentations rapportées plus haut. Dès que le HCSP aura connaissance de techniques alternatives pouvant se substituer chez les sujets asymptomatiques aux techniques de référence, sans perte de sensibilité et avec un gain de praticabilité, il en informera les professionnels du Secproch afin de réviser les présentes recommandations.

2. Donneurs décédés

- Maintien d'un test de RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé pour la recherche du SARS-CoV-2 en amont des dons d'organes ou de tissus.
- Non recommandation d'autres prélèvements comme les aspirations trachéales ou les liquides de lavage broncho-alvéolaires car le SARS-CoV-2 est absent de ces sites anatomiques en dehors de tableaux de pneumonies liées au Sars-CoV-2 qui représentent une contre-indication aux prélèvements d'organes.
- Possibilité de dérogations à la détection du Covid-19 en amont de la greffe en cas d'urgence vitale (greffes de cœur et de foie) sous réserve d'en avertir les équipes de greffe et le receveur.

3. Tissus viro-inactivés

Les tissus prélevés et destinés à un traitement par viro-inactivation ne sont pas concernés par la nécessité de pratiquer un test virologique lorsque le procédé de viro-inactivation a fait l'objet d'une validation au regard du risque lié au virus SARS-CoV-2 et d'une autorisation de l'ANSM.

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 24 octobre 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis complémentaire à l'avis des 7 et 24 février 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. [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=778>
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 août 2020 relatif à la pertinence du diagnostic du Covid-19 à partir de prélèvements oro-pharyngés dont les crachats ainsi qu'à la pertinence du poolage des échantillons [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=909>
3. Société française de microbiologie. Fiche de compétence et de formation habilitation au frottis rhinopharyngé et nasal profond pour recherche de SARS-CoV-2 (Covid-19). Version 3 (27 juillet 2020) [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/fiche-habilitation-prelevement-rhino-pharynge-v3.pdf>
4. Chen JH-K, Yip CC-Y, Poon RW-S, Chan K-H, Cheng VC-C, Hung IF-N, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* déc 2020;9(1):1356-9.
5. Tu Y-P, Jennings R, Hart B, Cangelosi GA, Wood RC, Wehber K, et al. Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing. *N Engl J Med.* 30 2020;383(5):494-6.
6. Cheuk S, Wong Y, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, et al. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 21 juin 2020;
7. Williams E. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2 | *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://jcm.asm.org/content/58/8/e00776-20>
8. Becker D. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting | *medRxiv* [Internet]. 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.20092338v2>
9. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect.* 2020;81(2):e145-7.
10. Sullivan PS, Sailey C, Guest JL, Guarner J, Kelley C, Siegler AJ, et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA and Antibodies in Diverse Samples: Protocol to Validate the Sufficiency of Provider-Observed, Home-Collected Blood, Saliva, and Oropharyngeal Samples. *JMIR Public Health Surveill.* 24 2020;6(2):e19054.
11. Centre national de référence virus des infections respiratoires (dont la grippe). Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-point-sur-la-sensibilite%CC%81-des-tests-RT-PCR_CNR.pdf
12. Légifrance- Journal officiel. Arrêté du 15 septembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé [Internet]. JORF n° 0226 du 16/09/2020. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=Yc4bj6olWEPiTbpC5D8YZFbzbqBy_eO97Xv1twZ4Wyg=).

13. Haute Autorité de santé. COVID-19 : les tests antigéniques sont performants chez les patients symptomatiques [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203094/fr/covid-19-les-tests-antigeniques-sont-performants-chez-les-patients-symptomatiques
14. Légifrance- Journal officiel. Arrêté du 16 octobre 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale (inscription de l'acte de test diagnostic rapide dans le cadre de la détection des antigènes du SARS-CoV-2) [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042430920>
15. Organisation mondiale de la santé. Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 Orientations provisoires 11 septembre 2020 [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334409/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Haute Autorité de santé. COVID-19 : la HAS positionne les tests antigéniques dans trois situations [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212125/fr/covid-19-la-has-positionne-les-tests-antigeniques-dans-trois-situations
17. Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire
18. Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19 [Internet]. Disponible sur: https://prod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf
19. Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0045/AC/SEAP du 7 août 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la prise en charge dérogatoire de la détection du génome du SARS-CoV-2 par amplification génique sur prélèvement salivaire en application de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-08/ac_seap_forfait_innovation_tests_virologiques_salivaires_sars-cov-2_vd.pdf
20. Guyane C, Nacher M, Demar M. Prospective comparison of saliva and nasopharyngeal swab sampling for mass screening for COVID-19. medRxiv. 24 sept 2020;2020.09.23.20150961.
21. Agence régionale de santé-Guyane. COVID 19 - La lettre pro du 7 août 2020. Disponible sur: <http://link.newsletter.ars.sante.fr/m2?r=wAPNATG4NWE4YmVknTBiODViNTM1MGVmMWNkMTE3xBDQs3rQldCsTQh00NrQnj3Qt19o0LvQg3rEEDD90LzQsVbQpU7t0KvVodCccijQw3-6b2RpbGUucmltYmVydEBhcnMuc2FudGUuZnKgnLUyeWEyZ2FxbDBlanM1Nm00NWVweXigq0NJVkiMSVRZX0IEoKpDT05UQUUNUX0IEtk1QMjhzVmFsVHUycjd6bWNjaWpEZnezRU1BSUxfQ09SUKVDVEIPTI9JRKCSrKISU1ROQU1FX0IEoKtMQVNUTkFNrv9JRKcXt1JJROIOX0NBuFRJT05fSUS3QWdlbnRzIEFSUyBqdWlsbGV0IDlwMjcU1JJROIOX0tJkRfSUSkTEITVLNQSE9ORV9DT1JSRUNUSU90X0IEoKhTVEFURV9JRKdVbmtub3dutlpZaUR1Q1I5VHZXNk1RYjF2ZVh5bkGjQVJTtm0xZjV5Z2pzaG5tdzk5NHppaTJ5Yzlg>

22. Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/ac_2020_0047_remboursement_rt-pcr_salivaire_covid-19_cd_2020_09_18_vd.pdf
23. Centre national de la recherche scientifique (CNRS). EasyCov, les promesses du test salivaire. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/videos/easycov-les-promesses-du-test-salivaire>
24. L'Helgouach N, Champigneux P, Santos-Schneider F, Molina L, Espeut J, Alali M, et al. EasyCOV: LAMP based rapid detection of SARS-CoV-2 in saliva. medRxiv. 30 mai 2020;2020.05.30.20117291.
25. Légifrance- Journal officiel. Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé [Internet]. p. chapitre 8, article 25. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042106390

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : vendredi 2 octobre 2020 10:56

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

Objet : SECPROCH- actualisation de l'avis du 14 mars 2020 relatif aux organes, tissus et cellules

Monsieur le Président, Cher Franck,

En février, mars et mai derniers, le HCSP a rendu plusieurs avis précisant les mesures à prendre pour qualifier les donneurs d'organes, tissus et cellules dans un contexte de circulation du virus de la Covid-19.

Ces avis préconisent notamment d'entreprendre chez les donneurs une recherche du génome viral par RT-PCR sur un prélèvement naso-pharyngé et si possible sur un prélèvement sanguin.

Les recommandations de l'ABM prises à l'issue de ces avis continuent de s'appliquer dans le contexte épidémiologique actuel. Néanmoins, l'Agence de biomédecine dans sa note en pièce jointe me fait part de ses interrogations pour ce qui concerne :

- les donneurs vivants : possibilité de recourir à un test salivaire du fait de la tendance au refus de don possiblement en lien avec la contrainte du prélèvement naso-pharyngé,
- les donneurs décédés : possibilité de procéder à la RT-PCR sur un prélèvement de lavage broncho-alvéolaire quand il a été réalisé pour éviter un prélèvement nasopharyngé en plus.

Enfin, elle relève une difficulté d'interprétation de la consigne relative aux besoins de qualification des donneurs de tissu dès lors que le procédé d'obtention du tissu fait intervenir un traitement d'inactivation virale dont l'efficacité a été validée au préalable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Compte-tenu de ces éléments, je souhaiterais disposer de votre avis actualisé sur :

- Les tests et matrices à employer pour la qualification des donneurs vivants et décédés compte-tenu de l'évolution des techniques disponibles ;
- La nécessité de disposer ou non d'un résultat de qualification par RT-PCR des donneurs de tissu, lorsque le procédé d'obtention de ce greffon tissulaire fait intervenir un traitement d'inactivation virale validé par l'ANSM.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis, si possible au plus tard pour le 14 octobre 2020.

Bien à vous,

Pr Jérôme SALOMON



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2 : Note de l'Agence de la biomédecine



La direction générale

Dossier suivi par
Direction générale médicale et scientifique
Pôle Sécurité Qualité
Sophie LUCAS-SAMUEL
Tél. : 01 55 93 65 92
Fax : 01 55 93 69 36
sophie.lucas-samuel@agencebiomedecine.fr
Réf. SL9/SGo/100-20

Saint-Denis, le 30 septembre 2020

Note à l'attention de Monsieur Jérôme Salomon Directeur général de la santé

Objet : saisine du Haut Conseil de la santé publique – GT Secproch en vue de l'actualisation des recommandations pour la qualification des donneurs d'organes, tissus, cellules vis-à-vis du virus SarsCov2

Le 14 mars 2020, le groupe de travail Secproch du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis un avis, complémentaire à l'avis des 7 et 24 février 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. Le 20 mai 2020, cet avis a été actualisé par un autre 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.

Pour procéder à la qualification des donneurs de cellules, tissus ou organes, ces avis successifs ont recommandé de recourir à des tests par RT-PCR réalisés sur des prélèvements effectués par écouvillonnage naso-pharyngé, complétés dans la mesure du possible par des tests par RT-PCR réalisés sur des prélèvements sanguins (plasma, sérum, sang total). Les tests commerciaux permettant de détecter le virus SARS-CoV-2 n'étaient alors pas disponibles.

Les professionnels en charge de la sélection des donneurs, vivants ou décédés, ont alerté mes services sur diverses difficultés, qui m'amènent à solliciter une saisine du HCSP aux fins d'examiner l'opportunité d'une actualisation de l'avis du 14 mars 2020, tel que modifié par l'avis du 20 mai 2020.

Concernant les donneurs vivants, il se confirme que la réalisation de prélèvements par écouvillonnage naso-pharyngé est susceptible de susciter des refus de dons. Des réticences ont ainsi été signalées chez les donneurs de sang placentaire, de membrane amniotique, de veines et de têtes fémorales, qui, pour certains, refusent les prélèvements naso-pharyngés, jugés désagréables et anxiogènes. L'acceptation de ces prélèvements est aussi très difficile chez les donneurs pédiatriques, par exemple lorsqu'il s'agit de procéder à des dons intrafamiliaux de cellules souches hématopoïétiques.

Ces refus risquent de peser sur le niveau des stocks de produits disponibles, notamment dans le contexte de la reprise des activités de greffe. Ainsi, la banque de tissus de l'hôpital Saint Louis a informé mes équipes que les recueils de tissus placentaires sont interrompus depuis mi-février, alors que l'activité de greffe de membrane amniotique a repris. Ces mêmes refus ont également des conséquences sur les prélèvements de sang placentaire.

Pour éviter ces conséquences défavorables, l'Agence de la biomédecine s'interroge sur la possibilité de substituer aux tests par RT-PCR réalisés sur des prélèvements effectués par écouvillonnage naso-pharyngé, des tests réalisés à partir d'un échantillon de salive. Cette technique est d'ores et déjà proposée par certains laboratoires, par exemple à Toulouse, et elle fait l'objet d'une meilleure tolérance chez les personnes candidates à un don de leur vivant.

Certains professionnels s'interrogent enfin sur la possibilité de recourir à des tests sérologiques, en association avec la mise en place d'une quarantaine, pour les donneurs vivants amenés à consulter dans le mois suivant la prise en charge initiale (accouchement, saphenectomie, arthroplastie de la hanche).

Concernant les donneurs décédés, certains professionnels proposent de recourir à un test par RT-PCR effectué sur le liquide broncho-alvéolaire, lorsque celui-ci a été prélevé, en lieu et place du test pratiqué sur un prélèvement par écouvillonnage naso-pharyngé. Mes services ont également été interrogés sur la possibilité d'utiliser des tests commerciaux, alors qu'ils ne sont pas conçus pour la qualification de donneurs décédés et que les laboratoires qui les utilisent peuvent rencontrer des difficultés pour établir leur pertinence à de telles fins, compte tenu, notamment, du contexte de surcharge d'activité auquel ils se trouvent confrontés.

Concernant, enfin, les tissus prélevés sur des donneurs vivants ou décédés qui font l'objet d'un traitement par un procédé de viro-inactivation, il nous paraît nécessaire d'ajuster la rédaction de l'avis du 14 mars 2020 afin de restituer l'exacte orientation retenue lors des discussions du GT Secproch ayant précédé l'édition de cet avis. Il avait en effet alors été convenu que les tissus prélevés, lorsqu'ils sont destinés à un traitement par viro-inactivation, ne seraient pas soumis aux mesures de qualification applicables aux donneurs vivants ou décédés, dès lors que le procédé de viro-inactivation utilisé aurait fait l'objet d'une validation spécifique et d'une autorisation par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Tel qu'il est rédigé, l'avis du 14 mars 2020 pose toutefois une règle différente, qui suscite des difficultés pour les professionnels, voire de l'incompréhension. Une modification apparaît donc souhaitable, qui pourrait s'inspirer, notamment, du libellé des avis concernant les mesures à prendre, pour la qualification des donneurs de tissus devant faire l'objet d'un traitement par un procédé de viro-inactivation, lorsqu'il s'agit de faire face aux risques liés aux virus du West Nile ou de la dengue.

Au total, il m'apparaîtrait souhaitable que le HCSP soit saisi de la question des modifications ou des compléments qui devraient, le cas échéant, être apportés à l'avis du 14 mars 2020, pour que puisse être reconstitué un stock de cellules, tissus et organes qui permette une prise en charge optimale des patients.



Emmanuelle Cortot-Boucher
Directrice générale

Annexe 3 : composition du groupe de travail.

Personnalités qualifiées

Marion BRAKS, Renaloo

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor

Christian CHIDIAC, HCSP, CsMIME

Frédérique CLAUDOT, HCSP, CS3SP

Bernard CLERO, Renaloo

Edmond-Luc HENRY, AFH

Syria LAPERCHE, CNR-risques infectieux transfusionnels

Bruno LINA, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe

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

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

Membres de droit

Pierre GALLIAN, EFS

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

Anne LEGENDRE, EFS

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Isabelle SAINTE-MARIE, ANSM

Marie-Claire PATY, SPF

Secrétariat général du HCSP

Mac DURAND

Sylvie FLOREANI

Le 24 octobre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr