

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2022

N° 2020*-242

THÈSE pour le **DIPLÔME D'ÉTAT**
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Youssef SHAIM

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2022

**Recommandations sur la prévention des risques de transmission d'agents
pathogènes par les donneurs d'organes, tissus, cellules et gamètes**

Président : Professeur Jean-Marie BARD, Professeur de biochimie générale et clinique, PU-PH, UFR Pharmacie

Directrice de thèse : Professeur Virginie FERRE, Professeur en bactériologie-virologie, PU-PH, UFR Pharmacie

Co-directrice de thèse : Docteur Sophie LUCAS-SAMUEL, Responsable du pôle sécurité-qualité de l'Agence de la Biomédecine

Membre du Jury : Docteur Marc BAUD'HUIN, Responsable banque multi-tissus, correspondant local de biovigilance, CHU Nantes

Remerciements

A Monsieur Jean-Marie BARD

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse et juger ce travail

A Madame Virginie FERRE

Directrice de thèse, pour l'accompagnement et l'aide dans la réalisation de ce travail

A Madame Sophie LUCAS-SAMUEL

Co-directrice de thèse, pour ton soutien et d'avoir permis la réalisation de ce travail, merci beaucoup pour tous tes conseils et ton accompagnement lors de mon apprentissage à l'ABM, merci également à toute l'équipe, bienveillante et chaleureuse

A Monsieur Marc BAUD'HUIN

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et participer à ce jury de thèse

A ma famille

A mes parents (Mamoune, Baba Hajj), ma sœur (Nounette) et mon frère (Miro), ainsi que toute ma famille, merci pour tout, pour votre soutien, vos encouragements, vos conseils, que Dieu vous préserve

A mes amis

A tous mes amis et particulièrement de l'université, pensées spéciales aux génies et aux bananes. Enfin, super heureux de rejoindre la team docteur, Momo, CC, Laura, Polo, Claire, LB, Nolu, Blandou, Manon, Cindy, Nadège, Naïma, Robin, Léo, que des bons moments et beaux souvenirs avec vous, à très bientôt je l'espère

Table des matières

Introduction	7
I) Généralités : Les agents pathogènes conventionnels et l'ECDC.....	9
1. Agents pathogènes conventionnels et qualification du donneur/receveur	9
1.1 Le receveur.....	9
1.2 Qualification du donneur	10
2. Bilans virologiques.....	12
2.1 Identification des marqueurs virologiques.....	12
2.2 Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses.....	13
2.3 Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses dans les cas de l'urgence vitale et dans les situations dérogatoires	15
3. Cas particuliers des transferts passifs d'anticorps	20
4. Contextes particuliers (donneurs étrangers, voyages, foyers épidémiques...)	20
5. En pratique	21
6. Les procédures d'élaboration des recommandations en France.....	22
6.1 Historique.....	22
6.2 Secproch.....	24
6.3 Fonctionnement.....	24
6.4 Réunions du Secproch	27
7. ECDC	28
7.1 Généralités.....	28
7.2 Structure	29
7.3 Fonctionnement.....	29
7.4 Activités.....	30
7.5 Bénéficiaires.....	30
7.6 Communication.....	31

7.7 Veille sanitaire.....	31
II) Le Zika, un virus lié aux voyages et à l’habitus	32
1. Zika	32
1.1 Généralités.....	32
1.2 Transmission de ZIKV.....	32
1.3 Aspects cliniques.....	34
1.4 Données virologiques et sur les vecteurs.....	35
1.5 Données sur les vecteurs.....	35
1.6 Risques liés à la greffe d’organes, de tissus et de cellules	36
2. Recommandations nationales	36
2.1 Les recommandations organes, tissus, cellules.....	36
2.2 Les recommandations AMP	37
III) Le paludisme, un parasite lié aux voyages.....	41
1. Le Paludisme	41
1.1 Généralités.....	41
1.2 La maladie, le portage et la réponse immunitaire	42
1.3 Le diagnostic biologique du paludisme	43
2. Recommandations nationales	45
IV) Cas pratique : Recommandations vis-à-vis du SARS-CoV-2.....	47
1. Saisine.....	47
1.1 Les coronavirus	47
2. Données cliniques.....	48
2.1 Description de la maladie.....	48
2.2 Diffusion du virus dans les liquides biologiques, les tissus et les organes.....	49
2.3 Diagnostic.....	49
2.4 Revue des recommandations dans d’autres pays.....	50
3. Recommandations nationales	51

3.1 Exemple de recommandations (au stade 3).....	52
3.2 Le SARS-CoV-2 et l'AMP	58
3.3 Les algorithmes	59
3.4 Autres conséquences	59
3.5 Points épidémiologiques.....	60
Conclusion	63
Bibliographie	64
Annexes.....	69

Abréviations

ABM : Agence de la biomédecine

AMP : Assistance médicale à la procréation

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

CAD : Cellule d'aide à la décision

CE : Conformité européenne

CMV : Cytomégalovirus

CNR : Centre national de référence

CORRUSS : Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales

DGV : Dépistage génomique viral

EBV : Epstein-Barr virus

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies

EFS : Etablissement français du sang

ESR : Etablissements de santé de référence

HCSP : Haut conseil de la santé publique

HTLV : Virus T-lymphotropique humain

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase chain reaction

PSQ : Pôle sécurité-qualité

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SECPROCH : Sécurité des éléments et produits du corps humain

US-CDC : Centre pour le contrôle et la prévention des maladies aux Etats Unis

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WNV : West Nile Virus

Introduction

L'Agence de la biomédecine (ABM) est un établissement public administratif de l'Etat sous tutelle du ministère chargé de la santé créée en 2004 par la loi n° 2004-800, du 6 août 2004, relative à la bioéthique. L'Agence de la biomédecine prend la suite de l'Établissement français des greffes dont la création relevait de la loi du 29 juillet 1994. L'ABM encadre, supervise, accompagne et évalue les activités dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et la génétique humaines, de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines. Elle remplit à la fois des missions d'encadrement et d'expertise et des missions opérationnelles, qui implique un fonctionnement H24 et 7j/7 de certains de ses services (exemple : le Pôle National de Répartition des Greffons). Elle met tout en œuvre pour que chaque malade reçoive les soins dont il a besoin, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Par son expertise, elle est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques, relatifs à ces questions. Les domaines touchant à la bioéthique évoluant rapidement, la loi de bioéthique de 2011, comme la précédente, a prévu un mécanisme de révision. Cette révision se structure autour d'un débat public sous forme d'états-généraux, organisé par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), après consultation des commissions parlementaires permanentes compétentes et de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (Opesct). Ce processus a commencé en janvier 2018 et est maintenant finalisé avec la publication en août 2021.

Afin d'exercer ses différentes missions définies par la loi de bioéthique, l'ABM est organisée en directions « métiers » et en pôles transverses regroupés au siège sous la direction de Madame Emmanuelle CORTOT-BOUCHER depuis Octobre 2019.

Le pôle sécurité-qualité (PSQ), dirigé par le Dr Sophie LUCAS-SAMUEL, est rattaché à la Direction Générale Médicale et Scientifique et est composé d'une équipe pluridisciplinaire comprenant un pharmacien, deux médecins, deux ingénieurs, deux scientifiques, deux assistantes et moi-même (un apprenti). Ses missions s'inscrivent en cohérence avec les missions de promotion de la qualité et de la sécurité sanitaire confiées à l'ABM dans ses champs de compétences (article L. 1418-1 de la loi de bioéthique). Ces missions de qualité et de sécurité s'appuient également sur le contrat d'objectif et de performance établi entre l'ABM et son ministère de tutelle.

Les activités du PSQ peuvent être présentées selon 4 grands domaines :

- La sécurité sanitaire
- La biovigilance
- La vigilance en assistance médicale à la procréation (AMP vigilance)
- La promotion de la qualité et de la gestion des risques dans les domaines de compétences de l'agence (organes, tissus, cellules et AMP).

Cette thèse se concentre sur les recommandations existantes, concernant certains micro-organismes pathogènes transmissibles via la greffe ou l'administration de produits issus du corps humain que j'ai notamment eu l'occasion de traiter de façon concrète lors de mon apprentissage à l'ABM. Je présente ainsi les généralités sur les agents pathogènes conventionnels et le rôle de l'ECDC, puis deux exemples de pathogènes dont la transmission est liée soit aux voyages soit aux conditions de vie des donneurs (le virus Zika et le parasite du paludisme). Enfin je détaille un cas pratique, celui de la pandémie de COVID avec les recommandations élaborées pour la prévention de la transmission du virus Sars Cov-2.

I) Généralités : Les agents pathogènes conventionnels et l'ECDC

1. Agents pathogènes conventionnels et qualification du donneur/receveur

1.1 Le receveur

L'histoire des dons et greffes fascine et remonte à plusieurs siècles. En France, la première tentative de greffe (rénale) remonte à 1952 à l'hôpital Necker par l'équipe du Professeur Jean Hamburger et est un succès. L'année 1984 marque un tournant dans l'histoire de la greffe avec l'arrivée de la Cyclosporine, nouvel immunosuppresseur qui améliore considérablement la tolérance du greffon et la survie des patients après greffe. Depuis, les techniques et les progrès de la science n'ont cessé d'évoluer afin d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients.

Dans le cadre des activités de greffe, le receveur a très souvent un statut particulier, celui-ci est en effet volontairement immunodéprimé (le système immunitaire du patient est mis « au repos ») afin d'éviter que le greffon ne soit rejeté. Le receveur est ainsi plus à même de développer des infections, ce qui fait que lorsque des pathogènes sont transmis au receveur à partir du donneur, celles-ci peuvent être plus difficiles à contrôler par le receveur et par les traitements habituels. De même lorsque du liquide de conservation/transport d'un greffon est contaminé, le plus souvent au moment du prélèvement, le(s) pathogène(s) pourra (ont) alors être transmis au receveur par ce biais. Cela impose une série de mesures de sécurité : détermination des facteurs de risques liés au donneur, recherche d'agents infectieux chez le donneur, procédures de prélèvement multi-organes standardisées comportant une traçabilité, une analyse microbiologique du liquide de conservation des organes et des tissus, une recherche d'agents infectieux chez le receveur et/ou la mise en place d'une prophylaxie lorsque cela est possible. En outre, comme nous l'ont démontré les différents pathogènes (les coronavirus par exemple) de ces dernières années, de plus en plus de maladies infectieuses émergentes (Ebola, Zika, ...) sont difficiles à contrôler, entraînant un risque, parfois vital pour le receveur.

1.2 Qualification du donneur

Avant tout prélèvement de produits du corps humains à visée thérapeutique sur une personne vivante ou décédée, les médecins s'assurent du respect des règles de sécurité sanitaires en vigueur. Ils procèdent à une sélection des donneurs potentiels. Cette sélection vise à écarter les personnes dont le don pourrait, soit comporter un risque pour leur propre santé (cas des donneurs vivants), soit comporter pour le receveur un risque supérieur à l'avantage escompté.

En complément de la sélection clinique du donneur, le médecin demande la réalisation d'analyses de biologie médicale, destinées à faire le diagnostic de certaines maladies infectieuses transmissibles. Ces maladies infectieuses systématiquement dépistées sont celles qui sont communément transmises d'Homme à Homme (transmission interhumaine) et sont :

- le VIH
- le VHB
- le VHC
- le HTLV
- l'EBV
- la Syphilis

Le législateur a ainsi précisé un certain nombre de règles de sécurité sanitaire par la publication de décrets ou d'arrêtés ministériels, définissant la nature et les conditions de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche de certains marqueurs d'infection. Ces décrets implémentent également les directives européennes (1).

Ces maladies infectieuses peuvent être classées en deux catégories, celles pour lesquelles un diagnostic positif interdit la greffe, et celles pour lesquelles le médecin peut, dans l'intérêt du receveur, procéder à la greffe malgré la présence de certains marqueurs infectieux. Dans ce cas, le risque prévisible encouru par le receveur, en l'état des connaissances scientifiques, ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté de la greffe. Les conditions de réalisation de ces greffes sont également précisées par différents décrets et arrêtés (2-7).

Ainsi, l'objectif de la réalisation de ces analyses est de prévenir la transmission de maladies infectieuses, d'interrompre le prélèvement en cas d'identification de maladies interdisant la greffe, ou de permettre au médecin de faire son analyse du bénéfice/risque pour son receveur. Le législateur a toutefois prévu dans les situations d'urgence vitale, et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, ou lorsque celles-ci deviennent inappropriées, que le médecin puisse déroger à l'interdiction de greffer, lorsque le diagnostic de certaines maladies infectieuses est positif (article R1211-22 et R1211-21).

Cependant concernant certains pathogènes il n'existe pas de décrets ou d'arrêtés indiquant les modalités de dépistage à suivre, ces pathogènes ne seront donc pas recherchés chez tout le monde, cela dépend du contexte et des antécédents des patients et concerne :

- les pathogènes liés aux voyages/déplacements : par exemple le Paludisme se trouvant principalement dans les zones tropicales défavorisées d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine
- les pathogènes liés à un contexte particulier (habitus, environnement, ...) : par exemple l'Hépatite E, ce virus est excrété dans les selles des personnes infectées. Il est transmis principalement par de l'eau de boisson contaminée en Afrique et en Asie, et par la consommation de viande ou d'abats provenant d'animaux réservoirs comme le sanglier ou le cerf. Il s'agit du mode principal de contamination en France.

2. Bilans virologiques

2.1 Identification des marqueurs virologiques

	Marqueurs recherchés pour la qualification biologique du don d'organes, de tissus et de cellules
VIH	Anticorps anti-VIH-1 et -2 et Ag p24 par un test recombiné
	DGV VIH ou Ag p24 isolé pour les organes *
VHB	Antigène HBs Anticorps anti-HBc Anticorps anti-HBs si anticorps anti-HBc positif
	DGV VHC
VHC	Anticorps anti-VHC
	DGV VHC
HTLV	Anticorps anti-HTLV-I ou I/II
SYPHILIS	Diagnostic sérologique de la syphilis
EBV**	Anticorps anti-EBV

CMV**	Anticorps anti-CMV
TOXOPLASMOSE**	Diagnostic sérologique de la toxoplasmose

* Dans le cadre de la qualification biologique des dons d'organes, la recherche de l'Ag p24 doit être réalisée en l'absence du résultat DGV VIH en pré-greffe

** Pour les organes et cellules

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a rédigé en 2013 des algorithmes, à l'attention des laboratoires de biologie médicale effectuant la qualification des donneurs d'organes, de tissus et de cellules. Ces algorithmes, précisent l'interprétation générale des résultats (sérologiques et/ou tests de détections génomiques viraux) rendus par le biologiste lors de la qualification des donneurs, et notamment le recours à des tests de contrôle, lorsqu'un résultat est douteux. Ils sont disponibles sur le site de l'ANSM : https://www.anism.sante.fr/content/download/11294/135725/version/6/file/Reco_Algorithmes_validation-biologique-tests-depistage-maladies-transmissibles_avril-2013.pdf

2.2 Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses

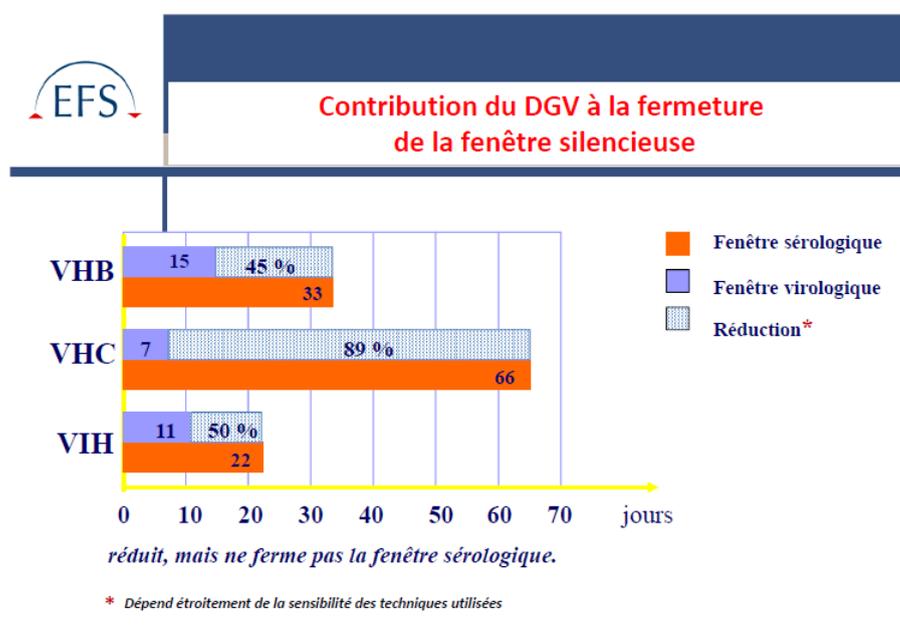
L'arrêté du 22 juin 2011 précise les modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour les maladies infectieuses qui devront être recherchées grâce à plusieurs marqueurs biologiques :

- Pour le VIH1 et le VIH2, la recherche des anticorps anti-VIH1 et 2 et l'antigène p24 est réalisée avec un test combiné. Cette recherche est complétée par la détection de l'ARN du VIH1. Lorsque le résultat de la recherche de l'ARN du VIH1 ne peut être obtenu dans des délais compatibles avec la greffe, le dépistage spécifique de l'Ag p24 isolé doit être effectué.
- Pour le VHB, la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc est réalisée. Lorsque le résultat des anticorps anti-HBc est positif, la recherche des anticorps anti-HBs est réalisée. Ces recherches sont complétées par la recherche de l'ADN du VHB.
- Pour le VHC, la recherche des anticorps anti-HVC est réalisée, complétée par la recherche de l'ARN du VHC.

La recherche de ces infections doit être réalisée par deux types de tests. La règle est de réaliser la recherche des marqueurs d'infection par les tests sérologiques et de les compléter par la réalisation des tests génomiques (recherches des génomes viraux ou DGV) en utilisant les techniques les plus sensibles du marché. L'interprétation de ces deux types de tests, complémentaires et non substituables, doit tenir compte des fenêtres sérologiques et virologiques.

L'intérêt des techniques de dépistage génomique viral (DGV) permet de réduire le délai de latence du diagnostic de quelques jours, et génère donc un haut niveau de sécurité virologique pour les donneurs à risque standard.

A titre d'exemple, dans une étude menée par l'établissement français du sang (EFS), le tableau ci-dessous montre la contribution du DGV à la réduction de la fenêtre sérologique (*XVIIIème journée d'actualisation des connaissances en pratique professionnelle. Défis et progrès dans la prévention des maladies transmissibles par le sang – 5 Juin 2014 – A Assal – EFS*)



Ces fenêtres doivent cependant être prises en compte chez un certain nombre de donneurs, définis à risque viral non standard, comme par exemple les toxicomanes, partenaires sexuels à risque (VIH, VHB, ...). La règle du bénéfice / risque s'applique pour la qualification de ces donneurs.

2.3 Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses dans les cas de l'urgence vitale et dans les situations dérogatoires

Ces situations dérogatoires ont été encadrées par le législateur pour répondre au besoin croissant d'organes et à l'allongement de la liste des malades en attente de greffe. Cette attente représente une perte de chance au fur et à mesure qu'elle se prolonge avec une impossibilité de greffe au moment « idéal » de l'évolution de la pathologie du patient entraînant par voie de conséquence un pronostic moins favorable de la greffe au moment où elle peut se présenter.

Il existe un certain nombre de situations dans lesquelles la greffe peut être réalisée avec des greffons provenant de donneurs pour lesquels les résultats des tests sont positifs ou non disponibles. Le législateur a distingué celles où le pronostic vital est engagé et les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées (R1211-21), et celles où le pronostic vital est engagé avec une absence d'alternative thérapeutique (R 1211-22). Des protocoles dérogatoires ont été rédigés pour les donneurs présentant des marqueurs positifs pour les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

Hépatite B

Pour l'hépatite B, des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux existent depuis 1997 pour la greffe de cœur, de foie et de poumon dans les situations d'urgence vitale. Ce dispositif dérogatoire a été étendu en 2005 aux situations engageant le pronostic vital sans alternatives thérapeutiques appropriées, en ce qui concerne les greffes de rein, de cœur, de foie et de poumon. Ce dispositif, décrit dans des protocoles, et mis en œuvre pour une durée de cinq ans, était assujéti à certaines conditions d'appariement en fonction du statut viral du donneur et du receveur (8–10).

A l'issue de l'évaluation des résultats des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire, il a été possible d'individualiser trois situations distinctes de greffes dans l'objectif de

maintenir une balance bénéfique/risque acceptable pour le receveur, au regard notamment des besoins d'organes et d'une relative stagnation de l'activité de prélèvement constatée ces dernières années (Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et du 19 septembre 2011) :

- Les greffes d'organes autres que le foie, réalisées à partir de donneurs présentant un profil sérologique dit « infection ancienne et guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif soit Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +).

Elles ne s'inscrivent plus dans le cadre du dispositif dérogatoire à l'interdiction de greffer et elles ne sont pas subordonnées à une condition de pronostic vital engagé. Elles peuvent être pratiquées chez tous les receveurs, si le risque prévisible encouru, en l'état actuel des connaissances scientifiques, n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté. Les conditions de réalisation de ces greffes sont précises et décrivent notamment les conditions d'informations, de consentement, de prise en charge et de suivi des receveurs (Arrêté du 19 septembre 2011, modifiée par l'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêt du 23 décembre 2010 et l'arrêté du 19 septembre 2011).

- Les greffes d'organes, y compris de foie, réalisées à partir de donneurs présentant des anticorps anti-HBc isolés dit « profil contact » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs -) ainsi que les greffes hépatiques réalisées à partir de donneurs présentant un profil dit « infection ancienne et guérie » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +).

Ces greffes constituent une dérogation à l'interdiction de greffer. Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées. Les conditions de réalisation de ces greffes sont précises et décrivent notamment les conditions d'informations, de consentement, de prise en charge et de suivi de ces patients. (Arrêté du 19 septembre 2011 modifiée par l'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et l'arrêté du 19 septembre 2011). La réalisation d'une échantillothèque donneur/receveur ainsi que ses modalités pratiques de mise en œuvre sont également précisées. Ces deux situations de greffe (recours à des greffons présentant des marqueurs positifs vis-à-vis du VHB) doivent faire l'objet d'un suivi des marqueurs de l'infection par le VHB chez le receveur et, en cas de séroconversion chez ce dernier, d'une déclaration en biovigilance, ainsi que d'une

prise en charge thérapeutique adaptée.

- Le recours à des donneurs présentant un profil dit « portage aigue ou chronique » (Ag HBs et/ou DGVHB positifs) reste possible dans le cadre de l'urgence vitale, et en l'absence d'alternative thérapeutique, mais uniquement pour les greffons vitaux (cœur, poumons et foie).

Hépatite C

L'évaluation des résultats des greffes (recherche des anticorps anti-HVC réalisée et complétée par la recherche de l'ARN du VHC) réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire, a montré qu'elles peuvent désormais être effectuées de façon pérenne, mais demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer. Ainsi, elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans ce contexte dérogatoire est préjudiciable à la survie du receveur (11).

Des greffes d'organes (y compris de foie) peuvent être réalisées à partir de donneurs présentant des anticorps anti-VHC positifs (Ac anti-VHC+), virémiques ou non, selon un encadrement strict qui définit les modalités d'appariement virologique donneur/receveur (arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C).

Quatre protocoles concernant les organes détaillent ces conditions d'appariement, selon le type de donneur (décédé ou vivant) et selon les résultats des tests DGV réalisés en complément de la sérologie VHC, en précisant la nécessité de ne proposer à la greffe hépatique que les foies avec un score Métavir strictement inférieur à F2 (score apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive, datant de moins de 6 mois). Ces textes définissent également les modalités d'information et de consentement des receveurs, le suivi et l'évaluation des résultats des greffes réalisées dans ces conditions, ainsi que les modalités de constitution d'une échantillonnage donneur à visée de biovigilance. Il y est rappelé également que la répartition et l'attribution des greffons dans le cadre de ces greffes dérogatoires ne doivent pas être en contradiction avec les principes et les règles communes de répartition et d'attribution des greffons. En effet, le cadre dérogatoire ne doit pas exclure de conserver sa place dans la liste nationale des malades en attente de greffe.

Le développement rapide de traitements efficaces pour guérir une infection virale à VHC, ainsi que la collecte de nouvelles données tirées de l'expérience nationale ou étrangère, pourront conduire à reconsidérer les conditions de réalisation de ce type de greffes. Cette évolution est conditionnée à la remise au ministre chargé de la santé d'un rapport, élaboré par l'ANSM au vu de la synthèse des résultats de ces greffes, transmis par l'Agence de la biomédecine. Ce rapport qui peut être remis à tout moment doit se fonder sur l'évaluation i) des greffes d'organes réalisées dans ce contexte, ii) des conséquences des traitements mis en œuvre pour la guérison des receveurs atteints de l'hépatite C ayant reçu un greffon provenant de donneurs porteurs des marqueurs infectieux positifs pour le virus de l'hépatite C, iii) ainsi que des données de la littérature internationale relatives au recours à cette catégorie de donneurs.

En dernier lieu, dans le cadre des recommandations actuelles, il est rappelé les points suivants :

- Les donneurs ayant une sérologie et/ou un DGV VHC positif sont récusés pour les prélèvements d'organes des donneurs issus de la catégorie 3 de la classification de Maastricht.
- L'exportation de greffons issus d'un donneur virémique n'est pas autorisée.

Entre le 1er janvier 2006 et le 31 octobre 2008, 8 donneurs positifs pour l'Ac anti-VHC ont été prélevés d'au moins un organe qui a pu ensuite être greffé. Parmi ces 8 donneurs, tous en état de mort encéphalique, 5 (63%) présentaient une PCR VHC positive. Les 8 donneurs prélevés dans le cadre des greffes dérogatoires VHC ont permis de réaliser 13 greffes d'organes sur la période considérée. Les organes greffés sont en majorité des foies (n=8), puis des reins (n=4). Seul un cœur a été greffé durant la période considérée ; aucune greffe de poumon ou de cœur-poumons n'a été réalisée. Tous les receveurs étaient virémiques au moment de la greffe. A la date de fin du suivi (30 juin 2009), 12 receveurs sur les 13 étaient suivis et vivants. L'unique receveur de cœur de cette cohorte est décédé un mois après sa greffe d'une septicémie avec syndrome de défaillance multiorganes, cause de décès non liée à la sérologie du donneur. Pour les 8 greffes de foie, le donneur étant non virémique dans 3 cas, les donneurs et receveurs avaient le même génotype dans 2 cas et dans les 3 cas restant, le génotype du donneur s'est exprimé chez le receveur après la greffe. Pour les 4 greffes rénales, le donneur était non virémique dans 1 cas et dans les 3 cas restants, le génotype du donneur s'est exprimé chez le receveur dans 2 cas. On n'a pas observé de survenue d'une hépatite ni de modification des marqueurs du bilan hépatique par rapport aux témoins.

Ainsi le dispositif des greffes VHC est maintenu de façon dérogatoire et soumis à évaluation pour une nouvelle période de 5 ans. Le protocole est en cours d'évaluation en 2022. (12)

VIH

Par dérogation, et pour les situations d'urgence vitale, le praticien greffeur peut, après en avoir informé le receveur potentiel ou, si celui-ci n'est pas en état de recevoir cette information, sa famille, accepter de greffer un cœur, un foie ou un poumon pour lequel la recherche des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 (Ag p24) avec un test combiné est négative, mais pour lequel le résultat de la recherche de l'Ag p24 isolé ou de la PCR de l'ARN du VIH-1 n'a pu être obtenu en pré-greffe (Arrêté du 23 décembre 2010 abrogé par Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins).

Selon l'Arrêté du 5 Juillet 2021 (13) il est désormais possible de réaliser une greffe d'organe à partir d'un donneur VIH positif chez un receveur également VIH positif. Il s'agit d'un premier protocole dérogatoire dont les conditions de réalisation sont strictes et dont le suivi à 5 ans de chaque greffe devra être évalué par l'ABM et l'ANSM afin de permettre au législateur de reconduire, d'assouplir ou d'arrêter ce dispositif.

HTLV-1

Lorsque le pronostic vital est engagé, et en absence d'alternative thérapeutique, le médecin peut prendre la décision de réaliser une greffe de cœur, de foie ou de poumon provenant d'un donneur pour lequel les résultats des analyses permettant le diagnostic de l'infection par le virus HTLV-1 n'ont pu être exécutés, car celui-ci est importé d'un pays qui ne réalise pas ce diagnostic.

Dans les situations qui ne relèvent pas de l'urgence vitale, les organes importés doivent être accompagnés d'un échantillon permettant l'exécution des analyses pour la recherche des infections transmissibles demandées en France, lorsque celles-ci ne sont pas réalisées dans le pays où a été prélevé l'organe. (14,15)

3. Cas particuliers des transferts passifs d'anticorps

Pour certaines infections dont la prévalence est importante dans la population générale (CMV, EBV notamment), mais également pour certaines infections pour lesquelles existe un vaccin (anticorps anti-HBs), il convient de différencier la transmission passive d'anticorps, de la véritable infection, cela peut entraîner une erreur dans la sélection du donneur voir éliminer à tort un donneur. En effet, certains donneurs d'organes ont pu recevoir ces anticorps, à travers la transfusion de produits sanguins labiles (plasmas frais congelés, concentrés plaquettaires, médicaments dérivés du sang comme les immunoglobulines polyvalentes, albumine humaine, fibrinogène, fractions de coagulation...), mais ne sont pas porteurs de ces infections.

4. Contextes particuliers (donneurs étrangers, voyages, foyers épidémiques...)

Dans le cadre de la qualification du donneur, avant tout prélèvement d'organes, tissus et cellules sur une personne vivante ou décédée, les médecins qui procèdent à une sélection des donneurs potentiels doivent, en complément des règles de sécurité sanitaire détaillées ci-dessus, compléter cette sélection en tenant compte de l'histoire du patient, de ses déplacements, de ses lieux de résidence, de son environnement et de ses habitudes de vie.

En effet, un certain nombre de microorganismes plus ou moins atypiques doivent être recherchés afin, comme pour les virus dits « conventionnels », soit d'interdire le prélèvement, lorsque le diagnostic est positif et le risque trop important par rapport à la sécurité du receveur, soit de procéder à la greffe malgré la présence de certains marqueurs infectieux.

Informé du contexte et du résultat des recherches, le médecin en charge du receveur pourra adapter son suivi et sa prise en charge thérapeutique.

L'interrogatoire du donneur (vivant) ou de ses proches est alors fondamental dans la recherche pertinente de ces pathogènes, complété par un certain nombre de tests biologiques d'identification. Deux catégories d'agents transmissibles seront recherchées :

- Ceux liés aux voyages/déplacements (Paludisme, Chagas, Chikungunya, Dengue, Rage, Zika, West Nile Virus...)
- Ceux liés à un contexte particulier, géographique, environnemental, ou habitus (Fièvre Q, Hépatite E, Grippe, Bilharziose...).

Dans ces contextes, un ensemble de bilans spécifiques doit être réalisé, avec une conduite à tenir chez le donneur et les receveurs en cas de greffe. La recherche de ces infections peut être effectuée par les laboratoires de biologie médicale des hôpitaux, lorsqu'ils disposent des tests validés (marquage CE). Dans les autres cas, il peut être nécessaire de demander au CNR concerné de réaliser les tests de dépistage.

Concernant ces pathogènes, il n'existe pas de décret ou d'arrêtés, indiquant des modalités de qualification spécifique. Pour les professionnels de santé, afin d'harmoniser la conduite à tenir des recommandations spécifiques à ces pathogènes sont élaborées par un groupe de travail transversal d'experts scientifiques, du Haut Conseil de Santé Publique, le groupe de travail de Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch)

5. En pratique

Certains établissements sont autorisés à réaliser les différents tests de diagnostic, ce sont les laboratoires de qualification biologique de don (QBD) (notamment pour les centres EFS où on qualifie le don de produit sanguin labile), des laboratoires de biologies médicales (situés le plus souvent dans les établissements hospitaliers pour la qualification des donneurs d'organes) et les centres nationaux de référence (CNR). Ces établissements sont responsables de la qualification du don/donneurs et de la transmission des résultats aux laboratoires en charge de la préparation des produits (tissus, cellules sang) ou des donneurs / receveurs (organes). Lorsqu'un don d'organe est effectué, il est dans la majorité des cas issu d'un donneur décédé. Mis à part certains produits qui peuvent être mis en quarantaine (les tissus par exemple), les organes doivent être greffés dans l'urgence (souvent dans les 24h) car il n'est pas possible de les conserver sur le long terme. Comme expliqué ci-dessus, plusieurs tests de qualification doivent être réalisés afin d'avoir un organe le plus « qualifié » possible avant le prélèvement voir lorsque ce n'est pas possible avant la greffe où au décours immédiat de la greffe (cas des pathogènes pour lesquels il existe une prise en charge thérapeutique pour le receveur et où le risque pour le receveur n'est pas hors de proportion avec le bénéfice attendu de la greffe). Cependant, dans la pratique, il se peut que les résultats ne parviennent pas à temps, en effet les différents centres de qualification par soucis d'organisation réalisent généralement les tests des différents pathogènes 1 à 2 fois/semaine, ce qui fait par exemple que si un test concernant un certain pathogène est réalisé uniquement le mardi et qu'un receveur est greffé le samedi, il y aura 3 jours de délais d'attente pour l'obtention des résultats.

Pour les dons d'organes chez le donneur vivant, les dons de CSH et le actes d'AMP cela pose moins de problèmes car tous ces actes sont programmés, il y a donc possibilité d'anticiper ou de repousser. De plus l'objectif de ces tests est d'effectuer un dépistage et non un diagnostic, il faut une très forte sensibilité des tests (probabilité que le test soit positif si le sujet est malade), ce qui malheureusement n'est pas toujours le cas.

6. Les procédures d'élaboration des recommandations en France

6.1 Historique

En 2004, suite à l'analyse de cas groupés humains et équin d'infection par le virus West Nile survenus en 2003 dans le département du Var, une adaptation des mesures de surveillance et de protection (jusqu'alors mise en place par la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de l'alimentation (DGAI), l'InVS (maintenant SPF), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), les Centres Nationaux de Référence (CNR) et Laboratoires Nationaux de Référence (LNR) des Arbovirus) a été proposée avec la création d'une cellule d'aide à la décision (CAD) « éléments et produits du corps humain ».

Composition de la CAD	
DGS	Direction Générale de la Santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ABM	Agence de la biomédecine
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
EFS	Etablissement français du sang
INTS	Institut national de la transfusion sanguine
SpF	Santé publique France (anciennement InVS = Institut de Veille Sanitaire)
CNR	Centre national de référence (arbovirus, paludisme...)

CRH, CIRE	Correspondants régionaux d'Hémovigilance, Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie de la région concernée
Autres	Experts scientifiques (virologues, parasitologues...)

La CAD était destinée à éclairer les pouvoirs publics sur les risques et sur les mesures à prendre dans le contexte du don de sang et de la greffe. Ainsi, cette CAD avait pour mission d'émettre des recommandations à destination de l'EFS, du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et de l'ABM, sur les mesures à prendre pour prévenir la transmission par la transfusion ou par la greffe d'agents infectieux, non dépistés en routine. Pilotée par l'ANSM, elle regroupe l'ensemble des acteurs de la santé humaine dans ce domaine : représentants des administrations et agences concernées ainsi que des experts scientifiques.

Initialement, les alertes traitées concernaient les arboviroses (Chikungunya, Dengue, virus West Nile), puis elle a été amenée à traiter d'autres alertes telles que celles portant sur le paludisme, les infections à Coronavirus ou bien encore le virus Ebola. Les alertes sont adressées à l'ANSM par SpF. Au vu des éléments transmis, l'ANSM active la CAD afin de proposer des mesures pour les donneurs résidants, ayant séjournés, voyagés dans les zones impactées par l'alerte. La discussion prend en compte notamment les données épidémiologiques disponibles et les mesures préexistantes qui peuvent couvrir le risque introduit par cette alerte. Les propositions de mesures spécifiques font l'objet d'une analyse préalable de leur impact sur la mise à disposition des produits aux patients. L'arrêt des mesures en fin d'alerte est également discuté.

Ainsi, la CAD a majoritairement traité des arboviroses (West Nile Virus, Dengue et Chikungunya) et a recommandé 17 mesures (mise en place ou levées de mesures) entre 2015 et 2018 : en 2015, 15 en 2016, 14 en 2017 et 32 en 2018 (année marquée par une épidémie européenne du WNV d'une grande ampleur).

6.2 Secproch

En 2019, la CAD a évolué à la suite d'une enquête de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) visant à évaluer et à améliorer le dispositif en place. Elle a été remplacée par un groupe de travail permanent géré par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), nommé **Sécurité des éléments et produits du corps humain** (Secproch). Ce groupe de travail Secproch a vocation à traiter l'ensemble des problématiques affectant les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et gamètes avec deux objectifs distincts :

- Faire des propositions au directeur général de la Santé sur les mesures de renforcement de la sécurité sanitaire de ces produits en réponse aux alertes qui lui seront adressées par saisine
- lui fournir des analyses prospectives et des recommandations tenant compte d'un aspect coût-efficacité.

Pour cela différents membres composent ce groupe de Secproch (Cf. Annexe 1 : Composition du groupe du Secproch). Ce sont des médecins, pharmaciens, infectiologues, responsables de laboratoire de qualification, des virologues, représentants des institutions (EFS, ABM, ANSM, SPF ...) ... qui apportent leur science et leur expertise vis-à-vis des différents pathogènes.

J'ai eu l'opportunité et le plaisir de faire partie et de participer aux réunions et décisions du groupe de travail Secproch lors de mon apprentissage à l'Agence de la Biomédecine. J'ai ainsi pu assister, écouter et contribuer aux différentes actions et décisions qui sont décrites dans cette thèse, depuis 2017, environ 30 courriers sont préparés et envoyés par an (Cf. Annexe 2 : Bilan des courriers Organes, Tissus et Cellules depuis 2017).

6.3 Fonctionnement

Ce groupe de travail est constitué de deux sous-groupes :

- Un groupe pour la gestion des urgences, qui a déjà été sollicité pour le virus West Nile, le Chikungunya, la Dengue, le Paludisme et le Coronavirus (Sars-CoV2)
- Un groupe pour la gestion des problématiques de fond

Pour saisir le groupe de travail Secproch du HCSP, il est nécessaire d'adresser une saisine via le centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales (CORRUSS) ou une saisine directe à la DGS, car elle seule peut saisir le HCSP. Par la suite, le Secproch se réunit en conférences téléphoniques (pour les saisines urgentes) afin de rendre un avis à la DGS qui prend ensuite la décision finale de proposer la mise en œuvre ou non de recommandations issues de cet avis. Au cours de ces réunions des experts externes peuvent être auditionnés et apporter leur expertise sur la thématique traitée. Les avis sont publiés sur le site du HCSP (www.hcsp.fr).

Avant la tenue d'une réunion du groupe Secproch pour un nouveau pathogène qui n'a pas encore été abordé, on prépare après une recherche minutieuse (notamment sur ce qui existe éventuellement au sein d'autres agences telles que l'ECDC, le CDC, l'OMS...) une « fiche récapitulative » du pathogène concerné avec pour objectif ultérieur de transmettre cette fiche au groupe Secproch, et comprend :

Les informations générales sur le pathogène

Un résumé du pathogène est effectué, avec : sa répartition géographique, son actualité, ses généralités médicales, son mode de transmission, possible immunité, sa période d'incubation, ses formes cliniques, les éventuels traitements, les modalités du diagnostic, l'éventuel cinétique du pathogène et des anticorps. Un maximum d'information est récolté et résumé de façon la plus exhaustive possible, ce qui peut parfois s'avérer difficile s'il y a un manque de données, bibliographies, etc...

Les risques infectieux / Les impacts de Santé Publique

- Un tableau résumé de ce type est proposé :

	Risque infectieux	Recom- mandations	A réviser / faire ?
Organes			
Tissus			
Cellules			
Gamètes			
Lait			

Les informations concernant le pathogène et les éventuelles recommandations déjà existantes sont notées dans ce tableau et une réflexion sur l'établissement ou la révision de ces recommandations se pose.

Les propositions des mesures pour les donneurs (organes, tissus, cellules, lait, gamètes) et attitudes envisagées pour les receveurs à discuter lors de la réunion avec le Secproch

- Enfin des mesures et argumentaires en fonctions de chaque catégorie (organes, tissus, cellules, gamètes) sont proposés :

Donneurs	Mesures et argumentaire
Organes (donneurs <u>vivants ET décédés</u>)	
Tissus (donneurs <u>vivants ET décédés</u>)	
Cellules	
Gamètes	
Lait	

Dans les mesures et argumentaire il faut prendre en compte pour chaque produit : les processus, les timings de greffe, la balance bénéfice/risque...

De plus une recherche sur les possibles recommandations déjà existantes au sein des autres agences (comme l'ECDC, le CDC, l'OMS...) est aussi effectuée selon la nature du pathogène et de sa localisation. Tout cela permet d'avoir une « fiche résumée » du pathogène, d'entamer une réflexion et de pouvoir questionner les experts du groupe du Secproch sur les risques de transmission par les dons d'organes, cellules, tissus, lait, gamètes (Cf. Annexe 3 : Exemple Fiche ABM (Paludisme)).

6.4 Réunions du Secproch

Après avoir été saisi en urgence (le plus souvent), le Secproch se réunit par conférence téléphonique. Via une application informatique (Webex), un document correspondant au sujet du jour est partagé avec un plan, comprenant notamment :

- L'ordre du jour
- Point sur la situation vis-à-vis du pathogène concerné
- Données historiques et épidémiologiques sur la pathogène concerné
- Les recommandations avec :
 - Les mesures générales
 - Les mesures spécifiques pour produits sanguins labiles
 - Les mesures spécifiques pour organes, tissus et cellules

Chaque point décrit ci-dessus est rappelé et discuté. Lors de ces réunions on aborde notamment le type de test qui sera réalisé (Est-ce réalisable ? En temps voulu ? Assez de moyens ... ?), le temps d'ajournement des donneurs (si cela est nécessaire), les précautions à prendre (pour les donneurs), les receveurs (suivi spécifique ?) mais aussi les risques pour le personnel médical, les pays où ces mesures seront à appliquer lorsque les donneurs y auront séjourné/voyagé. Ces discussions sont très importantes car selon le pathogène, celui-ci peut plus ou moins se disséminer dans l'organisme, être plus ou moins infectieux, etc...

A la suite de la réunion du Secproch, un avis final sur le pathogène étudié est rendu par le HCSP. Ainsi, à partir de l'avis du HCSP, on transcrit alors un courrier de recommandations détaillées, adaptées à chaque produit. Ce courrier préparé par l'ABM est destiné à informer les professionnels de santé des mesures à mettre en œuvre chez des donneurs (qualification) et/ou receveurs (suivi) qu'ils identifieront à risque. Ce courrier nous sert aussi de trame pour élaborer des algorithmes plus synthétiques détaillant la conduite à tenir par les professionnels lorsqu'ils sont confrontés à un donneur présentant un risque vis-à-vis du pathogène concerné. En effet ces algorithmes sont très utiles pour les professionnels de santé qui sont souvent surchargés par le rythme de travail dans les hôpitaux, cela leur permet une prise de décision médicale rapide et concise vis-à-vis du pathogène concerné. Ces algorithmes sont également, dans la mesure du

possible, traduits en anglais afin d'en assurer la diffusion auprès de nos collègues Européens.

Le Secproch émet ainsi régulièrement des recommandations sur les conditions de réalisation de ces tests de dépistage et sur l'actualisation des pays ou régions concernés. Par la suite, ces courriers de recommandations sont envoyés aux :

- Responsables des centres donneurs de cellules souches
- Responsables des laboratoires de thérapie cellulaire
- Responsables des équipes de greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Responsables de banques de sang placentaire
- Responsables des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus
- Responsables des équipes de prélèvement et de greffe
- Responsables des banques de tissus

Les cliniciens peuvent également consulter les sites de l'ECDC (*European Center for Disease Controls*) ou de l'US-CDC voir de l'OMS. Ils y trouveront des rapports « *Risk assessment* » précisant les risques que représentent ces virus lors de l'utilisation thérapeutique des produits issus du corps humain (SoHo : Substance of Human origin). Ces rapports sont principalement élaborés lors des épidémies, et des cartes mentionnant les pays concernés y sont régulièrement mises à jour.

7. ECDC

7.1 Généralités

L'ECDC est le centre européen de prévention et de contrôle des maladies. Son objectif est de renforcer la protection contre les maladies infectieuses en Europe. Il veille à ce que le public et toute partie intéressée reçoivent rapidement des informations objectives, fiables et facilement accessibles sur les résultats de ses travaux. Afin d'atteindre ces objectifs, le centre met des informations à la disposition du grand public, y compris par le biais d'un site internet dédié :

<https://www.ecdc.europa.eu/en>

7.2 Structure

L'ECDC est composé des entités suivantes :

- Le conseil d'administration ;
- Le forum consultatif ;
- Le directeur et les membres du personnel.

Sa structure organisationnelle comprend 5 unités :

- Bureau du scientifique en chef ;
- Assistance à la surveillance et aux réactions ;
- Capacités et communication en santé publique ;
- Gestion et coordination des ressources ;
- Technologies de l'information et de la communication.

7.3 Fonctionnement

Il fournit des données de surveillance et des avis scientifiques sur les 52 maladies et affections transmissibles à déclaration obligatoire, les épidémies et les menaces pour la santé publique. Cette agence tire son expertise et ses connaissances de ses propres experts, des réseaux paneuropéens sur les maladies et des organismes nationaux de santé publique.

L'ECDC met en œuvre trois principaux systèmes, couvrant chacun un domaine différent :

- EWRSen (alertes après détection de menaces) ;
- EPISen (renseignements sur les épidémies) ;
- TESSyen (surveillance des maladies).

Il travaille en étroite partenariat avec toutes les autres agences de l'UE et des organisations hors UE, dont :

- L'Agence européenne des médicaments ;
- L'Autorité européenne de sécurité des aliments ;
- L'Organisation mondiale de la santé (bureau régional de l'Europe) ;
- D'autres partenaires internationaux.

Les autorités européennes en septembre 2020 (16) ont émis la volonté d'accroître le rôle de l'ECDC, notamment en lui permettant d'émettre des recommandations. De nombreux députés ont souligné la nécessité de parvenir à une approche commune notamment vis-à-vis la pandémie du SARS-CoV-2 afin de limiter la propagation du virus et de remplacer la tendance de nombreux États membres visant à désigner d'autres pays de l'UE comme zones rouges et à fermer les frontières.

7.4 Activités

- Analyser et interpréter des données issues des pays de l'UE portant sur 52 maladies et affections transmissibles, en s'appuyant sur le Système européen de surveillance (TESSy).
- Fournir un avis scientifique aux pays membres et aux institutions de l'UE.
- Assurer une détection précoce et une analyse des menaces émergentes pour l'UE.
- Coordonner le programme européen de formation à l'épidémiologie d'intervention (EPIETen) et le programme européen de formation à la microbiologie appliquée à la santé publique (EUPHEMen).
- Aider les pays de l'UE à se préparer aux épidémies.
- Organiser l'ESCAIDE, la conférence scientifique européenne sur l'épidémiologie appliquée aux maladies infectieuses, évènement annuel d'une durée de trois jours.

7.5 Bénéficiaires

Les milieux de la santé publique en Europe, notamment les :

- Organismes nationaux et infranationaux de santé publique dans l'UE et l'EEE ;
- Institutions de l'UE ;
- Autres responsables politiques en Europe.

Les professionnels de la santé publique, chercheurs, organisations internationales et autorités nationales hors de l'Europe.

7.6 Communication

La communication en matière de santé fait partie intégrante d'une réponse efficace de santé publique à la menace permanente que représentent les maladies transmissibles dans l'UE et les pays de l'Espace Economique Européen (EEE). L'apparition de nouveaux organismes infectieux, les nouveaux phénomènes liés à l'environnement et les nouvelles maladies émergentes ont élargi le rôle de la communication en matière de santé en tant que compétence essentielle de la pratique de la santé publique.

7.7 Veille sanitaire

Toutes les semaines, l'ECDC publie sur son site internet le « Weekly threats reports » (Rapports hebdomadaires sur les menaces des différents pathogènes) disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/threats-and-outbreaks/reports-and-data/weekly-threats>.

J'analyse ces rapports hebdomadaires afin que l'on soit au courant des pathologies émergentes dans le monde.

Cette surveillance mondiale est nécessaire car :

- Certains dons peuvent être importés d'un pays étranger
- Les donneurs/receveurs peuvent voyager
- Les donneurs/receveurs peuvent avoir été en contact avec une personne à risque ayant voyagée
- ...

Il est donc important de connaître la situation sanitaire des pays afin d'adapter nos recommandations.

A la suite de chaque rapport hebdomadaire je réalise un résumé récapitulatif sur les actualités et je mets à jour le tableau épidémiologique interne à l'ABM où les pays du monde y sont mentionnés et classés en fonction des pathogènes qui y circulent. Lors de l'émergence et de la diffusion d'un pathogène à travers plusieurs pays qui ne sont pas déjà couverts par nos recommandations, nous faisons circuler cette information auprès de la DGS qui peut décider ou non de saisir le groupe de travail de SECPROCH.

II) Le Zika, un virus lié aux voyages et à l'habitus

Lors de mon apprentissage au sein de l'ABM, le virus du Zika a été un sujet que j'ai suivi. En effet ce pathogène lié aux voyages a été abordé lors des réunions avec le groupe de travail Secproch. Le choix de décrire ce virus est notamment lié à sa particularité de pouvoir être transmis par voie sexuelle et a donc en plus des recommandations organes, tissus, cellules, aussi fait l'objet de recommandations dans le cadre de l'AMP.

1. Zika

1.1 Généralités

Le ZIKV a été isolé pour la première fois d'un singe macaque Rhésus en 1947 en Ouganda dans la forêt Zika, puis en 1948 chez des moustiques du genre *Ae. africanus* dans la même forêt (17) ZIKV a véritablement émergé à partir de 2007, provoquant quatre grandes épidémies : en Micronésie sur l'île de Yap en 2007, en Polynésie française en octobre 2013, en Nouvelle Calédonie en janvier 2014 et en Amérique latine et dans les Caraïbes en 2015-2016 (18). Après 2016, le nombre de cas rapportés dans le monde a considérablement diminué, même si des cas restent identifiés dans plusieurs pays d'Afrique, d'Amérique latine, d'Amérique centrale, des Caraïbes, d'Asie du Sud-Est et en Inde. Dans plusieurs territoires insulaires comme les Antilles françaises, la transmission s'est arrêtée.

1.2 Transmission de ZIKV

La transmission de ZIKV est presque exclusivement vectorielle, même s'il existe d'autres voies possibles beaucoup plus rares (18) :

- Transmission vectorielle

La transmission vectorielle est réalisée par des moustiques appartenant à la famille des Culicidae et au genre *Aedes* (transmission sylvatique et urbaine) dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*.

- Transmission sexuelle

La transmission sexuelle homme-femme est la plus fréquente, que le partenaire masculin soit symptomatique ou asymptomatique, en effet dans une revue et synthèse de données d'études afin de clarifier l'épidémiologie du virus ZIKV transmis par voie sexuelle, il a été constaté que notamment parmi 36 couples humains : 34/36 d'entre eux d'entre eux impliquaient une transmission sexuelle homme-femme (19). La persistance de virus infectant dans le sperme est rare.

Quelques cas de transmission femme-homme, femme-femme et homme-homme ont été rapportés. De plus bien que l'effet de la transmission sexuelle dans les zones où le virus est endémique soit difficile à évaluer, on estime que 1 % des infections par le ZIKV signalées en Europe et aux États-Unis ont été contractées par transmission sexuelle. (18)

- Transmission materno-foetale et périnatale

La transmission materno-foetale peut survenir tout au long de la grossesse, que l'infection soit symptomatique ou non chez la femme. Cette transmission verticale pourrait survenir dans 25% des grossesses avec des conséquences d'autant plus graves que l'infection de la mère a lieu précocement au cours de la grossesse.

Quelques cas de transmission périnatale ont été rapportés mais sans conséquences notables pour l'enfant.

- Présence du virus dans les liquides biologiques.

La médiane de la durée de la présence de l'ARN de ZIKV a été estimée à 14 jours dans le sérum (IC95% de 11 à 17 jours) et à 54 jours (IC95% de 43 to 64 jours) dans le sperme (20), même si la détection d'ARN viral au-delà de 100 jours a été documentée (21). Le génome viral a aussi été détecté dans la salive, avec la même cinétique que celle du virus dans le sang, et dans les urines alors que le virus n'était plus détectable dans le sang et cela deux à trois semaines après le début des signes cliniques. A noter que le virus peut persister beaucoup plus longtemps dans le sang total que dans le sérum ou le plasma (22), ce qui n'est pas sans incidence sur la transmission de ZIKV

par les produits sanguins.

- Transmission par transfusion sanguine, greffe de cellules, tissus et organes

La présence de ZIKV a pu être mise en évidence dans des sangs collectés en vue de transfusion. Cependant, le nombre de cas de transmission par transfusion sanguine rapporté dans la littérature est très limité et partiellement documenté, suggérant une transmission par le sang assez peu efficace, ainsi une enquête sur les dons de sang pendant une épidémie en 2013-2014 en Polynésie française a notamment montré que 42 des 1505 donneurs de sang (2,8 %) étaient positifs pour l'ARN du ZIKV au moment du don, et 11 des 42 donneurs sont ensuite devenus symptomatiques (17,18,20,21). Il n'y a pas de cas rapporté de transmission liée à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules.

1.3 Aspects cliniques

La majorité des infections par ZIKV sont asymptomatiques (50 à 80% des cas). Les signes cliniques, chez l'enfant et l'adulte, débutent après 3 à 14 jours d'incubation par un syndrome pseudo-grippal et une éruption cutanée diffuse à type d'exanthème maculo-papuleux. Les autres signes cliniques sont l'asthénie, la fièvre (ou plutôt fébricule), les arthralgies, les céphalées, possiblement rétro-orbitaires, les myalgies, une conjonctivite ou une hyperhémie conjonctivale et, plus tardivement, des œdèmes des extrémités. La fièvre apparaît peu élevée et transitoire.

La maladie est globalement considérée bénigne mais des formes graves ont été identifiées :

- la gravité n'est pas immédiate, chez l'enfant et l'adulte, mais plutôt liée à la survenue de complications neurologiques, dont un syndrome de Guillain-Barré (18);
- d'autres complications auto-immunes (purpura) ou neurologiques (encéphalite, myélite, névrite optique, méningo-encéphalite) possiblement liées au ZIKV ont été décrites ;
- l'infection de la mère en cours de grossesse peut aboutir à des atteintes congénitales neurologiques graves à type de microcéphalies, de dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral et de malformations neurologiques fœtales ;
- des décès attribuables à ZIKV ont été rapportés (taux de létalité de 0,02%) sans relation avec un syndrome de Guillain-Barré, dans 56% des cas (23).

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes d'exanthème fébrile et notamment, dans un contexte tropical, la dengue, le chikungunya et la leptospirose, auxquels il faut ajouter les étiologies plus cosmopolites comme la rougeole, la mononucléose infectieuse, la rubéole, et d'autres causes moins fréquentes d'exanthème.

Pour ce virus comme pour la plupart des Flavivirus, il n'existe ni antiviraux efficaces (hors hépatite C), ni vaccin disponible (hors dengue).

1.4 Données virologiques et sur les vecteurs

ZIKV est un virus à ARN à symétrie icosaédrique et enveloppé d'un diamètre d'environ 50 nm. Il appartient à la famille des Flaviviridae. In vivo, ZIKV peut infecter de nombreuses espèces de moustiques (y compris *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*) et différents mammifères (des modèles ont été établis chez des primates non humains, le porc, le poulet, le hamster et la souris). Les cellules sensibles sont très variées : cellules de nombreux moustiques et de différents mammifères et, dans l'espèce humaine, différentes cellules nerveuses (cellules souches neurales chez l'adulte, progéniteurs neuronaux chez l'embryon, astrocytes, oligodendrocytes, cellules de Schwann), de nombreuses cellules des villosités placentaires, du tissu testiculaire (cellules de Sertoli, macrophages, cellules souches germinales et spermatozoïdes) et du tissu oculaire (cellules de l'épithélium et de l'endothélium rétiniens et neurones rétiniens notamment). Cette grande variété de cellules compétentes rend compte du pouvoir pathogène très diversifié de ZIKV (24).

Cependant la physiopathologie de l'infection à ZIKV reste très mystérieuse et des travaux sont encore nécessaires pour comprendre la virulence des différentes souches.

1.5 Données sur les vecteurs

Les vecteurs de ZIKV sont les moustiques de l'espèce *Ae. albopictus*. Cette espèce de moustique, également appelé « moustique tigre » à cause de ses pattes rayées noir et blanc, a été démontrée compétente en laboratoire pour une souche de ZIKV originaire de Nouvelle-Calédonie (25). *Ae. aegypti*, est l'espèce vectrice majeure de ZIKV dans le monde, mais n'est pas présente en France métropolitaine. *Ae. albopictus* est une espèce invasive en France, comme partout en Europe. Elle a été confirmée sur le territoire français en 2000 (26) dans la région de Nice et à proximité de la frontière italienne, en provenance très certainement d'Italie où cette espèce est présente et très active depuis la fin des années 1990. La capacité de cette espèce à s'adapter à des milieux très

anthropisés et même urbains, ainsi que sa plasticité en termes d'hôtes pour les repas sanguins des femelles, qui peuvent aussi s'adapter pour piquer les humains, en font une espèce particulièrement nuisible qui peut devenir un vecteur majeur d'arboviroses, avec un vrai risque épidémique comme observé en Italie pour le Chikungunya en 2017.

L'OMS décrit la distribution de ce virus sur les différents pays et territoires dans le monde (Cf. Annexe 4 : Pays et territoires concernés par la diffusion du virus du Zika)

1.6 Risques liés à la greffe d'organes, de tissus et de cellules

A ce jour, la littérature ne rapporte pas de cas liés à la greffe d'organes, de tissus ou de cellules, cependant la circulation du virus dans le sang et dans divers fluides biologiques a conduit les différentes autorités sanitaires française et internationales à préconiser la mise en place de mesures de qualifications spécifiques des donneurs ayant pu être en contact avec ZIKV, afin de prévenir la transmission de ce virus à des patients qui, après greffe d'organes ou de cellules, présentent un état d'immunodépression important.

2. Recommandations nationales

2.1 Les recommandations organes, tissus, cellules

Les recommandations tiennent compte du lieu de résidence du donneur dans un pays à risque (risque de transmission majoritairement vectorielle), d'un séjour dans un pays à risque (risque de transmission vectorielle lors du séjour ou risque de transmission sexuelle par un partenaire résidant dans ce pays à risque), de la possibilité ou non de différer le prélèvement selon que le donneur est vivant ou décédé (organes), que le report de la greffe est ou non préjudiciable pour le receveur (balance bénéfique/risque). Les tests à réaliser lors de la qualification sont la recherche du génome viral dans le plasma et dans les urines du donneur. Différents algorithmes ont été élaborés pour tenir compte des diverses situations qui peuvent être rencontrées par les professionnels.

Concernant les recommandations pour les donneurs d'organes tissus et cellules, celles-ci datent de 2017 (Cf. Annexe 5 : Zika et organes, tissus, cellules). Ces recommandations concernent les zones ou les pays mentionnés sur le site de l'ECDC et présentant un risque vis-à-vis de circulation

du virus Zika.

En 2019 des cas autochtones sont apparus en France (trois cas autochtones d'infection par le virus ZIKA ont été identifiés dans le département du Var), à la suite de cela une réunion (fin 2019) avec le groupe de travail Secproch a été tenue afin d'établir la conduite à tenir, il a ainsi été décidé :

- l'absence de mesures spécifiques vis-à-vis de l'infection par ZIKV, chez les donneurs d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, en lien avec ces cas autochtones ;

- pour les tissus, il est recommandé de ne pas réaliser de prélèvement chez un donneur à risque. En effet, malgré la déclaration de ces cas (dont nous avons eu connaissance tardivement), le caractère de cet épisode était très limité (3 cas survenus en août), il n'y a pas eu de nouveaux cas diagnostiqués depuis, la population de moustiques diminuait à cette période de l'année et il y a eu une organisation de campagnes de lutte anti-vectorielle. Le cas primaire importé à l'origine de la transmission autochtone n'a pas été identifié. Les investigations entomologiques ont confirmé la présence d'*Aedes albopictus*, seul vecteur de la maladie en France métropolitaine, à proximité du domicile des cas (27).

En France, fin 2021, 67 départements (sur les 96 départements métropolitains) étaient colonisés par le moustique vecteur *Aedes albopictus* (Cf. Annexe 6 : Distribution du vecteur *Aedes albopictus* en France).

2.2 Les recommandations AMP

Concernant l'AMP, des mesures ont été publiées en 2018.

Ces recommandations concernent l'AMP et la prise en charge de la fertilité :

✚ Une information est délivrée aux patients sur l'état des connaissances, notamment sur les modes de contamination, les risques liés à la survenue de l'infection pendant la grossesse et sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans le mois qui précède toute tentative d'AMP et pendant toute la grossesse lorsque l'homme est ou a été infecté.

✚ **La prise en charge** n'est envisageable qu'après avoir réalisé un test sérologique Zika chez l'homme. La sérologie nécessite un délai d'un mois minimum après la dernière exposition pour être valide (anticorps détectables).

✚ **Chez l'homme, une sérologie Zika** associant la recherche d'IgM et d'IgG est pratiquée¹. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de la sérologie dépendent les modalités de la prise en charge :

- Sérologie Zika négative, l'AMP peut être réalisée hors d'un centre d'AMP en contexte viral sans qu'il soit nécessaire de rechercher le virus Zika dans le sperme ;
- Sérologie Zika positive, douteuse ou antécédent d'infection par le virus Zika, la prise en charge peut être réalisée dans les conditions suivantes, tenant compte d'une exposition datant de plus de 6 mois ou de moins de 6 mois :

⇒ **Exposition datant de moins de 6 mois**

¹ Remarque : dans l'état actuel des connaissances, la sérologie Zika de la femme n'est pas utile pour définir les modalités de la prise en charge en AMP.

- Préparation du sperme (gradient et lavages) en **circuit d'AMP en contexte viral** ;
- Recherche de virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal, étendue à la recherche de virus sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation si positive dans le plasma séminal ;
- Constitution de paillettes dans l'attente des résultats :
 - en l'absence d'ARN viral dans le liquide séminal, l'AMP est réalisable avec les paillettes en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral. Le cas échéant, le centre d'AMP en contexte viral met à disposition du patient les paillettes en vue d'une AMP dans le centre de son choix.
 - en présence d'ARN viral dans le liquide séminal :
 - Si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP en l'état actuel des connaissances.
 - Si le test sur la fraction finale est négatif, l'AMP est réalisable en circuit d'AMP en contexte viral avec les paillettes.
 - Les rapports sexuels doivent être protégés systématiquement pendant le mois qui précède la tentative, pendant la tentative et pendant toute la durée de la grossesse.

⇒ **Exposition datant de plus de 6 mois**

Recherche de virus Zika par RT-PCR dans le sperme à titre diagnostique :

- en l'absence d'ARN viral dans le sperme, l'AMP est réalisable en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral sans précaution particulière.
- en présence d'ARN viral dans le sperme, la conduite à tenir est celle décrite au paragraphe précédent.

Les recommandations complètes se trouvent dans les annexes (Cf. Annexe 7 : Zika et AMP), avec des algorithmes qui y sont intégrés afin de faciliter la lecture pour les professionnels de santé et la prise en charge des patients. Ces recommandations n'ont pas encore été mises à jour pour tenir compte de l'avancée des connaissances. Elles devraient être révisées par le HCSP dans le cadre des travaux du groupe de travail groupe de travail Secproch. Cependant, pour répondre aux cas survenus en 2019, nous avons envoyé un courrier de rappel des mesures aux professionnels de santé des centres d'AMP.

Objet : Rappel des mesures concernant le risque vis-à-vis du virus Zika en AMP

Il est rappelé que dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (AMP) des mesures particulières doivent être prises lorsqu'un risque lié au virus Zika est identifié. Aussi, pour les patients/couples qui seraient pris en charge, il convient de vérifier s'ils se sont rendus ou habitent dans une zone à risque Zika.

Si tel est le cas, des mesures pour la prise en charge en AMP doivent être mises en place. Elles doivent être envisagées pour le don (donneurs et donneuses), pour les patientes et patients ayant recours à une AMP et pour la préservation de fertilité (hommes et femmes).

En attente de cette révision et pour tenir compte de l'actualisation des connaissances et notamment de la dernière évaluation de l'ECDC, ces recommandations doivent être adaptées :*

- *Concernant le délai de prise en charge d'un homme après exposition au virus Zika : les recommandations de 2018 préconisent un délai de 6 mois après une exposition au virus Zika, alors que l'ECDC préconise maintenant une durée réduite à 3 mois ;*
- *Concernant le délai de prise en charge d'une femme après exposition au virus du Zika : les recommandations préconisent un délai de 1 mois alors que l'ECDC préconise maintenant une durée de 8 semaines. »*

Ainsi, pour éviter d'une part une perte de chance liée au retard de la prise en charge (pour les hommes) et d'autre part un défaut de sécurité (pour les femmes), les durées de prises en charge mentionnées dans les mesures diffusées en 2018 par l'Agence de la biomédecine, doivent être adaptées, en attente de la révision des recommandations par le HCSP dont le plan de travail a été modifié par la pandémie de covid-19.

En France, une surveillance des arboviroses (dont le Zika) est mise en place tous les ans, dès le mois de mai par Santé Publique France. Pour 2020, aucun cas n'a été signalé. Si tel était le cas, l'Agence de la biomédecine relayerait cette information auprès de professionnels de l'AMP.

* <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/zika-risk-assessment-9-april-2019.pdf>

Ici, on voit certaines difficultés qui peuvent survenir, ces recommandations concernant l'AMP datent de 2018 et doivent être mises à jour, celles-ci ne sont plus en phase avec celles de l'Europe (ECDC) car l'AMP et la prise en charge de la fertilité n'ont pas été abordées lors de la réunion avec le groupe de travail Secproch, de ce fait la mise à jour de nos recommandations nationales n'a pas pu être effectuée.

III) Le paludisme, un parasite lié aux voyages

Lors de mon apprentissage au sein de l'ABM, le paludisme a aussi été un cas concret auquel j'ai participé. En effet ce pathogène lié aux voyages a été abordé lors des réunions avec le groupe Secproch. Le choix de décrire ce parasite est notamment lié à son endémie au sein de plusieurs territoires. Lors de l'élaboration des recommandations, notamment concernant les dons de cellules souches hématopoïétiques, il nous a été fait remarquer par des professionnels que nous ne couvrons pas tous les cas de figure, ce qui a pu parfois soulever des questions quant à la conduite à tenir.

1. Le Paludisme

1.1 Généralités

Le paludisme est l'une des maladies parasitaires les plus fréquentes dans le monde. La maladie est habituellement causée par une infection avec une ou plusieurs des cinq espèces de protozoaires du genre *Plasmodium* décrits comme responsables d'une infection naturelle chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les symptômes du paludisme sont très communs et non-spécifiques avec presque toujours de la fièvre, souvent associée à des maux de tête, des douleurs musculaires, de la fatigue ou des signes digestifs. Un diagnostic de paludisme doit donc toujours être considéré chez les personnes fébriles ayant séjourné en zone d'endémie, même si le séjour remonte à plusieurs années (28,29).

Dans les cycles vitaux des protozoaires du paludisme, l'être humain joue le rôle d'hôte intermédiaire et les femelles de moustiques du genre *Anopheles* celui d'hôtes définitifs. Le parasite est transmis par piqûre d'un anophèle femelle infectieux qui prend un repas de sang pour mener à bien la production de ses œufs. Parmi les quelque 450 espèces d'anophèles connues, environ 60 sont considérées comme des vecteurs naturels de la maladie pour l'être humain (30). Ces moustiques sont présents dans les zones d'endémie, mais également dans presque toutes les régions où le paludisme a été éliminé, ce qui les rend à risque d'être le siège d'une réintroduction de la maladie.

Lors du repas sanguin, le moustique infecté transmet le parasite contenu dans sa salive sous forme de sporozoïtes. Rapidement les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques de

l'hôte pour s'y multiplier de manière silencieuse. Après 7 à 21 jours, les cellules hépatiques se lysent et les parasites libérés entrent dans les érythrocytes de la circulation sanguine pour entreprendre une phase de multiplication asexuée intense de 24h à 72h selon les espèces. A la fin de cette phase, les parasites sont libérés des érythrocytes et pénètrent dans de nouveaux érythrocytes. Des substances pyrogènes libérées au cours du cycle sont responsables des principaux signes cliniques de la maladie. Parallèlement à ce cycle asexué, des formes sexuées sont produites sous forme de gamétocytes ; elles ne sont pas pathogènes pour l'être humain mais permettent la transmission du parasite au moustique chez lequel elles évoluent comme illustré sur la Figure ci-dessous pour assurer la phase de multiplication sexuée (31).

Chez les espèces *P. ovale* et *P. vivax*, le parasite peut rester quiescent sous formes d'hypnozoïtes, stade parasitaire à l'origine des reviviscences d'accès palustres dus à ces espèces, à distance de la pique infectante, jusqu'à 5 ans après l'infection (31).

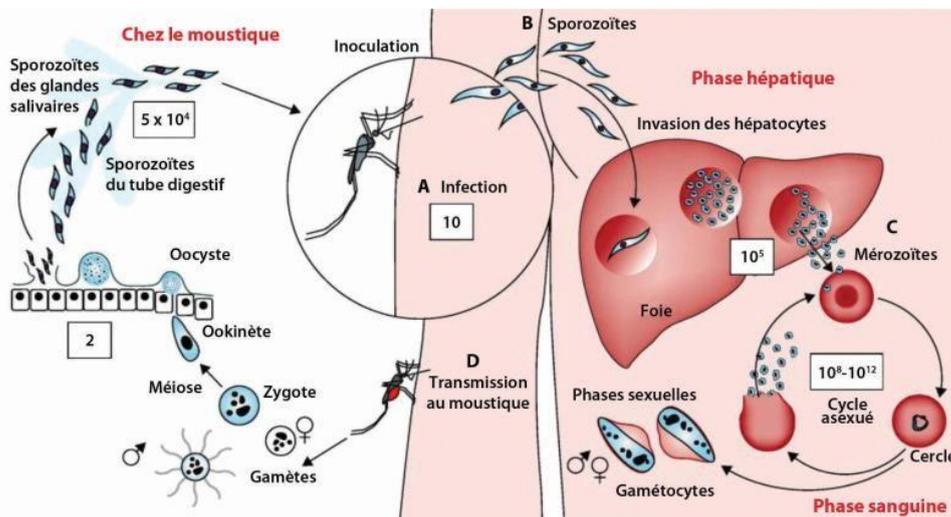


Figure : Cycle de multiplication du plasmodium chez le moustique et chez l'être humain

1.2 La maladie, le portage et la réponse immunitaire

La symptomatologie du paludisme est due à la phase de multiplication érythrocytaire du parasite, la phase d'incubation hépatique étant silencieuse et les gamétocytes non pathogènes pour l'homme. On distingue classiquement l'accès palustre simple et l'accès palustre grave. Dans l'accès palustre simple, la clinique associe un syndrome fébrile pseudo-grippal avec principalement une fièvre associée à des myalgies, des troubles digestifs, une toux et des céphalées. Lors d'un premier accès palustre, la fièvre est le plus souvent continue alors que, dans les accès de reviviscence ou consécutifs à une nouvelle pique infectante, une rythmicité de la fièvre peut s'installer toutes les 48h (*P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*) ou toutes les 72h

(*P. malariae*), corrélée à la lyse des globules rouges à la fin du cycle de multiplication parasitaire de 48h ou 72h selon les espèces. L'accès palustre grave est une atteinte multiviscérale pouvant associer des troubles neurologiques (neuropaludisme), des troubles circulatoires, des troubles pulmonaires et une insuffisance rénale. Elle survient essentiellement avec l'espèce *P. falciparum* et peut conduire rapidement au décès en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée rapide, justifiant l'urgence d'un diagnostic spécifique de paludisme chez tout patient fébrile originaire ou de retour d'une zone d'endémie palustre (29,32,33).

Les infections répétées permettent l'acquisition d'une immunité de prémunition humorale et cellulaire labile qui limite l'évolution vers l'accès grave et contrôle un portage chronique du parasite en zone d'endémie à transmission intense (34,35). Cette immunité est labile et dépend de la souche. Les techniques récentes d'amplification génique par PCR ont permis de confirmer en zone d'endémie ces portages chroniques asymptomatiques de parasites asexués ou sexués (gamétocytes) qui constituent des réservoirs plasmodiaux permettant le maintien de la transmission (36,37).

1.3 Le diagnostic biologique du paludisme

Le diagnostic d'un accès palustre repose sur la mise en évidence des formes asexuées de plasmodium dans les érythrocytes de la circulation sanguine, contemporains de l'accès palustre clinique. Depuis 2017, les techniques recommandées pour le diagnostic sont soit des techniques de biologie moléculaire rapide, soit l'observation microscopique d'un frottis sanguin mince et d'une goutte épaisse colorée, soit l'association d'un frottis mince et d'un test immunochromatographique de diagnostic rapide détectant les protéines solubles des parasites. Le laboratoire doit rendre un résultat dans les 2 heures suivant la réception du prélèvement sanguin. En cas de détection de plasmodium, le laboratoire doit déterminer l'espèce plasmodiale en cause, évaluer la charge parasitaire et préciser les stades observés.

La sensibilité des techniques microscopiques est évaluée de 100 à 200 parasites/ μ L de sang pour le frottis sanguin suivant les modalités recommandées d'observation et de 10 à 20 parasites/ μ L pour la goutte épaisse. Elle est dépendante de l'expérience du biologiste qui réalise ce diagnostic.

Les tests de diagnostic rapide permettent le rendu d'un résultat en 30 minutes environ, sans

compétence spécifique. Leur spécificité est équivalente à celle du frottis sanguin pour l'espèce *P. falciparum* et est variable pour les autres espèces et fonction du réactif considéré. De nouveaux tests « ultrasensibles » sont en cours de validation pour l'espèce *P. falciparum*.

Les techniques de biologie moléculaire qui reposent sur l'amplification génique par PCR (conventionnelle ou en temps réel) ou sur l'amplification isotherme de type LAMP permettent la détection de l'ADN du parasite. Selon le design de la méthode et la technologie mise en œuvre, la sensibilité varie de 0,5 à 2 parasites/ μ L de sang environ. Le résultat peut se limiter à la détection d'ADN de parasites du genre Plasmodium ou permettre l'identification de l'espèce en cause, voire confirmer le stade parasitaire.

En dehors de la mise en évidence directe du parasite lors de l'accès aigu, il est possible de détecter la réponse humorale de l'hôte infecté par la mesure des anticorps sériques (IgM ou IgG). Les techniques usuelles de sérologie (ELISA, immunofluorescence indirecte) sont mises en œuvre. La difficulté repose sur la nature de l'antigène utilisé, les parasites exprimant de nombreuses protéines antigéniques en fonction du stade (sporozoïtes transmis par le moustique, mérozoïtes intra-érythrocytaires, ...), de l'espèce et de la souche infectante. La détection d'anticorps traduit une infection dont l'ancienneté ne peut être déterminée. Un titre élevé d'anticorps est en faveur d'une infection récente ou d'un portage chronique.

Concernant le risque infectieux, il diffère en fonction de la nature des produits issus du corps humain :

. Organes : les dons d'organes proviennent soit de donneurs décédés, soit de donneurs vivants. Pour les donneurs décédés, ce sont majoritairement des résidents français. Le risque palustre concerne essentiellement les donneurs natifs de zones d'endémie ou avec des antécédents de voyages dans des pays à risque ; ces informations sont demandées lors de l'entretien pré-don avec la famille ou les proches.

Pour les donneurs vivants, il s'agit surtout de donneurs apparentés qui peuvent être résidents de régions à risque palustre.

En 2019, un cas de paludisme post-greffe a été rapporté en France, à la suite de la greffe d'un poumon provenant d'un donneur originaire d'une zone d'endémie. Pour ce cas, l'espèce en cause a été *P. ovale*.

. Cellules : la recherche d'un risque lié au plasmodium est importante ; en effet en raison de la complexité du système HLA et de la nécessité d'un appariement donneur/receveur, le donneur peut venir d'un autre pays, voire d'un autre continent (notamment d'Amérique, le registre brésilien, par exemple possédant des donneurs aux caractéristiques peu représentées dans les registres européens) ; par ailleurs, en don intrafamilial, les donneurs sélectionnés peuvent être natifs ou habitants dans des pays où le plasmodium est endémique. Les recommandations concernant le don de cellules sont différentes, elles ne concernent que les donneurs vivants. Ce sont des dons programmés à l'avance où le donneur effectue une première visite environ 1 mois avant le don (premier screening et vérification de son HLA). Lors de cette visite, plusieurs dépistages virologiques sont alors réalisés afin que le donneur soit le plus « qualifié » possible. Un traitement lui est ensuite donné afin qu'il puisse mobiliser ses cellules souches dans le sang périphérique, parallèlement le futur receveur reçoit une chimiothérapie de conditionnement en préparation de sa greffe. Il sera alors en aplasie. Un mois plus tard, au moment du don, le donneur est à nouveau testé pour confirmer l'absence de pathologies. Il est nécessaire d'effectuer cela car le donneur peut se contaminer pendant ce laps de temps et que son receveur est en aplasie. De ce fait les recommandations doivent être adaptées afin de tenir compte de ce processus.

Concernant les autres produits, gamètes et lait maternel à usage thérapeutique, les risques de transmission feront l'objet d'évaluations ultérieures.

2. Recommandations nationales

Les recommandations du paludisme (organes, tissus, cellules) avec leurs algorithmes associés sont en cours d'élaboration et seront diffusés après validation (Cf. Annexe 8 : Recommandations pour le paludisme). Il a été compliqué de les mettre en place et ils ont notamment dû être revus

pour couvrir tous les cas de figure. En effet suites aux remarques d'un professionnel de santé, nous avons été amenés à revoir certaines de nos définitions. Nous avons donc précisé :

- Toutes les catégories de donneurs concernés ainsi que les conduites à tenir : donneurs allogéniques apparenté et non apparenté ainsi que les prélèvements pour un usage autologue
- La définition des personnes à risque de contracter le paludisme, en effet dans un premier courrier nous avons décrits :
 - *Rechercher un **séjour dans les 12 mois** dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,*
 - *Rechercher s'il est **natif ou réside** dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,*
 - *Rechercher un antécédent d'infection palustre dans les 5 ans.*

À la suite de cette première définition, un professionnel de santé nous a alors demandé ce que nous entendions par « réside », car un de ses patients avait contracté le paludisme mais ne rentrait dans aucune de ces catégories. Ce patient va souvent dans une zone endémique (et ce depuis bien plus de 12 mois) mais sans y rester longtemps (quelques jours) car il rend visite à sa famille.

Cela nous a donc amené à revoir en lien avec le CNR nos définitions :

- *Rechercher un **séjour dans les 12 mois** dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,*
- *Rechercher s'il est **natif ou réside*** dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,*
- *Rechercher un antécédent d'infection palustre dans les 5 ans.*

** le terme résider s'entend ici également pour des périodes fréquentes et régulières de séjour dans une zone d'endémie au paludisme pour lesquelles le cumul amène à identifier un risque de contamination au paludisme.*

En cas de doute, se rapprocher du CNR ou d'un service de parasitologie pour avis

Ceci m'a montré l'importance d'avoir un retour des professionnels de santé. Les recommandations peuvent parfois ne pas couvrir tous les champs ou ne pas être totalement adaptées, une différence existe parfois entre les recommandations émises et la réalité du terrain, une discussion et un retour sont nécessaires afin que l'on s'adapte en effectuant des mises à jour de ces recommandations.

IV) Cas pratique : Recommandations vis-à-vis du SARS-CoV-2

1. Saisine

Fin 2019, il a été identifié un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) chez des personnes résidant dans la ville de Wuhan en Chine. Les premières personnes identifiées comme infectées ont fréquenté le marché aux fruits de mer de la ville, marché dans lequel étaient également vendus des animaux vivants. Depuis l'apparition des premiers cas à Wuhan, l'épidémie s'est étendue dans toute la province de Hubei mais aussi dans de nombreuses villes et provinces de Chine, jusqu'à entraîner une pandémie avec (au 11 Février 2022) plus de 405 millions d'infections liées au virus dans le monde, 5,8 millions sont à ce jour décédées. En France, (selon santé publique France au 14 Février 2022) il y a plus de 135 000 morts. Afin d'endiguer la progression du virus différentes mesures ont été prises par le gouvernement.

Au début de cette pandémie, le 25 janvier 2020, le HCSP a reçu une saisine en urgence de la DGS relative aux mesures de prévention à mettre en œuvre vis-à-vis des donneurs de sang, cellules, tissus et organes, ayant séjourné à Wuhan en Chine dans une situation d'apparition d'un nouveau coronavirus SARS-CoV-2 dans cette ville. Très rapidement, d'autres saisines en urgence ont été effectuées ces mesures ont évolué et ont été appliquées pour les donneurs du monde entier.

1.1 Les coronavirus

Les coronavirus (CoV), de la famille des *Coronaviridae*, sont des virus enveloppés à ARN simple qui infectent de nombreuses espèces d'oiseaux et de serpents ainsi que différents mammifères incluant notamment les chauves-souris, les souris, les chats, les chiens, les civettes palmées, les porcs, les bovins et les dromadaires. Les coronavirus pathogènes pour l'espèce humaine appartiennent tous à la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Le virus qui fait l'objet de l'épidémie actuelle et initialement nommé 2019-nCoV, a un génome qui présente une très forte homologie avec celui de l'espèce SARS-CoV, ce qui lui a valu le nom de SARS-CoV-2. Le SARS-CoV-2, appartient au genre Betacoronavirus. Ce virus à ARN est relativement stable, son

évolution s'effectue essentiellement par recombinaison, la chauve-souris est potentiellement le réservoir de ce virus. Toutefois, l'implication dans la transmission à l'homme, d'un hôte amplificateur intermédiaire non identifié à ce jour, ne peut être exclue.

Les estimations de la létalité sont comprises entre 2 à 4 % des cas confirmés et ont tendance à baisser du fait de l'augmentation du dénominateur (nombre de cas infectés).

2. Données cliniques

2.1 Description de la maladie

Les caractéristiques cliniques principales sont : fièvre, toux, myalgies et asthénie. Une dyspnée peut également se manifester avec une évolution défavorable vers le syndrome de détresse respiratoire aigüe, le choc septique et la défaillance multiviscérale. Ces infections graves concernaient plus volontiers les patients de sexe masculin, âgés et avec comorbidités.

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

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

La période d'incubation estimée se situe entre trois et sept jours, avec un maximum de 14 jours. Le R0 (le nombre moyen de personnes qui est infecté par une seule personne contaminée) estimé se situerait entre 2 et 3. Le niveau d'excrétion virale et donc la contagiosité sont inconnus pendant la période d'incubation.

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

Le virus a d'abord été isolé dans des échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire. Il a aussi été isolé à partir de prélèvements naso-pharyngés.

Chez des patients atteints, la RT-PCR s'est révélée positive dans leur sérum, ce qui indiquerait l'existence d'une virémie chez les patients les plus sévèrement atteints au niveau pulmonaire.

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles et exceptionnellement dans les urines, parfois à distance de la période symptomatique. En revanche, le caractère infectieux du virus présent est très peu documenté et il n'existe à ce jour aucune transmission cliniquement démontrée à partir de ces échantillons biologiques. De même, de l'ARN de SARS-CoV-2 a été mis en évidence dans le sang, notamment dans certaines formes sévères mais aussi chez des sujets asymptomatiques comme les donneurs de sang. Néanmoins, de telles observations restent très fragmentaires et l'infectiosité des virus identifiés dans ce compartiment biologique n'a pu être démontrée par leur mise en culture. La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Le virus est possiblement présent dans les conjonctives.

2.3 Diagnostic

Le diagnostic est actuellement assuré par RT-PCR sur des prélèvements respiratoires par des techniques marquées CE. Au départ il n'en existait pas, il a fallu s'adapter en réalisant des techniques « maison » mais aujourd'hui, plusieurs techniques marquées « CE » ont été approuvées. Les prélèvements préférentiels sont réalisés par écouvillonnage naso-pharyngé.

Lors des formes sévères avec atteinte parenchymateuse, il est souhaitable de tester également des prélèvements profonds. Les prélèvements respiratoires demeurent les plus sensibles. L'apport d'autres prélèvements biologiques (sang, selles) pour le diagnostic est en cours d'évaluation. Le diagnostic a été assuré par l'institut Pasteur de Paris, le laboratoire de Virologie des Hospices Civils de Lyon ainsi que les établissements de santé de référence (ESR) disposant de la technique, au début de l'épidémie. La technique de RT-PCR du CNR a été déployée au sein des ESR en l'absence de tests commerciaux. Il est aujourd'hui possible de se faire tester dans les laboratoires de biologie.

A noter que dans le dernier avis du HCSP (38), les points concernant le diagnostic ont aussi été

repris et des précisions ont été apportées notamment :

- Concernant le donneur vivant :
 - 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.
- Concernant le donneur décédé :
 - 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.

2.4 Revue des recommandations dans d'autres pays

En l'état actuel des connaissances, l'ECDC a diffusé un document auquel plusieurs pays de l'Union Européenne ont contribué dont la France (et notamment l'ABM), ce document préconise entre autres ces mesures :

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

dans les liquides biologiques.

Ce document a pour objectif d'être un texte consensuel entre tous les Etats. Cet objectif est important car ces recommandations ont pour but d'être mises en place tout en permettant la poursuite des soins qui ont un impact vital pour le patient.

Pour des dons de cellules souches hématopoïétiques, nous avons été informés que le registre NMDP (National Marrow Donor Program) n'a pas changé le mode de sélection de ses donneurs considérant la suspension des échanges internationaux.

Pour le registre allemand, celui-ci n'a pas mis en œuvre les recommandations de l'ECDC, ce qui nous a posé des problèmes notamment logistiques, en effet pour répondre à nos mesures nationales, lorsque des dons provenaient de l'Allemagne, il a fallu congeler les prélèvements de CSH afin de pouvoir réaliser des tests de qualification en France sur les poches de CSH notamment.

Ces mesures sont régulièrement révisées pour tenir compte de l'avancée des connaissances et des risques (délais d'éviction après contact, nature des tests disponibles...) (39).

3. Recommandations nationales

Plusieurs réunions en urgence concernant la pandémie du virus SARS-CoV-2 se sont tenues avec le groupe de travail de Secproch.

La difficulté est que c'est un virus nouveau, avec peu d'études scientifiques à son sujet, et nos recommandations étaient très attendues. Au départ, le peu d'études et la diffusion rapide du virus SARS-CoV-2 nous ont contraints à nous adapter. Cette difficulté s'est notamment retrouvée lorsqu'il a fallu des recommandations pour le stade 2 (freiner la propagation du virus sur le territoire) en Février 2020 (40) et pour le stade 3 (épidémique) en Mars 2020 (41) concernant le don d'organes, tissus et cellules.

Ainsi à l'issue des différentes réunions avec le GT du Secproch et après avis final du HCSP, les recommandations ont été rendue pour le :

- Stade 2 (éviter la transmission du virus à partir des donneurs revenant ou vivant dans les zones à risques ou des clusters (en France, l'Oise était le premier cluster identifié)
- Stade 3 (phase épidémique : tous les donneurs sont testés).

3.1 Exemple de recommandations (au stade 3)

Ci-dessous les recommandations du HCSP adaptées en courriers de recommandations et envoyées aux professionnels de santé ainsi que leurs algorithmes respectifs (Cf. Annexe 9 : Algorithmes stade 3 (SARS COV 2) concernant les donneurs : organes tissus et cellules souches), deux courriers différents sont envoyés :

- Un courrier concernant les donneurs vivants Organes-Tissus et les donneurs décédés Organes-Tissus
- Un courrier concernant les donneurs de Cellules souches Hématopoïétiques. Ci-dessous, un exemple de courrier de recommandations qui a été envoyé, le courrier envoyé est décrit en « police italique » et les explications en « police normale ».

. Organes-Tissus

❖ Chez le donneur vivant :

- Rechercher quel que soit le stade de l'épidémie une symptomatologie clinique du donneur pouvant évoquer une infection à virus SARS-CoV-2. : infection respiratoire (fièvre, toux, essoufflement). Des symptômes digestifs et oculaires (conjonctivite) ont également été observés chez certains cas confirmés. L'existence d'un contexte infectieux peut, en effet, faire discuter le maintien du prélèvement. → Au stade 3 (épidémique) il convient de rechercher une possible symptomatologie chez tous les donneurs, le virus est endémique sur tout le territoire, ce qui habituellement n'est pas le cas. En effet, dans les autres cas (non épidémique), il est souvent demandé de :

- Rechercher si un séjour dans les 28 jours a été effectué dans la zone à risque
- Rechercher si le donneur habite dans une zone ou un pays à risque
- Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée au pathogène concerné

- **Conduite à tenir pour la sélection des donneurs (stade 3 de l'épidémie)**

- Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2.
- **La totalité des donneurs doit être testée.** → Comme expliqué ci-dessus en période endémique, il convient de tester tous les donneurs pour être certain qu'ils ne soient pas porteurs du virus.

- **Conduite à tenir pour la qualification des donneurs (stade 3 de l'épidémie)**

➤ Dans les situations d'urgence qui ne permettraient pas de repousser le prélèvement, la qualification biologique du donneur est réalisée **avant le prélèvement**, et idéalement au plus près du jour du don, par la recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) à partir d'un écouvillonnage naso-pharyngé éventuellement associé à un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma). Les résultats doivent être communiqués au clinicien avant la réalisation de la greffe. → Pour rappel concernant le donneur vivant, il s'agit d'un don programmé, c'est pour cela qu'il a bien été précisé de réaliser le test et la qualification « avant le prélèvement ». De plus, concernant la nature des tests à effectuer, ce point a été beaucoup débattu, quel(s) test(s) utiliser ? La difficulté était toujours la même, suite à l'arrivée de ce virus il y a eu un manque de temps et de connaissances sur celui-ci, au final, il a été proposé :

- Un lavage broncho alvéolaire pour une meilleure sensibilité, mais cela n'a pas été retenu notamment car ce prélèvement est trop invasif pour le donneur vivant, ce point a été rediscuté concernant le donneur décédé. Toutefois, ce n'est pas le site prédilection de multiplication du virus et il ne sera pas non plus retenu.
- La RT-PCR, à partir d'un écouvillonnage naso-pharyngé, a été retenue. En effet cette technique est connue, sensible, et des études ont montré que le virus se trouvait dans les voies naso-pharyngées chez les personnes atteintes, ce qui facilite aussi le prélèvement car c'est non invasif.

- Concernant la recherche du génome par échantillon sanguin, cela a aussi fait débat. Selon les études et plusieurs membres du groupe de Secproch, la probabilité de trouver le virus dans un échantillon sanguin (sang, sérum ou plasma) chez une personne contaminée est faible. En effet celle-ci doit être fortement symptomatique afin d'être positive. Cependant il a été laissée la possibilité (selon l'appréciation des professionnels de santé) de réaliser ce test afin d'avoir une marge de sécurité, s'agissant de receveurs immunodéprimés. En effet, l'objectif n'est pas d'interdire ou d'ajourner le don, mais de s'adapter au mieux en fonction de la situation et de faire en sorte que les organes soient les mieux « qualifiés » possibles.

[1] Si le résultat est négatif sur le prélèvement naso-pharyngé (et sur le prélèvement sanguin s'il est effectué), la procédure de prélèvement et de greffe peut se poursuivre.

*[2] Si le **résultat est positif**, (sur au moins un des deux prélèvements si les deux tests ont été effectués), les cliniciens en charge du donneur et ceux en charge du receveur devront se rapprocher d'un infectiologue afin de prendre en compte le rapport bénéfice-risque pour le receveur. La greffe peut être maintenue ou repoussée selon les possibilités de l'établissement au regard des mesures à prendre vis-à-vis du risque. Une information et un consentement éclairé du receveur sont des prérequis indispensables qui doivent être tracés → La greffe n'est pas interdite malgré un résultat positif (sauf exception), l'appréciation est toujours laissée aux professionnels de santé, dans le respect du consentement éclairé des patients.*

Cas des tissus : *Si le résultat est positif, (sur au moins un des prélèvements si les deux ont été effectués), les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus sauf si utilisation d'une procédure d'inactivation virale validée et autorisée par l'ANSM.*

*Pour les **donneurs qui auraient présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2**, le prélèvement est possible 28 jours après résolution des symptômes.*

Chez le donneur décédé

- **Conduite à tenir pour la sélection des donneurs (stade 3 de l'épidémie)**
 - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2.
 - **La totalité des donneurs doit être testée.** → Même conduite à tenir que le donneur vivant

Dans le cadre de cette épidémie, et pour la poursuite des prélèvements et des greffes, la réalisation des tests devra être anticipée notamment si le prélèvement des poumons et des organes non vitaux est envisagé. → Ce point est différent par rapport au don d'un donneur vivant. **En effet, ici, il est difficile d'anticiper un don d'un donneur décédé, c'est pour cela qu'il est essentiel d'anticiper la réalisation des tests et des résultats.** Il nous a été fait remarquer qu'il peut être compliqué de réaliser les tests et transmettre les résultats avant la greffe. Il n'existait pas au départ de technique marquée CE (stade 2 et début stade 3) il a fallu effectuer des « techniques maisons » ce qui a accentué les difficultés. La technique étant manuelle, elle est plus longue. Il était important d'en discuter avec le Secproch et d'avoir des retours de leur part pour adapter au mieux nos recommandations. Cela nous a conduits concernant le donneur décédé à proposer que les tubes soient accompagnés de la mention « *Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais* » et non plus avant la greffe comme pour les donneurs vivants où le don est programmé.

- **Conduite à tenir pour la qualification des donneurs (stade 3 de l'épidémie)**

La qualification biologique du donneur est réalisée par la recherche du génome du virus SARS- CoV-2 par amplification génique (RT-PCR), sur un prélèvement naso-pharyngé, éventuellement associé à un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma) au moment du prélèvement. -> A noter que dans le dernier avis du HCSP (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=933>) la question concernant le type de prélèvement à effectuer a été posée, notamment car 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. Mais au final concernant le donneur décédé il n'est pas recommandé d'effectuer 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.

1) Pour les organes vitaux (foie et cœur).

Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, les équipes de greffe sont informées de l'éventualité du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, un suivi spécifique du receveur est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats. La faisabilité d'un tel prélèvement au sein du site de prélèvement devra également être évaluée.

[1] ***Si le résultat est négatif*** sur le prélèvement naso-pharyngé (et le prélèvement sanguin s'il est effectué), la procédure de greffe peut être poursuivie.

[2] ***Si le résultat est positif*** (sur au moins un des prélèvements, si les deux tests ont été effectués), les équipes de greffe sont informées du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur sont nécessaires. Une information et un consentement éclairé du receveur sont un prérequis indispensable qui doit être tracé.

2) Pour les organes non vitaux (reins et pancréas) et pour les poumons

La qualification biologique du donneur est réalisée par la recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) sur un prélèvement naso-pharyngé et éventuellement sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma) au moment du prélèvement.

Les résultats devront être transmis aux équipes avant la greffe → Concernant les organes non vitaux les résultats doivent être transmis avant la greffe ce qui diffère des organes vitaux où l'appréciation est laissée aux professionnels de santé qui font l'analyse du bénéfice risque de ce type de greffe pour leur patient.

[1] ***Si le résultat est négatif sur le prélèvement naso-pharyngé (et le prélèvement sanguin s'il est effectué), la procédure de greffe peut être poursuivie.***

[2] ***Si le prélèvement est positif*** (sur au moins un des prélèvements, si les deux tests sont effectués), la décision dépend du type d'organes :

- ***pour les poumons, la procédure de greffe doit être interrompue ;***

- ***pour les autres organes, les équipes de greffe sont informées du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur sont nécessaires. Une information et un consentement éclairé du receveur sont un prérequis indispensable qui doit être tracé.***

➤ ***Cas des tissus : si le résultat est positif (sur au moins un des prélèvements si les deux tests ont été effectués), les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus sauf si utilisation d'une procédure d'inactivation virale validée et autorisée par l'ANSM.***

- ***Cellules souches hématopoïétiques***

Les recommandations sont quasiment les mêmes que celles du donneur vivant, la différence va se trouver lors de la réalisation des tests.

Conduite à tenir en cas de risque vital identifié et justifié pour le receveur

- *Dans les situations d'urgence qui ne permettraient pas de repousser le prélèvement, la qualification biologique du donneur est réalisée, par la recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR), sur un prélèvement naso-pharyngé (si possible) et sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma), prélevé :*
 - *Idéalement au moment de la qualification du donneur avant le début du conditionnement ;*
 - *Et au plus près du jour du don.*

Pour effectuer un don de cellules souches, le donneur est tout d'abord conditionné 30 jours avant le don, l'objectif est de stimuler et mobiliser via un traitement médicamenteux, un maximum de ses cellules souches. Une fois que cela est effectué le donneur peut effectuer son don. C'est une intervention programmée, c'est donc différent de l'organe où c'est (souvent) de l'urgence. Le donneur peut donc se contaminer durant cette période de conditionnement, il faut donc vérifier son statut sérologique lors de la qualification du donneur (30 jours avant le don) et au plus près du jour du don.

Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.

3.2 Le SARS-CoV-2 et l'AMP

Des questions se sont également posées concernant les activités liées à l'AMP, quels sont les risques liés au nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 et aux activités d'AMP ? Le virus est-il sexuellement transmissible ? Peut-il disséminer de la mère enceinte à son enfant ? ... ? À la suite des données cliniques et épidémiologiques il n'a pas été démontré de risque concernant le SARS-CoV-2 et les activités liées à l'AMP. Un courrier a été envoyé aux coordinateurs et personnes responsables des centres biologiques et clinico-biologiques d'AMP fin février 2020 afin de les informer qu'au stade actuel des connaissances, il n'a pas été démontré de risques liés au coronavirus SARS-CoV-2 et aux activités d'AMP (Cf. Annexe 10 : SARS CoV-2 et AMP). Il a également été mis à disposition des professionnels des centres AMP des recommandations concernant les modalités de reprise des activités d'assistance médical à la procréation en

contexte de circulation du SARS-CoV-2 ainsi qu'un outil de déclaration anonyme, géré par l'ABM de tous les cas de femmes enceintes ayant déclaré un COVID.

3.3 Les algorithmes

Dans le domaine de la greffe et du prélèvement d'organes/cellules/tissus, les professionnels de santé sont peu habitués à ces recommandations et travaillent souvent dans l'urgence. Afin de les aider, nous établissons également des algorithmes qui viennent appuyer nos recommandations et les aider dans leur prise de décision.

Par exemple, nous avons diffusé un algorithme concernant le donneur vivant Organe-Tissus et cellules (Cf. Annexe 9 : Algorithmes stade 3 (SARS COV 2) concernant les donneurs : organes tissus et cellules souches)

Après avoir échangé avec l'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare), ces recommandations et algorithmes ont aussi été traduits en anglais, afin d'être diffusés aux collègues étrangers via l'EDQM

3.4 Autres conséquences

3.4.1 CSH importées

Malgré cette épidémie qui a eu un impact important sur la continuité des soins, les urgences vitales ont été maintenues dans la mesure du possible. Concernant les dons de cellules, beaucoup proviennent de l'Allemagne, avec le confinement et les restrictions de transport, l'application des recommandations a été compliquée, ce qui a contraint à s'adapter, comme à effectuer des tests directement sur la poche ou sur les boudins liés à la poche, par ailleurs ces techniques de qualification (RT-PCR) ont dû être validées pour ce type de produit qui diffèrent des techniques utilisées sur le sang et le plasma.

3.4.2 Conséquences sur le maintien de activités

Les professionnels nous ont également beaucoup interrogés sur la conduite à tenir notamment lors du stade 3 épidémique. En effet, les recommandations n'interdisent pas la greffe mais le risque se trouvait alors en post greffe compte tenu de cette situation épidémique et de l'immunodépression profonde des receveurs d'organes et de CSH. Les recommandations envoyées aux professionnels de santé sur la base des avis du HCSP-GT Secproch, ne concernent que la manière de prendre en charge les donneurs dans le cadre des activités de greffe. Les sociétés savantes, pour les différents produits (organes et CSH notamment) ont établies des recommandations pour la prise en charge des receveurs dans le contexte de la pandémie de COVID.

3.5 Points épidémiologiques

En raison de cette Situation sanitaire exceptionnelle, tous les jours, la DGS via le centre de crise du ministère (le CORRUSS) envoie des bulletins de sécurité sanitaires adressés :

- Aux directeurs généraux des agences sanitaires
- Aux ARS
- Aux ministères
- À l'ABM
- À l'EFS
- À l'ANSM

Et ce depuis le début de la crise sanitaire. Le CORRUSS est une équipe pluridisciplinaire et anime un vaste réseau de partenaires qui réalise une synthèse de la veille nationale et internationale faite par SPF.

Chaque bulletin est mis à jour et contient notamment des informations comme :

- Les caractéristiques du virus (famille, temps d'incubation, réservoir, ...) ou les nouveautés le concernant
- La situation épidémiologique globale : celle-ci est à chaque mise à jour à chaque bulletin et décrit qui se passe dans le monde entier, ce qui permet de suivre en temps réel l'évolution épidémiologique à la fois en France mais aussi dans les autres pays.
- Point de situation : c'est une trame qui résume tout ce que l'on sait sur le virus :
 - Bilan épidémiologique
 - Etat de connaissance du SARS-CoV-2
 - Analyse des risques
 - Définition des cas en France
 - Mesures de gestion en France (état des réanimations, des stocks de masques, des tests...)
 - Mesures de gestions internationales
- Situation nationale détaillée : notamment au niveau épidémiologique
- Graphique chronologique retraçant l'évolution de l'épidémie

Ainsi grâce à ces bulletins il est possible de suivre précisément l'évolution de la situation sanitaire au niveau national et international, permettant aux professionnels d'avoir une meilleure réaction, adaptation et harmonisation des mesures. Ces bulletins sont importants pour le suivi car selon les avancées et découvertes scientifiques, les recommandations sont régulièrement mises à jour.

Les recommandations qui sont établies ne sont pas figées, celles-ci régulièrement revues pour tenir compte du contexte épidémiologique, de l'évolution des connaissances... et sont mises à jour sur le site du Haut conseil de la santé publique (42).

Il y a aussi eu un impact de la pandémie de COVID-19 sur l'activité de prélèvement et de greffe (43).

Région d'inscription	Recensement			Prélèvement		
	Moyenne 2017-2019	2020	Taux de croissance (%)	Moyenne 2017-2019	2020	Taux de croissance (%)
France	3839	3382	-11.9	1913	1512	-21
Guadeloupe	21	20	-4.8	10	7	-30
Martinique	21	11	-47.6	12	6	-50
Guyane	8	1	-87.5	2	0	-100
La Réunion	47	44	-6.4	22	19	-13.6

Activité de recensement et de prélèvement par région en 2020 versus les 3 années précédentes

Conclusion

L'élaboration des recommandations sur les risques de transmission des agents pathogènes par les donneurs d'organes, tissus, cellules et gamètes est un sujet riche qui peut encore évoluer et s'améliorer. Pour de nombreux pathogènes une législation et des conduites à tenir sont déjà établies afin de prendre en charge de la meilleure des façons les différents donneurs et receveurs. Cependant, concernant les autres pathogènes, dont la distribution dans la population est plus atypique, il est nécessaire d'avoir le groupe d'experts du Secproch afin d'apporter de manière collégiale et de façon transparente une expertise et un avis sur la conduite à tenir.

Personnellement, cette mission au sein de l'Agence de la biomédecine a été très intéressante et enrichissante. En assistant et participant aux différents processus, j'ai contribué vis-à-vis de ces pathogènes aux différentes consignes et conduites à tenir mais j'ai aussi vu les limites et difficultés que cela peut impliquer, notamment avec :

- Le Zika : le fait que les recommandations concernant l'AMP n'aient pas été revues en 2019 lors de la réunion d'urgence avec le groupe Secproch, entraînant un décalage entre les recommandations européennes de l'ECDC et celles de notre pays, le courrier d'information palie partiellement à cela afin d'aiguiller les professionnels de santé mais ces recommandations concernant l'AMP sont à revoir.
- Le Paludisme : le fait qu'on n'anticipe pas forcément tous les cas de figures, mais que nous restons à l'écoute des professionnels afin d'y remédier
- Le Sars-CoV-2 : la réaction, rapide et précise qu'il faut avoir face à une crise mondiale mais sans pour autant que nous ayons réponse à tout, tout de suite. Plusieurs recommandations ont été établies lors des premiers mois, il fallait adapter nos recommandations pour coller à la situation sur le terrain, nous apprenions aussi au fur et à mesure de l'avancée de cette pandémie.

Bibliographie

1. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000022862377>
2. Directive 2010/45/CE du 7 juillet 2010 relatives aux normes de qualité et de sécurité destinés à la transplantation [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:207:0014:0029:FR:PDF>
3. Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000636261/>
4. Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023294967/>
5. Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R1211-22-1 du CSP et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029754786>
6. Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029477024/>
7. Décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023281391/>
8. Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévues à l'article R. 1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023295004/>

9. Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C (abrogé par l'arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C). [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025398124>
10. Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027711363>
11. Décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur, abrogeant l'article 2 du décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000031693900/2021-03-24>
12. Bilan des greffes dérogatoires virales [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/organes/11-bilan/pdf/bilan-greffe.pdf>
13. Arrêté du 5 juillet 2021 fixant les conditions de prélèvement et de greffe d'organes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'immunodéficience humaine [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043783080>
14. Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023294962/>
15. Directive 2012/25/CE du 9 octobre 2012 établissant des procédures d'information pour l'échange, entre états membres, d'organes humains destinés à la transplantation. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026477675>
16. COVID-19: harmoniser les procédures et la fréquence des tests dans l'UE [Internet]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20200827IPR85809/covid-19-harmoniser-les-procedures-et-la-frequence-des-tests-dans-l-ue>

17. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DIH, Goma LKH. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ.* 1964; 31:57–69. Disponible sur: <https://db.cngb.org/search/literature/14230895/>
18. Musso D, Ko A, Baud D. Zika virus infection: after the pandemic. *N Engl J Med.* 2019; 381:1444-1457. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597021/>
19. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: A living systematic review. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040845/>
20. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in body fluids: final report. *N Engl J Med.* 2017; 379:1234-1243. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195756/>
21. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:1106-1107. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676340/>
22. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, et al. Zika virus infection and prolonged viremia in whole-blood specimens. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23:863-865. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403064/>
23. Cardona-Ospina, Henao-SanMartin V, Acevedo-Mendoza WF. Fatal Zika virus infection in Americas: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2019; 88:49–59. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31499212/>
24. Shaily S, Upadhya A. Zika virus: molecular responses and tissue tropism in the mammalian host. *Rev Med Virol.* 2019; 29:e2050. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095819/>
25. Ryckebusch F, Berthet M, Missé D, Choumet V. Infection of a French population of *Aedes albopictus* and of *Aedes aegypti* (Paea Strain) with Zika virus reveals low transmission rates to these vectors' saliva. *Int J Mol Sci.* 2017; 18.pii:E2384.
26. Schaffner F, Karch S. First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in metropolitan France. *C R Acad Sci III.* 2000; 323:373-375. Disponible sur: Schaffner F, Karch S. First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in metropolitan France. *C R Acad Sci III.* 2000; 323:373-375.

27. Circulation du virus Zika en France : mesures pour la sécurité transfusionnelle et des greffes [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=752>
28. Whitty CJ, Chiodini PL, Lalloo DG. Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. *Br Med J*, 2013;346:f2900. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f2900/rapid-responses>
29. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*, 2014;383:723-35. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953767/>
30. Manguin S, Carnevale P, Mouchet J, Coosemans M, Julvez J, Richard-Lenoble D, Sircoulon J. Biodiversity of malaria in the world. John Libbey Eurotext, Paris. 2008, 464 pages. Disponible sur: <https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010035112>
31. Argy N, Houzé S. Epidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. *Actualités pharmaceutiques*, 2018 ;57:18-20. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1202798/epidemiologie-et-cycle-parasitaire-d-un-fleau-mond>
32. Paludisme. Association des enseignants de parasitologie. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
33. SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007. [Internet]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/actualites/paludisme-rcp-2017_-n.html
34. Deloron P. L'immunité et la prémunition. *Vaincre le paludisme. Les dossiers thématiques de l'IRD*. 2012. [Internet]. Disponible sur: <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/pdf/2-maladie.pdf>
35. Crompton PD, Moebius J, Portugal S, Waisberg M, Hart G, Garver LS, Miller LH, Barillas-Mury C, Pierce SK. Malaria immunity in man and mosquito: insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. *Ann Rev Immunol*, 2014;32:157-87. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655294/>
36. Baum E, Sattabongkot J, Sirichaisinthop J, Kiattibutr K, Jain A, Taghavian O, Lee MC, Huw Davies D, Cui L, Felgner PL, Yan G. Common asymptomatic and submicroscopic malaria infections in Western Thailand revealed in longitudinal molecular and serological studies: a challenge to malaria elimination. *Malar J*, 2016;15:333. Disponible sur: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1393-4>
37. Argy N, Kendjo E, Augé-Courtoi C, Cojean S, Clain J, Houzé P, Thellier M, Hubert V, Deloron P, Houzé S; CNRP study group. Influence of host factors and parasite biomass on the severity of

- imported Plasmodium falciparum malaria. PLoS One, 2017;12:e0175328. Disponible sur: <https://www.documentation.ird.fr/hor/PAR00016144>
38. SARS-CoV-2 : donneurs de cellules, tissus et organes [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=933>
39. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
40. Sécurisation des dons de sang, cellules, tissus et organes en période de circulation active du SARS-CoV-2 (Février) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=777>
41. Sécurisation des dons de sang, cellules, tissus et organes en période de circulation active du SARS-CoV-2 (Mars) [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=778>
42. Actualisation des critères de sélection des donneurs d'organes, de cellules et de tissus (OTC) face au Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1135>
43. Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'activité de prélèvement et de greffe en 2020 [Internet]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-08/ABM_PG_Organes_COVID2020.pdf

Annexes

Annexe 1 - Composition du groupe du Secproch

Membres du groupe de travail SECPROCH	
Président	Franck Chauvin
Vice-président	Christian Chidiac
Vice-président du sous-groupe Alerte	Bruno Pozzetto, Représentant de la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes
Personnalités qualifiées du sous-groupe Alerte	<p>Dominique Challine, Responsable du laboratoire d'Urgences et Qualification Virologique des Organes, Tissus et Cellules destinés à la Greffe, Hôpital Henri Mondor</p> <p>Sébastien Gallien, Expert représentant la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)</p> <p>Syria Laperche, Expert représentant le Centre national de référence (CNR) risques infectieux transfusionnels</p> <p>Isabelle Leparc-Goffart, Expert représentant le Centre national de référence (CNR) des arbovirus</p> <p>Élisabeth Nicand, Représentant de la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes</p> <p>Claire Rieux, Expert représentant la Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle (SFVTT)</p> <p>Anne-Marie Roque-Afonso, Expert représentant la Société française de microbiologie (SFM)</p>
	Dominique Challine, Responsable du laboratoire d'Urgences et Qualification Virologique des Organes, Tissus et Cellules destinés à la Greffe, Hôpital Henri Mondor

<p>Personnalités qualifiées du sous-groupe Analyses prospectives et recommandations</p>	<p>Frédérique Claudot, Représentant de la Commission spécialisée Système de santé et sécurité des patients</p> <p>Liana Euller-Ziegler, Représentant de la Commission spécialisée Maladies chroniques</p> <p>Sébastien Gallien, Expert représentant la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)</p> <p>Syria Laperche, Expert représentant le Centre national de référence (CNR) risques infectieux transfusionnels</p> <p>Isabelle Leparç-Goffart, Expert représentant le Centre national de référence (CNR) des arbovirus</p> <p>Élisabeth Nicand, Représentant de la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes</p> <p>Jean Parinaud, Médecine de la Reproduction au CHU de Toulouse</p> <p>Bruno Pozzetto, Représentant de la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes</p> <p>Claire Rieux, Expert représentant la Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle (SFVTT)</p> <p>Anne-Marie Roque-Afonso, Expert représentant la Société française de microbiologie (SFM)</p> <p>Michel Setbon, Représentant de la Commission spécialisée Risques liés à l'environnement</p> <p>Aliénor Xhaard, Responsable de l'organisation des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques à partir de donneurs non apparentés à l'hôpital Saint-Louis</p>
<p>Membres de droit</p>	<p>Représentants de l'Agence de biomédecine (ABM)</p> <p>Représentants de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>Représentants de l'Établissement français du sang (EFS)</p> <p>Représentants de Santé publique France (SPF)</p> <p>Représentants du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)</p>

Annexe 2 – Bilan des courriers Organes, Tissus et Cellules depuis 2017

BILAN DES COURRIERS (O/T ET CELLULES) DEPUIS 2017

		Saisines	Nombre de courriers d'actualisation				
			2017	2018	2019	2020	2021 (en cours)
Arboviroses	Dengue		4	4	4	4	2
	West Nile Virus		16	32	14	10	6
	Zika		4	NA	2	NA	NA
	Chikungunya		6	NA	4	NA	NA
	Fièvre vallée du Rift		NA	NA	2	NA	NA
	Encéphalites à tiques		NA	NA	NA	2	NA
Paludisme			NA	NA	NA	2	NA
COVID		/4/6	NA	NA	NA	19	19
Total			30	36	26	28	27



Annexe 3- Exemple Fiche ABM (Paludisme)

Éléments de contexte, points à discuter et propositions de recommandations concernant les risques infectieux liés au paludisme pour les donneurs et les receveurs d'organes, tissus, cellules

Actualités

En 2017, 219 millions de cas de paludisme ont été rapportés dans 91 pays au total, contre 217 millions en 2016. Le nombre de décès associé a atteint 435 000 en 2017 contre 451 000 en 2016. La plupart des cas (200 millions ou 92%) ont été enregistrés en Afrique, devant l'Asie du Sud-Est (5%) et la Méditerranée orientale (2%). [1]

En 2014, les recommandations de l'ABM pour le risque lié au paludisme, lors de la qualification des donneurs prélevés en prélèvement multi organes (PMO) et pour la prise en charge des receveurs, ont été actualisées suite à la déclaration de 3 nouveaux cas autochtones de paludisme à *Plasmodium vivax* en Grèce. [Annexe I]

Début 2019, une déclaration de biovigilance a été émise concernant la mise en évidence d'un paludisme à *Plasmodium ovale* chez un receveur de poumons à environ 15 jours post greffe. Le résumé de cette déclaration est présenté ci-dessous.

Origine de l'échantillon testé	Résultats pré-greffe	Résultats post-greffe	Clinique post-greffe
Donneur	1 ^{er} contrôle : - PCR négative - TDR négatif 2 ^{ème} contrôle : - PCR négative		
Receveur des bi-poumons			Accès palustre
Liquide de conservation des bi-poumons		PCR positive	
Receveur du foie total ou réduit		PCR faiblement négative Frottis sanguin négatif	
Receveur du pancréas et du rein droit		Négatif	Pas de signe clinique
Receveur du rein gauche		Frottis Goutte épaisse négatif	Pas de signe clinique

Généralités médicales et biologiques

1. La transmission du paludisme à l'homme s'effectue par l'infection de parasites de 5 espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax* et *P. knowlesi*) après la piqûre de moustiques femelles infectées appartenant à diverses espèces *Anopheles* [2]. *P. falciparum* est particulièrement préoccupant parce qu'il est

responsable des formes potentiellement graves voire mortelles.

2. La **période d'incubation est en moyenne autour de 15 jours**, allant de 10 à 14 jours pour *P. falciparum* et *P. knowlesi*, de 2 à 3 semaines pour *P. vivax* et *P. ovale* et de 18 jours ou plus pour *P. malariae*. [2]
3. Dans la littérature, des cas de transmission du paludisme ont été décrits suite à des **transfusions sanguines** [3], à l'administration de **cellules souches du sang périphérique** [4] ou de la **moelle osseuse** [5] et également à la suite d'une **greffe** de rein, de foie et de cœur [6,7].

Il n'a été rapporté aucun cas de transmission sexuelle ou via les tissus ou le lait maternelle.

4. On observe deux formes cliniques du paludisme : non compliqué et grave.
 - a. Les symptômes classiques du paludisme non compliqué correspondent à l'**accès palustre** qui se traduit le plus souvent par de la fièvre, un syndrome pseudo-grippal avec des frissons, myalgies, céphalées, fatigue et diarrhée. [2]
 - b. Les manifestations les plus courantes du paludisme grave sont le **neuropaludisme** (ou paludisme cérébral), des lésions pulmonaires aiguës pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (dans 25 % des cas), des lésions rénales aiguës, se présentant sous la forme d'une nécrose tubulaire aiguë et une acidose. [2]
5. Il faut savoir que les différentes espèces de Plasmodium n'ont pas tous la même répartition géographique [8] :
 - a. *P. falciparum* : on le retrouve surtout en Afrique, en Amérique et en Asie forestière ;
 - b. *P. vivax* : est majoritairement en Asie, en Amérique et en Afrique de l'Est ;
 - c. *P. ovale* : est retrouvé principalement en Afrique de l'Ouest ;
 - d. *P. malariae* : principalement en Afrique et Asie du Sud-Est ;
 - e. *P. knowlesi* : est endémique dans les zones forestières d'Asie, mais aussi en Malaisie péninsulaire, Philippines (île de Palawan), Myanmar, Thaïlande, Vietnam, Indonésie.



Figure 1. Répartition géographique du risque palustre. Accessible depuis : <https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations->

6. Concernant les traitements préventifs et curatifs :

- a. Depuis 2015 il existe un **vaccin antipaludique** qui est intégré dans des projets pilotes de vaccination de 3 pays Africains (Malawi, Ghana et Kenya). [9]
- b. Les traitements **préventifs** reposent sur 4 molécules principalement :
 - i. Atovaquone-proguanil : bonne tolérance, pour les séjours courts,
 - ii. Doxycycline : bonne tolérance, adapté aux voyageurs à budget limité,
 - iii. Méfloquine : tolérance globalement moins bonne, adaptée aux séjours prolongés.
- c. Les traitements **curatifs** ne sont pas les mêmes en fonction de l'espèce et de la symptomatologie (non compliqué/forme grave) et sont détaillés ci-dessous : [10]
 - i. Traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué :

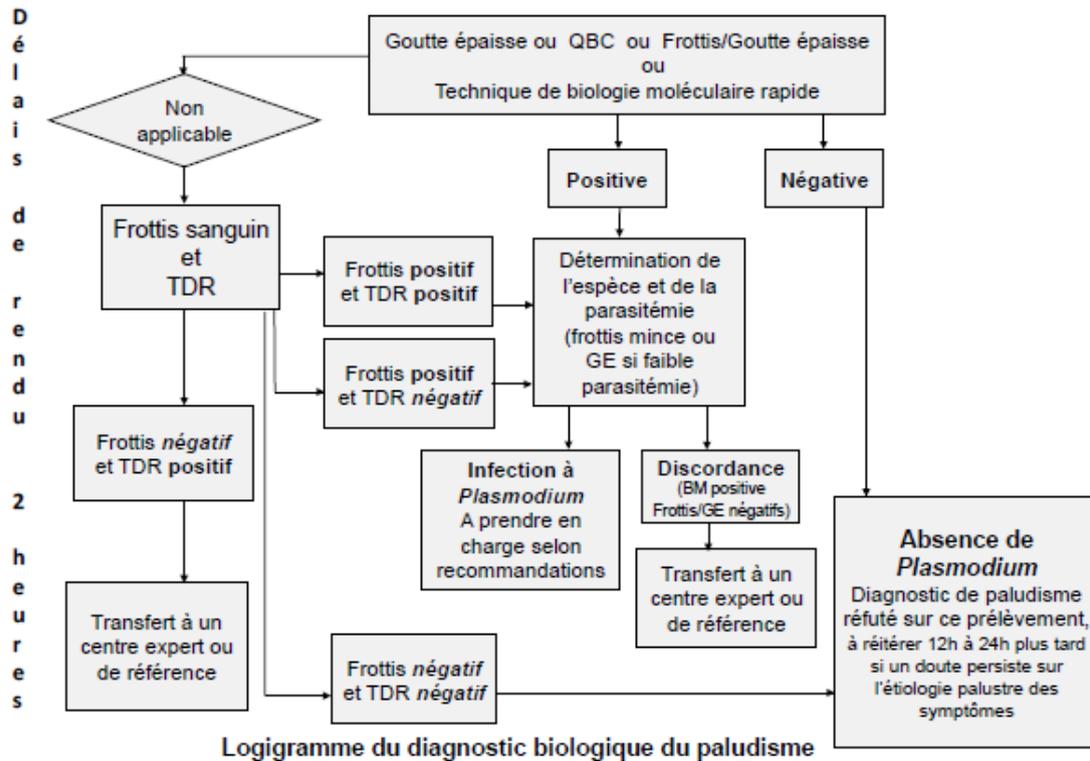
Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Artémimol + pipéraquine Eurartésim®	1 ^{ère} ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale	. Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméther+ Luméfantrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale	Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1 ^{er} trimestre) et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil Malarone®	2 ^{ème} ligne	. Traitement court . Tolérance générale . Génériques	. Vomissements . Faible biodisponibilité	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
Quinine . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 ^{ème} ligne	. Possible si grossesse	. Tolérance moyenne . Traitement long	. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré*	.Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie	. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

Tableau 1 : Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum* avec critères de choix

- ii. Prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) : la stratégie thérapeutique des formes non compliquées comporte le traitement curatif de l'accès pour les quatre espèces plasmodiales par la **chloroquine** (10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours) ou un **ACT** (combinaison à base de dérivés de l'artémisinine), en particulier en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* survenant au retour d'une zone de résistance à la chloroquine (les ACT s'utilisent aux mêmes posologies et avec les mêmes contre-indications et précautions d'emploi que pour *P. falciparum*), suivi pour *P. vivax* et *P. ovale* d'une éradication des hypnozoïtes par **primaquine**. [10]

7. Concernant le **diagnostic biologique** du paludisme :

- a. Le diagnostic du paludisme d'importation devrait associer une **technique sensible** (goutte épaisse, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un **frottis mince** (évaluation de la parasitémie et identification des espèces) afin de rendre un diagnostic dans les deux heures. [10,11]
- b. Mais en pratique, l'**association d'un frottis mince et d'un TDR** (test de diagnostic rapide) est une alternative quand cet algorithme ne peut être mis en œuvre. Le TDR doit impérativement détecter l'antigène HRP2 pour le diagnostic spécifique du paludisme à *P. falciparum*. [10,12]
- c. L'association frottis mince et TDR n'a cependant pas une sensibilité optimale et en cas de premier résultat négatif ou douteux, il est nécessaire de réitérer le diagnostic 12h à 24h plus tard. Un contrôle par PCR peut également être réalisé dans une structure de référence (pauci-infection, identification d'espèce ou recherche d'association d'espèces). [10]



8. Concernant le cycle du parasite : Le parasite est inoculé à l'Homme lors du repas d'un moustique femelle et va infecter les cellules hépatiques pour former un schizonte, qui va se rompre et relâcher des mérozoïtes dans le sang avec une multiplication asexuée dans les érythrocytes. En parallèle certains trophozoïtes subissent une différenciation sexuelle en gamétocytes. Ce sont ces parasites qui sont responsables des manifestations cliniques de la maladie et qui vont infecter d'autres moustique lors de leur repas. [13]

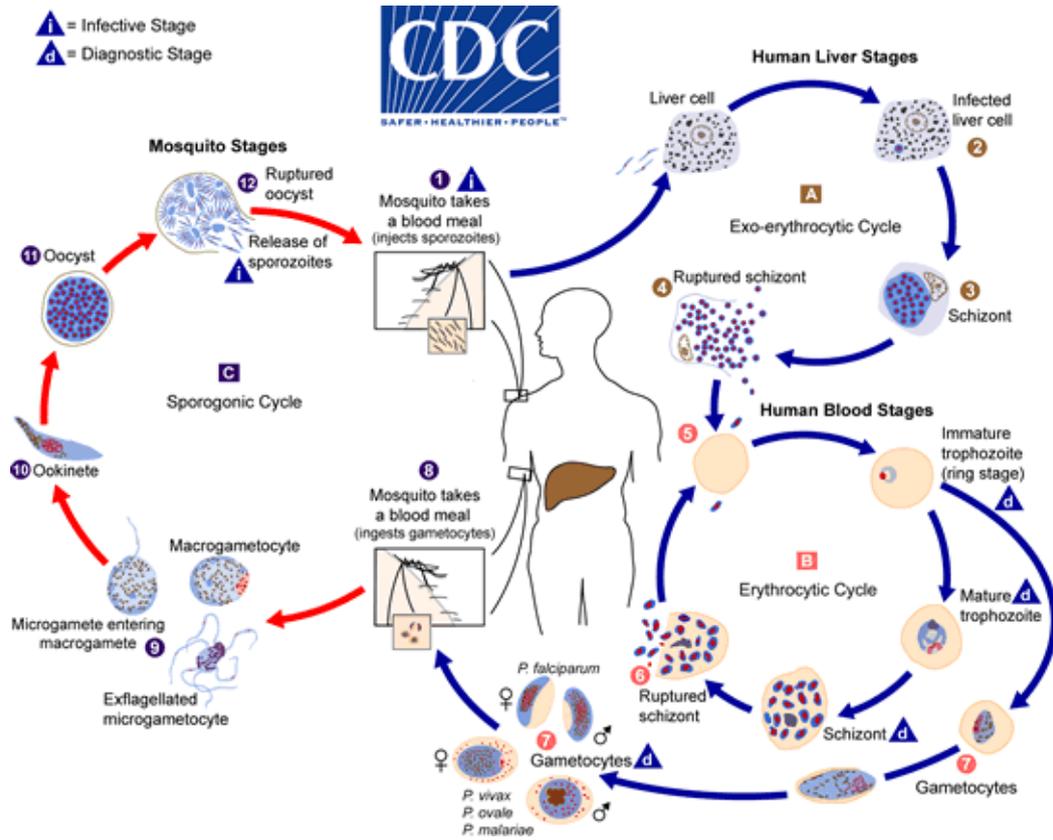


Figure II : Cycle de vie du Plasmodium. Accessible depuis : www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html

Risque infectieux / impact de Santé Publique

Le risque infectieux est différent en fonction de la nature des produits issus du corps humain et est détaillé dans le tableau ci-dessous.

	Identification des risques	Recom- mandations	A réviser / faire ?
Organes	<p>Les dons d'organes proviennent soit de donneurs décédés, soit de donneurs vivants et étaient respectivement de 1 933 et 637 en 2017.</p> <p>Concernant les donneurs décédés, ce sont majoritairement des résidents français, et le risque palustre concerne les donneurs natifs ou avec des antécédents de voyages dans des pays à risque. L'historique de ces donneurs est effectué lors d'entretiens avec la famille ou les proches et est parfois difficile à retracer.</p> <p>Concernant les donneurs vivants, ils regroupent également des donneurs apparentés qui peuvent être résidents de zone palustre.</p> <p>Faire la distinction entre les organes vitaux (cœur, poumons), et les organes non vitaux (reins, pancréas) lors de l'analyse bénéfique/risque.</p> <p><u>!\ Tenir compte du tropisme du <i>Plasmodium</i> pour le foie.</u></p>	PMO (07/04/14)	Oui
Tissus	Identification des autres produits à risques selon la biodistribution du plasmodium : ?		
Cellules	<p>Le risque de transmission via les greffes de cellules est plus important : en effet, du fait de la complexité du système HLA, il est fréquent que le donneur vienne d'un autre pays, voire d'un autre continent (notamment d'Amérique car le registre brésilien par exemple possède des donneurs aux caractéristiques peu représentées dans les registres européens).</p> <p>Les donneurs intra-familiaux natifs ou vivants dans des pays où le plasmodium est endémique peuvent également être recrutés.</p>	NA	Oui
Autres produits	<p>Identification des autres produits à risques selon la biodistribution du plasmodium :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lait maternel : tenir compte de la pasteurisation, • Gamètes. 	NA	Oui

Recommandations existantes

1. Les recommandations de l'EDQM pour le paludisme sont les suivantes :

a. Organes [13]

« Le paludisme actif peut être détecté par des frottis sanguins, une biopsie du foie, une PCR ou des dosages d'antigènes. Chez certains donneurs, les symptômes peuvent ne pas être détectables. Il ne devrait y avoir aucun retard dans l'initiation du traitement antipaludique si le paludisme est suspecté chez un donneur ou un receveur. Les donneurs à risque d'infection par le paludisme comprennent les résidents, les immigrants originaires et les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie.

Les donneurs parasitémiques sont généralement rejetés par les centres de transplantation. Les greffes peuvent être utilisées après un traitement et une récupération efficace, mais il convient de rappeler que certaines espèces (*P. vivax* et *P. ovale*) peuvent survivre dans le foie. Par conséquent, le diagnostic différentiel de toute fièvre chez le receveur dans les premières semaines après la greffe devrait envisager la possibilité de réactivation du paludisme chez les receveurs provenant de donneurs présentant un risque de paludisme acquis. Un traitement approprié du receveur doit être instauré immédiatement. Les recommandations de traitement dépendent de l'espèce *Plasmodium* et de la région géographique où le paludisme a été contracté. La consultation d'un spécialiste de la transplantation et du paludisme / médecine tropicale est recommandée.

Chez les donneurs décédés asymptomatiques résidant ou revenant des zones d'endémie, des tests d'anticorps doivent être réalisés si les **antécédents de retour datent des 4 à 12 derniers mois**. Si le test est réactif, une PCR doit être effectuée. Si les antécédents de voyage ou de résidence datent de moins de 4 mois, la PCR doit toujours être effectuée. Le résultat devrait être disponible dans les 24 heures suivant la greffe afin de permettre de nouvelles mesures. »

Maladie (pathogène)	Répartition géographique, zones endémiques et risques	Remarques
Paludisme (<i>Plasmodium</i>)	Tout pays (sub-) tropical est une zone à risque : - <i>P. falciparum</i> : Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est, sous-continent indien, Amérique du Sud, Haïti, République dominicaine, Océanie ; - <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> : Afrique subsaharienne ; - <i>P. vivax</i> : Asie du Sud-Est, sous-continent indien.	Vérifiez les infections des voyageurs et des immigrants de pays d'endémie (au cours des 5 dernières années) (symptômes : fièvre, coagulation intravasculaire disséminée, défaillance de plusieurs organes ; diagnostics : goutte de sang, PCR si indiqué). La plupart des centres rejettent les donneurs parasitémiques. Des donneurs traités et récupérés avec succès peuvent être utilisés, à quelques exceptions près, par ex. foie. Envisager un traitement prophylactique des receveurs.

Risque de transmission du paludisme en fonction des antécédents de séjour/résidence et conduite à tenir [SPILF 2017]

b. Tissus et cellules [14]

De la même façon que pour les organes, il est recommandé de pratiquer des tests de diagnostic du paludisme en fonction de l'historique du patient.

2. **L'ECDC** s'appuie sur le guide de l'EDQM pour les recommandations de dépistage des donneurs à risque palustre : « La directive de l'UE sur les tissus et cellules humains recommande également le dépistage en laboratoire de la présence du paludisme chez les donneurs, en fonction de leurs antécédents de voyage et d'exposition et des caractéristiques des cellules et tissus donnés. Le guide du Conseil de l'Europe sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation recommande de contrôler l'infection paludique par les voyageurs et les immigrants originaires de pays d'endémie palustre (au cours des cinq dernières années). Les donneurs d'organes parasitémiques sont généralement rejetés. Toutefois, les greffons donnés par des donneurs traités et récupérés avec succès peuvent être utilisés, à quelques exceptions près - par exemple : don du foie où certaines espèces (*P. vivax* et *P. ovale*) peuvent survivre au traitement. Dans ces cas, le traitement prophylactique des receveurs du paludisme doit être envisagé. » [15]

Mesures pour les donneurs (organes, tissus, cellules, lait) et attitudes envisagées pour les receveurs

Annexe X - Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection du paludisme pour les donneurs habitant ou ayant séjourné dans les départements / régions / pays concernés,

Donneurs vivants	Mesures et argumentaire				
Organes	<p>Rechercher chez le donneur :</p> <table border="1" data-bbox="316 517 1417 750"> <tr> <td data-bbox="316 517 475 631">(1)</td> <td data-bbox="475 517 1417 631"> <ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - s'il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 631 475 750">(2)</td> <td data-bbox="475 631 1417 750"> <ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans. </td> </tr> </table> <p>(1) En présence de la notion d'un tel séjour, et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 4 mois après le retour de la zone à risque, pour les donneurs ayant séjourné/résidé dans une zone à risque ou après la levée de l'alerte pour la zone concernée.</p> <p>Dans le cas contraire :</p> <p>(2) La qualification biologique* du donneur est réalisée avant le prélèvement, et idéalement au plus près du jour du don, par la réalisation de la recherche du génome du <i>Plasmodium</i> par PCR (ou d'un test de goutte épaisse [ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse] associé à un frottis sanguin).</p> <p>En cas de résultat positif, un traitement sera initié chez le donneur vivant et le receveur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez le donneur vivant, un délai de XX temps après le traitement devra, dans la mesure du possible et en tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, être respecté. • Chez le receveur, un traitement prophylactique et un suivi adapté devra être mis en place. <p>En cas de résultat positif à <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> un traitement prophylactique et un suivi spécifique devront être initié en cas de greffe de foie.</p> <p>Rappel* : S'agissant de greffes qui sont programmées, les résultats de la qualification biologique doivent être connus avant la greffe.</p>	(1)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - s'il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, 	(2)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans.
(1)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - s'il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, 				
(2)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans. 				
Tissus	<p>Dans le cas des tissus, prélevés chez un donneur vivant (placenta pour membrane amniotique, veine, tête fémoral), et en absence de donnée bibliographique rapportant une transmission avec un tissu, est-il pertinent de prévoir des mesures ?</p>				
Cellules	<p>Rechercher chez le donneur :</p> <table border="1" data-bbox="316 1776 1417 2004"> <tr> <td data-bbox="316 1776 475 1890">(1)</td> <td data-bbox="475 1776 1417 1890"> <ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - si il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, </td> </tr> <tr> <td data-bbox="316 1890 475 2004">(2)</td> <td data-bbox="475 1890 1417 2004"> <ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans. </td> </tr> </table>	(1)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - si il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, 	(2)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans.
(1)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - si il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, 				
(2)	<ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 4 à 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans. 				

	<p>(1) En présence de la notion d'un tel séjour, et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 4 mois après le retour de la zone à risque, pour les donneurs ayant séjourné/résidé dans une zone à risque ou après la levée de l'alerte pour la zone concernée.</p> <p>En cas de nécessité absolue (urgence vitale + donneur unique) :</p> <p>(2) La qualification biologique du donneur, réalisée, sera effectuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Idéalement au moment de la qualification du donneur avant le début du conditionnement (a) ○ Et le jour du don (b) ○ Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais. <p>(a) Avant le conditionnement : par la recherche du génome du <i>Plasmodium</i> par PCR (ou par un test de goutte épaisse [ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse] associé à un frottis sanguin).</p> <p>En cas de résultat positif, il faut repousser, dans la mesure du possible, et en tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, le prélèvement de XXX temps.</p> <p>Dans le cas où les greffons seraient prélevés, si le médecin greffeur estime que l'état de santé du receveur ne permet pas de reporter la greffe ou s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique à cette greffe, la décision sera basée sur une évaluation individuelle du bénéfice-risque pour le receveur, par l'équipe de greffe, prenant notamment en considération le risque lié à l'immunosuppression. Un traitement du donneur sera réalisé avant la greffe et un suivi adapté sera réalisé chez le receveur après la greffe.</p> <p>(b) Le jour du don : par un test de diagnostic rapide* (TDR) sur bandelette (technique d'immunochromatographie) pour le diagnostic du paludisme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si le résultat est positif, les équipes sont informées de l'éventualité du risque parasitaire et évaluent le rapport bénéfices/risques de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique, un suivi spécifique du receveur sont nécessaires. Le prélèvement devra être réalisé uniquement par cytophérèse afin de limiter l'hématocrite dans le greffon. • Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont également nécessaires. <p>* Ce test doit être capable de détecter au minimum les 3 antigènes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un antigène commun aux plasmodiums humains (lactate déshydrogénase, Pan-LDH), - un antigène spécifique du <i>P. falciparum</i> (Histidin Rich Protein 2, HRP2 ou Pf-LDH), - et un antigène spécifique de <i>Plasmodium vivax</i> (Pv-LDH)
<p>Donneurs décédés</p>	<p style="text-align: center;">Mesures et argumentaire</p>
<p>Organes et tissus</p>	<p>Les recommandations qui suivent n'empêchent pas d'effectuer le prélèvement, puisque les organes peuvent être prélevés et greffés quels que soient les résultats des tests, à condition qu'une thérapeutique spécifique soit envisagée chez le(s) receveur(s) en cas de résultat positif des tests pratiqués en urgence.</p> <p>Rechercher chez le donneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un séjour dans les 12 mois dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, - s'il est natif ou réside dans l'un de ces départements / régions / pays, - un antécédent d'infection au paludisme dans les 5 ans.

	<p>En présence de la notion d'un tel séjour, la qualification biologique du donneur, est réalisée avant le prélèvement par la réalisation : d'un test de diagnostic rapide (TDR) sur bandelette (technique d'immuno-chromatographie) pour le diagnostic du paludisme.</p> <p>Ce test doit être capable de détecter <u>au minimum</u> les 3 antigènes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un antigène commun aux plasmodiums humains (lactate déshydrogénase, Pan-LDH), - un antigène spécifique du <i>P. falciparum</i> (Histidin Rich Protein 2, HRP2 ou Pf-LDH), - et un antigène spécifique de <i>Plasmodium vivax</i> (Pv-LDH) <p>En cas de résultat positif ou non concluant, faire réaliser <u>sans délai</u> par un professionnel formé et entraîné :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une recherche du génome du plasmodium par PCR, OU • un frottis sanguin et une goutte épaisse (ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse). <p>En cas de confirmation biologique un traitement et un suivi adapté devront être mis en place chez le receveur, après la greffe.</p> <p>En cas de résultat positif à <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> un traitement prophylactique et un suivi spécifique devront systématiquement être initiés en cas de greffe de foie.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Il est néanmoins rappelé qu'il n'est pas recommandé, en raison des lésions dues à la souffrance tissulaire, de procéder à un PMO chez un donneur décédé de neuropaludisme ou paludisme cérébral.</p> </div> <p>En absence de cas rapporté de transmission du paludisme via un tissu, les tissus pourront être prélevés quel que soit les résultats des tests.</p>
Autres produits	Tissus, lait maternel, gamètes

	Prise en charge des receveurs
Organes	Pertinence et modalités d'un traitement préventif l'issue de l'administration d'un produit du corps humain <ul style="list-style-type: none"> - cas des receveurs avec un greffon positif vis-à-vis du palu - cas des receveurs retournant dans un pays à risque palu (est-ce du champ de ces reco, du GT ?)
Cellules	
Autres produits	

Références

- [1] World Health Organization. World Malaria Report 2018 Geneva WHO; 2018.
- [2] Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. Lancet. 2018 Apr 6.
- [3] Verra F, Angheben A, Martello E, et al. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. Malar J. 2018;17(1):36. Published 2018 Jan 16. doi:10.1186/s12936-018-2181-0
- [4] Mejia R, Booth GS, Fedorko DP, Hsieh MM, Khuu HM, Klein HG, et al. Peripheral blood stem cell transplant-

related Plasmodium falciparum infection in a patient with sickle cell disease. Transfusion. 2012 Dec;52(12):2677-82.

- [5] O'Donnell J, Goldman JM, Wagner K, Ehinger G, Martin N, Leahy M, et al. Donor-derived Plasmodium vivax infection following volunteer unrelated bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. 1998 Feb;21(3):313-4.
- [6] Holzer BR, Gluck Z, Zambelli D, Fey M. Transmission of malaria by renal transplantation. Transplantation. 1985 Mar;39(3):315-6.
- [7] 14. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, Samba D, et al. Posttransplant malaria: first case of transmission of Plasmodium falciparum from a white multi-organ donor to four recipients. Transplantation. 2003 Jan 15;75(1):166-8.
- [8] Santé publique France. BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019. 21 mai 2019.
- [9] World Health Organization. Malaria vaccine pilot launched in Malawi. 29 April 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2019-malaria-vaccine-pilot-launched-in-malawi>
- [10] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007.
- [11] Haute Autorité de Santé. Argumentaire – Evaluation des actes de diagnostic biologique des infections à *Plasmodium*. Décembre 2016.
- [12] World Health Organization. Rapid diagnostics tests. Last update: 1 February 2019. Available from: https://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/rapid_diagnostic_tests/fr/
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. Last update: December 29, 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
- [14] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). The Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th Edition. 2018.
- [15] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 3rd Edition. 2017.
- [16] ECDC. Hospital-acquired malaria infections in the European Union – 30 April 2018, Stockholm, 2018. Annexe I (version des recommandations actuelles pour les organes):

Paludisme et donneur décédé :

Recommandations actualisées pour la prise en charge de donneurs prélevés en PMO et pour les receveurs

La transmission de l'agent du paludisme à des receveurs d'organes avait amené l'Établissement français des Greffes à proposer en 2002, avec l'aide d'experts, des recommandations pour la sélection et la qualification d'un donneur PMO présentant des antécédents de voyage au cours de l'année écoulée dans une zone à risque pour le paludisme et la prise en charge des receveurs d'organes (cf. note EFG du 20 février 2002).

Ces recommandations visaient à attirer l'attention des médecins responsables du donneur sur un éventuel paludisme, et à diagnostiquer dans le cadre de l'urgence du PMO, la possibilité du donneur d'être infecté par l'un des cinq types de Plasmodium humains², dont *Plasmodium falciparum*, responsable de la forme maligne du paludisme. Elles visent, par ailleurs, à donner des conseils pour la prise en charge du **receveur**.

Il est rappelé que **les recommandations qui suivent n'empêchent pas d'effectuer le PMO**, puisque les organes peuvent être prélevés et greffés quels que soient les résultats des tests, à condition qu'une thérapeutique spécifique soit envisagée chez le(s) receveur(s) en cas de résultat positif des tests pratiqués en urgence.

Il est néanmoins rappelé **qu'il n'est pas recommandé**, en raison des lésions dues à la souffrance tissulaire, **de procéder à un PMO chez un donneur décédé de neuropaludisme ou paludisme cérébral.**

I – Concernant le donneur prélevé en PMO

1) **Interroger la famille ou les proches du donneur ainsi que le médecin traitant :**

- *Le donneur est-il natif d'un pays à risque palustre ?*
- *Le donneur a-t-il fait un séjour, même bref, dans un pays intertropical ou dans un autre territoire à risque palustre dans l'année écoulée ? »*

a) Si NON avec certitude → PMO possible

b) Si OUI ou NE SAIT PAS (incertitude concernant le séjour) : réaliser **en urgence** un test de diagnostic rapide (TDR) sur bandelette (technique d'immuno-chromatographie) pour le diagnostic du paludisme.

Ce test doit être capable de détecter au minimum les 3 antigènes suivants :

- un antigène commun aux plasmodiums humains (lactate déshydrogénase, Pan-LDH),
- un antigène spécifique du *P. falciparum* (Histidin Rich Protein 2, HRP2 ou Pf-LDH),
- et un antigène spécifique de Plasmodium vivax (Pv-LDH)

Ces tests sont simples, rapides et permettent d'obtenir un résultat immédiat (< 15 minutes).

Plusieurs TDR à 3 antigènes ayant le marquage CE sont actuellement disponibles.

Pour cela, envoyer deux **tubes de 5 ml de sang total** prélevé **sur EDTA** au laboratoire **de garde** réalisant les sérologies du donneur d'organes, ou à tout autre laboratoire pouvant effectuer immédiatement ce test.

² *Plasmodium falciparum, vivax, malariae, ovale, knowlesi.*

- L'un des tubes est utilisé pour réaliser immédiatement le test.
Conserver à +4°C le restant de ce tube pour faire effectuer une goutte épaisse et un frottis sanguin mince, en dehors de l'urgence mais dans les 12 heures au maximum après la réalisation du test rapide sur bandelette (3 antigènes de Plasmodium dont Plasmodium falciparum) par le parasitologue ou par l'hématologue, si ce dernier est habilité.
- Le deuxième tube est immédiatement congelé au minimum à -20°C pour une durée minimale d'un mois (dans l'hypothèse d'une possible demande ultérieure de PCR paludisme chez le donneur).

➤ **Si le TDR est négatif, le prélèvement et la greffe d'organes peuvent avoir lieu,**
➤ **Si le TDR est positif, en l'absence de signe clinique de neuropaludisme ou de paludisme neuro-cérébral, le prélèvement peut avoir lieu. Dans ce cas, il faut :**

- Pratiquer, au décours de l'urgence (lendemain matin par exemple), une sérologie anticorps du paludisme sur un échantillon sérothèque du donneur.
- Inscrire tous les résultats dans le DOSSIER DONNEUR (rôle de la coordination hospitalière et de la régulation).

- Transmettre SANS DELAI tous les résultats (résultats transmis par oral et par écrit) à la coordination hospitalière (rôle du laboratoire) qui transmettra elle-même sans délai au SRA de l'inter-région concernée et aux équipes qui prélèvent le donneur.
- Le SRA informera sans délai (par transmission orale et par écrit) les équipes de greffes concernées et les banques de tissus qui ont reçu les prélèvements de tissus, si ces derniers ont été réalisés.

NB : S'il s'avère qu'il est impossible **ponctuellement** d'effectuer le test rapide sur bandelette dans un établissement de santé, il faut alors faire réaliser par un professionnel formé et entraîné, et sans délai : **un frottis sanguin et une goutte épaisse** (ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse).

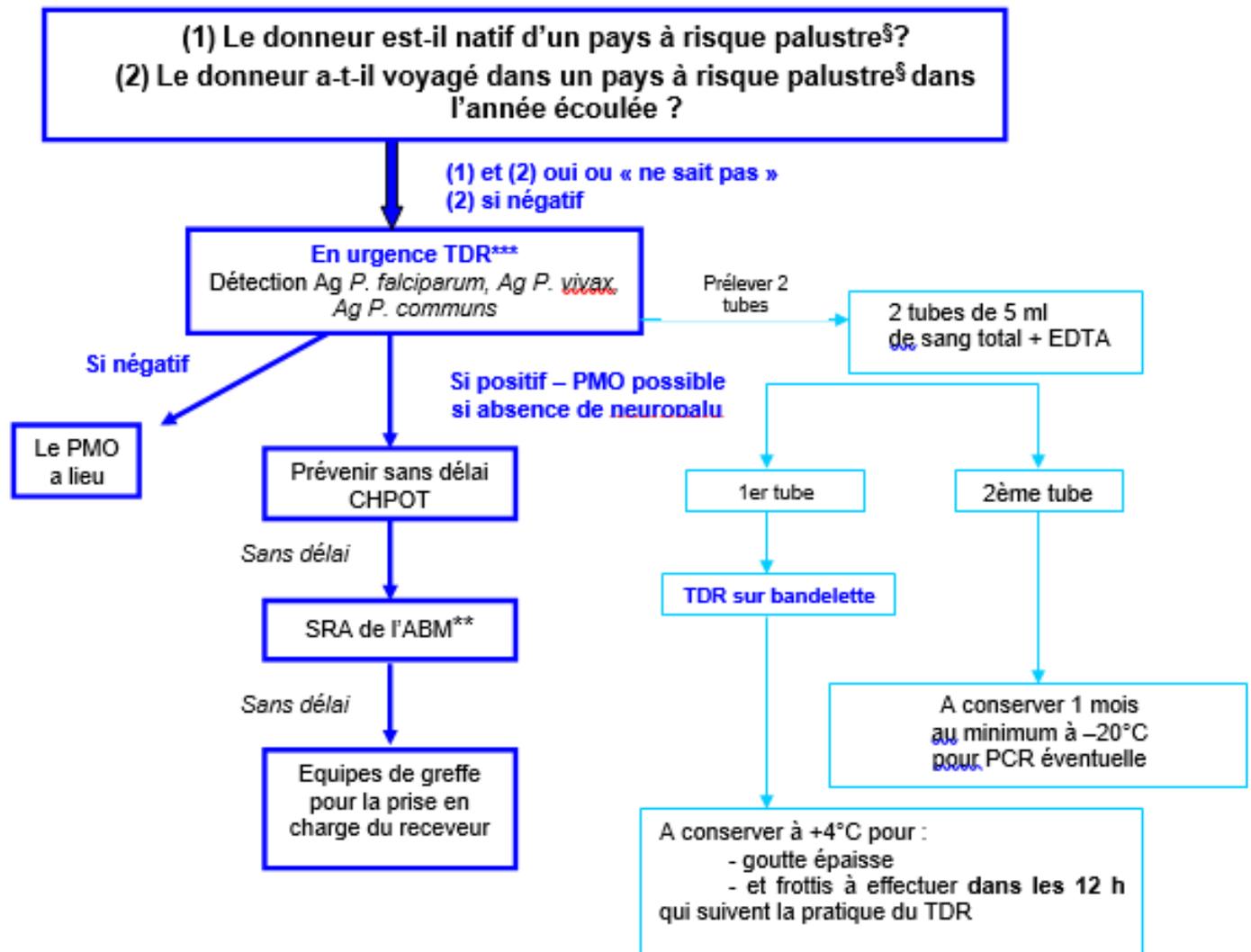
II – Concernant le receveur : pour les équipes de greffe et les SRA de l'Agence de la biomédecine,

- **Penser systématiquement** à la possibilité d'un paludisme devant une symptomatologie mal expliquée (hyperthermie résistante aux antibiotiques, ...), même si cette parasitose de la phase précoce post-greffe est rare. Confirmer ou infirmer le diagnostic (le rendu des résultats de diagnostic en urgence doit être obtenu en moins de deux heures).
- **Alerter SANS DELAI** le SRA de l'Agence de la biomédecine en lui signifiant qu'un paludisme a été évoqué et en lui donnant les résultats des tests de diagnostic faits en urgence. Le SRA :
 - préviendra immédiatement les autres équipes de greffe concernées en cas de résultats positifs ;
 - a la possibilité de remonter au dossier et à l'anamnèse du donneur (antécédents médicaux, voyage en zone d'endémie) et d'effectuer une enquête.
 - Prévenir le référent biovigilance des hôpitaux pour effectuer une déclaration
- La possibilité d'effectuer une PCR paludisme sur le sang du donneur est offerte puisqu'un tube a été congelé au minimum à -20°C et conservé un mois dans le laboratoire de l'hôpital où a eu lieu le prélèvement.
- Compte-tenu de la confrontation des résultats biologiques et des données clinico-épidémiologiques, en concertation avec le parasitologue référent ou avec l'infectiologue tropicaliste que cette équipe aura contacté, l'équipe de greffe gèrera la situation et décidera de la thérapeutique immédiate à appliquer éventuellement chez le receveur.

CNR paludisme : <http://www.cnrpalu-france.org/>

PALUDISME ET DONNEUR DECEDE (PMO)

Destinataires : Laboratoires, CHOPT*, SRA**, équipes de greffes



Téléphoner et faxer les résultats à conserver dans les dossiers.

* CHPOT, coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus

** SRA, Agence de la biomédecine

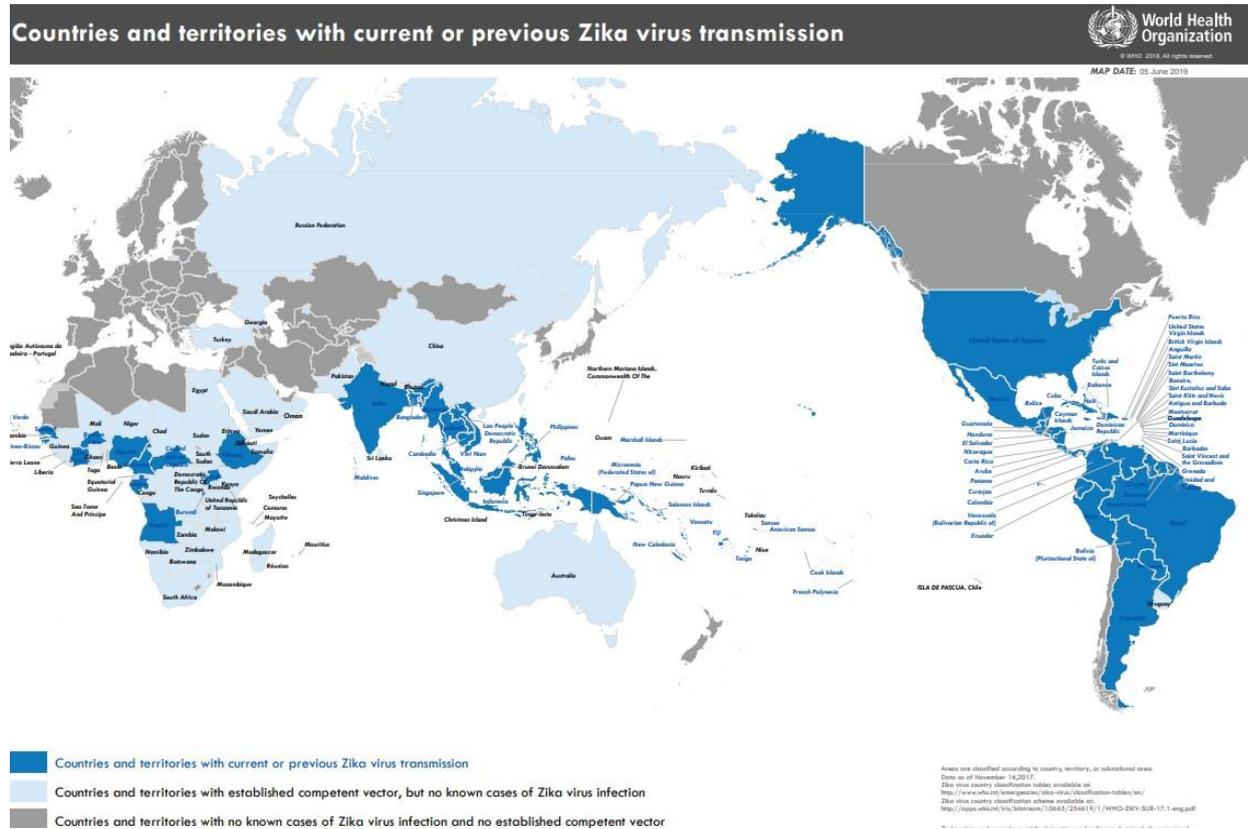
*** TDR, test de diagnostic rapide

§ cf. liste actualisée situation du paludisme selon les pays et territoires

(Source : Recommandations sanitaires pour les voyageurs,

Bulletin épidémiologique hebdomadaire – BEH, www.invs.sante.fr)

Annexe 4 - Pays et territoires concernés par la diffusion du virus du Zika



Annexe 5 : Zika et organes, tissus, cellules

Saint-Denis,

Objet : Actualisation des mesures concernant le risque vis-à-vis du virus Zika

La cellule d'aide à la décision « éléments et produits du corps humain » recommande la mise en place de mesures de prévention vis-à-vis du virus Zika, pour les patients et les donneurs.

Vous trouverez, ci-joint, pour diffusion auprès des personnes et services concernés, les mesures de prévention actualisées relatives à la sélection des donneurs d'organes et de tissus vis-à-vis du risque d'infection par le virus Zika. Ces mesures de prévention sont susceptibles d'évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

Ces recommandations sont également disponibles en ligne sur CRISTAL/Alerte sanitaire.

Anne COURREGES

Directrice générale

Recommandations concernant l'utilisation d'organes et de tissus vis à vis du risque d'infection à virus Zika³

Sans préjudice des mesures concernant les autres agents infectieux pour les zones concernées

Les zones ou les pays concernés par un risque vis-à-vis du virus Zika sont mentionnés sur le site de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Pour plus d'information consulter le site de l'ECDC :

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx

A noter que l'ECDC classe les zones à risque ou non vis-à-vis de la transmission du virus Zika en 4 catégories :

Catégorie 1 : zone dans laquelle la transmission du virus ZIKA est en cours depuis 2015 ou a repris après 2015

Catégorie 2 : zone dans laquelle la transmission du virus Zika était connue avant 2015 et qui n'a jamais démontrée d'arrêt de cette transmission

Catégorie 3 : zone dans laquelle la transmission du virus Zika est interrompue.

*Catégorie 4 : zone dans laquelle aucune transmission de virus Zika été identifiée, mais où une transmission pourrait devenir possible en raison de la proximité avec une zone où la transmission est en cours et en raison de la présence du moustique *Aedes aegypti*.*

Rappel sur les signes cliniques de l'infection à virus Zika :

L'incubation est de trois à douze jours après la piqûre infectante. La maladie est asymptomatique dans 70 à 80 % des cas.

Les symptômes sont proches de ceux retrouvés pour les autres arboviroses (dengue ou chikungunya), ce qui complique le diagnostic en cas d'épidémie concomitante.

Ils se caractérisent par une éruption cutanée à type d'exanthème maculo-papuleux possiblement prurigineuse. La fièvre est inconstante et modérée, souvent accompagnée d'une hyperhémie conjonctivale ainsi que d'arthralgies et de myalgies.

La maladie est le plus souvent de courte durée et la fièvre disparaît en moyenne en moins de trois jours.

Le pronostic est bon dans la majorité des cas, mais des complications neurologiques à type de syndrome

de Guillain-Barré ont été décrites.

Les données scientifiques récentes confirment qu'une transmission materno-fœtale du virus Zika est possible ainsi qu'une transmission par voie sexuelle.

Dans les zones à risques (catégories 1 et 2 de l'ecdc), une attention particulière doit être portée au suivi et à l'information du receveur vis-à-vis du risque lié au virus Zika : Il est recommandé de mettre en œuvre une protection individuelle contre les piqûres de moustiques dans un contexte de circulation vectorielle active et d'avoir des rapports sexuels protégés pendant une durée de 3 mois si le partenaire sexuel masculin du receveur présente un risque d'infection vis-à-vis du virus Zika.

1 Source : mail ANSM 23 mai 2017

Pour information :
Centre national de Référence –(CNR) des Arbovirus
Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) 34
boulevard Laveran
13013 Marseille
Tél : 04 91 61 79 10 Fax : 04 91 61 75 53 Email :
CRNarbovirus@irba.fr

Pour les échantillons testés par le CNR, se référer à la fiche de renseignement ci-jointe ; préciser LISIBLEMENT la personne/Fax/mail à qui/où doivent être adressés les résultats.

A noter que de nombreux laboratoires de virologie sont en capacité de réaliser ces tests ; prendre contact avec eux.

A - Recommandations pour la sélection clinique des donneurs résidents dans des zones identifiées à risque de transmission vis-à-vis du virus Zika (catégories 1 et 2 de l'ecdc)

- **Concernant le don issu de donneurs vivants (organes) :**

- ① Si l'état de santé du receveur le permet :**

Le prélèvement sera dans la mesure du possible repoussé jusqu'au moment du passage de la zone en catégorie 3 selon les terminologies de l'ECDC. La greffe sera alors réalisée sans mesure particulière vis-à-vis du virus zika

② Si l'état de santé du receveur ne permet pas d'attendre cette durée :

La décision sera basée sur une évaluation individuelle du bénéfice-risque pour le receveur, par l'équipe de greffe, prenant notamment en considération le risque lié à l'immunosuppression.

La recherche du génome du virus Zika **dans le plasma ou les urines** du donneur sera effectuée.

Les équipes seront informées de l'éventualité d'une transmission virale respectivement probable (si les résultats sont positifs **sur les urines ou le plasma du donneur**) ou possible (si les résultats sont négatifs **sur les urines et le plasma du donneur**). L'utilisation du greffon devra **être justifiée** d'un point de vue clinique et un **suivi spécifique du receveur** devra être mis en place.

- Concernant le don issu de donneurs décédés (organes) :

③ La recherche du génome du virus Zika, **dans le plasma et les urines** du donneur, sera effectuée.

Les équipes seront informées de l'éventualité d'une transmission virale respectivement probable (si les résultats sont positifs **sur les urines ou le plasma du donneur**) ou possible (si les résultats sont négatifs **sur les urines et le plasma du donneur**). L'utilisation du greffon devra **être justifiée** d'un point de vue clinique et un **suivi spécifique du receveur** devra être mis en place.

Le résultat des tests doit être communiqué dans la mesure du possible avant la greffe.

- Concernant les dons tissus :

Par mesure de précautions, les tissus provenant de donneurs à risques **ne seront pas prélevés**. Cette mesure sera susceptible d'évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

B - Recommandations pour la sélection clinique des autres donneurs

Pour tous les types de dons (organes, tissus), il convient de rechercher chez le donneur les situations suivantes :

- Donneurs ayant voyagé récemment (**retour de moins de 28 jours**) dans une zone à risque * et ayant un partenaire sexuel masculin atteint d'infection à virus Zika ou qui a voyagé en zone à risque * dans les 3 mois précédents le rapport sexuel à risque vis-à-vis du virus Zika : **(Donneur I)**
- Donneurs ayant voyagé récemment (**retour de moins de 28 jours**) dans une zone à risque* et n'ayant pas de partenaire sexuel masculin atteint d'infection à virus Zika ou qui a voyagé en zone à risque* dans les 3 mois précédents le rapport sexuel à risque vis-à-vis du virus Zika : **(Donneur II)**

- Donneurs n'ayant pas voyagé dans une zone à risque et ayant un partenaire sexuel masculin atteint d'infection à virus Zika ou qui a voyagé en zone à risque * dans les 3 mois précédents le rapport sexuel à risque vis-à-vis du virus Zika * : **(Donneur III)**

- **Concernant le don issu de donneurs vivants (organes) :**

④ Si l'état de santé du receveur le permet, le prélèvement sera repoussé au-delà de la période de **28 jours** après le retour de la zone à risque* **ou** au-delà de la période de **28 jours** après le rapport sexuel avec un partenaire à risque vis-à-vis du virus Zika. La greffe sera alors réalisée sans mesure particulière vis-à-vis du virus zika

⑤ Si l'état de santé du receveur (organes) ne permet pas d'attendre cette durée, la décision sera basée sur une **évaluation individuelle du bénéfice-risque pour le receveur**, par l'équipe de greffe **prenant notamment en considération le risque lié à l'immunosuppression**.

La recherche du génome du virus Zika dans **le plasma ou les urines** du donneur sera effectuée :

Les équipes seront informées de l'éventualité d'une transmission virale respectivement probable (si les résultats sont positifs **sur les urines ou le plasma du donneur**) ou possible (si les résultats sont négatifs **sur les urines et le plasma du donneur**). L'utilisation du greffon devra **être justifiée** d'un point de vue clinique et un **suivi spécifique du receveur** devra être mis en place.

- **Concernant le don issu de donneurs décédés (organes)** :**

⑥ La recherche du génome du virus Zika sera effectuée dans **le plasma et les urines**. **Les équipes seront informées** de l'éventualité d'une transmission virale respectivement probable (si les résultats sont positifs **sur les urines ou le plasma du donneur**) ou possible (si les résultats sont négatifs **sur les urines et le plasma du donneur**). L'utilisation du greffon devra **être justifiée** d'un point de vue clinique et un **suivi spécifique du receveur** devra être mis en place.

Le résultat des tests doit être communiqué dans la mesure du possible avant la greffe.

- **Concernant les dons tissus :**

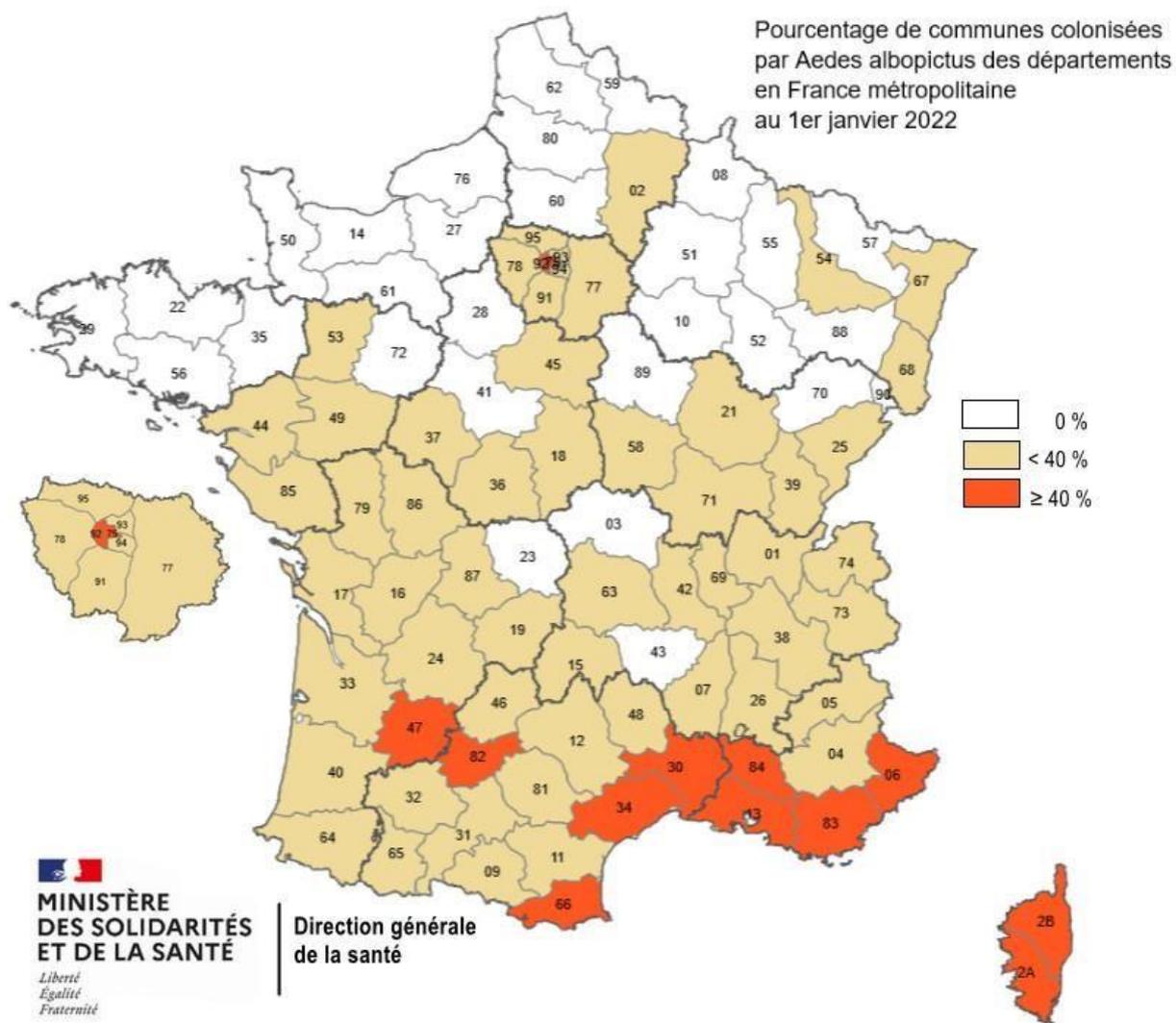
Par mesure de précautions, les tissus provenant de donneurs à risques **ne seront pas prélevés**. Cette mesure sera susceptible d'évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

**zone à risque : zones (ou pays) mentionnées comme catégories 1 et 2 dans la liste de l'ECDC.*

****** A noter que pour les donneurs décédés, la recherche des situations correspondantes aux donneurs (N°I, N°II) (partenaire sexuel ou non) qui peut se révéler difficile, est couverte par la réalisation systématique de la recherche du génome virale.

Dans la situation du donneur N°III, seul l'interrogatoire sur la recherche d'un partenaire sexuel à risque permet d'identifier cette situation.

Annexe 6 - Distribution du vecteur *Aedes albopictus* en France



<https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>

Annexe 7- Zika et AMP

Recommandations professionnelles

Pour la prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP),
en préservation de la fertilité et en don de gamètes

des patients exposés au risque d'infection par le virus Zika

Nouvelle version du 9 février 2018 (V5)

L'Agence de la biomédecine, en collaboration avec un groupe d'experts, a élaboré des recommandations pour l'assistance médicale à la procréation (AMP), la préservation de la fertilité et le don de gamètes dans le contexte d'épidémie à virus Zika. L'analyse des connaissances acquises a conduit à réviser régulièrement ces recommandations et voici donc la 5^{ème} version⁴.

⁴ Précédentes versions des recommandations : 8 février 2016 (V1), 18 mars 2016 (V2), 27 juillet 2016 (V3) et 26 janvier 2017 (V4)

1. Aspects épidémiologiques

De nombreuses régions dans le monde sont confrontées à une circulation active du virus Zika mais la qualité de l'information épidémiologique reste hétérogène. L'ECDC propose, sur la base des travaux menés en commun avec l'OMS et les CDC, une classification permettant de définir le statut des pays ou régions vis-à-vis de la circulation du virus Zika⁵, ainsi qu'une carte actualisée sur son site⁶. Ces outils distinguent trois catégories permettant d'évaluer le niveau de risque des personnes ayant un projet de séjour ou qui ont séjourné dans une zone de circulation du virus au cours de l'année écoulée. Ces catégories sont mises à jour très régulièrement⁷ :

- En phase épidémique (catégorie 1 de l'ECDC), le risque de contamination par voie vectorielle prédomine
- En phase endémique (catégorie 2 de l'ECDC), le risque de transmission vectorielle est plus faible mais présent ; des sous-catégories ont été définies selon l'activité virale des trois derniers mois et la proximité d'une zone de catégorie 1 ;
- Dans les zones où la transmission vectorielle est interrompue (catégorie 3 de l'ECDC), le risque de contamination par voie sexuelle persiste plusieurs mois en raison de la persistance du virus dans le sperme de certains hommes ayant été infectés.

En septembre 2016, la Martinique, la Guyane et la Guadeloupe sont sorties de la phase épidémique, puis les îles St Martin et St Barthélemy en décembre 2016. Cela ne signifiait pas que la circulation virale avait totalement disparu mais indiquait une nette diminution de la transmission vectorielle. Au 18 décembre 2017, les derniers cas confirmés par RT-PCR datent de janvier 2017 pour la Martinique et la Guadeloupe, de février 2017 pour les îles St Martin et St Barthélemy et d'avril 2017 pour la Guyane. Bien que la Guyane soit encore classée en catégorie 1 sur le site de l'ECDC, ce territoire français d'Amérique est surveillé avec les moyens épidémiologiques performants mis en œuvre par Santé publique France. Aussi, sur la base de l'avis de Santé publique France, la Guyane, dont le dernier cas confirmé remonte à plus de 3 mois, relève aujourd'hui du même niveau de risque que la Guadeloupe et la Martinique (catégorie 3).

2. Champ et objectifs des recommandations

Les recommandations de l'Agence de la biomédecine concernent les patients souhaitant une AMP, les patients souhaitant une préservation de la fertilité, les personnes souhaitant faire un don de gamètes, lorsque les personnes concernées ou leurs partenaires ont été exposés au risque Zika dans l'année écoulée.

Au-delà d'un an après la dernière exposition au virus Zika (vectorielle ou sexuelle), la prise en charge est réalisée sans précaution supplémentaire liée au Zika et ces recommandations ne s'appliquent pas

Les recommandations visent à réduire le risque d'infection par le virus Zika au cours de la grossesse qui résulte des actes d'AMP, de préservation de la fertilité ou de don de gamètes, en prenant en compte le risque résiduel de transmission vectorielle et par voie sexuelle.

Ces recommandations sont en cohérence avec les mesures prises dans le cadre du don de sang, de tissus et de cellules, d'organes, issues de la cellule d'aide à la décision⁸, avec les avis du Haut Conseil de la Santé Publique et notamment l'avis relatif à la prévention de la transmission sexuelle du virus Zika⁹ et les recommandations

sanitaires pour les voyageurs, 2017¹⁰.

Pour rappel,

- l'infection par le virus Zika est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France ;
 - la recherche de virus dans les préparations spermatiques en vue d'AMP et de préservation de la fertilité est maintenant prise en charge, sous certaines conditions, par l'Assurance maladie¹¹.
-

⁵ Country classification scheme available on <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-disease-epidemic-10th-update-4-april-2017>

⁶ La liste à jour des zones à risque, se référant à la nouvelle classification de l'OMS, est disponible sur le site de l'ECDC : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>

⁷ Cf. Tableau 1 et Figure 6 à la fin de ce document

⁸ La cellule d'aide à la décision (CAD) « éléments et produits du corps humain » propose les mesures à mettre en œuvre pour la sécurisation des produits sanguins labiles et des greffons (organes / tissus / cellules) en cas d'alerte. Elle regroupe l'ensemble des acteurs de la santé humaine : représentants des administrations et agences concernées ainsi que des experts scientifiques et, en tant que de besoin, de tout autre acteur nécessaire à l'examen de l'alerte signalée.

⁹ Actualisation de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 8 février 2016 relatif aux mesures recommandées pour éviter la transmission du virus Zika par voie sexuelle, 20 juin 2016

¹⁰ Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Hors-série, 6 juin 2017

b

3. L'essentiel des recommandations

Pour les personnes dont la dernière exposition au virus Zika date de moins d'un an du fait de leur lieu de résidence ou d'un séjour dans une zone de catégories 1 et 2 (exception faite de la Guyane où la sortie de la phase épidémique date de septembre 2016 et dont le dernier cas confirmé par RT-PCR date d'avril 2017) ou du fait de l'exposition du partenaire, l'AMP peut être réalisée sous certaines conditions qui tiennent compte des risques vectoriels et sexuels de contamination.

Les patients doivent être informés préalablement à leur prise en charge des mesures mises en œuvre pour l'AMP en contexte d'exposition au virus Zika, des risques persistants en relation avec leur situation personnelle et de la nécessité de maintenir des mesures de prévention (par exemple, protection contre les piqûres de moustiques et lors des rapports sexuels, surveillance active des femmes enceintes exposées, etc.).

Les recommandations s'appliquent aux situations suivantes :

- délai depuis la dernière exposition au virus Zika inférieur à 1 an
- zone d'exposition au virus Zika : Catégories 1 et 2 de l'ECDC

4. L'AMP

✚ **Une information est délivrée** aux patients sur l'état des connaissances, notamment sur les modes de contamination, les risques liés à la survenue de l'infection pendant la grossesse et sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans le mois qui précède toute tentative d'AMP et pendant toute la grossesse lorsque l'homme est ou a été infecté.

✚ **La prise en charge** n'est envisageable qu'après avoir réalisé un test sérologique Zika chez l'homme. La sérologie nécessite un délai d'un mois minimum après la dernière exposition pour être valide (anticorps détectables).

✚ **Chez l'homme, une sérologie Zika** associant la recherche d'IgM et d'IgG est pratiquée¹². La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de la sérologie dépendent les modalités de la prise en charge :

- Sérologie Zika négative, l'AMP peut être réalisée hors d'un centre d'AMP en contexte viral sans qu'il soit nécessaire de rechercher le virus Zika dans le sperme ;
- Sérologie Zika positive, douteuse ou antécédent d'infection par le virus Zika, la prise en charge peut être réalisée dans les conditions suivantes, tenant compte d'une exposition datant de plus de 6 mois ou de moins de 6 mois :

⇒ **Exposition datant de moins de 6 mois**

¹¹ Arrêté du 27 juin 2017 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale

¹² *Remarque : dans l'état actuel des connaissances, la sérologie Zika de la femme n'est pas utile pour définir les modalités de la prise en charge en AMP.*

- Préparation du sperme (gradient et lavages) en **circuit d'AMP en contexte viral** ;
- Recherche de virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal, étendue à la recherche de virus sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation si positive dans le plasma séminal ;
- Constitution de paillettes dans l'attente des résultats :
 - en l'absence d'ARN viral dans le liquide séminal, l'AMP est réalisable avec les paillettes en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral. Le cas échéant, le centre d'AMP en contexte viral met à disposition du patient les paillettes en vue d'une AMP dans le centre de son choix.
 - en présence d'ARN viral dans le liquide séminal :
 - Si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP en l'état actuel des connaissances.
 - Si le test sur la fraction finale est négatif, l'AMP est réalisable en circuit d'AMP en contexte viral avec les paillettes.
 - Les rapports sexuels doivent être protégés systématiquement pendant le mois qui précède la tentative, pendant la tentative et pendant toute la durée de la grossesse.

⇒ **Exposition datant de plus de 6 mois**

Recherche de virus Zika par RT-PCR dans le sperme à titre diagnostique :

- en l'absence d'ARN viral dans le sperme, l'AMP est réalisable en dehors d'un circuit spécifique dédié à l'AMP en contexte viral sans précaution particulière.
- en présence d'ARN viral dans le sperme, la conduite à tenir est celle décrite au paragraphe précédent.

Remarque : concernant les transferts d'embryons congelés, le transfert peut être envisagé dès lors que la patiente n'est plus exposée depuis au moins un mois au risque d'infection par le virus Zika, que ce soit par transmission vectorielle ou par voie sexuelle.

Figure 1. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika au cours de l'année écoulée, en fonction de la sérologie Zika de l'homme

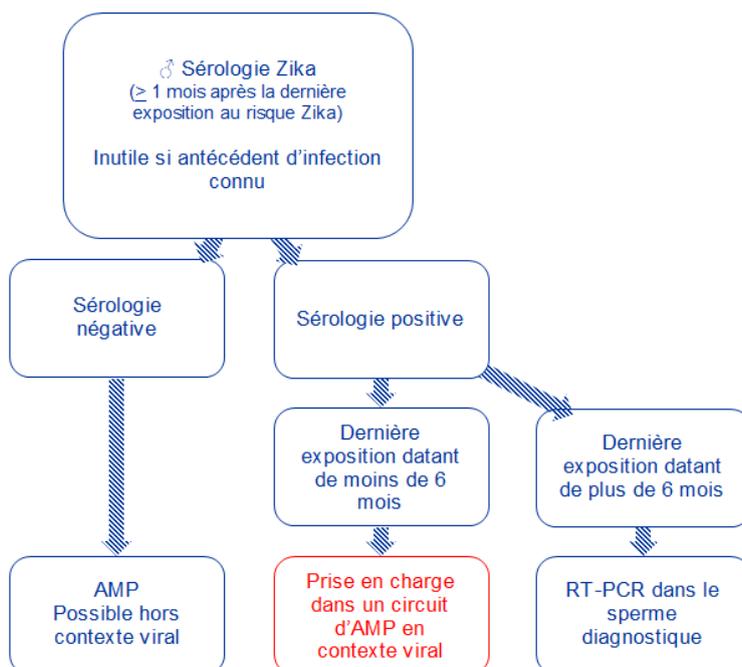


Figure 2. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika datant de moins de 6 mois, en fonction des résultats de la recherche par RT-PCR de virus dans le sperme

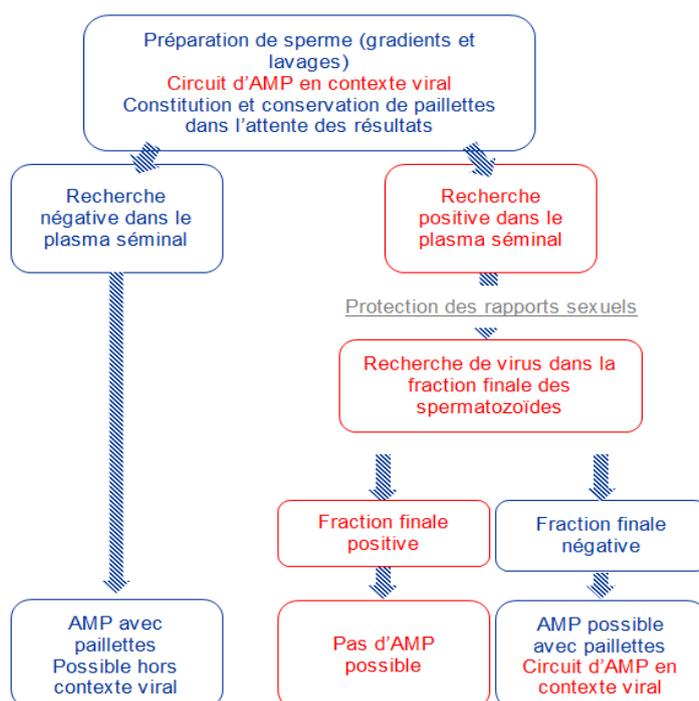
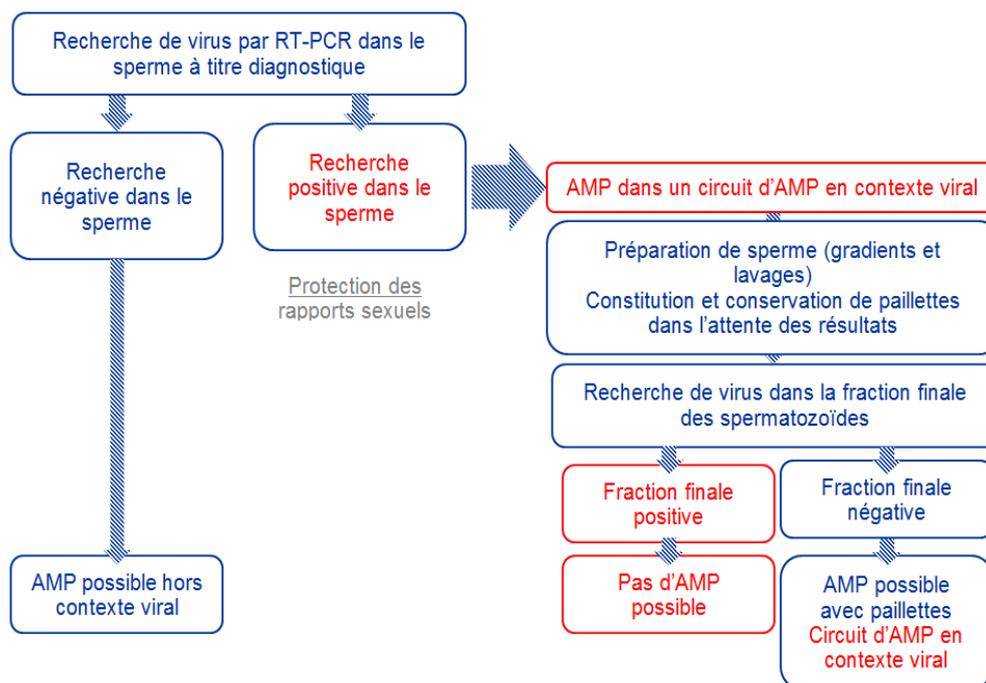


Figure 3. Prise en charge en AMP dans le contexte d'exposition Zika, datant de plus de 6 mois, en fonction des résultats de la recherche par RT-PCR de virus dans le sperme



5. La préservation de la fertilité

La conduite à tenir est discutée au cas par cas au sein de l'équipe médicale pluridisciplinaire en tenant compte de la situation médicale du patient, notamment au regard de la date de la dernière exposition au virus Zika et du degré d'urgence de prise en charge.

En « urgence » (délais inférieurs à 1 mois après la dernière exposition)

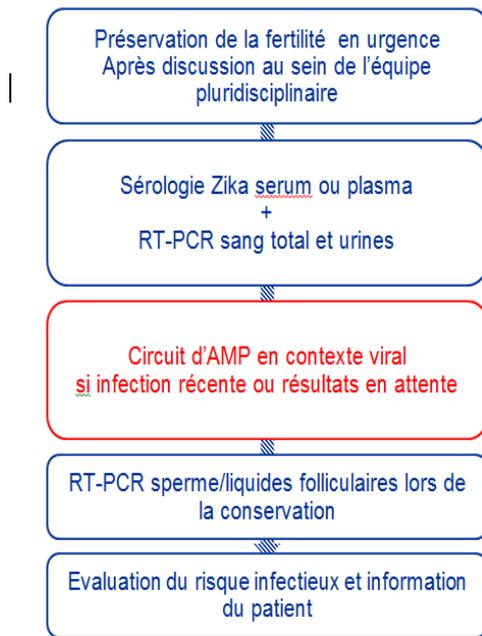
Lorsque la préservation de la fertilité doit être mise en œuvre en urgence :

- une sérologie Zika (sérum ou plasma) et des tests RT-PCR sur le sang total et les urines sont effectués.
- le délai d'exposition pris en compte est le suivant :
 - dans l'année écoulée lorsque le patient est un homme,
 - dans le mois précédent lorsqu'il s'agit d'une femme ou d'un enfant.
- les actes de préservation de la fertilité sont réalisés dans un circuit d'AMP en contexte viral chaque fois qu'une infection récente par le virus Zika est suspectée.
- la recherche d'ARN viral dans le plasma séminal s'il s'agit de spermatozoïdes, dans les liquides

folliculaires s'il s'agit d'ovocytes, est faite au moment de la conservation.

- selon les situations, l'utilisation ultérieure des gamètes ou des tissus germinaux pourra ou non être envisageable au regard du risque infectieux.

Figure 4. Prise en charge en préservation de la fertilité en urgence dans un contexte d'exposition Zika



Hors urgence (délais supérieurs à 1 mois depuis la dernière exposition)

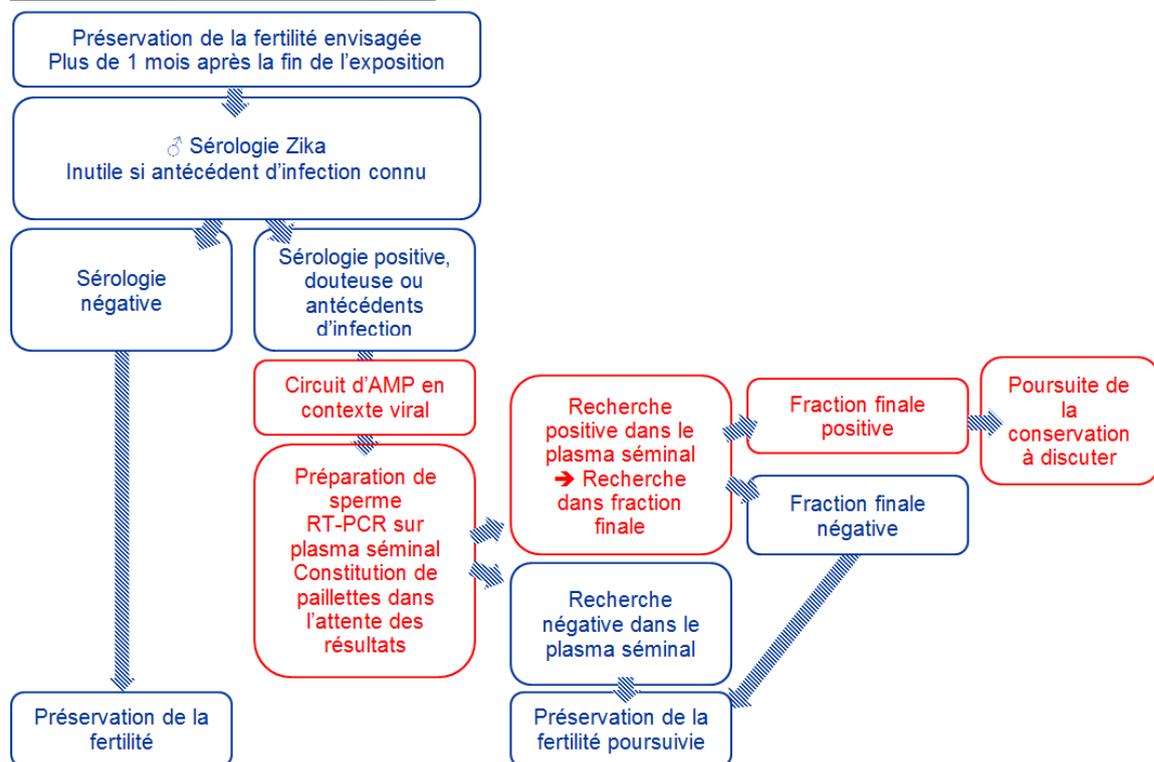
Lorsque la préservation de la fertilité est envisagée plus d'un mois après la dernière exposition au virus Zika :

✚ Chez l'homme, une sérologie Zika doit être pratiquée. La sérologie n'est pas utile si une infection par le virus Zika a été confirmée antérieurement. Des résultats de la sérologie dépendent les modalités de la prise en charge.

- Sérologie négative : la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.
- Sérologie positive, douteuse ou antécédent d'infection par le virus Zika :
 - Préparation du sperme (gradient et lavages) en circuit d'AMP en contexte viral ;
 - Recherche de virus Zika par RT-PCR sur le plasma séminal étendue à la recherche sur la fraction finale des spermatozoïdes après préparation si positive ;
 - Constitution de paillettes dans l'attente des résultats des tests :
 - en l'absence d'ARN viral dans le liquide séminal, la préservation de la fertilité est poursuivie.
 - en présence d'ARN viral dans le liquide séminal :

- si le test sur la fraction finale est positif, les paillettes ne pourront pas être utilisées en AMP en l'état actuel des connaissances. Le patient en est informé afin qu'il puisse décider, avec l'équipe médicale, du devenir des paillettes. Si les paillettes sont conservées, un container spécifique est utilisé ;
 - si le test sur la fraction finale est négatif, la préservation de la fertilité est poursuivie.
- ✚ Chez la femme, les modalités de prise en charge dépendent de son exposition au risque de transmission par voie sexuelle. En cas d'exposition à ce risque, une information est délivrée sur la nécessité de protéger les rapports sexuels dans le mois qui précède la préservation de la fertilité.
- ✚ Chez l'enfant, la préservation de la fertilité peut être réalisée sans précaution supplémentaire liée au contexte Zika.

Figure 5. Prise en charge en préservation de la fertilité dans un contexte d'exposition Zika, chez l'homme, en dehors de l'urgence



6. Le don de gamètes

Le statut vis-à-vis de l'infection par le virus Zika de la personne exposée au risque Zika au cours de l'année écoulée et qui souhaite effectuer un don de gamètes doit être connu.

Le don est possible :

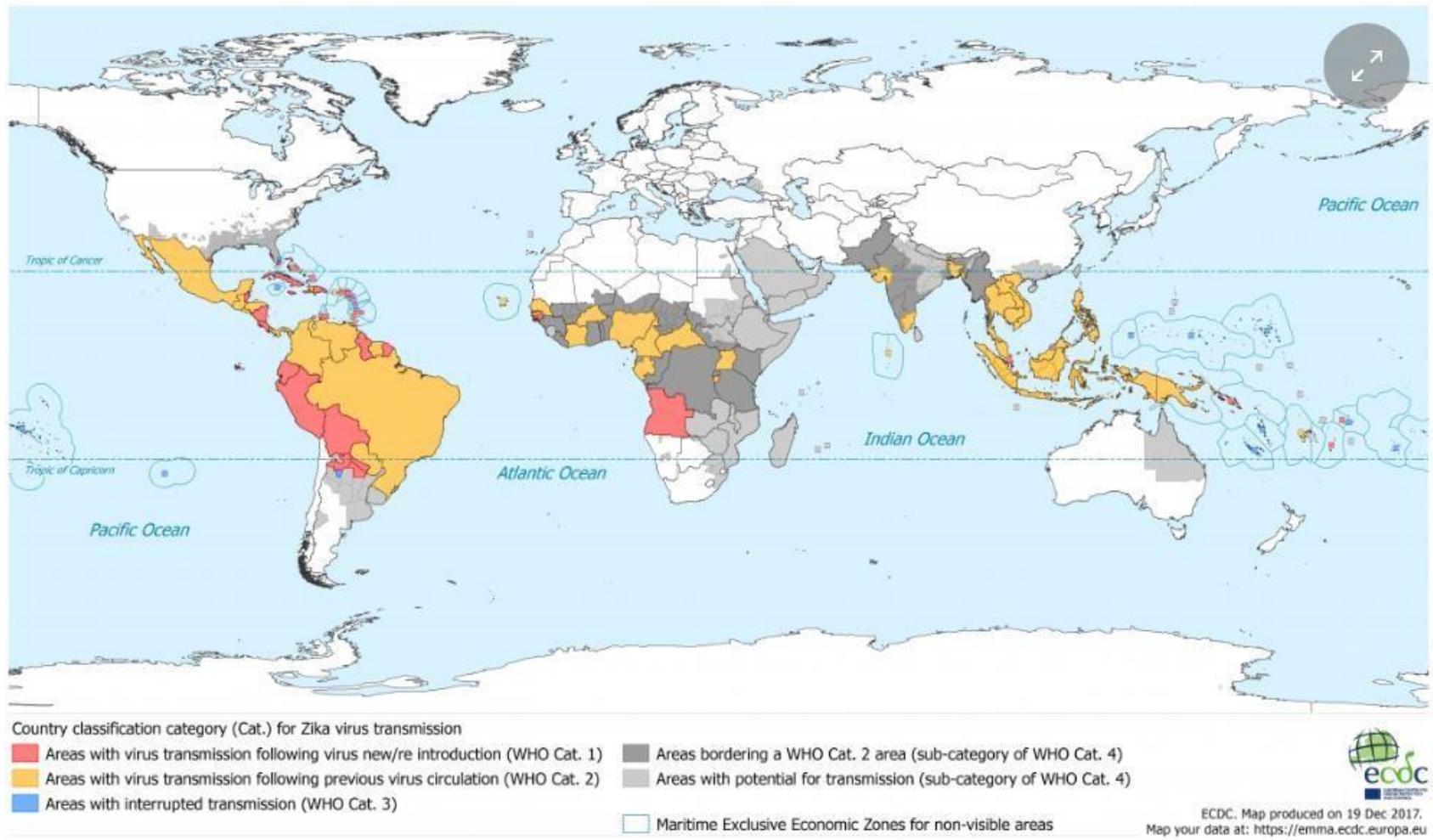
- en cas de négativité de la sérologie réalisée au moins un mois après le dernier risque de contagé ;
- en cas de sérologie positive, au plus tôt un an après la date de dernière exposition.

Tableau 1. Classification développée par l'OMS, l'ECDC et les US CDC pour catégoriser les profils épidémiologiques de la transmission vectorielle des pays et territoires (selon Santé publique France, le 7 septembre 2017)

OMS	description	ECDC	« En clair »
Cat. 1	Zone d'introduction (nouvelle) ou ré-introduction avec une transmission active	Zone de transmission suivant une introduction/ réintroduction	Transmission active « épidémique »
Cat. 2	Absence de preuve d'interruption : - Zone de transmission active à distance de la phase d'introduction/ réintroduction - Zone de circulation virale antérieure à 2015	Zone de transmission suivant une circulation antérieure	Transmission active en zone d'endémie connue
		Zone avec transmission intense nouvellement documentée	Transmission intense en zone d'endémie connue
Cat. 3	Zone avec transmission interrompue avec potentiel pour de futures reprises de transmission	Zone avec transmission interrompue	Transmission interrompue
Cat 4	Zone indemne de transmission passée ou présente où le vecteur <i>Aedes aegypti</i> est installée et actif	Zone avec vecteur à la frontière d'une zone en cat. 2	Zone « vulnérable » et très « réceptive »
		Zone avec potentiel de transmission	Zone « vulnérable »

Figure 6. Distribution des pays et territoires selon le type de transmission du virus Zika dans le monde, au 19 décembre 2017

<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>



Composition du groupe d'experts

Experts		Agence de la biomédecine	
Louis BUJAN	Médecin de la reproduction	Jacques-Olivier GALDBART	Réfèrent vigilance au Pôle Sécurité Qualité
	Hôpital Paule de Viguier		
	Toulouse		
Emmanuel DULIOUST	Biologiste de la reproduction	Philippe JONVEAUX	Directeur
	Hôpital Cochin		Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines
	Paris		
Sylvie EPELBOIN	Gynécologue-Obstétricien	Sophie LUCAS-SAMUEL	Responsable du Pôle Sécurité Qualité
	GH Bichat-Claude Bernard		
	Paris		
Jean-François GUERIN	Médecin de la reproduction	Françoise MERLET	Réfèrent en AMP
	HCL - Hôpital FME		Direction Procréation, Embryologie et Génétique humaines
	Bron		
Guillaume JOGUET	Médecin de la reproduction		
	CHU Abymes		
	Pointe à Pitre		
Isabelle LEPARC-GOFFART	CNR arbovirus		
	IRBA		
	Marseille		
Marianne LERUEZ	Virologue		
	Hôpital Necker		
	Paris		
Catherine MORINIERE	Médecin de la reproduction		
	CHU les Abymes		
	Pointe à Pitre		
Christophe PASQUIER	Virologue		
	Institut Fédératif de Biologie		
	Toulouse		
Marie-Claire PATY	Département des maladies infectieuses		
	Santé publique France		
Olivier PICONE	Gynécologue-Obstétricien		
	Hôpital Louis Mourier		
	Colombes		
Avec la participation de Daniel CAMUS, Institut Pasteur - Lille			

Annexe 8 - Recommandations pour le paludisme



Direction générale médicale et scientifique

Dossier suivi par
Sophie Lucas-Samuel
Stéphanie Dieterlé
Youssef Shaim
Pôle sécurité-qualité
Tel. : 01 55 93 65 92/64 08
Fax : 01 55 93 69 36
sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr
stephanie.dieterle@biomedecine.fr
youssef.shaim@biomedecine.fr
Ref.SLS/SDI/YS/32-20

La directrice générale

- aux responsables des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus
- aux responsables des équipes de prélèvement et de greffe,
- aux responsables des banques de tissus

Pour attribution

Saint-Denis,

6 MARS 2021

Objet : Recommandations et liste des pays et territoires identifiés comme à risque de transmission du paludisme.

A la suite de l'avis du groupe de travail permanent « Sécurité des éléments et produits du corps humain » (Secproch) du Haut Conseil de Santé Public en date du 30 septembre 2019*, vous trouverez, ci-joint, pour diffusion et mise en œuvre auprès des personnes et services concernés, les informations sur les pays et territoires à risque ainsi que les mesures de prévention relatives à la sélection des donneurs d'organes et de tissus vis-à-vis du risque de transmission du paludisme.

La liste des pays et territoires identifiés est susceptible d'évoluer en fonction de la circulation du parasite.

Ces recommandations sont également disponibles en ligne sur CRISTAL/Alerte sanitaire.

Emmanuelle Cortot-Boucher

Directrice générale

*<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=751> : avis du 1 octobre 2019 relatif aux mesures de prévention pour la sécurité infectieuse transfusionnelle et la greffe liée à la circulation des parasites responsables du paludisme : liste de pays concernés

Recommandations concernant l'utilisation des organes et tissus vis à vis du risque de transmission du Paludisme.

Mise à jour Janvier 2020

Pays et territoires identifiés comme à risque pour le Paludisme		
- Afghanistan	- Grèce	- Panama
- Afrique du sud	- Guatemala	- Papouasie - Nouvelle Guinée
- Angola	- Guinée	- Paraguay
- Arabie Saoudite	- Guinée-équatoriale	- Pérou
- Azerbaïdjan	- Guinée-Bissau	- Philippines
- Bangladesh	- Guyana	- République centrafricaine
- Belize	- Haïti	- République démocratique du Congo
- Bénin	- Honduras	- République dominicaine
- Bhoutan	- Inde	- Rwanda
- Birmanie (Myanmar)	- Indonésie (sauf BALI et JAKARTA)	- Salomon (iles)
- Bolivie	- Irak	- Salvador
- Botswana	- Iran	- Sao Tomé-et-Principe
- Brésil	- Kenya	- Sénégal
- Burkina-Faso	- Kirghizistan	- Sierra Leone
- Burundi	- Laos	- Somalie
- Cambodge	- Liberia	- Soudan
- Cameroun	- Madagascar	- Soudan du Sud
- Cap-Vert	- Malaisie	- Sri Lanka
- Chine	- Malawi	- Suriname
- Colombie	- Mali	- Swaziland
- Comores	- Mauritanie	- Syrie
- Congo-Brazzaville	- Mayotte	- Tadjikistan
- Corée du nord	- Mexique	- Tanzanie
- Corée du sud	- Mozambique	- Tchad
- Costa Rica	- Myanmar (Birmanie)	- Thaïlande
- Côte d'Ivoire	- Namibie	- Timor Leste
- Djibouti	- Népal	- Togo
- Equateur	- Nicaragua	- Turquie
- Érythrée	- Niger	- Vanuatu
- Ethiopie	- Nigeria	- Venezuela
- Gabon	- Oman	- Vietnam
- Gambie	- Ouganda	- Yémen
- Géorgie	- Ouzbékistan	- Zambie
- Ghana	- Pakistan	- Zimbabwe

Rappel de la maladie :

La symptomatologie du paludisme est due à la phase de multiplication érythrocytaire du parasite, la phase d'incubation hépatique étant silencieuse. On distingue classiquement l'accès palustre simple et l'accès palustre grave. Dans l'accès palustre simple, la clinique associe un syndrome fébrile pseudo-grippal avec principalement une fièvre associée à des myalgies, des troubles digestifs, une toux et des céphalées.

Lors d'un premier accès palustre, la fièvre est le plus souvent continue alors que, dans les accès de reviviscence ou consécutifs à une nouvelle piqure infectante, une rythmicité de la fièvre peut s'installer toutes les 48h (*P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*) ou toutes les 72h (*P. malariae*), corrélée à la lyse des globules rouges à la fin du cycle de multiplication parasitaire de 48h ou 72h selon les espèces.

L'accès palustre grave est une atteinte multiviscérale pouvant associer des troubles neurologiques (neuropaludisme), des troubles circulatoires, des troubles pulmonaires et une insuffisance rénale. Elle survient essentiellement avec l'espèce *P. falciparum* et peut conduire rapidement au décès en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée rapide, justifiant l'urgence d'un diagnostic spécifique de paludisme chez tout patient fébrile originaire ou de retour d'une zone d'endémie palustre.

Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).

Les recommandations pour la sélection clinique des donneur(se)s en provenance ou résidant dans ces zones à risques (listées ci-dessus) sont les suivantes, sans préjudice des mesures concernant les autres agents infectieux (ex : Zika, Chagas...) :

➤ Chez le donneur vivant :

- Rechercher un **séjour dans les 12 mois** dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,
- Rechercher s'il est **natif ou réside*** dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,
- Rechercher un **antécédent d'infection palustre** dans les 5 ans.

** le terme résider s'entend ici également pour des périodes fréquentes et régulières de séjour dans une zone d'endémie au paludisme pour lesquelles le cumul amène à identifier un risque vis à vis du paludisme.*

En cas de doute, se rapprocher du CNR ou d'un service de parasitologie pour avis

En présence de la notion d'un tel séjour ou si le donneur réside* dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, et si l'état du receveur le permet, le **prélèvement** sera, dans la mesure du possible, **repoussé au-delà de 4 mois** après le retour de la zone à risque, pour les donneurs ayant séjourné / résidé* dans une zone à risque ou après la levée de l'alerte pour la zone concernée.

Pour tous les donneurs pour lesquels un risque vis-à-vis d'une infection palustre a été identifié (donneur natif, ayant séjourné, résidé*, ou présentant un antécédent d'infection palustre), la **qualification biologique du donneur est réalisée avant le prélèvement, et idéalement au plus près du jour du don**, par la réalisation sans délai de la recherche du génome du *Plasmodium* par amplification génique rapide (de type LAMP ou PCR) et par la recherche des anticorps anti-*Plasmodium*.

S'agissant de greffes qui sont programmées, les résultats de la qualification biologique doivent être connus avant la greffe.

- En cas de **résultat positif**, faire un diagnostic de l'espèce de *Plasmodium* :
 - Soit par les tests de diagnostic rapide (TDR), (à noter que les TDR ne permettent pas de détecter *P. ovale* et *P. vivax*)
 - Soit par un frottis sanguin et une goutte épaisse (ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse).
- En cas de **résultat positif**, quelle que soit l'espèce, les cliniciens en charge du donneur et ceux en charge du receveur devront se rapprocher d'un infectiologue. En tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, un traitement sera initié chez le donneur avant le prélèvement, voire chez le receveur en prenant en compte notamment les interactions médicamenteuses entre les traitements antipaludéens et les traitements immunosuppresseurs. Un suivi spécifique du receveur pourra être mis en place.

De plus, en cas de **résultat positif à *P. ovale* et *P. vivax*** une prise en charge adaptée et un suivi spécifique du receveur devront être initiés en cas de greffe de foie.

- **Cas des tissus** : En l'absence de cas rapporté de transmission du paludisme via une greffe de tissus, les tissus pourront être prélevés quel que soit la notion de séjour ou d'antécédents ou quels que soient les résultats des tests si ceux-ci ont été réalisés.

Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).

Les recommandations pour la sélection clinique des donneur(se)s en provenance ou résidant dans ces zones à risques (listées ci-dessus) sont les suivantes, sans préjudice des mesures concernant les autres agents infectieux (ex : Zika, Chagas...) :

➤ Chez le donneur décédé :

Les **recommandations qui suivent n'empêchent pas d'effectuer le prélèvement**, puisque les organes peuvent être prélevés et greffés quels que soient les résultats des tests, à condition qu'une thérapeutique spécifique soit envisagée chez le(s) receveur(s) en cas de résultat positif des tests pratiqués en urgence.

- Rechercher un **séjour dans les 12 mois** dans les départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,
- Rechercher s'il est **natif ou réside*** dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme,
- Rechercher un **antécédent d'infection palustre** dans les 5 ans.

** le terme résider s'entend ici également pour des périodes fréquentes et régulières de séjour dans une zone d'endémie au paludisme pour lesquelles le cumul amène à identifier un risque vis à vis du paludisme.*

En cas de doute, se rapprocher du CNR ou d'un service de parasitologie pour avis

En présence de la notion d'un tel séjour, ou si le donneur est natif ou réside* dans l'un de ces départements / régions / pays concernés par un risque lié au paludisme, ou s'il présente un antécédent d'infection palustre, la qualification biologique du donneur d'organes est réalisée **avant le prélèvement et idéalement au plus près du jour du don** par la recherche des anticorps anti-Plasmodium et par la recherche du génome du Plasmodium par amplification génique rapide (de type LAMP ou PCR).

- En cas de **résultat positif**, faire un diagnostic de l'espèce de *Plasmodium* :
 - Soit par les tests de diagnostic rapide (TDR), (à noter que les TDR ne permettent pas de détecter *P. ovale* et *P. vivax*),
 - Soit par un frottis sanguin et une goutte épaisse (ou autre technique de concentration équivalente à la goutte épaisse).
- En cas de **résultat positif**, les cliniciens en charge du/des receveurs devront se rapprocher d'un infectiologue. Un traitement et un suivi adapté devront être mis en place chez le receveur, après la greffe prenant en compte notamment les interactions médicamenteuses entre les traitements antipaludéens et les traitements immunosuppresseurs du receveur.

De plus, en cas de **résultat positif à *P. ovale* et *P. vivax*** une prise en charge adaptée et un suivi spécifique du receveur devront être initiés en cas de greffe de foie.

Il est rappelé qu'il n'est pas recommandé de procéder à un prélèvement multi-organes (PMO) chez un donneur décédé présentant un paludisme avec atteinte viscérale.

- **Cas des tissus** : En l'absence de cas rapporté de transmission du paludisme via une greffe de tissus, les tissus pourront être prélevés quels que soient la notion de séjour ou d'antécédents ou quels que soient les résultats des tests si ceux-ci ont été réalisés.

<p>Les tests de qualification des donneurs pourront être réalisés par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les laboratoires de parasitologie en charge de la qualification des donneurs d'organes, tissus et cellules • A défaut, le CNR
<p>Pour l'envoi des échantillons pour la qualification des donneurs : <u>Identifier clairement les échantillons en précisant qu'il s'agit d'échantillons pour la qualification des donneurs</u></p>

Pour information : CNR : Centre national de Référence du Paludisme		
<p>Responsable : Pr Sandrine Houze Sandrine.houze@aphp.fr</p>	<p>Adresse : Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard Service de Parasitologie-mycologie 46 rue Henri Huchard 75877 PARIS cedex 18</p>	<p>Contacts : Secrétariat : 33 (0)1 40 25 78 97 Laboratoire : 33 (0)1 40 25 63 69/51 Fax : 33 (0)1 40 25 63 50 / 67 63</p>
CNR associés		
<p>Dr Lise Musset lmusset@pasteur-cayenne.fr</p>	<p>Institut Pasteur Guyane Laboratoire de Parasitologie 23 avenue Pasteur BP 6010-97306 Cayenne Cedex- Guyane Française</p>	<p>Secrétariat : 05 94 29 58 21 Fax : 05 94 31 80 83 Courriel : cnrpaludisme@pasteur-cayenne.fr</p>
<p>Dr Marc Thellier Marc.thellier@aphp.fr</p>	<p>Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Laboratoire de Parasitologie –Mycologie 47-83 boulevard de l'hôpital 75651 paris cedex 13</p>	<p>Secrétariat : 01 42 46 01 65 Fax : 01 42 016 13 28</p>
<p>Dr Bruno Pradines Bruno.pradines@gmail.com</p>	<p>IRBA Institut de Recherche Biomédicale des Armées Unité de parasitologie et d'entomologie Institut hospitalo-universitaire 27 boulevard Jean Moulin 13005 Marseille</p>	<p>Téléphone : 06 15 79 84 11</p>

Annexe 9 - Algorithmes stade 3 (SARS COV 2) concernant les donneurs : organes tissus et cellules souches



Donneur vivant « Organes » (Stade 3)

Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).

- Tous les donneurs doivent être testés.
 - La recherche d'un contact avec un cas documenté au SARS-CoV-2 dans les 28 derniers jours doit être effectuée
- Pour rappel : les principaux signes cliniques du COVID-19 sont une fièvre, une toux, une dyspnée, des myalgies. A l'imagerie on peut retrouver une pneumonie unilatérale, bilatérale et des opacités multiples en verre dépoli.

Pour tous les donneurs

Recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Résultat positif

Si, (sur au moins un des prélèvements si les deux tests ont été effectués), le résultat est positif, les équipes de greffe seront informées du risque viral et évalueront le rapport bénéfice/risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur seront nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.

Résultats négatifs

Pas de conduite à tenir particulière, poursuivre le prélèvement.

Donneur vivant « Tissus » (Stade 3)

- Tous les donneurs doivent être testés
 - La recherche d'un contact avec un cas documenté au SARS-CoV-2 dans les 28 derniers jours doit être effectuée
- Pour rappel : les principaux signes cliniques du COVID-19 sont une fièvre, une toux, une dyspnée, des myalgies. A l'imagerie on peut retrouver une pneumonie unilatérale, bilatérale et des opacités multiples en verre dépoli.

Pour tous les donneurs

Recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Résultats positifs

Si, (sur au moins un des prélèvements si les deux tests ont été effectués), le résultat est positif, les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus, sauf en cas d'utilisation d'une procédure d'inactivation virale validée et autorisée par l'ANSM.

Résultats négatifs

Pas de conduite à tenir particulière, poursuivre la procédure.

Donneur décédé « Organes » (Stade 3)

Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).

- Tous les donneurs doivent être testés;
- La recherche d'un contact avec un cas documenté au SARS-CoV-2 dans les 28 derniers jours doit être effectuée.

Pour tous les donneurs

La réalisation des tests **doit être anticipée** notamment si le prélèvement des poumons et des organes non vitaux est envisagé.

Recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Concernant les poumons et les organes non vitaux (reins et pancréas) :
les résultats doivent impérativement être connus avant la greffe !

Concernant Cœur foie

Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.

Résultat positif

Pour les poumons, la procédure de greffe doit être interrompue.

Pour les autres organes (rein et pancréas), les équipes de greffe sont informées du risque viral et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur sont nécessaires. Une information et un consentement éclairé du receveur sont un prérequis indispensable qui doit être tracé.

Résultats négatifs

Pas de conduite à tenir particulière, poursuivre le prélèvement et la greffe.

Résultat positif

Si, le résultat est positif, (cœur et foie) (sur au moins un des prélèvements si les deux tests ont été effectués), les équipes de greffe seront informées du risque viral et évalueront le rapport bénéfice/risque de la greffe pour le receveur.
Si la décision est prise de recourir au greffon dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet, une prise en charge et un suivi spécifique chez le receveur seront nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.

Donneur décédé « Tissus » (Stade 3)

- Tous les donneurs doivent être testés
- La recherche d'un contact avec un cas documenté au SARS-CoV-2 dans les 28 derniers jours doit être effectuée

Pour tous les donneurs

Recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Résultats positifs

Si, (sur au moins un des prélèvements si les deux tests ont été effectués), le résultat est positif, les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus, sauf en cas d'utilisation d'une procédure d'inactivation virale validée et autorisée par l'ANSM.

Résultats négatifs

Pas de conduite à tenir particulière, poursuivre la procédure.

Donneur vivant « Cellules »

Il est rappelé qu'un donneur présentant une infection non contrôlée au moment du don est contre-indiqué pour celui-ci (Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules).

Suite aux informations et directives de la DGS indiquant le passage au stade 3, soit le stade épidémique :

- **tous les donneurs** doivent être testés
 - la **recherche d'un contact** avec un **cas documenté** au **SARS-CoV-2** dans les **28 derniers jours** doit être effectuée
- Pour rappel : les principaux signes cliniques du COVID-19 sont une fièvre, une toux, une dyspnée, des myalgies. A l'imagerie on peut retrouver une pneumonie unilatérale, bilatérale et des opacités multiples en verre dépoli.

Pour tous les donneurs

Lors du bilan de qualification du donneur **avant le début du conditionnement**.
Recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.

Résultats positifs

Résultats négatifs

Concernant le **receveur** :

les cliniciens en charge du receveur devront se rapprocher d'un infectiologue. En tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, la greffe peut être repoussée ou maintenue. Si la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.

Et

Concernant le **donneur** :

Se rapprocher d'un infectiologue pour le prendre en charge. Le prélèvement sera dans la mesure du possible, en tenant compte de la balance bénéfice-risque, repoussé de 28 jours après résolution des symptômes. Si la décision est prise de recourir au greffon, le prélèvement sera réalisé dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet vis-à-vis de ce risque.

Au plus près du jour du don.

Recherche du génome du Coronavirus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) :
sur un prélèvement naso-pharyngé
Et éventuellement
sur un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).

Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.

Résultats positifs

Résultats négatifs

Concernant le **receveur** :

Les équipes sont informées de l'éventualité du risque lié à la présence du virus SARS-CoV-2 et évaluent le rapport bénéfices/risques de la greffe pour le receveur. La recherche d'un donneur alternatif devra être envisagée en urgence si possible. Si la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.

Et

Concernant le **donneur** :

Se rapprocher d'un infectiologue pour le prendre en charge. Le prélèvement sera dans la mesure du possible, en tenant compte de la balance bénéfice-risque, repoussé de 28 jours après résolution des symptômes. Si la décision est prise de recourir au greffon, le prélèvement sera réalisé dans la mesure où l'organisation de l'établissement le permet vis-à-vis de ce risque.

Pas de conduite à tenir particulière, poursuivre le prélèvement.

⚠ Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont également nécessaires. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.



Direction générale médicale et scientifique

Dossier suivi par
Sophie Lucas-Samuel
Stéphanie Dieterlé
Youssef Shaim
Pôle sécurité-qualité
Tel. : 01 55 93 65 92/64 08
Fax : 01 55 93 69 36
sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr
stephanie.dieterle@biomedecine.fr
youssef.shaim@biomedecine.fr
Réf.SL/SDI/YS/031-20

La directrice générale

aux coordinateurs et personnes responsables
des centres biologiques et clinico-biologiques d'AMP

Pour attribution

Saint-Denis,

28 FEV. 2020

Objet : Informations concernant les risques liés au nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 (ex 2019-nCoV) et aux activités d'AMP

Le 31 décembre 2019, l'OMS a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dans la ville de Wuhan, en Chine. Le 9 janvier, un nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2) a été identifié comme étant la cause de cet épisode. La transmission interhumaine, par voie respiratoire, est avérée et la Chine est maintenant en situation d'épidémie. Dans plusieurs pays, des cas ont également été déclarés.

L'ECDC a émis en date du 22 janvier un « rapid risk assessment » et préconise de mettre en place des mesures de prévention pour éviter la transmission de ce virus aux receveurs de produits issus du corps humain (pour plus d'information : <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>).

Concernant les activités d'AMP, y compris les activités de dons et de préservation de la fertilité, et en l'état actuel des connaissances tenant compte de la physiopathologie de ce nouveau virus, aucun risque particulier n'a été identifié en lien avec la fertilité et la transmission sexuelle.

Ainsi, pour des patients/couples ayant voyagé dans un territoire ou un pays à risques ou ayant été en contact avec une personne ayant présenté une infection avérée, il n'y a pas à ce jour et en l'état actuel des connaissances, de mesures particulières à appliquer avant, et pendant leur prise en charge en AMP.

Pour rappel, sur la base des données actuellement disponibles, les symptômes décrits pour une personne infectée par le virus SARS-CoV-2 évoquent principalement une infection respiratoire fébrile. Certains cas présentent également des difficultés respiratoires et des anomalies pulmonaires radiologiques. Dans les cas les plus sévères, le patient peut présenter un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une insuffisance rénale aiguë, voire une défaillance multi-viscérale pouvant entraîner un décès.

Emmanuelle Cortot-Boucher

Directrice générale

Dos de la thèse

UNIVERSITÉ DE NANTES

Année de la soutenance

2022

Nom – Prénoms : SHAIM – Youssef, Si-Ahmed, Yacine

Titre de la thèse :

Recommandations sur la prévention des risques de transmission d'agents pathogènes par les donneurs d'organes, tissus, cellules et gamètes

Résumé de la thèse : En France, l'Agence de la Biomédecine (ABM) encadre, supervise, accompagne et évalue les activités dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et la génétique humaines, de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines. Cette thèse se concentre sur les recommandations existantes, concernant certains micro-organismes pathogènes transmissibles via la greffe ou l'administration de produits issus du corps humain que j'ai notamment eu l'occasion de traiter de façon concrète lors de mon apprentissage à l'ABM. Je présente ainsi les généralités sur les agents pathogènes conventionnels et le rôle de l'ECDC, puis deux exemples de pathogènes dont la transmission est liée soit aux voyages soit aux conditions de vie des donneurs (le virus Zika et le parasite du paludisme). Enfin je détaille un cas pratique, celui de la pandémie du COVID avec les recommandations élaborées pour la prévention de la transmission du virus Sars Cov-2.

MOTS CLÉS (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)

ABM, RECOMMANDATIONS, MICRO-ORGANISMES, GREFFES, PRODUITS DU CORPS HUMAIN

JURY

Président :

Professeur Jean-Marie BARD, professeur de biochimie générale et clinique, PU-PH, Université de Nantes

Directrice de thèse :

Professeur Virginie FERRE, professeur en bactériologie-virologie, PU-PH, Université de Nantes

Co-directrice de thèse :

Docteur Sophie LUCAS-SAMUEL, responsable du pôle sécurité-qualité de l'agence de la biomédecine, Paris

Membre du Jury :

Docteur Marc BAUD'HUIN, responsable banque multi-tissus, correspondant local de biovigilance, CHU Nantes

Adresse de l'auteur : 1 avenue de la dagonnière, 44470, Carquefou