

AVIS

complémentaire à l'avis des 7 et 24 février 2020 relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et **organes ayant séjourné en zone à risque de transmission du virus SARS-CoV-2.**

le 14 mars 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 3 mars 2020 (annexe 2) par la Direction générale de la santé (DGS) qui souhaite disposer de recommandations relatives aux mesures complémentaires à mettre en œuvre afin de renforcer la sécurité transfusionnelle et la sécurité de la greffe en tenant compte de la situation épidémiologique des infections à SARS-CoV-2 et des recommandations de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). La situation épidémiologique actuelle en France nécessite en effet un complément à l'avis provisoire des 7 et 24 février 2020, notamment afin de répondre aux questions suivantes :

- Comment garantir la sécurité des éléments et produits du corps humain ?
- Comment minimiser le risque d'exposition au virus du personnel de collecte et des donneurs ?
- Comment minimiser l'impact de cette épidémie sur le recrutement des donneurs de sang et la disponibilité du personnel ?
- Comment ajuster au mieux la couverture des besoins en éléments et produits du corps humain ?

En parallèle, des questions complémentaires ont été posées par l'Agence de la biomédecine (ABM) dans le cadre de l'avis récent. Figurent ci-dessous les questions qui seront traitées dans cet avis :

- Faut-il maintenir la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le sang en parallèle du prélèvement respiratoire ?
- Dans le cadre de la campagne de promotion du don de moelle osseuse et de l'inscriptions sur le registre des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la distribution de kits salivaires permettant le typage HLA des candidats au don est envisagée. Dans le présent contexte, est-il opportun de maintenir cette mesure ?

Le groupe de travail permanent du HCSP dédié à la thématique « sécurité des produits du corps humains » (Secproch), s'est réuni en urgence les 2 et 5 mars 2020, afin d'élaborer des recommandations en matière de sécurisation des dons de sang et des greffes, qu'il s'agisse des donneurs, des receveurs ou du personnel chargé de la collecte dans un contexte d'extension de l'épidémie à SARS-CoV-2 en France, en Europe et dans le monde.

Un premier avis daté du 7 février relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes ayant séjourné en zone à risque de transmission du virus SARS-CoV-2, a été transmis à la DGS le 8 février 2020 ; cet avis a été actualisé du fait de l'évolution de la situation épidémiologique. Il prend également en compte les nouvelles recommandations de l'ECDC. Compte-tenu de l'évolution rapide de la situation épidémiologique en France, les recommandations figurant dans cet avis sont à réévaluer.

Les recommandations du présent avis sont également susceptibles d'évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants en regard de l'actuelle épidémie à SARS-CoV-2 :

- 1. La situation épidémiologique internationale et nationale.**
- 2. La nécessité de maintenir l'activité transfusionnelle et de dons d'organes et de tissus dans la présente crise sanitaire.**
- 3. Le risque limité représenté par la plupart des produits du corps humain et notamment le sang, les CSH et les organes vitaux ainsi que les moyens susceptibles d'être pris pour réduire encore leur dangerosité théorique.**
- 4. Les mesures d'ordre organisationnel à prendre en compte pour maintenir les activités de prélèvements tout en protégeant les donneurs et les acteurs de santé impliqués dans ces activités.**

1. Situation épidémiologique internationale et nationale

Au 8 mars 2020, la situation épidémiologique internationale fait état de plus 100 000 cas confirmés d'infections à SARS-CoV-2, dont plus de 3800 morts, avec une détection de cas dans plus de 100 pays à travers le monde (<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>). La situation de pandémie qui correspond à une diffusion mondiale du virus a été déclarée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars. L'ECDC n'indique plus sur son site de hiérarchisation des pays à risque et renvoie sur celui de l'OMS depuis le 2 mars 2020.

Au 10 mars 2020, la France était le 5^{ème} pays le plus touché par l'épidémie derrière la Chine continentale, l'Italie, la Corée du sud et l'Iran, avec plus de 1400 cas confirmés et 30 décès. Toutes les régions métropolitaines sont impactées. En termes de diffusion épidémiologique, la France est actuellement en stade 2 (foyers épidémiques encore localisés d'extension rapide) avec une prévision de passage en stade 3 (diffusion généralisée et non contrôlée de la circulation virale) dans un délai de quelques jours à quelques semaines.

La situation épidémiologique internationale et plus particulièrement européenne a conduit l'ECDC à proposer les avertissements et modifications suivants :

- il existe un risque de pénurie de produits issus du corps humain ; un document de l'OMS est en cours de validation pour étayer cette situation ;
- les collectes doivent être maintenues en excluant les sujets de retour de zones où la circulation virale est importante tant que l'épidémie est au moins partiellement maîtrisée ;
- la durée d'éviction d'une personne de retour d'une zone à risque ou ayant été au contact d'un cas de COVID-19 passe de 28 jours à 14 jours et celle d'un cas de COVID-19 guéri à au moins 14 jours.

La situation française actuelle (stade 2) permet encore d'identifier des zones à risque à l'intérieur desquelles il n'est pas recommandé de réaliser des collectes. Lorsque l'épidémie sera généralisée (stade 3 ou stade épidémique) cette attitude ne pourra plus être maintenue. La sélection des donneurs ne prendra plus en compte les critères géographiques ; elle se fera exclusivement sur la présence ou non chez les donneurs de symptômes évocateurs d'une pathologie infectieuse respiratoire.

Pendant cette période de transition entre le stade 2 et le stade 3, les autorités sanitaires françaises doivent être en mesure de transmettre quotidiennement à l'Etablissement français du sang (EFS), au Centre de transfusion de santé des armées (CTSA) et à l'Agence de la Biomédecine (ABM) une actualisation des zones au sein desquelles les collectes doivent être évitées (cas des foyers).

Le maintien de l'exclusion temporaire des personnes ayant été en contact avec un cas de COVID-19 ou ayant présenté un cas de COVID-19 demeure recommandé. Il en est de même pour les personnes revenant de zones identifiées par Santé publique France (SpF) comme à haute circulation du virus, à l'étranger ou sur le territoire national.

Compte tenu du caractère émergent du virus SARS-CoV-2, il existe encore à ce jour des incertitudes relatives à ses modes de transmission, même si celle-ci reste principalement respiratoire à l'instar des autres pathologies humaines liées à cette famille de virus [1, 2]. De ce fait, dans le contexte épidémiologique actuel, il est maintenu une durée d'exclusion des donneurs, lorsque cette dernière est décidée, de 28 jours et non de 14 jours comme le recommande l'ECDC dans sa mise à jour du 2 mars 2020. Cette recommandation est sujette à être rediscutée en fonction de l'évolution épidémiologique et des besoins de fourniture en produits dérivés du corps humain, et notamment en produits sanguins.

2. Nécessité de maintenir l'activité transfusionnelle et de dons d'organes et de tissus dans la présente crise sanitaire

L'épidémie de SARS-CoV-2 est considérée par les instances internationales (OMS, ECDC, Asian Pacific Blood Network) comme présentant un risque potentiel de diminuer et de compromettre l'approvisionnement en produits sanguins [3-5].

L'OMS indique que le risque de transmission du SARS-CoV-2 par le sang et ses composants n'est pas bien documenté pour le moment, mais il est probable qu'il s'agisse d'un risque théorique minimal. En l'absence de transmission démontrée de virus à tropisme respiratoire par la transfusion ou les dons d'organes (hors poumons) ou de tissus, toute mesure prise pour atténuer le risque est purement de précaution. Concernant le risque de pandémie grippale, l'OMS rappelle que la transmission au receveur d'un virus influenza par transfusion est très peu vraisemblable ; même si certains patients peuvent présenter une virémie significative, il est peu probable que leur état de santé soit compatible avec le caractère asymptomatique requis pour donner leur sang [6]. Les mêmes considérations peuvent s'appliquer à l'infection par SARS-CoV-2.

Particulièrement dans une période de crise sanitaire où les besoins en produits sanguins ne peuvent qu'augmenter, la prise en compte de tout risque infectieux pour la sécurité transfusionnelle, encore théorique à l'heure actuelle, doit être faite en prenant en considération, dans un contexte plus général, les risques pour la santé publique de pénurie en produits sanguins, d'où la nécessité de maintenir leur approvisionnement malgré les difficultés inhérentes à l'épidémie actuelle. Les services de transfusion sanguine doivent être prêts à s'adapter rapidement, en réponse aux changements de situation et lorsque l'approvisionnement en produits sanguins est susceptible d'être affecté.

Le maintien des collectes est indispensable pour assurer l'autosuffisance nationale en produits sanguins. La restriction des collectes est susceptible de désorganiser les

approvisionnement et de générer une pénurie de produit sanguins extrêmement préjudiciable en termes de prise en charge des patients, et de qualité et de sécurité des soins.

Les mêmes considérations s'appliquent aux approvisionnements en cellules, tissus et organes.

3. Evaluation du risque de transmission du SARS-CoV-2 par les produits dérivés du corps humains et des mesures susceptibles de limiter ce risque

Le risque lié à une transfusion sanguine ou à une greffe de cellules, tissus ou organes est extrêmement limité, ce d'autant que des mesures sont mises en œuvre afin de réduire ce risque qui demeure théorique.

3.1 Analyse de la littérature

D'une manière générale, aucune infection respiratoire (grippe pandémique ou saisonnière, infections dues au SARS-CoV ou au MERS-CoV ...) n'a, à ce jour, été attribuée à une transfusion sanguine ou à une greffe d'organes ou de cellules. **Ce risque est donc considéré comme théorique.**

Le risque de transmission de SARS-CoV-2 par un produit du corps humain provenant d'un donneur asymptomatique est probablement très faible, comme en font état les observations suivantes portant sur de petites séries.

Sur une série de 12 patients prélevés de façon répétée pendant les 15 premiers jours suivant l'inclusion parmi 18 sujets hospitalisés à Singapour pour infection à SARS-CoV-2, Young et al. ont identifié un seul sujet « virémique » (détection de l'ARN viral par RT-PCR) à J13 et J14 de sa maladie alors qu'il était hospitalisé en unité de soins intensifs (USI)[7].

Dans l'étude de Huang et al., 6 patients hospitalisés pour pneumonie (2 en USI et 4 hors USI) sur 41 analysés ont été détectés positifs au niveau sanguin pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR [8].

Chan et al. ont analysé 6 patients hospitalisés à Hong-Kong pour pneumonie associée au SARS-CoV-2. Un seul d'entre eux, âgé de 66 ans et présentant des comorbidités et une maladie plus sévère, a été détecté positif au niveau sanguin avec une charge virale très faible (signal à la limite de la positivité). Les prélèvements ont été effectués alors que le patient présentait des signes depuis 6 jours (fièvre, toux, asthénie) [9].

Chen et al. rapportent des résultats sur 57 patients porteurs d'une pathologie COVID-19 inclus rétrospectivement à l'Hôpital de Guangzhou ; 6 d'entre eux ont présenté une détection positive d'ARN viral par RT-PCR au niveau sanguin ; ils étaient tous en unité de soins intensifs à distance de la période asymptomatique [10].

En conclusion, tous les patients présentant une « ARNémie », n'ont été détectés positifs qu'après l'apparition des symptômes, le plus souvent à un stade évolué de la maladie COVID-19. L'existence d'une virémie chez des personnes asymptomatiques n'est pas documentée ; en revanche, de rares cas d'ARNémie positive ont été mis en évidence chez des sujets peu symptomatiques [2] ; on ne peut pas exclure, au moins pour certains d'entre eux, un résultat faussement positif à la suite, notamment, d'une contamination du prélèvement par un échantillon positif lors du test PCR. Par ailleurs, le caractère infectieux du sang n'est pas documenté, pour l'infection à SARS-CoV-2.

3.2 Mesures susceptibles d'être prises pour réduire le risque théorique de transmission du SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang

3.2.1 Exclusion des donneurs à risque

Une sélection des donneurs est systématiquement réalisée par les professionnels de la collecte, les donneurs présentant une symptomatologie respiratoire ou un état fébrile étant exclus du don. Cette mesure est au cœur de la sécurisation des produits sanguins.

Compte tenu de la situation épidémique, un renforcement des informations pré-don et post-don est à encourager très fortement.

Le renforcement de l'entretien pré-don ne pose pas de difficulté, l'ensemble du personnel de collecte étant sensibilisé à dépister les premiers symptômes et à rechercher activement un possible contact avec des sujets malades.

Le renforcement de l'information post-don, avec une attention particulière pendant les 48 heures qui suivent le don pour informer de tout signe évocateur, figure dans les mesures générales du « Risk Assessment » de l'ECDC du 02/03/2020 [3]. En France, l'information post-don fait partie des mesures de sécurité systématiquement associées à chaque don auprès de chaque donneur et de portée réglementaire ; elle est expliquée au donneur lors de l'entretien pré-don et est systématiquement matérialisée par la remise d'un document sur lequel figure le numéro de téléphone à composer en cas de symptôme (notamment fièvre) dans les 14 jours suivant le don. Il convient d'insister auprès du personnel de collecte sur l'importance particulière de délivrer cette information dans la période épidémique en cours. Exiger un engagement formalisé du donneur, outre que cela ne garantit pas une meilleure compliance à la mesure et qu'il faudrait un support le matérialisant, actuellement inexistant, n'a pas de justification dans le contexte du don du sang où l'engagement de se soumettre aux contraintes du don est déjà recueilli.

Il convient enfin de considérer deux situations particulières :

- les donneurs venant d'une zone considérée à risque par SpF en stade 2 de l'épidémie ;
- les donneurs convalescents d'une infection COVID-19.

Dans le premier cas, les mesures d'ajournement pratiquées actuellement (28 jours soit 2 fois la durée d'incubation) permettent de couvrir le risque théorique, jugé très faible (cf. ci-dessus), de prélever un donneur de sang asymptomatique et potentiellement virémique, et surtout de protéger les personnes présentes sur les lieux de collectes (donneurs, associations et équipes de collecte) qui peuvent être exposées par voie respiratoire. Ces mesures sont valables tant que la France est globalement considérée en stade 2 de l'épidémie. Toutefois, dès lors que la pression communautaire deviendra identique à celle de rencontrer une personne résidant ou ayant séjourné dans une des zones actuellement identifiées à risque, ces mesures d'ajournement ne présenteront plus de bénéfice en termes de protection des personnels de collectes. Ces considérations sont en accord avec les recommandations du 2 mars 2020 de l'ECDC [4] et du document OMS à paraître [6].

Concernant les donneurs ayant guéri de l'infection COVID19, il semble légitime, malgré les recommandations récentes de l'ECDC, de maintenir une durée d'ajournement de 28 jours après la fin des signes cliniques, notamment afin de prendre en compte la description de patients guéris pauci-symptomatiques chez lesquels la présence d'ARN dans le sang a été observée après leur guérison [11].

Ces attitudes devront être réévaluées en fonction des données en continuelle évolution de la littérature compte tenu du caractère émergent du COVID-19, mais aussi du niveau des stocks de produits sanguins.

3.2.2 Mise en quarantaine des concentrés de globules rouges

Les concentrés de globules rouges ne sont jamais délivrés avant 48 heures (sauf rares exceptions), ce qui constitue une période de sécurité suffisante pour récuser les produits en cas d'information post-don du donneur survenant dans cet intervalle.

L'hypothèse d'une période de quarantaine au-delà de 48 heures avait été évoquée compte tenu de l'évolution parfois biphasique du COVID-19 avec possibilité d'aggravation du tableau clinique dans les 6-7 jours suivant le début des symptômes. Cependant, cette attitude est très difficile à mettre en œuvre en pratique du fait de la réduction de la disponibilité des PSL et notamment des produits frais qu'elle induirait. Cette « quarantaine » n'est pas évoquée dans les analyses de risque de l'ECDC. Dans le document de l'OMS à paraître déjà cité, elle est considérée comme préjudiciable et source de désorganisation et d'erreur : « La mise en quarantaine des composants avec une libération retardée à la suite de l'absence de signes cliniques ultérieurs signalés par le donneur est une alternative possible en cas de transmission généralisée et prolongée. Cette mesure est difficile à mettre en œuvre et perturbe les processus et les flux de travail existants, ce qui augmente le risque d'erreurs ». Sur le plan pratique, l'instauration d'une quarantaine, même réduite à 6 jours, aurait les impacts préjudiciables suivants :

- amputation brutale du stock disponible de l'ordre de 1 500 à 2 000 CGR, l'amenant très en dessous du seuil de 70 000 CGR considéré comme la limite basse permettant de maintenir notre niveau de sécurité transfusionnelle en tous points du territoire, avec, en corollaire, une augmentation du stock indisponible (en cours de production + quarantaine) ;
- mesure particulièrement délétère pour la fourniture des groupes O ;
- impact notable en transfusion néonatale et sur les échanges et transfusions massives pédiatriques pour lesquels il est exigé des CGR de 5 jours maximum ;
- impact sur la délivrance de CGR à phénotypes rares nécessaires en urgence et souvent obtenus à partir de donneurs spécialement rappelés suite à un besoin déclaré.

3.2.3 Détection du génome viral par RT-PCR

Le diagnostic génomique viral du SARS-CoV-2 n'est pas envisageable aujourd'hui à grande échelle car les méthodes disponibles à ce jour sont entièrement manuelles et très exigeantes en temps et en personnel technique. De plus, le rapport coût-bénéfice serait totalement disproportionné. En effet, ce type de mesure n'a jamais été évoqué en transfusion au cours d'autres épidémies à virus respiratoires (grippe pandémique, SARS-CoV, MERS-CoV ...) ou même à virus de fièvres hémorragiques.

Concernant les dons d'organes et les CSH, il paraît raisonnable de recommander un dépistage des donneurs compte tenu de l'immunodépression des receveurs et de l'intérêt de savoir si le donneur est infecté par le SARS-CoV-2 avant la greffe (voir avis du Secproch du 7 février 2020). A défaut de contre-indiquer celle-ci, cette information doit être en possession de l'équipe de greffe et du receveur. Néanmoins, ce dépistage peut se faire dans le cadre de séries programmées de RT-PCR, quitte à anticiper le prélèvement par rapport au moment du décès pour les prélèvements chez des donneurs décédés. Le prélèvement recommandé est un écouvillonnage naso-pharyngé. Un prélèvement sur plasma ou sang total peut être associé mais n'est pas indispensable. L'absence de recherche de génome de SARS-CoV-2 ne doit pas contre-indiquer une greffe (hors greffe de poumons) dont dépend le pronostic vital du receveur.

3.2.4 Réduction des pathogènes par traitement des produits sanguins

Tous les concentrés plaquettaires et une partie du plasma thérapeutique bénéficient d'une technique d'atténuation des pathogènes (amotosalen + UVA) dont l'efficacité a été

démontrée sur le Mers-CoV et le SARS-CoV-2 [12-14]. Le plasma frais congelé ne bénéficiant pas de la technique d'atténuation des pathogènes est sécurisé par quarantaine.

4. Mesures d'ordre organisationnel à prendre en compte pour maintenir les activités de prélèvements tout en protégeant les donneurs et les acteurs de santé impliqués dans ces activités

4.1 Collectes de sang

Les lieux de collecte ne constituent pas des lieux à risque particulier de transmission.

Les opérateurs de la transfusion sanguine doivent adopter des mesures de prévention de la transmission interhumaine du virus au cours des collectes de sang. Les objectifs de ces mesures sont les suivantes :

- protéger les personnels de collecte ;
- protéger les donneurs de sang qui se présentent en collecte ;
- créer un sentiment de confiance chez les donneurs de sang pour maintenir l'approvisionnement en produits sanguins.

Dans cette optique, les mesures suivantes sont rappelées :

- respect des gestes barrières et des règles d'hygiène standard par le personnel de collecte et les donneurs (hygiène des mains, port de gants à usage unique par les préleveurs ...) ;
- information des donneurs présentant des symptômes de COVID-19 ou ayant fait l'objet d'un diagnostic vis-à-vis de cette infection de ne pas se présenter en collecte (auto-éviction) et de respecter la période d'éviction préconisée ;
- arrêt de travail immédiat et maintien à domicile du personnel de collecte présentant des symptômes de COVID-19 ;
- en cas de personnel exposé à au moins un cas de COVID-19, port de masque et surveillance bi-quotidienne de la température corporelle pendant 14 jours ; arrêt de travail sans délai en cas d'apparition de signes cliniques avec notification à la hiérarchie.

Par ailleurs, la taille des collectes devra être adaptée de manière à réduire le plus possible le nombre de personnes concentrées dans un même lieu. Une attention particulière sera apportée à une bonne aération des locaux. Le port de masque par les personnes de collecte est inutile. En revanche, des kits de protection (masques chirurgicaux, surblouse) sont mis à la disposition des personnels chargés de la réception et de l'interrogatoire des donneurs en cas de personne se présentant avec une symptomatologie respiratoire (avec consigne de l'équiper d'un masque chirurgical avant de la renvoyer).

Selon la perception des risques qui peut évoluer au fil du temps compte tenu d'une situation épidémique très évolutive, différentes mesures additionnelles pourront être envisagées.

4.2 Campagne de promotion du don de moelle osseuse

Le 16 mars 2020 débute, la campagne destinée à faire la promotion du don de moelle osseuse et à recruter de nouveaux donneurs. Au cours de cette campagne, il était envisagé que des bénévoles proposent des trousse de prélèvement salivaire aux potentiels candidats au don de moelle afin de réaliser leur typage HLA à partir d'un échantillon de salive.

Compte tenu du contexte épidémique lié à la diffusion du SARS-CoV-2, les arguments suivants plaident en faveur de l'abandon transitoire de cette mesure :

- la salive est un vecteur potentiel de SARS-CoV-2 et il existe un risque de souillure du matériel d'envoi des tubes de salive fournis par les candidats au don ;
- pour pouvoir réaliser le typage HLA à partir de la salive (au fil de l'eau ou après congélation), il faut disposer d'un confinement de type L2 comportant un poste de sécurité microbiologique, ce dont ne disposent pas tous les laboratoires d'immuno-hématologie d'EFS ou de CHU en charge de réaliser ces examens.

Sans remettre en cause la campagne de promotion du don de moelle osseuse, il est raisonnable de différer à la fin de l'épidémie l'envoi des trousseaux de prélèvement salivaire aux potentiels donneurs et la réalisation des tests de typage HLA.

En conséquence, le HCSP recommande,

1. Principes généraux

- Maintien des collectes de sang afin d'assurer l'approvisionnement en produits sanguins.
- Maintien des prélèvements de CSH, d'organes et de tissus.
- Communication régulière par les services de la DGS à l'EFS, au CTSA et à l'ABM, de la liste des zones en France et à l'étranger dans lesquelles la circulation et la transmission du virus sont élevées, au moins tant que la France demeure en niveau épidémique 2.

2. Aspects organisationnels

- Adaptation des mesures du plan pandémie grippale [15].
- Suspension de l'utilisation des trousseaux de prélèvement salivaire pour le typage HLA des candidats au don à l'occasion de la campagne de collecte de moelle osseuse de mars 2020.

3. Sélection des donneurs

a) Dons de sang

- En fonction de la situation épidémiologique :
 - **Stade 2** : exclusion des donneurs issus des zones au sein desquelles la circulation et la transmission du virus sont élevées tant que cette liste est diffusée (zones à risque). Ces zones sont listées et mises à jour par la DGS.
 - personnes résidant en France dans les zones visées ci-dessus : exclusion du don ;
 - personnes de retour d'une zone à risque (liste de SpF) : exclusion du don de 28 jours ;
 - personnes guéries ayant été infectées par le SARS-CoV-2 : exclusion de 28 jours après la guérison ;
 - personnes contacts d'un cas de COVID-19 confirmé : exclusion de 28 jours après le contact.
 - **Stade 3** : ne seront exclues du don que les personnes symptomatiques, celles ayant été en contact avec un cas de COVID-19 confirmé et celles ayant présenté une infection avérée symptomatique ou asymptomatique d'infection à SARS-CoV-2 (exclusion de 28 jours).

- Le renforcement de l'interrogatoire pré-don : recherche de signes, même minimes, évocateurs d'une infection respiratoire, recherche de cas de COVID-19 dans l'entourage.
- Le renforcement de l'information post-don selon les modalités réglementaires.
- S'agissant des professionnels de la collecte, application des précautions standard et mise à disposition d'un stock de sécurité d'équipements de protection, notamment en cas de présentation de donneur symptomatique pour les personnels assurant la sélection des donneurs.

b) Dons de cellules, tissus, organes

Les recommandations sont consignées dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 Donneurs vivants : Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection par le virus SARS-CoV-2. Pour le stade 2, la liste des pays à risque est consultable sur le site de l'OMS : WHO. Novel coronavirus (SARS-CoV-2) et pour la France sur la liste mise à jour par Santé publique France.

Donneurs <u>vivants</u>	Mesures et argumentaire
Tous produits	<p>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).</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher quel que soit le stade de l'épidémie une symptomatologie clinique 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. </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">Stade 2**</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">Stade 3**</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>** appliquer le stade 2 ou le stade 3, selon les définitions et directive de la Direction Générale de la Santé</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les <u>28 jours</u> dans un pays ou zone à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou zone à risque* - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2 </div> <p>En présence d'au moins un de ces facteurs de risque et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 28 jours après le retour de la zone à risque pour les donneurs ayant séjourné dans une zone à risque ou après la date du dernier contact pour les donneurs ayant été en contact avec un patient présentant une infection à SARS-CoV-2. Pour les donneurs habitant une zone à risque, il sera repoussé après la levée de l'alerte pour la zone concernée.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2. - La totalité des donneurs doit être testée. </div> <ul style="list-style-type: none"> • Conduite à tenir (stade 2 et 3) <p>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 <u>recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique</u> (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.</p> <ol style="list-style-type: none"> [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. <ul style="list-style-type: none"> ➤ En cas de donneur ayant présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2, le prélèvement est possible 28 jours après résolution des symptômes. Un suivi spécifique du receveur sera mis en place. ➤

<p>Stade 2**</p> <p>Tissus</p> <p>Stade 3**</p> <p>** appliquer le stade 2 ou le stade 3, selon les définitions et directives de la Direction Générale de la Santé</p>	<p>Chez le donneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou zone à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou zone à risque* - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection à virus SARS-CoV-2. <p>En présence d'au moins un de ces facteurs de risque et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 28 jours après le retour de la zone à risque pour les donneurs ayant séjourné dans une zone à risque ou après le dernier contact pour les donneurs ayant été en contact avec un patient présentant une infection à SARS-CoV-2. Pour les donneurs habitant une zone à risque, il sera repoussé après la levée de l'alerte pour la zone concernée (cf. conduite à tenir ci-dessous)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2. - La totalité des donneurs doit être testée. <p>La qualification biologique du donneur est réalisée avant le prélèvement, et idéalement au plus près du jour du don, par la <u>recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR)</u> à partir d'un écouvillonnage naso-pharyngé éventuellement associé ou non à un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma).</p> <p>Si le résultat est positif, 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.</p> <p>➤ Pour les donneurs qui auraient présenté une infection confirmée à virus SARS-CoV-2, le prélèvement est possible 28 jours après résolution des symptômes.</p>
<p>Stade 2**</p> <p>Stade 3**</p>	<p>Chez le donneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les 28 jours dans un pays ou territoire à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou territoire à risque* - Rechercher un contact dans les 28 jours avec un patient présentant une infection documentée à SARS-CoV-2. <p>En présence d'au moins un de ces facteurs de risque et si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de 28 jours après le retour de la zone à risque, pour les donneurs ayant séjourné dans une zone à risque ou après le dernier contact pour les donneurs ayant été en contact avec un patient présentant une infection à SARS-CoV-2. Pour les donneurs habitant une zone à risque, il sera repoussé après la levée de l'alerte pour la zone concernée. (cf. conduite à tenir ci-dessous)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2. - La totalité des donneurs doit être testée <p>• Conduite à tenir (stades 2 et 3)</p> <p>Dans les situations d'urgence qui ne permettraient pas de repousser le prélèvement, la qualification biologique du donneur est réalisée par la <u>recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR)</u>, sur un prélèvement naso-pharyngé éventuellement associé à un échantillon de sang (sang total, sérum ou plasma) prélevés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - idéalement au moment de la qualification du donneur avant le début du conditionnement, - au plus près du jour du don.

<p>Cellules</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 20px;"> <p>** appliquer le stade 2 ou le stade 3, selon les définitions et directives de la Direction Générale de la Santé</p> </div>	<p>Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.</p> <p>(a) Pour les analyses pratiquées <u>avant le conditionnement</u> :</p> <p>[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.</p> <p>[2] Si le résultat est positif (sur au moins un des prélèvements si les 2 tests ont été effectués), 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, la greffe peut être repoussée ou maintenue selon les possibilités de l'établissement au regard des mesures à prendre vis-à-vis du risque. L'information et le consentement éclairé du receveur doivent être tracés.</p> <p>(b) Pour les analyses pratiquées <u>le jour du don</u> :</p> <p>[1] En cas de résultat positif, (sur au moins un des prélèvements si les 2 tests ont été effectués), les équipes sont informées de l'éventualité du risque lié à la présence du virus SARS-CoV-2 et évaluent le rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. La recherche d'un donneur alternatif sera 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.</p> <p>[2] 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.</p> <p>➤ Pour les donneurs qui auraient présenté une infection confirmée, le prélèvement sera possible 28 jours après résolution des symptômes. Un suivi spécifique du receveur pourra être mis en place.</p>
<p>Autres produits</p>	<p>Lait maternel, gamètes : seront traités ultérieurement.</p>

Tableau 2. Donneurs décédés : Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection par le virus SARS-CoV-2.

Donneurs décédés	Mesures et argumentaire
Tous produits	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).
<p data-bbox="188 546 373 640">Stade 2**</p> <p data-bbox="188 725 373 819">Stade 3**</p> <p data-bbox="124 1240 373 1272">Organes et Tissus</p> <div data-bbox="129 1373 416 1563" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>** appliquer le stade 2 ou le stade 3, selon les définitions et directives de la Direction Générale de la Santé</p> </div>	<p data-bbox="448 510 647 539">Chez le donneur :</p> <div data-bbox="464 544 1493 685" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un séjour dans les <u>28 jours</u> dans un pays ou zone à risque* - Rechercher si le donneur habite dans un pays ou zone à risque* - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2 </div> <div data-bbox="464 734 1501 853" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Rechercher un contact dans les <u>28 jours</u> avec un patient présentant une infection documentée à virus SARS-CoV-2. - La totalité des donneurs doit être testée </div> <ul style="list-style-type: none"> • Conduite à tenir (stade 2 et 3) <p data-bbox="448 943 1525 999">Pour la poursuite des prélèvements et des greffes, la réalisation des tests devra être anticipée, notamment si un prélèvement de poumons ou d'organes non vitaux est envisagé.</p> <p data-bbox="448 1025 1525 1115">La qualification biologique du donneur est réalisée par la recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR), sur un <u>prélèvement naso-pharyngé</u>, éventuellement associé à un échantillon sanguin (sang total, sérum ou plasma) au moment du prélèvement</p> <p data-bbox="448 1137 927 1167">1) Pour les organes vitaux (foie et cœur).</p> <p data-bbox="448 1200 1525 1346">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.</p> <p data-bbox="496 1373 1525 1429">[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.</p> <p data-bbox="496 1462 1525 1641">[2] Si le résultat est positif (sur au moins un des prélèvements, si les deux tests sont 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.</p> <p data-bbox="448 1671 1270 1700">2) Pour les organes non vitaux (reins et pancréas) et pour les poumons</p> <p data-bbox="448 1733 1525 1845">La qualification biologique du donneur est réalisée par la recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par amplification génique (RT-PCR) sur un <u>prélèvement naso-pharyngé</u> et éventuellement sur un <u>échantillon sanguin</u> (sang total, sérum ou plasma) au moment du prélèvement. Les résultats devront être transmis aux équipes avant la greffe.</p> <p data-bbox="496 1879 1525 1935">[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.</p>

	<p>[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 :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>Cas des tissus : Si le résultat est positif, 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.</p>
--	--

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Cet avis élaboré par le groupe de travail a été validé par le président du Haut Conseil de la santé publique le 14 mars 2020

**Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr**

Références

1. Li JY, You Z, Wang Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020; S1286-4579(20)30030-7
2. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:386–389.
3. World Health Organization. Interim guidance : Maintening a safe and adequate blood supply during the coronavirus (COVID19) outbreak. Document en cours de validation.
4. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-increased>
5. Asian Pacific Blood Network rapid brief white paper. 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2); Expected challenges and risks to blood safety. Prepared: 17th February 2020. <https://apbnonline.com/images/apbn%20rapid%20brief%20white%20paper%202019%20n%20ovel%20coronavirus%20sars-cov-2.pdf>
6. World Health Organization. Maintaining a safe and adequate blood supply during pandemic influenza : guidelines for blood transfusion services, Geneva, Switzerland, WHO, 2011.
7. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 10.1001/jama.2020.3204.
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497–506.
9. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395:514–523.
10. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9:469–473.
11. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19, *JAMA,* 2020; 10.1001/jama.2020.2783.
12. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion.* 2005; 45:580-590.
13. Hindawi SI, Hashem AM, Damanhouri GA, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. *Transfusion.* 2018; 58:52-59.
14. Hashem AM, et al. Amotosalen and ultraviolet A light efficiently inactivate MERS-coronavirus in human platelet concentrates. *Transfus Med.* 2019; 29:434-441.
15. http://www.grog.org/documents/pandemiegrippale_plan.pdf.

Annexe 1 : composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

- Dominique Challine
- Christian Chidiac
- Syria Laperche
- Elisabeth Nicand
- Bruno Pozzetto (pilote du groupe)
- Michel Setbon

Membres de droit

- Benoit Clavier, Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)
- Muriel Fromage, ANSM
- Pierre Gallian, EFS
- Eliane Garrabé, CTSA
- Sophie Lucas-Samuel, Agence de la Biomédecine (ABM)
- Pascal Morel, EFS
- Marie-Claire Paty (SpF)
- Josiane Pillonel (SpF)

Invités

- Bruno Lina (CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe, Lyon)
- Sylvie Van der Werf (CNR des virus des infections respiratoires dont la grippe, Institut Pasteur Paris)

Secrétariat général du HCSP

- Sylvie Floreani

Annexe 2 : saisine de la direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Directeur général de la santé

Paris, le

3 - MARS 2020

Nos réf : D - 20 - 065535

Monsieur le Président, Cher Franck

En date du 25 janvier 2020, je vous demandais votre avis sur les préconisations complémentaires à mettre en œuvre pour renforcer la sécurité transfusionnelle et la sécurité de la greffe tenant compte de la situation épidémiologique des infections à SARS-CoV-2 et des préconisations d'emblée émises en la matière par l'ECDC.

Dans l'attente de disposer de votre avis, et par mesure conservatoire, j'avais demandé à l'EFS, au CTSA et à l'ABM de se conformer aux recommandations émises par l'ECDC.

Tenant compte de votre avis daté du 7 février actualisé depuis pour tenir compte de la nouvelle évaluation de risque émise par l'ECDC le 14 février, j'ai pu confirmer la poursuite des mesures conservatoires s'agissant des dons de sang et préciser davantage les mesures de prévention à mettre en œuvre pour les donneurs de greffons.

A ce jour, les mesures visent principalement les donneurs à risque du fait d'un retour en provenance d'un pays ou d'une région de pays touché. Toutefois, par anticipation, et dans la perspective d'une extension de la circulation virale et de la dissémination des cas sur le territoire national, il me paraît désormais nécessaire de disposer de votre avis sur les adaptations possibles pour ne pas induire de pénurie.

Une recommandation récente de l'Asian Pacific Blood Network en pièce jointe pose les bases de la réflexion à ce sujet. Par ailleurs, vous pourrez vous appuyer sur les projections d'organisation étudiées par les opérateurs afin d'assurer la continuité d'activité et notamment celles pour :

- Garantir la sécurité des éléments et produits du corps humain (votre premier avis du 7-02-2020)
- Minimiser le risque d'exposition au virus du personnel de collecte et des donneurs ;
- Minimiser l'impact de cette épidémie sur le recrutement des donneurs de sang et la disponibilité du personnel ;
- Ajuster au mieux la couverture des besoins en produits et éléments du corps humain

Dans ces circonstances particulièrement préoccupantes, je souhaite pouvoir m'appuyer si possible de votre avis au plus tard pour le 11 mars 2020.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Jérôme SALOMON

Monsieur Franck CHAUVIN
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

publique France)

Annexe 3 : définition de cas de santé publique France (13 mars 2020)



Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19) - Mise à jour le 13/03/2020

Les modifications suivantes ont été apportées par rapport à la version du 03/03/2020 :

- Une catégorie « cas probable » a été ajoutée
- Des départements français ont été ajoutés à la liste des zones d'exposition à risque. Cette liste sera actualisée régulièrement
- La notion de co-exposition a été supprimée

Cas possible

a) Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre,

ET

Ayant voyagé ou séjourné dans une zone d'exposition à risque dans les 14 jours précédant la date de début des signes cliniques :

- La [liste des zones d'exposition à risque](#), définies comme les pays ou départements français pour lesquels une transmission communautaire diffuse du SARS-CoV-2 est décrite, est disponible sur le site internet de Santé publique France ;
- Au cas par cas et après consultation de Santé publique France, une exposition avérée ou potentielle à un événement de type cluster (chaîne de transmission de taille importante), documenté hors de ces zones d'exposition à risque, pourra aussi être considérée.

b) Toute personne, même sans notion de voyage/séjour dans une zone d'exposition à risque ou de contact étroit avec un cas confirmé de COVID-19, présentant :

- Une pneumonie pour laquelle une autre étiologie a été préalablement exclue sur la base de critères cliniques, radiologiques et/ou virologiques et dont l'état clinique nécessite une hospitalisation, OU
- Des signes de détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë) dans un contexte possiblement viral et sans autre étiologie évidente d'emblée.

Cas probable

Toute personne présentant des signes cliniques d'infection respiratoire aiguë dans les 14 jours suivant un contact étroit¹ avec un cas confirmé de COVID-19 ;

¹ Un contact étroit est une personne qui, à partir de 24h précédant l'apparition des symptômes d'un cas confirmé, a partagé le même lieu de vie (par exemple : famille, même chambre) ou a eu un contact direct avec lui, en face à face, à moins d'1 mètre du cas ou pendant plus de 15 minutes, lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas dans un moyen de transport de manière prolongée ; personne prodiguant des soins à un cas confirmé ou personnel de laboratoire manipulant des prélèvements biologiques d'un cas confirmé, en l'absence de moyens de protection adéquats.

Cas confirmé

Toute personne, symptomatique ou non, avec un prélèvement confirmant l'infection par le SARS-CoV-2.

Ces définitions sont susceptibles d'évoluer à tout moment en fonction des informations disponibles.

La conduite à tenir pour les cas classés comme possibles et probables est à interpréter au regard des dernières recommandations du Ministère de la Santé en matière de priorisation du diagnostic biologique

Agence nationale de santé publique
12 rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex France – Standard +33 (0)1 41 79 67 00

www.santepubliquefrance.fr