

La question des substances d'origine humaine face au Covid-19

Sarah BISTER

Docteur en droit de l'Union européenne

Avocat

Les substances d'origine humaine sont considérées comme des biens/services essentiels pour lesquels la libre circulation au sein de l'Union européenne est cruciale. Parmi les conséquences de la gestion de la crise du nouveau coronavirus, celle de l'approvisionnement sûr et durable des substances d'origine humaine se pose aux autorités nationales. L'Union européenne via le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) s'est emparée de la question et a publié une série d'évaluations rapides des risques. De là, l'ECDC a défini des mesures sur la manière de maintenir la sécurité et la durabilité de l'approvisionnement en substances d'origine humaine.

Le 20 mars 2020, l'ECDC a publié un guide visant à fournir une évaluation des risques et des options de gestion dans le domaine¹. Ce document est basé sur les connaissances actuelles concernant le Covid-19 et les données disponibles sur d'autres agents pathogènes respiratoires viraux, principalement le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV), le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et les virus de la grippe saisonnière ou pandémique².

Sont considérées comme des substances d'origine humaine, le sang humain, les composants sanguins, les tissus, les cellules et organes reproducteurs et non reproducteurs, ainsi que toutes ces substances lorsqu'elles sont utilisées comme matières premières pour la fabrication de médicaments³.

La préservation de la santé publique et la prévention de la transmission de maladies infectieuses supposent que toutes les mesures soient prises afin de maintenir l'approvisionnement en substances d'origine humaine sûr et de haute qualité. Dans le contexte de l'urgence pandémique à laquelle le monde entier fait face, l'ECDC précise que la priorité doit être appliquée :

- au sang et aux composants sanguins, aux organes et cellules souches hématopoïétiques, considérés comme des substances d'origine humaine critiques dans la mesure où il

¹ ECDC, [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\)](#) and supply of substances of human origin in the EU/EEA, 20 March 2020.

² ECDC, Factsheet for health professionals on Coronaviruses, <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>.

³ Pour une définition de ces notions voir notamment : [directive 2002/98/CE](#) du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE, *JOUE* L 33 du 8 février 2003 ; [directive 2004/33/CE](#) de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins, *JOUE* L 91 du 30 mars 2004 ; [directive 2010/45/UE](#) du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation, *JOUE* L 207 du 6 août 2010.

n'existe généralement pas de thérapies alternatives, qu'elles permettent de sauver des vies et que leurs possibilités de stockage sont limitées ;

- au plasma pour la fabrication de médicaments et aux tissus pour les transplantations d'importance vitale et le plasma destiné au fractionnement car ceux-ci sont tous considérés comme des médicaments essentiels.

Aussi les autres types de cellules et tissus utilisés pour améliorer la qualité de vie, considérés comme des médicaments courants, ne sont pas concernés par le présent guide de l'ECDC.

Le maintien d'un approvisionnement sûr, suffisant et accessible de substances d'origine humaine essentielles et critiques pendant une pandémie est d'un intérêt vital pour la santé publique. Il est donc essentiel que les établissements de soins (principalement les centres de transfusion et de transplantation) réagissent de manière appropriée pour assurer le maintien des services de base.

S'il ne fait plus de doute que le virus Covid-19 se transmet d'homme à homme par le biais de gouttelettes, il demeure des incertitudes quant à la présence du virus dans le sang et les fluides corporels d'un donneur asymptomatique ce qui pourrait dès lors constituer une menace potentielle pour la sécurité virale des substances d'origine humaine.

De manière très pédagogique, l'ECDC reprend les données scientifiques disponibles et explique que tous les virus respiratoires se fixent normalement à des récepteurs dans les voies aériennes et la possibilité de transmission des virus respiratoires par le sang est inconnue. Différentes études menées ont montré qu'un faible niveau de virémie a été détecté chez certains patients symptomatiques et que la virémie pendant la période d'incubation, l'évolution asymptomatique de l'infection et après la disparition des symptômes n'a pas été documentée.

Tant est qu'un parallèle puisse être fait avec le SRAS-CoV et le MERS-CoV, aucun signalement n'est déploré quant à la transmission de virus respiratoires par transfusion ou transplantation. Deux études chinoises rapportent, toutefois, que si la transmission verticale du Covid-19 n'a pas été détectée, une transmission périnatale a été suspectée dans un cas⁴.

Selon l'ECDC, les mesures de dépistage systématique des donneurs devraient empêcher les personnes atteintes d'infections cliniquement manifestes de donner des substances d'origine humaine. En sus, les techniques de fabrication de dérivés plasmatiques devraient permettre d'éliminer et/ou inactiver des virus tels que le Covid-19 comme cela a pu être démontré pour d'autres virus modèles avec la même enveloppe lipidique⁵. Par conséquent, l'épidémie de Covid-19 n'est pas considérée comme une menace pour la sécurité des thérapies à base de

⁴ H. Chen, J. Guo, C. Wang, F. Luo, X. Yu, W. Zhang, et al., *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*, Lancet, 7 March 2020 ; 395(10226):809-15 ; C. Fan, D. Lei, C. Fang, C. Li, M. Wang, Y. Liu, et al., *Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?*, Clin Infect Dis., 17 March 2020.

⁵ Il s'agit de l'enveloppe virale, c'est-à-dire une structure externe existante chez certains virus, constituée d'une double couche de lipides

protéines plasmatique appliquant les méthodes de fractionnement établies. Ainsi, sur la base des connaissances actuelles, le risque de transmission de Covid-19 par une substance d'origine humaine semble être théorique. Cela ne signifie pas pour autant que la virémie pendant la période d'incubation, pendant une infection asymptomatique ou après la disparition des symptômes ne soit pas une source de préoccupation en ce qui concerne la sécurité virale des substances d'origine humaine. C'est pourquoi, par précaution, l'ECDC suggère que des mesures de précaution soient prises pour atténuer le risque théorique.

En ce qui concerne les receveurs de greffes, aucun risque induit par le Covid-19 n'a été décrit chez les sujets receveurs d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques. Des études ont toutefois attesté qu'un cas mortel de transplantation hépatique avec une infection par le SRAS-CoV et deux transplantations rénales avec une infection par le MERS-CoV avaient été signalées⁶. L'immunosuppression des sujets semble avoir un effet sur l'augmentation accrue et prolongée du virus, et le risque de transmission aux contacts s'accroît, notamment au contact des travailleurs de la santé considérés comme de « super-répendants ». En milieu hospitalier, le receveur de la greffe immunodéprimé peut être exposé au Covid-19, ce qui augmente le risque d'être infecté ou de développer une maladie grave. Pour l'ECDC, malheureusement, le taux de mortalité chez les personnes greffées devrait probablement augmenter avec le Covid-19. Le virus peut affecter à la fois la population des donneurs et des receveurs, le personnel des établissements de soins et avoir des répercussions sur la demande et l'offre de substances d'origine humaine, de matériel et d'équipements essentiels. A ce titre, l'approvisionnement en sang est particulièrement vulnérable car il nécessite des dons de sang quotidiens et les composants sanguins labiles ont une durée de conservation limitée et sont généralement irremplaçables.

L'ECDC liste une série de facteurs susceptibles d'avoir un impact sur la suffisance et la durabilité de l'approvisionnement en substances d'origine humaine :

- la perte temporaire de donneurs, soit dans l'impossibilité de donner en raison du Covid-19, d'un isolement, d'un auto-isolement après contact avec un cas confirmé de Covid-19 ou d'une distanciation sociale ;
- les restrictions imposées aux transports publics ;
- les obligations professionnelles ;
- la nécessité de s'occuper des membres de sa famille ; ou tout simplement
- la réticence à donner par crainte d'être infecté.

A titre d'exemple, il est reporté qu'au plus fort de l'épidémie de SRAS à Singapour, une diminution de 60% des donneurs s'étant présentés pour donner du sang a été observée.

L'actualité l'a démontré, la crise sanitaire que nous vivons perturbe également la chaîne d'approvisionnement des produits médicaux, des matériaux et équipements critiques (y compris

⁶ Respectivement : D. Kumar, R. Tellier, R. Draker, G. Levy, A. Humar, *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening*, Am J Transplant. 2003 Aug ;3(8):977-81. 47 et M. AlGhamdi, F. Mushtaq, N. Awn, S. Shalhoub, *MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report*, Am J Transplant. 2015 Apr ;15(4):1101-4.

la maintenance) et représente donc un risque pour l’approvisionnement durable et suffisant de substances d’origine humaine. Pour éviter au maximum un désastre sanitaire supplémentaire, l’ECDC préconise certaines mesures aux autorités de sécurité des Etats membres de l’Union. Ceux-ci doivent envisager toutes les mesures de précaution pour atténuer les risques potentiels de sécurité microbienne des substances d’origine humaine. La gestion de la durabilité et de la suffisance de l’approvisionnement national doit être une priorité. Les receveurs de greffe doivent faire l’objet d’une attention toute particulière au regard de la virulence du Covid-19. Certes, il s’agit de mesures de nature préventive mais, au vu du manque de connaissance scientifique de cette nouvelle épidémie, toutes les précautions sont bonnes à mettre en œuvre.

Il est ainsi important que tous les donneurs soient informés des risques potentiels de transmission et des restrictions liées aux dons. Le guide de l’ECDC dresse une liste de critères applicable à la sélection et au triage des donneurs :

- les donneurs diagnostiqués au Covid-19 ne sont pas éligibles pour le don de tout type de substance d’origine humaine ;
- les donneurs qui se remettent du virus doivent être exclus du don pendant au moins 14 jours après la disparition des symptômes et les résultats négatifs de tests répétés ;
- les donneurs de sang, de cellules et de tissus doivent être exclus du don pendant au moins 14 jours après le dernier contact avec un cas confirmé de Covid-19 ou après leur retour d’un pays où la transmission de Covid-19 est soutenue ;
- les donneurs d’organes vivants et de cellules souches hématopoïétiques doivent être exclus du don pendant au moins 14 jours après le dernier contact avec une personne ayant confirmé un cas de Covid-19. Si la procédure de transplantation d’organe ne peut être différée, les échantillons de prélèvement nasopharyngien du donneur doivent être testés pour la présence virale au plus tard sept jours avant le don ;
- les donneurs décédés infectés par le virus ne sont pas éligibles pour le don d’organes ;
- les donneurs décédés ne présentant pas de symptômes ou de diagnostic de Covid-19 dans une zone de transmission soutenue doivent être testés pour la présence du virus dans les échantillons de lavage bronchoalvéolaire prélevés 72 heures avant le prélèvement d’organes ;
- il est préférable d’appeler les donneurs pour programmer le don afin de réguler le flux des donneurs et de leur fournir des informations sur les mesures de triage ;
- il convient de promouvoir le triage à la réception des donneurs, y compris par la mesure de la température du corps. Il est suggéré qu’une température de 37,5 °C devrait servir de critère pour l’exclusion temporaire des donneurs.

La période d’exclusion de 14 jours après le dernier contact avec une personne ayant un diagnostic confirmé de Covid-19, ou revenant d’une zone où la transmission de Covid-19 est soutenue, est basée sur une double période d’incubation médiane de six jours. L’activation du triage des donneurs est conçue à la fois pour éviter la propagation éventuelle du virus dans les salles d’attente et pour faciliter la présélection des donneurs. En outre, les établissements de soins doivent également encourager les donneurs à fournir des informations sur leur santé (y

compris les infections respiratoires) par téléphone ou par d'autres moyens de communication dans les 14 jours suivant le don. Dans le cadre des activités nationales d'hémovigilance/biovigilance, une attention particulière devrait être accordée aux effets potentiellement indésirables de la transfusion et de la transplantation associés à la transmission d'une infection.

La conclusion est évidente : l'impact de la pandémie actuelle sur l'approvisionnement en substances d'origine humaine sera probablement important pour les établissements de soins et pourrait affecter la chaîne d'approvisionnement de ces produits. Les autorités nationales et les établissements de soins doivent dès à présent, - si ce n'est déjà fait -, mettre à jour ou élaborer et activer des plans d'urgence et définir des actions qui doivent être exécutées aussi bien avant, pendant, qu'après l'épidémie afin de maintenir, autant que faire ce peut, la durabilité de l'approvisionnement. La France semble avoir pris la mesure du sujet et n'a pas hésité à communiquer aux citoyens que les dons réguliers de sang et de plasma constituent des activités essentielles même si des règles et recommandations de distanciation sociale peuvent s'appliquer.