



**Conseil
Supérieur de la Santé**

IMPACT DE LA PANDÉMIE SARS-COV-2 SUR LE SYSTÈME TRANSFUSIONNEL

**JUIN 2020
CSS N° 9579**



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Impact de la pandémie SARS-
CoV-2 sur le système transfusionnel. Bruxelles: CSS; 2020. Avis
n° 9579.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9579

Impact de la pandémie SARS-CoV-2 sur le système transfusionnel

Version validée par le Collège du 3 juin 2020¹

RESUME

Dans le contexte de la pandémie de SARS-CoV-2, le CSS se prononce sur l'éventuelle **infectiosité** du sang des personnes portant le nouvel agent pathogène humain, le risque de **pénurie** en composants et/ou produits sanguins et la **perturbation** des chaînes d'approvisionnement en matériel diagnostic et médical.

A la lumière de toutes les données quant à l'absence de transmission par voie sanguine, le CSS considère que la transmission par le sang provenant de donneurs asymptomatiques en phase d'incubation n'est pas à compter au nombre des risques transfusionnels.

Dans le présent avis, le CSS émet des recommandations qui visent à garantir la sécurité sanitaire à la fois des donneurs et du personnel des établissements de transfusion sanguine d'un point de vue quotidien et pratique. En fait, le CSS compare — à juste titre — le statut des donneurs de sang à celui des personnes qui travaillent dans une industrie d'**infrastructure critique**: en se portant volontaires pour un don, ils contribuent en effet de manière solidaire et significative à la santé de la population.

L'intégralité des descriptions précliniques disponibles a été passée en revue ainsi que les preuves d'efficacité des **interventions** visant à atténuer les effets d'une pandémie de virus respiratoires sur la communauté et la chaîne transfusionnelle. Le CSS présente des recommandations concernant une douzaine de thèmes d'interventions, certaines spécifiques au nouveau coronavirus.

Le CSS a encore examiné de manière approfondie les forces et les faiblesses actuelles de la chaîne transfusionnelle et a rassemblé de nombreuses recommandations afin de proposer une stratégie comportant 10 éléments pour maintenir l'offre en composants sanguins lors d'une **pénurie grave**. Il souligne cependant que la mise en application des mesures d'assouplissement de critères d'éligibilité des donneurs devrait être progressive, en fonction de l'évolution de l'épidémie.

¹ Le Conseil se réserve le droit d'apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Enfin, le CSS a examiné les nombreux défis inhérents à l'**immunothérapie passive** (plasma de convalescents, immunoglobulines hyperimmunes).

La méthode d'évaluation présentée dans l'avis est également applicable à l'analyse d'impact (risque de transmission par transfusion, risque de pénurie ou pénurie réelle) consécutive à une épidémie ou pandémie causée par une autre maladie hautement contagieuse.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION ET QUESTIONS	6
2. ELABORATION ET ARGUMENTATION	6
2.1. Méthodologie	6
2.2. Elaboration	7
2.2.1. Les particularités de la pandémie du nouvel coronavirus	7
2.2.1.1. L'agent pathogène	7
2.2.1.2. La maladie causée par le coronavirus	9
2.2.1.3. La transmission de l'agent pathogène	12
2.2.1.4. La période d'incubation	13
2.2.1.5. Le portage asymptomatique et pré-symptomatique	13
2.2.1.6. La période infectieuse préclinique	15
2.2.1.7. La durée de la pandémie de SARS-CoV-2	16
2.2.2. L'impact sur la chaîne transfusionnelle	17
2.2.2.1. La présence de SARS-CoV-2 dans les composants sanguins	17
2.2.2.2. La transmission par le sang de la mère au fœtus	20
2.2.2.3. La transmission par transfusion de composants sanguins	21
2.2.2.4. L'efficacité des traitements pour la réduction des pathogènes	27
2.2.2.5. L'approvisionnement en composants sanguins	27
2.2.2.6. L'approvisionnement en produits sanguins	32
2.2.2.7. Les mesures prises par les établissements de collecte de sang	33
2.2.2.8. La collecte de sang en phase d'extension généralisée de la pandémie	36
2.2.2.9. L'admissibilité au don de sang après exposition à une personne infectée	42
2.2.2.10. Les mesures d'atténuation, visant à maintenir l'offre en composants sanguins	50
2.2.2.11. Les perturbations de la chaîne des fournisseurs de matériel diagnostique et médical	57
3. CONCLUSIONS	59
4. REFERENCES	63
5. ANNEXES	82
Annexe 1. Homologie entre le nouveau coronavirus et les autres β -coronavirus connus	82
Annexe 2. Virémie et apparition des symptômes chez une personne infectée	84
Annexe 3. Phase d'endiguement ou phase d'extension généralisée d'une épidémie	85
Annexe 4. Vagues pandémiques	86
Annexe 5. Le phénomène de super-contagion (<i>superspreaders</i>)	87
Annexe 6. Modèles de masques faciaux faits maison	88
Annexe 7. Législation belge relative à la transfusion édictée durant la pandémie de 2009	89
6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	90

Mots clés et termes MeSH^Δ

MeSH	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2	ernstig acuut ademhalings-syndroom coronavirus 2, SARS-CoV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, SARS-CoV-2	(das) Schweres-akutes-Atemwegssyndrom -Coronavirus 2, SARS-CoV-2
COVID-19	coronavirus disease 2019, COVID-19	Coronavirus ziekte, COVID-19	maladie à coronavirus 2019, COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019, COVID-19
Pandemics / prevention & control	transmission prevention during pandemics	voorkomen van overdracht tijdens een pandemie	prévention de la transmission pendant une pandémie	Prävention der Übertragung während einer Pandemie
Blood-Borne Pathogens*	blood-borne pathogen	door bloed overgedragen ziekteverwekker	agent pathogène transmissible par le sang	durch Blut übertragbarer Erreger
Asymptomatic Infections	asymptomatic infections	asymptomatische besmettingen	infections asymptomatiques	asymptomatische Ansteckung
Blood Donors* Donor Selection	blood donors	bloedgevers	donneurs de sang	Blutspender
–	blood donation	bloedgeven	don de sang	Blutspende
–	deferral period	uitsluitingsperiode	période d'exclusion	Ausschlussperiode
RNA, Viral / blood	RNA-aemia, viraemia	RNAemie, viremie	RNAémie, virémie	RNAämie, Virämie
Virus inactivation	pathogen reduction technology	pathogeenreductie-technologie	technologie de réduction des agents pathogènes	Technologie zur Reduzierung von Krankheitserregern
Blood Transfusion*	blood transfusion	bloedtransfusie	transfusion sanguine	Bluttransfusion
Convalescent Plasma	convalescent plasma	“convalescent plasma”	plasma de convalescents	Rekonvaleszenten plasma

^Δ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisé du scope de l'avis. *MeSH (Medical Subject Headings) is the controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

ABREVIATIONS

ACE2 – *angiotensin-converting enzyme 2*; enzyme de conversion de l'angiotensine 2
BSL-3 – *biosafety level 3*, niveau 3 de biosécurité
CHIKV – *Chikungunya virus*; virus de la maladie du Chikungunya
COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*; maladie à coronavirus 2019
CP – concentré plaquettaire
Ct – *cycle threshold*; cycle seuil
CTSL – cathepsin L (une protéase à cystéine lysosomiale)
dNTPs – dinucléotide triphosphates
ETS – établissement de transfusion sanguine
IQR – *interquartile range*; écart interquartile
kB – kilobases
MERS – *middle east respiratory syndrome*; syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MERS-CoV – coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
PBM – *Patient Blood Management*; gestion personnalisée du capital sanguin
PCR – *polymerase chain reaction*; réaction en chaîne par polymérase
PFC – plasma frais congelé
RNA – *ribonucleic acid*; acide ribonucléique
RT-PCR – *reverse transcription-polymerase chain reaction*; PCR après transcription inverse
RT-qPCR – *real-time RT-PCR*; RT-PCR en temps réel (quantitative)
SARS – *severe acute respiratory syndrome*; syndrome respiratoire aigu sévère
SARS-CoV – coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
SARS-CoV-2 – coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SIDA – syndrome d'immunodéficience acquise
TMPRSS2 – *transmembrane serine protease 2*; protéase transmembranaire à sérine 2
VIH – virus de l'immunodéficience humaine
WNV – *West Nile virus*; virus de la fièvre du Nil occidental

1. INTRODUCTION ET QUESTIONS

En date du 27 février 2020, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu, du Cabinet de la ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique², une demande urgente d'avis concernant l'impact de l'épidémie du nouveau coronavirus, SARS-CoV-2, sur la sécurité du sang et l'approvisionnement en composants sanguins.

Lors de la pandémie d'un autre virus respiratoire émergent, à savoir le virus de la grippe A(H1N1)2009, le CSS avait analysé les connaissances et émis des recommandations à destination des autorités sanitaires visant à protéger ce **maillon critique** du système de santé des flambées causées par une autre maladie hautement contagieuse (CSS, 2009). Cet avis rappelait à nouveau la recommandation déjà émise en 2007: « *attir[er] l'attention des autorités sur la nécessité de créer une structure nationale afin de garantir le traitement des patients présentant le besoin clinique le plus élevé. Dès que les premiers cas d'infection s'établissent sur le territoire, un plan national visant à assurer un approvisionnement national maximum pour les transfusions indispensables est essentiel* » (CSS, 2007).

L'avis du CSS (2009; point 3.7.) présente une stratégie de mise en œuvre et une première série de mesures d'accompagnement pour faire face à une pénurie importante. Ces mesures doivent être appliquées à deux niveaux : au niveau des Etablissements de Transfusion Sanguine (ETS) pour accroître l'offre en composants sanguins, et au niveau des institutions de soins pour limiter l'utilisation des composants sanguins au strict nécessaire.

À la suite de cet avis, la gestion de la chaîne transfusionnelle a, en principe, été reprise dans les plans pandémiques ou d'urgence des hôpitaux ainsi que ceux des autorités sanitaires. Par ailleurs, l'état des réserves en globules rouges est présenté — et mis à jour tous les jeudis — pour l'ensemble du territoire sur le portail de l'Agence fédérale des médicaments et produits sanguins (AFMPS, 2020).

Un document de référence traitant de la gestion de l'approvisionnement en sang lors d'une pandémie a ensuite été publié par l'Organisation mondiale de la santé (OMS): « *Maintaining a Safe and Adequate Blood Supply during Pandemic Influenza. Guidelines for Blood Transfusion Services* » (WHO, 2011).

La présente demande d'avis était accompagnée de trois documents d'opinion et analyse rapide issus de sociétés professionnelles (AABB, 2020; APBN, 2020; ECDC, 2020) et d'un court article de révision sous presse (Chang et al., 2020).

2. ELABORATION ET ARGUMENTATION

2.1. Méthodologie

Vu l'urgence de cette demande d'avis, les membres du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » ont analysé une proposition de réponse rapide préparée par le secrétaire scientifique du CSS. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

² Courrier de Mr. B. Winnen, chef de Cabinet de Mme. M. De Block, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique (sous réf. WDB/2020/BW/MW/KVDW/jm/20200226/570624), du 27/02/20, adressé à M. F. Péters, Coordinateur scientifique du CSS.

La réponse rapide est basée sur une revue à la fois de la littérature scientifique et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière, ainsi que sur l'opinion des experts. S'agissant d'une épidémie en progression rapide, dépendante d'effets systémiques parfois inattendus (p.ex. quarantaines de régions étendues), les recommandations basées sur la situation actuelle d'autres pays doivent être constamment surveillées et ajustées le cas échéant.

2.2. Elaboration

L'évaluation scientifique de cet avis comporte deux facettes: d'une part, appréhender au mieux le contexte de la pandémie du nouveau coronavirus par rapport aux connaissances d'autres maladies émergentes; et, d'autre part, examiner l'impact de ce contexte sur le maillon critique que constitue la transfusion sanguine pour le système de santé du pays.

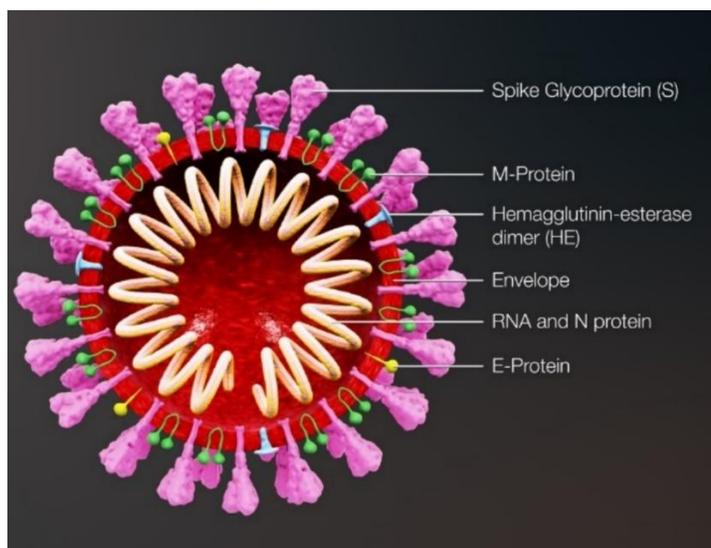
2.2.1. Les particularités de la pandémie du nouveau coronavirus

2.2.1.1. L'agent pathogène

Tan et al. (2020) et Zhu et al. (2020) ont publié le premier génome complet de ce nouvel agent pathogène humain, indiquant de la sorte à la communauté internationale qu'il s'agit d'une espèce nouvelle de coronavirus proche des coronavirus de chauve-souris connus. Comme d'autres coronavirus, le nouveau virus porte des protéines spicules (*spike protein*) qui, vues au microscope électronique, ornent sa surface et donnent l'apparence d'une couronne autour du virion (Figure 1). Durant ces 20 dernières années, deux autres coronavirus émergents d'origine zoonotique ont causé des flambées épidémiques entraînant des pathologies sévères: le SARS-CoV, qui a causé le syndrome respiratoire aigu sévère en Asie (taux de mortalité: 10 %; WHO, 2006), et le MERS-CoV, responsable de ce syndrome dans la région du Proche-Orient (taux de mortalité: 40 %).

Figure 1. Morphologie ultra-structurale des coronavirus.

Ces virus à RNA sont de grande taille (120 nm), enveloppés d'une membrane bi-lipidique plus épaisse que celle d'autres virus et portant des projections de glycoprotéines en forme de gourdin (couronne). A noter que le matériel génétique, enveloppé par des protéines, n'est pas encapsulé et qu'il existe un espace entre l'enveloppe et les nucléoprotéines.



Les coronavirus sont des virus à RNA avec un génome de grande taille (presque 30 kB) et non segmenté. Ils ne mutent donc pas par recombinaison de segments comme les virus *Influenza* de la grippe. Cependant, on sait que la deuxième vague de l'épidémie SARS-CoV en 2004 était due à un virus plus virulent car s'attachant avec une plus grande affinité au récepteur humain (Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium, 2004). Il est probable que SARS-CoV-2 se comporte davantage comme le SARS-CoV et s'adapte encore mieux à l'hôte humain.

Le nouveau coronavirus porte une protéine spicule plus proche au niveau de la séquence RNA de coronavirus *SARS-like* que celle du coronavirus typiquement *SARS*. Il a rapidement été montré que cette nouvelle protéine spicule se lie au même récepteur des cellules humaines que celui utilisé par le SARS-CoV, à savoir ACE2, récepteur présent notamment dans les cellules du poumon profond (Hoffmann et al., 2020; Lu et al., 2020; Walls et al., 2020; Zhu et al., 2020). Pour rentrer dans les cellules un amorçage par la protéase cellulaire TMPRSS2 est également nécessaire et l'activation requiert la protéase CTSL. Letko et al. (2020) ont observé l'entrée dans les cellules cibles *via* l'ACE2 humain mais pas par les autres récepteurs de coronavirus connus. D'autres cofacteurs sont à l'étude.

Suite à ces découvertes, le nouvel agent pathogène a été baptisé SARS-CoV-2, un nom qui le rapproche du virus SARS-CoV et évoque l'existence d'une pathologie sévère au niveau respiratoire.

Après ces premières publications, identifiant SARS-CoV-2 comme proche des coronavirus de chauves-souris *SARS-like*, le faible degré de correspondance entre la séquence de la protéine spicule et celle de ces virus a induit des spéculations quant à une éventuelle origine artificielle de ce virus. Mais depuis lors, un coronavirus « ancêtre » a été découvert dans une collection chinoise (Zhu et al., 2020c) et sa séquence déposée dans la collection *Genbank* (Annexe 1.). Ceci indique qu'il s'agit bel et bien d'une nouvelle lignée parmi les β -coronavirus.

Les premières analyses bio-informatiques des protéines du SARS-CoV-2 décrivent des protéines jusqu'à présent inconnues (p.ex. Chan et al., 2020), des combinaisons d'acides aminés supposées impliquées dans la reconnaissance du/des récepteurs humains ACE2 (Donge et al., 2020), la présence d'un site de clivage polybasique permettant un gain de fonction pour les voies respiratoires supérieures (Wölfel *et al.*, 2020), etc. La communauté scientifique est occupée à étudier plus avant les caractéristiques génomiques uniques de ce virus afin d'en déterminer le rôle dans le cycle de réplication et la pathogénèse.

La classe de coronavirus *SARS-like* de chauve-souris a déjà été décrite comme présentant un potentiel d'émergence humaine (Menachery et al., 2015). En outre, des expériences *in vivo* ont démontré la réplication du virus dans les poumons de souris avec une pathogénèse substantielle. L'évaluation des modalités immunothérapeutiques et prophylactiques disponibles basées sur le SARS-CoV a révélé une faible efficacité: les deux approches, anticorps monoclonaux et vaccins, n'ont réussi ni à neutraliser, ni à protéger de l'infection par ces coronavirus (chimériques) portant la protéine spicule *SARS-like*.

SARS-CoV-2 peut être propagé dans les mêmes cellules que celles utilisées pour la culture du SARS-CoV et du MERS-CoV, mais contrairement à ces derniers ce virus se développe singulièrement mieux dans les cellules épithéliales primaires des voies respiratoires humaines que dans les cellules de culture tissulaire standard (Zhu et al., 2020).

Le nouvel agent pathogène, SARS-CoV-2, appartient à une nouvelle lignée de β -coronavirus de chauve-souris tout en restant proche du SARS-CoV: ils peuvent tous les deux déclencher une pathologie pulmonaire sévère. Il est probable que SARS-CoV-2 s'adapte encore mieux à l'hôte humain, raccourcissant ainsi la période d'incubation.

2.2.1.2. La maladie causée par le coronavirus

Les nombreux coronavirus déjà étudiés par les vétérinaires et les médecins sont essentiellement des virus à effets respiratoires ou gastrointestinaux, certains affectent également la fonction rénale ou reproductrice (p.ex. les récepteurs ACE2 humains sont présent dans les testicules). Pour expliquer la pathologie du SARS-CoV ainsi que celle du nouveau SARS-CoV-2, les projets de recherche explorent également le rôle du récepteur ACE2 sur les cellules du muscle cardiaque et les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins et de fait, au fur et à mesure de l'évolution des connaissances, des nouvelles cibles sont décrites (p.ex. la rate et les ganglions lymphatiques; Feng et al., 2020).

La maladie causée par ce virus a été appelée maladie de coronavirus 2019 (COVID-19). Le rapport de la mission de l'OMS en Chine (WHO, 2020) a décrit de manière détaillée différents aspects de la maladie et sa transmission entre humains. Les bulletins épidémiologiques d'autres pays commencent également à donner des descriptions du COVID-19 qui affecte leur population.

En voici les grandes lignes:

- Les symptômes les plus courants sont la fièvre (88 %) et la toux sèche (68 %). L'épuisement (38 %), l'expectoration de mucus lors de la toux (33 %), l'essoufflement (18 %), le mal de gorge (14 %), les maux de tête (14 %), les douleurs musculaires (14 %) et les frissons (11 %) sont également fréquents. Les nausées et vomissements (5 %), la congestion nasale (5 %) et la diarrhée (4 %) sont moins fréquents. L'écoulement nasal n'est pas un symptôme spécifique de coronavirose;
- Les cas où le virus a été détecté chez des personnes qui ne présentaient pas de symptômes ont été rares en Chine: la plupart d'entre elles tombent malades dans les jours qui suivent (Hu et al., 2020; NCPERET, 2020; WHO, 2020);
- Dans le nasopharynx SARS-CoV-2 se réplique à des taux relativement élevés, avec une charge virale au-delà de 10^8 copies/mL au cours de la première semaine de symptômes (Pan et al., 2020; Wölfel et al., 2020; Zou et al., 2020), c'est à dire quand les symptômes sont encore relativement légers. Cette charge virale est plus élevée que celle des virus de la grippe et cette situation est également différente de celle du SARS-CoV, qui se loge directement dans le poumon profond;
- La lymphopénie est très fréquente à l'admission. La lactate déshydrogénase et la ferritine sérique sont élevées chez plus de 60 % des patients;
- Vingt pour cent des personnes infectées en Chine ont eu besoin d'un traitement hospitalier pendant plusieurs semaines! Parmi l'éventail des affections touchant les 80 % de cas « modérés » on trouve aussi des pneumonies mais qui n'ont pas nécessité d'assistance respiratoire. Cinq pour cent des personnes diagnostiquées positives pour une infection par SARS-CoV nécessitent une respiration artificielle;

- Les personnes dont l'état nécessite une assistance respiratoire ont parfois besoin aussi de procédés invasifs (intubation, pronation) et, pour les cas critiques, leur sang doit être filtré par ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) (Chen et al., 2020). La plupart des patients critiques présentent une lymphopénie et des modifications pulmonaires bilatérales d'infiltrat en verre dépoli sur les scanners CT thoraciques. S'agissant d'un coronavirus apparenté au SARS-CoV, une fois descendus dans le poumon profond, les virions peuvent causer un syndrome sévère car le virus attaque directement les cellules du tissu pulmonaire, détruisant les cellules responsables du mouvement des cils et les pneumocytes, et laissent ainsi les patients avec un poumon *honey-comb* (trous comme les alvéoles d'une ruche d'abeilles). Il est trop tôt pour estimer la morbidité directe liée à cette infection virale car il faudrait faire un suivi longitudinal des patients.

- La durée entre le début de la maladie et la « guérison » pour les patients gravement atteints est en moyenne 3 à 6 semaines (*versus* 2 semaines pour les patients légèrement atteints);

- Maladies sous-jacentes: En Chine, le taux de mortalité des personnes atteintes de maladies cardiovasculaires préexistantes était de 13,2 %. Il était de 9,2 % pour les personnes atteintes d'hyperglycémie (diabète non contrôlé), de 8,4 % pour l'hypertension artérielle, de 8 % pour les maladies respiratoires chroniques et de 7,6 % pour le cancer. Les personnes infectées sans maladie antérieure évocatrice sont décédées dans 1,4 % des cas;

- Âge: La probabilité d'être infecté est plus faible chez les jeunes; par ailleurs, ceux-ci sont moins gravement atteints que les aînés (WHO, 2020);

- Genre: selon l'OMS, les femmes contractent la maladie aussi souvent que les hommes mais le taux de mortalité est différent: 2,8 % des femmes chinoises infectées sont décédées de la maladie, *versus* 4,7 % d'hommes. La maladie ne semble pas être plus grave chez les femmes enceintes que chez les autres. Neuf naissances par des femmes infectées ont été examinées et les enfants nés par césarienne étaient en bonne santé sans être eux-mêmes infectés. Ces femmes ont été infectées au cours du dernier trimestre de leur grossesse. L'effet d'une infection au cours du premier ou du deuxième trimestre sur les embryons n'est actuellement pas clair, car ces enfants ne sont pas encore nés;

- L'examen de 44.672 personnes infectées en Chine a montré un taux de mortalité de 3,4 %. Le taux de mortalité est fortement influencé non seulement par des facteurs liés au patient lui-même tels que l'âge, les pathologies préexistantes, le sexe mais aussi et surtout par la capacité des acteurs du système de santé à intervenir. Tous les chiffres relatifs aux décès reflètent la situation en Chine jusqu'au 17 février mais à l'avenir tout pourrait être très différent à l'avenir ailleurs. Ainsi, par exemple, la flambée sévissant actuellement en Italie montre un taux de mortalité nettement plus élevé³ (20 % pour les personnes de plus de 70 ans; ISS, 2020).

De nouvelles publications suivent à un rythme soutenu et relatent les diverses atteintes des patients COVID-19 selon les stades de la maladie, les comorbidités en fonction de la santé des populations infectées, les traitements mis en œuvre et, plus récemment, des souches virales.

³ Les personnes qui décèdent dans les maisons de repos (et soins) ou chez elles ne sont pas testées pour le nouveau coronavirus et ne figurent pas dans ces relevés épidémiologiques. Cette surmortalité provient essentiellement des foyers situés en Lombardie, en particulier à Bergamo et Brescia.

Par exemple, la thrombocytopénie est fréquente chez les patients atteints de COVID-19 (Yang et al., 2020); elle est associée à un risque accru de mortalité hospitalière (environ 20 % des décédés). Plus le nombre de plaquettes est faible, plus la mortalité est élevée.

Cannegieter & Klok (2020) et Thachil et al. (2020) indiquent la fréquence élevée de coagulopathie et les besoins spécifiques d'une surveillance de l'hémostase mais des données de qualité font encore défaut.

D'autres considérations⁴ sont sans aucun doute intéressantes mais dans la mesure où ce qui domine est la variabilité des observations, aucune certitude ne peut en émaner puisque presque tout doit être vérifié. Pour d'autres publications — dont les conclusions sont tirées après leur parution en ligne — le CSS attend une vérification plus approfondie par des pairs. Par exemple, l'allégation de la présence de SARS-CoV-2 sur l'endothélium glomérulaire (Varga et al., 2020) quand les images de microscopie électronique ne montrent ni virus avec couronne, ni de partie centrale plus opaque à cause des nucléoprotéines mais plutôt des vésicules claires à double membrane. Autre exemple, la liaison du coronavirus sur l'hémoglobine des globules rouges est avancée comme mécanisme provoquant l'hypoxie des patients COVID-19 (Wenzhong & Hualan, 2020). Cependant, il s'agit d'une analyse strictement *in silico*, sans autre résultat *in vitro* ou *in vivo*, les traces moléculaires du virus sont rares dans le sang des patients et les érythrocytes ne possèdent pas les récepteurs pour l'entrée du virus.

Deslandes et al. (2020) signalent qu'un patient hospitalisé en décembre 2019 dans leur service de réanimation au nord de Paris pour une hémoptysie sans diagnostic étiologique était en réalité, le premier cas connu de COVID-19 en Europe.

La maladie due au coronavirus 2019 (COVID-19) est un syndrome respiratoire aigu sévère. Environ 20 % des patients peuvent avoir besoin d'une assistance respiratoire et une partie d'entre eux aura besoin d'un support respiratoire pour de longues semaines.

Les patients âgés et ceux souffrant d'affections chroniques sous-jacentes sont les plus à risque de COVID-19.

Le taux de mortalité est d'autant plus élevé que le système de soins est saturé.

Dans la grande majorité des cas, le cours de l'affection est plus modéré. Certains manifestent un état grippal, avec une grande fatigue; d'autres présentent une pneumonie mais qui ne nécessite pas d'assistance respiratoire.

⁴ Par exemple, une proportion d'environ 40 % des jeunes adultes peut être affectée avec une prédominance de femmes dans une province canadienne (Communications Services Manitoba, 2020) mais les rapports en provenance d'Italie ou des Etats-Unis sur les maladies graves chez les jeunes adultes ne représentent probablement pas un changement dans le schéma de susceptibilité. En effet, même les premiers rapports en provenance de Chine indiquaient des maladies graves chez les jeunes adultes, bien qu'à une fréquence moindre que chez les personnes plus âgées (Guan *et al.*, 2020). Selon le CDC COVID-19 Response Team (2020) parmi les 508 patients connus pour avoir été hospitalisés, 18 % étaient âgés de 45 à 54 ans, et 20 % de 20 à 44 ans. Ces cas ne représentent probablement qu'une petite fraction d'un grand nombre de jeunes adultes infectés. La détermination de tout changement dans le spectre de l'incidence ou de la gravité des maladies dans différents segments de la population nécessite une analyse systématique de données longitudinales, actuellement non disponibles.

2.2.1.3. La transmission de l'agent pathogène

Le SARS-CoV-2 se transmet principalement par de grosses gouttelettes respiratoires et par contact étroit. La transmission indirecte par des vecteurs passifs de transmission pourrait également jouer un rôle. En effet, chez les patients, le SARS-CoV-2 est plus facilement détecté dans le nasopharynx que dans la gorge, mais il l'est aussi dans la salive (To et al., 2020), les larmes et sécrétions oculaires (Colavita et al., 2020; Xia et al., 2020), le sang (Young et al., 2020) et les selles (Luo et al., 2020). Par culture virale, To et al. (2020) viennent de démontrer qu'on trouve du virus vivant dans la salive, tandis que Kampf et al. (2020) et Chin et al. (2020) montrent une stabilité du nouveau virus sur des surfaces contaminées pouvant aller jusqu'à 9 jours. En revanche, afin de pouvoir libérer de l'hôpital les 9 premières personnes infectées par le SARS-CoV-2 en Allemagne, une culture cellulaire a été réalisée à partir des selles montrant la présence de RNA viral mais le virus excrété ne se réplique pas (Wölfel et al., 2020). Le CSS note cependant qu'il s'agissait de patients sans atteinte pulmonaire grave.

Lorsqu'un groupe de plusieurs personnes infectées est apparu en Chine, il était, le plus souvent (dans 78 à 85 % des cas), causé par une infection au sein même de la famille par des gouttelettes et autres porteurs de l'infection en contact étroit avec une personne infectée. La transmission par de fins aérosols dans l'air sur de longues distances fait partie d'un débat à cause de données parcellaires (expérimentales et cliniques) (HCSP, 2020b).

Selon l'OMS, la plupart des 2.055 travailleurs hospitaliers infectés lors de la première phase de l'épidémie à Wuhan l'ont été à leur domicile ou lorsque les mesures de protection des hôpitaux n'avaient pas encore été mises en place (WHO, 2020). C'est pourquoi les autorités chinoises avaient procédé au dépistage de toute personne montrant le moindre signe de fièvre et à les écarter au plus vite de leurs familles en les amenant pour un suivi dans des « cliniques de la fièvre » (Liang, 2020). Ces cliniques avaient été mises en place en Asie après l'épidémie de SARS-CoV en 2003. Les cas suspects et avérés sont ensuite aiguillés vers des hôpitaux ou lieux de quarantaine adaptés à leur état de santé.

Sur un bateau de croisière mis en quarantaine dans un port japonais (*Diamond Princess*), 81 % des cas confirmés parmi les membres d'équipage ou les passagers sont survenus aussi chez un autre membre d'équipage partageant la même cabine ou chez des passagers séjournant dans des cabines ayant précédemment abrité un cas confirmé. De plus, la proportion de cas COVID-19 confirmés parmi les passagers a augmenté avec l'occupation de la cabine (NIID, 2020b).

La transmission du nouveau coronavirus se fait essentiellement par voie respiratoire et par contact étroit avec une personne porteuse de l'infection. Le SARS-CoV-2 reste également infectieux sur les surfaces fréquemment touchées avec une survie à long terme pouvant aller jusqu'à 9 jours.

Le CSS préconise que les centres de collecte de sang se focalisent sur la stricte application des critères de sélection ayant trait aux maladies respiratoires et renforcent les messages encourageant l'information post-don, c'est-à-dire le retour d'informations par les donneurs eux-mêmes dans les jours qui suivent leur don.

2.2.1.4. La période d'incubation

Nombre d'études rapidement rendues publiques ont attiré l'attention des chercheurs en épidémiologie sur la période d'incubation. En effet, contrairement aux deux autres coronavirus zoonotiques humains, c.-à-d. le SARS-CoV et le MERS-CoV, celle du nouveau coronavirus émergé dans la province de Hubei en automne 2019 est plus étendue (Backer et al., 2020; Li et al., 2020; Lauer et al., 2020; Zhou et al., 2020b). Même si elles ne sont pas toutes unanimes, ces publications s'accordent à dire que la médiane de cette période reste similaire à celle des autres coronavirus: entre 4 à 6 jours (Guan et al., 2020⁵). Mais il existe de nombreuses publications à ce sujet, avec de grands écarts entre les chiffres et l'asymétrie (*skewness*) de la distribution vers des périodes plus longues peut atteindre 14 jours, voire davantage. Les cas rapportés avec des durées encore plus longues sont considérés comme douteux (p.ex. la personne s'est réellement infectée plus tard qu'annoncé) (Hu et al., 2020b).

Men et al. (2020) ont remarqué que la période d'incubation estimée est différente chez les patients de moins de 40 ans (97,5^e centile: 14 jours) par rapport aux patients ayant 40 ans ou plus (97,5^e centile: 17 jours). Ce phénomène d'incubation prolongée a également été rapporté par Xu et al. (2020). Ces données suggèrent de considérer une période d'isolement ou de quarantaine plus longue pour les personnes plus âgées.

Infectedes par le SARS-CoV-2 certaines personnes présentent une période d'incubation de 2 jours alors que pour d'autres elle durera 2 semaines (la médiane se situant entre 4 et 6 jours).

2.2.1.5. Le portage asymptomatique et pré-symptomatique

À l'heure actuelle, il n'existe que quelques études valables sur le nombre de personnes asymptomatiques et leur progression vers un état de porteur sain mais infectieux. Savoir combien de cas sont susceptibles de passer inaperçus tout en étant contagieux est essentiel pour éclairer l'analyse des risques transfusionnels.

Tout d'abord, l'OMS a déclaré que les cas de personnes porteuses du virus et qui ne présentaient pas de symptômes au moment du prélèvement au niveau du nasopharynx ont été rares en Chine; la plupart d'entre elles devenant malades après 5 jours (Hu et al., 2020; WHO, 2020). La mission internationale mandatée par l'OMS estimait, en effet, que les infections asymptomatiques ne représentent qu'entre 1 et 3 % des cas.

Les résultats de surveillances menées en Italie parmi 39.884 cas rapportent un taux asymptomatique deux fois plus élevé avec 5,9 % (ISS, 2020). Ces données sont à prendre avec réserve puisque dans la plupart des régions du pays, les personnes sans symptômes ne sont toujours pas testées.

En contraste frappant, l'analyse systématique des échantillons prélevés sur un bateau de croisière mis en quarantaine dans un port japonais (*Diamond Princess*; NIID, 2020) a révélé qu'au total 71/287 (25 %) des cas confirmés étaient « asymptomatiques » au moment du prélèvement

⁵ Les données publiées dans cet article concernent 1.099 patients dont 1.029 semblent encore être hospitalisés au moment de la publication (cf. Tableau 3 dans Guan *et al.*, 2020).

de l'échantillon respiratoire. Lors de la révision des dossiers, 6 cas ont fourni des dates d'apparition des symptômes soit antérieures à la date du diagnostic, soit identiques à la date du diagnostic. Des 65 cas asymptomatiques avérés, 32 le sont restés (11 % du total des cas confirmés). Mizumoto et al. (2020) estiment cette proportion d'asymptomatiques à 17,9 % (CI 95%: 15,5 % – 20,2 %), la plupart des infections se produisant avant le début de la quarantaine de deux semaines quand le dépistage était focalisé sur les personnes montrant des symptômes. Dans cet environnement confiné, les 3.700 personnes à bord ont toutes été testées. La distribution d'âge des passagers et de l'équipage pourrait cependant ne pas refléter celle de la population générale.

Nishiura et al. (2020) ont estimé la proportion de porteurs asymptomatiques en utilisant les informations relatives aux ressortissants japonais qui ont été évacués de Wuhan, en Chine, sur des vols affrétés. Malgré la petite taille de l'échantillon (565 personnes évacuées), leur estimation de 30,8 % indique que, peut-être, un peu moins de la moitié des personnes infectées par le SARS-CoV-2 seraient asymptomatiques et passeraient donc inaperçues. A noter que ces évacuations ont eu lieu au milieu de la flambée épidémique à Wuhan.

Lors de l'effort d'évacuation de 126 personnes allemandes de Wuhan à Francfort, un processus de dépistage basé sur les symptômes s'est révélé inefficace pour détecter l'infection par le nouveau coronavirus chez 2 personnes⁶ qui ont ensuite été dépistées positives par RT-PCR sur un prélèvement de gorge (Hoehl et al., 2020).

Dans la petite commune de Vo' située 50 km à l'Est de Venise, les 3.000 habitants ont tous été dépistés après la survenue du premier cas mortel en Italie dans cette ville. Crisanti & Cassone (2020) ont fait le constat intéressant suivant: au moment où le premier cas symptomatique a été diagnostiqué en ville, une proportion importante de la population, c'est à dire environ 3 %, avait déjà été infectée — et pourtant 75 % des sujets étaient complètement⁷ asymptomatiques au moment du dépistage.

Song et al. (2020) ont identifié un grand nombre de porteurs asymptomatiques (18/87 c.-à-d. 21,7 %) parmi la population tibétaine testée positive dans un hôpital. Fait notable, de nombreux porteurs asymptomatiques présentaient des changements reconnaissables dans certains indices radiologiques (ombrage unilatéral ou bilatéral irrégulier et/ou opacité en verre dépoli) et de laboratoire (tests sanguins de routine, fonction de coagulation, biochimie du sang⁸). Quelques patients présentant une pneumonie, sans fièvre, ni toux, ont également été décrits parmi les investigations cliniques de Chen et al. (2020), Huang et al. (2020) et Xu et al. (2020)⁹.

Gudbjartsson et al. (2020) ont réalisé un dépistage chez 13.080 Islandais et pas moins de 43 % personnes positives pour SARS-CoV-2 n'ont déclaré aucun symptôme respiratoire. Tout au long de l'étude, les participants signalaient de moins en moins de symptômes. Les chercheurs précisent que sur les 848 enfants de moins de 10 ans (3,7 % de l'échantillon) aucun n'a été

⁶ Une des personnes a cependant été affectée par des symptômes évocateurs une semaine avant le décollage de l'avion; le CSS la considère donc comme un cas convalescent (voir https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMc2001899/suppl_file/nejmc2001899_appendix.pdf)

⁷ <https://www.la7.it/laria-che-tira/video/lamara-riflessione-del-virologo-andrea-crisanti-abbiamo-messo-in-quarantena-tutta-litalia-quando-18-03-2020-314205>

⁸ Augmentation des neutrophiles et diminution des lymphocytes; augmentation du temps de la prothrombine, diminution du fibrinogène; augmentation de l'alanine et aspartate aminotransférase, diminution de la bilirubine totale, augmentation de la lactate déshydrogénase.

⁹ Tao et al. (2020) retiennent deux enfants en-dessous de 14 ans comme « patients asymptomatiques ».

dépisté positif. Pour ce grand échantillon, le taux d'adultes asymptomatiques — qui pourraient faire un don de sang — est estimé à environ 43 %.

Il va sans dire que des études adéquates doivent être entreprises dans de nombreuses autres contrées mais réalisées sur des échantillons véritablement aléatoires représentatifs de la population, et non sur des échantillons biaisés tels que les "volontaires".

De nombreux indices permettent de déduire qu'une proportion importante de la population infectée, à savoir 50 – 75 %, est complètement asymptomatique pour les signes cliniques respiratoires au moment du dépistage.

2.2.1.6. La période infectieuse préclinique

Durant les premières semaines de l'épidémie, nous ne savons pas encore si les patients présentant des symptômes légers (à savoir, une infection des voies respiratoires supérieures) étaient moins infectieux que les patients atteints de pneumonie. Quant aux patients qui ne présentaient aucun symptôme respiratoire évocateur, ils ont rarement été enrôlés et ne l'ont seulement été que lorsqu'ils avaient été dépistés en raison d'un lien épidémiologique fort avec un patient ayant une pneumonie confirmée (Kim et al., 2020).

Depuis lors, un certain nombre d'études (Li et al., 2020; To et al., 2020; Xu et al., 2020; Young et al., 2020; Zou et al., 2020), ainsi que le rapport de la mission de l'OMS en Chine (WHO, 2020), font mention de quelques cas ayant contaminé — par voie respiratoire — une autre personne le jour avant l'apparition, souvent subite, des premiers symptômes.

Le CSS attire l'attention sur une question de sémantique; en effet, toute une série de travaux de recherche proclamant des périodes plus longues sont pris en référence de manière erronée car ils abordent en réalité comme « période infectieuse » le temps éentre l'apparition des premiers symptômes et l'admission ou la confirmation de l'infection à l'hôpital (voir les références dans Goh, 2020).

Plusieurs études récentes (He et al., 2020; Kimball et al., 2020; Li et al., 2020b; Qian et al., 2020; Tong et al., 2020; Wei et al., 2020) ont maintenant précisé que la transmission pré-symptomatique du virus pouvait intervenir jusqu'à 3 jours avant la survenue des symptômes respiratoires. Cependant, Casey et al. (2020) et Savvides & Siegel (2020) ont estimé que la transmission du SARS-CoV-2 se fait le plus probablement la veille de l'apparition des symptômes.

La contagiosité dépend vraisemblablement de la quantité de virus dans l'organisme. La présence de co-infections dans les voies respiratoires supérieures est également connue pour favoriser l'apparition des super-diffuseurs (Bassetti et al., 2005). Les super-diffuseurs adultes pour le SARS-CoV-2 ont déjà donné lieu à des alertes dans des endroits où passent un grand nombre de personnes non encore protégées par des mesures adéquates de défenses personnelles et de distanciation sociale (Corchia et al., 2020).

Il est évident que toutes ces études tendent à montrer que la proportion de cas asymptomatiques sans signes respiratoires évocateurs est assez élevée. Cependant, à cause du manque de recul, le CSS ne peut déterminer de manière fiable la proportion des personnes asymptomatiques

pouvant transmettre le SARS-CoV-2 par voie respiratoire. Selon le recensement de Du et al. (2020) jusqu'à environ 16 % des transmissions serait attribuable à des personnes au stade préclinique (12,6 %; 95%CI: 9,9 – 15,9 %) ¹⁰.

Hoehl et al. (2020) ont mis en évidence une excrétion de virus potentiellement infectieux chez des personnes qui n'ont ni fièvre, ni autre signe évocateur d'une infection respiratoire. Ces chercheurs ont isolé le SARS-CoV-2 chez deux personnes asymptomatiques par culture sur des cellules Caco-2, indiquant une infectiosité des échantillons du nasopharynx. En absence de résultats plus probants, en l'absence de toux ou d'autre symptôme suggestif, une transmission par postillons reste seulement potentielle chez ces patients.

La transmission virale chez une partie des personnes asymptomatiques précliniques ne constitue bien sûr pas en elle-même la démonstration d'une menace de transmission par voie sanguine. Mais puisque le CSS constate que le taux sanguin de RNA pour le SARS-CoV-2 progresse parallèlement à l'apparition de symptômes sévères de COVID-19 durant la première semaine d'hospitalisation (voir section 2.2.7.), une virémie hypothétique suivra sur ce point plutôt une cinétique post-infection de type Chikungunya (CHIKV) plutôt que de type fièvre du Nil occidental (WNV) (cf. Annexe 2).

Bien que des recherches soient encore en cours, les observations convergent et indiquent que les personnes infectées deviennent contagieuses, par voie aérienne, jusqu'à 3 jours *avant* l'apparition, souvent assez soudaine, des premiers symptômes.

Le CSS estime que les personnes au stade préclinique seraient à l'origine d'une transmission par voie respiratoire dans jusqu'à une contamination sur six.

2.2.1.7. La durée de la pandémie de SARS-CoV-2

Il est impossible de prévoir de déroulement et l'évolution d'une pandémie. Après 3 mois d'interventions agressives, les autorités chinoises ont réussi à ralentir la progression des flambées. A Taiwan, état durement touché par l'épidémie de SARS-CoV en 2003, un plan d'urgence sanitaire bien établi a fait ses preuves: le pays a su contenir efficacement toute propagation du nouveau coronavirus autrement contagieux. Beaucoup d'autres pays et régions sont occupés à s'organiser en vue d'absorber le choc sanitaire et des lignes directrices ont été promulguées par l'OMS d'une part et, pour l'espace européen, par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, l'ECDC, également (ECDC, 2020b).

La propagation des virus respiratoires saisonniers, telle la grippe hivernale et les rhumes, s'estompe généralement avec l'arrivée du printemps, les journées ensoleillées permettant p.ex. une certaine stérilisation par les UV et la sensibilité de ces virus aux conditions d'humidité. Néanmoins, les β -coronavirus tels que le MERS-CoV et le SARS-CoV ne sont pas considérés comme saisonniers. En effet, le MERS-CoV est connu pour circuler sans saisonnalité apparente depuis son apparition dans les régions du Moyen-Orient. A Pékin, au Nord de la Chine, le SARS-CoV a émergé pendant les mois d'avril à juin 2003 puis a continué de circuler au début de l'été (Shan & Zhang, 2004).

¹⁰ Selon la méthode de Wald modifiée (Agresti & Coull, 1998).

Indépendamment de la manière énergique avec laquelle des nouvelles mesures sanitaires seront mises en application en Europe, force est de constater que certaines données indiquent que les seuls changements météorologiques (c'est-à-dire l'augmentation de la température et de l'humidité à mesure que les mois de printemps et d'été arrivent dans l'hémisphère nord) n'entraîneront pas nécessairement une diminution du nombre de cas SARS-CoV-2 sans la mise en œuvre d'interventions de santé publique de grande envergure (Brassey et al., 2020; Jamil et al., 2020; Luo et al., 2020b; NASEM, 2020). Pour rappel, la pandémie grippale H1N1 de 1918-1919 avait démarré en Europe au début de l'été, puis deux vagues plus virulentes avaient suivi avec environ 3 mois de répit entre les deux premières flambées (Taubenberger & Morens, 2006; Annexe 4). Après 26 jours de levée du confinement sur l'île de Hokkaido au Japon, une deuxième vague épidémique du SARS-CoV-2 vient d'apparaître (TJT, 2020), obligeant les autorités à réinstaurer un verrouillage cette fois-ci plus strict.

Les centres de collecte de sang et les services hospitaliers doivent se préparer pour une durée prolongée (plusieurs mois) de poussées épidémiques, au cours desquelles l'approvisionnement en composants sanguins subira des épisodes critiques.

2.2.2. L'impact sur la chaîne transfusionnelle

La présente analyse d'impact comporte plusieurs volets:

- le premier analyse l'éventuelle **infectiosité** du sang des personnes portant le nouvel agent pathogène humain;
- le second traite du risque de **pénurie** en composants et/ou produits sanguins¹¹;
- le troisième volet anticipe sur un phénomène inattendu associé à cette pandémie, c.-à-d. la **perturbation** des chaînes d'approvisionnement en matériel diagnostic et médical.

2.2.2.1. La présence de SARS-CoV-2 dans les composants sanguins

Puisque les personnes asymptomatiques peuvent être à l'origine de transmissions par transfusion en absence de dépistage génomique (cf. le virus WNV; CSS, 2015), la recherche d'informations pour cet avis a porté une attention particulière à la présence de SARS-CoV-2 parmi ces personnes. Toutefois, en raison de l'actualité de l'épidémie, les informations sont difficiles à trouver et les résultats des études en cours ne seront disponibles que plus tard.

Puisque la détection rapide du SARS-CoV-2 est effectuée par le dépistage génomique d'une courte séquence du RNA viral, le CSS préconise d'éviter le terme de « *virémie* » en absence de culture cellulaire démontrant la répllication d'un virus viable, et de lui préférer celui, plus correct, de « *RNAémie* ». La « *RNAémie* » est définie comme un résultat positif lors d'une recherche de RNA viral par RT-PCR ou une autre technique de dépistage d'acides nucléiques dans un échantillon de plasma ou de sang.

Deux coronavirus humains communs (HCoV-229E et HCoV-NL63) ont auparavant pu être extraits du plasma et cultivés avec succès en présence de cellules animales et des fibroblastes

¹¹ La nomenclature européenne est utilisée (cf. CSS, 2010): les « *produits sanguins labiles* » sont appelés « *composants sanguins* », les « *produits sanguins stables* » sont appelés « *produits sanguins* ».

pulmonaires humains (Bonny et al., 2017; De Rochars et al., 2017). Le sang provenait d'enfants haïtiens qui montraient des signes d'infection virale (fièvre aiguë, troubles gastro-intestinaux). A noter que ces deux souches virales appartiennent aux α -coronavirus.

Pour le SARS-CoV-2, un β -coronavirus, les données existantes indiquent ce qui suit:

- Alors que les écouvillons buccaux ou les expectorations des voies respiratoires inférieures ont été dépistés positifs par RT-PCR, Corman et al. (2020) n'ont jamais détecté de RNAémie chez 3 personnes infectées mais restées sans symptômes;
- Sur 31 échantillons de plasma prélevés à 9 patients pauci-symptomatiques, Wölfel et al. (2020) n'ont détecté aucun positif pour le virus, le test le plus précoce ayant été effectué 3 jours après l'apparition des symptômes. Kim et al. (2020) ont également fait état de résultats de RT-PCR sanguins positifs chez 2 patients atteints du SARS-CoV-2 en Corée du Sud présentant des symptômes modérés. Cependant, le signal obtenu plus d'une semaine après admission hospitalière ne l'était que pour un amplicon¹² et pas confirmé par le deuxième;
- Le virus passe dans le sang et le plasma chez seulement une minorité de patients (Bouadma et al., 2020; Chen et al., 2020b; Chen et al., 2020c; Chen et al., 2020d; Huang et al., 2020; Kujawski et al., 2020; Lescure et al., 2020; Lu et al., 2020c; Lui et al., 2020; Manusco et al., 2020; Peng et al., 2020; Puellas et al., 2020; Song et al., 2020b; Tan et al., 2020; To et al., 2020b; Wang et al., 2020; Wu et al., 2020b; Young et al., 2020; Zhang et al., 2020; Zhou et al., 2020);
- Xie et al. (2020) n'ont pas détecté de RNAémie dans le sérum de 19 patients par RT-PCR, ce qui amène ces auteurs à suspecter que s'il est présent, le RNA se trouve en faible concentration. Aucun des 5 enfants étudiés par Cai et al. (2020) n'était positif 2 à 3 jours après l'apparition des symptômes. Yu et al. (2020) n'ont trouvé aucune trace du virus dans les échantillons de sang de 76 patients;
- To et al. (2020b) ont mis en évidence une RNAémie dans 3/10 des cas graves et 2/13 des cas légers, la différence entre les deux n'étant pas statistiquement significative;
- Ling et al. (2020) ont examiné 66 patients en convalescence: malgré une excrétion de RNA viral au niveau du nasopharynx et des selles pendant une dizaine de jours depuis l'apparition des symptômes, ce groupe de chercheurs observe que les 14 échantillons de sérum obtenus étaient tous négatifs par RT-PCR. Chez tous ces patients, les symptômes de coronavirose (fièvre, toux, dyspnée) s'étaient estompés au moment des prélèvements de sérum;
- Cependant, Hogan et al. (2020) ont détecté du RNA viral dans le sang de 28/85 patients dont 22 ont dû être admis à l'hôpital. Il s'agit de patients plus âgées que ceux ayant une RNAémie indétectable dans le plasma (63 contre 50 ans). L'échantillon de patients consiste d'individus sélectionnés pour un suivi hospitalier. Duan et al. (2020) ont également mentionné la présence de RNA viral dans le sang de 7/10 patients sévèrement atteints. Chez Fang et al. (2020) 7/8 patients critiques montraient une RNAémie *versus* 16/24 patients non critiques. Parmi les échantillons de sérum de la cohorte clinique d'Andersson et al. (2020), 27/212 (12,7 %) patients montraient une RNAémie. Dans les échantillons cliniques et de convalescence collectés au-delà de 28 jours après l'apparition des symptômes, ces chercheurs ont détecté du RNA viral chez 0/244 patients (0%, 95%CI 0,0-1,5 %). Le centre de référence à la KU Leuven et le Rega Instituut, ont aussi montré que le sang de nombreux patients COVID-19 contenait du RNA viral (P. Maes, *pers.comm.*).

¹² séquence cible produite par amplification artificielle lors de la PCR

Il se dégage de ces travaux qu'une RNAémie est surtout présente en cas de maladie grave (Andersson et al., 2020; Chen et al., 2020b; Chen et al. 2020c; Hogan et al., 2020; Kujawski et al., 2020; Lescure et al., 2020; Manusco et al., 2020; Zheng et al., 2020). Ce même phénomène est également décrit pour les échantillons du nasopharynx (Liu et al., 2020). Hogan et al (2020) n'ont repéré aucune association entre la présence de RNA dans le sang et le nasopharynx.

Par ailleurs, la RNAémie était faible même chez les patients symptomatiques franchement malades (Andersson et al., 2020; Duan et al., 2020; Hogan et al., 2020; Wang et al., 2020). Chez Duan et al. (2020), les valeurs de Ct dans le plasma étaient élevées¹³ avec une médiane de 37,3 (écart interquartile 35,1 – 38,1). Hogan et al. (2020) ont également obtenu des valeurs élevées (médiane 37,5; IQR 35,1 – 39,6) tandis que les trois patients de Wang et al. (2020) avaient des valeurs Ct moins élevées (34,1 – 34,7 – 35,4). Yu et al. (2020) n'ont considéré que les valeurs Ct en-dessous de 38 comme résultats RT-qPCR positifs; aucun échantillon de leurs 76 patients n'était dans ce cas. Parmi les 27 patients positifs d'Andersson et al. (2020), les valeurs de Ct étaient élevées (entre 33,5 et 44,8) et en ne considérant que des valeurs en-dessous de 37 comme seuil, les chercheurs ne retiennent plus que 7/27 échantillons positifs. En inspectant de plus près leurs résultats, le CSS constate qu'une amplification des trois séquences-cibles est présente uniquement pour 2 échantillons¹⁴.

Ces résultats sont assez similaires à ceux observés chez les patients atteints du SARS-CoV (p.ex. Ng et al., 2003). Par contre, environ 30 % des cas de MERS-CoV du Moyen-Orient et de la Corée présentaient une RNAémie au moment du diagnostic (Corman et al., 2016; Kim et al., 2016) et la charge virale dans le sang était faible.

Au début du mois de mars 2020, les seules études sur la RNAémie dans le cadre d'une collecte de sang et dont le CSS a pu prendre connaissance (webinar ISBT du 5 mars 2020) concernaient le dépistage génomique en *mini-pools* mené en dehors de la ville de Wuhan (H. Shan dans ISBT, 2020). Aucun *mini-pool* obtenu à partir de donneurs asymptomatiques n'était positif. Ce dépistage par RT-PCR a été mis en œuvre après le pic de l'épidémie mais indique que la quantité de RNA viral, si elle est présente, est non détectable par les techniques utilisées pour la qualification des dons de sang. Le CSS n'a pas pu obtenir plus de renseignements, notamment la taille des *mini-pools*, les critères d'ajournement au don des donneurs, le dépistage d'un ou de plusieurs amplicons lors de la RT-PCR, la sensibilité respective des tests de dépistage utilisés, etc.

En raison des taux très élevés de coronavirose à Wuhan, l'épicentre de COVID-19 en Chine, Chang et al. (2020b) ont dépisté de manière routinière quelque 7.425 échantillons de plasma pour la présence de deux amplicons du SARS-CoV-2 par RT-qPCR mélangés en *mini-pools* de 6 à 8 échantillons ou *via* dépistage individuel. Quatre donneurs asymptomatiques au moment du don (0,05 %; 95%CI: 0,02 – 0,14 %)¹⁵ avaient un résultat positif « à la limite de détection de la méthode ». Tous ces dons avaient été prélevés pendant la période de contamination intense

¹³ Lors de PCR quantitative en temps réel, la valeur Ct (*cycle threshold*) exprime le nombre de cycles nécessaires pour que le signal fluorescent dépasse le bruit de fond. Un seuil Ct élevé correspond à une faible charge virale. Les valeurs Ct de ≥ 37 sont des réactions faibles indiquant des quantités minimales d'acides nucléiques cibles qui pourraient représenter un état faiblement infectieux ou une contamination environnementale de l'échantillon.

¹⁴ Une absence d'amplification peut parfois être liée à des mutations, cf. Artesi et al. (2020) qui ont détecté une mutation au niveau du gène E du SARS-CoV-2 causant l'échec de détection lors d'un essai RT-qPCR commercial chez 4 soignant(e)s du même service hospitalier.

¹⁵ Selon la méthode de Wald modifiée (Agresti & Coull, 1998).

avant le verrouillage de la ville; plus aucun nouveau cas ne fut détecté après cette date¹⁶. Le CSS remarque que chez un des 4 donneurs, qui avait une profession paramédicale et soignait des patients atteints de COVID-19, un seul des deux amplicons se laissait amplifier. Enfin, pour deux autres donneurs les valeurs Ct pour l'un des amplicons se situent entre 38,2 et 40,2. La moyenne des Ct est de 34,3 pour le dépistage individuel chez le quatrième donneur.

Kwon et al. (2020) décrivent l'absence de SARS-CoV-2 RNA dans six échantillons du répertoire des donneurs de sang provenant de donneurs montrant des symptômes 3 à 10 jours après leur don. Les modalités de l'infection des donneurs ne sont pas précisées.

Le CSS préconise d'utiliser le terme « *RNAémie* » pour indiquer la présence de RNA viral telle que détectée par RT-PCR, ou toute autre méthode de dépistage d'acides nucléiques dans un échantillon de sang ou de plasma, et de réserver celui de « *virémie* », lorsque la présence d'un virus vivant et capable de réplication a été démontrée par une culture cellulaire.

Le SARS-CoV-2 a été retrouvé dans le sang en cas de maladie COVID-19 grave; cependant, la RNAémie reste typiquement faible. Une étude a détecté de très faibles quantités de RNA viral dans quelques rares dons de sang.

2.2.2.2. La transmission par le sang de la mère au fœtus

Afin d'examiner l'éventuel passage du SARS-CoV-2 de la mère au fœtus, Zhu et al. (2020) ont appliqué un dépistage par RT-PCR chez 9 nouveau-nés de mères porteuses d'une infection confirmée. Chen et al. (2020e) ont évalué 3 nouveau-nés additionnels et Chen et al. (2020f) ont également analysé le liquide amniotique, le sang de cordon ainsi que des écouvillons de gorge chez 6 nouveau-nés. Yu et al. (2020b) ont aussi analysé le liquide amniotique de deux femmes enceintes mais ne disposaient pas de sang de cordon pour vérifier. Toutes ces analyses se sont avérées négatives, indiquant que le virus ne se transmet pas par le sang pendant la grossesse. Pique-Regi et al. (2020) affirment que la co-transcription d'ACE2 et de TMPRSS2 est négligeable dans le placenta, et qu'elle ne constitue donc pas une voie probable de transmission verticale du SARS-CoV-2 à quelque stade que ce soit de la grossesse. Deux publications rapportent le passage d'IgM contre le SARS-CoV-2 par le placenta (Dong et al., 2020b; Zeng et al., 2020) mais le virus lui-même n'a pas pu être mis en évidence et il n'y a aucune indication de dommages aux organes des fœtus. Les auteurs ignorent si les placentas des femmes de ces études étaient endommagés et anormaux. Dans les liquides amniotiques analysés par Yu et al. (2020b) le test sérologique des IgG et IgM était également négatif. Ceci correspond à ce qu'on savait du SARS-CoV et le MERS-CoV, deux β -coronavirus proches, et pour lesquels aucune preuve de transmission mère-fœtus n'a pas non plus été observée (Ng et al., 2004; Stockman et al., 2004; Alserahi et al., 2016).

Toutefois, un nouveau cas soupçonné de transmission mère-enfant a été présenté par Alzamora et al. (2020), dans lequel le nouveau-né a été dépisté positif au niveau du nasopharynx 16 heures après la naissance et reçu de l'aide respiratoire. Knight et al. (2020) signalent également que six nouveau-nés (2 %) ont été dépistés SARS-CoV-2 positifs dans les 12 premières heures après la

¹⁶ Les critères d'ajournement actuels peuvent être examinés sur le portail de la *Chinese Society of Blood Transfusion*: <https://eng.csbt.org.cn/portal/article/index/id/606/cid/7.html>

naissance. Un seul des nouveau-nés a été admis dans une unité néonatale. Les épidémiologistes n'ont aucune preuve d'une augmentation des IgM chez ces nouveau-nés et donc si l'infection a été acquise avant ou pendant la naissance, mais trois nouveau-nés ont été dépistés positif à la suite d'une césarienne avant la date prévue pour l'accouchement. Selon Pique-Regi et al. (2020) la co-transcription d'ACE2 et de TMPRSS2 est négligeable au niveau du placenta, donc elle ne constitue pas une voie probable de transmission verticale du SARS-CoV-2 à quelque stade que ce soit de la grossesse. Il se peut que les vaisseaux maternels du placenta étaient anormaux ou endommagés (cf. Shanes et al., 2020) mais une telle transmission transplacentaire n'a pas été surveillée. Hosier et al. (2020) ont détecté, pour la première fois, le SARS-CoV-2 dans le placenta d'une femme hypertendue et souffrant d'une maladie auto-immune (psoriasis), néanmoins les tissus fœtaux étaient négatifs pour le virus.

Le CSS constate qu'actuellement la preuve d'une transmission *via* la circulation sanguine dans laquelle le virus progresse du sang maternel vers le placenta, puis le fœtus, n'a pas encore été apportée.

2.2.2.3. La transmission par transfusion de composants sanguins

Fondée sur les connaissances accumulées, notamment les données d'hémovigilance de nombreux pays, les virus respiratoires communs (grippe, rhinovirus, coronavirus communs, ...) ne sont pas considérés comme une menace potentielle pour la sécurité des transfusions. Après avoir vérifié les données existantes sur le SARS-CoV et le MERS-CoV, les comités scientifiques et agences de prévention et contrôle de maladies avaient conclu à l'absence de preuves quant à leur transmissibilité par le sang transfusé. Par analogie, le SARS-CoV-2 n'est donc pas considéré comme une infection transmissible par transfusion (AABB, 2020; APBN, 2020; ECDC, 2020; HCSP, 2020; L. Katz dans IBST, 2020; PEI, 2020). Toutefois, certains comités et agences recommandent de rester vigilant (ECDC, 2020b; v. aussi Chang et al., 2020).

Un bémol cependant: ces deux coronavirus zoonotiques sont apparus lors de courtes chaînes de transmission à grande mortalité et les patients ont vécu des périodes d'incubation courtes de sorte que, dans de telles conditions, il n'est pas possible de réunir des données fiables. La présence de RNA viral chez des personnes encore *asymptomatiques*, et donc susceptibles de se présenter pour un don de sang, n'a pas pu être élucidée pour ces deux coronavirus.

Comme pour les autres virus respiratoires, le nombre de cas de personnes confirmées positives pour le SARS-CoV-2 est important et la période d'incubation peut être plus longue que celle des virus responsables des gripes saisonnières, du SARS et du MERS (v. 2.2.1.6.). Au vu du débordement des systèmes sanitaires par les flambées épidémiques actuelles, il n'est pas certain que tous les effets indésirables sont correctement répertoriés. Les quelques données d'hémovigilance publiées par Kwon et al. (2020) ne relèvent pas de symptômes liés à COVID-19 chez les 9 patients transfusés avec des concentrés plaquettaires (6 transfusions) ou érythrocytaires (3 transfusions) provenant de donneurs chez qui le SARS-CoV-2 a été détecté dans le nasopharynx 6 à 16 jours plus tard. La notification des symptômes comme la toux, la fièvre ou une gorge rauque n'a pas été faite et, pour rappel, aucune trace de nouveau coronavirus n'avait pu être mise en évidence pour ces dons de sang total.

Pour les quatre donneurs dépistés « positifs » par Chang et al. (2020), le CSS remarque qu'un des donneurs donnait uniquement des plaquettes et que l'autre donneur, qui avait soigné des patients atteints de COVID-19, ainsi qu'un troisième, avait rapporté l'apparition de fièvre au lendemain du don. En Belgique, les concentrés plaquettaires sont traités par une méthode de réduction des pathogènes et les donneurs en contact avec les patients COVID-19 sont ajournés. Par ailleurs, l'information post-don signalant une fièvre au lendemain d'un don (cf. section 2.2.2.7.) aurait empêché la distribution des composants sanguins prélevés chez ces donneurs en Belgique.

En effet, la charge virale hypothétiquement présente dans le plasma d'un donneur de sang va encore être réduite lors de la préparation des composants sanguins (Tableau 1): il y a une diminution significative de la quantité de plasma subsistant dans les concentrés érythrocytaires et un certain nombre de méthodes d'inactivation/élimination des pathogènes sont utilisées pour sécuriser davantage les composants sanguins ayant un volume résiduel de plasma élevé.

Tableau 1. Volume résiduel de plasma et mise en œuvre des techniques de réduction des pathogènes par type de composant sanguin préparé en Belgique (cf. Tableau 3 dans CSS, 2016).

Composant sanguin	Volume résiduel de plasma	Réduction des pathogènes	Durée de conservation maximale
Concentré érythrocytaire	15 mL	—	42 jours
Plasma	240 mL	Photochimique	12 mois
Concentré plaquettaire	120 – 133 mL	Photochimique Photodynamique	5 – 7 jours

Vu l'efficacité des méthodes de réduction des pathogènes (v. 2.2.2.4.) combinée à la sélection des donneurs, l'hypothétique risque transfusionnel concernerait donc quelques centaines de copies/mL par concentré érythrocytaire. Souvent, le nombre de virions capables de réplication est nettement plus bas, d'un facteur de 100x mais qui dépend du type de virus et aussi d'autres facteurs (p.ex. formation de particules virales défectueuses, capacité à infecter les cellules du sang, etc.).

Le faible nombre de copies virales par millilitre rapporté dans la littérature (cf. 2.2.2.1.) laisse présager que des futures analyses pourraient détecter des fragments génomiques plutôt que des virus complets capables de se répliquer dans le sang. Par ailleurs, il est également possible que des virions intacts soient présents, mais qu'ils soient immunocomplexés ou autrement neutralisés.

A noter que Wölfel et al. (2020) montrent que le SARS-CoV-2 provenant des expectorations de patients atteints de maladie légère ne peut plus être cultivé lorsque la concentration en RNA est

inférieure à 10^6 copies/mL. De leur côté, Hu et al. (2020b) ont voulu savoir par séquençage complet, si les 10 % de patients sortis de l'hôpital et à nouveau révélés positifs par RT-PCR, pourraient être infectieux malgré une RNAémie faible. Ils n'ont pas détecté de génome complet dans les prélèvements du nasopharynx après la sortie des patients, ce qui démontre que seuls des fragments viraux sont présents et non le virus complet et infectieux.

Les résultats de cultures cellulaires pointent effectivement dans cette direction. Malgré la difficulté à trouver de la place dans les incubateurs du niveau 3 de biosécurité (BSL-3) — fortement sollicités en plein milieu de la pandémie — le CSS a convaincu un laboratoire de virologie en Floride de mettre en culture le plasma sanguin de patients COVID-19 montrant une RNAémie. Ce laboratoire avait auparavant réussi à isoler des coronavirus du plasma humain (Bonny et al., 2017; De Rochars et al., 2017). Deux échantillons de plasma COVID-19 n'affichaient aucun effet cytopathique après 10 jours de culture cellulaire et les surnageants de culture ne montraient pas de virus non plus (J. Lednicky, *pers. comm.*). Les échantillons inoculés présentaient des valeurs Ct de 35 et 36 pour deux séquences cibles. De plus, Andersson et al. (2020) ont également tenté de mettre en évidence la viabilité et la capacité de réplication du SARS-CoV-2 d'origine sanguine, et les 27 sérums inoculés n'ont produit aucun effet cytopathique ou n'ont pas entraîné d'augmentation de RNA viral détectable dans les surnageants de culture. Bien qu'aucune de ces 29 cultures cellulaires ne soit réussie, pour s'assurer qu'il y aura au maximum 10 % de patients porteurs de virus infectieux au-delà d'un seuil de Ct > 33, la taille minimale de l'échantillon doit être de 35, car, selon la méthode de score pour la distribution binomiale (Wilson, 1927), 0/35 donne comme intervalle de confiance [0, 0,099].

Pour se libérer des contraintes dues au travail en environnement BSL-3 et pour raccourcir les délais de détection, Francis et al. (2020) viennent de développer une technique d'isolation automatisée de virus à partir d'échantillons cliniques en utilisant une coculture miniaturisée, à grande échelle et à grande vitesse. Moyennant validation de telles méthodes par d'autres laboratoires compétents, un plus grand nombre d'échantillons sanguins pourra être investigué.

Cho et al. (2020) rapportent le cas d'un patient transfusé avec des plaquettes d'aphérèse provenant d'un donneur signalant un test RT-PCR positif 3 jours après le don. Le receveur était atteint d'une anémie aplasique très sévère mais les tests sont restés négatifs. Cependant, la publication ne donne aucune information sur une éventuelle présence de coronavirus dans le sang prélevé chez le donneur¹⁷.

L'ensemble des données chez les femmes enceintes, les patients COVID-19 modérés et les patients COVID-19 sévères indiquent que la présence d'une très faible RNAémie de SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang n'équivaut pas à une véritable virémie et, en conséquence, ne présente donc pas de risque transfusionnel préoccupant. L'absence de risque de contamination par le sang facilite aussi la réduction ou l'élimination des risques d'exposition lors des analyses sanguines au laboratoire (voir Nadarajan et al., 2020). Pour les tests pré-transfusionnels (voir CSS, 2010) les échantillons provenant de patients COVID-19 confirmés ou suspectés doivent être traités conformément à l'évaluation locale des risques pour cette activité.

Compte tenu des résultats relatant la présence d'un nombre très élevé de porteurs asymptomatiques dans la population en zone épidémique (v. point 2.2.1.5.), le CSS constate que de nombreux donneurs de sang actuels ont donné et donneront leur sang ou composants sanguins tout en étant positif pour du RNA de SARS-CoV-2 au niveau du nasopharynx. À l'heure

¹⁷ L'auteur correspondant n'a pas répondu à la requête de clarification du CSS.

actuelle, les services d'hémovigilance de l'AFMPS ou d'autres pays n'ont cependant signalé aucun effet inattendu ou indésirable lié à l'usage thérapeutique des composants sanguins.

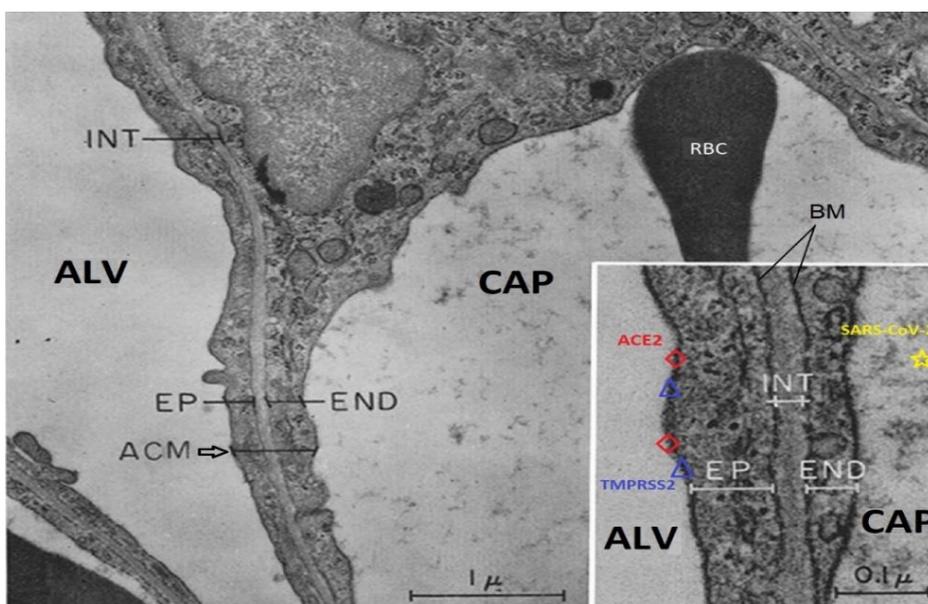
Pour guider les efforts inhérents à l'hémovigilance en cette période de crise, une bonne connaissance de la physiopathologie est requise et, par conséquent, une compréhension approfondie des types de cellules qui peuvent être infectées par le nouveau coronavirus.

Le SARS-CoV-2 est unique parmi les coronavirus avec la présence d'un site de clivage furine (Coutard et al., 2020). Cependant, bien que cette disposition soit favorable à la fusion des membranes virales avec les cellulaires, sa présence peut ne pas affecter l'entrée du virion (Follis & Nunberg, 2006). En effet, Bestle et al. (2020) viennent de démontrer, dans les cellules des voies respiratoires humaines, que TMPRSS2 et la furine sont tous deux essentiels à l'activation du SARS-CoV-2.

Le CSS note que le virus infecte le tissu pulmonaire *via* des sites d'amarrage spécifiques de la surface des cellules, à savoir ACE2 et TMPRSS2, situés au pôle apical des cellules pulmonaires qui font face aux voies respiratoires du poumon. Par contre, après transfusion, l'éventuel SARS-CoV-2 est acheminé par voie sanguine de l'autre côté des cellules pulmonaires où ces récepteurs ne sont pas présents (Figure 2). Cette disposition anatomique pourrait élucider/expliquer l'absence de transmission sanguine de nombreux autres virus respiratoires. Bien que le récepteur ACE2 soit exprimé le long de l'endothélium vasculaire, les cellules endothéliales alvéolaires, elles, n'en portent pas, ce qui entrave l'entrée du SARS-CoV-2 venant de la circulation sanguine.

Figure 2. La barrière alvéolo-pulmonaire d'un poumon humain vue par microscopie électronique en transmission (modifié d'après Weibel & Knight, 1964).

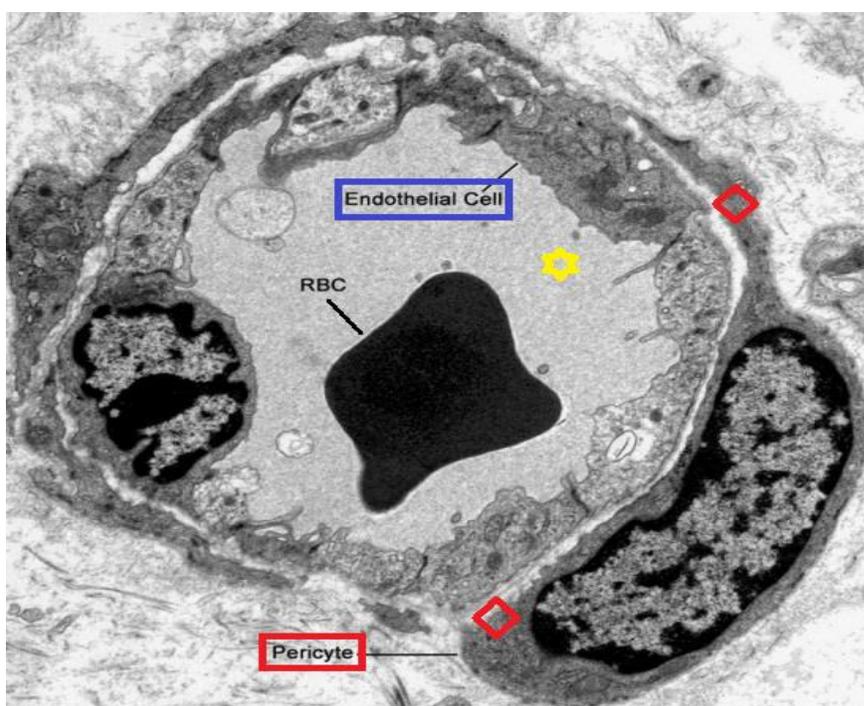
Les alvéoles pulmonaires (ALV) sont séparées par la « membrane » alvéolo-capillaire (ACM) des capillaires sanguins (CAP). Cette barrière est constituée de l'épithélium alvéolaire (EP) et de l'endothélium capillaire (END) avec leurs lames basales (BM) respectives qui peuvent être fusionnées ou espacées par une couche interstitielle (INT). Les globules rouges ou érythrocytes (RBC) sont présents dans les capillaires. Les récepteurs ACE2 (rouge) et TMPRSS2 (bleu) sont ancrés du côté apical des cellules pulmonaires, tandis que le SARS-CoV-2 (jaune) arrive par le sang de l'autre côté de la barrière.



Récemment, He et al. (2020b) ont déterminé que l'expression ACE2 est restreinte aux péricytes qui s'enroulent autour des cellules endothéliales tapissant les capillaires et les veinules dans tout le corps. Si cette observation est confirmée par des recherches complémentaires chez l'homme, alors, l'éventuel SARS-CoV-2 présent dans la circulation sanguine ne trouvera probablement pas de porte d'entrée dans l'endothélium de capillaires et veinules non plus (Figure 3). La localisation ultrastructurale du récepteur dans la membrane d'un péricyte n'est pas connue pour le moment.

Figure 3. La morphologie d'un microvaisseau humain par microscopie électronique en transmission (modifié d'après Constandi, 2006).

Les récepteurs ACE2 (rouge) sont présents sur les péricytes mais absents des cellules endothéliales sous-jacentes, seules en contact avec le sang. Un virion de SARS-CoV-2 (jaune) se trouve dans le microvaisseau où circulent notamment les globules rouges ou érythrocytes (RBC).



Finalement, une petite quantité d'ACE2 soluble se retrouve dans la circulation sanguine et pourra se lier sur le domaine d'amarrage des protéines spicules de l'éventuel nouveau coronavirus transfusé en faible quantité.

Une vigilance devrait néanmoins être exercée pour les maladies sous-jacentes au cours desquelles l'enveloppe des vaisseaux sanguins est endommagée, devient instable et finit par se « briser » (vasculites, diabète, hypertension, ...).

A l'autopsie de cas sévères de SARS ou COVID-19, une atteinte multi-systémique au-delà des poumons a été décrite avec une vasculite généralisée et des lésions de cellules immunitaires, notamment les lymphocytes et les macrophages (Ding et al., 2002; Gu et al., 2005; Puelles et al., 2020). En plus de la lymphopénie prononcée caractéristique d'une infection par les 3 coronavirus émergents, Wang et al. (2020b) ont annoncé une infection des lymphocytes par le SARS-CoV-2

— cependant cet article contient beaucoup d'erreurs et incohérences (p.ex. les figures ne semblent pas correspondre aux observations). A ce jour, le CSS n'a pas eu connaissance d'études confirmant ces données, en particulier chez les donneurs de sang, mais signale que Feng et al. (2020) n'ont pas détecté de SARS-CoV-2 dans les lymphocytes. De toute façon, pour qu'il y ait un risque pour la chaîne transfusionnelle, une éventuelle présence de RNA requiert la démonstration d'une répllication virale. Par ailleurs, en Belgique, tous les dons de sang sont systématiquement déleucocytés (CSS, 2010).

Les dernières recommandations publiées par l'ECDC (2020c; disponibles depuis le 23 mars 2020) préconisent toujours, par précaution, que les donneurs de sang « *should be deferred for at least 14 days after the last contact with a confirmed case of COVID-19 or returning from a country with sustained COVID-19 transmission* ». Ces recommandations sont à l'opposé p.ex. des directives en vigueur aux Etats Unis (FDA, 2020) ou en Allemagne (PEI, 2020) qui considèrent que le risque de transmission du SARS-CoV-2 par transfusion n'est, à l'heure actuelle, pas jugé défendable compte tenu de l'état actuel des données scientifiques. Par ailleurs, dans la partie du rapport ECDC (2020c) sur le dépistage sanguin figure parmi une des justifications pour ne pas le mettre en œuvre que les « *levels of detected RNA in plasma coinciding with clinical symptoms are very low* ».

Puisque des poussées épidémiques sont maintenant dispersées dans tout le pays et présentes aux frontières, le nombre de cas confirmés augmente de façon spectaculaire. Dès lors, exclure toute personne susceptible d'avoir eu un contact va empêcher le don de sang par une large partie de la population par ailleurs en bonne santé. L'exclusion des donneurs qui ont été dans une zone touchée ou en « *contact* » avec une personne confirmée positive, et donc potentiellement exposés à l'agent infectieux, n'est plus la réponse la plus appropriée et la plus proportionnée quand l'agent infectieux est déjà endémique à un niveau bas sans qu'il existe un risque nouveau ou supplémentaire avéré (WHO, 2019; Annexe 3). Dès lors, les centres de collecte doivent se focaliser sur la stricte application des critères de sélection en place pour les maladies respiratoires et renforcer le retour d'informations des donneurs dans les jours après leur don (information post-don).

A la lumière de toutes les données quant à l'absence de transmission par voie sanguine, le CSS considère que la transmission par le sang provenant de donneurs asymptomatiques en phase d'incubation n'est pas à compter au nombre des risques transfusionnels.

Les critères de sélection des donneurs et les mesures en vigueur pour contrer les maladies respiratoires ont été soigneusement renforcés (v. point 2.2.2.7.) de sorte que les ETS peuvent continuer à obtenir des composants sanguins de haute qualité.

Le CSS conclut donc que le nouveau coronavirus SARS-CoV ne constitue pas une menace pour la sécurité des composants sanguins destinés à la transfusion et qu'il n'y a donc pas lieu d'introduire des mesures de précaution qui seraient inappropriées à la situation épidémiologique.

2.2.2.4. L'efficacité des traitements pour la réduction des pathogènes

Les centres de collecte de sang ont depuis longtemps mis en place des procédures de sélection des donneurs qui empêchent toute personne présentant des symptômes cliniques de maladie généralement associée à une infection par un coronavirus (température élevée/fièvre, toux, difficultés respiratoires) de donner du sang.

En Belgique, les plasmas et les concentrés plaquettaires utilisés transfusion sont, en plus, soumis à des méthodes de réduction des pathogènes basées sur des procédés photochimiques limitant la propagation d'agents infectieux parmi lesquels les virus enveloppés, ajoutant ainsi une protection supplémentaire. Un résumé de l'efficacité de ces méthodes sur de nombreux virus à enveloppe lipidique, y compris le SARS-CoV et le MERS-CoV, est fourni par Chang et al. (2020).

La collecte du plasma source qui sert à la fabrication des produits sanguins stables (dérivés du plasma, tels que: les immunoglobulines, les facteurs de coagulation, les albumines, etc.) est soumise aux mêmes procédures de sélection des donneurs. Comme mentionné au point 2.2.1.1., le nouveau coronavirus est un virus de grande taille, d'environ 120 nm de diamètre (Figure 1.). Cette taille importante et sa large enveloppe lipidique le rendent très sensible aux procédés d'inactivation et d'élimination de virus et de bactéries appliqués lors des traitements pour la qualification des produits sanguins.

L'efficacité de ces procédés a déjà été démontrée sur d'autres virus à enveloppe lipidique analogues au SARS-CoV-2, par exemple les coronavirus humains 229E et OC43, le SARS-CoV, le MERS-CoV et le coronavirus porcine TGEV (Bucknall et al., 1972; Lamarre et al., 1989; Gröner et al., 2017; Chang et al., 2020; Schröder et al., 2020) mais, tout récemment, également sur le SARS-CoV-2 (Changzhong et al., 2020; Keil et al., 2020; Ragan et al., 2020).

Lors de la fabrication des produits sanguins, au moins deux méthodes orthogonales¹⁸ efficaces sont appliquées (v. CSS, 2015) engendrant une marge de sécurité plus grande encore que celle des composants sanguins.

Les composants sanguins « pathogènes-réduits » et les produits sanguins destinés à la fabrication des dérivés plasmatiques subissent des procédés d'inactivation et/ou d'élimination des particules virales qui génèrent une grande marge de sécurité.

2.2.2.5. L'approvisionnement en composants sanguins

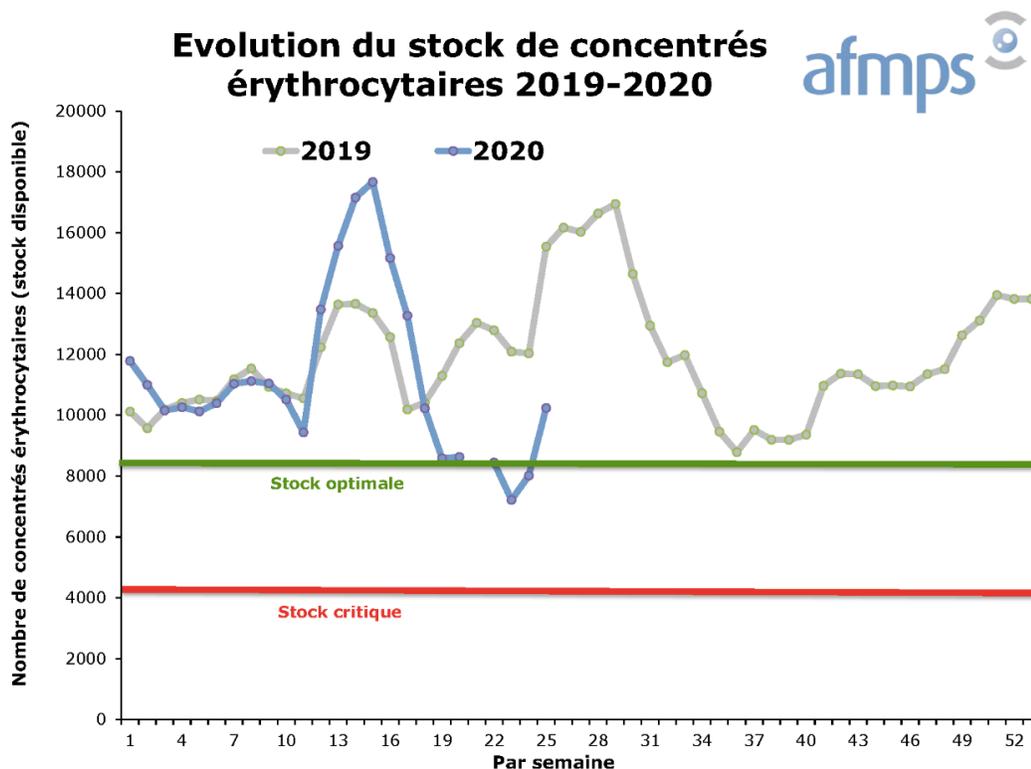
Comme mentionné dans la partie « 1. Introduction et questions », les recommandations du CSS en cas de pandémie (CSS, 2007; CSS, 2009) visent à optimiser l'adéquation entre la demande en composants sanguins par les hôpitaux et la fourniture par les ETS. En particulier, le CSS y avait indiqué qu'une « pénurie réelle » est installée lorsque les réserves atteignent un seuil critique d'approvisionnement correspondant à 5.000 concentrés érythrocytaires — tous groupes confondus — ou correspondant à 2.500 concentrés érythrocytaires de groupe O. Une situation « à risque de pénurie » avait également été définie en tenant compte de l'incidence des syndromes grippaux par 100.000 habitants par semaine.

¹⁸ qui exploitent des propriétés physico-chimiques différentes (p.ex. résistance à la chaleur, hydrophobicité)

Depuis des semaines, les établissements de transfusion belges travaillent d'arrache-pied à modifier l'organisation existante afin d'assurer à la fois la continuité des collectes et la protection de leurs employés dans les conditions difficiles de communications et de distanciation sociale telles que émises par les différentes autorités sanitaires.

Après une diminution des réserves de concentrés érythrocytaires intervenue au moment de la mise en place des règles de distanciation sociale par les autorités, l'approvisionnement en composants sanguins a montré une très nette amélioration (Figure 4). Cette amélioration est probablement liée moins à la fermeture des consultations hospitalières qu'au report des opérations programmées, ainsi qu'à une diminution du nombre d'accidents de la route suite aux mesures de confinement. Les appels médiatiques des services du sang des Croix-Rouge ont très probablement aussi porté leurs fruits.

Figure 4. Approvisionnement en concentrés érythrocytaires dans les établissements de transfusion disponibles pour la distribution aux banques de sang hospitalières (AFMPS, 2020).



Lors de la survenue ou de la perception d'un désastre, les donneurs de sang ont l'habitude de se mobiliser et de nombreuses personnes, désireuses d'apporter une contribution personnelle à la situation de crise saisissent l'occasion pour se présenter pour la première fois comme donneur de sang (Schmidt, 2002). Malheureusement, ceux qui donnent leur sang dans un élan ponctuel de générosité en temps de crise ont des comportements de retour similaires aux autres primo-donneurs (Glynn et al., 2020): leur taux de retour est relativement faible, ce qui souligne la nécessité d'éduquer la population sur l'importance de devenir un donneur régulier sur lequel on peut compter (voir 2.2.2.10.; Haw et al., 2020). Au début du mois d'avril 2020, la réserve en concentrés érythrocytaires était quasi 4x plus élevée que le seuil critique et tous les groupes sanguins ABO étaient bien représentés (AFMPS, 2020).

Avec le redémarrage des interventions chirurgicales reportées depuis mi-mars, étant donné que certains troubles médicaux sont entretemps devenus des urgences, l'approvisionnement à rétrogradé pour se rapprocher du niveau optimal des réserves critiques en temps normal, c.-à-d. sans tenir compte de la réduction d'environ 17 % de la distribution (Figure 5). Depuis la première semaine du mois de juin, l'approvisionnement est descendu temporairement en-dessous du niveau optimal.

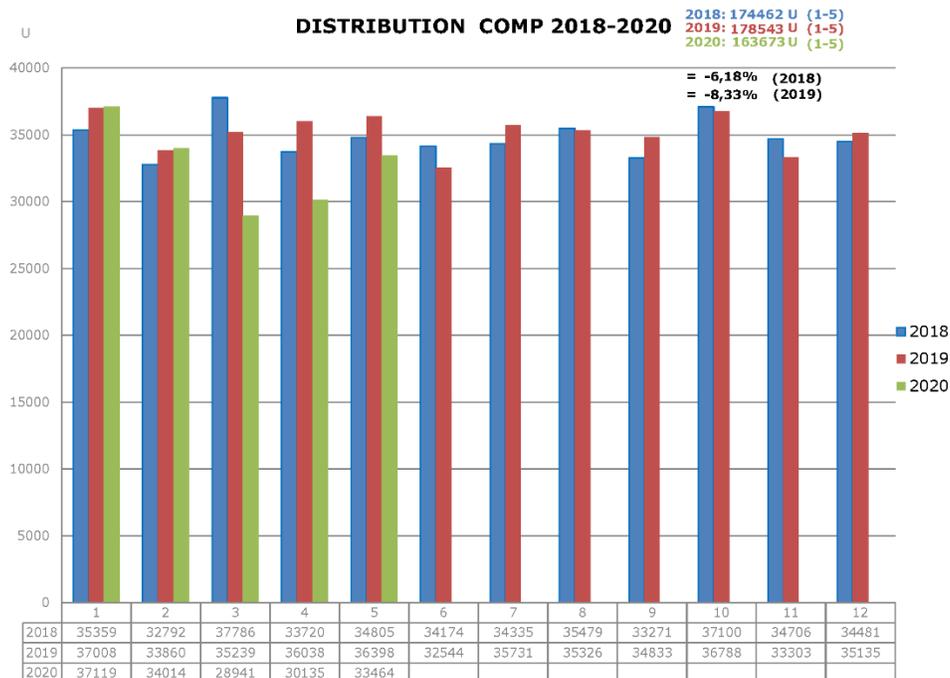
A plusieurs reprises, le CSS a déjà insisté pour que les hôpitaux intègrent dans leur plan d'urgence, et, partant des bonnes pratiques de transfusion, des mesures favorisant l'épargne sanguine (CSS, 2007; CSS, 2009) et l'utilisation raisonnée des composants sanguins (CSS, 2010b). Ce thème concerne également d'autres pratiques, notamment la prise en charge des hémorragies massives (CSS, 2015b). Plus récemment, le comité « Patient Blood Management » de BeQuinT (2020) a par ailleurs envoyé aux hôpitaux des dispositions plus spécifiques sur la gestion personnalisée du capital sanguin, y compris un rappel sur le report des interventions chirurgicales électives.

Avec la pandémie qui ne cesse de progresser et son potentiel de perturbations sociales, le CSS prévient qu'il est désormais indispensable de suivre l'approvisionnement en mode désastre, autrement dit suivre *au jour le jour* l'approvisionnement de *tous* les composants sanguins, avec les sous-groupes selon la compatibilité ABO et Rh respectives, et mettre cet inventaire en rapport avec la distribution journalière vers les banques de sang hospitalières (Eberhart, 2020; Gniadek et al., 2020).

Le CSS rappelle ici qu'une attention toute particulière doit être portée à l'approvisionnement en concentrés plaquettaires au vu de leur courte durée de conservation et de la difficulté de postposer le traitement des patients atteints de maladies onco-hématologiques qui sont le plus souvent immunodéprimés (cf. CSS, 2010).

Malgré l'arrêt des chirurgies non-vitales et un ralentissement significatif du trafic routier suite au confinement, quasi 30.000 concentrés érythrocytaires ont encore été livrés aux banques de sang hospitalières au mois de mars et d'avril (Figure 5). Le CSS conseille de vérifier s'il ne s'agit pas en partie d'un phénomène de surcommande (« *shortage gaming* ») annoncé dans son avis sur la pandémie (CSS, 2009; Sethuraman & Tirupati, 2005). Lors du mois de mai, la distribution mensuelle est revenue au niveau habituel.

Figure 5. Distribution mensuelle de concentrés érythrocytaires aux hôpitaux (AFMPS, 2020b).



Dans sa définition des critères de fin de pénurie (CSS, 2010), le CSS a souligné que pour un taux d'attaque correspondant à celui de la grippe pandémique dite « espagnole » Kamp et al. (2010) prévoit une réduction des dons de sang 6 x plus importante que celle estimée pour le virus A(H1N1)2009.

Le CSS craint que la pandémie due au nouveau coronavirus entraîne une nette diminution des dons de sang pour les raisons évoquées dans la section 3.7. de l'avis CSS (2009), en particulier:

- 1) la charge virale du SARS-CoV-2 dans le nasopharynx est plus élevée que celle des virus de grippe (v. point 2.2.1.2.), et
- 2) son haut potentiel de transmission aux proches et au personnel sanitaire n'est plus à démontrer.

Cette perspective est amplifiée par les règles de distanciation sociale (*social distancing*) implémentées par les autorités pour tenter de ralentir la propagation de la maladie COVID-19 très contagieuse (v. également ECDC, 2020c). En outre, il n'y a manifestement peu d'immunité préexistante dans la population contre ce nouveau coronavirus de sorte que la population tout entière est supposée y être sensible.

L'échéancier d'une expérience avec le SARS-CoV à Pékin (Shan & Zhang, 2004) peut servir de référence:

- Au plus fort de l'épidémie (avril - juin 2003), il y a eu une première diminution des besoins en sang, principalement en raison du report de certaines procédures chirurgicales non urgentes;
- L'effet beaucoup plus prononcé a été l'importante diminution du volume de sang collecté: à partir de mi-avril 2003, les collectes quotidiennes à Pékin ont parfois chuté à un dixième

ou moins de la quotité normale. Cette diminution est principalement due à l'indisponibilité des donneurs de sang en raison des mesures d'évitement des lieux publics ainsi que de la fermeture des lieux de travail et des universités qui sont des lieux habituels de collecte de sang;

- Certains membres de la population des donneurs potentiels craignaient également que le fait de donner son sang n'affaiblisse leur immunité, les rendant ainsi plus vulnérables à l'infection par le SARS-CoV;
- Malgré des efforts accrus pour mobiliser des donneurs volontaires par le biais de programmes diffusés par la chaîne de télévision chinoise, le rendement des collectes quotidiennes à Pékin est resté sensiblement inférieur à la normale entre avril et début juillet 2003.

Pendant le pic de l'épidémie de SARS-CoV à Singapour, Fan et al. (2020) ont également observé une diminution de 66,5 % des besoins transfusionnels, en passant d'une moyenne mensuelle de 941 concentrés érythrocytaires transfusés en 2002 à 315 concentrés de mars à mai 2003, et une baisse correspondante de l'utilisation mensuelle moyenne de plasma et de plaquettes transfusées, de 500 unités de PFC et 289 concentrés plaquettaires en 2002 à 211 unités de PFC (baisse de 57,8 %) et 155 produits plaquettaires (baisse de 46,3 %). La diminution affectant ces composants sanguins contraste avec l'estimation de l'OMS pour une pandémie de grippe: la demande de globules rouges diminuera jusqu'à 25 %, celle de plasma jusqu'à 10 %, avec peu ou pas de changement dans la demande de plaquettes (WHO, 2020).

Pendant la pandémie de SARS-CoV-2, Fan et al. (2020), constatent pour les mois de février et mars 2020, la baisse de la demande de produits sanguins suivante: 16 % pour les concentrés érythrocytaires, 21,2 % pour le PFC et 15,7 % pour les CP. Ces auteurs attribuent cette diminution au report des chirurgies électives et à la baisse du taux d'occupation des lits. Raturi & Kusum (2020) rapportent que la réduction de la demande en composants sanguins a été de 14 à 17 % pour les globules rouges, de 11 % pour le PFC et de 1,6 % pour les CP.

Le CSS constate que malgré un appel à une gestion personnalisée du capital sanguin (PBM; *Patient Blood Management*) l'épargne en prescriptions effectivement réalisées en Belgique reste actuellement limitée à environ 17 % de transfusions (Figure 5). Il faut se rendre à l'évidence qu'en dehors des dons de sang, il n'y a pas d'autre moyen de maintenir un approvisionnement en composants sanguins en suffisance.

L'épidémie de SARS-CoV-2 mettra à l'épreuve la résilience de notre système de soins de santé. La planification de la prise en charge de nos effectifs doit commencer en force (Chopra et al., 2020): les autorités sanitaires doivent porter une attention particulière au **maillon critique** qu'est la chaîne transfusionnelle et mettre en place toutes les protections nécessaires pour les services de collecte de sang ainsi que pour le personnel des banques de sang hospitalières.

Le CSS prévient que la pandémie du nouveau coronavirus risque d'amener une nette diminution des dons de sang, ceux-ci pouvant passer sous le cap des 10 %, voire moins encore, des collectes journalières ordinaires.

L'effet lié aux mesures de limitation d'utilisation des composants sanguins au strict nécessaire — mesures déjà activées par les plans d'urgence des hôpitaux — ne pourra vraisemblablement être que temporaire dans cette pandémie de SARS-CoV-2 hautement contagieux.

C'est pourquoi le CSS demande l'élimination immédiate de tous les obstacles freinant les mesures visant à augmenter effectivement l'offre — il est toutefois important que l'activation concrète soit effectuée en proportion de la diminution des réserves de composants sanguins.

Le CSS est d'avis que la surveillance des réserves en sang et la gestion de l'approvisionnement soient dorénavant réalisées au jour le jour pour tous les composants sanguins et selon la compatibilité ABO et Rh, en tenant compte de leur délivrance quotidienne. Il sera utile d'obtenir un relevé des réserves encore disponibles auprès des banques de sang hospitalières.

2.2.2.6. L'approvisionnement en produits sanguins (stables)

Le plasma pour fractionnement, destiné à la fabrication des produits sanguins stables, est collecté par différentes entités industrielles sous le contrôle des agences nationales et internationales des médicaments. Une tendance dans ce secteur commercial a été la mise en œuvre d'un fractionnement du plasma sur demande (*toll fractionation*). Dans cette approche, tout ou partie du plasma collecté dans un pays est dédié à la préparation de médicaments dérivés du plasma, renforçant l'auto-suffisance de ce pays (p.ex. De Angelis & Breda, 2019). Néanmoins, le secteur est largement dominé par les collectes effectuées aux Etats-Unis d'Amérique où de plus en plus souvent, les collectes s'avèrent insuffisantes (voir p.ex. Grant, 2019).

Puisque la collecte du plasma destiné à la production des dérivés stables peut également être perturbée au plus fort de l'épidémie SARS-CoV-2, le CSS pose la question de la disponibilité des stocks en produits sanguins stables. En effet, une pénurie, voire une subite réservation exclusive du plasma collecté dans un pays tiers et dont nos patients dépendent, pourrait créer un effet cascade au sein du système de santé (p.ex. albumines pour la plasmaphérèse, facteurs de coagulation pour la prise en charge des troubles de l'hémostase, fibrinogène pour les hémorragies massives, ...). En revanche, il faut savoir que le fractionnement du plasma est un processus long, qui dure plusieurs mois. Il y a dès lors suffisamment de plasma en stock dans les centres de fractionnement l'Union européenne.

A côté des immunoglobulines (IVIg) non belges qui sont achetées à des sociétés internationales possédant une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, du plasma prélevé en Belgique fournit également la source de ce médicament essentiel. Il est important de noter que l'approvisionnement en ces IVIg est plus difficile à prévoir (surtout dans un avenir proche, les 12 à 18 prochains mois) et pourrait être affecté par la pandémie du nouveau coronavirus. Par conséquent, il est de la plus haute importance qu'au moins la part des IVIg dérivées du plasma belge — qui peut être mieux contrôlée par la Belgique — ne diminue pas.

Le CSS recommande de s'enquérir de la disponibilité et de l'achat d'une réserve stratégique de produits sanguins dérivés du plasma qui sont actuellement largement disponibles (facteurs de coagulation, albumine, fibrinogène, ...).

Le CSS recommande fortement que le nombre de dons de plasma prélevés en Belgique, soit *via* un don de sang total, soit par plasmaphérèse, ne diminue pas.

2.2.2.7. Les mesures prises par les établissements de transfusion sanguine

Depuis qu'ils ont pris connaissance de l'émergence du premier foyer de transmission à Wuhan, les ETS belges ont envisagé d'activer leur plan d'intervention d'urgence et commencé l'analyse de risque suivie des réorganisations appropriées détaillées ci-dessous. Les ETS s'adaptent de manière pragmatique aux modifications dues aux contraintes externes, telles que les instructions des différentes autorités sanitaires, la progression de l'épidémie, les exigences de confinement de plus en plus strictes, la possibilité de verrouillage de foyers d'infection, ...

Il importe de tenir compte des procédés et ajustements déjà mis en place par les ETS:

a) Les personnes malades ne sont pas autorisées à donner leur sang.

- Pendant la période de grippe saisonnière, la sélection des donneurs est renforcée pour empêcher que donnent du sang les personnes qui présentent une température élevée (> 37,5 °C), une toux ou des difficultés respiratoires; ces symptômes étant typiquement associés à une infection par un coronavirus, y compris le SARS-CoV-2;
- Les patients atteints de symptômes respiratoires plus graves, tels qu'une respiration défaillante ou une pneumonie, ne seraient de toute façon pas en mesure de se présenter à une collecte de sang. Ils seront par ailleurs pris en charge par les services hospitaliers appropriés;
- L'information post-don: Tous les donneurs sont tenus d'informer les ETS de la survenue d'une fièvre, de toux ou d'autres symptômes suspects d'une infection respiratoire survenant dans les 48 heures¹⁹ qui suivent le don. Durant cette période, les composants sanguins ne sont pas mis en attente mais les concentrés érythrocytaires doivent être rappelés en cas de signalement. En même temps, une notification doit être émise au Service d'hémovigilance national (à l'AFMPS). Les composants pathogènes-réduits et ceux destinés au fractionnement ne sont pas rappelés du fait de leur degré de sécurité suffisant (voir 2.2.2.4.);
- Mise à jour des instructions post-don: Tous les donneurs sont priés de signaler dans les plus brefs délais un diagnostic ultérieur d'infection SARS-CoV-2;
- Les ETS ont conçu et mis en œuvre une stratégie globale visant à décourager les patients symptomatiques de se présenter dans un établissement quelconque sans instruction préalable. Devant l'entrée, des affiches avertissent qu'en cas de fièvre, de mal de gorge, de toux, de rhume au cours des deux dernières semaines ou si un membre de la famille a été dépisté porteur du SARS-CoV-2, le donneur ne peut pas entrer dans le lieu de collecte. Un tri est également réalisé à l'entrée où une personne interroge les donneurs potentiels. La température corporelle n'est pas mesurée;
- Communication consolidée du dispositif lors de l'accueil des donneurs. Toutes ces informations sont aussi présentées sur le portail internet de l'établissement. Cette information sera également fournie lorsque les candidats au don seront contactés par téléphone et lors de communications écrites avec les donneurs;
- Les donneurs de plus de 65 ans ne sont plus invités par des appels mais s'ils se présentent spontanément, ils seront acceptés.

¹⁹ Ce délai de deux jours découle du raisonnement suivant: aucune virémie n'a jamais été démontrée chez les donneurs asymptomatiques. En gardant une période courte, il est possible de maintenir une mesure efficace alors qu'une période trop longue conduirait à une situation où les concentrés érythrocytaires auraient déjà été transfusés, ne permettant plus de les rappeler.

b) La proportionnalité des critères d'ajournement temporaire des donneurs.

En début d'épidémie de SARS-CoV-2, les ETS ont suivi les recommandations de l'ECDC/AFMPS tant que les foyers de transmission restaient régionalement confinés (retour de séjours en Chine, Iran, Lombardie, ...). Avec l'apparition de flambées chez nos voisins ainsi qu'à l'intérieur du pays et la déclaration d'une pandémie par l'OMS, les ETS estiment que les dernières recommandations émises par l'ECDC ne correspondent plus à l'évolution de la situation du terrain (voir 2.2.2.1. et Annexe 3). Ces établissements ont dès lors arrêté d'appliquer les critères d'ajournement des donneurs relatifs au retour de zones à haut risque. Pour rappel, les dernières recommandations publiées par l'ECDC (2020c; disponible depuis le 23 mars 2020) précisent que les « *Measures to prevent the theoretical risk of COVID-19 transmission through SoHO are precautionary. The measures set out below **can** be implemented by SoHO establishments and plasma collection centres.* ».

c) Les ETS participent aux mesures de distanciation sociale.

Les mesures de distanciation sociale protègent les personnes disposées à faire un don d'autres donneurs éventuellement porteurs asymptomatiques et évitent aussi que le personnel soit exposé inutilement à l'infection ou contribue involontairement à sa propagation.

- Afin d'éviter l'encombrement, les ETS ont organisé les collectes sur rendez-vous dans les centres de dons, en maintenant des distances entre les donneurs et en écartant les fauteuils dans les locaux de prélèvement;
- A l'entrée des collectes mobiles, une personne organise l'accès au lieu. Un marquage au sol facilite le maintien d'une distance correcte entre les personnes. La mise en œuvre d'un système permettant de travailler également (à temps partiel) par rendez-vous est en cours d'évaluation. Il s'agit d'un changement de comportement important pour les donneurs et le personnel;
- Les ETS ont encadré la formation des équipes qui accueillent les candidats donneurs et qui interviennent dans les entretiens préalables à chaque don et le prélèvement de sang proprement dit;
- Les ETS ont été contraints d'annuler temporairement toutes les collectes groupées dans les entreprises et autres lieux de rencontre, y compris les collectes mobiles dans les communautés. Des annulations inévitables ont affecté, par exemple, la collecte dans les centres de soins résidentiels, et des collectes n'ont pas pu avoir lieu parce que les entreprises étaient fermées. L'absence de messages de soutien dans ce sens lors des communications gouvernementales entraîne une confusion: chaque fois qu'il est signalé que les magasins d'alimentation et les pharmacies restent ouverts, il est de mise de rappeler que les collectes de sang restent ouvertes également.

d) Les ETS ont renforcé les précautions de sécurité aux postes de collecte de sang.

Etant donné l'accueil de donneurs en bonne santé et la surveillance soutenue de l'état de santé du personnel des établissements, les actions entamées visent à éviter la transmission interhumaine ou par des surfaces éventuellement contaminées. Il y a lieu d'éviter des mesures exagérées par rapport au risque sanitaire public et, partant, d'alimenter la grande inquiétude ressentie par le public.

- Les zones d'accueil des donneurs ont été réorganisées de manière à créer un environnement sécurisé et consolider l'image de confiance qu'ont les ETS auprès des donneurs de sang et de la population en général (notamment, présence d'affiches

comportant des informations précises sur les causes et critères d'exclusion du don). Une personne contrôle de manière stricte qu'il n'y a pas trop de personnes en même temps dans les locaux de la collecte mobile;

- Les contacts physiques avec les employés des ETS sont réduits au maximum. La mesure de la tension artérielle a été remplacée par des questions relatives à l'hypotension. Le test de piqûre au doigt, faisant partie du contrôle du taux d'hémoglobine avant le don de sang, a été supprimé pour les nouveaux donneurs ainsi que les donneurs connus dont l'hémoglobine était inférieur à 12 g/dL pour les femmes et inférieur à 13 g/dL pour les hommes lors du don précédent²⁰. Cela réduit les contacts physiques et fluidifie significativement le débit des personnes lors de la collecte. Ces deux mesures se traduisent par un meilleur respect de la distance sociale;
- Des produits pour le lavage en profondeur des mains sont mis à disposition des donneurs et du personnel. Il s'agit de gels hydroalcooliques et d'installations pour le lavage des mains au savon. Le lavage au savon est plus efficace car il enlève aussi les particules sales (l'approvisionnement en solutions hydroalcooliques était imprévisible en début de pandémie);
- Le personnel en contact avec les donneurs porte des gants et des masques chirurgicaux²¹. A cause de la pénurie soutenue de masques chirurgicaux, les donneurs ne recevaient pas de masques en entrant dans les zones d'accueil et de prélèvement;
- Les surfaces de travail et les fauteuils sont fréquemment et profondément nettoyés. En plus d'assurer un bonne hygiène, ces actions ont aussi un effet rassurant sur les visiteurs et sur le personnel. Les portes du cabinet du médecin restent ouvertes pour éviter tout contact inutile avec les poignées;
- Un suivi adapté de l'état de santé (physique et mental) des équipes qui prélèvent a été instauré.

e) Les actions entreprises pour conscientiser/sensibiliser la population à l'importance du don de sang

Les ETS ont lancé des campagnes de communication afin de sensibiliser les donneurs (réguliers ou nouveaux donneurs potentiels) à la nécessité de (continuer à) donner.

Dès l'annonce de l'existence du premier foyer de transmission du SARS-CoV-2 à Wuhan, les établissements de transfusion sanguine belges ont envisagé d'activer leur plan d'intervention d'urgence et commencé l'analyse de risque, suivie des réorganisations appropriées.

²⁰ Pour chaque don, un dosage de l'hémoglobine est effectué sur la poche de prélèvement (post-hoc au laboratoire central). Les valeurs divergentes sont communiquées au donneur. Les anomalies graves (ce qui est très rare car les ETS travaillent avec des donneurs sains) sont transmises sans tarder tandis que les anomalies légères sont communiquées par courrier.

²¹ Conformément aux instructions officielles pour les professionnels de la santé sur l'utilisation des masques, cf. la « Communication au sujet de l'avis de CSS et des consignes du Risk Management Group sur l'utilisation des masques », disponible auprès de https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_procedures.aspx#ProfSante.

2.2.2.8. La collecte de sang en phase d'extension généralisée de la pandémie

L'agent pathogène de la pandémie actuelle, le SARS-CoV-2, est hautement contagieux et l'expérience acquise avec le SARS-CoV à Pékin (Shan & Zhang, 2004) nous indique que le report des procédures chirurgicales non urgentes n'a eu qu'un impact temporaire sur l'équilibre entre l'offre et la demande de composants sanguins. Un phénomène beaucoup plus marquant a été la diminution significative du volume de sang collecté. Des mesures visant à limiter l'utilisation des composants sanguins au strict nécessaire ont déjà été implémentées dans nos institutions de soins (v. section 2.2.2.7.).

Des recommandations générales visant à maintenir l'offre avaient jadis été préconisées dans le contexte d'une pandémie grippale (CSS, 2009) car, en Belgique, le risque existe de perdre des donneurs qualifiés par:

- l'introduction de critères d'exclusion supplémentaires;
- l'adoption de mesures de distanciation sociale et de confinement plus strictes;
- une diminution progressive du nombre de personnes en bonne santé dans la population générale.

Par exemple, des reports de dons pour cause de voyage en Italie ou de contact avec des personnes infectées et suspectées de l'être, ... Une circulation restreinte de la population, hormis en cas de raison spécifique, a été édictée depuis mi-mars 2020 afin de ralentir la transmission et de tenir compte de l'existence de super-diffuseurs (Wilson & Chen, 2020; Annexe 5).

Le CSS analyse ici la pertinence des différentes mesures entreprises pour pérenniser la collecte de sang et maintenir un niveau d'approvisionnement adéquat.

1. Prise de température et interrogatoire de chaque donneur à son arrivée

ECDC (2020b) conseille de "*Promote triage at donor reception, including the measurement of **body** temperature. It is suggested that a temperature of **37.5 °C** should act as a criterion for temporary donor deferral.*"

La prise de température corporelle même accompagnée de questions sommaires s'est avérée inefficace pour détecter des cas de SARS aux niveaux des ports d'entrée ou de sortie (Mouchtouri et al., 2019). En fait, les scanners thermiques et les thermomètres portatifs mesurent la température de la peau, qui peut être supérieure ou inférieure à la température corporelle, qui est, elle, la mesure-clé. Plus important encore, les personnes infectées qui sont encore en phase d'incubation ne présentent pas de symptômes (v. 2.2.1.6.), de sorte que cette mesure ne permet pas de les repérer. De toute façon, les ETS vérifient l'existence éventuelle de symptômes *via* des entretiens qui interrogent aussi les donneurs en vue de déceler une éventuelle exposition par des contacts à haut risque; et ceci tout en essayant de ne pas augmenter le contact physique avec les donneurs (respect de la distanciation sociale).

Kluytmans-van den Bergh et al. (2020) et Tostmann et al. (2020) ont observé chez les travailleurs de la santé qu'une température supérieure à 38 °C était un indicateur moins probant de l'apparition d'une maladie COVID-19 bénigne.

Tous ces arguments rendent la mesure de la température corporelle obsolète. Néanmoins le simple fait de savoir que la démarche est en place peut être de nature à dissuader certaines personnes exposées de tenter de venir au lieu de collecte (pour éviter le placement en quarantaine qui en découle).

Le CSS conseille aux ETS de limiter l'accès au centre de don aux donneurs potentiels qui ont une température normale (pas supérieure à 37,0°C) lorsqu'ils sont contrôlés au moment de leur arrivée sur le lieu du collecte (cf. AABB, 2020b; AABB, 2020d; ADRP, 2020; ECDC, 2020h). Pour éviter de devoir toucher les personnes, cette mesure devra être prise de préférence au moyen d'un thermomètre frontal sous forme de barrettes de plastique à apposer (par le donneur) ou par un thermomètre infrarouge qui ne nécessite pas de contact.

2. Sélection à l'arrivée au centre/point de collecte

Le CSS recommande que les candidats au don soient interrogés sur les éventuels contacts intensifs ou occasionnels qu'ils auraient eus avec des patients atteints d'une coronavirose (soins aux malades, etc.; voir 2.2.2.9.) au cours des 3 derniers jours. Ces candidats peuvent être invités à rentrer dans le centre de collecte par le professionnel qualifié responsable de l'accueil, en fonction des mesures de sécurité qui auront été prises lors de ces contacts. Il leur est alors demandé d'informer le centre de collecte en cas d'apparition de signes évocateurs après le don.

Les donneurs potentiels doivent également être interrogés sur l'apparition d'une perte soudaine d'odorat et/ou de goût en l'absence d'autres manifestations telles que la rhinite allergique, la rhinosinusite aiguë ou la rhinosinusite chronique. En effet, il s'est avéré que l'anosmie, en particulier, s'observe chez des patients sans autres symptômes mais dont le test de dépistage du coronavirus s'est révélé positif (Bagheri et al., 2020; Giacomelli et al., 2020; Lechien et al., 2020; Menni et al., 2020; Yan et al., 2020).

Coïncidant avec la pandémie de SARS-CoV-2, des lésions acro-ischémiques aiguës de type engelures ont été décrites chez de jeunes patients en bonne santé et d'autres patients non hospitalisés (Wollina et al., 2020). Le temps de latence entre les symptômes du COVID-19 et l'apparition de cette sorte d'engelures — principalement à la pointe des orteils et douloureuses — ainsi que le faible taux de positivité des prélèvements au nasopharynx suggèrent qu'elles représentent une manifestation tardive de l'infection par le nouveau coronavirus (Fernandez-Nieto et al., 2020; Hubiche et al., 2020). Le CSS recommande néanmoins que tous les donneurs soient également interrogés sur ces manifestations cutanées particulières.

En complément des questions susmentionnées, le CSS recommande de poser la question d'une douleur oculaire (cf. Tostmann et al., 2020).

Ces critères d'éligibilité (ou d'inéligibilité) restent d'application temporaire et il est essentiel de fournir une formation adéquate au personnel qui interroge les donneurs, sur les indices et les symptômes précliniques du COVID-19.

3. Surveillance non invasive de l'hémoglobine

Dans des circonstances habituelles, les ETS effectuent, avant le don, une mesure du taux d'hémoglobine par une piqûre au doigt, qui implique donc un contact étroit entre personnes. Cette mesure invasive n'est réglementaire que pour une partie des donneurs, à savoir les nouveaux donneurs et les donneurs dont on sait qu'ils avaient un taux d'hémoglobine trop bas lors du don précédent; les autres donneurs sont prélevés sans contrôle. C'est uniquement le test de piqûre au doigt qui n'est plus effectué; toutefois, un dosage précis de l'hémoglobine est effectué sur les tubes prélevés lors de chaque don. Ainsi, les taux d'hémoglobine trop faibles peuvent être communiqués au donneur le lendemain du don.

Le CSS remarque qu'il existe des technologies non-invasives qui permettent de déterminer le taux d'hémoglobine d'un individu sans avoir recours à du sang obtenu avec une lancette. Les valeurs obtenues seraient comparables à celles estimées avec le test invasif (p.ex. Ardin et al., 2015; Py et al., 2015; Singh et al., 2015; Chaudhary et al., 2017) mais leur déploiement demande une validation pour les populations-cibles.

4. Surveillance non invasive de l'hypoxémie

Au début, la pneumonie COVID-19 entraîne une hypoxémie sévère sans pour autant être accompagnée d'essoufflement, deux signes qui vont habituellement de pair (Gattinoni et al., 2020). Depuis peu, il est devenu de plus en plus évident que cette hypoxémie s'aggrave graduellement de manière furtive sur une période de quelques jours chez des personnes qui ne montrent encore aucun autre symptôme respiratoire. Une telle « hypoxémie silencieuse » peut mettre en péril la santé d'un donneur suite au prélèvement d'un concentré érythrocytaire. C'est pourquoi le CSS préconise que tous les donneurs soient soumis à un examen non invasif d'oxymétrie permettant de quantifier la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des capillaires sanguins.

Différents types d'appareils de mesure existent, comme des oxymètres de pouls sur le doigt ou encore des saturomètres combinés permettant également de mesurer le taux d'hémoglobine de manière non invasive²². Pour l'oxymétrie à l'extrémité d'un doigt, le vernis à ongles trop foncé peut affecter la précision de la lecture et des ongles très longs rendraient difficile l'insertion correcte du doigt dans le clip.

5. Information post-don

Le matériel éducatif porté à la connaissance des donneurs contient des explications sur l'information post-don (cf. 2.2.2.7a). Dans le contexte de la pandémie du nouveau coronavirus, elle sert non seulement à obtenir des renseignements de la part des donneurs pour détecter une éventuelle exposition du personnel et/ou d'autres donneurs mais encore à évaluer l'efficacité des mesures de sélection mises en œuvre.

Puisque la période préclinique d'une infection par le SARS-CoV-2 peut s'étendre jusqu'à 3 jours avant l'apparition de symptômes respiratoires évocateurs (cf. 2.2.1.5.), le CSS est d'avis que tous les donneurs devraient informer les ETS d'un diagnostic COVID-19 positif ou de la survenue de tout symptôme suspect d'une infection respiratoire apparaissant dans les 72 heures après le don. Les donneurs sont aussi invités à signaler tout contact modéré ou élevé avec un cas qui est confirmé après le don (WHO, 2020c; Tableau 2).

Le CSS recommande qu'à la fin du délai de 72 heures les ETS contactent tous les donneurs pour récolter les renseignements sur leur état de santé (SMS automatique, appel téléphonique). Pour rappel, tous les donneurs sont priés de signaler dans les plus brefs délais un diagnostic ultérieur d'infection SARS-CoV-2 (voir 2.2.2.7a).

La sécurité du personnel du centre de collecte doit alors être prise en compte. Durant cette période les composants sanguins peuvent être mis en attente et les concentrés érythrocytaires doivent être rappelés en cas de signalement. Ces poches ou les échantillons retenus dans le

²² Une liste des nombreux appareils ayant p.ex. obtenu une autorisation de mise sur le marché par les autorités états-uniennes peut être visualisée en cherchant avec le terme « oximeter » dans la banque de données <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>

répertoire des donneurs de sang devront être vérifiés pour la présence de traces de SARS-CoV-2 afin de déterminer l'imputabilité d'éventuels effets indésirables dans le respect des bonnes pratiques d'hémovigilance. Un suivi médical approprié du donneur doit être encouragé.

L'élaboration d'une procédure détaillée en présence de toutes les parties concernées (responsables des ETS, Service national d'hémovigilance, responsables des banques de sang) est nécessaire.

6. Lavage des mains

Le CSS recommande que le personnel se lave les mains, de préférence à l'eau chaude et au savon, entre chaque rencontre avec les différents donneurs de sang.

En cas de pénurie de gels hydroalcooliques commerciaux, ceux-ci peuvent être fabriqués en interne (recette sur WHO, 2020b). Il est important d'utiliser des formules comportant des concentrations accrues d'éthanol, c.-à-d. 85 % vol/vol, ou d'isopropanol, 81,3 % vol/vol, et des concentrations en glycérol réduites (Suchomel et al., 2011; Suchomel et al., 2013). La chlorhexidine ne s'est pas avérée efficace pour inactiver les coronavirus (NHC, 2020). Alternativement, l'efficacité des alcools qui composent ces désinfectants pour les mains a également été démontrée pour le SARS-CoV-2 (Kratzel et al., 2020).

Une évaluation de l'efficacité des différents produits de nettoyage sort du cadre de cet avis. Les observations faites sur le SARS-CoV peuvent cependant constituer un point de départ (Rabenau et al., 2005): quatre marques de désinfectants pour les mains couramment utilisées ont été capables de rendre le virus non infectieux dans les 30 secondes suivant le contact tandis que le facteur de réduction pour le vinaigre de vin était atteint en 60 secondes.

7. Espacement du mobilier

Le CSS recommande que les fauteuils de prélèvement qui ne peuvent être écartés convenablement soient séparés par une cloison amovible qui peut être transparente en cas de besoin de laisser passer la lumière (ADRP, 2020; Corchia et al., 2020).

8. Ventilation des locaux

Un certain nombre de recommandations (p.ex. McKinney et al., 2006; Li et al., 2007; WHO, 2019b; Liang et al., 2020; Meselson, 2020; Morawska & Cao, 2020) signalent que couper ou contrôler l'air conditionné ou ouvrir les fenêtres à des moments opportuns sont à mettre en œuvre de manière régulière dans les locaux.

Lors de l'analyse d'un foyer SARS-CoV-2 associé à la climatisation dans un restaurant, Lu et al. (2020b) ont déterminé que le facteur clé de la contamination était la direction du flux d'air.

9. Nettoyage des locaux

Selon Chin *et al.* (2020), le SARS-CoV-2 reste infectieux plus longtemps sur des surfaces lisses que sur des surfaces rugueuses. À température ambiante (22 °C) et dans une humidité modérée, le virus est détectable sur l'acier inoxydable et le plastique pendant sept jours et sur le papier monnaie et le verre pendant maximum quatre jours. Keevil (2020) et Kampf et al. (2020) citent une survie similaire pour un coronavirus humain ainsi que le SARS-CoV sur les surfaces de contact. Le CSS recommande donc aux ETS de nettoyer avec un soin tout particulier les poignées de porte, rampes d'escalier, rails de lit, garrots, tables, écrans tactiles, téléphones, claviers

d'ordinateurs, panneaux de contrôle, interrupteurs d'éclairage, robinets, etc. La réalité est là, il est extrêmement difficile d'éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche car les humains sont des personnes tactiles qui se touchent le visage plusieurs fois par heure.

Une autre approche pour inactiver les coronavirus sur les poignées et rampes, est de remplacer ces surfaces par un alliage de cuivre bien meilleur que les autres surfaces pour inactiver ces virus en quelques heures et empêcher leur propagation (références dans Keevil, 2020). Alternativement, pour éviter le contact direct avec les poignées de porte, des ouvre-porte qui permettent d'ouvrir et de fermer les portes avec le bras peuvent être facilement mis en place (p.ex. fichiers de conception pour imprimantes en 3D en accès libre – cf. Van Craen, 2020). Une autre alternative serait d'emballer ou couvrir ces surfaces avec du film alimentaire ou plastique et de le remplacer régulièrement (voir aussi Wong et al., 2020).

10. Port systématique d'un équipement de protection individuelle

La plupart des recherches sur l'efficacité des masques dans le contexte des maladies respiratoires ont porté sur la grippe, les coronavirus du rhume ou les rhinovirus (Johnson et al., 2009; Jefferson et al., 2011; Kozłowski, 2012; Davies et al., 2013; WHO, 2019b; Leung et al., 2020; Liang et al., 2020).

Davies et al. (2013) ont comparé le masque chirurgical et un masque en tissu fait maison et ont constaté que le masque chirurgical était trois fois plus efficace pour bloquer la transmission que le simple de masque *home-made*.²³ Récemment, Leung et al. (2020) indiquent que les masques faciaux chirurgicaux pourraient empêcher la transmission des coronavirus humains et des virus de la grippe par les patients mais ces chercheurs notent une moindre efficacité de ces masques contre la transmission par gouttelettes pour les coronavirus du rhume. Les enquêtes de Seto et al. (2003), Chaovavanich et al. (2004) et Ha et al. (2020) ont montrés que le strict respect du port du masque, en plus des autres équipements de protection individuelle, s'est avéré efficace pour éviter l'infection chez les soignants pendant l'épidémie de SARS-CoV.

Le port de masque pour tout le personnel ETS de prélèvement n'était pas de la plus haute priorité dans les premières instructions officielles (voir Note de bas de page #21), puisqu'à cause d'une pénurie ahurissante, les masques ont dû être réservés aux soignants se trouvant près des personnes montrant des symptômes respiratoires. Cependant, les investigations scientifiques et cliniques ont depuis montré qu'un patient sur six est bel et bien déjà infectieux au stade préclinique, sans symptômes évocateurs (v. section 2.2.1.6.). Par conséquent, le personnel en contact avec un grand nombre de personnes, même asymptomatiques, devrait bénéficier de la même priorité que les soignants des patients présentant des symptômes suggestifs.

Les hypothèses mécanistiques sur la transmission des maladies infectieuses par voie aérienne ont traditionnellement mis l'accent sur le rôle de la toux et de l'éternuement, qui sont des événements expiratoires dramatiques produisant d'une part, des gouttelettes facilement visibles, et de l'autre, de grandes quantités de particules trop petites pour être vues à l'œil nu. Néanmoins, on sait depuis longtemps que la parole normale produit également de grandes quantités de particules trop petites pour être vues à l'œil nu, mais suffisamment grandes pour transporter une variété de pathogènes respiratoires transmissibles. En effet, les résultats d'Asadi et al. (2019) et Stadnytskyi et al. (2020) suggèrent que des individus infectés pourraient transmettre un nombre

²³ L'étude de Bae et al. (2020) « *Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2* » n'est pas retenue ici puisqu'elle vient d'être rétractée <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L20-0745>

important d'agents pathogènes respiratoires par la parole et d'autres activités vocales telles que le chant, et ce, en l'absence de signes cliniques manifestes. Liu et al. (2020b) décrivent une probable transmission par le chant du SARS-CoV-2 à six personnes sur sept réunies dans un endroit clôt. Une transmission pré-symptomatique de ce type est également suspectée d'avoir joué un rôle dans la transmission du SARS-CoV-2 lors de la répétition d'une chorale à Washington le 10 mars, car peu après, 52 des 61 membres présents ont été dépistés positifs (Hamner et al., 2020). James et al. (2020) et Ward (2020) ont décrit des réunions similaires impliquant le chant.

Le respect strict des règles de distanciation sociale et de l'utilisation de matériel de protection devient donc indispensable lors de l'accueil, pendant et après le prélèvement de donneurs asymptomatiques dans les services de collecte de sang.

A un moment de la flambée épidémique, certains membres du personnel ETS peuvent constater qu'ils habitent dans une zone à haut risque. Puisque le nombre de personnes contact sera trop élevé au lieu de collecte et certaines séances de prélèvement suffisamment longues (Corchia et al., 2020), un port systématique de masques sera raisonnable. D'ailleurs, de nombreuses autorités sanitaires recommandent vivement le port de matériel de protection personnel en cas de pandémie par des virus respiratoires (p.ex. WHO, 2019b; CBS, 2020; CDC, 2020).

La transmission du SARS-CoV-2 par les gouttelettes incite donc à ce que le personnel de prélèvement soit équipé du matériel de protection personnel suivant:

- gants;
- masque;
- protection des yeux (p.ex., lunettes de protection ou écran facial).

Le CSS recommande que le personnel de prélèvement utilise des gants, change ses gants et se nettoie les mains entre les contacts avec les différents donneurs de sang.

Au vu de la réalité de terrain et des difficultés rencontrées pour renflouer les stocks de masques chirurgicaux, ces masques doivent avantageusement être utilisés de manière stratégique, par les personnes qui ont des contacts intenses avec des patients COVID-19 et par celles qui interagissent avec de nombreuses personnes (ECDC, 2020g). Pour éviter des conflits qui pourraient surgir lors de la répartition des masques chirurgicaux dans les services de collecte de sang dans un hôpital, il serait peut-être judicieux d'organiser une mise à disposition commune et solidaire de ce matériel de protection entre les différents ETS du territoire.

Un port du masque systématique pour l'ensemble des donneurs, dès l'arrivée dans le service et durant toute la séance, se justifie par le même raisonnement mais se heurte à la pénurie soutenue qui affecte les masques chirurgicaux (ECDC, 2020g). C'est une exigence déjà en vigueur dans de nombreux établissements de collecte de sang en Asie car, lorsqu'elle est clairement expliquée aux donneurs, cette mesure renforce la confiance dans le service de transfusion. Une alternative serait le port de masques faciaux en tissu (Greenhalgh et al., 2020; Howard et al., 2020) qui contiennent plusieurs couches barrières, un filtre changeable, et qui sont lavables à température élevée (p.ex. quelque minutes à 90 °C) (Annexe 6).

Le CSS est aussi d'avis que le personnel de prélèvement se protège les yeux avec des lunettes de protection ou un écran facial parce que le virus SARS-CoV-2 infecte la muqueuse conjonctivale et sa réplication y est plus efficace que celle du SARS-CoV (Hui et al., 2020).

11. Partage minimal d'objets

Le CSS recommande d'éviter autant que possible le partage de verres à boire, d'ustensiles de cuisine, de serviettes et de draps de fauteuils (ECDC, 2020f).

12. Surveillance de la santé du personnel

En phase d'extension généralisée de la pandémie, les employés des centres de collecte peuvent plus fréquemment contracter une infection respiratoire latente et éventuellement la transmettre, en période préclinique, aux autres employés et/ou aux donneurs de sang.

C'est pourquoi le CSS recommande que les EST contrôlent journalièrement l'état de santé de leur personnel (prise de température, oxymétrie, questions succinctes, ...) afin de déceler les signes précoces évoqués ici en plus des symptômes respiratoires suggestifs de coronavirose et des contacts à risque élevé ou modéré en dehors des centres de collecte.

Le CSS a revu l'intégralité des descriptions précliniques disponibles ainsi que les preuves d'efficacité des interventions pour atténuer les effets d'une pandémie de virus respiratoires sur la communauté et la chaîne transfusionnelle. Il présente un certain nombre de recommandations concernant une douzaine de thèmes d'interventions:

- Prise de température et interrogatoire de chaque donneur à son arrivée à l'ETS;
- Sélection à l'arrivée au centre de collecte (anosmie, engelures);
- Surveillance non invasive de l'hémoglobine;
- Surveillance non invasive de l'hypoxémie (hypoxie furtive);
- Information post-don;
- Lavage des mains;
- Espacement du mobilier;
- Ventilation des locaux;
- Nettoyage des locaux;
- Port systématique d'un équipement de protection individuelle;
- Partage minimal d'objets;
- Surveillance de la santé du personnel.

Ces interventions visent à garantir la sécurité sanitaire à la fois des donneurs et du personnel ETS d'un point de vue quotidien et pratique dès l'accueil des donneurs et les activités de collecte des dons en période de pandémie du nouveau coronavirus.

2.2.2.9. L'admissibilité au don de sang après exposition à une personne infectée

La pandémie du SARS-CoV-2 n'est encore qu'à ces débuts, c'est pourquoi les connaissances en termes de rétablissement et d'immunité restent encore tributaires d'un déploiement de techniques de dépistage suffisamment fiables.

L'état actuel des données ne permettant pas encore de conclusion fiable, l'ajournement après exposition concrète à une personne infectée devrait relever du principe de précaution, tout comme l'ajournement après la guérison (cf. ECDC, 2020d; PEI, 2020; RKI, 2020). Ces mesures pourront ensuite être adaptées en fonction de la situation épidémiologique et des besoins en

sang, en prenant, si nécessaire, des mesures plus strictes de protection des donneurs et du personnel de collecte des services du sang.

a) Les donneurs ayant eu un « contact » avec un cas de SARS-CoV-2 confirmé

Pour les personnes ayant eu contact avec un/des cas de SARS-CoV-2 confirmé(s) (ou hautement suspectés de l'être) par un laboratoire agréé, le CSS propose de classer les expositions en fonction de la durée et de la proximité du contact:

- « risque négligeable » si contact court (< 15 min) dans un lieu public ou si protection adéquate;
- « faible risque » car distance de sécurité étroite (< 2 m) mais contact court, ou distance de sécurité éloignée (> 2 m) mais contact prolongé (> 15 min) dans un lieu public;
- « risque modéré à élevé » si contact direct prolongé (> 15 min) dans un rayon de moins de 2 m.

Le Tableau 2 donne quelques exemples des différentes situations de contact.

Tableau 2. Niveau de risque d'exposition selon la nature et l'intensité de contact avec un cas confirmé (modifié de Bernard-Stoecklin et al., 2020; Hout et al., 2014; CDC, 2020b; ECDC, 2020e; ECDC, 2020i; Lednicky et al., 2020; Meselson, 2020).

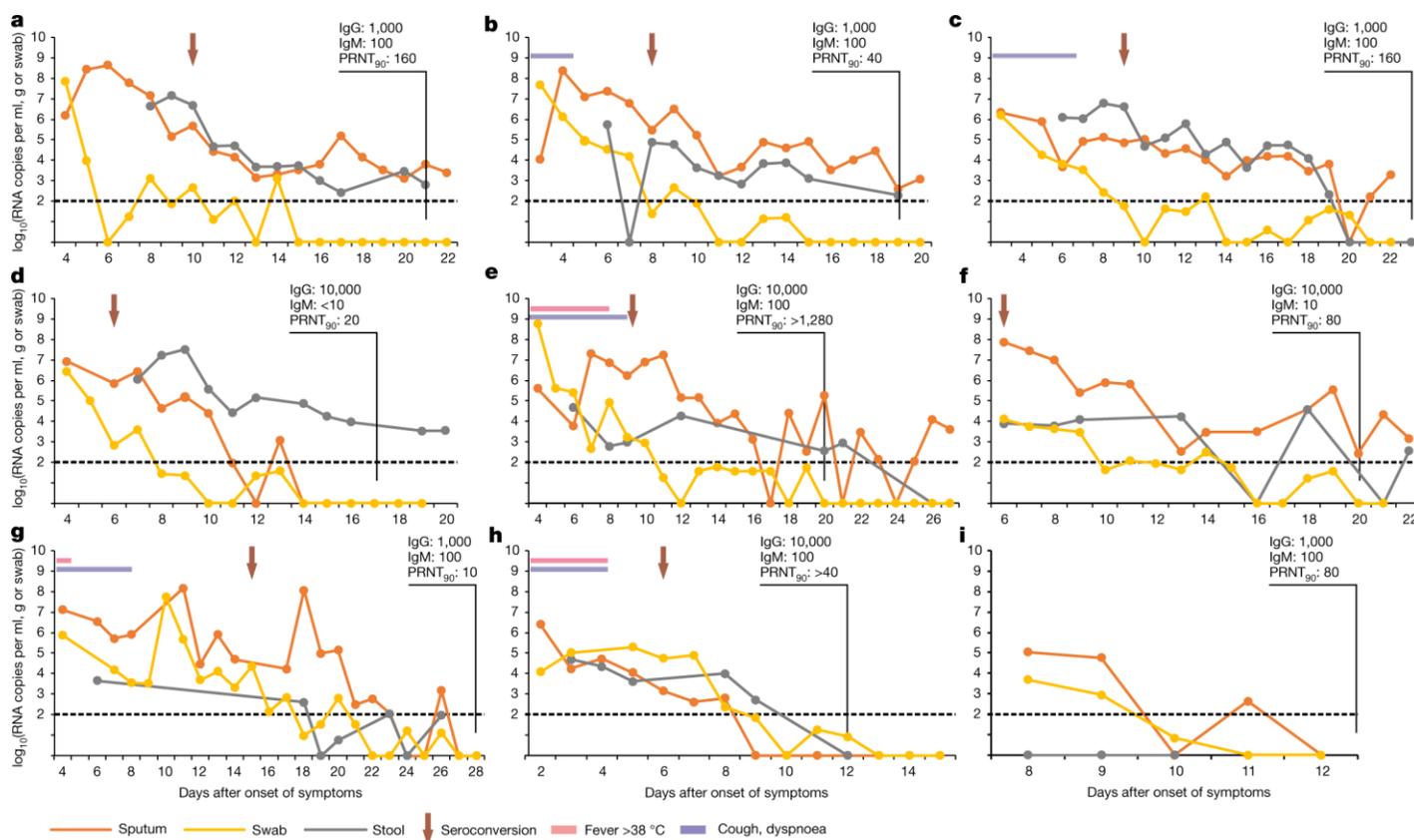
Niveau de risque d'exposition	Précision du contact
Risque négligeable	Personne qui a eu un contact de courte durée (< 15 min) avec un cas confirmé dans des lieux publics tels que les transports publics, les restaurants et les magasins. Le personnel de santé qui a traité un cas confirmé tout en portant le matériel de protection individuelle approprié sans qu'aucune brèche de procédure ne soit constatée.
Faible risque	Personne qui a eu un contact étroit (à moins de 2 m) mais bref (< 15 min) avec un cas confirmé, ou un contact éloigné (> 2 m) mais prolongé dans un lieu public, ou tout contact dans un cadre privé qui ne correspond pas aux critères de risque d'exposition modéré à élevé.
Risque modéré à élevé	Personne qui a eu un contact prolongé (> 15 min) direct de face à face à moins de 2 m avec un cas confirmé, qui partage la même chambre d'hôpital, qui vit dans le même ménage ou qui partage une activité professionnelle ou de loisirs à proximité immédiate d'un cas confirmé, ou qui voyage avec un cas confirmé dans un moyen de transport quelconque, sans équipement de protection individuelle approprié. Le personnel de santé qui a traité un cas confirmé sans porter d'équipement de protection individuelle approprié ou avec constat d'une brèche de procédure. Personne qui a participé à une manifestation, surtout avec exposition aux gaz ou sprays lacrymogènes.

A la lumière des connaissances actuelles, le CSS est d'avis que les candidats au don de sang ayant eu un contact à risque modéré à élevé doivent être ajournés pour une période de 17 jours après le contact incriminé. Cette période couvre 97,5 % des cas de tout âge en période d'incubation (voir section 2.2.1.4). Le CSS rappelle que ces donneurs ne sont pas ajournés pour raison de sécurité transfusionnelle mais pour cause d'une éventuelle infection respiratoire latente qui pourrait être transmise aux employés des centres de collecte ou à d'autres donneurs de sang.

b) Les donneurs « rétablis » de COVID-19

Dès qu'un article mentionne la récurrence d'une positivité de RNA après le rétablissement d'un patient COVID-19, certains interprètent la survenue d'une « réinfection » ou encore une « réactivation » du virus. Pourtant, Wölfel et al. (2020) et Young et al. (2020) ont clairement mis en évidence qu'à la fin de l'évolution de la maladie, la mise en évidence du RNA viral par RT-PCR bascule parfois entre un résultat positif ou négatif (Figure 6). C'est là que le hasard joue un rôle. A noter que cette observation se produit le plus souvent pour les prélèvements au niveau du nasopharynx, difficile à échantillonner (Wölfel et al., 2020, Xiao et al., 2020; Young et al., 2020). Si les patients hospitalisés sont testés à deux reprises avec un résultat négatif et qu'ils sont libérés comme étant guéris, des résultats positifs peuvent très bien être obtenus à nouveau lors du retour à domicile. Cela n'en fait pas pour autant une réinfection.

Figure 6. Cinétique de la charge virale, séroconversion et observations cliniques chez des patients COVID-19 atteints de manière légère (avec l'aimable autorisation de Roman Wölfel; Wölfel et al., 2020b).



En effet, Tao et al. (2020) démontrent que RNA détecté provient surtout de virus résiduel transféré par la toux des voies respiratoires inférieures à la gorge et au nez. Par ailleurs, An et al. (2020) ont investigué plus en profondeur leurs patients réadmis et constaté qu'il s'agissait de personnes jeunes (moins de 14 ans) ayant également vécu une atteinte COVID-19 légère à modérée, comme les patients étudiés par Wölfel et al. (2020). Lors de leur réadmission, ces « patients » ne présentaient pas de symptômes cliniques ni de signe de progression de la maladie. En outre, aucun de leurs proches n'avait été dépisté positif pour le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, une guide touristique infectée lors d'un voyage en Italie, Suisse et France qui présentait une toux sèche comme unique symptôme évocateur, est restée en isolement en raison d'un résultat RT-PCR positif pour une expectoration 19 jours après le début de la maladie (Olsen et al., 2020; cf. Figure 6g). La présence de virus viable n'a toutefois pas été établie. Tout récemment, Hu et al. (2020b) ont amplifié du RNA SARS-CoV-2 chez des patients rétablis et renvoyés au domicile mais n'ont pas détecté le génome viral complet par séquençage ultra-profond. Bo-gyung (2020) annonce que plus que 260 personnes qui étaient à nouveau trouvées positives en Corée du Sud des jours voire des semaines après leur rétablissement complet, présentaient uniquement des fragments résiduels de coronavirus. De nombreux autres patients légers ne sont pas admis dans des cliniques et ne seront alors pas soumis à des analyses détaillées de leur infectiosité.

D'autre part, un dépistage positif peut être détecté dans les selles pendant des jours, voire semaines, après la disparition de la positivité dans les voies respiratoires supérieures (Figure 6d) mais Wölfel et al. (2020) n'ont pas détecté de virus viable dans ces échantillons examinés par culture cellulaire une dizaine de jours après l'apparition des premiers symptômes.

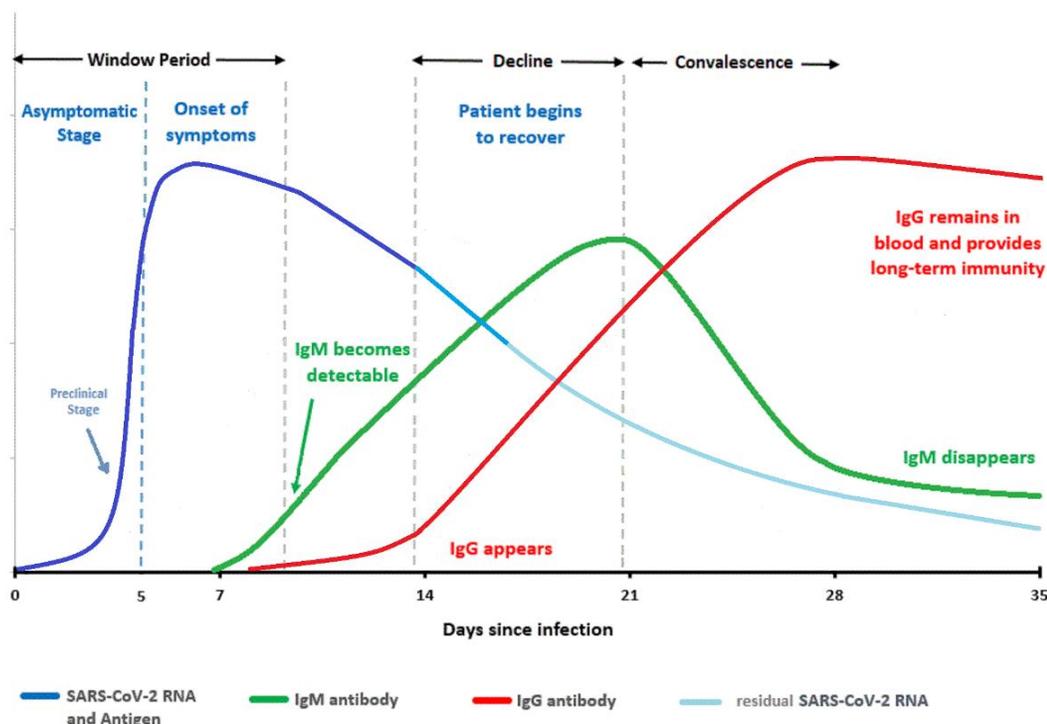
Puisque la RT-PCR réalisée sur les écouvillons du nasopharynx ne permet pas toujours d'établir un diagnostic fiable des patients, Zhao et al. (2020) et Sethuraman et al. (2020) recommandent l'utilisation, en parallèle, d'un test sérologique. Une réserve toutefois: la mise au point de tests sérologiques fiables requiert une sélection minutieuse des antigènes-cibles afin d'éviter toute réactivité croisée, notamment avec les coronavirus communs des rhumes (Che et al., 2005; Wang et al., 2018; Okba et al., 2020). Les tests décelant les anticorps IgG contre la protéine spicule (voir 2.2.1.) permettent un bon suivi après environ deux semaines seulement (Guo et al., 2020; Zhao et al., 2020; Figure 7).

Dernier point, mais pas le moindre, l'étude de Wu et al. (2020) a mis en évidence que chez dix patients en rémission (à savoir, 6 % des COVID-19) les anticorps neutralisants ne se laissaient pas détecter par leur test sérologique. En outre, environ 30 % des patients n'ont pas développé de titres élevés bien que la durée de la maladie de ces patients ait été similaire à celle des autres. Ces données, certes préliminaires, sont en contraste flagrant avec la présence fréquente d'anticorps neutralisants chez les patients rétablis par le SARS-CoV (Zhang et al., 2005). Une explication plausible est que les antigènes-cibles utilisés dans les tests sérologiques sont adaptés à la détection de certains types de virus, mais pas tous.

Une alternative pourrait être le dépistage génomique sur la salive car les tests sur ces prélèvements sont plus faciles et moins aléatoires que ceux provenant du nasopharynx (Wyllie et al., 2020). Cependant, le CSS souligne une lacune importante dans les connaissances: l'effet de divers traitements sur la durée de l'excrétion virale.

Figure 7. Schéma des stades de l'infection par le SARS-CoV-2 de la période asymptomatique à la convalescence des patients.

La courbe bleu clair indique que le virus ne montre plus de viabilité à partir de 7 jours de symptômes chez les patients atteints de manière légère et à partir de 11 jours chez les patients affectés de manière sévère.



Au vu de ces obstacles et des zones d'ombres qui subsistent encore, le CSS constate qu'il n'est pas aisé de définir avec précision la période d'exclusion du don de sang des personnes atteintes du SARS-CoV-2 et présentant des symptômes minimes doivent être exclus du don de sang. Ce sont finalement les premiers résultats de l'étude en cours par l'agence sud-coréenne de prévention et contrôle de maladies qui apportent des renseignements suffisamment fiables sur le risque infectieux (KCDC, 2020). En effet, cette investigation approfondie de 285 cas de « réinfection » vise à déterminer si le coronavirus est toujours viable et si une transmission a eu lieu vers des personnes de contact durant cette période de dépistage RT-PCR positif. Au total 790 contacts ont été identifiés (351 familiaux; 439 autres). Les essais de culture virale effectués pour 108/285 cas ont tous été négatifs et aucun cas de transmission qui serait lié à la période d'exposition n'a été décelé chez les contacts. Lu et al. (2020d) ont obtenu des résultats similaires pour 70/87 cas par culture virale et séquençage complet.

Le CSS est d'avis que ces résultats apportent les preuves satisfaisantes de l'absence d'infectiosité au-delà des deux premières semaines d'infection. Il estime donc que tous les patients atteints de COVID-19 doivent être ajournés pour tout don de sang ou composant sanguin pendant au moins 14 jours après le début des symptômes car les échantillons cliniques prélevés après cet intervalle ne montrent pas la présence de virus complet ou infectieux (par séquençage complet ou par culture cellulaire).

c) Les donneurs de plasma convalescents

Le plasma prélevé chez les personnes guéries de l'infection par le COVID-19 peut contenir des anticorps neutralisants qui peuvent aider à combattre le virus.

Ce plasma peut être utilisé de deux façons:

- La première consiste à le transfuser directement aux personnes souffrant du COVID-19. Cette utilisation de plasma frais « convalescent » provenant de patients a déjà été expérimentée à l'occasion d'autres épidémies dévastatrices, par exemple, lors de la pandémie de grippe en 1918-19 (McGuire & Redden, 1918) ou l'épidémie de SARS-CoV en 2003 (Cheng et al., 2005);
- L'autre consiste à utiliser le plasma prélevé à plus grande échelle pour fabriquer des immunoglobulines polyclonales hyperimmunes qui concentrent les anticorps provenant d'une population exposée et en faire un médicament.

Suite aux succès obtenus par immunothérapie passive chez quelques patients COVID-19, de nombreux auteurs ont considéré le plasma de convalescent avec grand intérêt. Ils signalent toutefois que cette option thérapeutique implique de relever plusieurs défis (AKBlut, 2015; Al-Riyami et al., 2020; Bhimraj et al., 2020; Bloch et al., 2020; Budhai et al., 2020; Casadevall & Pirofski, 2020; Casadevall et al., 2020; de Alwis et al., 2020; Devasenapathy et al., 2020; Dzik, 2020; Epstein & Burnouf, 2020; Fleming & Raabe, 2020; Focosi et al., 2020; Kadkhoda, 2020; Kanjilal & Mina, 2019; Leider et al., 2020; Roback & Guarner, 2020; Rojas et al., 2020; Salazar et al., 2020; Tiberghien et al., 2020).

Parmi ces défis, il y a, par exemple et entre autres:

- La responsabilité professionnelle (médicale, éthique) de prélever du plasma chez des patients en cours de rétablissement d'une maladie grave;
- La nécessité de disposer de plasma présentant un titre suffisant. A propos des anticorps, les titres mesurés par inhibition de l'hémagglutination sont généralement considérés comme protecteurs lorsqu'ils sont supérieurs à 1:40 ou 1:80. Toutefois, une thérapie chez des malades gravement atteints n'est pas équivalente à une mesure de prévention, de sorte que le traitement en tant que tel est susceptible d'exiger des titres beaucoup plus élevés;
- L'homogénéité des prélèvements pose problème. Le profil et la concentration des anticorps diffèrent d'un donneur à l'autre;
- La sélection des donneurs de plasma. Dans ce contexte, le CSS souligne qu'il est indispensable d'utiliser du plasma frais issus de donneurs masculins ou féminins sans antécédent d'immunisation préalable (fausse couche, grossesse, transfusion préalable) afin de prévenir l'apparition d'une lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI; *Transfusion Related Acute Lung Injury* — cf. CSS, 2011). La Commission européenne autorise alternativement les donneurs testés et trouvés négatifs pour les anticorps anti-HLA/HPA/HNA en utilisant un test validé (EC, 2020b). Les patients qui ont montré des symptômes COVID-19 et les personnes qui ont été dépistées SARS-CoV-2 positives mais qui ont guéri sans nécessiter une hospitalisation, avaient probablement un système immunitaire plus apte à lutter contre le coronavirus et seraient dès lors de meilleurs candidats donneurs de plasma de convalescent (Fafi-Kremer et al., 2020);
- L'influence des modalités d'inactivation virale du plasma avant administration sur le taux et l'activité des anticorps;
- La sélection des patients à traiter et le moment le plus propice (en début de maladie ou en stade critique). Quant au moment le plus opportun de traiter les patients, Zeng et al. (2020b) viennent de constater que cette immunothérapie qui peut mettre fin en 3 jours à

l'excrétion de SARS-CoV-2, ne réduit pas la mortalité chez les patients en phase terminale. Les auteurs concluent donc que ce traitement doit être entamé plus tôt. Le plasma transfusé provenait de jeunes adultes. Toutefois, l'article sous presse ne donne aucune information sur le titre des anticorps mais indique que les IgM anti-SARS-CoV-2 étaient absentes. La première étude clinique randomisée vient tout juste d'être publiée par Li et al. (2020): une cinquantaine de patients COVID-19 critiques ne montraient aucune amélioration significative des paramètres cliniques sur une période de 28 jours par rapport au groupe contrôle. En outre, les auteurs ne détectent aucun bénéfice significatif sur la mortalité parmi tous les patients randomisés. Le CSS rappelle qu'une caractéristique notable du SARS et COVID-19 est une aggravation apparente des symptômes à mesure que le virus est éliminé, ce qui suggère que la maladie a une base immunopathologique au stade avancé (Perlman & Netland, 2009);

- La surveillance de la transfusion elle-même. L'infusion de plasma — contrairement aux immunoglobulines purifiées — constitue un apport significatif de protéines de l'inflammation et de facteurs de coagulation, qui, en synergie, peuvent intensifier un processus inflammatoire et prothrombotique. Lorsque la quantité d'anticorps est insuffisante, le phénomène ADE (*ADE, antibody-dependant enhancement*) peut se produire (Kadkhoda, 2020), c'est-à-dire, la facilitation de la pénétration virale dans les cellules par les anticorps. Il convient de noter que Chakraborty et al. (2020) viennent de mettre en évidence la présence d'une fucosylation réduite du fragment cristallisable (Fc) des IgG chez les adultes COVID-19, une modification qui améliore les interactions avec le récepteur-activateur FcγRIIIa. Par ailleurs, l'apport de complément peut également induire une augmentation des lésions tissulaires médiée par les anticorps dépendants du complément (CDE, *complement-dependant enhancement*);
- L'apparition d'un œdème aigu pulmonaire par surcharge volumique (TACO; *Transfusion Associated Circulatory Overload*) chez les patients âgés;
- Les préparations d'immunoglobulines hyperimmunes contiennent des doses élevées et standardisées d'anticorps anti-COVID-19, toutefois, le mode de fractionnement élimine des IgM susceptibles d'avoir une action contre certains virus. Les immunoglobulines subissent des méthodes d'inactivation virale rigoureuses et offrent une disponibilité probablement plus constante que les plasmas individuels. Cependant, leur fabrication prend plus de temps que la collecte, la qualification et l'inactivation des plasmas frais individuels. Leur concentration plus élevée permettrait aux médecins de donner plus d'anticorps aux patients, sans risque de TACO;
- Les aspects aléatoires ou incertains qui méritent réflexion:
 - o Il faut savoir que ces préparations ont échoué auparavant dans les essais contrôlés randomisés visant à améliorer les rémissions de la grippe A ou du virus respiratoire syncytial (Rodriguez et al., 1997; Beigel et al., 2019; Davey et al., 2019);
 - o Reste encore à déterminer si une infection asymptomatique génère ou non une réponse immunitaire protectrice contre toute nouvelle infection ou maladie grave.

Il n'est pas encore possible d'attester l'efficacité ou le mécanisme sous-jacent de l'intervention. Une étude Cochrane (Valk et al., 2020) indique que les scientifiques étaient sceptiques quant à l'efficacité de l'immunothérapie plasmatique appliquée aux patients atteints de COVID-19 hospitalisés.

Parce que la transfusion de plasma ou d'immunoglobulines hyperimmunes *peut* s'avérer bénéfique pour obtenir une protection immunitaire, des équipes universitaires et industrielles commencent à étudier l'efficacité de ces immunothérapies passives (p.ex. CAPSID, 2020; CoVIG-19 Plasma Alliance, 2020; EC, 2020b; Hindawi, 2020; Joyner, 2020; Paneth, 2020) — et la société

internationale de transfusion sanguine a déjà rassemblé des nouveaux protocoles accessibles via un portail dédié (ISBT, 2020b).

De nombreuses autorités sanitaires ont émis des directives pour encadrer la mise en œuvre de cette immunothérapie expérimentale et garantir la levée de freins législatifs pour permettre des essais cliniques contrôlés et une collecte du plasma selon des règles communes (p.ex. WHO-BRN, 2017; EC, 2020b; ECDC, 2020d; HCSP, 2020c; FDA, 2020b). Enfin, en ce qui concerne le plasma convalescent, les autorités envisagent de donner la permission de lever la quarantaine appliquée habituellement au plasma frais avant transfusion. Beaucoup d'essais ne comportent cependant pas de groupe contrôle (p.ex. transfuser du plasma ne contenant pas d'anticorps contre le SARS-CoV-2) et ne permettent dès lors pas de tirer de conclusion définitive sur son efficacité.

Toutefois, ces essais cliniques risquent de soustraire des milliers de patients atteints de COVID-19 à d'autres essais prometteurs: ils doivent inclure de grands groupes de patients parce qu'il est impossible de savoir si un groupe de traitement se distingue significativement des autres avant la levée de l'insu. C'est la raison pour laquelle l'Agence européenne des médicaments (EMA, 2020) demande instamment à la communauté des chercheurs de l'Union européenne d'accorder la priorité aux grandes études cliniques contrôlées et randomisées, car ce sont les plus susceptibles de produire - dans un délai raisonnable - les preuves concluantes nécessaires au développement et à l'approbation rapide d'éventuels traitements COVID-19. En Belgique, l'administration de plasma convalescent ne peut, pour l'instant, être envisagée que dans le cadre de l'étude multicentrique DAWN-plasma²⁴ (KCE, 2020) et l'AFMPS a recommandé que ce don n'ait lieu que plus de 28 jours après la fin des symptômes (Sciensano, 2020).

Le CSS indique encore que le cadre éthique connu sous le nom de *Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions* (MEURI) contient une série de critères d'accès aux thérapies expérimentales *en dehors* d'essais cliniques pour les patients individuels se trouvant en situations d'urgence et de danger de mort (Calain, 2018). Dans ce cadre là, les chercheurs sont évidemment tenus de documenter les résultats et de les partager en temps utiles avec l'ensemble de la communauté médicale et scientifique.

A la lumière des connaissances actuelles, le CSS est d'avis que les candidats au don de sang ayant eu un contact à risque modéré à élevé soient ajournés pour une période de 17 jours après le contact incriminé.

Le CSS estime que tous les patients atteints de COVID-19 soient ajournés pour tout don de sang ou composant sanguin pendant au moins 14 jours après le début des symptômes. Cet ajournement tient compte que les échantillons cliniques prélevés après ce délai ne montrent plus la présence de virus complet ou infectieux. Un test de laboratoire négatif pour la maladie COVID-19 active n'est pas nécessaire pour être admis au don.

Le plasma frais de patients convalescents peut être collecté suivant les règles spécifiques d'éligibilité des donneurs, de prélèvement, préservation, traitement et administration régulée. Leurs symptômes doivent être complètement révolus pendant au moins 14 jours avant le don.

²⁴ Il s'agit d'une étude Phase II de démonstration de faisabilité. Le rapport final est attendu pour début 2022.

2.2.2.10. Les mesures d'atténuation, visant à maintenir l'offre en composants sanguins

La progression de l'épidémie et en particulier l'étendue des foyers d'infection et des zones de forte concentration sur le territoire ou à la frontière, est impossible à prévoir. Cependant, à mesure que l'infection se propage au personnel des hôpitaux et que celui-ci n'est plus en mesure de travailler, l'activité de l'hôpital diminuant, la demande de sang et de produits sanguins peut diminuer.

En l'absence d'interventions préventives spécifiques, le personnel des centres de collecte sera, au fil du temps, exposé au même risque d'infection que le reste de la population. Bien que la propagation de l'infection au sein de la communauté ne puisse être évitée, sa transmission sur le lieu de travail peut être plus facilement contrôlée si le personnel est correctement formé et s'il lui est conseillé, à l'avance, de ne pas se rendre au travail s'il se sent malade et/ou peut avoir été infecté (WHO, 2011). Il faut sans doute s'attendre à une diminution temporaire de personnel dans les établissements et services de transfusion sanguine.

Dans le contexte d'une crainte généralisée du nouvel agent pathogène, les membres du personnel des centres de collecte peuvent également manifester des réticences à se rendre dans des lieux publics pour collecter du sang (WHO, 2011). Par ailleurs, compte tenu des mesures de confinement certains, par choix ou par obligation, restent avec leurs proches.

La perturbation de la disponibilité des dons de sang peut être multifactorielle:

- a) La difficulté pour les établissements de transfusion de convoquer les donneurs;
- b) Les donneurs peuvent être malades (maladie COVID-19 ou symptômes pré-cliniques);
- c) Les donneurs sont isolés ou s'auto-isolent après un contact avec un cas suspect ou confirmé de COVID-19;
- d) Les donneurs dépendent/subissent des modifications de leurs engagements professionnels (horaires décalés, travail à distance);
- e) Les autorités ont ordonné des restrictions en matière de transports publics;
- f) Les donneurs se retrouvent dans l'obligation de s'occuper de membres de la famille (malades, fermetures d'écoles, suspension d'activités extra-scolaires, faire des achats pour les personnes fragiles, activités solidaires, ...);
- g) La réticence à faire un don par crainte d'être infecté ou d'être affaibli pour combattre une infection future;
- h) Les donneurs ne peuvent plus atteindre leur établissement de collecte habituel (localisé en zone de quarantaine, fermeture en cas de problème sanitaire).

Le CSS a identifié quelques approches visant à maintenir et/ou augmenter la réserve de donneurs potentiels mais souligne que ces mesures devraient être envisagées graduellement, en fonction de la progression/flambée de l'épidémie:

a) Amorcer une promotion ciblée du don de sang

- Les autorités doivent faire savoir largement au grand public, par voie de presse ou de radio, qu'elles ont la ferme intention de soutenir la chaîne transfusionnelle qui est un **maillon critique** de notre système de santé. Les personnes qui donnent du sang sont l'équivalent des personnes qui travaillent dans une industrie d'infrastructure critique. En se portant volontaires pour un don, ils contribuent de manière solidaire et significative à la santé de la population (cf. FDA, 2020);

- Promouvoir, voire organiser, le don de sang par des personnalités respectées, connues ou en vue: médecins, directeurs d'hôpital, proches représentants du peuple, célébrités, politiques, chanteurs, artistes, ... afin de montrer « le bon exemple » au public. Associer à leur geste des messages importants (cf. 2.2.2.8.).

b) Améliorer la logistique de déplacement des donneurs

- Organiser le remboursement des frais de déplacement (prise en charge par les autorités);
- Assurer le transport des donneurs vers le centre de collecte (prise en charge par les autorités);
- Transmettre un message clair lors de chaque annonce ou rappel des mesures de (dé)confinement par les autorités, précisant que les collectes de sang restent ouvertes, la chaîne transfusionnelle étant un **maillon indispensable** pour la résilience de notre système sanitaire. Véhiculer ce message chaque fois qu'il est signalé que les magasins d'alimentation et les pharmacies restent ouverts ou que des secteurs de l'espace public sont réouverts;
- En cas d'obligation future de fournir une « attestation de déplacement dérogatoire » (cf. attestations de sortie en France), prévoir un laissez-passer pour les donneurs et candidats au don de sang au motif d'assistance aux personnes vulnérables.

Le remboursement des frais de déplacement est considéré comme compatible avec le principe du don volontaire non rémunéré (*ISBT Code of Ethics*, voir Flanagan, 2020). Par contre, récompenser les donneurs réguliers avec p.ex. en leur offrant un gel hydroalcoolique pour leur déplacement de retour n'est pas considéré comme compatible avec ce principe.

c) Encourager le staff des centres de collecte à travailler selon des horaires aménagés

- Organiser le remboursement des frais de déplacement (prise en charge par les autorités);
- Recruter sans tarder du personnel de renfort en vue de remplacements imprévisibles éventuels de personnel malade ou absent: tenir compte d'un temps de formation ou de mise-à-jour ciblée²⁵ (rémunération prise en charge par les autorités);

La promotion par les autorités de la chaîne transfusionnelle en tant que maillon essentiel de la résilience de notre système sanitaire aidera à motiver le personnel de ces centres.

d) Prévoir une communication appropriée à destination de la population générale

Il y a lieu de rapidement lever un certain nombre de malentendus concernant le don de sang en période de pandémie SARS-CoV-2.

- Les lieux de collecte de sang ne doivent être considérés ni comme des lieux de rassemblement public, ni comme un service de soins à des personnes malades. Les établissements de transfusion sanguine se sont préparés et ont mis en place un

²⁵ Penser p.ex. aux étudiants du 'Master de spécialisation en médecine transfusionnelle' qui ont fini leurs cours et ont été pour la plupart déjà actifs comme médecin dans des pays à ressources limitées (supplément pour les heures prestées en plus de leur bourse de subsistance). Contacter p.ex. également les anciens étudiants de ce 3^e cycle dont certains suivent actuellement des formations en Belgique et seront peut-être en mesure de se libérer.

environnement bien sécurisé tenant compte de toutes les mesures de distanciation sociale et d'hygiène;

- La crainte que ressentent les donneurs de contracter un virus par le prélèvement de leur sang est non fondée. Un malentendu de cette nature avait été éclatant dans la population des donneurs au moment de l'émergence du virus HIV (voir CSS, 2009). Il a été dur à déraciner. Cette crainte pourra faire partir de la cause majeure (80 %) du refus des donneurs à venir aux centres de collecte en Chine (Wang et al., 2020c);
- L'inquiétude — injustifiée — qu'un don de sang entraîne un affaiblissement des défenses corporelles empêchant de combattre une infection ultérieure par le SARS-CoV-2. Il est avéré que les anticorps se trouvant dans le plasma sanguin sont un composant majeur du système immunitaire permettant de contrôler les infections. Toutefois, les normes de qualité régissant le prélèvement de ces composants en Belgique (CSS, 2010) ne tolèrent nullement une déplétion de ces immunoglobulines en raison d'un don de sang ou de plasma (Karger & Kretschmer, 2006; Laub et al., 2010).

e) Assouplir temporairement certains critères d'éligibilité des donneurs

Les procédures standard sont généralement bien implantées dans les ETS; elles sont familières aux employés rôdés à la routine quotidienne et au fonctionnement en toute souplesse. Fondamentalement, toute modification des procédures standard comporte le risque de commettre des erreurs et nécessite dans les systèmes informatiques des ajustements qui doivent être validés, chose impossible à réaliser en période de crise. En outre, il peut être difficile pour le personnel des ETS de comprendre que les normes jusqu'ici strictement observées soient, même momentanément, assouplies. Par conséquent, tout écart par rapport aux critères de sélection des donneurs doit être clairement expliqué et communiqué au personnel de l'ETS comme une mesure prise dans des circonstances exceptionnelles (WHO-BRN, 2007).

Dans les recommandations publiées par l'ECDC (2020c) le 23 mars 2020, les experts consultés estimaient que « *For this pandemic, derogation of mandatory donor selection criteria is considered unnecessary* » mais l'actuelle mise-à-jour (datant du 29 avril 2020) retient « *In the event of widespread transmission, blood establishments may need to adapt the measures applied to suit the local epidemiological situation and ensure sustainability of blood supply* » (ECDC, 2020h).

Au vu de l'effondrement de la structure sanitaire locale en à peine deux semaines après la survenue d'un premier cas mortel de COVID-19 dans plusieurs villes et régions (Wuhan, Lombardie, Alsace, St. Trond, New York City, ...), le CSS conseille vivement aux ETS se préparer à la situation la plus défavorable tant qu'il en est encore temps.

Malgré la réduction des activités dans les établissements de soins, toutes les chirurgies urgentes, les accouchements compliqués, la prise en charge de maladies hématologiques, les traitements du cancer, ... restent consommateurs de transfusion, comme avant la pandémie du SARS-CoV-2. La possibilité d'une demande de solidarité entre les États membres pour l'approvisionnement en composants sanguins dont les besoins sont urgents (EC, 2020) ne peut non plus être totalement exclue. Au final, il y a lieu de mener une réflexion sur les besoins transfusionnels lors de la levée du confinement strict ou avec le retour (souhaité progressif) des interventions médicales ajournées.

Le CSS est cependant d'avis qu'aucune modification ne devrait être autorisée dans la sélection des donneurs quant aux paramètres infectieux et qu'en général, aucune modification des critères d'ajournement protégeant la santé des donneurs ne devrait être autorisée.

- Conversion d'une partie des collectes de plasma en collectes de sang total (Bøgh-Sørensen, 2020);
- Autoriser un plus grand nombre de dons de sang par année, avec supplémentation en fer après chaque don, ou encourager les donneurs de sang total à donner d'autres éléments (plasma, plaquettes).

Comme mentionné dans l'avis du CSS (2009b), « *la possibilité – uniquement pour les donneurs masculins ! – de donner une cinquième ou une sixième fois [par année] n'aura donc qu'un effet minime sur la réserve de sang* ». En effet, les donneurs viennent habituellement faire un ou deux dons par année. C'est pourquoi cette mesure devra être accompagnée d'une communication ciblée pour inciter les donneurs à se présenter tous les deux-trois mois afin de renforcer la résilience du système sanitaire du pays;

- Autoriser une fréquence plus élevée de don par plasmaphérèse. Nécessité d'obtenir une dérogation temporaire des instances européennes.

Ce critère moins strict est concevable sous la responsabilité d'un professionnel de santé qualifié et en appréciation de la situation effective de risque. Les volumes prélevés doivent cependant restés limités à 20 % du volume sanguin du donneur (Karger & Kretschmer, 2006; Laub et al., 2010);

- Autoriser le don de sang après une opération franchissant la dure-mère (craniotomies, neuro-endoscopies et chirurgies de la moelle épinière) pour les donneurs de moins de 65 ans. Nécessite l'obtention d'une dérogation temporaire des instances européennes.

Le risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique est plus élevé au-delà de cet âge (cf. CSS, 2015c). Selon le Tableau 1 de cet avis du CSS, le rendement est comparativement minime, à savoir environ 200 donneurs par an;

- Autoriser le don de sang à partir de 16 ans. Ces mineurs d'âge pourraient faire un don à condition qu'ils remplissent les critères physiques et hématologiques requis et que le consentement approprié soit obtenu. Nécessité d'obtenir une permission des parents;
- Autoriser un poids corporel entre 45 et 50 kg. Le CSS conseille de ne pas dépasser la norme de 8 mL/kg du poids corporel (13 %, cf. Klein & Anstee, 2014): soit se procurer des poches permettant la collecte d'un volume maximal de 360 mL, soit prélever trois unités pédiatriques de 100 mL (cf. CSS, 2010);
- Autoriser le don de plasma HSH mis en quarantaine (CSS, 2016)²⁶;
- Autoriser le don de sang des HSH en couple fidèle avec un partenaire depuis 3 années;

²⁶ cf. Arrêt de la Cours constitutionnelle n° 122/2019 du 26 septembre 2019. Loi du 11 août 2017 « portant des dispositions diverses en matière de santé » (art. 8 et 9). Disponible sur <https://www.const-court.be/public/f/2019/2019-122f.pdf>

- Abaissement du critère d'éligibilité « seuil minimal d'hémoglobine »²⁷ à 12 g/dL pour les hommes et 11 g/dL pour les femmes. Nécessite d'obtenir une dérogation temporaire des instances européennes.

Le CSS souligne que les atténuations des critères d'éligibilité doivent rester temporaires et conseille que l'intervalle entre deux prélèvements de sang total ne soit pas inférieur à deux mois (CSS, 2009b). Le CSS préconise que des dérogations portent prioritairement sur la fréquence des dons plutôt que sur les volumes prélevés.

Puisqu'il faut un certain temps pour s'adapter, se préparer et émettre des arrêtés royaux, la rédaction de ses articles devrait débiter dans les meilleurs délais (voir les exemples d'arrêtés en la matière publiés en début de la pandémie grippale de 2009; Annexe 7).

En outre, le CSS est d'avis qu'il faut déployer ces assouplissements mais de manière parcimonieuse, en fonction de la situation de l'approvisionnement en composants sanguins; celle-ci étant mise à jour journalièrement par l'AFMPS en collaboration étroite avec tous les ETS.

Selon le degré d'informatisation des services du sang, la modification de plusieurs paramètres requiert chaque fois l'intégration avec validation des « déviations » dans les systèmes de traitement de données et de gestion. Tant que les réserves en composants sanguins ne descendent pas en-dessous du seuil critique (Figure 2), il est donc judicieux de mettre d'abord en œuvre les mesures qui n'impactent pas (trop) ces systèmes afin d'éviter une perturbation inutile, source d'erreurs humaines et systémiques. Le CSS conseille néanmoins qu'une réflexion soit engagée entre les différents acteurs de terrain quant à la survenue éventuelle d'un scénario catastrophe 'worst case' en vue de dégager des alternatives à la rigidité des systèmes informatisés.

f) Promouvoir la préparation de composants sanguins d'appoint

- Prélever deux concentrés de globules rouges par séance d'aphérèse (CSS, 2009), avec supplémentation de fer après le don;
- Établir une réserve de concentrés érythrocytaires cryopréservés (CSH, 2003; Sputtek et al., 2007). Cette stratégie, souvent mise en œuvre dans un contexte militaire ou pour préserver du sang de groupes rares, requiert du temps de préparation et des procédés de décongélation contrôlés. C'est pourquoi elle devrait être mise en œuvre tant que l'approvisionnement en concentrés érythrocytaires est encore suffisant (voir Figure 2). Vu le coût, elle devrait aussi et surtout être centralisée au sein d'un seul organisme pour le pays (économie d'échelle). Les lavages permettent en outre d'éliminer d'éventuels virions résiduels.

g) Améliorer l'utilisation clinique raisonnée des composants sanguins

De nombreuses initiatives existent pour former les cliniciens et les amener à adopter les bonnes pratiques en matière de prescription des composants sanguins. Choisir de manière judicieuse le

²⁷ A la suite de l'entrée en vigueur de la directive européenne 2004/33/CE tous les nouveaux donneurs devront avoir un taux minimal d'hémoglobine obligatoire pour pouvoir donner leur sang, à savoir 12 g/dL pour les femmes et 13 g/dL pour les hommes (cf. CSS, 2010). Sont également concernés, les donneurs réguliers dont le dernier prélèvement analysé laissait apparaître un taux d'hémoglobine à la limite des seuils, soit entre 12 et 12,5 g/dL pour les femmes et entre 13 et 13,5 g/dL pour les hommes ainsi que le donneur qui lors de l'entretien médical, révèle une anamnèse clinique évocatrice d'une anémie.

composant le plus approprié et le volume à transfuser dans la bonne indication, de manière à pratiquer une gestion saine des composants sanguins à transfuser au patient (p.ex. AABB, 2020c; VUMC, 2020). C'est la gestion personnalisée du capital sanguin (PBM) promu en Belgique par le groupe BeQuinT du SPF Santé publique. Son rôle pendant une pandémie vient d'être mis en exergue par Shander et al. (2020).

Le CSS recommande, en cas de pénurie grave, les deux mesures supplémentaires suivantes:

- Encourager l'emploi de plasma décongelé de groupe A pour la réanimation initiale des patients traumatisés de groupe ABO inconnu (Dunbar & Yazer, 2017);
- Envisager de réduire les seuils pour les transfusions de plaquettes (voir CSS, 2005).

h) Renforcer l'hémovigilance

Pour rappel, l'hémovigilance comprend un ensemble de procédures de surveillance couvrant la chaîne transfusionnelle, depuis la collecte de sang total jusqu'au suivi des receveurs. La collecte des données relatives aux effets indésirables des transfusions est suivie d'une analyse puis d'une évaluation des moyens permettant d'en prévenir l'apparition (actions correctrices). Ceci inclut notamment les accidents de ponction veineuse, la déplétion en fer, la maladie du greffon contre l'hôte ainsi que les réactions transfusionnelles légères à graves. Un aspect capital de l'hémovigilance — qui justifie pleinement son rôle de vigile —, est la détection précoce de nouveaux risques et/ou de défauts de qualité. Le Centre national d'hémovigilance (à l'AFMPS) déclenche et évalue les mesures préventives. Il va sans dire qu'en cas de pandémie résultant d'un nouvel agent hautement pathogène, l'hémovigilance doit être plus que jamais renforcée; non seulement au niveau de la surveillance des éventuels effets néfastes causés par la transmission de l'agent pathogène aux acteurs de la chaîne transfusionnelle, mais autant en vue des erreurs humaines pouvant résulter d'une surcharge ou d'une modification temporaire des conditions de travail dans les services.

Avec la progression de la pandémie dans la population générale, une surcharge du système d'hémovigilance va inévitablement apparaître et ce, pour plusieurs raisons:

- l'analyse de l'imputabilité des effets et incidents est compliquée par les voies de transmission possibles et réelles du SARS-CoV-2;
- une intervention rapide est souvent cruciale mais les connaissances relatives au nouveau virus sont encore fragmentaires pour de nombreux aspects;
- la gestion de l'approvisionnement demandera des efforts tout particuliers pendant les périodes de déclin des réserves;
- le plasma de convalescents représente l'ajout de toute une nouvelle activité avec la possibilité d'effets indésirables inattendus apparaissant à levée de l'insu;
- en cas de pénurie grave les procédures concernant l'éligibilité des donneurs ainsi que la surveillance et le suivi des donneurs de sang, des concentrés prélevés et préparés, et des patients transfusés doivent obligatoirement être mises à jour dans les plus brefs délais. Une flexibilité accrue est donc nécessaire.

Compte tenu du peu d'informations disponibles actuellement, la documentation et l'hémovigilance sont également des aides très précieuses pour comprendre l'efficacité globale des mesures prises par les ETS et les autorités sanitaires.

C'est pourquoi le CSS préconise un renforcement des services impliqués dans l'hémovigilance:

- Tripler les effectifs du Centre national d'hémovigilance (à l'AFMPS) pendant toute la durée de la pandémie, puis pendant les 6 mois suivants afin de disposer de moyens pour analyser les données qui auront été rassemblées et d'évaluer l'efficacité des actions entreprises;
- Prévoir des suppléants aux postes à horaires flexibles car les services doivent s'attendre à une ou plusieurs poussées épidémiques pendant les mois à venir;
- Détacher des aides administratives pour soutenir les personnes responsables de la banque de sang hospitalière car le rapportage de toute réaction transfusionnelle doit, plus que jamais, être assuré systématiquement auprès du Centre national d'hémovigilance;
- Récolter et analyser les notifications pour tout donneur signalant des atteintes respiratoires évocatrices (cf. information post-don, section 2.2.2.7.);
- Analyser les notifications en portant un regard vigilant sur les éventuels traitements 'expérimentaux' administrés à certains patients en tenant compte des différences entre hommes et femmes (McGregor, 2020).

i) Trier et livrer les composants sanguins en cas de pénurie grave

- Contacter les responsables du Plan d'Urgence Hospitalier pour adapter le plan en ce qui concerne les décisions relatives à l'annulation ou au report de transfusions en cas de pénurie aiguë;
- Définir une politique de livraison des composants sanguins dans un lieu autre que celui de la clinique en cas de verrouillage de la zone et/ou fermeture de l'établissement;
- Demander aux responsables logistique de se concerter afin de hiérarchiser les priorités à donner aux tâches des coursiers qui transportent le sang;
- Établir les critères de sélection des prescriptions pour les composants sanguins disponibles (Doughty et al., 2020; Novelli, 2020; Pagano et al., 2020; SANBS, 2020). L'élaboration d'une procédure commune est souhaitable en présence de toutes les parties concernées (responsables des ETS, banques de sang, Comités de transfusion, ...).

j) Stratégie de sortie

- Quand un vaccin sera disponible, s'assurer que les donneurs de sang feront partie des groupes prioritaires (WHO-BRN, 2007). En Belgique, le nombre de donneurs réguliers s'élève actuellement à environ 230.000 personnes;
- Quand les activités auront repris un rythme plus ou moins normal et si des tests sérologiques auront acquis une sensibilité et une spécificité suffisante, proposer de dépister les sujets immuns par rapport au COVID-19 parmi les employés de l'ETS et, à plus grande échelle, parmi les donneurs de sang.

Comme pour la plupart des nouvelles technologies, certaines analyses dévoilent que les promesses des tests d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été surfaites, et leurs défis sous-estimés. Les kits de dépistage rapide ont inondé le marché, cependant la plupart ne sont pas assez sensibles pour confirmer si un individu a ou non été exposé au virus. Et même si certains tests sont fiables, ils ne permettent pas de savoir si la personne est immunisée contre une réinfection. Ces points encore à élucider demandent des études

complémentaires pour circonscrire les anticorps neutralisants par rapport aux autres anticorps et des dépistages à plus grande échelle, représentatifs des différentes populations touchées et tenant compte de la progression de l'infection dans une région donnée (p.ex. Solbach et al., 2020).

Le CSS a examiné de manière approfondie les forces et les faiblesses actuelles de la chaîne transfusionnelle et a rassemblé de nombreuses recommandations afin de proposer une stratégie comportant 10 éléments:

- L'amorce d'une promotion ciblée du don de sang;
- L'amélioration du soutien aux donneurs pour se rendre dans les lieux de collectes;
- L'encouragement du personnel des centres de collecte;
- La prévision d'une communication appropriée à destination de la population générale;
- L'assouplissement temporaire de certains critères d'éligibilité des donneurs;
- La promotion de la préparation de composants sanguins d'appoint;
- Le renforcement de l'hémovigilance;
- L'amélioration de l'utilisation clinique raisonnée des composants sanguins;
- Le tri et la livraison des composants sanguins en cas de pénurie grave;
- La protection des donneurs et du personnel (stratégie de sortie).

Le CSS souligne que la mise en application des mesures d'assouplissement de critères d'éligibilité des donneurs devrait être progressive, en fonction de l'évolution de l'épidémie.

2.2.2.11. Les perturbations de la chaîne des fournisseurs de matériel diagnostique et médical

De nombreuses fournitures essentielles au fonctionnement de notre système sanitaire sont usinées dans des régions touchées de plein fouet par des flambées de SARS-CoV-2. En conséquence, la capacité de production de ces régions atteint une limite critique de sorte que certains réactifs ou équipements médicaux ne sont plus livrés et manquent cruellement.

Par exemple, les commandes de centaines de milliers de tests de dépistage génomique pour le SARS-CoV-2 ont mis une telle pression sur le marché des réactifs d'amplification — notamment les dNTPs, mais également les amorces (*primers*) et enzymes de polymérisation (*reverse transcriptases*, *DNA polymerases* thermostables) — que des retards de livraison voire des pénuries en réactifs importants constituant les *mastermix* risquent, à long terme, d'affecter sérieusement le dépistage génomique des virus importants en transfusion, tels le VIH et l'hépatite C. Autre exemple, Scallan et al. (2020) ont développé une alternative pour les solutions de lyse (*lysis buffer*) commerciaux. D'autres approches, par exemple, pour contourner les réactifs d'extraction des acides nucléiques, continuent à être publiées (Byrnes et al., 2020; Dimke et al., 2020; Kuiper et al., 2020; Ladha et al., 2020).

L'inventaire complet des fournitures devrait dès lors être établi afin de connaître la longévité des stocks et, le cas échéant, commencer à chercher des alternatives (comme p.ex. (re)passer aux méthodes manuelles). Pour des éventuelles ruptures des fournitures de gels hydroalcooliques, des instructions de préparation pour usage local sont disponibles auprès de l'OMS (WHO, 2020b). La provision en gels hydroalcooliques semble mieux maîtrisée suite à la production d'éthanol en Belgique.

Le CSS recommande aux établissements de transfusion sanguine et banques de sang hospitalières de porter une attention particulière à la fourniture de réactifs, dispositifs médicaux, et de tenir à jour cet élément de leurs plans de continuité des activités.

En cas de doute sur la continuité des approvisionnements, il est recommandé de chercher dès à présent des alternatives.

3. CONCLUSIONS

Pour la troisième fois en autant de décennies, un coronavirus zoonotique a franchi les barrières entre les espèces pour infecter les populations humaines. Le SARS-CoV, MERS-CoV et le nouveau SARS-CoV-2 infectent les cellules épithéliales intrapulmonaires pour provoquer un syndrome respiratoire aigu sévère. Contrairement au deux autres coronavirus, le SARS-CoV-2 se développe mieux dans les cellules épithéliales primaires des voies respiratoires humaines et infecte efficacement les cellules des voies aériennes supérieures. Par conséquent, il se transmet comme un éclair et a provoqué des flambées cuisantes aux quatre coins de la planète.

L'infection par le SARS-CoV-2 peut rester asymptomatique ou engendrer la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), avec un tableau clinique allant d'un stade préclinique à une pneumonie grave. Cette pneumonie progresse fréquemment vers un état hyperinflammatoire dangereux provoquant une mortalité élevée. C'est la présence de ce stade préclinique infectieux qui pose problème pour la gestion de la chaîne transfusionnelle (donneurs ou employés peuvent être contaminés lors de leurs déplacements ou activités) et qui accroît le nombre de personnes infectées mais asymptomatiques de manière exponentielle.

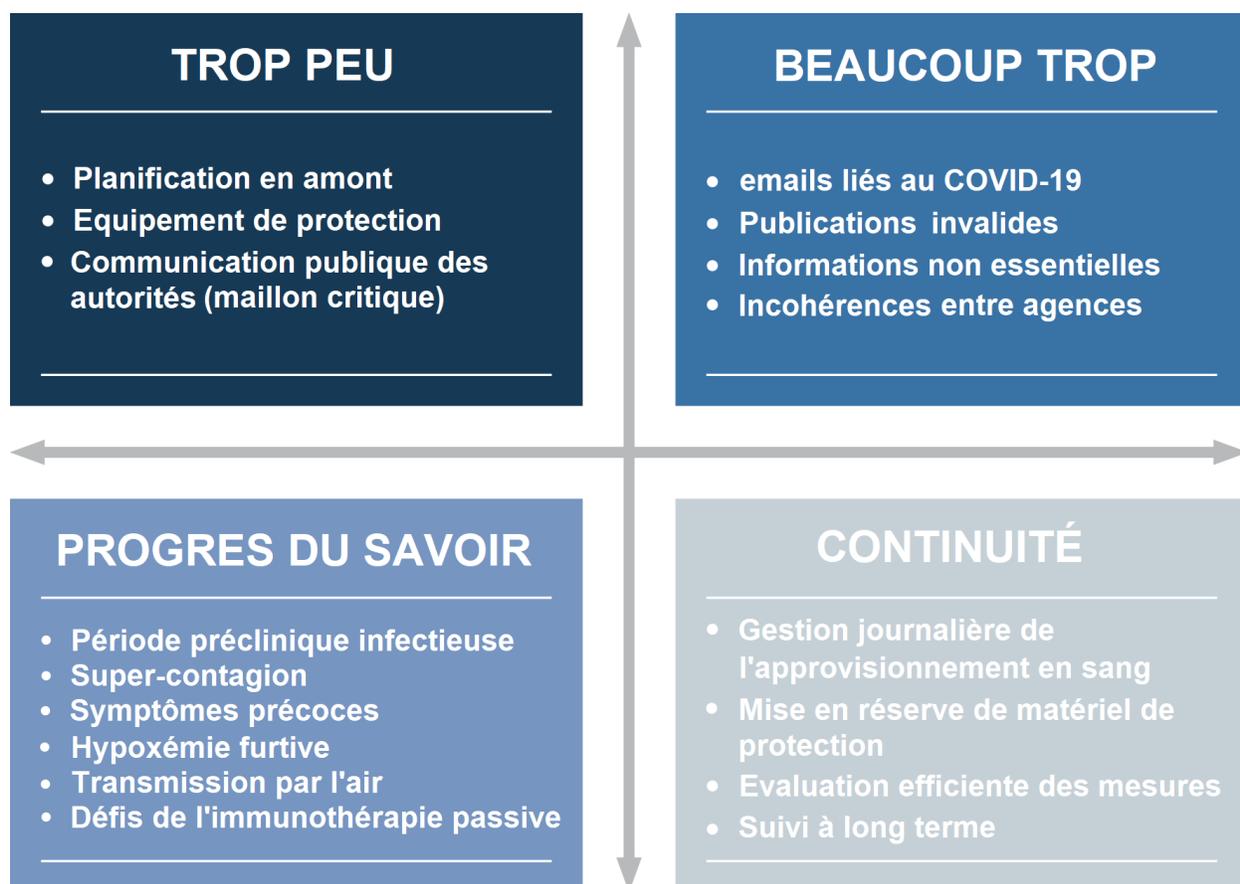
Le secteur de la transfusion sanguine a déjà subi l'impact de plusieurs crises sanitaires liées à des pathogènes émergents, la plus connue et dramatique étant sans doute celle du SIDA. Il est confronté depuis des années à des flambées épidémiques nouvelles qui s'enchaînent à un rythme de plus en plus soutenu. En effet, des épidémies qui, il y a des siècles, nécessitaient des semaines ou des mois pour se propager dans le monde entier peuvent aujourd'hui atteindre n'importe quel continent en quelques jours. Des efforts considérables ont été déployés pour cataloguer les agents pathogènes transmissibles par le sang, comprendre leurs spécificités respectives, mettre en place des moyens de sécurisation de la chaîne transfusionnelle et surveiller les possibles conséquences d'une transmission chez tous les receveurs de transfusions (p.ex. nouveau-nés, patients immunodéprimés, patients polytransfusés, ...). De nombreux avis du CSS attestent de l'importance et de l'actualité de la sécurisation de la chaîne transfusionnelle car avec l'arrivée de chaque nouvel agent pathogène émergent des facettes inattendues peuvent apparaître.

L'infectiosité du sang des personnes portant l'agent pathogène n'est cependant pas indubitablement un indicateur de séquelles chez un patient transfusé. Par exemple, le VIH ainsi que le CHIKV sont tous deux bel et bien transmissibles par voie sanguine, néanmoins, tandis qu'une faible charge virale du VIH peut déclencher le SIDA chez le receveur (CSS, 2016), la transfusion du CHIKV n'a finalement pas provoqué de maladie du Chikungunya chez les patients (CSS, 2015). Par ailleurs, les évaluations de l'impact d'une pandémie d'un autre virus respiratoire, la grippe, ont abouti à de nombreuses recommandations (CSS, 2007, 2009 et autres) non pas à cause d'un risque d'infectiosité par voie sanguine mais pour son risque d'entraîner une pénurie en composants et/ou produits sanguins. L'expérience antérieure, l'anticipation des conséquences possibles ainsi que les activités et investissements entrepris avant l'émergence quelque peu fulgurante du SARS-CoV-2 ont permis d'atténuer l'impact sur l'approvisionnement en sang et, à ce jour, pu assurer le maintien de ce **maillon critique** que constitue la chaîne transfusionnelle dans notre système sanitaire. Bien avant la généralisation de l'épidémie sur le territoire et l'instruction d'un confinement de la population, les établissements de transfusion sanguine avaient pris les devants pour constituer une réserve stratégique de sang et de plasma mais la collecte de dons en suffisance dépend toujours de la volonté et des possibilités qu'ont les donneurs à se rendre aux lieux de collecte et de s'y sentir en sécurité.

Dans le présent avis, le CSS a analysé de manière approfondie trois volets liés à la survenue de la pandémie du SARS-CoV-2: l'éventuelle infectiosité du sang, le risque de pénurie et la perturbation des chaînes d'approvisionnement de matériel diagnostique et médical. Pour chaque aspect de cette évaluation des recommandations ont été formulées et se trouvent à la fin des chapitres respectifs.

D'après nos connaissances actuelles et l'analyse approfondie fournie ici, le CSS ne s'attend pas à ce que beaucoup de futurs virus respiratoires soient une menace par transmission sanguine pendant le stade préclinique. Par contre, il subsiste une grande incertitude quant au maintien de la chaîne transfusionnelle, car les pandémies déclenchées par ces agents pathogènes dépendent étroitement d'une **dimension sociétale** et sont de nature perturbatrice (p.ex. propagation de rumeurs, troubles sociaux, peur tangible, ...). Le CSS a conscience du manque d'anticipation concernant ces phénomènes et que ces aspects devraient être inclus dans la planification pour assurer la continuité de la chaîne transfusionnelle avec des apports venant de la gestion des catastrophes et l'évaluation du pire cas de figure. Il ne faut pas perdre de vue qu'un virus respiratoire utilisant un récepteur d'entrée cellulaire également présent sur des cellules sanguines risque d'avoir un impact beaucoup plus profond sur la résistance du système sanitaire s'il venait à acquérir un potentiel de propagation similaire à celui d'une grippe pandémique ou de l'actuelle pandémie de coronavirus. Un premier résumé concis du vécu peut être dégagé (Figure 9); la réflexion sur les pistes d'amélioration doit continuer à faire son chemin.

Figure 9. Résumé des aspects précédemment sous-exposés liés à la pandémie COVID-19.



Le résumé des principales recommandations pour l'accueil et les critères d'éligibilité des donneurs de sang (Tableau 3) permet de retrouver rapidement l'évaluation sous-jacente dans le corps du présent avis.

Tableau 3. Récapitulatif des interventions concernant les donneurs de sang en phase d'extension généralisée de la pandémie de SARS-CoV-2.

	Intervention	Commentaire
Accueil	Mesurer la température corporelle; Laver les mains; Distribuer des masques; Mesurer l'hypoxémie	Fièvre > 37 °C Section 2.2.2.7. & 2.2.2.8.
Symptômes respiratoires	Questionner sur fièvre, toux, difficultés respiratoires, état grippal	Section 2.2.2.7.
Symptômes COVID-19 précoces	Questionner sur anosmie, agueusie; engelures; douleur oculaire	Section 2.2.2.8.
Retour de zone à haut risque	Non	Pas en phase de généralisation de l'épidémie (Annexe 3)
Contact avec personne revenue de zone à haut risque	Non	Pas en phase de généralisation de l'épidémie (Annexe 3)
Contact à risque modéré à élevé	Ajourner au moins 17 jours	Section 2.2.2.9. a); Tableau 2
Symptômes ou dépistage COVID-19 (cas confirmé ou suspecté)	Ajourner au moins 14 jours après les premiers symptômes ou le moment du dépistage positif pour les cas asymptomatiques	Section 2.2.2.9.b) idem donneurs de plasma convalescent 2.2.2.9.c)
Dépistage des donneurs par RT-PCR avant le don	Non	
Dépistage des dons par RT-PCR	Non	
Information post-don	Retourner l'éventuelle information pendant au moins 3 jours après le don	Recommandé de contacter le donneur après 72 h Section 2.2.2.8. point 5
Dérogation aux critères d'éligibilité	Oui, si pénurie grave	Section 2.2.2.10.

En période de crise majeure, la recherche de solutions pragmatiques pour organiser de manière efficiente les collectes et la distribution des composants sanguins (voir en particulier 2.2.2.7. et 2.2.2.8.) requiert de sortir des sentiers battus: la coopération internationale qui a vu le jour lors de cette pandémie en cours, a également été bénéfique.

La méthode d'analyse présentée par le CSS dans le présent avis est également applicable à l'analyse d'impact (risque de transmission par transfusion, risque de pénurie ou pénurie réelle) consécutif à une épidémie ou pandémie causée par une autre maladie hautement contagieuse.

Vu l'évolution incertaine de l'actuelle pandémie, les recommandations et conclusions formulées dans cet avis doivent/devront être ajustées en fonction de l'évolution de la situation.

4. REFERENCES

- AABB. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. Bethesda (MD): AABB; 2020. [accessed 2020 Feb 26]. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>
- AABB. Recommendations for Providing a Safe Environment for Blood Donation During the COVID19 Epidemic. Association Bulletin #20-02. Bethesda (MD): AABB; 2020b. [accessed 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab20-02.pdf>
- AABB. Choosing Wisely. Five Things Physicians and Patients Should Question. Bethesda (MD): AABB; 2020c. [accessed 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.aabb.org/pbm/Documents/Choosing-Wisely-Five-Things-Physicians-and-Patients-Should-Question.pdf>
- AABB. Enhancing donor safety during the COVID-19 pandemic. Bethesda (MD): AABB; 2020d. [accessed 2020 Apr 3]. Available from: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Enhancing-Donor-Safety-COVID-19-Infographic.pdf>
- AATM. Asian Association of Transfusion Medicine. Aide-memoire COVID-19. Global J Transfus Med 2020;5:7-8.
- ADRP. International Division of America's Blood Centers. COVID-19 Idea Exchange. Washington (DC): ADRP; 2020. [accessed 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.adrp.org/Ideas>
- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Stock de concentrés érythrocytaires présents dans les établissements de transfusion sanguine pour la période 2019-2020. Bruxelles: AFMPS; 2020. [accessed 2020 Mar 12]. Available from: https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/sang_et_produit_sanguin/stock_disponible_d_unites_de_sang/stock_disponible
- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Aperçu du nombre des concentrés érythrocytaires distribués par mois pour la période 2018-2020. Bruxelles: AFMPS; 2020b. [accessed 2020 Apr 8]. Available from: https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/sang_et_produit_sanguin/stock_disponible_d_unites_de_sang/tableau
- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportions. The American Statistician 1998;52:119-26.
- AKBlut. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Stellungnahme zur Gewinnung und Nutzung von Rekonvaleszentenplasma (RKP) als Therapieoption bei Ausbrüchen schwerer Infektionen. Bundesgesundheitsbl 2015;58:1371-7.
- AKBlut. Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Stellungnahme (S20) zu SARS-Coronavirus-2. Berlin: AKBlut; 2020 Mar 17. [accessed 2020 Apr 19]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/COVID.pdf
- Al-Riyami AZ, Schäfer R, van der Berg K, et al. Clinical use of Convalescent Plasma in the COVID-19 pandemic; a transfusion-focussed gap analysis with recommendations for future research priorities. Vox Sang 2020;115:in press.
- Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect Dis 2016;16:105.
- Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. Am J Perinatol 2020;37:in press.
- An J, Liao X, Xiao T, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. medRxiv 2020 Mar 30. [accessed 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044222v1>
- APBN. Asia Pacific Blood Network. Rapid Brief White Paper 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2); Expected challenges and risks to blood safety. APBN; 17 Feb 2020 [accessed 2020 Feb 24]. Available from: <https://apbnonline.com/images/apbn%20rapid%20brief%20white%20paper>

%202019%20novel%20coronavirus%20sars-cov-2.pdf

- Andersson M, Arancibia-Cárcamo CV, Auckland K, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood samples from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. medRxiv 2020 May 26. [accessed 2020 May 26]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20105486v1>
- Ardin S, Störmer M, Radojska S, et al. Comparison of three noninvasive methods for haemoglobin screening of blood donors. Transfusion 2015;55:379-87.
- Artesi M, Bontems S, Gobbels P, et al. Failure of the cobas® SARS-CoV-2 (Roche) E-gene assay is associated with a C-to-T transition at position 26340 of the SARS-CoV-2 genome. medRxiv 2020 May 3. [accessed 2020 May 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20083337v1>
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, et al. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Sci Rep 2019;9:2348.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill 2020;25:2000062
- Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. medRxiv 2020 Mar 27. [accessed 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041889v1>
- Bassetti S, Bischoff WE, Sherertz RJ. Are SARS Superspreaders Cloud Adults? Emerg Infect Dis 2005;11:637-8.
- Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019;7:941-50.
- Bernard-Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. Euro Surveill 2020;25:2000094.
- BeQuinT. Belgian Quality in Transfusion. Clarification supplémentaire des mesures visant à optimiser la consommation des composants sanguins en réponse au Coronavirus (COVID-19). Bulletin d'information 2020;3. [accessed 2020 Mar 14]. Available from: <https://mailchi.mp/18c7ac372388/clarification-supplmentaire-des-mesures-visant-optimiser-la-consommation-des-composants-sanguins-en-rponse-au-coronavirus>
- Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Recommendation 7: Convalescent plasma vs. no convalescent plasma for hospitalized patients. ISDA; 2020 Apr 27. [accessed 2020 May 5]. Available from: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest 2020;130:in press.
- Bøgh-Sørensen F. How do we secure a safe blood supply during the current corona crisis? The blood donor organization perspective, Denmark. ISBT Webinar; 2020 Apr 22. [accessed 2020 May 12]. Available from: http://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/How_do_we_secure_a_safe_blood_supply_during_the_corona_crisis_-_Denmark_-_ISBT_webinar_20200422.pdf
- Bo-gyung K. Tests in recovered patients found false positives, not reinfections, experts say. The Korea Herald; 2020 Apr 29. [accessed 2020 May 5]. Available from: <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20200429000724>
- Bonny TS, Subramaniam K, Waltzek TB, et al. Complete Genome Sequence of Human Coronavirus Strain 229E Isolated from Plasma Collected from a Haitian Child in 2016. Genome Announcements 2017;5:e01313-17.
- Bouadma L, Wiedemann A, Patrier J, et al. Immune alterations during SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. medRxiv 2020 May 7. [accessed 2020 May 10]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20087239v1>

- Brassey J, Heneghan C, Mahtani KR, et al. Do weather conditions influence the transmission of the coronavirus (SARS-CoV-2). Oxford (UK): CEBM;2020. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/do-weather-conditions-influence-the-transmission-of-the-coronavirus-sars-cov-2/>
- Bucknall RA, King LM, Kapikian AZ, Chanock RM. Studies with human coronaviruses II. Some properties of strains 229E and OC43. *Proc Soc Exper Biol Med* 1972;139:722-7.
- Budhai A, Wu AA, Hall L, et al. How did we rapidly implement a convalescent plasma program? *Transfusion* 2020; 60:*in press*.
- Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, et al. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020 Apr 24. [accessed 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20071423v1>
- Byrnes SA, Gallagher R, Steadman A, et al. Multiplexed and extraction-free amplification for simplified SARS-CoV-2 RT-PCR tests. *medRxiv* 2020 May 26. [accessed 2020 May 26]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20106195v1>
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;70:*in press*.
- Calain P. The Ebola clinical trials: a precedent for research ethics in disasters. *J Med Ethics* 2018;44:3-8.
- Cannegieter S, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4:*in press*.
- CAPSID. A randomized, prospective, open label clinical trial on the use of convalescent plasma compared to best supportive care in patients with severe COVID-19. EU Clinical Trials Register; 2020 March 31. [accessed 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001310-38/DE>
- Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-8.
- Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski L-A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19—Potentially Hopeful Signals. *JAMA* 2020;323:*in press*.
- Casey M, Griffin J, McAloon CG, et al. Estimating pre-symptomatic transmission of COVID-19: a secondary analysis using published data. *medRxiv* 2020 May 11. [accessed 2020 May 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20094870v1>
- CBS. Canadian Blood Services. Enhanced wellness measures are in effect throughout all of our donor centres. [accessed 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.blood.ca/en/enhanced-wellness-measures-are-in-effect>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention – US Department of Health and Human Services. Interim Infection Control Guidance on COVID-19 for Personnel at Blood and Plasma Collection Facilities. Washington (DC): CDC; 21 Mar 2020. [accessed 2020 April 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/blood-and-plasma-collection.html>
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention – US Department of Health and Human Services. How COVID-19 spreads. Person-to-person spread. Washington (DC): CDC;2020b Apr 13. [accessed 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
- CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343-6.
- Chaovavanich A, Wongsawat J, Dowell SF, et al. Early containment of severe acute respiratory syndrome (SARS); experience from Bamrasnaradura Institute, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2004;87:1182-7.

- Chakraborty S, Edwards K, Buzzanco AS, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 infections display specific IgG Fc structures. medRxiv 2020 May 18. [accessed 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.20103341v1>
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* 2020;9:221-36.
- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020;34: *in press*.
- Chang L, Zhao L, Gong H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA detected in blood donations. *Emerg Infect Dis* 2020;26:*in press*.
- Changzhong J, Bin Y, Jie Z, et al. Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for the COVID-19 outbreak. *Research Square*; 2020 Mar 17. [accessed 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-17718/v1>
- Chaudhary R, Dubey A, Sonker A. Techniques used for the screening of hemoglobin levels in blood donors: current insights and future directions. *J Blood Med* 2017;8:75-88.
- Che X, Qiu L, Liao Z, et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *J Infect Dis* 2005;191:2033-7.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- 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* 2020b;9:469-73.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020c;70:*in press*.
- Chen M, Tu C, Tan C, et al. Key to successful treatment of COVID-19: accurate identification of severe risks and early intervention of disease progression. medRxiv 2020d Apr 11. [accessed 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20054890v1>
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020e;395:809-15.
- Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr* 2020f;8:104.
- Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.
- Chin A, Chu J, Perera M, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. medRxiv 2020 Mar 27. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
- Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004;303:1666-9.
- Cho HJ, Koo JW, Roh SK, et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. *J Infect Public Health* 2020;13:*in press*.
- Chopra V, Toner E, Waldhorn R, et al. How Should U.S. Hospitals Prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020;172:*in press*.
- Constandi M. Getting a grip on cerebral blood flow. *Neurophilosophy Blog Archive*; 2006 Oct 12. [accessed 2020 May 16]. Available from: <https://neurophilosophy.wordpress.com/2006/10/page/18/>
- Corchia A, Désert E, Sarraj A. ALERTE COVID 19 en dialyse. *Chabanière (FR): SFDNT*; 25 Mar 2020. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <https://www.sfdnt.org/actualites/alerte-covid-19-en-dialyse>

- Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:477-83.
- Corman VM, Rabenau HF, Adams O, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion* 2020;60:*in press*.
- Communications Services Manitoba. Cases and Risk of COVID-19 in Manitoba. Winnipeg: Manitoba Government; 2020 Apr 27. [accessed 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.gov.mb.ca/covid19/updates/data.html>
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
- CoVig-19 Plasma Alliance. Working Together to Fight COVID-19 with Immunoglobulin (Ig) Therapy. Annapolis, MD: PPTA; 2020. [accessed 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.covig-19plasmaalliance.org/>
- Crisanti A, Cassone A. In one Italian town, we showed mass testing could eradicate the coronavirus. London: The Guardian; 20 Mar 2020. [accessed 2020 Mar 21]. Available from: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/mar/20/eradicated-coronavirus-mass-testing-COVID-19-italy-vo>
- CSH. Conseil supérieur d'Hygiène. Globules rouges congelés: modalités pratiques, préparation et utilisation. Avis n° 7847. Bruxelles: CSS; 2003.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Guide d'indications transfusionnelles pour les plaquettes. Avis n° 8068. Bruxelles: CSS; 2005.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Limitation de l'utilisation des composants sanguins en cas de pandémie grippale. Avis n° 8337. Bruxelles: CSS; 2007.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. L'évaluation du risque de pénurie ou d'une réelle pénurie dans l'approvisionnement en sang et en composants sanguins provoquée par une pandémie de grippe A(H1N1). Avis n° 8629. Bruxelles: CSS; 2009.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Augmentation du nombre de dons de sang durant une pandémie. Avis n° 8611. Bruxelles: CSS; 2009b.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Critères de fin de pénurie dans l'approvisionnement en sang et en composants sanguins provoquée par une pandémie de grippe A(H1N1). Avis n° 8652. Bruxelles: CSS; 2010.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. Avis n° 8381. Bruxelles: CSS; 2010b.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Recommandations en cas de suspicion de lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI). Avis n° 8669. Bruxelles: CSS; 2011.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Raccourcissement des périodes d'ajournement au don de sang consécutif à la réduction des pathogènes dans les concentrés plaquettaires contre les virus West Nile et Chikungunya. Avis n° 8751. Bruxelles: CSS; 2015.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Recommandations pour la prévention et la prise en charge des hémorragies massives. Avis n° 8831. Bruxelles: CSS; 2015b.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Révision des critères d'exclusion des donneurs de sang pour la prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Avis n° 8829. Bruxelles: CSS; 2015c.
- CSS. Conseil supérieur de la Santé. Comportements sexuels à risque et don de sang. Partie I: Don de sang par les HSH. Avis n° 9291. Bruxelles: CSS; 2016.
- Davey RT, Fernandez-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Resp Med* 2019;7:951-63.
- Davies A, Thompson KA, Giri K, et al. Testing the efficacy of homemade masks: would they protect in an influenza pandemic? *Disaster Med Public Health Prep* 2013;7:413-8.

- de Alwis R, Chen S, Gan ES, et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine* 2020;55:*in press*.
- De Angelis V, Breda A. Trends in Plasma Toll Fractionation for Self Sufficiency of Plasma-Derived Medicinal Products in Italy. *Transfus Med Hemother* 2019;46:232-9.
- De Rochars VMB, Lednicky J, White S, et al. Isolation of Coronavirus NL63 from blood from children in rural Haiti: phylogenetic similarities with recent isolates from Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96:144-7.
- Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, et al. SARS-COV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:*in press*.
- Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192:*in press*.
- Dimke H, Larsen SL, Skov MN, et al. Phenol-chloroform-based RNA purification for detection of SARS-CoV-2 by RT-qPCR: comparison with automated systems. *medRxiv* 2020 May 27. [accessed 2020 May 27]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.26.20099440v1>
- Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200:282-9.
- Dong N, Yang X, Ye L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and pathogenicity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *F1000Research* 2020;9:121.
- Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020b;323:*in press*.
- Doughty H, Green L, Callum J, et al. Triage tool for the rationing of blood for massively bleeding patients during a severe national blood shortage: guidance from the National Blood Transfusion Committee. *Br J Haematol* 2020;189:*in press*.
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis* 2020;26:*in press*.
- Dunbar NM, Yazer MH. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion* 2017;57:1879-84.
- Dzik S. COVID-19 Convalescent Plasma: Now Is the Time for Better Science. *Transfus Med Rev* 2020;34:*in press*.
- Eberhart L. Keeping the blood flowing. *ISBT Science Series* 2020;15:201-4.
- EC. European Commission. The implementation of the Green Lanes under the Guidelines for border management measures to protect health and ensure the availability of goods and essential services. Bruxelles: EC; 23 Mar 2020. [accessed 2020 Mar 23]. Available from: https://ec.europa.eu/transport/sites/transport/files/legislation/2020-03-23-communication-green-lanes_en.pdf
- EC. European Commission. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Bruxelles: EC; 4 Apr 2020b. [accessed 2020 Apr 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment: Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update. Stockholm: ECDC; 14 Feb 2020 [accessed 2020 Feb 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/outbreak-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-sars-cov-2-increased>
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply with substances of human origin in EU/EEA. Stockholm: ECDC; 20 Mar 2020b [accessed 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin-eueea>

- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. Stockholm: ECDC; 12 Mar 2020c [accessed 2020 Mar 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update. Stockholm: ECDC; 8 Apr 2020d [accessed 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first%20update.pdf>
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update. ECDC; 8 Apr 2020e [accessed 2020 Apr 23]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Contact-tracing-Public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-COVID-19-cases-in-the-European-Union%E2%80%93second-update_0.pdf
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidelines for the use of non-pharmaceutical measures to delay and mitigate the impact of 2019-nCoV. ECDC; 10 Feb 2020f [accessed 2020 Apr 13]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-guidelines-non-pharmaceutical-measures_0.pdf
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Using face masks in the community: Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks. Stockholm: ECDC; 8 Apr 2020g [accessed 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-use-face-masks-community.pdf>
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply with substances of human origin in EU/EEA – First update. Stockholm: ECDC; 29 Apr 2020h [accessed 2020 May 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID%2019-supply-substances-human-origin-first-update.pdf>
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed. Stockholm: ECDC; 5 May 2020i [accessed 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/contact-tracing-covid-19-evidence-scale-up-assessment-resources>
- EMA. European Medicines Agency. Guidance for medicine developers and companies on COVID-19. Amsterdam: EMA; 2020 Apr 28. [accessed 2020 May 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-companies-covid-19#guidance-on-regulatory-expectations-and-flexibility-section>
- Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang* 2020;70:*in press*.
- Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *medRxiv* 2020 May 22. [accessed 2020 May 22]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.19.20101832v1>
- Fan BE, Ong KH, Chan SSW, et al. Blood and blood product use during COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:*in press*.
- Fang Z, Zhang Y, Hang C, et al. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 2020;80:*in press*.
- FDA. US Food & Drug Administration. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus Outbreak. Silver Spring (MD): FDA; 11 Mar 2020. [accessed 2020 Mar

- 24]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-outbreak>
- FDA. US Food & Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Guidance for Industry. Silver Spring (MD): FDA; 13 Apr 2020b. [accessed 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136798/download>
 - Feng Z, Diao B, Wang R, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. medRxiv 2020 Mar 31. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20045427v1>
 - Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, A. Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acro- ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. J Am Acad Dermatol 2020;82:*in press*.
 - Flanagan P. Blood Donation–Incentives and Inducements: where to draw the line?. ISBT Science Series 2020;15:19-22.
 - Fleming AB, Raabe V. Current studies of convalescent plasma therapy for COVID-19 may underestimate risk of antibody-dependent enhancement. J Clin Virol 2020;127:104388.
 - Focosi D, Tang J, Anderson A, et al. Convalescent Plasma Therapy for Covid-19: State of the Art. Preprints 2020 Apr 22. [accessed 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0097/v4>
 - Follis KE, York J, Nunberg JH. Furin cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein enhances cell–cell fusion but does not affect virion entry. Virology 2006;350:358-69.
 - Francis R, Le Bideau M, Jardot P, et al. High speed large scale automated isolation of SARS-CoV-2 from clinical samples using miniaturized co-culture coupled with high content screening. bioRxiv 2020 May 19. [accessed 2020 May 22]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.097295v1>
 - Frieden TR, Lee CT. Identifying and interrupting superspreading events—implications for control of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerg Infect Dis 2020;26:*in press*.
 - GAP. Global Advisory Panel on Corporate Governance and Risk Management of Blood Services in Red Cross and Red Crescent Societies. Perth: GAP; 2020. <https://globaladvisorypanel.org/>
 - Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med 2020;46:*in press*.
 - Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings — Chicago, Illinois, February–March 2020. MMWR 2020;69:446-50.
 - Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis 2020;70:*in press*.
 - Glynn SA, Busch MP, Schreiber GB, et al. Effect of a National Disaster on Blood Supply and Safety: The September 11 Experience. JAMA 2003;289:2246-53.
 - Gniadek TJ, Mallek J, Wright G, et al. Expansion of Hospital-Based Blood Collections in the Face of COVID -19 Associated National Blood Shortage. Transfusion 2020;60:*in press*.
 - Goh G. Epidemic Calculator. Personal Github website; 2020. [accessed 2020 Mar 28]. Available from: <http://gabgoh.github.io/COVID/index.html>
 - Grant K. Canadian Blood Services warns of imminent shortage of take-home immune globulin drug. Toronto: The Globe and Mail; 17 May 2019. [accessed 2019 June 3]. Available from: <https://www.theglobeandmail.com/canada/article-canadian-blood-services-warns-of-imminent-shortage-of-take-home-immune/>
 - Greenhalgh T, Schmid MB, Thomas Czymionka T, et al. Face masks for the public during the covid-19 crisis. BMJ 2020;369:m1435.
 - Gröner A, Broumis C, Fang R, et al. Effective inactivation of a wide range of viruses by pasteurization. Transfusion 2017;57:1184-91.

- Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202:415-24.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM* 2020;382:*in press*.
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;70:*in press*.
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-Cov-2 in the Icelandic Population. *NEJM* 2020;382:*in press*.
- Ha LD, Bloom SA, Hien NQ, et al. Lack of SARS Transmission among Public Hospital Workers, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2004;10:265-8.
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR* 2020;69:606-10.
- Haw J, Holloway K, Masser BM, et al. Blood donation and the global COVID-19 pandemic: areas for social science research. *Vox Sang* 2020;115:*in press*.
- HCSP. Haut Conseil de la santé publique. Avis complémentaire à l'avis des 7 et 24 février 2020 relatif aux mesures de prévention à appliquer aux donneurs de sang, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes ayant séjourné en zone à risque de transmission du virus SARS-CoV-2. Paris: HCSP; 2020. [accessed 2020 May 2]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=808>
- HCSP. Haut Conseil de la santé publique. Le risque résiduel de transmission du SARS-CoV-2 sous forme d'aérosol, en milieu de soin, dans les autres environnements intérieurs, ainsi que dans l'environnement extérieur. Paris: HCSP; 2020b. [accessed 2020 May 4]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=808>
- HCSP. Haut Conseil de la santé publique. L'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19. Paris: HCSP; 2020c. [accessed 2020 May 4]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=815>
- He X, Lau EH, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med* 2020;26:*in press*.
- He L, Maë MA, Sun Y, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020b May 13. [accessed 2020 May 14]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.088500v1>
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *NEJM* 2020; 382:1278-80.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schröder N, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
- Hogan CA, Stevens B, Sahoo MK, et al. High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. *medRxiv* 2020 May 1. [accessed 2020 May 19]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20080101>
- Hosier H, Farhadian S, Morotti R, et al. SARS-CoV-2 Infection of the Placenta. *medRxiv* 2020 May 12. [accessed 2020 May 29]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20083907v3>
- Hout JJ, White DW, Artino AR, et al. O-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) associated acute respiratory illnesses in a U.S. Army Basic Combat Training cohort. *Mil Med* 2014;179:793-8.
- Howard J, Huang A, Li Z, et al. Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review. *Preprints* 2020 Apr 10. [accessed 2020 Apr 13]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0203/v1>
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences* 2020;4:1-6.

- Hu F, Chen F, Wang Y, et al. Failed detection of the full-length genome of SARS-CoV-2 by ultra-deep sequencing from the recovered and discharged patients retested viral PCR positive. medRxiv 2020b Mar 30. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20043299v1>
- 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.
- Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Chilblains appear as a manifestation of SARS-CoV-2 infection and reveal features of type I interferonopathy and micro-vasculopathy. JAMA Dermatol 2020;156:submitted. [accessed 2020 Jun 22]. Available from: <https://papers.ssrn.com/sol3/Delivery.cfm/THELANCET-D-20-08752.pdf?abstractid=3586683&mirid=1>
- Hui KPY, Cheung M-C, A P M Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. Lancet Resp Med 2020;8:in press.
- ISBT. International Society of Blood Transfusion. Update on the COVID-19 Coronavirus Outbreak: Blood Collection and Safety Implications. Education Webinar, 4 March 2020. Amsteram: ISBT; 2020. [accessed 2020 Mar 5]. Available from: <http://isbtweb.org/index.php?id=1493>
- ISBT. International Society of Blood Transfusion. COVID-19 Convalescent plasma document library. Amsteram: ISBT; 2020b. [accessed 2020 Apr 15]. Available from: <https://isbtweb.org/coronaoutbreak/covid-19-convalescent-plasma-document-library/>
- ISS. Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy. 30 March 2020 Update. Rome: ISS, 2020. [accessed 2020 Mar 30]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_30marzo%20ENG.pdf
- James A, Eagle L, Phillips C, et al. High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church — Arkansas, March 2020. MMWR 2020;69:in press.
- Jamil T, Alam IS, Gojobori T, et al. No Evidence for Temperature-Dependence of the COVID-19 Epidemic. medRxiv 2020 Mar 31. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20046706v1>
- Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database Syst Rev 2011;7:CD006207.
- Johnson DF, Druce JD, Birch C, et al. A Quantitative Assessment of the Efficacy of Surgical and N95 Masks to Filter Influenza Virus in Patients with Acute Influenza Infection. Clin Infect Dis 2009;49:275-7.
- Joyner MJ. Expanded Access to Convalescent Plasma for the Treatment of Patients With COVID-19. Rochester (MN): Mayo Clinic; 2020. [accessed 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.uscovidplasma.org/>
- Kadkhoda K. COVID -19: are neutralizing antibodies neutralizing enough?. Transfusion 2020;60:in press.
- Kanjilal S, Mina MJ. Passive immunity for the treatment of influenza: quality not quantity. Lancet Respir Med 2019;7:922-3.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 2020;104:246-51.
- Karger R, Kretschmer V. Maximum donation volumes per session in donor plasmapheresis. Vox Sang 2006; 91:350-350
- KCDC. Korean Centers for Disease Control & Prevention. Findings from investigation and analysis of re-positive cases. Seoul: KCDC; 2020 May 19. [accessed 2020 May 20]. Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=367267

- KCE. Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé. COV201003: Don d'anticorps contre le nCoV (DAWN-Plasma). Bruxelles: KCE; 2020. [accessed 2020 May 14]. Available from: <https://kce.fgov.be/fr/cov201003-don-danticorps-contre-le-ncov-dawn-plasma>
- Keevil W. Expert reaction to correspondence looking at air and surface stability of SARS-CoV-2. Science Media Centre; 2020 Mar 18 [accessed 2020 Mar 24]. Available from: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-correspondence-looking-at-air-and-surface-stability-of-sars-cov-2/>
- Keil SD, Ragan I, Yonemura S, et al. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sang* 2020;70:*in press*.
- Kim S, Park S, Cho S, et al. Viral RNA in blood as indicator of severe outcome in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1813-6.
- Kim JY, Ko JH, Kim Y, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in First Two Patients in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e86.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377-81.
- Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. John Wiley & Sons; 2014.
- Kluytmans-van den Bergh M, Buiting A, Pas S, et al. SARS-CoV-2 infection in 86 healthcare workers in two Dutch hospitals in March 2020. *medRxiv* 2020 Mar 31. [accessed 2020 May 14]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041913v3>
- Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women hospitalised with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *medRxiv* 2020 May 12. [accessed 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20089268v1>
- Kozłowski D. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Int J Evid Based Healthc* 2012;10:159-61.
- Kratzel A, Todt D, V'kovski P, et al. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by WHO-recommended hand rub formulations and alcohols. *Emerg Infect Dis* 2020;26:*in press*.
- Kuiper JWP, Baade T, Kremer M, et al. Detection of SARS-CoV-2 from raw patient samples by coupled high temperature reverse transcription and amplification. *medRxiv* 2020 May 22. [accessed 2020 May 23]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.19.20103150v1>
- Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020;26:*in press*.
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, et al. Post-donation COVID-19 identification of blood donors. *Vox Sang* 2020;70:*in press*.
- Ladha A, Joung J, Abudayyeh O, et al. A 5-min RNA preparation method for COVID-19 detection with RT-qPCR. *medRxiv* 2020 May 8. [accessed 2020 May 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.07.20055947v1>
- Lamarre A, Talbot PJ. Effect of pH and temperature on the infectivity of human coronavirus 229E. *Can J Microbiol* 1989;35:972-4.
- Laub R, Baurin S, Timmerman D, et al. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. *Vox Sang* 2010;99:220-31.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:*in press*.

- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild to Moderate forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:*in press*.
- Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, et al. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res* 2020;5:83.
- Lednicky JA, Shankar SN, Elbadry MA, et al. Collection of SARS-CoV-2 Virus from the Air of a Clinic Within a University Student Health Care Center and Analyses of the Viral Genomic Sequence. *Aerosol Air Qual Res* 2020;20:*in press*.
- Leider JP, Bruncker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product?. *Transfusion* 2010;50:1384-98.
- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Inf Dis* 2020;20:697-706.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiol* 2020;5:562-9.
- Leung NH, Chu DK, Shiu EY, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Med* 2020;3:1-5.
- Li Y, Leung GM, Tang JW, et al. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment—A multidisciplinary systematic review. *Indoor Air* 2007;17:2-18.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *NEJM* 2020;382:1199-207.
- Li C, Ji F, Wang L, et al. Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis* 2020b;26:*in press*.
- Li L, Zhang W; Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020c;323:*in press*.
- Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Hangzhou: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2020. [accessed 2020 Mar 27]. Available from: https://www.alibabacloud.com/universal-service/pdf_reader?cdnorigin=video-intl&pdf=Read%20Online-Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf
- Liang M, Gao L, Cheng C, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020 Apr 7. [accessed 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.20051649v1>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J* 2020;133:*in press*.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20:*in press*.
- Liu X, Wu J, Liu M, et al. Presymptomatic transmission of COVID-19 in a cluster of cases occurred in confined space: a case report. *Research Square*; 2020b Mar 19. [accessed 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18053/v1>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
- Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020b;26:*in press*.
- Lu R, Wang J, Li M, Wang Y, Dong J, Cai W. SARS-CoV-2 detection using digital PCR for COVID-19 diagnosis, treatment monitoring and criteria for discharge. *medRxiv* 2020c Mar 30. [accessed 2020 May 26]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042689v1>
- Lu J, Peng J, Xiong Q, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *medRxiv* 2020d Jun 15. [accessed 2020 Jun 17]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.15.20131748v1>

- Lui G, Ling L, Lai CKC, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J Infect* 2020;80:*in press*.
- Luo S, Liu W, Liu Z, et al. Confirmed asymptomatic carrier of SARS-CoV-2. *ChinaXiv* 28-02-2020 [accessed 2020 Mar 9]. Available from: <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00078>
- Luo W, Majumder MS, Liu D, et al. The role of absolute humidity on transmission rates of the COVID-19 outbreak. *medRxiv* 2020b Feb 17. [accessed 2020 Feb 24]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022467v1>
- Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, et al. Viable circulating endothelial cells and their progenitors are increased in Covid-19 patients. *medRxiv* 2020 May 5. [accessed 2020 May 11]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085878v1>
- McGregor AJ. Our Response to COVID-19 Is Male-Centric. *Sci Am* [blog] 2020 Apr 26. [accessed 2020 Mai 3]. Available from: <https://blogs.scientificamerican.com/voices/our-response-to-covid-19-is-male-centric/>
- McGuire LW, Redden WR. Treatment of Influenza pneumonia by the use of convalescent human serum: Preliminary report. *JAMA* 1918;71:1311-2.
- McKinney KR, Gong YY, Lewis TG. Environmental transmission of SARS at Amoy Gardens. *J Environ Health* 2006;68:26-30.
- Men K, Wang X, Li, Y, et al. Estimate the incubation period of coronavirus 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020 Feb 29. [accessed 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027474v1>
- Menachery V, Yount B, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015;21:1508-13.
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020;26:*in press*.
- Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *NEJM* 2020;382:2063.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000180.
- Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International* 2020;139:105730.
- Mouchtouri VA, Christoforidou EP, Menel Lemos C, et al. Exit and Entry Screening Practices for Infectious Diseases among Travelers at Points of Entry: Looking for Evidence on Public Health Impact. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4638.
- Nadarajan VS, Lee CL, Ponnampalavanar SS. Assessment of COVID-19 exposure risk in the blood transfusion laboratory. *ISBT Science Series* 2020;15:*in press*.
- NASEM. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Rapid Expert Consultation on SARS-CoV-2 Survival in Relation to Temperature and Humidity and Potential for Seasonality for the COVID-19 Pandemic. Washington, DC: The National Academies Press; 2020 Apr 7. [accessed 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.nap.edu/download/25771#>
- NCPERET. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2:113-22.
- Ng EKO, Hui DS, Allen Chan KC, et al. Quantitative Analysis and Prognostic Implication of SARS Coronavirus RNA in the Plasma and Serum of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Chem* 2003;49:1976-80.
- Ng PC, Leung CW, Chiu WK, et al. SARS in newborns and children. *Biol Neonate* 2004;85:293-8.
- NHC. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia — Trial version 7. Pékin: NHC; 2020 Mar 3. [accessed 2020 May 5]. Available from: http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf

- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020;93:*in press*.
- NIID. National Institute for Infectious Diseases. Descriptive epidemiology of 287 confirmed cases of new coronavirus infection reported by the national epidemiological surveillance of infectious disease system (NESID) and active epidemiological surveillance (as of March 9, 2020). 2020 Mar 17. [accessed 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/>
- NIID. National Institute for Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. 2020b Feb 21 [accessed 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
- Novelli EM. COVID-19 and SCA: an old friend comes to the rescue. *Blood* 2020;135:1925-6.
- NPHET. National Public Health Emergency Team. Statement from the National Public Health Emergency Team – Wednesday 18 March. Age range affected. 2020 Mar 18. [accessed 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.gov.ie/en/press-release/73ada6-statement-from-the-national-public-health-emergency-team-18-march/#age-range-affected>
- Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26:*in press*.
- Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, et al. Prepare to adapt: Blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion* 2020;60:*in press*.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20:411-2.
- Paneth N. National COVID-19 Convalescent Plasma Project. East Lansing (MI): Michigan State University; 2020. [accessed 2020 Apr 22]. Available from: <https://ccpp19.org/>
- PEI. Paul-Ehrlich-Institut. SARS-CoV-2: Wie sicher sind Blut und Blutprodukte? Langen: PEI; 2020. [accessed 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.pei.de/DE/service/faq/faq-node.html#doc11246318bodyText2>
- Peng L, Liu J, Xu W, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. *medRxiv* 2020 Feb 25. [accessed 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.21.20026179v1>
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:439-50.
- Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *bioRxiv* 2020 May 18. [accessed 2020 May 22]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.101485v1>
- Puelles VG, Marc Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *NEJM* 2020;382:*in press*.
- Py JY, Barnoux M, Leclerc C, et al. La mesure non invasive de l'hémoglobine pré-don: le moyen de tester tous les donneurs? *Transfus Clin Biol* 2015;22:210-1.
- Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020;70:*in press*.
- Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005;194:1-6.
- Ragan I, Hartson L, Pidcoke H, et al. Pathogen Reduction of SARS-CoV-2 Virus in Plasma and Whole Blood using Riboflavin and UV Light. *bioRxiv* 2020 May 4. [accessed 2020 May 30]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.03.074971v1>
- Raturi M, Kusum A. The active role of a blood center in outpacing the transfusion transmission of COVID-19. *Transfus Clin Biol* 2020;27:96-7.
- Ricke D, Malone RW. Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE). *Lancet* 2020 Mar 3. [accessed 2020 Apr 26]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546070

- RKI. Robert Koch Institut. COVID-19: Kriterien zur Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. aus der häuslichen Isolierung. Berlin: RKI; 2020 Apr 17. [accessed 2020 Apr 18]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Entlassmanagement.html?nn=13490888
- Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997;100:937-42.
- Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev* 2020;19:*in press*.
- Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma in Houston, Texas. *medRxiv* 2020 May 13. [accessed 2020 May 14]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20095471v1>
- SANBS. South African National Blood Service. COVID-19: What Does It Mean For The Blood Supply? Weltevredenpark: SANBS; 2020. [accessed 2020 May 24]. Available from: <https://wrap.co/wraps/5b43d5bf-11ac-4da2-b3fe-c8a6b9755928>
- Savvides C, Siegel R. Asymptomatic and presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. *medRxiv* 2020 Jun 14. [accessed 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.11.20129072v1>
- Scallan MF, Dempsey C, MacSharry J, et al. Validation of a Lysis Buffer Containing 4 M Guanidinium Thiocyanate (GITC)/ Triton X-100 for Extraction of SARS-CoV-2 RNA for COVID-19 Testing: Comparison of Formulated Lysis Buffers Containing 4 to 6 M GITC, Roche External Lysis Buffer and Qiagen RTL Lysis Buffer. *bioRxiv* 2020 Apr 8. [accessed 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.026435v1>
- Schmidt PJ. Blood and disaster — supply and demand. *NEJM* 2002;346:617-20.
- Schröder T, Koch J, Ross R, et al. Effective coronavirus reduction by various production steps during the manufacture of plasma-derived medicinal products. *Transfusion* 2020;60:1334-5.
- Schulzki T, Seidel K, Storch H, et al. A prospective multicentre study on the safety of long-term intensive plasmapheresis in donors (SIPLA). *Vox Sang* 2006;91:162-73.
- Sciensano. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Bruxelles: Sciensano; 2020 May 6. [accessed 2020 May 6]. Available from: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- Sethuraman K, Tirupati D. Evidence of bullwhip effect in healthcare sector: causes, consequences and cures. *International Journal of Services and Operations Management* 2005;1:372-94.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:*in press*.
- Seto W, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
- Shan H, Zhang P. Viral attacks on the blood supply: the impact of severe acute respiratory syndrome in Beijing. *Transfusion* 2004;44:467-9.
- Shander A, Goobie SM, Warner MA, et al. The Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesth Analg* 2020;130:*in press*.
- Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;153:*in press*.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9.
- Singh A, Dubey A, Sonker A, et al. Evaluation of various methods of point-of-care testing of haemoglobin concentration in blood donors. *Blood Transfus* 2015;13:233-9.

- Solbach W, Schiffner J, Backhaus I, et al. Antibody profiling of COVID-19 patients in an urban low-incidence region in Northern Germany. medRxiv 2020 Jun 2. [accessed 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.30.20111393v1>
- Song H, Xiao J, Qiu J, et al. A considerable proportion of individuals with asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Tibetan population. medRxiv 2020 Mar 30. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20043836v1>
- Song L, Xiao G, Zhang X, et al. A case of SARS-CoV-2 carrier for 32 days with several times false negative nucleic acid tests. medRxiv 2020b Apr 14. [accessed 2020 Apr 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.31.20045401v2>
- Sonnhammer ELL, Kahn D. Modular arrangement of proteins as inferred from analysis of homology. Protein Sci 1994;3:482-92.
- Sputtek A, Kühnl P, Rowe AW. Cryopreservation of Erythrocytes, Thrombocytes, and Lymphocytes. Transfus Med Hemother 2007;34:262-7.
- Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, et al. SARS during pregnancy, United States. Emerg Infect Dis 2004;10:1689-90.
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. PNAS 2020;117:in press.
- Suchomel M, Kundi M, Allegranzi B, et al. Testing of the World Health Organization-recommended formulations for surgical hand preparation and proposals for increased efficacy. J Hosp Infect 2011;79:115-8.
- Suchomel M, Kundi M, Pittet D, et al. Modified World Health Organization hand rub formulations comply with European efficacy requirements for preoperative surgical hand preparations. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34:245-50.
- Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019–2020. China CDC Weekly 2020;2:61-2.
- Tao Y, Cheng P, Chen W, et al. High incidence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection, Chongqing, China. medRxiv 2020 Mar 30. [accessed 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20037259v1>
- Tao J, Hu Z, Liu J, et al. Positive RT-PCR Test Results in Discharged COVID-19 Patients: Reinfection or Residual? Research Square; 2020b Mar 19. [accessed 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18042/v1>
- Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. medRxiv; 2020 Mar 26. [accessed 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042382v1>
- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis 2006;12:15-22.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18:in press.
- Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. Vox Sang 2020;70:in press.
- TJJT. The Japan Times. Hokkaido declares new state of emergency amid 'second wave' of coronavirus infections. Tokyo: The Japan Times; 2020 Apr 13. [accessed 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.japantimes.co.jp/news/2020/04/13/national/hokkaido-declares-new-state-emergency-amid-second-wave-coronavirus-infections/>
- To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis. 2020;70:in press.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020b;20: 565-74.
- Tong Z, Tang A, Li K, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. Emerg Infect Dis 2020;26:1052-4.

- Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000508.
- Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database System Rev* 2020;5:CD013600.
- Vancraen F. 3D Printing Technology Supports Coronavirus Containment Efforts. Leuven; 16 Mar 2020. [accessed 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.materialise.com/en/hands-free-door-opener>
- VUMC. Vanderbilt University Medical Center. Blood Conservation Strategies During COVID-19. Nashville (TN): VUMC; 2020. [accessed 2020 May 20]. Available from: <https://www.vumc.org/coronavirus/blood-conservation-strategies-during-covid-19>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.
- Walker A, Houwaart T, Wienemann T, et al. Genetic structure of SARS-CoV-2 in Western Germany reflects clonal superspreading and multiple independent introduction events. *medRxiv* 2020 Apr 30. [accessed 2020 May 1]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.25.20079517v1>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-92.
- Wang N, Li SY, Yang XL, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China. *Virology* 2018;33:104-7.
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:*in press*.
- Wang X, Xu W, Hu G et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020b;17:*in press*.
- Wang Y, Han W, Pan L, et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang* 2020c;70:*in press*.
- Ward A. Mystery of the UK choir whose members had virus symptoms in DECEMBER... after singer's partner returned from Wuhan. *The Daily Mail*; 2020 May 10. [accessed 2020 May 20]. Available from: www.dailymail.co.uk/news/article-8305715/Mystery-UK-choir-members-virus-symptoms-DECEMBER.html
- Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR* 2020;69:*in press*.
- Weibel ER, Knight BW. A morphometric study on the thickness of the pulmonary air-blood barrier. *J Cell Biol* 1964;21:367-84.
- Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*; 2020 Apr 27. [accessed 2020 May 1]. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/8
- WHO. World Health Organisation. SARS: how a global epidemic was stopped. Geneva: WHO; 2006. [accessed 2020 Mar 11]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207501/9290612134_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- WHO. World Health Organisation. Maintaining a Safe and Adequate Blood Supply during Pandemic Influenza. Guidelines for Blood Transfusion Services. Geneva: WHO; 2011. [accessed 2020 Mar 12]. Available from: https://www.who.int/bloodsafety/publications/WHO_Guidelines_on_Pandemic_Influenza_and_Blood_Supply.pdf
- WHO. World Health Organisation. Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks. Guidance for National Blood Services. WHO; 2019. [accessed 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/bloodsafety/publications/protecting-blood-supply/en/>

- WHO. World Health Organisation. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. WHO; 2019b. [accessed 2020 Mar 27]. Available from: https://www.who.int/influenza/publications/public_health_measures/publication/en/
- WHO. World Health Organisation. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 2020. [accessed 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf>
- WHO. World Health Organisation. Guide de Production locale: Formulations des Produits hydro-alcooliques recommandés par l’OMS. WHO; 2020b. [accessed 2020 Mar 2]. Available from: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/system_change/guide_production_locale_produit_hydro_alcoolique.pdf?ua=1
- WHO. World Health Organisation. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19). WHO; 2020c. [accessed 2020 Mar 26]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
- WHO–BRN. WHO Blood Regulators Network. Donor selection in case of pandemic situations. Geneva: WHO–BRN; 2007. [accessed 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/bloodproducts/brn/DonorSelectionincaseofPandemicSituations.pdf>
- WHO–BRN. WHO Blood Regulators Network. Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. Geneva: WHO–BRN; 2017. [accessed 2020 Apr 6]. Available from: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf
- Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Ass* 1927;22:209-12.
- Wilson ME, Lin H, Chen LH. Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV). *J Travel Med* 2020;27:*in press*.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv* 2020 Mar 8. [accessed 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20030502v1>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020b;580:*in press*.
- Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, et al. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther* 2020;e13549.
- Wong J, Goh QY, Tan Z, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anaesth* 2020;67:*in press*.
- Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv* 2020 Apr 6. [accessed 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1>
- Wu J, Liu J, Li S, et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis* 2020b;101673.
- Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *medRxiv* 2020 Apr 22. [accessed 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067835v1.full.pdf>
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020;92:*in press*.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol* 2020;92:*in press*.

- Xie C, Jiang L, Huang G, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis* 2020;93:264-7.
- Xu T, Chen C, Zhu Z, et al. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;94:*in press*.
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:*in press*.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and Its Association with Mortality in Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:*in press*.
- Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:*in press*.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323:*in press*.
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2020;70:*in press*.
- Yu N, Li W, Kang Q, et al. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2020b;20:*in press*.
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020;323:*in press*.
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. *J Infect Dis* 2020b;221:*in press*.
- 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;9:386-9.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;70:*in press*.
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1443.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:*in press*.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020b;579:270-3.
- Zhou H, Chen X, Hu T, et al. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARSCoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Curr Biol* 2020c;30:*in press*.
- Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9:51-60.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *NEJM* 2020b;382:727-33.
- Zhu Y, Yu P, Li B, et al. Bat coronavirus RaTG13, complete genome. #MN996532.1 Genbank, direct submission 27-JAN-2020. Genbank 2020c [accessed 2020 Mar 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN996532.1>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *NEJM* 2020;382:*in press*.

5. ANNEXES

Annexe 1. Homologie entre le nouveau coronavirus et les autres β -coronavirus connus

Les études génomiques et phylogénétiques comparatives examinent les régions du génome ayant la même ascendance et analysent la quantité de différences accumulées. Avec l'augmentation des différences phylogénétiques de distance, les similitudes héréditaires sont difficiles à détecter à l'aide de méthodes d'alignement standard. Cela est particulièrement vrai si des réarrangements de domaines de séquences ont eu lieu (par exemple Sonnhammer & Kahn, 1994). Dans ce cas, les diagrammes en points sont un outil puissant pour visualiser les similitudes et les écarts.

Avec cette méthode (Figure 9), le CSS confirme que la partie N-terminale de la glycoprotéine *spike*, à savoir les nucléotides 21.696 à 23.075 du nouveau coronavirus (Genbank #MN908947.3), ne montre pas de correspondance suffisante avec l'espèce de la chauve-souris initialement identifiée comme la plus proche (bat-SL-CoV, Genbank #MG772933.1). Ceci a amené d'aucuns à spéculer sur une origine par création au laboratoire du nouveau coronavirus pathogène.

Figure 9. Dot plot des séquences du nouveau coronavirus par rapport à celle du coronavirus de chauve-souris *SARS-like* la plus proche (cf. Lu et al., 2020).

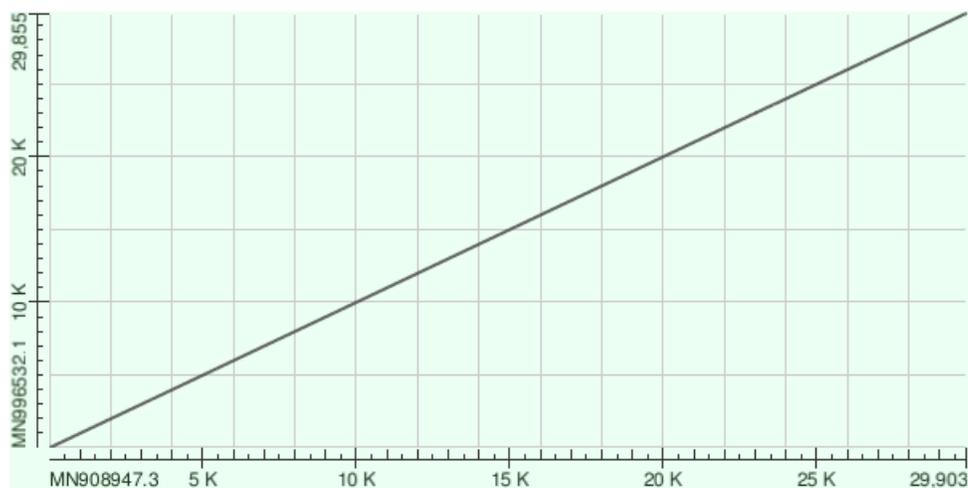
Chaque point dans ce diagramme représente une similitude de séquence entre les RNA des deux coronavirus. Deux alignements de séquence sont visualisés, avec entre elles une interruption à cause de l'écart trop fort des séquences sous-jacentes.



En poursuivant cette analyse, le CSS corrobore qu'une nouvelle séquence de coronavirus de chauve-souris chinoise, déposée fin janvier 2020 à *Genbank* (RaTG13, Genbank #MN996532.1), montre la présence de la nouvelle glycoprotéine *spike* dans des échantillons provenant d'espèces naturelles de vecteurs (Figure 10).

Figure 10. Dot plot des séquences du nouveau coronavirus par rapport à celle d'un β -coronavirus de la chauve-souris *Rhinolophus affinis* RaTG13 de Chine (soumission directe à Genbank par Zhu et al., 2020c; Zhou et al., 2020b).

Chaque point dans ce diagramme représente une similitude de séquence entre les RNA des deux coronavirus. Un alignement continu de la séquence est observé, signe de la grande proximité entre ces coronavirus.

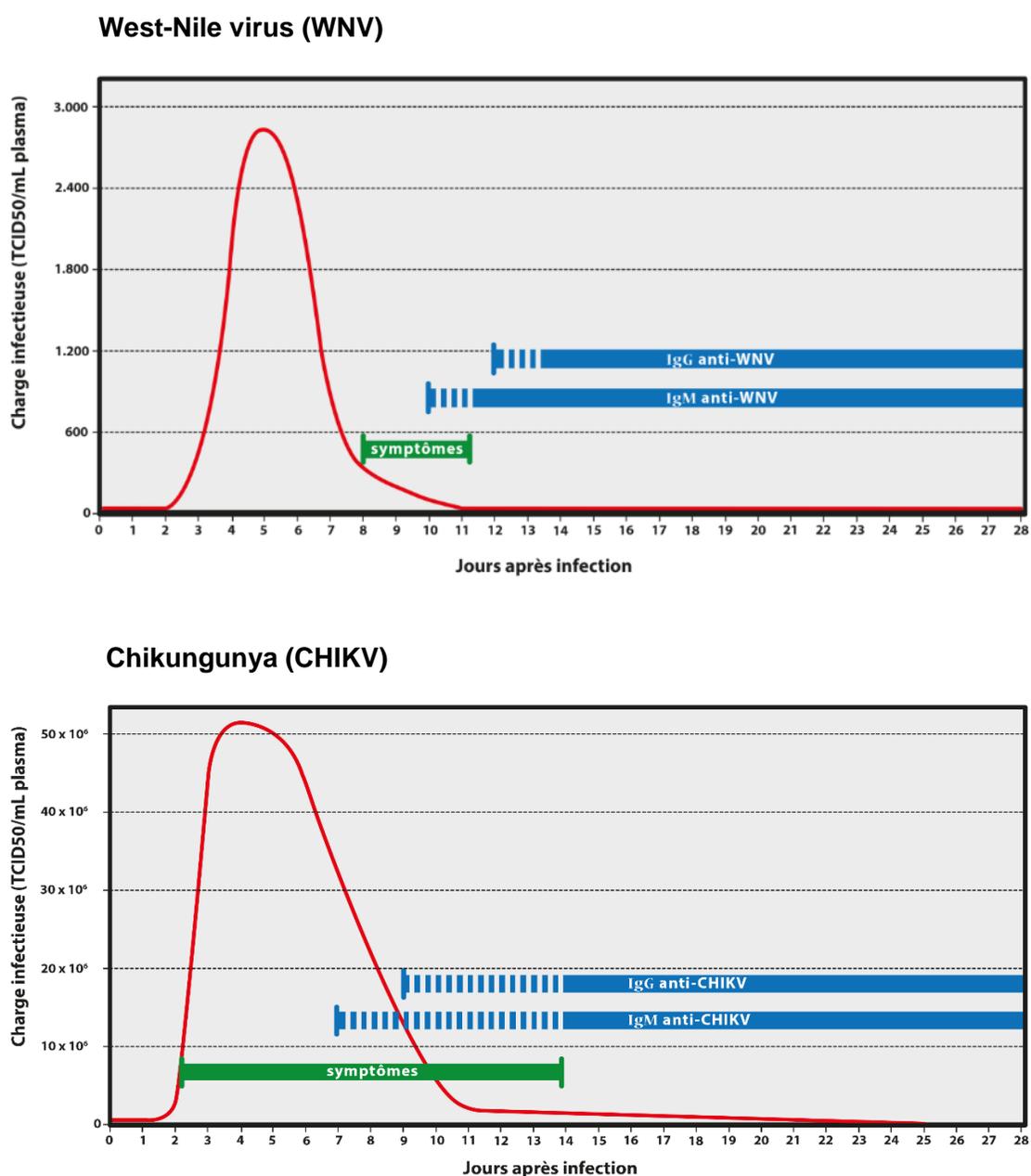


Plus récemment, une nouvelle séquence proche du nouveau coronavirus a été décrite par Zhou et al. (2020c) chez une autre espèce de chauve-souris, *Rhinolophus malayanus* RmYN02 de Chine. Comme chez le SARS-CoV-2, ce β -coronavirus arbore une insertion de multiples acides aminés au site de jonction des sous-unités S1 et S2 de la protéine spicule, démontrant l'existence de tels événements chez les coronavirus naturels.

Annexe 2. Virémie et apparition des symptômes chez une personne infectée

Pour le SARS-CoV-2, la cinétique de la RNAémie post-infection suit plutôt le déroulement d'une infection de type Chikungunya, avec une virémie élevée débutant très brusquement au moment de l'apparition des symptômes qu'une évolution de type fièvre du Nil occidental, lors de laquelle la virémie apparaît pendant la semaine précédant les symptômes (Figure 11).

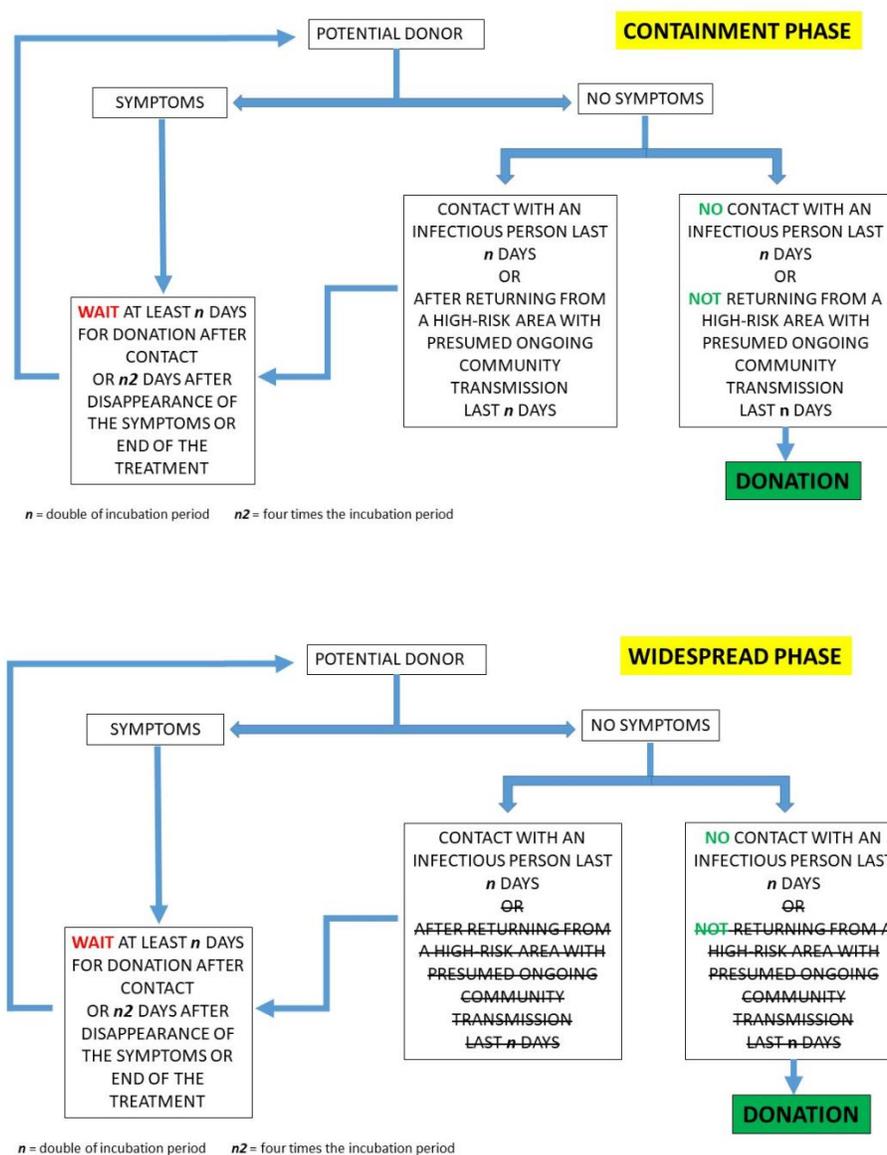
Figure 11. La cinétique de la virémie post-infection pour une infection aiguë par le virus WNV ou CHIKV (CSS, 2015).



Annexe 3. Phase d'endiguement ou phase d'extension généralisée d'une épidémie

En début d'épidémie ou de pandémie, lorsque les infections sont encore peu nombreuses et qu'elles peuvent encore être confinées ou circonscrites, les ETS ont de bonnes raisons d'exclure du don de sang les voyageurs revenant de zones à haut risque. *A contrario*, une telle mesure perd tout son sens quand les infections sont d'ores et déjà répandues sur une grande étendue ou sur l'ensemble du territoire. Les ETS ajustent alors leur stratégie de collecte de sang (Figure 12). La contribution d'une éventuelle transmission par transfusion est à mettre en balance avec l'ensemble des contaminations lors de flambées pandémiques

Figure 12. Exemple d'adaptation différentielle des stratégies d'éligibilité des donneurs de sang en fonction de la phase pandémique (avec l'aimable autorisation de Pierre Zachée; GAP, 2020; modifié).



Annexe 4. Vagues pandémiques

Beaucoup de comparaisons de la pandémie SARS-CoV-2 avec celle de la grippe de 1918 et les extrapolations qui en découlent sont incertaines mais deux aspects interpellent les chercheurs en épidémiologie: un détachement saisonnier et une possibilité de réapparition de poussées épidémiques.

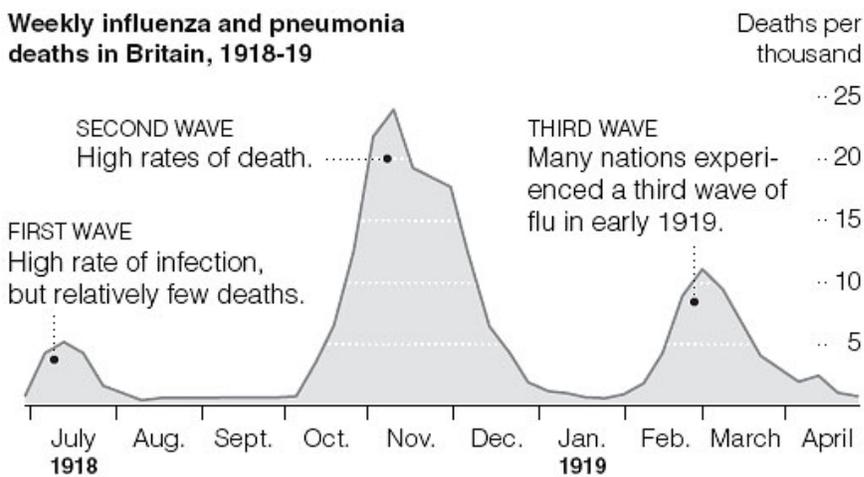
Les données historiques depuis le XVI^e siècle suggèrent que de nouvelles pandémies de grippe peuvent apparaître à tout moment de l'année, c.-à-d. pas nécessairement selon les schémas hivernaux annuels familiers des années interpandémiques, probablement parce que les virus de la grippe nouvellement déplacés se comportent différemment lorsqu'ils trouvent une population humaine universellement ou hautement sensible (Taubenberger & Morens, 2006).

Avant et après 1918, la plupart des pandémies de grippe se sont développées en Asie et se sont propagées de là au reste du monde. En revanche, la plus grande pandémie de 1918 s'est propagée en 3 vagues distinctes au cours d'une période d'environ 12 mois de 1918 à 1919, en Amérique du Nord, en Europe et en Asie (la première vague a été d'abord décrite aux États-Unis en mars 1918). Les différences entre les vagues semblent se situer principalement dans la fréquence beaucoup plus élevée de cas compliqués, graves et mortels au cours des deux dernières vagues (Figure 13).

Figure 13. Trois vagues pandémiques: mortalité hebdomadaire combinée de la grippe et de la pneumonie, Royaume-Uni, juillet 1918 – avril 1919 (Taubenberger & Morens, 2006).

The 1918 Pandemic

The influenza pandemic of 1918 spread across Europe, Asia and North America in three distinct but uneven waves, and was fatal for about 2 percent of those who caught it. Global data is incomplete, but death rates in Britain hint at the severity of the three waves.

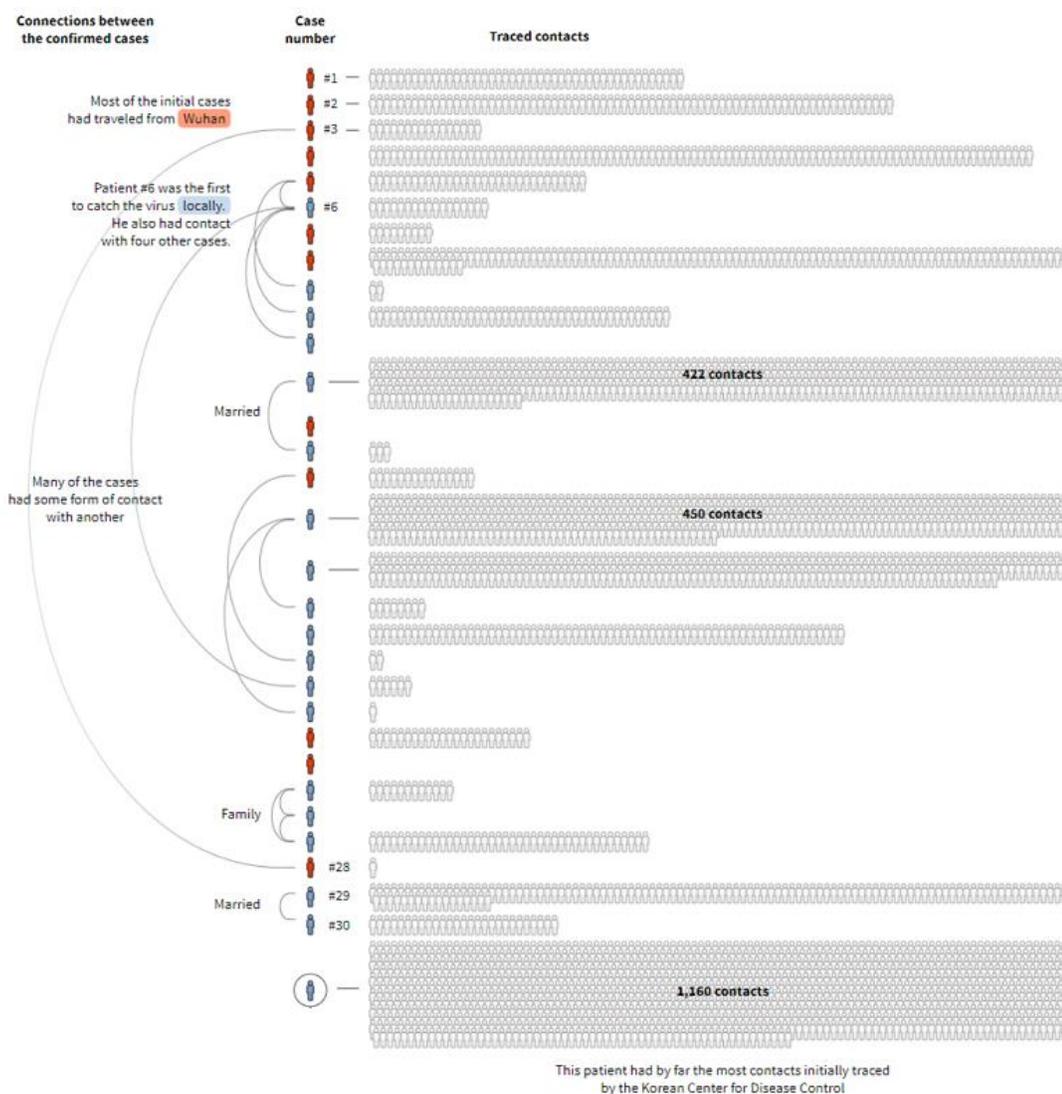


cf. <https://archive.nytimes.com/www.nytimes.com/imagepages/2009/04/30/health/0430-nat-1918pandemic.ready.html>

Annexe 5. Le phénomène de super-contagion (*superspreaders*)

Les « super-diffuseurs » sont les principaux moteurs des récentes épidémies de SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. Le plus grand risque de ce type de transmission virale est corrélé aux espaces clos et aux lieux de rassemblements de masse (Frieden & Lee, 2020; Ghinai et al., 2020; Leclerc et al., 2020; Walker et al., 2020). Parmi les lieux à risque figurent notamment les hôpitaux et autres établissements de soins, les centres de remise en forme, les lieux de restauration collective, les maisons de retraite, les prisons, les refuges pour sans-abri, les écoles, les bateaux de croisière, les églises, etc. En Corée du Sud, pas moins de 1.160 contacts ont pu être tracés pour le célèbre Patient #31 qui était symptomatique pour le SARS-CoV-2 (Figure 14).

Figure 14. Résumé des clusters de contacts tracés par le CDC sud-coréen lors de l'apparition des premiers cas dans ce pays.



cf. <https://graphics.reuters.com/CHINA-HEALTH-SOUTHKOREA-CLUSTERS/0100B5G33SB/index.html>

Annexe 6. Modèles de masques faciaux faits maison

L'usage approprié des masques faciaux est essentiel pour l'efficacité de la mesure et peut être amélioré par des campagnes d'éducation (ECDC, 2020g).

1. « *Guide pour le modèle masque buccal* » (approuvé par le SPF Santé publique)

https://faitesvotremasquebuccal.be/pdf/masquebuccal_20200318_v2.pdf

Utiliser comme filtre des lingettes dépoussiérantes électrostatiques ou des sacs pour aspirateurs.
Ce modèle est basé sur une invention du Dr. Chen Xiaoting, anesthésiste taiwanais.

2. « *Fabrication des masques* »

https://ds1.static.rtf.be/uploader/pdf/6/7/6/rtbfinfo_1a937bd261ba783ca903aa1ead5af7d9.pdf

Ce modèle utilise un filtre saturé en sel (Université de Liège).

3. « *Patron pour masque en tissu* »

https://ds1.static.rtf.be/uploader/pdf/9/3/9/rtbfinfo_30bacf034b140a96b41260e9e8a14eb4.pdf

Ce modèle est plus rudimentaire car il n'utilise pas de filtre (CHU de Grenoble).

Annexe 7. Législation belge relative à la transfusion édictée durant la pandémie de 2009

- Moniteur belge du 10 NOVEMBRE 2009. — Arrêté royal portant exécution de l'article 3, 3°, de la loi du 16 octobre 2009 accordant des pouvoirs au Roi en cas d'épidémie ou de pandémie de grippe.

Mis à disposition pendant 45 jours sur:

<https://covid19.framadrop.org/lufi/r/yFtpVKWoas#Z8opT6kIH3I5VzrITvOKHpWgOKa+gYa/dYtNKj8D+Xk=>

- Moniteur belge du 6 DECEMBRE 2009. — Arrêté royal portant exécution de l'article 3, alinéa 1er, 6° de la loi du 16 octobre 2009 accordant des pouvoirs au Roi en cas d'épidémie ou de pandémie de grippe, et portant transposition de la Directive 2009/135/CE de la Commission du 3 novembre 2009 autorisant des dérogations temporaires à certains critères d'admissibilité des donneurs de sang total et de composants sanguins figurant à l'Annexe III de la Directive 2004/33/CE dans le contexte d'un risque de pénurie provoquée par la pandémie de grippe A(H1N1).

Mis à disposition pendant 45 jours sur:

<https://covid19.framadrop.org/lufi/r/b92EMRqwKz#UFmQJc9xmEPFcM+ASmf6AqQkYyW4g8CB73VGpWnlZos=>

- Moniteur belge du 23 MARS 2010. — Loi portant confirmation des arrêtés royaux pris en application des articles 2 et 3 de la loi du 16 octobre 2009 accordant des pouvoirs au Roi en cas d'épidémie ou de pandémie de grippe.

Mis à disposition pendant 45 jours sur:

<https://covid19.framadrop.org/lufi/r/s24Rq0SYLj#4bICczTW0TGvFG0qNP2UkRqWEwRRicY96GbymxNo00c=>

- Moniteur belge du 24 MAI 2011. — Arrêté royal mettant fin aux effets de certains arrêtés royaux pris en exécution de la loi du 16 octobre 2009 accordant des pouvoirs au Roi en cas d'épidémie ou de pandémie de grippe.

Mis à disposition pendant 45 jours sur:

<https://covid19.framadrop.org/lufi/r/HBawAGCq1s#PYEmXw0Bx83Bwxw+ZjiTHbCYSnSsmxywvXI6keLV9E=>

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal sont accessibles *via* le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. La Présidence, le rôle de rapporteur, ainsi que le secrétariat scientifique du groupe de travail ont été assurés par **Roland HÜBNER**.

BASTOS DA SILVA Miriam	Hémostase	Faculté de Médecine vétérinaire, ULg
BRUSSELMANS Koen	Sang et dérivés sanguins; biologie moléculaire et cellulaire	Sciensano
DENEYS Véronique	Immunohématologie; transfusion	Etablissement de transfusion sanguine, CHU UCL Namur
DE PAEP Rudi	Soins intensifs	UZA, Anvers
GÉRARD Christiane	Immunohématologie; transfusion	ex-CHU Sart-Tilman, ULg
HÜBNER Roland	Sang et dérivés sanguins; biologie moléculaire et cellulaire; maladies émergentes en transfusion	CSS
LOIX Sébastien	Anesthésiologie; soins intensifs	Hôpital Jolimont La Louvière
MAES Piet	Virologie clinique et épidémiologique	Rega Instituut, KU Leuven
SZABO Bertrand	Transfusion	CHR Verviers East Belgium
ZACHEE Pierre	Hématologie	Ex-ZNA, Anvers

Les représentants des Croix-Rouge ont été entendus à propos des mesures d'atténuation (section 2.2.2.10.)

COMPERNOLLE Veerle	Sang et dérivés sanguins	Dienst voor het Bloed, Rode Kruis-Vlaanderen, Gent
TOUNGOUZ Michel	Immunologie; sang et dérivés sanguins	Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique, Suarlée

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.



www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT