

---

## AVIS

---

### relatif aux mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes dans les territoires français d'Amérique dans une situation d'intensification de la circulation du virus de la dengue

16 janvier 2020

---

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu, en date du 17 décembre 2019, une saisine urgente de la Direction générale de la santé (DGS) relative aux mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes en tenant compte de la disponibilité des produits dans un contexte de situation épidémique vis-à-vis de la dengue dans les territoires français d'Amérique (TFA).

#### Contexte :

Une reprise de la circulation virale est observée dans les TFA, en particulier aux Antilles avec une situation épidémique en Guadeloupe.

#### 1 Diagnostic : cf avis précédent (14 juin 2019)

##### 1.1 Rappel virologique

Les virus de la dengue (DENV) sont des virus à ARN simple brin linéaire de 40 à 60 nm de diamètre appartenant au genre *Flavivirus* et à la famille des *Flaviviridae* ; ils présentent une capsidie icosaédrique et une enveloppe lipidique. La protéine d'enveloppe est responsable de la reconnaissance spécifique des récepteurs à la surface des cellules hôtes et du développement d'anticorps neutralisants protecteurs. Il existe 4 sérotypes numérotés de 1 à 4. L'infection par un sérotype donné induit une forte protection contre le sérotype correspondant mais seulement une immunité très partielle vis-à-vis des 3 autres sérotypes, ce qui explique qu'un individu puisse faire plusieurs dengues successives au cours de son existence.

##### 1.2 Clinique

L'infection survient après une incubation de 3 à 14 jours (durée moyenne de 3 à 7 jours). Entre 50% et 75% des cas de dengue sont asymptomatiques, surtout chez l'adulte. La forme symptomatique la plus commune (environ 20% des cas) est représentée par une fièvre modérée bien supportée associée ou non à des symptômes pseudo-grippaux. Dans les régions endémiques, environ 5% des fièvres sont à mettre sur le compte de la dengue. Les formes sévères représentent environ 5% des formes symptomatiques ; elles prédominent aux deux extrémités de la vie et sur terrain diabétique, hypertendu ou insuffisant rénal.

En 2009, l'OMS a proposé de classer les formes symptomatiques de dengue en deux catégories : les formes communes (sans ou avec signes d'alerte) et les formes sévères regroupant les formes hémorragiques, les chocs cardiogéniques, les encéphalites, les détresses respiratoires, les défaillances hépatiques et les défaillances cardiaques. Une fragilité capillaire associée ou non à une thrombocytopénie s'observe fréquemment, même dans les formes non hémorragiques

### 1.3 Diagnostic virologique

Les modalités du diagnostic biologique sont dictées par la cinétique de la virémie et des anticorps.

Le diagnostic biologique fait appel à la détection du virus, de son génome ou d'antigènes viraux (antigène NS1), constituant un diagnostic direct, réservé au stade précoce de la maladie, en pratique à la première semaine après le début des symptômes. La détection d'anticorps IgG et IgM, -ou diagnostic indirect- est privilégiée à partir du 5<sup>ème</sup> jour. Entre J5 et J7, les tests directs et indirects peuvent contribuer au diagnostic et doivent y être pratiqués de concert.

Dans les cinq premiers jours de la maladie, le diagnostic direct de dengue peut être réalisé en première intention dans le cas d'une primo-infection par la mise en évidence de l'antigène (Ag) NS1 pour assurer le diagnostic dans les zones d'épidémie avérée.

Dans tous les cas, les résultats négatifs doivent continuer à être investigués par un test d'amplification génique (RT-PCR en temps réel ou TMA pour Transcription Mediated Amplification).

La recherche des Ag NS1 n'est pas indiquée en métropole dans les zones où *Aedes albopictus* est présent (départements de niveau *albopictus* 1 ou plus) ou en cas de signe de gravité (recommandation HCSP). Dans les zones sans implantation d'*Aedes albopictus*, ce test est réservé aux patients provenant d'une zone d'épidémie avérée (recommandation HCSP). Dans tous les cas, un test antigène NS1 négatif isolé ne peut exclure le diagnostic et doit être complété par une sérologie ou un test moléculaire.

L'indication de tests virologiques dépend du moment où le prélèvement est réalisé par rapport à la date de début des signes :

- jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : test direct par biologie moléculaire et éventuellement test Ag NS1 pour les cas importés ;
- entre J5 et J7 : biologie moléculaire pour amplification génique et sérologie ;
- après J7 : sérodiagnostic uniquement (IgG et IgM). Il est impératif de rappeler aux prescripteurs (cliniciens et biologistes) la nécessité de réaliser une 2<sup>ème</sup> sérologie de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.

## 2 Point épidémiologique

Pour mémoire, la dengue est considérée comme endémique dans les TFA depuis le début des années 2000 ; les dernières épidémies d'ampleur remontent à 2010 et à 2013. Après un nombre très faible de cas de dengue diagnostiqués dans l'ensemble des TFA depuis l'épidémie à virus Zika de 2016, une recrudescence marquée de la circulation de la dengue depuis le mois de juillet 2019 a été observée.

La situation de la dengue au 26/12/2019 selon les Programmes de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies (PSAGE) des TFA est la suivante :

- Guyane

Malgré une recrudescence marquée de la dengue en 2019 avec 250 cas confirmés depuis le mois de juillet, la Guyane reste actuellement en phase inter-épidémique, sauf à Kourou et Maripasoula où des foyers de respectivement 155 et 38 cas confirmés sont actifs. Le sérotype majoritaire est DENV-2.

- Guadeloupe

Une épidémie de cas de dengue majoritairement de sérotype 2 est déclarée en Guadeloupe depuis la mi-décembre 2019 au rythme de plus de 300 cas cliniquement évocateurs de dengue par semaine pour un total approchant les 3 500 cas. Initialement détectée à Marie-Galante, l'épidémie se généralise à l'ensemble de l'archipel avec 26 communes touchées sur les 32 communes.

- Martinique

Avec 1 210 cas cliniquement évocateurs de dengue depuis juillet 2019, la Martinique a été placée en situation pré-épidémique. Les foyers de transmissions sont actuellement surtout localisés dans le sud de l'île avec 210 cas confirmés répartis dans 53% des 34 communes de l'île. Le sérotype actuellement majoritaire est DENV-3 pour lequel aucune circulation soutenue n'a été mise en évidence depuis au moins une décennie.

- Saint Barthélemy

La situation est inter-épidémique ; après une période sans la circulation de la dengue confirmée biologiquement depuis octobre 2016, deux premiers cas confirmés ont été rapportés dans l'île fin novembre 2019.

- Saint Martin

Avec 72 cas confirmés et 310 cas cliniquement évocateurs de dengue depuis juillet 2019, Saint-Martin est en situation de recrudescence de la dengue avec un possible passage en phase épidémique attendu début 2020. A ce stade, les sérotypes majoritairement mis en évidence sont DENV-1 et, dans une moindre mesure, DENV-3.

### 3 Retour sur les expériences des TFA et de La Réunion

#### 3.1 Expérience dans les TFA

Au cours des épidémies de dengue qui ont frappé les Départements Français des Amériques avant 2018, la collecte des dons de sang n'a pas été interrompue. Des mesures de prévention du risque de transmission du virus de la dengue par les produits sanguins labiles ont été déployées lors de chaque épidémie survenant aux Antilles comprenant une mesure habituelle d'éviction de tous les cas suspects (présentant des signes de pathologies infectieuses), la mise en place d'une quarantaine (qui a évolué dans le temps de 7 à 3 jours) associée à un renforcement de la sensibilisation des donneurs à déclarer tous signes cliniques évocateurs d'une infection pouvant survenir après leur don (Information post-don). Concernant les donneurs ayant fait état d'une possible infection récente par le virus de la dengue, une éviction de 28 jours (à partir de la date de disparition complète des signes cliniques) est pratiquée. Concernant les plasmas thérapeutiques, l'approvisionnement est réalisé à 100% par la métropole. Enfin depuis 2006, les concentrés plaquettaires bénéficient de la technique d'atténuation des pathogènes par traitement amotosalen + UVA (procédé Intercept).

## 3.2 Expérience à la Réunion

Depuis fin 2015, une trousse de Dépistage du Génome Viral (DGV) du virus de la dengue (Procleix Dengue assay) marquée CE est disponible et peut être utilisée par l'EFS sur l'automate Panther System qui équipe les laboratoires de QBD ultramarins pour la réalisation des tests de DGV : HIV, hépatites. Ce test de DGV de la dengue –basé sur la technique d'amplification TMA- a été mis en œuvre par l'EFS sur tous les dons et en test unitaire à l'EFS de La Réunion à partir du 03 avril 2018.

Le DGV du virus de la dengue a donc été mis en place à La Réunion en 2018 et continue d'être pratiqué. La situation est cependant différente de celle observée dans les TFA :

- la population de la Réunion était considérée comme naïve vis-à-vis de cet agent lors de la prise de décision ;
- à l'opposé, la circulation des virus de la dengue a toujours existé dans les TFA ;
- le génotype 2 en cause était considéré comme ré-émergent ;
- à La Réunion, depuis la mise en place du DGV en avril 2018 jusqu'en novembre 2019, le taux de positivité observé est resté faible (de l'ordre de 0,09 % sur 45 000 dons testés) ; toutefois la valeur de ce taux dépend de la période d'observation (des taux plus importants ayant été relevés lors de pic épidémique) ;
- la part des dons positifs écartés par le DGV chez les donneurs restant asymptomatiques après le don n'a pas pu être évaluée.

L'introduction d'un DGV avec une trousse marquée CE serait techniquement possible dans les TFA avec toutefois un délai de mise en place de l'ordre d'au moins 2 à 3 semaines.

## 4 Analyse du risque transfusionnel et du risque lié au don d'organes ou de moelle osseuse au regard des données de la littérature

### 4.1 Produits sanguins labiles

En contraste avec l'ancienneté de cette maladie infectieuse, le premier cas documenté de dengue post-transfusionnelle remonte à 2002 à Hong-Kong et n'a été publié qu'en 2008 [1]. Il s'agissait d'une femme de 76 ans transfusée avec un concentré globulaire à la suite d'une anémie sévère. Deux jours plus tard, elle a présenté de la fièvre qui s'est amendée spontanément. Le diagnostic de dengue a été objectivé chez la receveuse sur des arguments sérologiques (IgM spécifiques confirmées par séroneutralisation). La présence d'ARN de virus de sérotype 1 (DENV-1) a été confirmée par PCR sur le produit transfusé.

En dehors de quelques revues générales sur le sujet [2-4], les publications rapportant des cas de dengue post-transfusionnelle –au nombre de 7 [1,5-10]- sont résumées dans la Table 1 de l'annexe 3/1. Quinze cas d'imputabilité plus ou moins solide ont été observés entre 2002 et 2019. Tous les produits sanguins labiles sont concernés avec une prédominance de concentrés de globules rouges (CGR). En termes de gravité, les receveurs ont présenté une forme fébrile dans 6 cas et des manifestations hémorragiques plus ou moins sévères dans 6 autres cas. En dehors de deux décès liés à la pathologie initiale, l'issue a été favorable, y compris dans les formes hémorragiques.

La publication la plus informative est celle de Sabino et al. [9] qui ont analysé rétrospectivement le risque transfusionnel au cours d'une épidémie à DENV-4 survenue en 2002 à Rio de Janeiro et Recife au Brésil. A partir d'une cohorte de 39134 donneurs, les auteurs ont identifiés par TMA 42 produits sanguins contaminés qui ont été transfusés à 35

receveurs, dont certains étaient immunisés contre la dengue (R+) et d'autres non (R-). Une étude cas-témoins a pu être construite à partir de 3 groupes : D+/R-, D+/R+ et D-/R-. Aucune différence significative en termes de symptômes ou de mortalité n'a été observée entre les trois groupes. Ce travail a également montré que le taux de transmission a été de 35% chez les receveurs réceptifs (6 sujets infectés sur 16 « R - » exposés). De façon assez surprenante, la transmissibilité a été indépendante de la charge virale du PSL. Ce risque transfusionnel est beaucoup plus faible que celui associé à une piqure de moustique, malgré la taille très réduite de l'inoculum dans ce dernier cas par rapport à la charge infectieuse contenue dans une poche de sang.

Selon l'OMS, environ 2,5 milliards de personnes sont exposées au DENV à travers le monde, avec 50 à 100 millions d'infections chaque année, dont 20000 mortelles. En regard de ce fardeau considérable, les quelques cas mentionnés plus haut de dengue post-transfusionnelle paraissent assez anecdotiques. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette situation paradoxale : (i) en dehors des patients confinés dans des unités très fermées, il est souvent difficile d'exclure une contamination par piqure de moustique ; (ii) les symptômes peuvent être très discrets tant chez le donneur que le receveur ; (iii) les outils diagnostiques ne sont pas toujours disponibles pour expertiser les cas ; (iv) dans les zones de haute endémicité, un grand nombre de transfusés peuvent être déjà immunisés ; (v) la courte durée de la virémie a également été incriminée ; (vi) enfin plusieurs auteurs insistent sur le fait que la salive du moustique comporte des adjuvants qui facilitent l'infection [11,12] et qui sont absents des PSL.

Une autre façon d'évaluer le risque transfusionnel est d'analyser les marqueurs d'infectivité (IgM spécifiques, antigène NS1 ou détection d'ARN viral) présents dans différentes cohortes de donneurs de sang prélevés dans des régions où les virus de la dengue circulent intensément. La Table 2 de l'annexe 3/2 présente les résultats compilés à partir d'une vingtaine d'études [13-34] réalisées dans le monde entre 2008 et 2019. A l'exception d'une étude originaire d'Arabie Saoudite et rapportant un pourcentage de positivité de 5,5 chez des donneurs de sang [30], la présence d'ARN viral a été détectée dans 0 à 0,62% des cas. L'expérience de la Polynésie Française qui vient d'être publiée tout récemment [34] montre que l'implémentation du DGV DENV dans ce territoire entre 2012 et 2018 a permis d'écarter 5 dons positifs sur 34000 testés (0,015%).

Lors de l'épidémie de Ribeirao Preto, Etat de Sao Paulo au Brésil, en 2016, un produit sanguin a été montré doublement infecté par un virus zika (ZIKV) et un virus de la dengue de type 4, à la fois en culture cellulaire et en RT-PCR, avec des titres élevés pour les deux virus ( $13,1.10^6$  copies/ml pour ZIKV et  $5,1.10^6$  copies/ml pour DENV-4). La donneuse était asymptomatique au moment du don mais a signalé 3 jours plus tard un état fébrile accompagné d'une conjonctivite et d'une éruption, ce qui a permis d'écarter le don [35].

L'ensemble de ces données permettent de conclure que la transmission par PSL du DENV reste un événement rare, même si quelques formes hémorragiques (moins d'une dizaine, toutes résolutive) ont été rapportées à ce jour. De même, la prévalence de l'ARN de DENV chez les donneurs de PSL reste faible, même en zone de forte circulation virale.

## 4.2 Donneurs d'organes ou de moelle osseuse

Une analyse assez exhaustive de la littérature –rapportée dans la Table 3 de l'annexe 3/3- a permis d'identifier 11 cas publiés de receveurs d'organe ou de moelle osseuse à partir de 9 donneurs infectés [36-43]. Ces 11 cas incluent 4 greffes de foie, 4 greffes de rein, 2 greffes de moelle osseuse et 1 greffe de cœur. Concernant les donneurs, 7 étaient vivants et 2 décédés à cœur battant.

L'imputabilité est faible dans trois cas (dont le premier cas décrit en 1994 mal documenté et un cas de greffe de rein chez une jeune-fille dont la mère –donneuse- a présenté une

dengue fébrile un mois avant la greffe) ; pour les autres cas, l'imputabilité est beaucoup plus solide, avec, dans deux cas, une analyse phylogénétique démontrant l'identité des séquences des virus du donneur et du receveur. En termes de clinique, sur les 11 cas recensés, il a été rapporté 4 dengues hémorragiques et 3 formes sévères. L'immunodépression du receveur joue probablement un rôle important dans cette gravité accrue. Les auteurs insistent également sur la fréquence des perturbations hépatiques (même en dehors des greffes de foie) et de la thrombocytopenie.

A noter que la cornée peut également être vectrice du DENV, comme l'illustre une publication récente venant d'Inde (44). Le donneur, un homme de 76 ans, étant décédé d'une fièvre hémorragique, le don de cornée a été exclu ; le virus a été isolé par culture cellulaire à partir du tissu scléro-cornéen et le génome viral a été isolé par PCR et typé DENV-3.

## 5 Argumentaire

- D'un point de vue épidémiologique, la dengue est endémique aux Antilles avec des bouffées épidémiques [45]. La situation épidémique actuelle ne présente pas de particularités par rapport à celle de 2010 (épidémie la plus importante rapportée jusqu'à présent aux Antilles).
- A La Réunion, l'épidémie était différente avec une population considérée comme naïve ; le taux de séroprévalence chez les donneurs de sang adultes était en 2009, de 3,1% (Intervalle de Confiance (IC) 95%: 2.2-3.9%) [46], très inférieur à celui de 93.5% (IC 95% : 91.5-95.1%) observé, en 2011, aux Antilles françaises [47].
- Il n'existe à ce jour aucun critère permettant de déterminer la mise en place du DGV, qu'il s'agisse d'un risque épidémique, d'un risque individuel ou de l'expérience d'autres régions. De la même façon, il n'existe pas de critère permettant de déterminer l'arrêt du DGV quand celui-ci a été mis en place.
- La proposition de tester en DGV, à visée d'étude, un nombre de dons limité ne paraît pas souhaitable, même si cette approche reste faisable. En effet, l'implémentation du DGV dans le cadre d'une telle enquête demanderait le même investissement que dans le cadre d'une mesure sanitaire.
- Le bénéfice pour le receveur de la mise en place d'un DGV n'est pas établi compte tenu de l'absence de gravité marquée observée dans la majorité des cas de transmission transfusionnelle rapportés dans la littérature et du fait de leur grande rareté.
- La justification de la mise en place du DGV pourrait être réévaluée dans l'hypothèse d'une aggravation de la situation clinico-épidémiologique.

**En conséquence, le HCSP recommande :**

**1. Pour les TFA**

- Attitude conservatoire avec maintien des mesures actuellement appliquées [48]
- Pour tout donneur, délai de quarantaine des CGR de 3 jours en attendant le retour des informations post-don.
- Surveillance épidémique renforcée (voir PSAGE).
- Réévaluation des mesures en cas de modification épidémique importante ou d'augmentation du nombre de formes graves hospitalisées.
- Par ailleurs, une évaluation préalable du rapport coût/bénéfice du DGV dans la perspective de la mise en place de cette mesure dans les TFA est souhaitable.

**2. Sur l'ensemble du territoire**

- Pour les dons de cellules, tissus et organes : les mesures sont précisées dans l'avis du 14 juin 2019. Ainsi, la qualification biologique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules, est réalisée par la recherche du génome du virus de la dengue et par la réalisation d'une sérologie, avant le prélèvement et idéalement au plus près du jour du don. Différentes conduites à tenir sont mises en œuvre selon que le don concerne des organes, des tissus ou des cellules, que le donneur est vivant ou décédé, qu'il est possible ou non de repousser la greffe.
- Délai d'ajournement de 28 jours pour les donneurs de sang de retour de TFA (cf. avis HCSP du 14 juin 2019).

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

Avis rédigé par le groupe de travail permanent Secproch, composé d'experts membres ou non du HCSP. Aucun conflit d'intérêt identifié.

Avis validé par le président du HCSP le 16 janvier 2020

## REFERENCES

- [1] Chuang VW, Wong TY, Leung YH, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J*. 2008;14:170-7.
- [2] Pozzetto B, Memmi M, Garraud O. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? *World J Virol*. 2015;4:113-23.
- [3] Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016;2:15. DOI 10.1186/s40794-016-0032-y.
- [4] Levi JE. Emerging infectious agents and blood safety in Latin America. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:71. DOI:10.3389/fmed.2018.00071.
- [5] Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, et al. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med*. 2008;359:1526-7.
- [6] Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion* 2012;52:1657-66.
- [7] Matos D, Tomashek KM, Perez-Padilla J, et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells. *Transfusion*. 2016;56:215-22.
- [8] Oh HB, Muthu V, Daruwalla ZJ, et al. Bitten by a bug or a bag? Transfusion-transmitted dengue: a rare complication in the bleeding surgical patient. *Transfusion* 2015;55:1655-61.
- [9] Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, et al. Transfusion-transmission of dengue virus and associated clinical symptomatology during the 2012 epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 2015; DOI:10.1093/infdis/jiv326.
- [10] Levi JE, Nishiya A, Felix AC, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue. *Transfusion*. 2015;55:961-4.
- [11] Mores CN, Christofferson RC, Davidson SA. The role of the mosquito in a dengue human infection model. *J Infect Dis*. 2014;209:S71-8.
- [12] Cox J, Mota J, Sukupolvi-Petty S, Diamond MS, Rico-Hesse R. Mosquito bite delivery of dengue virus enhances immunogenicity and pathogenesis in humanized mice. *J Virol*. 2012;86:7637-49.
- [13] Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion*. 2008;48:1355-62.
- [14] Mohammed H, Linnen JM, Munoz-Jordan JL, et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion*. 2008;48:1348-54.
- [15] Rodríguez Rodríguez D, Garza Rodríguez M, Chavarria AM, et al. Dengue virus antibodies in blood donors from an endemic area. *Transfus Med*. 2009;19:125-31.
- [16] Faddy HM, Seed CR, Fryk JJ, et al. Implications of dengue outbreaks for blood supply, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:787-9.
- [17] Harif NF, Kader ZS, Joshi SR, Yusoff NM. Seropositive status of dengue virus infection among blood donors in North Malaysia. *Asian J Transfus Sci*. 2014;8:64.
- [18] Dias LL, Amarilla AA, Poloni TR, Covas DT, Aquino VH, Figueiredo LT. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion*. 2012;52:1667-71.
- [19] Low SL, Lam S, Wong WY, Teo D, Ng LC, Tan LK. Dengue seroprevalence of healthy adults in Singapore: serosurvey among blood donors, 2009. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:40-5.
- [20] Arellanos-Soto D, B-d I Cruz V, Mendoza-Tavera N, et al. Constant risk of dengue virus infection by blood transfusion in an endemic area in Mexico. *Transfus Med*. 2015;25:122-4.
- [21] Busch MP, Sabino EC, Brambilla D, et al. Duration of dengue viremia in blood donors and relationships between donor viremia, infection incidence and clinical case reports during a large epidemic. *J Infect Dis*. 2016;214:49-54.
- [22] Ranjan P, Natarajan V, Bajpai M, Gupta E. High seroprevalence of dengue virus infection in blood donors from Delhi: a single centre study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:DC08-DC10.



- [23] Mangwana S. Dengue viremia in blood donors in Northern India: challenges of emerging dengue outbreaks to blood transfusion safety. *Asian J Transfus Sci.* 2015;9:177–80.
- [24] Gao Z, Zhang Y, Yang Y, et al. Dengue virus infections among blood donors in Guangxi of China, 2013–2014. *Transfus Med.* 2017. 10.1111/tme.12448.
- [25] Ashshi AM. Serodetection of dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study. *Blood Transfus.* 2015;13:135–8.
- [26] Liao Q, Shan Z, Wang M, et al. An evaluation of asymptomatic dengue infections among blood donors during the 2014 dengue outbreak in Guangzhou, China. *J Med Virol.* 2017;89:2037–40.
- [27] Chen J, Liao Q, You R et al. Serum epidemiological investigation of dengue virus infection in blood donors from Guangzhou. *J Trop Med.* 2015;15:1014-6.
- [28] Slavov SN, Hespanhol MR, Ferreira AR, Rodrigues ES, Covas DT, Kashima S. Silent dengue virus circulation among asymptomatic blood donors from a hyperendemic Brazilian region. *Transfus Med.* 2018;28:465–7.
- [29] Tsai JJ, Lin PC, Tsai CY, Wang YH, Liu LT. Low frequency of asymptomatic dengue virus-infected donors in blood donor centers during the largest dengue outbreak in Taiwan. *PLoS One.* 2018;13:e0205248.
- [30] Ashshi AM. The prevalence of dengue virus serotypes in asymptomatic blood donors reveals the emergence of serotype 4 in Saudi Arabia. *Virol J.* 2017;14:107.
- [31] Benites BD, Rocha D, Andrade E, Godoy DT, Alvarez P, Addas-Carvalho M. Zika virus and the safety of blood supply in Brazil: a retrospective epidemiological evaluation. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100:174–7.
- [32] Slavov SN, Cilião-Alves DC, Gonzaga FAC, et al. Dengue seroprevalence among asymptomatic blood donors during an epidemic outbreak in Central-West Brazil. *PLoS One.* 2019;14:e0213793.
- [33] Kulkarni R, Tiraki D, Wani D, Mishra AC, Arankalle VA. Risk of transfusion-associated dengue: screening of blood donors from Pune, Western India. *Transfusion.* 2019;59:458–62.
- [34] Beau F, Mallet HP, Lastère S, Broult J, Laperche S. Transfusion risk associated with recent arbovirus outbreaks in French Polynesia. *Vox Sang.* 2019;10.1111/vox.12855.
- [35] Slavov SN, Ferreira FU, Rodrigues ES, Gomes R, Covas DT, Kashima S. Simultaneous zika and dengue serotype-4 viral detection and isolation from a donor plasma unit. *J Vector Borne Dis.* 2019;56:166–9.
- [36] Rigau-Perez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. *Am J Trop Med Hygiene.* 2001;64:67-74.
- [37] Tan FL-S, Loh DL, Prabhakaran K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:447-8.
- [38] Tangnaratatchakit K, Tirapanich W, Tapaneya-Olarn W, et al. Severe non febrile dengue infection in an adolescent after post-operative kidney transplantation: a case report. In: *Transplantation Proceedings.* New York: Elsevier; 2012:303-6.
- [39] Saigal S, Choudhary NS, Saraf N, Kataria S, Mohanka R, Soin AS. Transmission of dengue virus from a donor to a recipient after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1413-4.
- [40] Punzel M, Korukluoğlu G, Caglayik DY, et al. Dengue virus transmission by blood stem cell donor after travel to Sri Lanka; Germany, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1366.
- [41] Gupta RK, Gupta G, Chorasiya VK, et al. Dengue virus transmission from living donor to recipient in liver transplantation: a case report. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6:59-61.
- [42] Rosso F, Pineda JC, Sanz AM, Cedano JA, Caicedo LA. Transmission of dengue virus from deceased donors to solid organ transplant recipients: case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2018;22:63-9.
- [43] Shaji Mathew J, Menon VP, Menon VP, et al. Dengue virus transmission from live donor liver graft. *Am J Transplant.* 2019;19:1838–46.
- [44] Janani MK, Durgadevi P, Padmapriya J, Malathi J, Kulandai LT, Rao Madhavan HN. First report on detection of dengue virus in the donor cornea. *Cornea.* 2018;37:1586–9.

- [45] L'Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000-2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3235.
- [46] Larrieu S, Michault A, Polycarpe D, Schooneman F, D'Ortenzio E, Filleul L. Dengue outbreaks: a constant risk for Reunion Island. Results from a seroprevalence study among blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108:57-9.
- [47] L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, Courbil R, Richard P. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92:1137-40
- [48] Avis du 14 juin 2019 relatif aux mesures de prévention pour la sécurité infectieuse transfusionnelle et de la greffe résultant de la circulation des virus de la dengue et du chikungunya : mise à jour des pays Concernés. [En Ligne]  
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=722>

## ANNEXES

### Annexe 1

#### Saisine de la direction générale de la santé par courrier daté du 17 décembre 2019



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

*Le Directeur général de la santé*

*Paris, le*

Nos réf : D-19-03-1981

Monsieur le Président, Cher Franck,

La circulation du virus de la dengue s'intensifie actuellement dans les territoires français d'Amérique avec une situation épidémique en Guadeloupe. Il me paraît important de vérifier si les mesures de prévention vis-à-vis des donneurs de sang, tissus ou cellules séjournant ou ayant séjourné dans l'un de ces territoires restent adaptées à l'évolution de la situation épidémiologique.

Par mesure d'anticipation, l'EFS a renforcé le dispositif d'information post-don et instauré une quarantaine de 3 jours des concentrés de globules rouges en attendant un éventuel retour d'information du donneur sur des signes évocateurs d'infection par le virus de la dengue après le don. Les concentrés de plaquettes bénéficient quant à eux de procédures d'inactivation des agents pathogènes et le plasma provient de métropole.

Dans ce contexte, je vous remercie de bien vouloir me faire part de vos recommandations sur les mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain, produits sanguins labiles, greffons, cellules et tissus, en tenant compte de leur impact sur la disponibilité des produits.

Je souhaite pouvoir disposer des conclusions préliminaires du groupe de travail pour le 26 décembre 2019 et de l'avis définitif pour le 15 janvier 2020.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

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

Jérôme SALOMON

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON

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

## Annexe 2

### Composition du groupe de travail :

#### Liste des membres du groupe de travail réuni les 20, 23 décembre et 8 janvier pour répondre à la saisine

##### Personnalités qualifiées

- Dominique CHALLINE
- Christian CHIDIAC
- Sébastien GALLIEN
- Syria LAPERCHE (CNR-risques infectieux transfusionnels)
- Isabelle LEPARC-GOFFART(CNR-arbovirus)
- Elisabeth NICAND
- Jean PARINAUD
- Bruno POZZETTO

##### Membres de droit

Benoit Clavier, Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)  
Muriel Fromage, ANSM  
Pierre Gallian, EFS  
Sophie Lucas-Samuel, Agence de la Biomédecine (ABM)  
Pascal Morel, EFS  
Harold Noël, Santé publique France (SPF)

##### Invitées

Elodie Pouchol, DGS  
Bernadette Worms, DGS

##### Secrétariat général du HCSP

Bernard FALIU  
Sylvie FLOREANI

### Annexe 3/1

Table 1. Publications (n = 7) rapportant des cas probables ou possibles (n = 15) de transmission du virus de la dengue (DENV) par des produits sanguins labiles (PSL) entre 2008 et 2019.

Pays/Région (référence)	Période	Donneur			PSL	Receveur(s)			
		Sexe/Age	Diagnostic	Clinique		Sexe/Age	Diagnostic	Clinique	Evolution
Hong-Kong (1)	2002	M/17	PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile	CGR	F/76	IgM+	Forme fébrile	Survie
Singapour (5)	2007	M/52	PCR+ (DENV-2)	Forme fébrile	Plasma	M/64	PCR+ (DENV-2) Séroconversion	Dengue hémorragique peu sévère	Survie
					CGR	M/72	PCR+ (DENV-2) IgG + IgM+	Forme fébrile avec ictère et suffusion pleurale	Survie
					Plaquettes	M/74	IgM+	Forme asymptomatique	Survie
Porto-Rico* (6)	2007	?/ ?	TMA+ (DENV-2)	Non précisé	CGR	M/80	PCR+ (DENV-2)	Dengue hémorragique	Survie
Porto-Rico** (7)	2010-2012	F/49	PCR et TMA+ (DENV-4)	Non précisé	CGR	M/75	Non testé	Dengue hémorragique	Décès lié au cancer initial
		M/41	TMA+ IgG+ ; IgM+	Non précisé	CGR	F/82	Non testé	Forme fébrile	Décès lié au cancer initial
Singapour (8)	Non précisé	?/ ?	PCR+ (DENV-2)	Dengue post-don non signalée par le donneur	CGR	F/37	PCR+ (DENV-2, séquence idem donneur) ; IgM+	Forme fébrile	Survie
Brésil (9) Rio de Janeiro Recife	2012	?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	Plaquettes	F/ 50	NAT+ (DENV-4)	Hémorragies sans fièvre	Survie
		?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	Plasma	M/ 71	NAT+ (DENV-4)	Hémorragies sans fièvre	Survie
		?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	CGR	M/ 29	NAT+ (DENV-4)	Hémorragies sans fièvre	Survie
		?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	CGR	M/ 38	NAT+ (DENV-4)	Forme fébrile	Survie
		?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	Plaquettes	M/ 26	NAT+ (DENV-4)	Pas de fièvre	Survie
		?/ ?	NAT+ (DENV-4)	Non précisé	Plasma	?/ ?	NAT- ; IgM+	Non documenté	?
Brésil**** Sao Paulo (10)	2014	F/ ?	NAT- Séroconversion	Forme fébrile	Plaquettes	M/56	NAT+ (DENV-1) IgM+	Forme fébrile	Survie

\* 29 produits sanguins positifs par TMA sur 15350 dons testés. Pas d'autre cas de transmission identifié.

\*\* 98 produits sanguins testés positifs rétrospectivement par TMA sur 53449 dons testés. Sur 41 receveurs de ces produits testés +, 3 autres cas non retenus (1 cas avec fièvre probablement liée à un sepsis et 2 formes asymptomatiques).

\*\*\* Un autre patient a reçu les mêmes produits sans faire de signes cliniques ni de séroconversion.

PSL : Produit sanguin labile. CGR : concentré de globules rouges. PCR : Polymerase chain reaction. TMA : transcription mediated amplification. NAT : nucleic acid testing.

## Annexe 3/2

Table 2. Présence de marqueurs d'infection active par le virus de la dengue (ARN viral, antigène NS1, anticorps de classe IgM) dans des cohortes de donneurs de sang dans des régions où le virus de la dengue (DENV) circule de façon épidémique). Les références sont dans le texte principal.

Pays (référence)	Année	Taille de l'échantillon	ARN (%)	Sérotypage	Ag NS1 (%)	IgM (%)	IgG (%)
Australie (13)	2003	5879	0	ND	NT	NT	NT
Brésil, Sao Paulo, SP (13)	2003	4858	3 (0,06)	DENV-1/3	NT	NT	NT
Honduras (13)	2004-2005	2994	9 (0,3)	DENV-1/2/4	NT	2 (0,07)	4 (0,134)
Porto-Rico (14)	2005	16521	12 (0,07)	DENV-2/3	NT	1 (0,0006)	9 (0,055)
Mexique (15)	2006-2007	800	NT	ND	NT	16 (2,00)	472 (59,0)
Australie (16)	2008-2009		NT	ND	NT		
Queensland		5453				12 (0,22)	(9,43)*
Carins		2416				8 (0,33)	(7,18)*
Townsville		3037				4 (0,13)	(11,48)*
Malaisie (17)	2009-2010	360	NT	ND	NT	15 (4,2)	141 (39,12)
Brésil, Ribeirao Preto, SP (18)	2010	500	2 (0,4)	DENV-3	NT	NT	NT
Singapour (19)	2009-2010	3995	NT	ND	NT	113 (2,83)	2077 (52)
Mexique (20)	2010-2012	2061	NT	ND	NT	23 (1,12)	30 (1,46)
Brésil, Rio de Janeiro, SP (21)	2012	16241	87 (0,54)	DENV-4	NT	(2,8 à 8,8)**	(88,7 à 90,9)**
Inde, Delhi (22)	2012	200	0	ND	NT	27 (13,5)	116 (58)
Inde, Nord du pays (23)	2013	1709	NT	ND	0	NT	NT
Chine, Guangxi (24)	2013-2014	1685	0	ND	NT	6 (0,36)	7 (0,42)
Arabie Saoudite (25)	2014	100	NT	ND	1 (1)	6 (6)	7 (7)
Chine, Guangzhou (26)	2014	3000	2 (0,007)	ND	NT	NT	NT
Chine, Guangzhou (27)	2014	3000	NT	ND	NT	71 (2,40)	NT
Brésil, Ribeirao Preto, SP (28)	2015	631	1 (0,2)	DENV-1	NT	NT	NT
Taiwan (29)	2015	8000	1 (0,013)	DENV-2	0	17 (0,21)	13 (0,16)
Arabie Saoudite (30)	2015-2016	910	50 (5,5)	DENV-1/2/3/4	NT	50 (5,5)	355 (39,01)
Brésil, Campinas, SP (31)	2015	1962	3 (0,15)	ND	NT	NT	NT
	2016	1775	11 (0,62)	ND	NT	NT	NT
Brésil, Ribeirao Preto, SP (32)	2016	475	0	ND	0	32 (6,74)	NT
Inde, Pune (33)	2016-2017	209 en 2016 311 en 2017	NT	ND	1 (0,48) 2 (0,64)	11 (5,3) 20 (6,4)	157 (75) 271 (87)
Polynésie Française (34)	2012-2018	34000	((0,015)	ND	NT	NT	NT

\* Seulement une partie des sérums a été testé pour la présence des IgG.

\*\* Les deux séries de résultats correspondent à des échantillons prélevés à la phase précoce et à la phase tardive de l'épidémie.

NT : non testé ; ND : non déterminé.

## Annexe 3/3

Table 3. Analyse comparative des cas publiés décrivant une transmission du virus de la dengue (DENV) par une greffe d'organe ou de moelle osseuse.

Pays (référence)	Période	Donneur Sexe/Age/Statut	Diagnostic	Clinique	Organe	Receveur(s) Sexe/Age	Diagnostic	Clinique	Evolution	Imputabilité
Porto-Rico (36)	1994	?/?/ Vivant	Non testé	Forme fébrile 2 jours post-don	Moelle osseuse	?/6	Non testé	Non précisé	Décès	Faible
Singapour (37)	Non précisé	F/ ?/ Vivant	Non testé	Forme fébrile	Rein	M/23	PCR+ (DENV-1)	Dengue hémorragique	Survie	Inter- médiaire
Thaïlande (38)	Non précisé	F/ ?/ Vivant	Sérologie rapportée comme +	Forme fébrile un mois avant le don	Rein	F/16	NS1+ PCR+ (DENV-1) Culture+	Dengue hémorragique	Survie	Faible
Inde (39)	Non précisé	M/19/ Vivant	NS1+ PCR+ (type ?)	Non précisé	Foie	M/38	NS1+ PCR+ (type ?)	Forme fébrile + hépatite	Survie	Forte
Allemagne (40)	2013	F/24/ Vivant	IgM-/IgG- NS1+ PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile la veille du don, 8 jours après son retour du Sri Lanka	Moelle osseuse	M/51	IgM+/IgG+ NS1+ PCR+ (DENV-1)	Aggravation de la leucémie et apparition de complications à type d'entérocolite et de maladie veino- occlusive	Décès sans lien avec la dengue	Très forte (même séquence)
Inde (41)	Non précisé	M/29/ Vivant	NS1+	Forme fébrile 3 jours post-don	Foie	M/40	NS1+	Forme fébrile	Survie	Forte
Colombie (42)	2007	M/40/ Décédé	IgM+/IgG+	Forme fébrile	Foie	M/53	IgM+/IgG- PCR+ (DENV-3)	Forme fébrile + encéphalopathie transitoire + hépatite	Survie	Forte
	2010	M/32/ Décédé	IgM-/IgG+ NS1+	Forme asymptomatique	Rein	F/31	IgM-/IgG- NS1+ PCR+ (DENV-4)	Dengue hémorragique	Survie	Forte
					Rein	F/48	IgM+/IgG- NS1-, PCR-	Forme fébrile	Survie	Forte
Inde (43)	2016	58/M/ Vivant	IgM+/IgG+ NS1- PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile 6 jours post-don Encéphalopathie	Foie	M/58	IgM-/IgG- NS1+ PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile + encéphalopathie + insuffisance hépatorenale	Décès	Très forte (même séquence)

Le janvier 2020

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)