

AVIS

relatif à l'actualisation des mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain, produits sanguins labiles, cellules, tissus et organes dans les Antilles françaises dans une situation d'intensification de la circulation du virus de la dengue

28 novembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu, en date du 9 novembre 2020, une saisine (annexe 1) de la Direction générale de la santé (DGS) relative à l'actualisation des avis du 14 juin 2019 et du 16 janvier 2020 sur la circulation de la dengue dans les Antilles françaises et les mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain (produits sanguins labiles (PSL), cellules, tissus et organes), en tenant compte de la disponibilité des produits dans un contexte de situation épidémique vis-à-vis de la dengue [1].

Contexte :

La question du renforcement aux Antilles de la prévention à appliquer aux produits issus du corps humain vis-à-vis de la dengue se pose pour plusieurs motifs :

- la situation pour la dengue est épidémique en Martinique, en Guadeloupe, à Saint-Martin et à Saint-Barthélemy ; la situation est également préoccupante en Guyane mais le don du sang est suspendu dans ce département depuis 2005 ;
- des formes sévères et des décès ont été notifiés, notamment en Martinique.

L'existence dans la région d'une immunité chez de nombreux individus contre un ou plusieurs sérotypes du virus de la dengue n'assurerait pas une protection effective à la population et pourrait même la prédisposer à des formes sévères lors de réinfections, tout particulièrement en Martinique où circule le sérotype 3 qui a été absent de la région depuis plus de quinze ans :

- il existe des incertitudes quant au risque accru de survenue de dengue sévère chez des personnes ayant été précédemment infectées par le virus Zika, qui a infecté récemment la moitié de la population des Antilles [2] ;
- la région des Antilles comporte une population importante de patients drépanocytaires qui sont à risque de formes sévères de dengue et pour lesquels le traitement nécessite fréquemment des produits sanguins.

1 Point épidémiologique

L'épidémiologie de la dengue en Guyane et dans les Antilles françaises est comparable à celle du continent américain et de la Caraïbe. Dans cette zone, des épidémies espacées avec un seul sérotype ont d'abord été décrites (années 40-50) ; à partir des années 80 sont apparues des

formes graves hémorragiques et une co-circulation de plusieurs sérotypes ; depuis les années 90, les épidémies se répètent avec co-circulation de plusieurs sérotypes. Le moustique *Aedes aegypti* est le vecteur principal. Le virus de la dengue est endémique dans les Antilles françaises et en Guyane depuis la fin des années 1990, avec répétition des épidémies et circulation de plusieurs sérotypes. Un dispositif spécifique de surveillance de la dengue et des plans de réponse sont en place avec définition de phases de circulation (cas sporadiques à épidémie) dans les différents territoires (Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue- (PSAGE dengue) [3]. Les épidémies sont documentées depuis 1995 ; les dernières épidémies d'ampleur remontent à 2010 et 2013 [4] .

La séroprévalence de la dengue dans les Antilles françaises a été estimée dans une étude chez les donneurs de sang réalisée en 2011 : elle était de 90,7% en Martinique et 96,2% en Guadeloupe [5].

Après un nombre très faible de cas de dengue diagnostiqués dans l'ensemble des territoires français d'Amérique (TFA) après l'épidémie à virus Zika de 2016, la circulation de la dengue a repris à rythme soutenu depuis le mois de juillet 2019. A partir d'octobre 2019, des épidémies d'intensités et de cours différents se sont déclarées dans l'ensemble des TFA et se poursuivent en 2020 dans un contexte de circulation concomitante du SARS-CoV-2, virus pandémique responsable de la Covid-19. Ces épidémies sont les plus importantes depuis celles de 2010 où 10% de la population de la Martinique et de la Guadeloupe avaient présenté des infections symptomatiques.

La situation épidémiologique de la dengue est publiée régulièrement dans les points épidémiologiques réalisés par les cellules régionales de Santé publique France (SpF). La situation épidémiologique récente dans les TFA jusqu'en novembre 2020 est résumée ci-après.

- Guyane [6]

Au 13 novembre 2020, le nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs de dengue en Guyane est estimé à 9746 depuis début 2019. Le pic de l'épidémie a été observé dans l'ensemble des secteurs de la région en juin-juillet 2020. Depuis cette date, l'épidémie est en phase descendante avec des hétérogénéités locales. La situation est en voie de retour à la normale pour les secteurs du Maroni et du Littoral Ouest tandis que l'épidémie se ralentit dans les secteurs de Kourou, de l'Île de Cayenne et de l'Intérieur-Littoral Est. Depuis le début de l'épidémie, 250 cas de dengue ont été hospitalisés dont 239 en 2020, incluant 11 formes graves et trois décès. Depuis 2019, les sérotypes détectés sont DENV-1 (78%), DENV-2 (21%) et DENV-3 (<1%).

- Guadeloupe [7]

Depuis le début de l'épidémie (semaine 42 en octobre 2019), le nombre de cas cliniquement évocateurs de dengue en médecine de ville est estimé au 13 novembre 2020 à près de 18 905 dont 20% au cours des quatre dernières semaines.

Après quelques mois de ralentissement, l'épidémie s'est intensifiée en juillet 2020 sur l'ensemble du territoire. Depuis septembre 2020, la transmission s'est maintenue à un niveau élevé, fluctuant chaque semaine entre 800 et 1100 cas cliniquement évocateurs de dengue rapportés en consultation médicale.

Au cours de cette épidémie, un décès directement lié à la dengue a été notifié. Le sérotype majoritaire reste DENV-2 tandis que le sérotype DENV-1 représente moins de 10% selon les données de l'Institut Pasteur de Cayenne.

- Martinique [8]

Au 13 novembre 2020, à un an du début de l'épidémie (semaine 45 en 2019), près de 30 000 cas cliniquement évocateurs ont été rapportés. Si le pic épidémique a été atteint à la semaine 40

de 2020, avec près de 2300 cas de dengue par semaine, l'épidémie se poursuit avec des incidences hebdomadaires qui restent supérieures aux seuils épidémiques. En semaine 45 de l'année 2020, l'incidence est pour la première fois depuis fin août en deçà du millier de cas hebdomadaires (780 cas).

Le sérotype DENV-3 est prédominant (92 %) tandis que le sérotype DENV-2 représente 7 %. Le sérotype DENV-3 n'avait pas circulé depuis environ 20 ans.

Avec 35 cas graves hospitalisés en réanimation ou en soins intensifs, et 14 décès dont 11 depuis septembre 2020, la gravité de l'épidémie actuelle est comparable à celle de l'épidémie historique de 2010 (18 décès pour 40 000 cas estimés). La proportion de formes graves observées de 0.06% reste inférieure à la moyenne de la zone Caraïbes en 2020 (0.09%) [9].

- Saint-Barthélemy [7]

Depuis le début de l'épidémie en avril 2020 (semaine 17), le nombre cumulé de cas cliniquement évocateurs de dengue est estimé à 1250. Le pic épidémique a été atteint début août (semaine 32). Après une baisse observée pendant le mois de septembre, le nombre de cas cliniques évocateurs de dengue s'est stabilisé autour d'une trentaine de patients par semaine en consultation libérale depuis le mois d'octobre. La défervescence épidémique reste à confirmer dans les prochaines semaines. Aucune forme grave n'a été rapportée. Le seul sérotype identifié est DENV-1.

- Saint-Martin [7]

Depuis le début de l'épidémie en 2020 (semaine 03), près de 2 450 cas cliniques de dengue ont été enregistrés. L'épidémie se poursuit selon une tendance globalement à la baisse dont l'évolution reste à confirmer dans les prochaines semaines. Le nombre de cas cliniquement évocateurs de dengue est passé d'une cinquantaine de cas rapportés en moyenne chaque semaine en septembre 2020 à une quarantaine fin octobre-début novembre. Un cas fatal de dengue (DENV-1) a été notifié à Saint-Martin en février 2020. Le sérotype DENV-1 est majoritaire.

2 Retour sur les expériences dans les Antilles françaises et à La Réunion

2.1 Expérience dans les Antilles françaises

Au cours des épidémies de dengue qui ont frappé les TFA 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 PSL ont été déployées lors de chaque épidémie survenant aux Antilles. Elles comprennent une mesure habituelle d'éviction de tous les cas présentant des signes de pathologies infectieuses, la mise en place d'une quarantaine pour les produits sanguins non viro-inactivés (qui a évolué dans le temps de 7 à 3 jours) et un renforcement de l'information post-don (sensibilisation des donneurs à déclarer tous signes cliniques évocateurs d'une infection pouvant survenir après leur 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®).

L'introduction d'un DGV de la dengue en Martinique et en Guadeloupe avec la méthode en usage à La Réunion (voir ci-dessous) est possible dans des délais courts (sous huit jours à compter de la date de publication de cet avis). Un lot de 5000 tests a été d'ores et déjà pré-positionné.

2.2 Expérience à La Réunion

Depuis fin 2015, un dépistage du génome viral (DGV) du virus de la dengue est disponible à l'aide de la trousse Procleix Dengue assay marquée CE sur l'automate Panther System qui équipe les laboratoires ultramarins de qualification.

Ce test de DGV de la dengue, basé sur la technique d'amplification TMA, a été mis en œuvre en test unitaire par l'EFS sur tous les dons collectés sur l'île de La Réunion à partir du 3 avril 2018 et continue d'être appliqué jusqu'à ce jour.

La situation épidémiologique est cependant très différente de celle observée dans les Antilles françaises car la population de La Réunion était considérée comme naïve vis-à-vis de cet agent lors de la prise de décision alors que la circulation des virus de la dengue est endémique dans les Antilles françaises avec une séroprévalence de la dengue supérieure à 90% chez les donateurs de sang de Martinique et Guadeloupe en 2011 [5].

A La Réunion, depuis la mise en place du DGV en avril 2018 jusqu'en septembre 2020, le taux de positivité observé a été très faible, de l'ordre de 0,09 % sur environ 65 000 dons testés. Toutefois la valeur de ce taux dépend de la période d'observation, des taux plus importants (jusqu'à 0,7%) de donateurs de sang asymptomatiques dépistés positifs pour l'ARN du virus de la dengue ayant été relevés lors de certains pics épidémiques.

3 Analyse du risque transfusionnel et du risque lié au don d'organes, de tissus ou de cellules au regard des données de la littérature

3.1 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 [10]. 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 DENV-1 a été confirmée par PCR sur le produit transfusé.

En dehors de quelques revues générales sur le sujet [11–13], les publications rapportant des cas de dengue post-transfusionnelle –au nombre de 7 [10,14–19]– 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 PSL 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. [18] 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 donateurs, 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 [20,21] 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 [22–43] 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 [39], 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 [43] montre que l'implémentation du DGV dengue dans ce territoire entre 2012 et 2018 a permis d'écarter 5 dons positifs sur 34000 testés (0,015%).

Lors de l'épidémie de Ribeirão 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 ($13,1 \cdot 10^6$ copies/ml pour ZIKV et $5,1 \cdot 10^6$ 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 [44].

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. De même, la prévalence de l'ARN de DENV chez les donneurs de PSL reste faible, même en zone de forte circulation virale.

3.2 Donneurs d'organes, de tissus ou de cellules

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'organes ou de moelle osseuse, greffés à partir de 9 donneurs infectés [45–52]. 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 [53]. 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.

4 Argumentaire

- D'un point de vue épidémiologique, la dengue est endémique aux Antilles avec des épidémies survenant sur un fond de transmission continue et de circulation simultanée de plusieurs sérotypes [4]. L'épidémie actuelle est la plus importante en dehors de celle de 2010 (épidémie la plus importante rapportée jusqu'à présent aux Antilles), par rapport à laquelle elle ne présente pas de particularités.
- A La Réunion, l'épidémie qui a éclaté en 2018 était différente avec une population considérée comme naïve (la dernière épidémie datait de 1978) ; le taux de séroprévalence chez les donneurs de sang adultes était en 2009, de 3,1% (intervalle de confiance (IC) 95% de 2,2 à 3,9%) [54], très inférieur à celui de 93,5% (IC 95% de 91,5 à 95,1%) observé en 2011 aux Antilles françaises [55].
- Il n'existe à ce jour aucun critère objectif permettant de décider de la mise en place du DGV, qu'il s'agisse de critères épidémiologiques, individuels (statut immunitaire, facteurs de risque) ou de l'expérience d'autres régions. 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. De la même façon, il n'existe pas de critère permettant de prononcer l'arrêt du DGV quand celui-ci a été mis en place.
- Une réflexion par un groupe de spécialistes serait souhaitable afin de mieux étayer dans quelles circonstances épidémiologiques le DGV doit être mis en place et à quel moment il peut être arrêté.
- Deux arguments clinico-épidémiologiques méritent d'être pris en considération au regard de l'actuelle situation de l'épidémie de dengue dans les Antilles françaises :
 - o Différentes études, dont un article publié en 2020 dans Science, font état d'un risque accru de dengue grave chez des sujets préalablement immunisés contre le virus Zika [2]. Cette dernière étude conduite à Managua, Nicaragua, dans une cohorte d'environ 3800 enfants âgés de 2 à 16 ans et suivis prospectivement depuis 2004 a montré que le risque de forme sévère de DENV-2 était accru chez les enfants ayant présenté auparavant un épisode de dengue, un épisode de Zika ou un épisode de dengue suivi d'un épisode de Zika, en comparaison à un groupe d'enfants non immuns pour ces deux flavivirus. A l'inverse, plusieurs épisodes antérieurs de dengue se sont montrés protecteurs vis-à-vis du risque de dengue. Les auteurs ont également montré que des taux d'anticorps élevés contre la dengue protègent contre la maladie due à l'infection par les virus DENV-1, DENV-3 et ZIKV. En revanche, des titres plus faibles d'anticorps contre la dengue ou Zika augmentent le risque de survenue de la maladie et sa gravité au cours de l'infection par DENV-2, de même que la sévérité de DENV-3. Bien que le mécanisme immunitaire à l'origine de ces observations reste mal élucidé, le rôle d'anticorps facilitants (ADE pour antibody-dependent enhancement) a

été invoqué sur la foi d'observations antérieures faites tant dans l'espèce humaine que dans des modèles animaux. Ces observations méritent d'être prises en compte dans les populations exposées à plusieurs vagues épidémiques d'infections à DENV et ZIKV, comme c'est le cas dans les Antilles françaises. Elles compliquent par ailleurs les stratégies vaccinales qui pourraient être mises en œuvre vis-à-vis de ces deux virus.

- La drépanocytose, qui est fortement endémique dans les Antilles françaises, notamment en Martinique, constitue un autre facteur à prendre en compte. Une revue de la littérature a montré en effet que les enfants présentant la forme la moins sévère de drépanocytose (forme hétérozygote de génotype SC) avaient un risque accru de développer une forme sévère de dengue lorsqu'ils étaient infectés par cet agent [56]. Des constatations analogues ont été faites dans une étude rétrospective conduite de 2005 à 2013 dans les Antilles françaises chez 35 enfants de génotypes SC, 35 enfants de génotype SS (forme homozygote) et 36 enfants contrôles, tous hospitalisés pour une infection par le virus de la dengue en Guadeloupe ou en Martinique [57]. Un risque très accru de défaillances multi-organes et de complications pulmonaires aiguës a été observé chez les enfants de génotype SC en comparaison de ceux présentant un génotype SS ou des enfants contrôles. Parmi les 6 décès observés dans cette cohorte au décours de l'épisode de dengue, 5 étaient de génotype SC. Compte tenu de fréquents accès de déglobulinisation, les patients drépanocytaires font très souvent l'objet de transfusions, ce qui pourrait constituer un facteur supplémentaire d'exposition à ce virus à côté des piqûres d'insectes.

En conséquence, le HCSP recommande :

1. Pour la sécurisation des produits sanguins labiles prélevés aux Antilles :

- a. l'implémentation, sous huit jours à compter de la date de publication de cet avis, du DGV du virus de la dengue sur tous les dons prélevés en Guadeloupe et en Martinique, selon les mêmes modalités que celles actuellement en place à La Réunion. Les PSL sont placés en quarantaine en attente des résultats du DGV, à l'exception des concentrés plaquettaires (issus d'aphérèse ou de sang total) qui sont systématiquement traités IA (amotosalen + UVA) sur place et délivrés sans attendre le résultat du dépistage.
- b. un renforcement des informations pré-don et post-don des donneurs de sang.

2. Pour la sécurisation des produits sanguins labiles prélevés dans les TFA :

Un délai d'ajournement de 28 jours pour les donneurs de sang de retour des TFA (cf. avis HCSP du 14 juin 2019).

3. Pour la qualification des donneurs d'organes, tissus ou cellules ayant voyagé, séjourné ou habitant aux Antilles :

La poursuite des mesures recommandées dans l'avis du HCSP du 14 juin 2019 [58], rappelées dans l'annexe 4 du présent avis.

4. Pour la mise en place en période épidémique puis l'arrêt des mesures exceptionnelles mentionnées ci-dessus :

- a. la définition par un groupe d'experts incluant notamment des épidémiologistes, des virologues, des entomologistes et des infectiologues, de critères objectifs permettant de décréter l'implémentation puis le retrait des mesures de sécurisation des produits issus du corps humain en regard de la situation épidémique vis-à-vis de la dengue dans les territoires français d'outre-mer ;
- b. la prise en compte par le HCSP de ces critères lorsque le groupe de travail aura rendu ses conclusions, dans le cadre d'un nouvel avis qui viendra actualiser celui-ci.

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

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

Avis validé par le président du HCSP le 28 novembre 2020

REFERENCES

1. HCSP. Avis relatif aux mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain, dans les TFA dans une situation d'intensification de la circulation du virus de la dengue [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 janv [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=770>
2. Katzelnick LC, Narvaez C, Arguello S, Lopez Mercado B, Collado D, Ampie O, et al. Zika virus infection enhances future risk of severe dengue disease. *Science*. 28 2020;369(6507):1123-8.
3. SPF. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue (Psage dengue) en Martinique [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/documents/rapport-synthese/programme-de-surveillance-d-alerte-et-de-gestion-des-epidemies-de-dengue-psage-dengue-en-martinique>
4. L'Azou M, Taurel A-F, 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* [Internet]. 6 nov 2014 [cité 13 nov 2020];8(11):e3235. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003235>
5. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg*. juin 2015;92(6):1137-40.
6. SPF. Situation épidémiologique de la dengue en Guyane. Point au 16 novembre 2020. [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/297404/2827190>
7. SPF. Surveillance de la dengue en Guadeloupe et les Iles du Nord. Point au 13 novembre 2020. [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/297027/2825476>
8. SPF. Surveillance de la dengue en Martinique. Point au 13 novembre 2020. [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/297021/2825370>
9. Gutiérrez LA, <https://www.facebook.com/pahowho>. PAHO/WHO Data - Casos de dengue | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html?start=1>
10. Chuang VWM, Wong TY, Leung YH, Ma ESK, Law YL, Tsang OTY, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. juin 2008;14(3):170-7.
11. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O. Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? *World J Virol* [Internet]. 12 mai 2015 [cité 12 nov 2020];4(2):113-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419115/>

12. Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Trop Dis Travel Med Vaccines* [Internet]. 29 août 2016 [cité 12 nov 2020];2(1):15. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s40794-016-0032-y>
13. Levi JE. Emerging Infectious Agents and Blood Safety in Latin America. *Front Med* [Internet]. 2018 [cité 12 nov 2020];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00071/full>
14. Tambyah PA, Koay ESC, Poon MLM, Lin RVTP, Ong BKC, Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med*. 2 oct 2008;359(14):1526-7.
15. Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, Foster GA, Krysztof DE, Zou S, 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 (Paris)*. août 2012;52(8):1657-66.
16. Matos D, Tomashek KM, Perez-Padilla J, Muñoz-Jordán J, Hunsperger E, Horiuchi K, et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells. *Transfusion (Paris)*. janv 2016;56(1):215-22.
17. Oh HB, Muthu V, Daruwalla ZJ, Lee SY, Koay ES, Tambyah PA. Bitten by a bug or a bag? Transfusion-transmitted dengue: a rare complication in the bleeding surgical patient. *Transfusion (Paris)*. juill 2015;55(7):1655-61.
18. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 1 mars 2016;213(5):694-702.
19. Levi JE, Nishiya A, Félix AC, Salles NA, Sampaio LR, Hangai F, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue. *Transfusion (Paris)*. mai 2015;55(5):961-4.
20. Mores CN, Christofferson RC, Davidson SA. The Role of the Mosquito in a Dengue Human Infection Model. *J Infect Dis* [Internet]. 15 juin 2014 [cité 12 nov 2020];209(Suppl 2):S71-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036388/>
21. Cox J, Mota J, Sukopolvi-Petty S, Diamond MS, Rico-Hesse R. Mosquito bite delivery of dengue virus enhances immunogenicity and pathogenesis in humanized mice. *J Virol*. juill 2012;86(14):7637-49.
22. Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, Tobler LH, Hyland C, Lee T-H, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion (Paris)*. juill 2008;48(7):1355-62.
23. Mohammed H, Linnen JM, Muñoz-Jordán JL, Tomashek K, Foster G, Broulik AS, et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion (Paris)*. juill 2008;48(7):1348-54.
24. Rodríguez Rodríguez D, Garza Rodríguez M, Chavarria AM, Ramos-Jiménez J, Rivera MA, Taméz RC, et al. Dengue virus antibodies in blood donors from an endemic area. *Transfus Med Oxf Engl*. juin 2009;19(3):125-31.
25. Faddy HM, Seed CR, Fryk JJ, Hyland CA, Ritchie SA, Taylor CT, et al. Implications of Dengue Outbreaks for Blood Supply, Australia. *Emerg Infect Dis* [Internet]. mai 2013 [cité 13 nov 2020];19(5):787-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647514/>

26. Harif N, Zainoodin SAK, Joshi S, Yusoff N. Seropositive status of dengue virus infection among blood donors in North Malaysia. *Asian J Transfus Sci.* 28 mars 2014;8:64.
27. Dias L, Amarilla A, Poloni T, Covas D, Aquino V, Figueiredo L. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion (Paris).* 7 juin 2012;52:1667-71.
28. Low S-L, Lam S, Wong W-Y, Teo D, Ng L-C, Tan L-K. Dengue seroprevalence of healthy adults in Singapore: serosurvey among blood donors, 2009. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2015;93(1):40-5.
29. Arellanos-Soto D, B-d I Cruz V, Mendoza-Tavera N, Ramos-Jiménez J, Cázares-Taméz R, Ortega-Soto A, et al. Constant risk of dengue virus infection by blood transfusion in an endemic area in Mexico. *Transfus Med Oxf Engl.* avr 2015;25(2):122-4.
30. Busch MP, Sabino EC, Brambilla D, Lopes ME, Capuani L, Chowdhury 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 [Internet].* 1 juill 2016 [cité 13 nov 2020];214(1):49-54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907419/>
31. 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 JCDR.* oct 2016;10(10):DC08-DC10.
32. Mangwana S. Dengue viremia in blood donors in Northern India: Challenges of emerging dengue outbreaks to blood transfusion safety. *Asian J Transfus Sci [Internet].* déc 2015 [cité 13 nov 2020];9(2):177. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562141/>
33. Gao Z, Zhang Y, Yang Y, Xu M, Liao P, He W, et al. Dengue virus infections among blood donors in Guangxi of China, 2013-2014. *Transfus Med Oxf Engl.* juin 2018;28(3):236-42.
34. Ashshi AM. Serodetection of Dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study. *Blood Transfus [Internet].* janv 2015 [cité 13 nov 2020];13(1):135-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317098/>
35. Liao Q, Shan Z, Wang M, Huang J, Xu R, Huang K, et al. An evaluation of asymptomatic Dengue infections among blood donors during the 2014 Dengue outbreak in Guangzhou, China. *J Med Virol.* 2017;89(11):2037-40.
36. Chen J, Liao Q, You R, Li S, Xiong H, Wang M, et al. Serum epidemiological investigation of dengue virus infection in blood donors from Guangzhou. *J Trop Med [Internet].* 2015 [cité 13 nov 2020];(8):1014-6. Disponible sur: http://caod.oriprobe.com/articles/46637624/Serum_epidemiological_investigation_of_dengue_virus_infection_in_blood.htm
37. 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 Oxf Engl.* 2018;28(6):465-7.
38. Tsai J-J, Lin P-C, Tsai C, Wang Y, Liu L-T. Low frequency of asymptomatic dengue virus-infected donors in blood donor centers during the largest dengue outbreak in Taiwan. *PLoS One.* 2018;

39. Ashshi AM. The prevalence of dengue virus serotypes in asymptomatic blood donors reveals the emergence of serotype 4 in Saudi Arabia. *Virol J.* 09 2017;14(1):107.
40. 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(1):174-7.
41. Slavov SN, Cilião-Alves DC, Gonzaga FAC, Moura DR, de Moura ACAM, de Noronha LAG, et al. Dengue seroprevalence among asymptomatic blood donors during an epidemic outbreak in Central-West Brazil. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213793.
42. kulkarni R, Haldipur B, Wani dileep, Mishra A, Arankalle V. Risk of transfusion associated dengue: Screening of blood donors from Pune, western India. *Transfusion (Paris).* 25 oct 2018;59.
43. Beau F, Mallet H-P, Lastère S, Broult J, Laperche S. Transfusion risk associated with recent arbovirus outbreaks in French Polynesia. *Vox Sang.* févr 2020;115(2):124-32.
44. 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.* juin 2019;56(2):166-9.
45. Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2001;64(1-2):67-74.
46. Tan FL-S, Loh DLSK, Prabhakaran K, Tambyah PA, Yap H-K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2005;20(2):447-8.
47. Tangnaratchakit K, Tirapanich W, Tapaneya-Olarn W, Sumethkul V, Sirachainan N, Watcharananan S, et al. Severe nonfebrile dengue infection in an adolescent after postoperative kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* janv 2012;44(1):303-6.
48. 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 [Internet].* 2013 [cité 13 nov 2020];19(12):1413-4. Disponible sur: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.23755>
49. Punzel M, Korukluoğlu G, Caglayik DY, Menemenlioglu D, Bozdog SC, Tekgündüz E, et al. Dengue virus transmission by blood stem cell donor after travel to Sri Lanka; Germany, 2013. *Emerg Infect Dis.* août 2014;20(8):1366-9.
50. Gupta RK, Gupta G, Chorasiya VK, Bag P, Shandil R, Bhatia V, et al. Dengue Virus Transmission from Living Donor to Recipient in Liver Transplantation: A Case Report. *J Clin Exp Hepatol [Internet].* mars 2016 [cité 13 nov 2020];6(1):59-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862106/>
51. 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 Off Publ Braz Soc Infect Dis.* févr 2018;22(1):63-9.
52. Shaji Mathew J, Menon VP, Menon VP, Mallick S, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, Balakrishnan D, et al. Dengue virus transmission from live donor liver graft. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2019;19(6):1838-46.

53. 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* [Internet]. déc 2018 [cité 13 nov 2020];37(12):1586–1589. Disponible sur: https://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2018/12000/First_Report_on_Detection_of_Dengue_Virus_in_the.18.aspx#
54. 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.* janv 2014;108(1):57-9.
55. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* juin 2015;92(6):1137-40.
56. Wilder-Smith A, Leong WY. Risk of severe dengue is higher in patients with sickle cell disease: a scoping review. *J Travel Med.* 1 janv 2019;26(1).
57. Elenga N, Celicourt D, Muanza B, Elana G, Hocquelet S, Tarer V, et al. Dengue in hospitalized children with sickle cell disease: A retrospective cohort study in the French departments of America. *J Infect Public Health.* 1 sept 2019;13.
58. HCSP. Dengue et chikungunya : mesures pour la sécurité transfusionnelle et des greffes [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 juin [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=722>

ANNEXES

Annexe 1

Saisine de la direction générale de la santé par courriel daté du 9 novembre 2020

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : lundi 9 novembre 2020 13:52

À : FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP); CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Saisine du SECPROCH - actualisation de l'avis sur la circulation de la dengue dans les TFA

Monsieur le Président, cher Franck,

En date du 16 janvier 2020, vous me faisiez parvenir vos préconisations pour la sécurisation des PSL et des greffons tenant compte de la situation épidémiologique de la dengue aux Antilles, en indiquant la possibilité d'actualiser cet avis au vue de l'évolution de la situation épidémiologique.

Le groupe ARBO France de REACTing a sollicité mes services sollicite une actualisation de cet avis compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique aux Antilles. Il pose en particulier la question de la cohérence des mesures déployées pour les dons de sang entre la Réunion, les Antilles et la métropole.

Selon ce groupe, la question du renforcement de la sécurité transfusionnelle vis-à-vis de la dengue aux Antilles se pose particulièrement pour plusieurs motifs :

- La situation épidémique en Martinique et Guadeloupe (la situation est aussi préoccupante en Guyane mais le don du sang est suspendu dans ce département depuis 2005) ;
- Des formes sévères et décès ont été notifiés ;
- La fréquence dans la région d'une immunité contre un ou plusieurs sérotypes de la dengue n'assurerait pas une protection effective aux populations, mais au contraire la prédisposerait à des formes sévères, tout particulièrement dans le cas présent où circule un sérotype viral (le sérotype 3) qui a été absent de la région depuis plus de quinze ans ;
- Il existerait des incertitudes liées à la survenue de la dengue chez des personnes ayant été précédemment infectées par le virus Zika (étude récente au Nicaragua, où la séropositivité contre le virus Zika a été identifiée comme un facteur aggravant l'infection par le virus de la dengue de sérotype 2). Or la moitié de la population des départements français des Antilles a été infectée par le virus Zika ;
- il existe une population importante de patients drépanocytaires dans la région qui ont un risque spécifique de faire des formes sévères de dengue, et qui sont consommateurs potentiels de produits sanguins non viro-inactivés (concentrés de globules rouges).

Au regard de l'évolution de la situation épidémiologique de la dengue aux Antilles, je vous remercie de bien vouloir me faire parvenir une actualisation de vos préconisations :

- Pour la sécurisation des PSL prélevés aux Antilles et notamment sur la mise en place d'un DGV spécifique ;
- Pour la sécurisation des greffons prélevés aux Antilles.

Je souhaite disposer de votre avis dans les meilleurs délais possibles et au plus tard le 20 novembre 2020.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Bien à vous,

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Daniel CAMUS, CS MIME

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor

Bernard CLERO, Renaloo

Syria LAPERCHE, CNR des risques infectieux transfusionnels

Isabelle LEPARC-GOFFART, CNR des arbovirus

Bruno POZZETTO, CS MIME, vice-président du sous-groupe du GT Secproch (pilote)

Membres de droit

Benoît CLAVIER, CTSA

Muriel FROMAGE, ANSM

Pierre GALLIAN, EFS

Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Pascal MOREL, EFS

Harold NOEL, SpF

Marie-Claire PATY, SpF

Pascale RICHARD, EFS

Invités

Elodie Pouchol, DGS

Bruno Vion, DGS

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Aminata SARR

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)			Evolution
		Sexe/Age	Diagnostic	Clinique		Sexe/Age	Diagnostic	Clinique	
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	PCR+ (DENV-2)	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
					Plasma	M/ 71	NAT+ (DENV-4)	Hémorragies sans fièvre	Survie
					CGR	M/ 29	NAT+ (DENV-4)	Hémorragies sans fièvre	Survie
					CGR	M/ 38	NAT+ (DENV-4) IgM+	Forme fébrile	Survie
					Plaquettes	M/ 26	NAT+ (DENV-4)	Pas de fièvre	Survie
					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 (%)	Sérotype	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	Période	Donneur	Organe	Receveur(s)	Imputabilité					
(référence)		Sexe/Age/Statut	Diagnostic	Clinique	Sexe/Age	Diagnostic	Clinique	Evolution		
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
					Cœur	M/41	IgM-/IgG- PCR+ (DENV-3)	Dengue hémorragique + choc	Survie	Forte
		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)

Annexe 4 - Recommandations de l'Agence de la biomédecine concernant les greffes, organes / tissus / cellules vis-à-vis du risque d'infection par le virus de la dengue pour les donneurs habitant ou ayant séjourné dans les départements / régions / pays concernés (reprend l'annexe 7 de l'avis du 14 juin 2019)

Donneurs vivants	Mesures et argumentaire
Organes	<p>La qualification biologique du donneur d'organes, par la recherche du génome du virus de la dengue et par la réalisation d'une sérologie, est réalisée avant le prélèvement et idéalement au plus près du jour du don. Si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de la période de 28 jours après le retour de la zone à risque ou la levée de l'alerte pour la zone concernée. Dans le cas contraire, s'agissant de greffes qui sont programmées, les résultats de la qualification biologique doivent être connus avant la greffe.</p> <p>En cas de résultat positif, un délai de 120 jours avant le prélèvement devra, dans la mesure du possible et en tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, être respecté. Un suivi adapté du receveur après la greffe devra être mis en place.</p>
Tissus	<p>La qualification biologique du donneur, par la recherche du génome du virus de la dengue et par la réalisation d'une sérologie, est réalisée avant le prélèvement et idéalement au plus près du jour du don. Si l'état du receveur le permet, le prélèvement sera, dans la mesure du possible, repoussé au-delà de la période de 28 jours après le retour de la zone à risque ou la levée de l'alerte pour la zone concernée. Les résultats doivent être connus avant la distribution lorsque les produits sont stockés en banque. En cas de résultat positif, les tissus ne seront pas conservés.</p> <p>NB : Les tissus prélevés et destinés à un traitement par viro-inactivation ne sont pas concernés par ces mesures lorsque le procédé de viro-inactivation a fait l'objet d'une validation au regard du risque lié à la dengue et d'une autorisation de l'ANSM.</p>

Cellules	<p>Le prélèvement sera, dans la mesure du possible, si l'état du receveur le permet, repoussé au-delà de la période de 28 jours après le retour de la zone à risque ou la levée de l'alerte pour le territoire ou pays concerné.</p> <p>Dans le cas où les greffons seraient prélevés, si le médecin greffeur estime que l'état de santé du receveur ne permet pas de reporter la greffe ou s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique à cette greffe, la décision sera basée sur une évaluation individuelle du bénéfice-risque pour le receveur, par l'équipe de greffe, prenant notamment en considération le risque lié à l'immunosuppression.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La recherche du génome du virus de la Dengue et la réalisation d'une sérologie chez le donneur sera effectuée : <ul style="list-style-type: none"> ○ Idéalement au moment de la qualification du donneur avant le début du conditionnement (a) ○ Et le jour du don (b) ○ Les résultats devront être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais. <p>(a) Avant le conditionnement : En cas de résultat positif, il faut repousser, dans la mesure du possible, et en tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, le prélèvement de 120 jours et un suivi adapté du receveur sera réalisé après la greffe.</p> <p>(b) Le jour du don :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si le résultat est positif, les équipes sont informées de l'éventualité du risque viral et évaluent le rapport bénéfices/risques de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires. <p>Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont également nécessaires.</p>
<u>Donneurs décédés</u>	Mesures et argumentaire
Organes vitaux (cœur, foie, poumon)	<p>Il n'y a pas d'exclusion systématique du prélèvement chez un donneur à risque d'exposition au virus de la Dengue. La qualification biologique du donneur est réalisée par une recherche du génome viral de la Dengue et par une sérologie au moment du prélèvement. Les résultats virologiques doivent être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.</p> <p>Si le résultat est positif, les équipes de greffe sont informées du risque viral et évaluent le rapport bénéfice/risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, une prise en charge symptomatique et un suivi spécifique chez le receveur sont nécessaires. Si les résultats ne peuvent pas être disponibles avant la greffe, les équipes de greffe sont informées de l'éventualité du risque viral et évaluent le rapport bénéfice/risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au greffon, un suivi spécifique du receveur est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats.</p>

<p>Organes non vitaux (rein, pancréas) et tissus</p>	<p>Il n'y a pas d'exclusion systématique du prélèvement chez un donneur à risque d'exposition au virus de la dengue. La qualification biologique du donneur est réalisée par une recherche du génome viral de la Dengue et par une sérologie au moment du prélèvement. Les résultats virologiques doivent être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.</p> <p>Si le résultat est positif, les organes ne seront pas greffés et les tissus ne seront pas distribués par la banque de tissus.</p> <p>Pour les organes, les résultats devraient idéalement être connus avant la greffe. Si les résultats ne sont pas disponibles avant la greffe, mais que la décision est prise de recourir au greffon, un suivi spécifique du receveur est nécessaire et sa prise en charge est adaptée en fonction des résultats.</p> <p>NB : Les tissus prélevés et destinés à un traitement par viro-inactivation ne sont pas concernés par ces mesures lorsque le procédé de viro-inactivation a fait l'objet d'une validation au regard du risque lié à la dengue et d'une autorisation de l'ANSM.</p>
--	--

Le 28 novembre 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr