

AVIS

sur la conduite à tenir relative à la sécurisation des produits issus du corps humain et notamment des greffons vis-à-vis du virus de la dengue

19 décembre 2024

En novembre 2023, il a été signalé une probable transmission du virus de la dengue (DENV) par un greffon rénal ; le receveur est décédé une semaine après la greffe. L'imputabilité de cet événement à la greffe a été précisée par une enquête de biovigilance. Le donneur avait été testé avant le don dans le respect des dernières recommandations de sécurité sanitaire ; au moment du prélèvement, aucun virus circulant n'avait été détecté dans le sang.

Dans ce cadre, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) afin de savoir si des tests supplémentaires de recherche de virus dans l'urine du donneur par exemple ou d'autres tests permettant de détecter la présence résiduelle de virus dans les organes apporteraient une meilleure sécurisation et permettraient de compléter l'avis du HCSP du 28 novembre 2020 [1] qui était relatif à l'actualisation des mesures de prévention à appliquer aux produits issus du corps humain dans les Antilles françaises.

Afin de répondre à cette saisine (cf. [annexe 1](#)), le groupe de travail permanent « Sécurité des produits du corps humain » (GTP Secproch) du HCSP s'est réuni le 9 octobre 2024 (cf. [annexe 2](#)), avec notamment l'appui du Centre national de référence (CNR) des arbovirus qui est membre permanent du GTP Secproch.

1. Rappel des avis rendus sur la dengue par le HCSP depuis novembre 2020

Comme indiqué dans la saisine en annexe 1, le HCSP, dans son avis du 28 novembre 2020 [1] puis dans les nombreux avis qui ont suivi [2-7] à la demande de la DGS, a émis des recommandations sur les tests à effectuer en situation de circulation virale à la fois en fonction :

- du type de produits issus du corps humains : produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules et même gamètes,
- et de la zone de circulation virale, en distinguant :
 - o les territoires ultramarins d'Amérique (Antilles, Guyane) et de l'Océan Indien (La Réunion, Mayotte) où DENV circule de façon endémo-épidémique,
 - o le territoire hexagonal où se multiplient les épisodes de dengue autochtone et les territoires hors France où sont également observés des épisodes de dengue autochtone (pourtour méditerranéen notamment) du fait de la progression du vecteur *Aedes albopictus* en relation avec le changement climatique et ses répercussions.

À travers ces différents avis, le HCSP s'est positionné sur les **tests à réaliser en fonction des produits considérés** et sur les **périodes de surveillance à prendre en compte** qui dépendent bien évidemment du contexte géographique et épidémiologique. Ces recommandations restent en vigueur pour l'ensemble d'entre elles. Elles sont rappelées brièvement dans l'[annexe 3](#) de cet avis.

La situation nouvelle qui justifie la présente saisine est la survenue en France et dans le monde de cas de plus en plus nombreux de transmission de DENV à des receveurs d'organes solides ou de

cellules souches hématopoïétiques (CSH) par des donneurs infectés, et ce malgré le respect des règles de surveillance virologique recommandées par le HCSP. **L'objet de cet avis est d'actualiser les méthodes de surveillance à la lumière des nouvelles connaissances virologiques en fonction des différents produits issus du corps humain, et notamment en situation de greffes d'organes, afin d'optimiser la sécurisation biologique des dons.** En revanche, la question des périodes de surveillance en fonction des différents territoires mentionnés plus haut n'est pas abordée dans cet avis et les recommandations antérieures du HCSP restent inchangées à ce sujet.

2. Données actualisées concernant les cas de transmission de DENV lors de greffes d'organes ou de CSH

2.1 Retour sur les cas cliniques récents ayant justifié cette saisine

Selon les données fournies par l'Agence de la biomédecine (ABM), fin 2023, une personne de 72 ans de sexe féminin s'est trouvée en situation de mort encéphalique dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral, avec possibilité de donner des organes. Compte tenu d'un retour récent (29 jours précisément) de voyage aux Antilles, elle a fait l'objet d'investigations virologiques pour DENV en pré-don : les anticorps sériques anti-DENV de classes IgM et IgG étaient positifs par technique immuno-enzymatique, en faveur d'un contact récent avec cet agent ; en revanche, la détection dans le sang de l'ARN de DENV par RT-PCR et la détection sérique d'antigène NS1 de DENV se sont avérées négatives. En l'absence d'autres contre-indications, les deux reins, le foie et les poumons ont été prélevés et greffés.

Le receveur de rein numéro 1 a présenté une dengue symptomatique (fièvre, diarrhées glairo-sanglantes, hématurie et thrombocytopenie) dans les suites de la transplantation, authentifiée par un test de RT-PCR positif dans le sang. Le virus appartenait au sérotype 2 et le génotypage a confirmé son origine antillaise, en cohérence avec les souches de DENV circulant fin 2023 dans cette région du monde. La sérologie DENV n'a pas été concluante. L'évolution a été défavorable, le trait drépanocytaire¹ du receveur ayant probablement contribué à son décès.

Le receveur de rein numéro 2 a également présenté une dengue dans les suites de la transplantation documentée par une détection de génome viral par RT-PCR sur des prélèvements de sang réalisés à plus de J12 post-greffe. Le génotypage a confirmé qu'il s'agissait d'un DENV-2. Il a été conclu à une dengue secondaire en l'absence d'IgM anti-DENV et en présence d'IgG anti-DENV chez ce patient originaire des Antilles. L'évolution en post-greffe a été favorable.

Le receveur de foie a également présenté une dengue dans les suites de la transplantation documentée par une détection de génome viral par RT-PCR sur des prélèvements de sang réalisés à J14 post-greffe. Le type du virus n'a pas pu être précisé en raison de la faible charge virale. Il a été noté une évolution des titres d'anticorps IgM et IgG anti-DENV de négatifs en pré-greffe à équivoques en post-greffe. L'évolution en post-greffe a été favorable.

Le receveur de poumons n'a pas présenté d'élément biologique en faveur d'une infection par DENV : test RT-PCR négatif dans de sang, anticorps IgM anti-DENV négatifs et anticorps IgG anti-DENV au seuil de positivité. L'évolution en post-greffe a été favorable.

Le mécanisme de transmission potentiel de la donneuse aux trois receveurs infectés, proposé par le CNR arbovirus, est la persistance de virus infectieux résiduel dans les tissus rénaux et hépatiques, dans les suites d'une infection remontant à plusieurs semaines. En effet, l'absence de détection de génome viral dans le sang et le rein (biopsie testée *a posteriori*) de la donneuse ne permet pas d'éliminer l'hypothèse d'une persistance virale à bas bruit dans les organes greffés.

2.2 Analyse de la littérature des cas de transmission de DENV par greffes d'organes ou de CSH

À travers une analyse de la littérature, l'ABM et le GTP Secproch ont conduit une recherche systématique des cas publiés de transmission de DENV par greffes d'organes ou de CSH. Le Tableau 1 présente de façon synoptique les résultats de cette analyse. Il ne prend en compte que

¹ Le trait drépanocytaire correspond à la forme hétérozygote de la drépanocytose.

les cas pour lesquels une imputabilité au moins potentielle a pu être établie. Il existe notamment toute une littérature sur des dengues post-greffe chez des receveurs d'organes ou de CSH probablement consécutives à des infections en relation avec des piqûres de moustiques dans des zones d'endémie ou d'épidémie active, qui n'est pas analysée ici.

En plus du cas clinique rapporté au paragraphe 2.1, 15 publications [8-23] (dont 8 concernent des observations datant de moins de 10 ans) ont été identifiées rapportant l'implication probable ou certaine de 16 donneurs d'organes (13 cas) ou de CSH (3 cas), ce qui a conduit à la contamination de 23 receveurs : 3 receveurs de CSH, 1 receveur de cœur, 6 receveurs de foie et 13 receveurs de rein (Tableau 1). Quatre décès ont été observés, deux chez des receveurs de CSH (dont un sans rapport avec la dengue) et deux chez des receveurs de foie. Aucun décès chez des receveurs de rein n'avait été mentionné avant celui signalé au paragraphe précédent. Parmi les 16 donneurs, 10 étaient vivants au moment du don et 6 étaient décédés (Tableau 1). Tous les donneurs étaient originaires de zones d'endémie de dengue : Inde dans 7 cas, Colombie, Singapour et La Réunion chacun dans 2 cas, Porto-Rico, Thaïlande et Sri Lanka (avec les prélèvements faits en Allemagne) chacun dans un cas.

L'analyse des données virologiques a permis de mettre en évidence une infection active par DENV chez 12 des 16 donneurs ; dans 3 cas, seule une sérologie présentant des anticorps de classe IgM a été disponible ; chez les 9 autres donneurs, il existait un marqueur direct positif : antigénémie NS1 dans 6 cas, signal RT-PCR positif dans le sang dans 4 cas (dont un qui s'est négativé au moment du prélèvement), signal RT-PCR positif dans l'urine (testée *a posteriori*) dans un cas (mais ce marqueur a été très peu recherché).

2.3 Données virologiques actualisées concernant le diagnostic de la dengue pour la sécurisation des produits du corps humain

2.3.1. Analyse de la littérature

Trois des études présentées dans le Tableau 1, dont les deux études provenant de donneurs de La Réunion [17,19,23], font état de transmission de DENV *via* les greffons rénaux alors même que les tests RT-PCR DENV sanguins étaient négatifs au moment du don. Ces mêmes études ont montré rétrospectivement une détection positive de l'ARN de DENV dans l'urine, ce qui aurait pu permettre d'alerter.

La persistance de l'ARN viral plus prolongée dans d'autres fluides biologiques que le sang circulant a été bien documentée au cours de l'infection par différents arbovirus et notamment le virus Zika (ZIKV), le virus West Nile (WNV) et DENV. Pour cette dernière, au moins 3 études argumentent en faveur de cette observation au cours de dengues transmises par voie vectorielle [24-26]. Dans le travail d'Hirayama *et al.* [24], la sensibilité de la détection d'ARN viral dans l'urine a été de 78% au-delà de 8 jours après le début de la fièvre, *versus* 33% dans le sang. De même, Van den Bossche *et al.* [25] ont suivi 22 patients atteints de dengue au-delà de la première semaine : 12 d'entre eux ont été testés positifs en RT-PCR dans l'urine dont un jusqu'à J37 après le début de l'infection. Dans une étude plus récente (2021), Humaidi *et al.* [26] ont testé en parallèle le sang total, l'urine et la salive. Les résultats sont montrés sur la Figure 1A et la Figure 1B avec une nette supériorité de l'urine et à moindre titre de la salive au-delà de J10 après le début des symptômes. Dans une étude italienne publiée en 2024 [27], l'ARN viral a été détecté entre 9 et 23 jours post-infection dans l'urine de 3 patients sur 5, *versus* 2 patients sur 4 dans le plasma ou le sérum et 2 patients sur 5 dans la salive.

Tableau 1. Cas publiés de transmission du virus de la dengue (DENV) par greffe d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) entre 2001 et 2023.

Pays. Année (référence)	Période	Donneur Sexe/Âge/Statut	Diagnostic ¹	Clinique	Organe	Receveur(s) Sexe/Âge	Diagnostic	Clinique	Évolution	Imputabilité de la transmission par le greffon ²
Porto-Rico 2001 [8]	1994	?/?/ Vivant	Non testé	Forme fébrile 2 jours post-don	Moelle osseuse	?/6	Non testé	Non précisé	Décès	Non évaluable
Singapour 2005 [9]	Non précisée	F/?/ Vivant	Non testé	Forme fébrile	Rein	M/23	PCR+ (DENV-1)	Dengue hémorragique	Survie	Non évaluable
Thaïlande 2012 [10]	Non précisée	F/?/ Vivante	Sérologie rapportée +	Forme fébrile un mois avant le don	Rein	F/16	Ag NS1+ PCR+ (DENV-1) Culture+	Dengue hémorragique	Survie	Possible
Inde 2013 [11]	Non précisée	M/19/ Vivant	Ag NS1+ PCR+ (type ?)	Non précisé	Foie	M/38	Ag NS1+ PCR+ (type ?)	Forme fébrile + hépatite	Survie	Probable
Allemagne 2014 [12]	2013	F/24/ Vivante ³	IgM-/IgG- Ag NS1+ PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile la veille du don, 8 jours après son retour du Sri Lanka	Moelle osseuse	M/51	IgM+/IgG+ Ag 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	Certaine
Inde 2016 [13]	Non précisée	M/29/ Vivant	Ag NS1+	Forme fébrile 3 jours post-don	Foie	M/40	Ag NS1+	Forme fébrile	Survie	Probable
Colombie 2018 [14]	2007	M/40/ Décédé	IgM+/IgG+	Forme fébrile	Foie	M/53	IgM+/IgG- PCR+ (DENV-3)	Forme fébrile + encéphalopathie transitoire + hépatite	Survie	Probable
						M/41	IgM-/IgG- PCR+ (DENV-3)	Dengue hémorragique + choc	Survie	Probable
	2010	M/32/ Décédé	IgM-/IgG+ Ag NS1+	Forme asymptomatique	Rein	F/31	IgM-/IgG- Ag NS1+ PCR+ (DENV-4)	Dengue hémorragique	Survie	Probable
					Rein	F/48	IgM+/IgG- Ag NS1-, PCR-	Forme fébrile	Survie	Probable
Inde 2018 [15]	Non précisée	M/28/ Vivant	Ag NS1+	Forme fébrile avec hémorragie post-opératoire	Foie	M/64	Ag NS1+	Fièvre + hémorragie gastro-intestinale	Décès	Probable

Pays. Année (référence)	Période	Donneur Sexe/Age/Statut	Diagnostic ¹	Clinique	Organe	Receveur(s) Sexe/Age	Diagnostic	Clinique	Évolution	Imputabilité de la transmission par le greffon ²
Inde 2019 [16]	2016	M/48/Vivant	IgM+/IgG+ Ag NS1- PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile 6 jours post-don Encéphalopathie	Foie	M/58	IgM-/IgG- Ag NS1+ PCR+ (DENV-1)	Forme fébrile + encéphalopathie + insuffisance hépatorénale	Décès	Certaine
Singapour 2021 [17,18]	2019	F/26/Décédée	AgNS1- PCR- PCR urine + (DENV-2)	Fièvre 2-3 semaines avant le décès	Rein	M/39	PCR+ (DENV-2) IgG+ en pré-greffe ⁴	Forme asymptomatique Leucopénie	Survie	Probable
					Rein	M/63	PCR+ (DENV-2)	Forme fébrile Thrombopénie	Survie	
La Réunion 2021 [19,23]	2020	M/62/Décédé	IgM+/IgG+ PCR-	Forme asymptomatique	Rein	M/58	PCR+ (DENV-1) IgM+/IgG+ ⁵	Choc sans fièvre avec hémorragie post-opératoire Thrombopénie Cytolyse hépatique	Survie	Probable
					Rein	M/61	PCR+ (DENV-1) IgM+/IgG+ ⁶	Collection intra-abdominale Thrombopénie Cytolyse hépatique	Survie	
Inde 2021 [20]	Non précisée	F/?/Vivante	10 jours après le don : IgM+ NS1-	Fièvre Leucopénie	Moelle osseuse	M/2	Ag NS1+ Séroconversion IgM	Forme fébrile Pancytopenie Ascite - pleurésie	Survie	Probable
Inde 2022 [21]	2021	?/?/Vivant	Ag NS1+	Fièvre après le prélèvement	Rein	M/18	Ag NS1+	Forme fébrile Thrombopénie	Survie	Probable
Inde 2022 [22]	Non précisée	?/?/Décédé	Non testé	?	Foie	F/19	Ag NS1+ IgM+/IgG-	Forme fébrile Thrombopénie Choc cardiogénique	Survie	Probable
					Rein	?	Ag NS1+ IgM+/IgG-	Symptômes ?	Survie	
					Rein	?	Ag NS1+ IgM+/IgG-	Symptômes ?	Survie	

Pays. Année (référence)	Période	Donneur Sexe/Âge/Statut	Diagnostic ¹	Clinique	Organe	Receveur(s) Sexe/Âge	Diagnostic	Clinique	Évolution	Imputabilité de la transmission par le greffon ²
La Réunion 2023 [23]	Non précisée	M/50/Décédé	PCR+ (DENV-2) à l'entrée mais négative à J-5 et J-1 avant le décès	Thrombopénie	Rein	M/39	PCR+ (DENV-2)	Forme fébrile Thrombopénie	Survie	Probable
					Rein	M/64	PCR+ (DENV-2)	Forme asymptomatique Thrombopénie	Survie	Probable

¹ Quand non précisé, il s'agit de tests effectués dans le sang.

² Niveaux d'imputabilité : non évaluable lorsque les données sont insuffisantes pour évaluer l'imputabilité ; possible en présence de données uniquement sérologiques chez le donneur, probable en présence de marqueurs virologiques directs (Ag NS1 ou RT-PCR DENV) ou sérologiques en faveur d'une dengue récente chez le donneur et le receveur ou si transmission à plusieurs receveurs, et certaine si les séquences virales sont identiques entre donneur et receveur(s).

³ Personne originaire du Sri Lanka.

⁴ En faveur d'une dengue secondaire.

⁵ Antécédents de dengue 2.

⁶ Test RT-PCR DENV positif dans les urines et négatif dans le sang à J30 post-greffe.

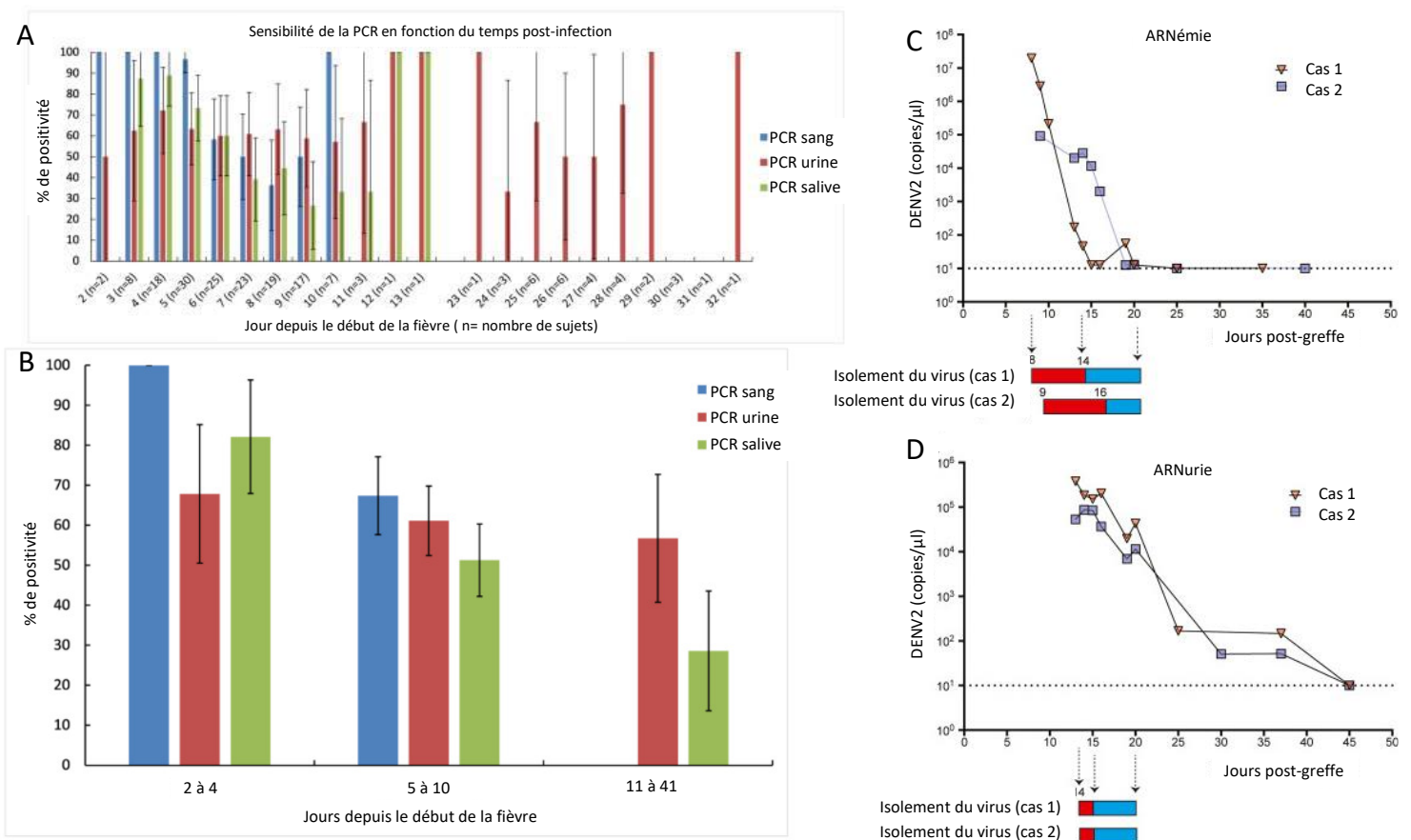


Figure 1. *Persistance de l'excrétion de l'ARN du virus de la dengue (DENV) dans différents fluides biologiques au cours de l'infection naturelle (A et B) [26] et chez 2 transplantés rénaux contaminés à la suite d'une greffe (C et D) [17]. Le **panneau A** montre qu'à partir de 11 jours après le début des symptômes au cours de l'infection naturelle, l'ARN viral n'est plus détecté dans le sang alors qu'il peut rester détectable dans l'urine jusqu'à 32 jours post-infection. Le **panneau B** montre le bénéfice de la détection de l'ARN viral dans l'urine et, à moindre titre, dans la salive, par rapport au sang pour un diagnostic retardé de dengue naturelle. Les panneaux C et D montrent la cinétique de l'ARNémie (C) et de l'ARNurie (D) chez 2 transplantés rénaux contaminés par le même greffon avec une plus longue persistance du génome viral dans l'urine que dans le sang.*

Dans les études ayant rapporté la contamination de receveurs à partir de greffons rénaux, des suivis de l'excrétion virale ont été effectués en post-greffe. L'étude de Sim *et al.* à Singapour illustre la persistance beaucoup plus prolongée de l'excrétion virale dans l'urine par rapport au plasma des 2 receveurs contaminés [17] (Figures 1C et 1D). De même, dans l'étude de Di Ascia *et al.* à La Réunion [23] qui a repris les cas de 6 receveurs de rein contaminés en post-greffe par DENV (dont 4 cas par le biais de la transplantation montrés dans le Tableau 1), certains d'entre eux ont présenté une excrétion très prolongée d'ARN viral dans l'urine (médiane de 183,5 jours avec des extrêmes allant de 11 jours à 356 jours) et une bonne corrélation entre l'arrêt de l'ARNurie et la remontée du taux de lymphocytes CD4 dans le sang [23] (Figure 2). Pour 2 patients, il a même été observé une reprise transitoire de l'excrétion virale plus de 400 jours après l'arrêt de l'excrétion (Figure 2). Ces observations suggèrent fortement une persistance de l'infection par DENV au niveau rénal chez certains patients, notamment sous l'effet de l'immunosuppression.

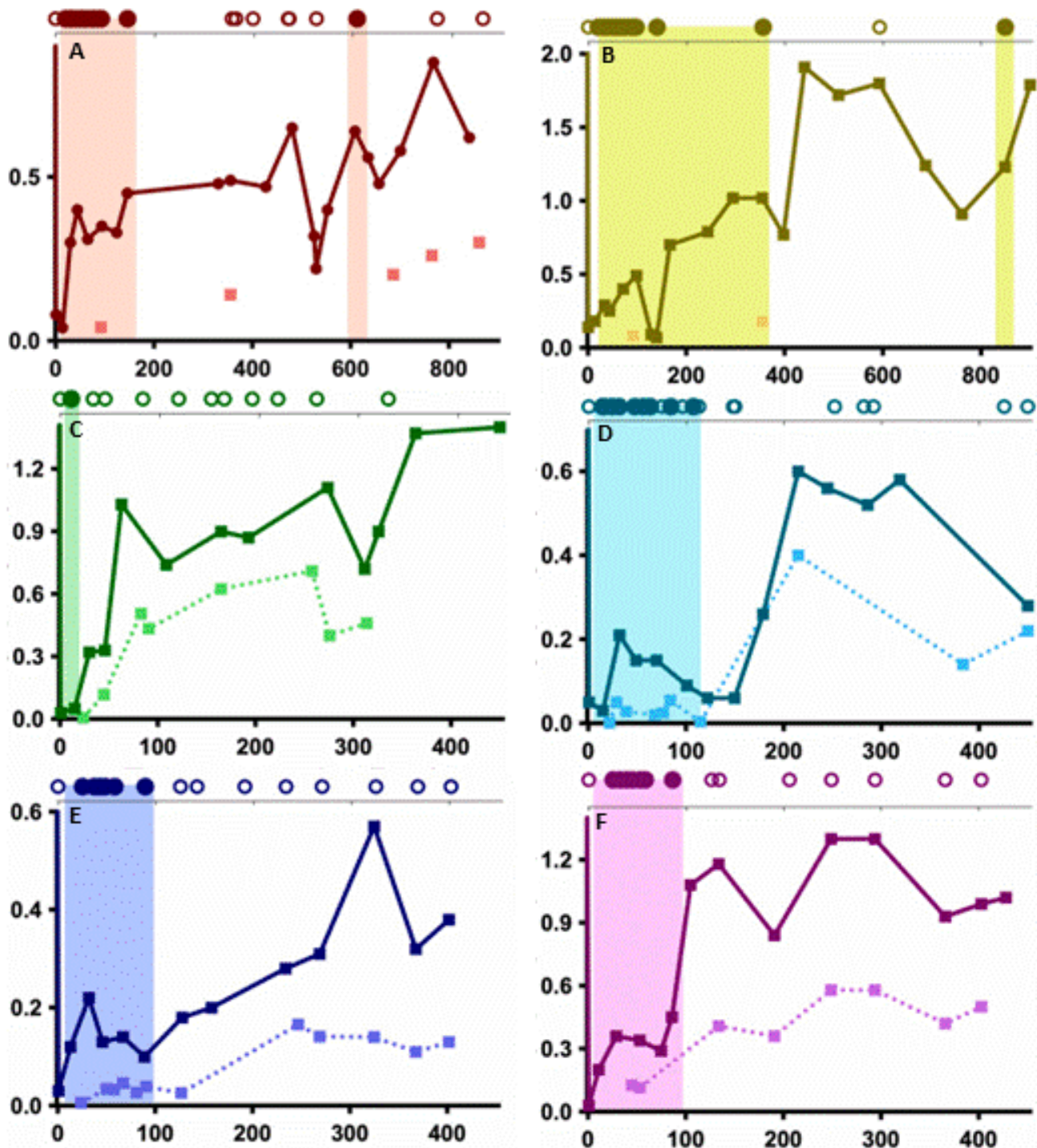


Figure 2. Transplantation rénale et dengue à la Réunion [23]. Cinétique de la détection de l'ARN viral dans les urines et du taux de lymphocytes chez 6 receveurs contaminés par le virus de la dengue après transplantation rénale. Les résultats des tests de RT-PCR dans les urines sont représentés par les cercles au-dessus de chaque diagramme (positif pour les cercles pleins, négatif pour les cercles vides) ; les périodes avec ARNurie positive sont colorées. L'évolution du nombre de lymphocytes totaux (g/l) est représentée en trait plein et le nombre de lymphocytes CD8 (g/l) en pointillés. Les schémas A et B correspondent aux receveurs de rein de la publication [23] du Tableau 1. Les schémas C et D correspondent aux receveurs de rein de la publication [19] du Tableau 1. Les schémas E et F correspondent à 2 patients ayant reçu un rein du même donneur mais ayant contracté la dengue par voie vectorielle. À noter la reprise transitoire de l'excrétion virale chez les 2 patients A et B à respectivement J463 et J493 post-greffe.

Les autorités sanitaires de Singapour qui ont été confrontées à plusieurs cas de transmission de DENV chez des transplantés rénaux (Tableau 1) ont fait évoluer leurs recommandations au fil des années pour les donneurs d'organes décédés [28] :

- en 2004, sérologie DENV IgM chez des donneurs « à risque » ;
- en 2007, réalisation d'un test RT-PCR DENV sur sang chez ces mêmes donneurs, couplé à un test RT-PCR pour le virus chikungunya (CHIKV) ;
- en 2016, réalisation d'un test RT-PCR DENV sur sang chez tous les donneurs d'organes décédés, couplé à un test RT-PCR CHIKV et ZIKV ;
- en 2021, addition au test sanguin d'un test urinaire pour DENV, CHIKV et ZIKV chez tous les donneurs d'organes décédés.

2.3.2. Propositions du CNR arbovirus à la lumière de ces données

Le CNR des arbovirus (voir [annexe 2](#)) a pris en considération les éléments de contexte suivants pour proposer une amélioration de la prise en charge des dons de produits du corps humain en vue de greffes :

- une circulation endémo-épidémique du virus de la dengue dans les Antilles Françaises, en Guyane Française, à La Réunion et à Mayotte, ce qui induit :
 - o un risque de transmission persistant tout au long de l'année,
 - o une séroprévalence importante au sein des populations autochtones, qui rend caduque l'interprétation des IgG anti-flavivirus,
- la transmission possible de DENV par transplantation d'organe malgré un test RT-PCR négatif sur sang périphérique, étayée en France par des cas récents :
 - o décès d'un receveur de rein issu d'un donneur ayant été infecté par le virus de la dengue, et contamination de l'autre receveur de rein et du receveur de foi, malgré le respect des recommandations de sécurité sanitaire (voir cas rapportés ci-dessus),
 - o expérience du CHU de Saint-Denis de La Réunion rapportant des cas de transmission du virus de la dengue à 4 receveurs de rein, malgré le respect des recommandations de sécurité sanitaire [19,23].

Les propositions du CNR arbovirus pour améliorer la sécurisation des dons de produits du corps humain vis-à-vis du risque dengue sont :

- la suppression du dosage des IgG anti-DENV étant donné :
 - o que la séroprévalence dans les territoires ultramarins est très élevée, de l'ordre de 90% en 2011 en Martinique et Guadeloupe et de 70% en Guyane française² ;
 - o et que le risque d'exclure des sujets séropositifs sans facteur de risque est considéré comme supérieur à celui d'exclure des donneurs présentant une dengue secondaire sans IgM anti-DENV et sans détection d'ARN DENV dans le sang ou l'urine ;
- la suppression de la sérologie pour la qualification des dons de cellules et de tissus non viro-inactivés, étant donné qu'un test RT-PCR DENV est réalisé sur un échantillon sanguin et en l'absence d'argument en faveur de la plus-value de la sérologie pour ces greffons ;
- l'ajout d'un test RT-PCR DENV dans l'urine chez les donneurs d'organes, d'autant que ce prélèvement est déjà requis réglementairement pour des recherches microbiologiques [29] et qu'une fraction aliquote peut être utilisée pour ce nouveau test.

² Flamand C, communication personnelle

3. Considérants pris en compte par le HCSP

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

- le risque de transmission de DENV par les **produits sanguins labiles** est bien documenté et a été rappelé dans d'autres avis du HCSP [1-6] ; il est pris en compte soit par l'exclusion des donneurs à risque soit par le dépistage du génome viral (DGV) DENV mis en place par l'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) en fonction des situations épidémiologiques identifiées par le HCSP [1-6] ; il est rappelé que le DGV DENV est actuellement couplé à la détection de l'ARN de CHIKV et du WNV ; le présent avis ne change en rien ces dispositions ;
- sur la base de l'avis d'avril 2022 [7], il n'y a pas de recommandation particulière à envisager pour les personnes ayant recours à une **assistance médicale à la procréation** ; en effet, aucun risque n'a été rapporté à ce jour chez des couples exposés en zone de circulation active de la dengue ; le présent avis ne change en rien ces dispositions ;
- il convient d'acter les **limites de la sérologie DENV** compte tenu à la fois des réactions croisées avec les autres infections à flavivirus et des difficultés d'interprétation de la positivité des IgG anti-DENV en zone d'endémie, du fait notamment de l'existence de 4 sérotypes de DENV ; le dosage des anticorps anti-DENV de classe IgG n'est plus requis pour la qualification des donneurs d'organes, de tissus ou de cellules ; la recherche des anticorps anti-DENV de classe IgM reste néanmoins recommandée pour documenter une infection récente chez les donneurs d'organes à risque ;
- en complément du test RT-PCR DENV dans le sang, la **détection de l'ARN viral dans l'urine** représente une plus-value importante pour documenter les infections actives au-delà de la première semaine et une possible persistance de DENV au niveau de certains organes ; ce test est donc recommandé chez tous les donneurs d'organes vivants ou décédés à risque en sus de la sérologie IgM anti-DENV et du test RT-PCR DENV dans le sang.

4. Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

4.1 Dons de produits sanguins labiles

Aucun changement par rapport aux avis précédents : les donneurs considérés à risque sont soit exclus du don, soit soumis à une **recherche de l'ARN DENV (DGV) dans le sang**. La positivité du DGV doit faire récuser le don.

4.2 Dons de gamètes

Aucun changement par rapport à l'avis précédent : il n'existe **aucune recommandation particulière** par rapport au risque théorique de contamination par DENV à partir du sperme chez les personnes impliquées dans un parcours d'assistance médicale à la procréation.

4.3 Dons de tissus

Chez les donneurs à risque, il doit être réalisé une **recherche du génome de DENV dans le sang** ; la sérologie DENV n'est plus requise car non contributive. La positivité du test génomique doit faire récuser le don.

Les tissus viro-inactivés ne sont pas soumis à la recherche d'ARN viral 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.

4.4 Dons de CSH

Les donneurs à risque de transmission du virus de la dengue sont les personnes résidant en zone d'endémie et les personnes ayant résidé ou séjourné récemment dans une zone épidémique (circulation virale avérée pendant la période concernée).

Une attention particulière doit être portée aux receveurs atteints de drépanocytose en raison du risque accru de forme sévère, voire mortelle, en cas de dengue.

- **Cas des donneurs vivant en zone d'endémie (Antilles, Guyane, Océan Indien)**

La sérologie DENV n'est plus requise car non contributive. La qualification du donneur par **recherche du génome de DENV dans le sang** doit être réalisée à la fois avant le début du conditionnement et le jour du don. Les résultats doivent être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais.

En cas de résultat positif :

- avant le conditionnement, il convient, dans la mesure du possible et en tenant compte du rapport bénéfice-risque pour le receveur, de repousser le prélèvement d'au moins 60 jours avec nouvelle recherche du génome de DENV dans le sang ;
- le jour du don, les équipes sont informées du risque élevé de transmission et évaluent le rapport bénéfice-risque 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.

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.

- **Cas des donneurs résidant ou ayant séjourné en zone épidémique**

Si le donneur réside ou a séjourné dans une zone épidémique (circulation virale avérée pendant la période concernée), deux situations sont envisagées :

- si l'état clinique du receveur le permet, le prélèvement doit être repoussé au-delà de la période de 28 jours après le retour de la zone épidémique ou la levée de l'alerte pour le territoire ou le pays concerné ; à l'issue de cette période de report, il convient de faire une **recherche de génome de DENV dans le sang** et d'appliquer les recommandations faites au paragraphe précédent pour les personnes vivant en zone d'endémie ;
- dans le cas contraire (patient déjà conditionné, situation clinique précaire), il convient de faire une **recherche de génome de DENV dans le sang** et d'appliquer les recommandations faites au paragraphe précédent pour les personnes vivant en zone d'endémie

4.5 Dons d'organes

Les donneurs à risque de transmission du virus de la dengue sont les personnes résidant en zone d'endémie et les personnes ayant résidé ou séjourné récemment dans une zone épidémique (circulation virale avérée pendant la période concernée).

Une attention particulière doit être portée aux receveurs atteints de drépanocytose en raison du risque accru de forme sévère, voire mortelle, en cas de dengue.

- **Donneurs vivants considérés comme à risque de transmission du virus de la dengue**

Chez ces donneurs, il convient de pratiquer une **recherche de génome viral dans le sang et l'urine, et une détection des anticorps anti-DENV de classe IgM** en amont du don et idéalement au plus près du jour de celui-ci. S'agissant de greffes programmées, les résultats de la qualification biologique doivent être connus avant la greffe.

En cas de résultat positif d'au moins un des deux tests de RT-PCR, le prélèvement est repoussé d'au moins 60 jours avec un nouveau bilan virologique à cette échéance ou bien un autre donneur doit être recherché.

En cas de résultat positif des anticorps IgM de façon isolée, il convient de reconstrôler la sérologie IgM deux semaines plus tard et de tester la sérologie IgG à la recherche d'une infection active (séroconversion ou ascension significative du taux des IgG) :

- en cas d'infection active confirmée il est recommandé de reporter la greffe en respectant la période de 60 jours avec un nouveau bilan virologique à cette échéance ;

- en cas de positivité isolée de la sérologie IgM ou de résultat non confirmé sur le second test, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque 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.

- **Donneurs décédés considérés comme à risque de transmission du virus de la dengue**

Dès la constatation du décès, en amont du prélèvement, il convient de pratiquer une **recherche de génome viral dans le sang et dans l'urine, et une détection des anticorps anti-DENV de classe IgM**. Les résultats doivent être transmis aux équipes de greffe dans les meilleurs délais afin de permettre aux cliniciens de récuser les reins et le foie si certains de ces résultats sont positifs et de faire l'analyse bénéfice/risque pour les autres organes.

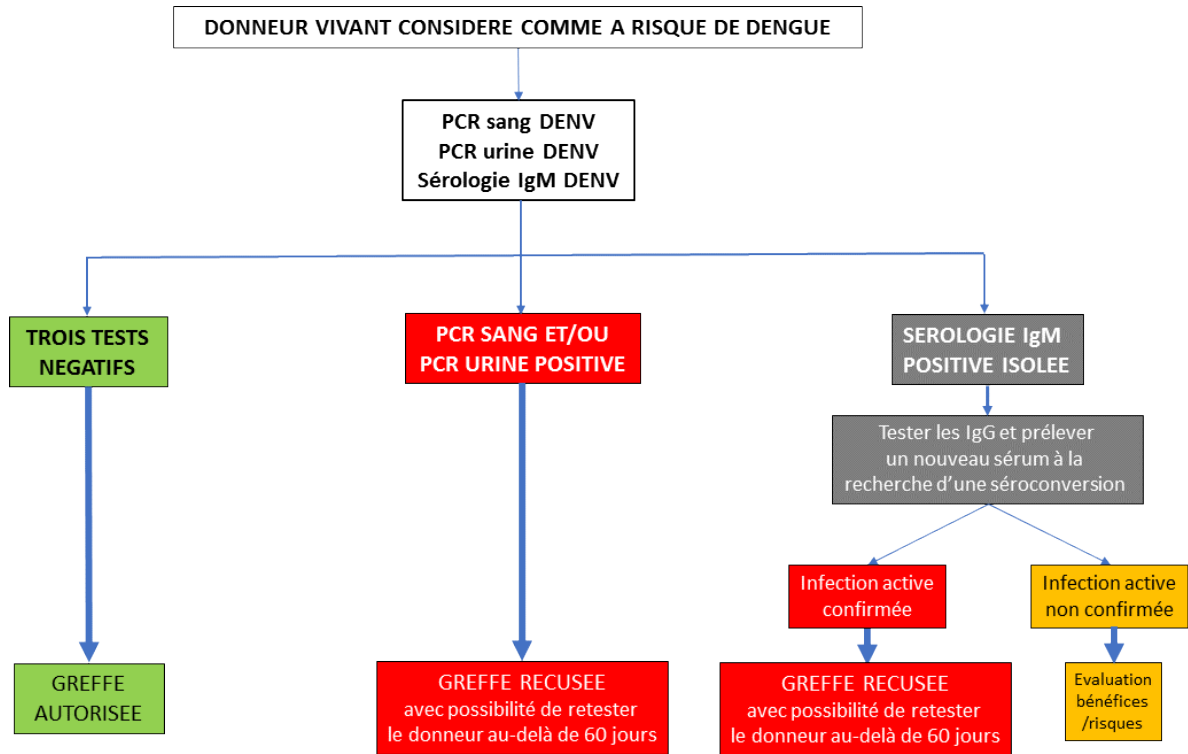
En cas de résultat positif du test RT-PCR dans le sang, quels que soient les résultats des autres tests, le prélèvement de reins doit être écarté. Pour les autres organes (foie, cœur et poumons), il convient de laisser aux équipes de greffe l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur en situation d'urgence vitale. Si la décision est prise de recourir au(x) greffon(s), une information et un suivi spécifique du receveur ou des receveurs sont nécessaires.

En cas de résultat positif isolé du test RT-PCR dans l'urine, le prélèvement de reins et de foie doit être écarté. Pour les autres organes (cœur et poumons), il existe un seul cas de transmission avérée (cœur [14]) chez des receveurs autres que des receveurs de rein et de foie ; il convient de laisser aux équipes de greffe l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Si la décision est prise de recourir au(x) greffon(s), même en dehors d'une urgence vitale, une information et un suivi spécifique du receveur ou des receveurs sont nécessaires.

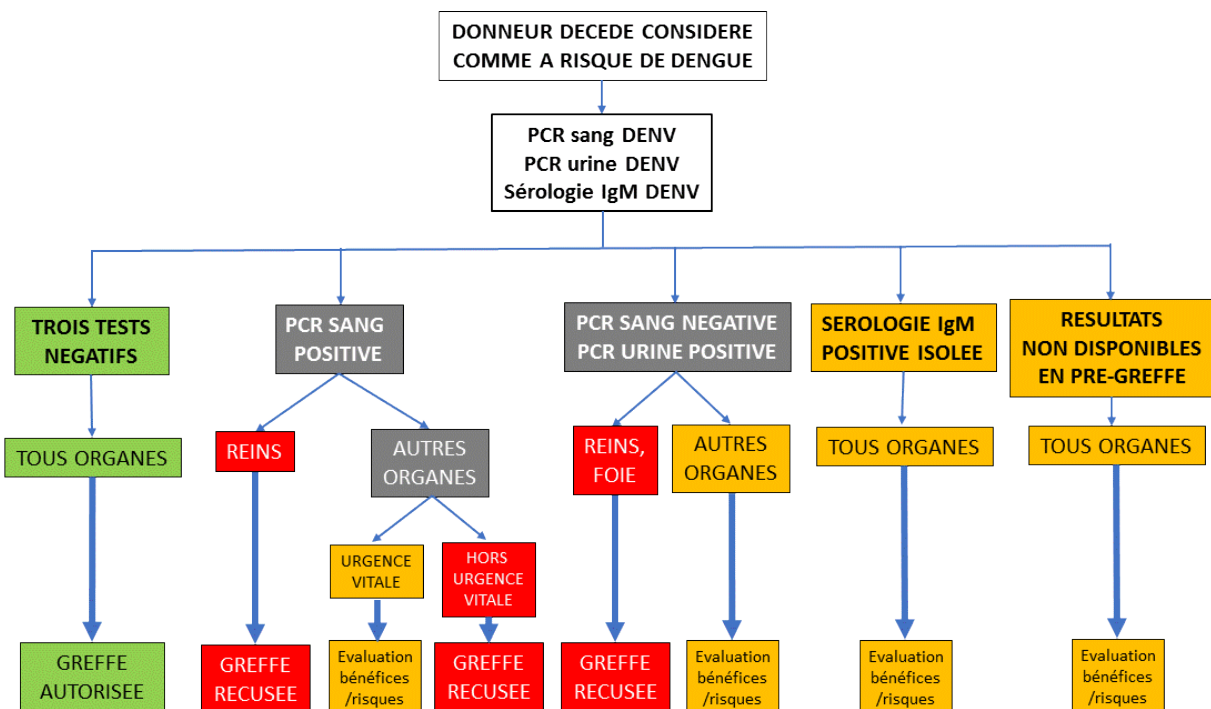
En cas de sérologie IgM positive isolée, la décision d'utiliser ou non les organes, y compris les reins, doit être laissée à l'initiative de l'équipe de greffe au regard du rapport bénéfice-risque de la greffe pour le receveur. Il en va de même dans les cas où les résultats virologiques ne sont pas disponibles avant la greffe. Si la décision est prise de recourir au(x) greffon(s), une information et un suivi spécifique du receveur ou des receveurs sont nécessaires.

- **Algorithmes récapitulatifs**

Les algorithmes 1 (donneurs vivants) et 2 (donneurs décédés) récapitulent les recommandations du HCSP détaillés ci-dessus.



Algorithme 1. Conduite à tenir chez les donneurs vivants d'organes en provenance d'une zone considérée comme à risque de dengue.



Algorithme 2. Conduite à tenir chez les donneurs décédés d'organes en provenance d'une zone considérée comme à risque de dengue.

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

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique, validé lors de la réunion du bureau du Collège du 19 décembre 2024 : 6 membres qualifiés sur 10 membres qualifiés votant étaient présents, aucun conflit d'intérêt. Le texte a été approuvé par 6 votes pour, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation des mesures de prévention vis-à-vis du virus de la dengue à appliquer aux produits issus du corps humain dans les Antilles françaises. Paris, 28 novembre 2020. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=953>.
2. Haut Conseil de la santé publique. Sécurisation des dons de produits issus du corps humain vis-à-vis de la dengue dans les Antilles françaises, l'île de La Réunion et en métropole. Paris, 3 mai 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1011>.
3. Haut Conseil de la santé publique. Sécurisation des produits du corps humain dans le cadre de la survenue de cas autochtones de dengue dans le département du Var en juillet-août 2022. Paris, 5 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1249>.
4. Haut Conseil de la santé publique. Sécurisation des produits du corps humain dans le cadre de la survenue de cas autochtones de dengue dans les Alpes-Maritimes en août-septembre 2022. Paris, 13 septembre 2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1252>.
5. Haut Conseil de la santé publique. Sécurisation des produits du corps humain dans le cadre de la survenue de cas de dengue autochtone dans le sud de la France. Rapport de l'HCSP. Paris, 19 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1257>.
6. Haut Conseil de la santé publique. Donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules ayant séjourné dans un pays non endémique pour la dengue mais ayant déclaré des cas de dengue autochtone. Paris, 1^{er} août 2024. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1390>.
7. Haut Conseil de la santé publique. Mesures de prévention des risques liés au virus Zika et au virus de la dengue dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Paris, 28 avril 2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1196>.
8. 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.
9. Tan FL-S, Loh DL, Prabhakaran K. Dengue haemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:447-8.
10. Tangnararatchakit 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Kumar S, Sable S, Yadav K et al. Dengue transmission from donor to recipient after living donor liver transplant. *Trop Gastroenterol*. 2018;39:170-3.
16. Shaji Mathew J, Menon VP, Menon VP, et al. Dengue virus transmission from live donor liver graft. *Am J Transplant*. 2019;19:1838-46.
17. Sim JXY, Gan ES, Tan HC, et al. Aviremic organ transplant dengue virus transmission. A case report. *Am J Transplant*. 2021;21:1944-7.
18. Tan SSX, Ho QY, Thangaraju S, Tan TT, Kee T, Chung SJ. Dengue virus infection among renal transplant recipients in Singapore: a 15-year, single-centre retrospective review. *Singapore Med J*. 2024;65:235-41.
19. Lecadie A, Teyseyre L, Larsen K, et al. Case report: Transmission of dengue virus from a deceased donor to a kidney transplant recipient previously infected by dengue virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104:2199-201.
20. Yadav A, Rastogi N, Upasana K, Arora S, Thakkar D, Yadav SP. Dengue virus transmission from donor to recipient during haploidentical stem cell transplantation. *IDCases*. 2021;25:e01220.
21. Bansal SB, Rana A, Gadde A, Jha P, Kotton CN. Dengue infection immediately after kidney transplantation. *Transplantation*. 2022;106:e354-e355.
22. Jayant D, Behera A, Kaman L, Savlania A, Tandup C, Naik K. Dengue transmission from donor to recipient after deceased donor liver transplant; report of a case and review of literature: Is liver a privileged organ?. *Exp Clin Transplant*. 2022;20:959-64.
23. Di Ascia L, Jaffar-Bandjee MC, Cresta MP, et al. Dengue virus in kidney allograft: Implications for donor screening and viral reservoir. *Kidney Int Rep*. 2023;9:186-90.
24. Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, et al. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: A laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *J. Clin. Microbiol*. 2012;50:2047-52.
25. Van den Bossche D, Cnops L, Van Esbroeck M, Recovery of dengue virus from urine samples by real-time RT-PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1361-7.
26. Humaidi M, Tien WP, Yap G, Chua CR, Ng LC. Non-invasive dengue diagnostics. The use of saliva and urine for different stages of the illness. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1345.
27. Vita S, Lalle E, Caputi P, et al. Dengue fever as autochthonous infectious disease in Italy: Epidemiological, clinical and virological characteristics. *Travel Med Infect Dis*. Published online September 19, 2024. doi:10.1016/j.tmaid.2024.102762.
28. Tan SSX, Nordin SB, Tan CK, et al. Donor-derived dengue infections. A review of screening protocol and outcomes in an endemic country. *Transpl Infect Dis*. 2024;26 Suppl 1:e14356.

29. Agence de la biomédecine. Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. Septembre 2008. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/prevention-de-la-transmission-de-bacteries-et-d-agents-fongiques-aux-receveurs-d-organes-texte-court.pdf>.

Annexe 1 – Saisine de la DGS

De : EMERY, Grégory (DGS)

Envoyé : mardi 23 avril 2024 17:51

À : HCSP-SECR-GENERAL HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr

Objet : HCSP Recommandations Dengue: Révision de la conduite à tenir relative à la sécurisation des greffons

Monsieur le Président, Cher Didier,

Une possible transmission de dengue par un greffon rénal ayant entraîné le décès du receveur une semaine après la greffe a été signalé à mes équipes en novembre 2023.

L'analyse par une enquête de biovigilance et *via* les échantillons biologiques a permis de préciser l'imputabilité de cet évènement à la greffe.

D'autres organes du donneur ayant séjourné aux Antilles (foie, poumons et l'autre rein) ont également été prélevés et greffés.

Le donneur avait été testé avant le don dans le respect des dernières recommandations de sécurité sanitaire et au moment du prélèvement aucun virus circulant n'avait été détecté dans le sang.

Dans ce cadre, je souhaite que vous puissiez me préciser si des tests supplémentaires de recherche de virus sur les urines du donneur par exemple ou d'autre(s) test(s) permettant de détecter la présence résiduelle de virus dans les organes apporteront une meilleure sécurisation.

Je vous remercie également d'évaluer l'opportunité de compléter votre avis du 28 novembre 2020 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 afin d'y préciser la nouvelle conduite à tenir.

Pour vous aider, vous disposez du rapport global sur ces cas et également de la bibliographie effectuée par l'Agence de la Biomédecine fournis en pièces-jointes.

Je souhaite pouvoir disposer de votre avis au plus tard pour le **31 octobre 2024**.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Amitiés,

Dr Grégory EMERY

Directeur général de la santé

Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DU TRAVAIL
DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Direction générale
de la santé

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Louis BUJAN, Hôpital Paule De Viguier, Toulouse
Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor, Paris
Bernard CLERO, association Renaloo
Sixtine DROUGARD, ANSM
Guillaume DURAND, CNR arbovirus
Florence FOUQUE, HCSP, CsMIME
Gilda GRARD, CNR arbovirus
Sabine HENRY, HCSP, vice-présidente de la CsMIME
Syria LAPERCHÉ, EFS
Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM
Xavier-Nicolas de LAMBALLERIE, CNR arbovirus
Marie-Claire PATY, SpF
Bruno POZZETTO, HCSP, CsMIME, pilote
Anne-Marie ROQUE-AFONSO, Société française de microbiologie
Aliénor XHAARD, hôpital Saint-Louis, Paris

SG-HCSP

Marc DURAND, coordinateur scientifique

Annexe 3 – Résumé des avis du HCSP 2020-2024 relatifs à la sécurisation des produits du corps humain vis-à-vis du virus de la dengue.

Depuis novembre 2020, le HCSP a rendu plusieurs avis sur la sécurisation des produits du corps humain (PCH) vis-à-vis du DENV, tout en maintenant ses recommandations de 2020 [1].

Ainsi, le 3 mai 2021 [2], dans son avis sur la sécurisation des dons de produits issus du corps humain vis-à-vis de la dengue dans les Antilles françaises, l'île de La Réunion et en métropole, le HCSP définit des critères de mise en route et d'arrêt des mesures de prévention spécifiques appliquées aux PCH dans les situations épidémiques de dengue dans ces territoires et propose d'aligner la liste des pays pour lesquels les donneurs de PCH font l'objet d'une mesure d'ajournement pour la dengue sur celle publiée régulièrement par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC).

Le 5 et le 13 septembre 2022 [3,4], à l'occasion de la survenue de cas autochtones de dengue dans les Alpes-Maritimes et dans le Var, le HCSP confirme les mesures mises en place et précise la nature des foyers qui justifie un avis du HCSP en fonction de nombre de maisons impliquées.

Le 19 octobre 2022 [5], après la survenue d'un nombre inhabituel de foyers de cas de dengue autochtone dans le sud de la France, le HCSP, tout en indiquant que les actions à mener définies dans son avis du 28 novembre restent toujours valables, modifie les critères indiqués en annexe de cet avis, en précisant les situations pour lesquelles il n'est pas utile de le solliciter pour un avis spécifique :

- les foyers isolés de dengue autochtone survenant en France métropolitaine dans une commune ou plusieurs communes limitrophes de moins de 10 000 habitants,
- les foyers isolés survenant dans des communes de plus de 10 000 habitants et comptant moins de 4 ensembles de personnes vivant sous un même toit.

S'agissant des mesures à prendre pour les greffes d'organes, de tissus et de cellules, seuls les foyers étendus à au moins 4 ensembles de personnes vivant sous un même toit au sein d'une commune de plus de 10 000 habitants doivent faire l'objet de recommandations spécifiques du HCSP. Ces critères sont résumés sous forme d'une fiche technique opérationnelle dans l'annexe 3 de cet avis.

Enfin, le 17 septembre 2024 [6], le HCSP s'est prononcé sur la conduite à tenir vis-à-vis des donneurs de sang, d'organes, de tissus ou de cellules ayant séjourné dans un pays non endémique pour la dengue mais où des cas de dengue autochtone ont été déclarés, en introduisant la recommandation de ne prendre aucune mesure particulière pour les candidats au don d'organes, de tissus ou de cellules, si le nombre de cas autochtones déclarés dans la zone incriminée ne dépasse pas 10 cas.

Par ailleurs, le 28 avril 2022, le HCSP s'est prononcé sur le risque de transmission de DENV par le sperme dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Bien que l'ARN du virus puisse être détecté dans le plasma séminal, aucun cas de transmission de DENV par le sperme n'a été observé, ni de façon naturelle ni par l'AMP. Dans ces conditions, le HCSP n'a fait aucune recommandation particulière pour la prévention de DENV en matière d'AMP [7].

Le 19 décembre 2024

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr