



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com

---

---

TRANSFUSION  
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

---

---

Transfusion Clinique et Biologique 18 (2011) 174–183

État de l'art

## Risques viraux émergents en transfusion sanguine

### *Emergent viral threats in blood transfusion*

B. Pozzetto<sup>a,\*,b</sup>, O. Garraud<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> EA3064, groupe immunité des muqueuses et agents pathogènes (Gimap), département biologie médecine santé, université Jean-Monnet Saint-Étienne, faculté de médecine Jacques-Lisfranc, 15, rue Ambroise-Paré, 42023 Saint-Étienne cedex 2, France

<sup>b</sup> Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, hôpital Nord, avenue Albert-Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France

<sup>c</sup> Établissement français du sang (EFS) Auvergne-Loire, 25, boulevard Pasteur, 42100 Saint-Étienne, France

---

#### Résumé

Au cours des 20 dernières années, la sécurité en transfusion sanguine a fait de très grands progrès vis-à-vis du risque infectieux et notamment de celui représenté par les rétrovirus (HIV et HTLV) et les virus des hépatites B et C. L'objet de cette revue est de répertorier les risques viraux résiduels ou émergents qui seraient susceptibles d'entraîner de nouvelles contaminations chez les receveurs. À côté de nombreux autres virus (HHV-8, erythrovirus B19, virus des hépatites A et E...), une place toute particulière est faite aux arboviroses émergentes (infections à West Nile virus, dengue et chikungunya) qui menacent de toucher le territoire métropolitain suite à l'implantation en Europe du moustique *Aedes albopictus*, principal vecteur de la dengue et du chikungunya dans les régions tempérées. Un autre risque sanguin émergent, particulièrement au Royaume-Uni et en France, est constitué par le prion à l'origine de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La revue se termine par un rapide panorama des mesures qui sont susceptibles de contrôler ces émergences : exclusion des donneurs à risque, tests diagnostiques spécifiques de tel ou tel agent, déleucocytation des produits sanguins labiles et traitements physiques ou chimiques capables d'inactiver de façon non spécifique les agents infectieux potentiellement contaminants sans trop altérer les propriétés des composants sanguins. La capacité à maîtriser de façon prospective les nouveaux risques viraux au niveau transfusionnel représente un vrai défi pour préserver la confiance retrouvée des prescripteurs et des receveurs vis-à-vis des produits sanguins.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés** : Sécurité transfusionnelle ; Virus émergents ; Arboviroses ; Dengue ; Chikungunya ; Virus West Nile ; *Aedes albopictus* ; Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Déleucocytation ; Traitements inactivants

#### Abstract

During the last 20 years, the safety of blood products increased dramatically with regard to the infectious risk and notably to that represented by retroviruses (HIV and HTLV) and hepatitis B and C viruses. The aim of this review is to identify the residual and emergent viral threats that could be responsible for the occurring of new contaminations in the receivers of blood products. Beside many other viruses (HHV-8, erythrovirus B19, hepatitis A and E viruses...), a special attention has been paid to emerging arbovirus diseases (West Nile virus infection, dengue, chikungunya) that threaten to occur in the French metropolitan area following the implantation in Europe of the mosquito *Aedes albopictus*, the main vector of dengue and chikungunya in temperate regions. Another blood-linked risk, notably in United Kingdom and France, is the prion agent responsible for the variant form of the Creutzfeldt-Jakob disease. The review is concluded by a brief overview of the measures aimed to control these emergences, including the exclusion of at-risk donors, the diagnostic tests able to detect a specific agent, the leukocyte reduction of labile blood products, and the physical or chemical treatments aiming the nonspecific inactivation of infectious agents potentially present in blood without impairing significantly the physiological properties of blood compounds. The ability to control prospectively the new viral risks linked to blood products is a challenge for the preservation of the confidence of both clinicians and receivers in the safety of blood transfusion.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords**: Blood safety; Emerging viruses; Arbovirus infections; Dengue; Chikungunya; West Nile virus; *Aedes albopictus*; Creutzfeldt-Jakob disease variant; Leukocyte reduction; Inactivating treatments

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [bruno.pozzetto@univ-st-etienne.fr](mailto:bruno.pozzetto@univ-st-etienne.fr) (B. Pozzetto).

## 1. Introduction

Suite aux crises sanitaires suscitées par l'« affaire du sang contaminé », puis par le « scandale de l'hormone de croissance », les responsables de la transfusion en France se sont dotés de moyens de prévention très performants capables de faire de l'acte transfusionnel l'un des plus sûrs sous l'angle du risque microbiologique. Grâce à la combinaison de différentes mesures (sélection et fidélisation des donneurs, déleucocytation des produits sanguins, pratique systématique du diagnostic génomique viral pour les virus les plus pathogènes. . .), le risque infectieux a été réduit par un facteur de plus de 1500 au cours des 20 dernières années alors que, dans le même temps, le risque d'accident ABO n'a été réduit que de moitié [1]. Selon des données récentes de l'Institut national de veille sanitaire, le risque résiduel moyen d'infection au cours de la période 2007–2009 serait en France de 1 sur 3 millions de dons pour HIV-1, de 1 sur 6 millions de dons pour HTLV, de 1 sur 10 millions de dons pour le virus de l'hépatite C (HCV) et de 1 sur 100 000 dons pour le virus de l'hépatite B (avant instauration du DGV pour ce dernier agent) [2]. Est-ce à dire que la question du risque viral vis-à-vis des produits sanguins labiles (PSL) est définitivement réglée en 2011 ? Cela serait sans compter les émergences et réémergences virales qui sont susceptibles de venir compromettre ce fragile équilibre et remettre en question la confiance retrouvée de l'opinion publique vis-à-vis de la transfusion. L'objet de la présente revue est de proposer un état de l'art des risques viraux –auxquels nous associerons les agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions)– émergents qui justifient une veille sanitaire active afin d'anticiper les mesures pouvant prévenir de nouvelles infections post-transfusionnelles.

## 2. Émergence virale et risque transfusionnel

### 2.1. Concept d'émergence et de réémergence virale

L'Institute of Medicine of the National Academies (États-Unis) a défini une infection émergente comme une infection nouvelle, réémergente ou résistante aux thérapies courantes dont l'incidence chez l'homme a cru au cours des deux dernières

décennies ou menace de croître au cours des prochaines années [3]. Le saut d'espèce constitue la modalité la plus emblématique d'émergence avec apparition d'une nouvelle infection jusque-là inconnue (pandémie HIV, épidémie de SARS, variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJv]. . .); la variabilité des virus (et notamment des virus à ARN) peut également susciter l'émergence d'un nouvel agent viral comme en font foi les différentes pandémies grippales. L'extension d'une infection du fait du déplacement de son vecteur naturel suite à des changements climatiques et à l'intensification des déplacements intercontinentaux est illustrée par la dissémination récente de plusieurs arboviroses (infections virales transmises par des invertébrés) dans des régions jusque-là épargnées. Par ailleurs, les nouvelles technologies permettent l'identification de « nouveaux » pathogènes sans doute présents depuis très longtemps mais jusque-là méconnus ; on parle dans ce cas de pseudo-émergence dont l'illustration la plus typique est la découverte de HCV, longtemps suspecté (agent de l'hépatite dite non A non B) mais identifié seulement en 1989 grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire. Enfin, il ne faut pas négliger les (ré)émergences d'origine humaine, qu'elles soient accidentelles (grippe dite russe dans les années 1970) ou volontaires (bioterrorisme). Le **Tableau 1** illustre ces différentes situations d'émergence ou de réémergence virale avec des exemples empruntés au risque transfusionnel.

### 2.2. Conditions pour qu'un agent infectieux constitue un risque transfusionnel

Tous les agents infectieux émergents ou réémergents ne présentent pas le même risque pour la transfusion des PSL. Les conditions nécessaires (mais pas forcément suffisantes) pour une transmission transfusionnelle sont les suivantes : (i) l'agent doit être présent dans le sang (de façon libre ou associé aux cellules sanguines) à un stade de l'infection (plus cette phase est prolongée, plus le risque transfusionnel est important) ; (ii) cette phase de présence sanguine doit coïncider avec une période asymptomatique ou pauci-symptomatique de l'infection de manière à permettre au donneur de passer le filtre de la qualification clinique ; (iii) l'agent infectieux doit être doté d'un pouvoir

Tableau 1  
Conditions pour l'émergence (ou la réémergence) réelle ou apparente d'un virus ou d'un agent transmissible non conventionnel (prion).

Modalités d'émergence ou de réémergence	Exemples empruntés au risque transfusionnel (avéré ou supposé)
Saut d'espèce	Retrovirus (HIV-1, HIV-2, simian foamy virus) (adaptation de virus de primates non humains à l'homme) Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (adaptation de prions des bovidés à l'homme)
Déplacement des vecteurs en relation avec des changements climatiques ou l'intensification des voyages intercontinentaux	Arbovirus (virus de la dengue, virus Chikungunya, virus West Nile)
Découverte de nouveaux agents du fait de la disponibilité de nouvelles technologies (pseudo-émergence)	Virus de l'hépatite C (HCV) Virus GBVc/HGV et TTV/SEN-V Virus HHV-8
Émergence d'origine humaine volontaire (bioterrorisme) ou accidentelle	Virus de la variole
Variations génétiques	Variants de HIV-1 ou du virus de l'hépatite B (HBV) Variants des virus grippaux (virus A/H5N1)

pathogène reconnu (ce qui exclut des virus comme GBVc/HGV ou TTV que l'on sait être présents dans le sang mais qui sont orphelins de pathologie, y compris chez les patients immunodéprimés); (iv) enfin, l'agent infectieux doit résister aux traitements habituels des PSL (par exemple, de nombreuses bactéries sont inactivées par le pouvoir bactéricide du sérum pendant la phase initiale de conservation des PSL [4]). En ce qui concerne le risque de développement d'une infection sévère suite à la transmission d'un agent infectieux par voie transfusionnelle, l'état immunitaire du receveur joue évidemment un rôle majeur (bien montré, par exemple, pour les infections à virus West Nile [WNV] ou à virus chikungunya [CHIK-V]).

En tenant compte des critères précédents et de critères additionnels, l'American Association of Blood Banks a essayé de prioriser en quatre niveaux de risque transfusionnel les agents infectieux émergents ou réémergents susceptibles de circuler en Amérique du Nord [5] (Tableau 2).

### 3. Risque transfusionnel associé aux prions

#### 3.1. Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Jusqu'à l'épidémie d'encéphalite spongiforme bovine (ESB ou maladie de la vache folle) identifiée au Royaume-Uni à partir de 1985 et l'adaptation de l'agent causal à l'homme, à l'origine de la MCJv, les prions humains n'avaient jamais été incriminés dans des transmissions par voie sanguine, probablement en raison d'un passage sanguin très faible, du moins dans les phases précoces de la maladie [6]. La MCJv se caractérise au contraire par un tropisme fort de l'agent causal pour les leucocytes et les formations lymphoïdes (amygdales, rate, plaques de Payer). Il est impossible de démontrer le caractère infectieux du sang de sujets atteints de MCJv en l'injectant à des petits animaux de laboratoires, probablement en raison des charges infectieuses trop faibles et de la barrière génétique; en revanche, par l'utilisation de souches variantes de prions adaptées au hamster ou à la souris, il a été montré que l'inoculation par voie sanguine était aussi efficace que celle par voie intracérébrale et que l'infectiosité du sang total se répartissait pour 40 % sur les leucocytes (avec possibilité de relarguer une grande partie de ces prions par lavage des cellules) et pour le reste dans le plasma [7].

Dès 2002, des études expérimentales chez le mouton infecté par une souche de prion provenant d'une vache atteinte d'ESB ont montré que cet agent pouvait être transmis par voie sanguine à un autre animal dès la phase d'incubation de la maladie [8]. Grâce à une surveillance systématique des patients ayant reçu des PSL de sujets identifiés secondairement comme atteint de MCJv au Royaume-Uni, le premier cas humain avéré de transmission sanguine de prion a été identifié en 2002 [9]; trois autres cas ont été décrits par la suite [10–12]. Trois des quatre cas publiés se sont manifestés par des tableaux de MCJv dans un délai de six à 8,5 ans après la transfusion; ils étaient tous homozygotes MM au codon 129 du gène *prp* (le support génétique de la protéine humaine capable de se commuter en prion), comme l'ensemble des patients atteints de MCJv identifiés à ce jour. En revanche, le deuxième patient est décédé d'une pathologie

intercurrente cinq ans après la transfusion à risque [10]; à l'autopsie, le prion variant a été retrouvé dans le système lymphoïde mais pas dans le cerveau; or ce patient était hétérozygote MV au codon 129, ce qui est actuellement considéré comme un facteur de protection ou au moins de retard pour le développement d'une MCJv. Enfin, il est important de noter que ces quatre patients avaient tous reçu des PSL non déleucocytés.

Au Royaume-Uni, le risque de transmission est estimé autour de 1 pour 15 000 à 30 000 dons [9]. En France, où le nombre total de cas de MCJv est dix à 20 fois plus faible qu'au Royaume-Uni, trois donneurs de sang ont été identifiés secondairement comme atteints de MCJv; aucune transmission n'a été signalée à ce jour chez les 16 receveurs encore en vie en 2009 [6]. Le risque résiduel en France serait de l'ordre de 1 pour 360 000 dons [6]; la déleucocytation des PSL (voir ci-dessous) et l'exclusion du don de sang des sujets préalablement transfusés ont constitué deux mesures importantes pour réduire ce risque.

#### 3.2. Chronic wasting disease (CWD)

La maladie du dépérissement chronique des cervidés est une affection à prions qui sévit dans les forêts du nord des États-Unis et du Canada. Bien que cette pathologie n'affecte que les daims et les cerfs et qu'aucun cas humain n'ait jamais été décrit, bien des incertitudes subsistent sur son épidémiologie et sa physiopathologie. Un saut de barrière d'espèce ne pouvant être écarté, les responsables de la transfusion en Amérique du Nord restent en alerte par rapport à cette épizootie.

### 4. Arboviroses

Les arbovirus (*ARthropod BORne VIRUSES*) correspondent à un groupe de virus de différentes familles partageant la propriété d'être tous transmis par des invertébrés. Le Tableau 3 présente les cinq arboviroses les plus préoccupantes en transfusion sanguine.

#### 4.1. Infection à virus West Nile

Depuis l'émergence de cette arbovirose en Amérique du Nord entre 1999 et 2005, l'infection à WNV constitue le prototype de la pathologie vectorielle susceptible de se transmettre par les PSL et les tissus. Endémique ou épidémique dans de nombreuses régions du globe, cette pathologie n'a révélé sa capacité à se transmettre autrement que par des moustiques qu'en 2002 avec la description, au cours de l'épidémie nord-américaine, de cas d'infections graves suite à la transfusion de dérivés sanguins ou à une transplantation d'organe [13,14]. Pour limiter ce risque nosocomial, les autorités de santé nord-américaines ont préconisé une recherche d'anticorps et un diagnostic génomique viral chez tous les donneurs, soit en *minipools*, soit en individuel dans les zones de forte endémie. Cette stratégie relativement coût-efficace au début de l'épidémie (incidence de dons dépistés positifs: 1,4 sur 10 000 en 2003, 0,44 sur 10 000 en 2004) [5] est remise en question du fait du caractère désormais endémique de l'infection à WNV: en effet, le coût d'une année de vie gagnée par cette stratégie, ajustée sur la qualité de vie (indicateur QALY), a été évaluée à 1,5 million de dollars [15].

Tableau 2

Classification des risques infectieux émergents en matière de sécurité transfusionnelle selon l'AABB (American Association of Blood Banks) en 2009 [5]. Il est important de noter que cette priorisation a été établie pour les risques spécifiques à l'Amérique du Nord.

Niveau de priorité	Définition	Agents infectieux concernés			
		Parasites eucaryotes	Bactéries	Virus	Prions
Rouge	Agents présentant un risque d'émergence variable en matière de sécurité transfusionnelle mais un risque important de formes cliniques graves	<i>Babesia sp</i> (agents de la babésiose ou piroplasmose)	–	Virus de la dengue (DEN-V)	Agent de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
Orange	Agents présentant un risque d'émergence suffisamment élevé en matière de sécurité transfusionnelle pour constituer un problème potentiel de santé publique dans le futur	<i>Leishmania sp</i> (agents des leishmanioses) <i>Plasmodium sp</i> (agents du paludisme) <i>Trypanosoma cruzi</i> (agent de la maladie de Chagas)	–	Virus Chikungunya Virus de l'encéphalite de Saint-Louis (SLEV)	–
Jaune	Agents présentant un risque d'émergence faible en matière de sécurité transfusionnelle mais comportant un impact médiatique ou réglementaire important	–	<i>Borrelia burgdorferi</i> (agent de la maladie de Lyme)	Virus HHV-8 Variants du virus HIV-1 Erythrovirus B19 Virus grippal A/H5N1 <i>Simian foamy virus</i> (SFV) Virus de l'hépatite A	Agent de la <i>chronic wasting disease</i> (maladie du dépérissement chronique des cervidés)
Blanc	Agents potentiellement à risque d'émergence en matière de sécurité transfusionnelle faisant l'objet d'une veille scientifique	–	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agent de l'anaplasmose humaine ou ehrlichiose granulocytaire humaine)	Virus de l'hépatite E	–

Tableau 3  
Principaux arbovirus présentant un risque transfusionnel potentiel ou avérés.

	West Nile virus (WNV)	Saint-Louis encephalitis virus (SLEV)	Tick-borne encephalitis virus (TBEV)	Dengue virus (DEN-V)	Chikungunya virus (CHIK-V)
Famille	Flaviviridae	Flaviviridae	Flaviviridae	Flaviviridae	Togaviridae
Caractères virologiques					
Type d'acide nucléique	ARN	ARN	ARN	ARN	ARN
Enveloppe	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Vecteurs	Moustiques (genre <i>Culex</i> mais aussi <i>Aedes albopictus</i> )	Moustiques (genre <i>Culex</i> )	Tiques (genre <i>Ixodes</i> )	Moustiques ( <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i> )	Moustiques ( <i>Aedes aegypti</i> et <i>Aedes albopictus</i> )
Hôtes vertébrés habituels	Oiseaux	Oiseaux	Rongeurs	Homme	Homme, primates
Distribution géographique	Asie, Afrique, Europe, Amériques	Amériques	Europe, Asie	Monde (surtout régions intertropicales)	Afrique, Asie, Pacifique Ouest, Europe
Caractères cliniques					
Incubation	2–14 jours	4–21 jours	7–14 jours	2–14 jours	1–12 jours
Formes asymptomatiques	80 %	> 99 %	80 %	50 %	15 %
Manifestations cliniques	fièvre - encéphalites	fièvre - encéphalites	fièvre - encéphalites	fièvre - formes hémorragiques	fièvre - arthralgies
Vaccin disponible	Non	Non	Oui	En cours d'évaluation	Non
Cas transfusionnels avérés	Oui (nombreux)	Non	Oui	Oui	Non

Dans la zone Europe, on assiste à une recrudescence du nombre d'infections à WNV, notamment en Europe centrale (Roumanie, Hongrie), en Russie, en Israël, en Turquie, en Grèce continentale (plus de 250 cas de formes neurologiques au cours de l'été 2010 dans la région de Salonique) et même en Italie. La France préconise une exclusion du don de sang, d'organes et de tissus de 28 jours pour tous les voyageurs revenant d'une zone où des cas humains symptomatiques sont signalés. En 2003, des cas humains et équins avaient été observés dans le Sud de la France [16]; si cette situation venait à se reproduire, les établissements transfusionnels concernés sont opérationnels pour mettre en place un diagnostic génomique viral.

#### 4.2. Dengue

La dengue représente sans doute une des priorités à venir en matière de risque viral transfusionnel émergent : (i) plus de 100 millions de cas sont répertoriés dans le monde dont 250 000 formes hémorragiques graves ; (ii) la zone de diffusion de la maladie ne cesse de s'étendre, notamment en raison de l'extension de la zone d'influence d'*Aedes albopictus*, l'un des vecteurs du virus de la dengue (DEN-V) ; (iii) il existe quatre sérotypes de DEN-V et l'infection par un sérotype ne protège pas contre les trois autres ; (iv) les virémies mesurées chez les donneurs de sang peuvent être élevées de l'ordre de  $10^5$  à  $10^7$  ufp/ml [17,18], et la durée de la virémie est de l'ordre d'une semaine ; (v) il a enfin été publié récemment quatre cas de transmission sanguine avérée suite à des transfusions de PSL [19–21]. Le faible nombre de cas transfusionnels rapportés en regard du nombre considérable d'infections chaque année est sans doute à relier au fait que l'infection touche essentiellement les zones intertropicales où l'incidence élevée de l'infection naturelle masque les cas transfusionnels et que beaucoup de formes post-transfusionnelles sont également asymptomatiques (contrairement à l'infection par le WNV, l'immunosuppression ne semble pas favoriser les cas graves).

Deux faits épidémiologiques importants en relation avec la dengue ont concerné la France en 2010 : d'une part, une importante épidémie, principalement à sérotype 1, a été observée dans les Antilles (Martinique, Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy) au cours de l'été [22], au moins comparable à celle de 2007 ; d'autre part, deux cas autochtones ont été rapportés à Nice en septembre [23] : ce sont les premiers cas non importés de la zone Europe dus à cet agent. En dehors de mesures d'exclusion en période épidémique, il n'existe aucune action spécifique pour prévenir la dengue transfusionnelle et notamment pas de test commercial de diagnostic génomique viral. Une réflexion est engagée pour renforcer la surveillance si le virus venait à s'implanter durablement sur le territoire métropolitain.

#### 4.3. Chikungunya

L'épidémie de CHIK-V qui a sévi sur l'île de la Réunion entre 2005 et 2006 constitue une autre illustration d'émergence particulièrement réussie. Le 20 janvier 2006, face à l'ampleur de l'épidémie (avec 10 000 à 40 000 nouveaux cas par semaine), l'Établissement français du sang a suspendu la collecte de sang

total sur l'île et a mis en place deux mesures qui n'avaient jamais été expérimentées à grande échelle pour les dons de plaquettes : qualification unitaire par RT-PCR quantitative et inactivation systématique des concentrés plaquettaires par le système Intercept® susceptible de réduire de plus de 5 log<sub>10</sub> la charge virale d'un produit sanguin. Selon une modélisation de l'Institut national de veille sanitaire (INVS), en considérant que la durée moyenne de la virémie est de 7,5 jours et que 38 % de la population réunionnaise a été exposée au virus (dont environ 6 % de formes asymptomatiques), le nombre de dons positifs évités a été de 29 au pic de l'épidémie et de 40 pour l'ensemble de celle-ci [24].

En définitive, aucun cas de contamination transfusionnelle n'a été réellement observé ni à la Réunion ni ailleurs dans le monde. Pourtant le risque de transmission sanguine est avéré par plusieurs cas de contaminations de travailleurs de laboratoires et par un cas de contamination d'une infirmière au cours d'un prélèvement de sang chez un patient infecté [25,26].

L'épidémie de chikungunya continue de déferler vers l'Est (Inde, Indonésie, Malaisie, Sri Lanka, Singapour. . .) avec un très grand nombre de formes symptomatiques, mais sans manifestations très graves, contrairement aux deux arboviroses précédentes. Au cours de l'été 2007, un foyer de 250 cas a été observé dans la province de Ravenne, au nord-est de l'Italie, suite au retour d'Inde d'un voyageur infecté lors d'une piqûre de moustique dans ce pays [27].

En septembre 2010, les deux premiers cas français non importés de chikungunya ont été rapportés chez des adolescentes de la région de Fréjus [23].

Suite à des importations en provenance d'Asie de pneumatiques rechapés chargés de larves, le vecteur *Aedes albopictus* est désormais largement implanté sur tout le pourtour méditerranéen (sa zone d'influence en France s'étend jusqu'à Montpellier à l'est et à l'agglomération lyonnaise au nord), créant une situation propice à la diffusion de CHIK-V comme de DEN-V en cas d'importation de ces agents par le biais de sujets infectés. Concernant la surveillance entomologique pratiquée suite aux cas autochtones de dengue et de chikungunya survenus presque simultanément dans deux zones voisines du sud-est de la France en septembre 2010, il est intéressant de noter que seulement deux moustiques ont été trouvés infectés par CHIK-V alors que 180 étaient infectés par DEN-V, ce qui montre le caractère bien plus épidémiogène du premier virus que du second.

#### 4.4. Autres arboviroses

Les principaux arbovirus présentant un risque transfusionnel potentiel ou avérés sont présentés dans le [Tableau 3](#). Pour les États-Unis, l'encéphalite de Saint-Louis constitue une préoccupation importante en raison de la gravité de certaines formes neurologiques. Bien qu'il n'existe aucun cas décrit de transmission transfusionnelle, la proximité phylogénétique de ce virus avec WNV et leurs similitudes épidémiologiques (même vecteur, même réservoir aviaire, mêmes hôtes accidentels : homme et cheval) plaident pour une vigilance autour de cet agent.

L'encéphalite à tique sévit dans toute l'Europe centrale (y compris l'Alsace pour la France, l'Allemagne, la Suisse et

l'Autriche), la Russie et l'Asie (jusqu'au Japon). Des cas post-transfusionnels ont été décrits en Finlande [28]. Un vaccin est disponible dans les régions de forte endémie.

## 5. Autres viroses émergentes en transfusion

### 5.1. Human herpes virus 8 (HHV-8)

HHV-8 est l'agent causal du sarcome de Kaposi. Il se transmet principalement par voie sexuelle et sa prévalence a été estimée entre 2 et 4 % chez les donneurs de sang aux États-Unis et à 2 % chez les donneurs français [29,30]. Sa transmission par voie sanguine a été discutée au cours d'une transfusion de sang et d'une transplantation rénale [31,32] ; elle a été bien établie par une étude prospective menée au Kenya et ayant montré un taux de séroconversion, dans un délai de trois à dix semaines après un acte transfusionnel, significativement plus élevé dans le groupe transfusé que dans le groupe non transfusé [33]. Cependant, aucune infection clinique n'a été observée. Cette dernière observation, conjuguée à la faible incidence du portage, a conduit à ne prendre aucune mesure particulière de prévention en dehors de la déleucocytation des PSL [3].

### 5.2. Erythrovirus B19 (ex-parvovirus B19)

Ce petit virus non enveloppé, très résistant dans le milieu extérieur et responsable du mégalérythème épidémique chez l'enfant, d'infections congénitales par transmission placentaire et de poussées de déglobulinisation aiguës chez les sujets porteurs d'anémies constitutionnelles, a un fort tropisme pour les cellules myéloïdes. En raison de sa grande résistance, notamment aux traitements par solvant-détergent, il contamine préférentiellement les produits sanguins stables [34–36]. La plupart des fabricants de ces produits utilisent des tests moléculaires pour exclure les produits contaminés par cet agent [3].

### 5.3. Virus de l'hépatite A (HAV) et de l'hépatite E (HEV)

Ces deux agents non enveloppés, principalement disséminés par voie fécale-orale, présentent une courte virémie au cours de laquelle ils peuvent être transmis par transfusion [37–41]. Les infections sont habituellement asymptomatiques chez le receveur. Néanmoins, HEV est endémique en France, notamment dans le réservoir porcin, et l'infection par cet agent, potentiellement grave chez l'immunodéprimé (par exemple après transplantation hépatique ou rénale) et la femme enceinte, est considérée comme émergente (pour des revues sur cet agent, voir [42,43]). C'est pourquoi une vigilance est de rigueur vis-à-vis du risque transfusionnel, notamment chez des sujets transplantés [44–46].

### 5.4. Variants de HIV-1 et de HBV

Les virus HIV-1 et HBV se caractérisent par leur capacité à évoluer sous forme de quasi-espèce caractérisée par l'émergence de mutants au fil de l'histoire clinique du patient. Certaines mutations peuvent s'accompagner d'une non-reconnaissance par les

tests diagnostiques traditionnels [47]. Pour l'HBV, il existe en outre des cas d'hépatite B dite occulte où seuls les marqueurs moléculaires sont positifs [48,49]. Le diagnostic génomique viral appliqué à tous les dons de sang pour la détection du génome de ces deux agents (en combinaison avec celui de HCV) est susceptible de réduire considérablement les risques de faux-négatif par les tests sérologiques.

### 5.5. *Virus grippal A/H5N1*

Le variant grippal A/H5N1 qui est responsable d'une véritable pandémie aviaire depuis une dizaine d'année a causé à ce jour plus de 500 infections humaines documentées virologiquement, avec une mortalité d'environ 60 % [50]. Malgré ces chiffres alarmants, il s'agit essentiellement de transmissions directes de l'animal à l'homme. Le scénario d'une adaptation durable du virus à notre espèce justifie une vigilance extrême. Même si la durée très courte de la virémie ne semble pas faire peser un risque important sur l'acte transfusionnel [51], la désorganisation de la transfusion sanguine provoquée par une pandémie grippale de très grandes ampleur et gravité a été anticipée dans les « plans pandémiques » préparés par de nombreux pays [3,52].

### 5.6. *Rétrovirus simiens*

Des chasseurs ou des personnes exposés professionnellement à des primates non humains ont été identifiés comme porteurs d'anticorps contre certains rétrovirus simiens et notamment le *Simian foamy virus* (SFV) [53]. Par ailleurs, le développement d'un tourisme de masse dans des régions exotiques où vivent des singes hébergeant de nombreux rétrovirus constitue un risque de contamination accidentelle non négligeable : le risque d'infection par SFV a été estimé à 0,3 % pour les quelque 700 000 touristes visitant chaque année les réserves de singes de l'île de Bali [54]. Même s'il n'a jamais été rapporté de transmission transfusionnelle de cet agent, il ne faut pas négliger, par analogie avec l'origine simienne de la pandémie HIV, l'hypothèse de son adaptation durable à l'espèce humaine, ce qui ne manquerait pas d'impacter la sécurité transfusionnelle.

### 5.7. *Autres virus*

La liste des virus possédant un risque transfusionnel théorique pourrait s'allonger presque indéfiniment tant sont nombreux les virus transmissibles par voie sanguine, qu'il s'agisse des centaines d'espèces d'arbovirus infestant la planète, des papillomavirus, du coronavirus du SRAS (dont la circulation a complètement cessé après une brève émergence en 2002–2003), du virus de la variole (qui pourrait être « ressuscité » dans le cadre d'une opération de bioterrorisme), des virus des fièvres hémorragiques (Ebola, Lassa, Marburg, arénavirus du nouveau monde, fièvre de la vallée du Rift, fièvre jaune, fièvre hémorragique d'Omsk, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, maladie de la forêt de Kyasanur), voire de virus actuellement orphelins de pouvoir pathogène comme GBVc/HGV ou TTV/SEN-V.

## 6. Nécessité de mesures de contrôles

Outre les mesures non spécifiques de sélection clinique des donneurs et d'exclusion de ceux présentant des risques potentiels, notamment suite à un retour de zone à risque, la sécurité virale des PSL repose principalement sur trois types de mesures : (i) les tests biologiques ciblés de dépistage de certains virus, (ii) la déleucocytation des PSL et (iii) la mise en œuvre de techniques d'inactivation large des pathogènes. Ces trois types de mesures sont évoqués brièvement ci-dessous.

### 6.1. *Tests biologiques ciblés de dépistage*

Ces tests sont principalement dédiés aux virus « majeurs » (HIV, HBV, HCV, HTLV). D'abord de type immunologique (avec détection d'anticorps et, si possible, d'antigènes sériques), ils sont également moléculaires (diagnostic génomique viral) en France pour HIV, HCV et, récemment, HBV. Ces derniers permettent de réduire la fenêtre sérologique et d'élargir le dépistage aux virus variants non reconnus par les tests immunologiques. Un article récent [55] vient de montrer l'apport de la détection moléculaire de HBV chez les donneurs de sang (y compris ceux vaccinés contre l'hépatite B) pour prévenir la contamination des receveurs par de telles souches variantes.

De nombreux virus émergents peuvent être identifiés par des tests spécifiques, qu'ils soient sérologiques ou moléculaires. Ainsi, un diagnostic génomique viral pour le WNV a été instauré en Amérique du Nord dès l'émergence des premiers cas transfusionnels identifiés dans ce sous-continent. Lors de l'épidémie de CHIK-V à la Réunion, un diagnostic génomique viral a été instauré chez les donneurs autochtones de plaquettes. A priori, n'importe quel agent émergent peut faire l'objet d'un tel dépistage. En pratique, il faut néanmoins être capable d'adapter la technique (parfois réservée à des centres de référence) à un dépistage de masse, ce qui ne va pas sans poser des problèmes à la fois organisationnels et économiques [15].

Pour le prion responsable de la MCJV, des tests biologiques sont en cours de développement, mais leur manque de sensibilité et l'absence de test de confirmation standardisé rendent leur mise en œuvre encore hasardeuse [6]. La publication toute récente d'un test capable de détecter l'agent variant de la MCJV dans le sang de sujets atteints de cette pathologie [56] laisse espérer que nous disposerons dans le futur d'un test suffisamment sensible pour être utilisé en dépistage transfusionnel de routine.

### 6.2. *Techniques de déleucocytation*

La mesure a été implémentée en France de façon systématique dès 1998 ; elle permet une réduction du nombre de leucocytes en dessous de  $10^6$  par unité de sang. Cette technique s'est avérée très efficace pour éliminer les virus principalement intracellulaires et notamment le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, HHV-8 et les rétrovirus (HIV et HTLV) [57]. La déleucocytation permet aussi de minorer le risque prion d'un facteur d'environ 50 % [58], sans parler de son intérêt pour réduire

le risque d'immunisation HLA ou d'infection par des bactéries ou des protozoaires.

### 6.3. Inactivation non spécifique des pathogènes

Une présentation plus ou moins exhaustive des différentes méthodes utilisées pour inactiver de façon non spécifiques les agents infectieux présents dans les PSL est disponible dans de nombreuses publications [3,47,49,59–61]. Ces technologies ont l'avantage d'être actives contre de nombreux agents, y compris ceux qui sont en émergence.

#### 6.3.1. Techniques d'inactivation pour le plasma

Les techniques dédiées exclusivement au plasma comprennent : (i) des traitements physicochimiques comme l'utilisation de solvants-détergents capables d'inactiver les virus enveloppés par destruction des lipides constitutifs de l'enveloppe, (ii) des traitements par des colorants à base de phénothiazine comme le bleu de méthylène qui, lorsqu'ils sont photoactivés par la lumière visible, entraînent une oxydation de la guanine des génomes viraux, et (iii) des techniques physiques de nanofiltration qui éliminent les organismes de taille supérieure à celle des pores du nanofiltre. Les deux premières techniques sont utilisées en routine dans les centres de préparation de plasma en France.

#### 6.3.2. Techniques d'inactivation convenant au plasma et aux concentrés plaquettaires

Trois techniques nécessitant une photoactivation par des ultraviolets conviennent, avec des variantes, à la fois au plasma et aux concentrés plaquettaires ; il s'agit (i) du procédé Intercept® de Cerus Corporation (Concord, Ca, États-Unis) qui utilise un dérivé du psoralène, l'amotosalen, comme principe actif, (ii) du procédé Mirasol® de CaridianBCT Biotechnologies (Lakewood, Co, États-Unis) qui utilise la riboflavine (ou vitamine B2) comme principe actif, et (iii) du procédé Theraflex UV® de MacoPharma (Tourcoing, France) qui, par la simple combinaison d'une irradiation par les ultraviolets et d'une intense agitation, produit la formation d'anneaux cyclobutyl. Ces procédés sont actifs contre une large gamme de pathogènes, incluant des virus nus et enveloppés, des bactéries et des protozoaires. Le rendement en plaquettes est sensiblement diminué, notamment avec l'amotosalen, mais celles-ci semblent conserver leurs propriétés d'activation, d'adhésion et d'agrégation. Le système Intercept® a été testé avec satisfaction pour l'inactivation des concentrés plaquettaires lors de l'épidémie de CHIK-V à la Réunion.

#### 6.3.3. Techniques d'inactivation des concentrés de globules rouges

Les procédés d'inactivation des concentrés de globules rouges font encore l'objet d'essais cliniques. Trois approches utilisant des agents bloquants des acides nucléiques sont en cours d'évaluation assez avancée : la première repose sur la riboflavine (Caridian), la deuxième sur une éthylèneimine binaire, l'Inactine™ (PEN110) de la société Vitex (Prestons, NSW, Australie), et la troisième sur un agent alkylant dénommé S3003 ou

amustaline (Cerus), dont l'activation ne se fait pas par irradiation mais par exposition à un pH acide.

Le rapport bénéfice-risque de ces différentes stratégies d'inactivation fait l'objet d'études dont les résultats seront bientôt publiés.

## 7. Conclusions

Au cours des 20 dernières années, la sécurité en transfusion sanguine a fait de très grands progrès vis-à-vis du risque infectieux et notamment du risque viral. L'amélioration continue de la qualité conduit à toujours accroître la vigilance dans ce domaine. Si de très nombreux virus peuvent être considérés comme émergents, deux risques sont particulièrement à prendre en considération en France métropolitaine : les arbovirus émergents et l'agent de la MCJv.

L'extension du périmètre de diffusion de *Aedes albopictus* en Europe justifie une surveillance accrue qui s'est matérialisée par les recommandations de la circulaire n° DGS/RI1/2010/163 du 17 mai 2010 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole [62]. Le faible nombre de cas transfusionnels répertoriés à ce jour ne doit pas rassurer à bon compte si l'on prend en considération le fait que ces deux agents pourraient toucher des populations totalement réceptives ; à cet égard, l'implantation du WNV en Amérique du nord et les nouveaux risques transfusionnels qui en ont découlé peuvent servir de modèle.

En ce qui concerne le risque prion, même s'il semble quantitativement faible, il justifie les efforts conjugués des spécialistes européens pour développer des outils de dépistage fiables et performants de l'agent de la MCJv dans les produits sanguins.

En parallèle, il apparaît indispensable de développer des traitements non spécifiques des PSL susceptibles d'inactiver les agents infectieux – quelle qu'en soit la nature – qui sont potentiellement présents dans le sang des donneurs. Les essais en cours s'attachent à évaluer le bénéfice-risque de telles stratégies afin de s'assurer que ces traitements n'altèrent pas les propriétés des PSL et ne génèrent pas de nouveaux risques. Trouver un compromis entre le principe de précaution et celui de réalité est bien le nouveau défi de la sécurité transfusionnelle pour les années à venir.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt sur les sujets discutés.

## Références

- [1] Auroy Y, Andreu G, Aullen JP, Benhamou D, Caldani C, Canivet N, et al. Sécurité des patients et analyse des causes racines. *Trans Clin Biol* 2010;17:386–9.
- [2] Risque résiduel et impact du DGV [document sur Internet]. Saint-Maurice : Institut national de veille sanitaire (INVS). Disponible sur : <http://www.sfvtt.org/images/stories/actualite/invs-risque-transfusiionnel-r%C3%A9siduel-viral-impact-dgv-1992-2009.pdf> (accès le 2/2/2011).

- [3] Alter HJ, Stramer SL, Dodd RY. Emerging infectious diseases that threaten the blood supply. *Sem Hematol* 2007;44:32–41.
- [4] Siblino L, Lafeuillade B, Ros A, Garraud O, Pozzetto B. Influence of blood prestorage conditions and white blood cell filtration on the bacterial load of blood deliberately inoculated with Gram-positive and Gram-negative pathogens. *Vox Sang* 2004;87:241–9.
- [5] Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzler PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion. *Transfusion* 2009;49(Suppl. 2):1S–29S.
- [6] Lefrère JJ, Hewitt P. From mad cows to sensible blood transfusion: the risk of prion transmission by labile blood components in the United Kingdom and in France. *Transfusion* 2009;49:797–812.
- [7] Turner ML, Ludlam CA. An update of the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products. *Br J Haematol* 2008;144:14–23.
- [8] Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999–1000.
- [9] Llewellyn CA, Hewitt PA, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417–21.
- [10] Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527–59.
- [11] Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of blood transfusion-associated variant CJD. *Lancet* 2006;368:2061–7.
- [12] Editorial team. Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2007;12:E070118.4.
- [13] Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349:1236–45.
- [14] Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196–203.
- [15] Korves CT, Goldie SJ, Murray MB. Cost-effectiveness of alternative blood-screening strategies for West Nile virus in the United States. *PLoS Med* 2006;3:211–21.
- [16] Durand JP, Simon F, Tolou H. Virus West Nile : à nouveau en France chez l'homme et les chevaux. *Rev Prat* 2004;54:703–10.
- [17] Mohammed H, Linnen JM, Muñoz-Jordán JL, Tomashek K, Foster G, Broulik AS, et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion* 2008;48:1348–54.
- [18] Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, Tobler LH, Hyland C, Lee TH, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion* 2008;48:1355–62.
- [19] Chuang VWM, Wong TY, Leung YH, Ma ES, Law YL, Tsang OT, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J* 2008;14:170–7.
- [20] Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, Lin RV, Ong BK, Transfusion-Transmitted Dengue Infection study group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008;359:1526–7.
- [21] Dengue in the Western Pacific Region [document sur Internet]. Manille: The World Health Organization Regional Office for the Western Pacific (WPRO); ©2005–2011. Disponible sur: [http://www.wpro.who.int/health\\_topics/dengue/](http://www.wpro.who.int/health_topics/dengue/) (accès le 3/10/2010).
- [22] Cire Antilles Guyane. Surveillance de la dengue aux Antilles. Le point épidémiologique n° 2, 28 juillet 2010. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/points\\_antilles\\_2010/pep\\_antilles\\_2010\\_02\\_dengue.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/points_antilles_2010/pep_antilles_2010_02_dengue.pdf) (accès le 2/2/2011).
- [23] Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1702–4.
- [24] Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, et al. Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par le chikungunya lors de l'épidémie survenue à La Réunion, France, 2005-2007. *BEH* 2008;18:149–52.
- [25] Centers for Disease Control and Prevention and National Institute of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (BMBL) 5th Edition. Washington; US Government; February 2007.
- [26] Parola P, De Lamballerie X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, et al. Novel Chikungunya virus variant in travellers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1493–9.
- [27] Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with Chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370:1840–6.
- [28] Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kimlinge disease during 1959–1987. *J Intern Med* 1989;225:173–7.
- [29] Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, Ablashi DV, Dollard SC, Forghani B, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion* 2003;43:1260–8.
- [30] Marcelin AG, Dupin N, Bossi P, Calvez V. Seroprevalence of human herpesvirus-8 in healthy human subjects and patients with AIDS-associated and classical Kaposi's sarcoma in France. *AIDS* 1998;12:539–40.
- [31] Dollard SC, Nelson KE, Ness PM, Stambolis V, Kuehnert MJ, Pellett PE, et al. Possible transmission of human herpesvirus-8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion* 2005;45:500–3.
- [32] Regamey N, Tamm M, Wernli M, Witschi A, Thiel G, Cathomas G, et al. Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998;339:1358–63.
- [33] Hladik W, Dollard SC, Mermin J, Fowlkes AL, Downing R, Amin MM, et al. Transmission of human herpesvirus 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006;355:1331–8.
- [34] Wu CG, Mason B, Jong J, Erdman D, McKernan L, Oakley M, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion* 2005;45:1003–10.
- [35] Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000;40:1203–6.
- [36] Blumel J, Schmidt I, Effenberger W, Seitz H, Willkommen H, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion* 2002;42:1473–81.
- [37] Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion* 2003;43:536–40.
- [38] Garraud O, Conductier R, Odent-Malaure H, Carrières J, Chopart P, Brenas F, et al. Silent transfusion-transmitted hepatitis A virus infection in an infant. *Transfusion* 2004;44:1121–2.
- [39] Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004;44:1555–61.
- [40] Matsubayashi K, Nagoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004;44:934–40.
- [41] Boxall E, Herborn A, Kocherth G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a “nonhyperendemic country”. *Transfus Med* 2006;16:79–83.
- [42] Nicand E, Bigaillon C, Tissé S. Hépatite E: maladie émergente? *Pathol Biol* 2009;57:203–11.
- [43] Péron JM, Mansuy JM, Izopet J, Vinel JP. Une hépatite émergente: l'hépatite E. *Santé* 2006;16:239–43.
- [44] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzi L, Péron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E: virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7.
- [45] Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis* 2010;202:835–44.
- [46] Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74–82.

- [47] Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious diseases agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49:1S–29S.
- [48] Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti ABF, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009;37:71–7.
- [49] Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med* 2007;5:25.
- [50] Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO [document sur Internet]. Genève: Organisation mondiale de la santé (OMS); ©2011. Disponible sur : [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2011\\_01\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2011_01_20/en/index.html) (accès le 2/2/2011).
- [51] Zou S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability. *Transfus Med Rev* 2006;20:181–9.
- [52] Zanetti AR, Zappa A. Emerging and re-emerging infections at the turn of the millennium. *Haemophilia* 2010;16(Suppl. 1): 7–12.
- [53] Heneine W, Kuehnert M. Preserving blood safety against emerging retroviruses. *Transfusion* 2006;46:1276–8.
- [54] Schillaci M, Jones-Engel L, Engel G, Fuentes A. Characterizing the threat to the blood supply associated with nonoccupational exposure to emerging simian retroviruses. *Transfusion* 2008;48:398–401.
- [55] Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *New Eng J Med* 2011;364:236–47.
- [56] Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, Tavares P, Beck J, Campbell T, et al. Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet* 2011;377:487–93.
- [57] Cervia JS, Wenz B, Ortolano GA. Leukocyte reduction's role in the attenuation of infection risks among transfusion recipients. *Clin Infect Dis* 2007;45:1008–13.
- [58] Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, et al. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 2004;364:529–31.
- [59] Luban NLC. The spectrum of safety: a review of the safety of current hemophilia products. *Sem Hematol* 2003;3(Suppl. 3):10–5.
- [60] Blajchman MA. Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation. *Transfus Clin Biol* 2009;16:70–4.
- [61] Epstein JS. Alternative strategies in assuring blood safety: an overview. *Biologicals* 2010;38:31–5.
- [62] Circulaire n° DGS/R11/2010/163 du 17 mai 2010 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Disponible sur : [http://www.circulaires.gouv.fr/pdf/2010/05/cir\\_31164.pdf](http://www.circulaires.gouv.fr/pdf/2010/05/cir_31164.pdf) (accès le 2/2/2011).