

Les agents infectieux transmissibles par transfusion de produits sanguins labiles

Transfusion

Blood-borne agents and transfusion of blood products

Syria Laperche¹
Jean-Jacques Lefrère^{1,2}

¹ Département d'études des agents transmissibles par le sang, Institut national de la transfusion sanguine, 6 rue Alexandre-Cabanel, 75015 Paris
<jeanjacqueslefrere@orange.fr>

² Laboratoire d'hématologie, CHU d'Amiens, Place Victor-Pauchet, 80054 Amiens

Résumé. Le risque transfusionnel infectieux a été considérablement réduit, notamment vis-à-vis des trois virus majeurs (virus de l'immunodéficience humaine, virus des hépatites B et C), par la mise en place de mesures spécifiques préventives, de sorte que d'autres complications transfusionnelles, notamment les accidents immunologiques, ont aujourd'hui pris le pas, en termes de fréquence et de danger, sur les complications infectieuses classiques. Le risque infectieux des produits sanguins labiles n'est cependant pas totalement maîtrisé en raison de la possibilité d'une contamination bactérienne et de l'émergence ou de la réémergence d'agents viraux. Des techniques de réduction des pathogènes, efficaces sur l'ensemble des agents infectieux (sauf les prions), seront probablement, dans les prochaines années, applicables sur la totalité des produits sanguins labiles.

Mots clés : risque infectieux, transfusion, produits sanguins labiles, virus, bactéries, parasites

Abstract. The transfusion risk of infection has been dramatically reduced, particularly for the three major viruses (human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses) by implementing specific preventive measures, so that other transfusion complications, including immunological accidents, have now taken precedence, in terms of frequency and danger, on classical infectious complications. However, the infectious risk of blood products is not fully controlled, because of the possibility of bacterial contamination and of the emergence or reemergence of viruses. Procedures of pathogen reduction, effective on all infectious agents (except prions), will most likely be applicable to all blood products in the coming years.

Key words: infection risk, transfusion, blood products, virus, bacteria, parasites

Malgré une meilleure maîtrise des divers éléments de la chaîne transfusionnelle et les progrès scientifiques et techniques accomplis durant les 25 dernières années dans le domaine du dépistage des agents infectieux, le risque de transmettre ces agents par transfusion, quoique très réduit, ne peut encore être considéré comme totalement

maîtrisé pour l'ensemble des agents transmissibles par le sang. Ces derniers se répartissent, selon leur nature, en plusieurs catégories :

– des virus, parmi lesquels les dernières décennies ont individualisé les trois « virus transfusionnels majeurs » que sont les agents des hépatites B (VHB) et C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mais aussi le virus des leucémies et lymphomes T

humains (HTLV-I) et d'autres agents viraux de pathogénicité et/ou de risque moindre ;

– des parasites, dont le *Plasmodium falciparum*, vecteur du paludisme, est le plus redouté, mais aussi *Trypanosoma cruzi*, vecteur de la maladie de Chagas, certes exceptionnelle dans nos régions ;

– des bactéries : moins le tréponème de la syphilis, dont la transmissibilité transfusionnelle appartient au passé, que des bactéries comme *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* ou *Klebsiella oxytoca*, qui peuvent être à l'origine d'un des accidents les plus graves de la transfusion actuelle ;

– des « agents transmissibles non conventionnels », dont le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (prion) est à ce jour l'unique représentant dont la transmission transfusionnelle a été documentée.

La présence sanguine, mais asymptomatique, de certains agents infectieux chez un donneur de sang implique un risque de transmission aux receveurs des produits sanguins labiles élaborés à partir de son don. Ce risque est actuellement presque totalement maîtrisé pour des agents viraux tels que le VIH, le VHB, le VHC, le cytomégalovirus (CMV) et le HTLV-I, mais d'autres agents pathogènes, non dépistés ou non détectables par les moyens biologiques actuels, comportent un risque transfusionnel influencé soit par le statut du receveur (comme son état immunitaire), soit par le contexte épidémiologique de la population générale vis-à-vis de l'agent infectieux, qu'il s'agisse d'un agent émergent ou réémergent. La sécurité transfusionnelle repose aujourd'hui sur quatre mesures fondamentales : la sélection clinique des candidats au don de sang lors de l'entretien médical qui doit précéder chaque don, quelle qu'en soit la nature (sang total ou don par aphérèse) ; le dépistage des dons infectieux lors de la qualification biologique des dons à l'aide d'une batterie de tests sérologiques ou moléculaires ; les mesures de réduction des pathogènes sur les produits sanguins labiles (leucoréduction, viro-atténuation du plasma) ; enfin, la rationalité des indications transfusionnelles. Il se profile, à l'horizon des prochaines années, des procédures radicales de réduction des agents pathogènes sur les produits sanguins labiles : seulement applicables à ce jour sur les concentrés plaquettaires et le plasma, elles seront certainement rendues systématiques lorsque l'applicabilité sur les concentrés érythrocytaires sera acquise, sous réserve qu'aucun effet délétère ne se manifeste pendant la période d'expertise. Sur le risque transfusionnel infectieux, elles constitueront en tout cas la mesure sécuritaire majeure de la décennie qui verra leur systématisation.

Le risque infectieux encouru par le receveur de produits sanguins labiles constitue, à côté du risque immunologique et de l'efficacité clinique de ces produits, une préoccupation du prescripteur, lequel se trouve parfois rejoint, sur ce point, par le patient lui-même, le danger viral des transfusions étant désormais entré dans l'inconscient collectif, tout au moins en France.

Virus transmissibles par transfusion

Tous les virus pouvant infecter l'homme sont théoriquement susceptibles d'être transmis par voie sanguine, dès lors qu'ils circulent un temps dans le sang. Toutefois, seuls certains bénéficient d'un dépistage systématique sur chaque don de sang. Parmi les éléments qui conditionnent ce dépistage, les primordiaux sont une virémie de durée prolongée, une transmissibilité par le sang, et des conséquences cliniques avérées chez le receveur. Les virus sont présents dans le sang sous deux formes (qui peuvent, dans certains cas, être associées) : à l'intérieur des cellules sanguines, en particulier les leucocytes, comme dans l'infection par le CMV ou par les virus HTLV-I et HTLV-II ; ou libres dans le plasma, soit sous la forme d'une virémie intense et de courte durée, qui peut précéder les signes cliniques (le risque de transmission transfusionnelle est alors très faible : c'est le cas des virus des hépatites A (VHA) ou E (VHE) et du parvovirus B19), soit sous la forme d'une virémie prolongée ou chronique, et ce en l'absence de signes cliniques (le risque de transmission transfusionnelle devient alors notable : c'est le cas des VIH, VHB et VHC). Le *tableau 1* rassemble les principales caractéristiques des virus ayant été impliqués, au cours des dernières années, dans la transmission transfusionnelle.

Les virus « majeurs »

Virus de l'hépatite B

Le VHB est très répandu dans le monde : on estime à environ 350 millions le nombre de porteurs chroniques (soit 5 % de la population mondiale). Les estimations réalisées par l'Institut de Veille sanitaire (InVS) en 2004 sur une population d'assurés sociaux ont montré que 0,65 % de la population générale française serait porteuse du virus, ce qui place la France dans les pays de faible endémie [1]. Les modes de contamination sont la voie sanguine (transfusion avant le dépistage des marqueurs spécifiques, toxicomanie par voie intraveineuse, contamination parentérale avec du matériel souillé, blessure accidentelle exposant au sang), la transmission sexuelle (homosexuelle ou hétérosexuelle), la transmission verticale de la mère à l'enfant lors de l'accouchement.

Le VHB appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, genre *Hepadnavirus*. Virus à ADN, il possède une enveloppe porteuse de l'antigène HBs (AgHBs). Lors de sa réplication dans l'hépatocyte, il est excrété de la cellule hépatique sous sa forme complète et passe dans la circulation sanguine. Dans le même temps, il y a sécrétion de l'AgHBs produit en excès [2]. La virémie peut atteindre des niveaux très élevés (plus de 10^{10} particules par mL de plasma), en particulier lors de la phase aiguë de l'infection, mais elle peut également être plus basse, de l'ordre de quelques dizaines ou centaines d'unités par mL en particulier chez des porteurs chroniques. La sévérité de l'infection est liée à l'hépatite fulminante survenant à la

Tableau 1
Principales caractéristiques des virus impliqués dans la transmission transfusionnelle.

	Famille	Acide nucléique	Virus enveloppé	Pathologies associées	Autres modes de transmission que la voie transfusionnelle
VIH	<i>Retroviridae</i>	ARN	Oui	Sida	Sexuelle Toxicomanie veineuse Verticale
VHC	<i>Flaviviridae</i>	ARN	Oui	Hépatites aiguë et chronique, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire	Toxicomanie veineuse Nosocomiale Verticale
VHB	<i>Hepadnavirus</i>	ADN	Oui	Hépatites aiguë et chronique, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire	Toxicomanie veineuse Sexuelle Nosocomiale Verticale
HTLV-I	<i>Retroviridae</i>	ARN	Oui	Leucémie T, lymphome T, paraparésie spastique tropicale	Toxicomanie veineuse Allaitement Sexuelle
CMV	<i>Herpesviridae</i>	ADN	Oui	Maladie des inclusions cytomégaliqes	Salivaire Sexuelle Mère-enfant
Érythrovirus (Parvovirus B19)	<i>Parvoviridae</i>	ADN	Non	Erythroblastopénie, érythème cutané, arthralgies, anasarque foeto-placentaire	Aérienne
VHA	<i>Picornaviridae</i>	ARN	Non	Hépatite aiguë	Entérale
VHE	<i>Caliciviridae</i>	ARN	Non	Hépatites aiguë et chronique (chez l'immunodéprimé)	Entérale

phase aiguë dans un cas sur 1 000, et à l'infection chronique dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent, avec le risque d'une évolution vers le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose [3].

La sécurité transfusionnelle biologique vis-à-vis du VHB repose à ce jour, en France, sur deux marqueurs systématiquement recherchés dans les dons de sang : l'Ag HBs et les anticorps anti-HBc (dont le dépistage avait été systématisé en 1988 pour réduire l'impact transfusionnel des hépatites identifiées à l'époque comme « non A non B », lesquelles pouvaient être épidémiologiquement associées à l'infection par le VHB). De plus, pour réduire le risque lié à la fenêtre sérologique, dont la durée est de l'ordre de 38 jours [4, 5], la recherche de l'ADN par dépistage génomique viral (DGV) est systématique depuis fin 2010 sur l'ensemble des dons de sang.

Le taux de donneurs positifs pour l'AgHBs décroît régulièrement. En 2009, dans les trois millions de dons prélevés, 327 étaient trouvés positifs pour ce marqueur, dont 322 provenaient de nouveaux donneurs (soit 5,8 pour 10 000 dons), tandis que cinq provenaient de donneurs connus (soit 0,02 pour 10 000 dons). Le facteur de risque principal retrouvé était l'origine géographique (près de 70 % des sujets étaient originaires d'un pays de moyenne ou de forte endémie) (données issues de la surveillance nationale des donneurs de sang, Centre national de référence pour les hépatites B et

C en transfusion, Institut national de la transfusion sanguine, Institut de veille sanitaire).

Si le dépistage de l'AgHBs dans les dons de sang est le moyen essentiel de prévention de l'hépatite B post-transfusionnelle, il existe d'autres modes de prévention spécifique pour les autres populations à risque : prévention passive par immunoglobulines spécifiques, préparées par fractionnement de plasmas riches en anticorps anti-HBs prélevés chez des donneurs de sang (ces immunoglobulines confèrent une protection immédiate, mais transitoire) ; prévention active par le vaccin contre le VHB, lequel est constitué d'Ag HBs (d'origine plasmatique autrefois, obtenu par recombinaison génétique aujourd'hui). Ces deux modes de prévention sont combinés chaque fois que la protection doit être immédiate et de longue durée (comme chez le nouveau-né d'une mère infectée), l'administration d'immunoglobulines ne nuisant pas au développement de l'immunité active.

Virus de l'hépatite C

On estime que 200 millions de personnes dans le monde ont des marqueurs de l'infection. La France est un pays d'endémicité moyenne, avec un taux de 0,84 % de sujets infectés, dont 65 % sont porteurs de l'ARN viral (ce qui témoigne, dans la majorité des cas, d'une infection chronique) [1]. Le vecteur de contamination principal est le sang : des antécédents transfusionnels (datant d'avant le dépistage

systematique des anticorps anti-VHC) sont un des facteurs de risque majeurs, avec la toxicomanie par voie veineuse. La transmission sexuelle est très faible, de même que la transmission verticale (taux de 3 %, mais allant jusqu'à 20 % si la mère est co-infectée par le VIH). Aucun facteur de risque n'est toutefois retrouvé chez 20 à 30 % des sujets porteurs du virus [1, 6]. Ceci explique que les campagnes de dépistage ciblées sur les populations à risque laissent échapper une partie des personnes contaminées.

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre Hepacivirus. Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire et enveloppé. Il en existe plusieurs génotypes, dont les plus fréquemment rencontrés en France sont le génotype 1 (60 à 70 % des souches, deux tiers de sous-type 1b, qui est le plus prévalent chez les sujets ayant des antécédents transfusionnels, et un tiers de sous-type 1a), puis le génotype 3a (20 %), rencontré surtout chez les toxicomanes par voie veineuse⁶. Les virémies sont très variables : classiquement élevées à l'acmé de l'hépatite aiguë, elles peuvent atteindre des taux faibles (quelques dizaines de copies) au début de la phase aiguë, tout comme lors de la phase chronique chez des sujets qui contrôlent la réplication virale.

La gravité de l'infection est liée aux conséquences de l'infection chronique, dont le risque évolutif est le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. En revanche, contrairement au VHB, l'absence d'élimination virale après contamination est un cas de figure beaucoup plus fréquent, car le virus persiste dans 60 à 70 % des cas. Alors qu'il ne semble pas exister d'hépatites fulminantes lors de la phase aiguë, l'évolution vers la chronicité fait de l'infection par ce virus un problème majeur de santé publique [7].

La sécurité transfusionnelle biologique repose en France sur la détection des anticorps anti-VHC, laquelle a été systématisée sur les dons de sang en 1990, et complétée par le DGV du VHC en 2001. Le taux de donneurs positifs décroît régulièrement. En 2009, dans les trois millions de dons prélevés, 194 étaient trouvés positifs pour ce marqueur, dont 181 provenant de nouveaux donneurs (soit 3,2 pour 10 000 dons) et 13 provenant de donneurs connus (soit 0,05 pour 10 000 dons). Les facteurs de risque principaux étaient des antécédents de toxicomanie chez les donneurs de sexe masculin et la transmission nosocomiale chez les femmes (données issues de la surveillance nationale des donneurs de sang, Centre national de référence pour les hépatites B et C en transfusion, Institut national de la transfusion sanguine, Institut de veille sanitaire).

Par ailleurs, de juillet 2001 à décembre 2009, 22,3 millions de dons ont bénéficié du DGV du VHC : parmi eux, 2 046 dons positifs pour le VHC ont été identifiés : 69,5 % étaient positifs en ARN et en anticorps, 0,6 % positifs en ARN et négatifs en anticorps (dont 2 auraient été écartés de l'utilisation transfusionnelle en raison de la présence de marqueurs associés), 29,9 % négatifs en ARN et positifs en

anticorps (données issues de la surveillance nationale des donneurs de sang : Centre national de référence pour les hépatites B et C en transfusion, Institut national de la transfusion sanguine, Institut de veille sanitaire).

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé, près de 33 millions de personnes vivantes seraient porteuses du VIH sur l'ensemble de la planète (données de 2007). En 2005, la population française infectée était estimée dans la tranche d'âge 18 à 69 ans à 0,36 % [8].

Le virus se transmet par voie parentérale : toxicomanie par voie veineuse, transfusion de produits sanguins labiles et de certains produits sanguins stables (avant les mesures préventives appliquées), piqûre accidentelle, voie sexuelle, enfin verticalement de la mère à l'enfant (avant la prophylaxie antivirale spécifique).

Le VIH appartient à la famille virale des *Retroviridae*, plus particulièrement au groupe des lentivirus. Il possède une enveloppe, contient un ARN et une enzyme spécifique, la transcriptase inverse, qui permet la transcription de l'ARN viral en un ADN pouvant ainsi s'intégrer dans le génome de la cellule hôte (préférentiellement les lymphocytes CD4, support de la réponse immunitaire) pour assurer la réplication virale. Chez les sujets infectés, on retrouve le virus intégré à l'état proviral dans l'ADN des lymphocytes et circulant à l'état de virion mature dans le plasma.

Les virémies sont très variables selon les cas : élevées lors de la primo-infection (sauf dans les premiers jours de celle-ci) [9, 10], elles peuvent atteindre des taux faibles (quelques dizaines à centaines de copies lors de la phase chronique) [11]. Il existe une grande variabilité génétique des VIH, en particulier du VIH-1, pour lequel ont été identifiés trois groupes :

Il existe une grande variabilité génétique des VIH, en particulier du VIH-1, pour lequel ont été identifiés trois groupes [12] :

- le groupe M (pour « majeur ») inclut la quasi-totalité des souches répertoriées. Il est lui-même subdivisé en neuf sous-types (A à I). Le sous-type B regroupe les isolats provenant des pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe, Japon) et représente environ 60 % des génotypes retrouvés chez les donneurs de sang français. Une grande diversité est observée en Afrique, où coexistent les sous-types A, C, D, E, F, G et H. Le sous-type F a également été observé en Roumanie et au Brésil, le G en Russie, et une épidémie à sous-type E a été identifiée en Asie. La diffusion de sous-types non B en Europe est de plus en plus fréquente. De plus, il existe des formes recombinantes, associant plusieurs génotypes émergeant à la faveur des co-infections ;

- le groupe O (pour « outlier ») rassemble un nombre limité de souches très éloignées de celles du groupe M et isolées

quasi exclusivement chez des sujets originaires ou en contact avec certaines régions d'Afrique centrale (Cameroun) ;

– les groupes N et P regroupent quelques isolats d'origine africaine [13, 14].

Le VIH-2, minoritaire, est retrouvé chez 2 % des sujets séropositifs [15], et chez 0,5 % des donneurs de sang français séropositifs pour le VIH.

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH-1 peut être scindée en trois phases : une primo-infection, symptomatique ou non (la symptomatologie, survenant environ deux à six semaines après le contact infectant, est peu spécifique : fièvre, éruption, lymphadénopathie généralisée ; un syndrome mononucléosique inexpliqué doit faire suspecter une primo-infection). S'ensuit une latence clinique dont la durée moyenne (sans traitement) est de l'ordre d'une dizaine d'années. Puis, après une baisse plus ou moins régulière du taux de lymphocytes CD4, apparaît une immunodépression responsable d'infections opportunistes et de pathologies tumorales (sarcome de Kaposi, lymphome, cancer). Le VIH-2 semble moins pathogène que le VIH-1, l'immunodéficience ne survenant en moyenne qu'après une latence sensiblement plus prolongée.

La sécurité transfusionnelle biologique repose sur la détection des anticorps anti-VIH dans les dons de sang (systématisée en France en 1985), associée au DGV depuis 2001, afin de réduire le risque résiduel d'une fenêtre sérologique estimée à 22 jours.

Le taux de donneurs de sang positifs pour le VIH décroît régulièrement. En 2009, sur les trois millions de dons prélevés, 33 étaient positifs, dont 11 provenaient de nouveaux donneurs (soit 0,20 pour 10 000) et 22 de donneurs connus (soit 0,09 pour 10 000). Le facteur de risque retrouvé dans plus de 80 % des cas était une exposition sexuelle au virus, ces cas étant répartis à parts sensiblement égales chez les donneurs de sexe masculin, entre un partenariat de même sexe et un partenariat de sexe différent. Par ailleurs, de juillet 2001 à décembre 2009, parmi 22,3 millions de dons ayant bénéficié du DGV du VIH, 305 étaient positifs pour le VIH, dont 92,8 % étaient positifs à la fois en ARN et en anticorps, 3,9 % étaient positifs en ARN et négatifs en anticorps, et 3,3 % étaient négatifs en ARN et positifs en anticorps. Parmi les 12 dons positifs en ARN et négatifs en anticorps, l'un aurait été écarté de toute manière de l'utilisation transfusionnelle pour la positivité d'un anticorps anti-HBc ; tous se trouvaient dans la fenêtre silencieuse lors du don. Des dix donneurs négatifs pour l'ARN mais positifs en anticorps, trois étaient infectés par le VIH-2, un par le VIH-1 de groupe O, et six avaient des charges virales indétectables (données issues de la surveillance nationale des donneurs de sang, Centre national de référence pour le VIH en transfusion, Institut national de la transfusion sanguine, Institut de veille sanitaire). L'existence de tels dons certainement contaminants justifie le maintien du dépistage des anticorps.

HTLV-I et HTLV-II

L'épidémiologie mondiale des virus HTLV (Human T-cell Leukemia Virus) est mal connue [16]. Il existe toutefois des zones d'endémie bien identifiées : le Sud-Est du Japon, les Caraïbes, l'Afrique Noire et l'Amérique du Sud, zones dans lesquelles on observe cependant d'importantes variations interrégionales [17]. Dans les départements français des Antilles (Guadeloupe et Martinique), la prévalence est de 1 à 2 % [18]. Les modes de transmission sont la voie parentérale, la voie sexuelle (plus efficace, pour ce virus, de l'homme vers la femme que dans le cas contraire) et l'allaitement.

Les HTLV-I et II appartiennent à la famille virale des *Retroviridae*, plus particulièrement au groupe des oncovirus : ils possèdent une enveloppe, contiennent un ARN et une enzyme spécifique, la transcriptase inverse, qui permet la transcription de l'ARN viral en un ADN s'intégrant au génome de la cellule hôte. Contrairement aux VIH qui ont un pouvoir cytopathique, les HTLV sont oncogéniques par expansion clonale. Sur le plan transfusionnel, il est important de noter que le plasma des sujets infectés est exempt du virus, lequel ne se retrouve que dans la lignée blanche des cellules sanguines.

La grande majorité des sujets infectés est asymptomatique et le reste toute la vie : moins de 5 % développent des signes cliniques, après un très long délai d'incubation (souvent supérieur à 30 ans) [19-21]. Deux maladies sont en relation avec l'infection : l'une est neurologique (la paraparésie spastique tropicale), l'autre est hématologique (leucémie T ou lymphome T).

La sécurité transfusionnelle repose sur le dépistage des anticorps (systématisé aux Antilles et en Guyane depuis 1989, puis à la France entière en 1991) et tout autant sur la déleucocytation des produits sanguins [22], appliquée depuis 1998 (le produit déleucocyté doit contenir moins de 10^6 leucocytes résiduels) [23, 24]. Comme un taux de 10^7 lymphocytes serait nécessaire pour transmettre le virus par un produit infecté [25], le risque de transmission transfusionnelle de ce virus exclusivement intraleucocytaire peut être considéré comme pleinement maîtrisé, au point de ne pas rendre illégitime la question d'un dépistage spécifique limité à certains dons (premiers donneurs, notamment).

Le nombre de donneurs trouvés annuellement positifs pour l'anticorps anti-HTLV-I/II (il s'agit presque toujours, en France, du HTLV-I) est faible par rapport aux trois virus transfusionnels majeurs en France métropolitaine : 20 cas sur trois millions de dons en 2009, tous étant des nouveaux donneurs (la prévalence est cependant cent fois supérieure aux Antilles). Les facteurs de risque sont l'origine géographique ou un partenaire originaire d'une zone endémique (données issues de la surveillance nationale des donneurs de sang, Institut de veille sanitaire).

Les « autres » virus transfusionnels

Érythrovirus

Les érythrovirus (parvovirus B19) ont une virémie classiquement très brève [26], quoique dans un certain nombre de cas persistante à taux faible [27]. La circulation du virus dans la voie sanguine survient environ sept jours après la contamination. Les titres observés lors de la phase aiguë de l'infection sont très élevés, jusqu'à 10^{14} particules virales par mL. La population des donneurs de sang est soumise, au même titre que la population générale, aux variations saisonnières des épidémies, conduisant à une prévalence plus élevée dans les dons au printemps et à l'automne. Même s'il est, en règle générale, peu pathogène, le parvovirus B19 peut occasionner des complications graves chez le malade immunodéprimé ou atteint d'hémolyse chronique. Malgré la prévalence élevée de sujets immunisés (plus de 50 % de la population adulte), des cas de transmission transfusionnelle ont été documentés, mais ils demeurent anecdotiques. De par l'effet de concentration lié au poolage des plasmas, qui aboutissait à une haute probabilité de présence du parvovirus dans les pools, une prévention spécifique a été mise en place, laquelle écarte du poolage les dons de plasma reconnus parvovirémiques.

Virus des hépatites entérales A et E

Ces virus ont une virémie très brève (de l'ordre de quelques jours), précédant l'infection aiguë, laquelle est souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique. Par ailleurs, il existe, pour le VHA, un taux élevé d'immunisation protectrice chez l'adulte (environ 50 %), qui réduit la probabilité d'infection lors d'un contact avec le virus.

Le VHE s'acquiert généralement par l'ingestion de viande de porc insuffisamment cuite. La prévalence des anticorps dans la population des donneurs de sang est liée à l'exposition de la population. En France, il existe un gradient nord-sud, avec des taux rapportés dans la littérature allant de 3,2 % chez des donneurs de région parisienne [28] à 16,6 % dans la région Sud-Ouest [29]. Par ailleurs, des études ont montré l'existence de donneurs de sang virémiques [30, 31], et des cas de transmission ont été décrits : en France [32], au Royaume-Uni [33], et dans des régions où le virus est particulièrement prévalent [34, 35]. Toutefois, la transmission transfusionnelle est essentiellement préoccupante chez le receveur immunodéprimé, puisque ce n'est que dans ce cas que le virus peut être responsable d'un portage chronique. En conséquence, la transmission transfusionnelle par ces deux virus d'hépatite, quoique possible, est, de par la brièveté de la virémie, exceptionnelle à travers l'utilisation des produits sanguins labiles. En France, leur présence n'est pas recherchée dans les dons de sang, en raison de cette rareté de la virémie et de la bénignité habituelle des manifestations générées. Toutefois, la recherche de l'ARN du VHA peut être réalisée sur les pools de plasma destinés

au fractionnement, en raison d'une part du risque de transmission à de nombreux receveurs, s'il s'avérait que, dans le mélange, se trouvait le plasma d'un donneur en phase virémique, d'autre part de l'action limitée des méthodes d'inactivation sur les virus non enveloppés, dont fait partie ce virus [36].

Cytomégalo virus (CMV)

Le CMV est, parmi les virus du groupe herpès, celui ayant le rôle le plus important dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels. Il possède une enveloppe glycoprotéique entourant une nucléocapside renfermant un ADN. Il est disséminé par voie sanguine et se trouve quasi exclusivement présent dans la fraction leucocytaire du sang. Une infection latente persiste indéfiniment chez le sujet porteur. La détection des anticorps sériques est actuellement la seule méthode utilisée pour identifier un don de sang potentiellement infectieux (en France, près de 60 % des adultes sont séropositifs pour le CMV).

Le syndrome clinique et hématologique lié à l'infection à CMV est relativement bénin chez les sujets immunocompétents (il peut associer une mononucléose, une hépatomégalie modérée, une cytolyse peu marquée, rarement un ictère), mais peut se révéler grave chez les sujets immunodéprimés (greffés, prématurés). La sélection d'unités de sang séronégatives ne se justifie donc que pour ces derniers. De surcroît, la déleucocytation désormais systématique des produits sanguins prévient de manière radicale la transmission du virus [37].

Virus West Nile, virus du Chikungunya

Des situations épidémiques suggérant la possibilité d'une émergence infectieuse à impact transfusionnel ont pu, par le passé, imposer l'instauration en urgence de mesures préventives aussi amples que la suspension de la collecte, la mise en quarantaine des dons, voire le développement d'un dépistage spécifique. De telles actions comportant des répercussions notables en termes de santé publique, notamment par leur impact sur l'approvisionnement des établissements de soins en produits sanguins labiles, il convient que leur mise en place et la durée de leur application soient tout à fait adaptées au risque de transmission transfusionnelle qu'elles sont censées réduire.

Si les banques de sang nord-américaines se sont trouvées confrontées, ces dernières années, au à un risque de transmission transfusionnelle par le virus West Nile, agent infectieux ayant brusquement émergé sur ce territoire où il était totalement absent jusqu'alors [38, 39], la transfusion française s'est trouvée dans une situation analogue, plus pressante même, lors de l'épidémie de Chikungunya qui s'est déclarée en 2005-2006 sur l'île de la Réunion [40] : la collecte de sang a dû y être limitée à la seule production de concentrés plaquettaires, lesquels ont été sécurisés par un

traitement d'inactivation des pathogènes (avec le procédé Intercept®), dont ce fut d'ailleurs l'une des toutes premières applications mondiales, en dehors des essais protocolés de faisabilité et d'innocuité.

Virus de la dengue

La dengue est une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes*. Comme le virus West Nile et celui de la fièvre jaune, le virus de la dengue appartient à la famille des *Flaviviridae*. Il en existe quatre sérotypes, qui ne donnent lieu à aucune immunité croisée. La période d'incubation est généralement de 4 à 7 jours, avec des extrêmes allant de 3 à 14 jours. Les signes cliniques varient d'une forme asymptomatique à une forme sévère, parfois mortelle. La phase aiguë se caractérise par une fièvre élevée et brutale, des céphalées, des myalgies, des arthralgies. Dans certains cas, l'infection peut évoluer vers une dengue hémorragique, de survenue plus fréquente lors d'une nouvelle infection par un autre sérotype, avec un taux de létalité de 2,5 %, mais pouvant atteindre 20 % sans prise en charge thérapeutique [41]. La virémie, d'une durée moyenne de 5 jours, serait présente dès l'apparition des symptômes éventuels [42]. La transmission transfusionnelle, quoique rare, a été décrite, notamment à Singapour [43] : ce risque est lié à une virémie asymptomatique pouvant atteindre des taux élevés [44], combinée à la survenue d'épidémies, dans certaines zones géographiques, affectant un nombre élevé d'individus (dont des donneurs de sang potentiels). Toutefois, ce risque est réduit par l'exclusion temporaire des candidats au don de sang venant de séjourner dans les zones d'endémie communes au virus et au *Falciparum*. Les DOM se trouvent plus particulièrement affectés par cette infection : aux Antilles et en Guyane, il existe un dispositif d'alerte et de surveillance de l'infection dans la population générale, lequel répond aux objectifs de la surveillance en zone endémo-épidémique. À la Réunion, des épisodes épidémiques ont été relevés ces dernières années et ont conduit à la mise en place d'un dispositif de déclaration obligatoire visant à un signalement individuel et exhaustif des cas, et ce afin de déclencher au plus tôt des mesures préventives.

Virus orphelins et virus en examen

Au cours des deux dernières décennies, quelques virus ont eu l'attention de la communauté transfusionnelle internationale, car leurs découvreurs les présentaient comme étant de transmissibilité sanguine et pouvant générer des hépatites : ils étaient effectivement de transmissibilité sanguine et donc transfusionnelle [45], mais de nombreux travaux épidémiologiques ont attesté qu'ils étaient en réalité des virus « orphelins », c'est-à-dire n'induisant aucune maladie chez l'homme. C'est ainsi que le virus « dit de l'hépatite G », le TTV ou « *Transfusion-Transmitted Virus* » et le Sen-V ont quelque temps mobilisé les laboratoires de virologie des centres

de transfusion sur divers continents, avant qu'un dépistage systématique de ces virus dans les dons de sang s'avère d'une inutilité totale, ces agents infectieux, au demeurant de prévalence parfois très élevée dans l'espèce humaine (comme le TTV) [46], étant dotée d'une absence totale de pathogénicité [47].

Actuellement, les structures de sécurité infectieuse de la transfusion nord-américaine s'activent particulièrement sur un rétrovirus qui pourrait être de transmissibilité sanguine : le XMRV. Certes, la pathogénicité de ce virus fait l'objet de controverses, mais les rétrovirus étant particulièrement redoutés dans le contexte transfusionnel, d'importants moyens d'étude ont été mis en place, de sorte que l'impact véritable de cet agent viral vis-à-vis de la sécurité transfusionnelle sera sans doute prochainement établi [48-51].

Parasites transmissibles par transfusion

Les parasites en cause sont ceux à circulation sanguine constante, qu'elle soit intermittente ou occasionnelle, que la parasitémie soit intracellulaire ou extracellulaire (*Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas) [52].

Le paludisme post-transfusionnel constitue encore un risque en France [53] comme dans tous les pays : la fréquence des voyages, ainsi que l'importance de l'immigration africaine ou en provenance du Sud-Est asiatique, ont augmenté le nombre de porteurs de *Plasmodium*, en particulier de *Plasmodium falciparum*, le plus dangereux, car il survit dans les conditions de conservation des globules rouges à + 4° C. L'incubation est de 10 à 14 jours dans l'infection à *Plasmodium falciparum*, mais, devant un syndrome fébrile inexpliqué survenant chez un transfusé, le médecin doit évoquer la possibilité d'un paludisme post-transfusionnel, d'autant qu'un retard dans le diagnostic et le traitement peut aggraver le pronostic. Dans deux tiers des cas, seule la découverte fortuite de l'hématozoaire à l'occasion d'une formule sanguine conduit au diagnostic. Les produits sanguins labiles exposant au risque de paludisme sont ceux contenant des globules rouges, fût-ce en faible quantité (comme les concentrés de plaquettes). La conservation à 4° C n'entraîne pas de réduction de l'infectiosité, au moins pendant les trois premières semaines. En France, la prévention est fondée sur une sélection des donneurs par l'interrogatoire (sujets ayant séjourné en zone d'endémie et dont la date de retour se situe dans une période supérieure à quatre mois et inférieure à trois ans) et, s'il y a lieu, sur la recherche d'anticorps spécifiques dans le plasma (premiers donneurs originaires d'une région impaludée).

D'autres maladies parasitaires peuvent être transmises par transfusion de produits sanguins labiles, comme les trypanosomiasés, en particulier la maladie de Chagas : depuis

2007, elle fait l'objet, en France, d'un dépistage ciblé des anticorps chez les donneurs à risque, notamment liés aux zones d'endémies (Amérique centrale ou du Sud) [54]. Dans cette parasitose, l'homme est un hôte accidentel, après avoir été contaminé la nuit par les déjections de triatomes infectés. La brucellose, la leishmaniose, la toxoplasmose et certaines filarioses sont d'autres maladies transmissibles par transfusion, mais il s'agit de complications exceptionnelles en France métropolitaine, de même que la babésiose [55].

Bactéries transmissibles par transfusion

Syphilis

Un sujet en syphilis primaire a une sérologie négative et le tréponème peut survivre trois à quatre jours dans le sang conservé à +4° C, mais l'infection est quasi inexistante chez les transfusés. Le contrôle sérologique reste cependant obligatoire sur tout don du sang.

Bactéries craintes en transfusion

Apparu comme le risque infectieux prépondérant en fréquence, au fur et à mesure que la menace virale était de plus en plus maîtrisée, le risque de contamination bactérienne transfusionnelle, pathologie des plus graves (jusqu'au décès par choc septique), est heureusement influencé par une stratégie préventive spécifique. Ce risque reste néanmoins, à ce jour, au moins 100 fois supérieur à celui d'une contamination par le VIH ou le VHC.

Le sang peut être contaminé par une bactérie au moment du prélèvement : un prélèvement septique au moment de la ponction veineuse (bactérie de la flore commensale, de l'infirmière de prélèvement, de l'environnement), une bactériémie transitoire chez le donneur (ayant pour origine, par exemple, une carie dentaire surinfectée) ou une infection asymptomatique du donneur (tel qu'un syndrome digestif infectieux), peuvent en être la cause, mais l'infection peut aussi survenir lors de la manipulation du sang au moment ou après le prélèvement. Dans tous les cas, la prolifération microbienne est d'autant plus importante que la chaîne du froid, prescrite par les bonnes pratiques, n'a pas été respectée. Les produits sanguins en cause sont majoritairement les concentrés de globules rouges et les concentrés de plaquettes (avec une fréquence plus élevée pour ces derniers du fait des conditions de conservation à 22° C) [56]. La symptomatologie clinique survenant durant ou au décours immédiat de la transfusion, débute généralement par un frisson violent et une élévation thermique importante. Parfois, des signes spécifiques éveillent l'attention : douleurs abdominales, selles liquides, nausées, vomissements. Puis la tension artérielle s'effondre et un collapsus s'installe.

Ces dernières années, l'incidence des accidents bactériens a été en baisse, sans doute en raison d'une prévention efficace, laquelle inclut un interrogatoire du donneur à la recherche d'une symptomatologie infectieuse, une procédure de désinfection de la peau [57], l'instauration de dispositifs de prélèvement permettant, au moment du don, la dérive des 30 à 40 premiers millilitres hors de la poche elle-même [58], l'utilisation transfusionnelle du produit sanguin dans les six heures suivant la délivrance et sans interruption de la transfusion, la possibilité qu'a le donneur de contacter le centre préleveur en cas de survenue d'une symptomatologie dans les heures ou les jours qui suivent le don. Le dépistage des produits sanguins bactériémiques à l'aide d'indicateurs colorés [59] ou de la biologie moléculaire n'a pas été instauré en France. Les futures procédures de réduction des agents pathogènes mettront sans doute un terme définitif à ce risque transfusionnel [60, 61].

Un risque exceptionnel : la fièvre Q

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire due à *Coxiella burnetii*, bactérie intracellulaire de petite taille, dont les seules cellules hôtes, chez l'homme sont les monocytes-macrophages. Le cycle intracellulaire aboutit à la formation de pseudo-spores, forme extracellulaire de la bactérie, qui peut survivre longtemps dans le milieu extérieur en raison d'une forte résistance. La durée d'incubation de l'infection est de deux à trois semaines. L'infection aiguë a un polymorphisme clinique totalement aspécifique (syndrome grippal de durée brève, plus sévère dans 5 à 10 % des cas). Toutefois, l'infection est asymptomatique dans un peu plus de la moitié des cas, en particulier chez les enfants. La durée de la bactériémie n'est pas documentée avec précision. Le plus souvent, la bactérie se transmet à l'homme par voie aéroportée, à l'occasion de l'inhalation d'aérosols ou de poussières contaminées par les sécrétions des animaux infectés. Tous les animaux peuvent être réservoirs de *Coxiella burnetii*, mais les ruminants domestiques sont la source la plus souvent identifiée d'infection humaine. Tous les produits sanguins labiles, y compris les produits plasmatiques, peuvent théoriquement être contaminés du fait de l'éclatement possible des monocytes et des macrophages. La bactérie peut rester viable durant la conservation du produit sanguin contaminé, même si elle est hors des cellules. La procédure de leucoréduction est inefficace dès lors que des monocytes-macrophages persistent. En revanche, les étapes de préparation des médicaments dérivés du sang éliminent tout risque de contamination. Un seul cas de transmission par des produits sanguins labiles a été décrit (en Amérique du Nord, en 1977). Deux épidémies françaises, survenues dans la région de Briançon en 1996 et dans celle de Chamonix en 2002, ont donné lieu à des mesures

préventives pour éviter la contamination transfusionnelle : interruption loco-régionale des collectes de sang et mise en quarantaine des produits sanguins collectés les mois précédents dans la région.

Agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) comprennent un ensemble de pathologies provoquées par des agents transmissibles non conventionnels (ATNC), également dénommés prions. Elles sont caractérisées par une dégénérescence exclusive du système nerveux central et touchent aussi bien l'homme que certaines espèces animales. La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) représente la part majoritaire des ESST humaines : il s'agit d'une pathologie ubiquitaire mais dont l'incidence reste faible (1 nouveau cas par an et par million d'habitants). Elle se présente sous trois formes : sporadique, familiale et iatrogène (hormone de croissance d'origine extractive, matériel neurochirurgical insuffisamment décontaminé, greffes de cornée ou de dure-mère). Elle se caractérise par une longue période d'incubation cliniquement silencieuse, suivie de signes neurologiques, avec une évolution fatale dans tous les cas. Le diagnostic de certitude ne peut être apporté que grâce à un ensemble d'arguments associant la clinique, l'examen anatomo-pathologique post-mortem du cerveau montrant des lésions de spongiose.

Les ESST sont consécutives à un désordre du métabolisme des protéines conduisant à l'accumulation d'une protéine normale de l'individu (dénommée « PrP » pour *Proteinaceous Infectious Particle* ou *protéine du prion*), particulièrement exprimée par les neurones. Sous l'influence de facteurs encore non identifiés, la protéine normale subit des modifications conformationnelles post-traductionnelles responsables de son accumulation anormale au niveau des neurones, induisant ainsi la neurodégénérescence.

L'identification d'une nouvelle forme de MCJ (vMCJ) en liaison directe avec l'encéphalopathie d'origine bovine a conduit la communauté scientifique à une vigilance redoublée, d'autant que quelques cas de transmission transfusionnelle interhumaine ont été rapportés ces dernières années au Royaume-Uni (aucun cas encore en France, à ce jour) [62]. De manière préventive, les Autorités françaises de santé ont émis une liste de contre-indications définitives au don de sang, obéissant au principe de précaution, pour trois catégories de donneurs : ceux ayant des antécédents de traitement par des hormones hypophysaires humaines d'origine extractive ou par la glucocérébrosidase placentaire ; ceux ayant eu une contamination iatrogène potentielle par une neurochirurgie intéressant le système nerveux central ou des explorations cérébrales invasives ; ceux ayant des antécédents familiaux d'ESST humaines. Ces contre-indications

sont venues en complément de celles mises en place antérieurement, qui avaient pour but d'exclure définitivement du don toute personne ayant des antécédents de transfusion ou de greffe homologe (greffes de cornée, dure-mère, tympan). La réduction du risque potentiel de contamination par les ATNC passe ainsi aujourd'hui par l'exclusion des donneurs à risque, par la pratique systématique de la leucodéplétion des produits sanguins labiles et par l'exclusion du don des personnes ayant fait un séjour de plus de douze mois cumulés dans les Îles Britanniques entre 1980 et 1996 [63].

Le risque transfusionnel infectieux actuel

Malgré l'ensemble des mesures de prévention régulièrement introduites pour lutter contre le risque transfusionnel viral (*tableau 2*), notamment vis-à-vis des virus majeurs, il persiste un risque résiduel de transmettre un virus par transfusion. Ce risque est principalement lié à la fenêtre silencieuse qui sépare la contamination du sujet de la date de mise en évidence des marqueurs dépistés. Encore le risque lié à cette fenêtre a-t-il été réduit par l'instauration du DGV, qui recherche désormais les trois virus majeurs dans tous les dons de sang, et ce sur des échantillons unitaires, et non plus par poolage comme ce fut le cas au cours des années précédentes.

La méthode la plus utilisée pour estimer le risque résiduel viral s'appuie sur deux paramètres : la durée (en jours) de la fenêtre silencieuse et le taux d'incidence de l'infection sur une période donnée dans la population des donneurs réguliers. La formule du calcul est la suivante : risque résiduel = taux d'incidence x durée de la fenêtre silencieuse/365 [64].

Le *tableau 3* fait état du risque transfusionnel résiduel vis-à-vis des quatre agents viraux dont les marqueurs ont été dépistés sur chaque don de sang, au cours de la période d'observation.

D'une manière générale, l'estimation du risque de contamination transfusionnelle par un agent infectieux est à considérer en fonction du risque, pour le receveur, de développer une pathologie compromettant, à court terme, sa qualité de vie, voire son pronostic vital. En tout état de cause, les agents infectieux transmissibles par le sang peuvent être répartis en trois catégories principales : ceux qui font l'objet d'un dépistage spécifique, que ce dernier soit généralisé à l'ensemble des dons de sang (*Treponema pallidum*, VHB, VHC, VIH, HTLV-I), ou qu'il soit ciblé sur certains donneurs que l'entretien médical précédant le don de sang fait considérer comme « à risque » (*Plasmodium falciparum*, agent du paludisme, et *Trypanosoma cruzi*, agent de la maladie de Chagas), ou encore qu'il soit ciblé sur des produits sanguins destinés à certains receveurs (produits dépourvus de l'anticorps anti-CMV pour les transfusés immunodéprimés) ; ceux qui ne font

Tableau 2
Mesures instaurées pour réduire le risque infectieux transfusionnel des produits sanguins labiles.

Agent	Nature du dépistage	Année d'introduction	Caractère
<i>Treponema pallidum</i>	Anticorps	1947	Généralisé
<i>Plasmodium falciparum</i>	Anticorps	1986	Ciblé
VHB	Antigène HBs	1971	Généralisé
	Anticorps anti-HBc	1988	Généralisé
	Élévation des ALAT	1988	Généralisé*
	ADN viral	2005-2006 2010	Non généralisé Généralisé
VIH-1	Anticorps	1985	Généralisé
	ARN viral	2001	Généralisé
VIH-2	Anticorps	1989	Généralisé
HTLVI	Anticorps	1991	Généralisé
VHC	Anticorps	1990	Généralisé
Variant de la MCJ	Exclusion des donneurs ayant séjourné plus de 12 mois cumulés dans les Îles britanniques entre 1980 et 1996	2000	Ciblé
VIH-1, VHC	ARN viral	2001	Généralisé
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Anticorps	2007	Ciblé
Mesures générales	Type d'action	Année d'introduction	Caractère
Agent non dépisté	Exclusion des donneurs transfusés	1997	Généralisé
Virus intraleucocytaire	Leucodéplétion des produits cellulaires	1998	Généralisé

* Suppression en décembre 2003.

Tableau 3
Risque transfusionnel résiduel vis-à-vis des quatre virus de transmissibilité transfusionnelle et dépistés systématiquement (données InVS).

Virus	Durée moyenne estimée de la fenêtre silencieuse	Risque résiduel sur la période 2007-2009	Nombre estimé de dons infectés (sur 3 millions de dons par an)
VIH	11 jours*	1/3 000 000	1 par an
VHB	38 jours	1/1 100 000	2 à 3 par an
VHC	10 jours*	1/10 000 000	1 tous les 3 ans
HTLVI	51 jours	1/6 000 000	1 tous les 2 ans

* Avec le DGV effectué en pool lors de la période considérée.

pas l'objet d'un dépistage biologique, car le risque lié à leur pathogénicité n'a pas été considéré comme imposant une telle prévention : il s'agit du risque bactérien (lequel est combattu par des mesures préventives cliniques) et du risque lié à des agents tels que le parvovirus B19 et le VHA ; enfin, les agents émergents, susceptibles de comporter une menace transfusionnelle en période épidémique (*Coxiella burnetii*, West Nile Virus, Chikungunya) [65]. ■

RÉFÉRENCES

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004 : social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010 ; 82 : 546-55.
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1118-29.
3. Liang TJ. Hepatitis B : the virus and disease. *Hepatology* 2009 ; 49 : S13-21.

Conflits d'intérêts : aucun.

4. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, *et al.* Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003 ; 43 : 788-98.
5. Laperche S, Maniez M, Barlet V, *et al.* A revised method for estimating hepatitis B virus transfusion residual risk based on antibody to hepatitis B core antigen incident cases. *Transfusion* 2008 ; 48 : 2308-14.
6. Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, *et al.* Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium : The GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat* 2005 ; 12 : 405-13.
7. Seeff IB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S35-46.
8. Yeni P. Rapport "Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH" 2010.
9. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors : implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids* 2003 ; 17 : 1871-9.
10. Fiebig EW, Heldebrandt CM, Smith RI, Conrad AJ, Delwart EL, Busch MP. Intermittent low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 ; 39 : 133-7.
11. Hatano H, Delwart EL, Norris PJ, *et al.* Evidence for persistent low-level viremia in individuals who control human immunodeficiency virus in the absence of antiretroviral therapy. *J Virol* 2009 ; 83 : 329-35.
12. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1590-602.
13. Roques P, Robertson DL, Souquiere S, *et al.* Phylogenetic characteristics of three new HIV-1 N strains and implications for the origin of group N. *Aids* 2004 ; 18 : 1371-81.
14. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, *et al.* A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009 ; 15 : 871-2.
15. INVS. Surveillance de l'infection à VIH/sida en France, 2006. *BEH* 2007 ; 46-47 : 386-93.
16. Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev* 2009 ; 11 : 205-14.
17. Sonoda S, Li HC, Tajima K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases - Ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. *Cancer Sci* 2011 ; 102 : 295-301.
18. Ragin C, Edwards R, Heron DE, *et al.* Prevalence of cancer-associated viral infections in healthy afro-Caribbean populations : a review of the literature. *Cancer Invest* 2008 ; 26 : 936-47.
19. Araujo A, Hall WW. Human Tlymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 10-9.
20. Orland JR, Engstrom J, Friley J, *et al.* Prevalence and clinical features of HTLV neurological disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 2003 ; 61 : 1588-94.
21. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human Tlymphotropic virus type II. *AIDS Rev* 2004 ; 6 : 144-54.
22. Laperche S, Worms B, Pillonel J. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang* 2009 ; 96 : 104-10.
23. Chabanel A, Andreu G, Carrat F, Herve P. Quality control of leucoreduced cellular blood components in France. *Vox Sang* 2002 ; 82 : 67-71.
24. Chabanel A, Masse M, Begue S. National French observatory of the quality of blood components for transfusion. *Transfus Clin Biol* 2008 ; 15 : 85-90.
25. Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res* 1986 ; 2(Suppl 1.) : S157-61.
26. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, *et al.* Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 257-65.
27. Lefrere JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, *et al.* Persistent B19 infection in immunocompetent individuals : implications for transfusion safety. *Blood* 2005 ; 106 : 2890-5.
28. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavo N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45 : 2009-10.
29. Mansuy JM, Legrand-Abrevanel F, Calot JP, *et al.* High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008 ; 80 : 289-93.
30. Sakata H, Matsubayashi K, Takeda H, *et al.* A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion* 2008 ; 48 : 2568-76.
31. Adlhoeh C, Kaiser M, Pauli G, Koch J, Meisel H. Indigenous hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang* 2009 ; 97 : 303-8.
32. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 648-9.
33. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, *et al.* Transfusion-transmitted hepatitis E in a "nonhyperendemic" country. *Transfus Med* 2006 ; 16 : 79-83.
34. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients : evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 2000 ; 79 : 72-4.
35. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, *et al.* A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008 ; 48 : 1368-75.
36. Modrow S, Wenzel JJ, Schimanski S, *et al.* Prevalence of nucleic acid sequences specific for human parvoviruses, hepatitis A and hepatitis E viruses in coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 2011 (sous presse).
37. Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. Survey of current practice for prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in the United States : leucoreduction vs. cytomegalovirus-seronegative. *Vox Sang* 2010 ; 98 : 29-36.
38. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 451-9.
39. Busch MP, Wright DJ, Custer B, *et al.* West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 395-402.
40. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, *et al.* Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008 ; 48 : 1333-41.
41. Organization. WH. Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention and control (2nd ed). Geneva, 1997.
42. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, *et al.* Dengue in the early febrile phase : viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 322-30.
43. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, Lin RV, Ong BK. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1526-7.

- 44.** Mohammed H, Linnen JM, Munoz-Jordan JL, *et al.* Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion* 2008 ; 48 : 1348-54.
- 45.** Bernardin F, Operskalski E, Busch M, Delwart E. Transfusion transmission of highly prevalent commensal human viruses. *Transfusion* 2010 ; 50 : 2474-83.
- 46.** Allain JP. Emerging viral infections relevant to transfusion medicine. *Blood Rev* 2000 ; 14 : 173-81.
- 47.** Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, *et al.* Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 2000 ; 95 : 347-51.
- 48.** Klein HG, Dodd RY, Hollinger FB, *et al.* Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) and blood transfusion : report of the AABB interorganizational XMRV task force. *Transfusion* 2011 ; 51 : 654-61.
- 49.** Shan H. What is XMRV and should we be worried about it? *Transfusion* 2011 ; 51 : 450-3.
- 50.** Simmons G, Glynn SA, Holmberg JA, *et al.* The Blood Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Scientific Research Working Group : mission, progress, and plans. *Transfusion* 2011 ; 51 : 643-53.
- 51.** Tang S, Zhao J, Viswanath R, *et al.* Absence of detectable xenotropic murine leukemia virus-related virus in plasma or peripheral blood mononuclear cells of human immunodeficiency virus Type 1-infected blood donors or individuals in Africa. *Transfusion* 2011 ; 51 : 463-8.
- 52.** Garraud O, Andreu G, Elghouzzi MH, Laperche S, Lefrere JJ. Measures to prevent transfusion-associated protozoal infections in non-endemic countries. *Travel Med Infect Dis* 2007 ; 5 : 110-2.
- 53.** Garraud O, Assal A, Pelletier B, *et al.* Overview of revised measures to prevent malaria transmission by blood transfusion in France. *Vox Sang* 2008 ; 95 : 226-31.
- 54.** El Ghouzzi MH, Boiret E, Wind F, *et al.* Testing blood donors for Chagas disease in the Paris area, France : first results after 18 months of screening. *Transfusion* 2010 ; 50 : 575-83.
- 55.** Gubernot DM, Lucey CT, Lee KC, Conley GB, Holness LG, Wise RP. Babesia infection through blood transfusions : reports received by the US Food and Drug Administration, 1997-2007. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 25-30.
- 56.** Vamvakas EC. Relative safety of pooled whole blood-derived versus single-donor (apheresis) platelets in the United States : a systematic review of disparate risks. *Transfusion* 2009 ; 49 : 2743-58.
- 57.** Benjamin RJ, Dy B, Warren R, Lischka M, Eder AF. Skin disinfection with a single-step 2 % chlorhexidine swab is more effective than a two-step povidone-iodine method in preventing bacterial contamination of apheresis platelets. *Transfusion* 2011 ; 51 : 531-8.
- 58.** Satake M, Mitani T, Oikawa S, *et al.* Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. *Transfusion* 2009 ; 49 : 2152-7.
- 59.** Savini V, Balbinot A, Giancola R, *et al.* Comparison between the BACTEC 9240 and the Pall eBDS system for detection of bacterial platelet concentrate contamination. *Transfusion* 2009 ; 49 : 1217-23.
- 60.** Goodrich RP, Gilmour D, Hovenga N, Keil SD. A laboratory comparison of pathogen reduction technology treatment and culture of platelet products for addressing bacterial contamination concerns. *Transfusion* 2009 ; 49 : 1205-16.
- 61.** Nussbaumer W, Allersdorfer D, Grabmer C, *et al.* Prevention of transfusion of platelet components contaminated with low levels of bacteria : a comparison of bacteria culture and pathogen inactivation methods. *Transfusion* 2007 ; 47 : 1125-33.
- 62.** Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Haemophilia* 2010 ; 16 (Suppl. 5) : 175-80.
- 63.** Lefrere 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.
- 64.** Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1685-90.
- 65.** Pillonel J, Brouard C, Laperche S, Barin F, Bernillon P, de Valk H. Quantitative estimate of the risk of blood donation contamination by infectious agents. *Transfus Clin Biol* 2009 ; 16 : 138-45.