



**Conseil  
Supérieur de la Santé**

**RAPPORTAGE ET INTERPRÉTATION  
DES TESTS BIOLOGIQUES EFFECTUÉS  
SUR DES ÉCHANTILLONS PROVENANT DE  
DONNEURS DE MATÉRIEL CORPOREL HUMAIN**

**OCTOBRE 2016  
CSS N° 9314**



**.be**



**Conseil  
Supérieur de la Santé**

**RAPPORTAGE ET INTERPRÉTATION  
DES TESTS BIOLOGIQUES EFFECTUÉS  
SUR DES ÉCHANTILLONS PROVENANT DE  
DONNEURS DE MATÉRIEL CORPOREL HUMAIN**

**OCTOBRE 2016  
CSS N° 9314**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on how to interpret (optional and mandatory) biological tests that are carried out as part of the selection of donors of human body material as well as on how to report the results of these tests.



## DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité  
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

### **Conseil Supérieur de la Santé**

Place Victor Horta 40 bte 10  
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be)

Tous droits d'auteur réservés.

Veuillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Rapportage et interprétation  
des tests biologiques effectués sur des échantillons provenant  
de donneurs de matériel corporel humain. Bruxelles: CSS; 2016.  
Avis n° 9314.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir  
de la page web: [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)

Cette publication ne peut être vendue



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9314**

### **Rapportage et interprétation des tests biologiques effectués sur des échantillons provenant de donneurs de matériel corporel humain**

*In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on how to interpret (optional and mandatory) biological tests that are carried out as part of the selection of donors of human body material as well as on how to report the results of these tests.*

Version validée par le Collège de  
Octobre 2016<sup>1</sup>

## **I INTRODUCTION**

L'arrêté royal (AR) du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain (MCH), auxquelles les banques de MCH, les structures intermédiaires de MCH et les établissements de production doivent répondre décrit, notamment, les tests biologiques qui doivent être effectués chez les donneurs vivants et décédés.

Pour certains paramètres sérologiques, l'interprétation des résultats obtenus peut s'avérer complexe et susciter des doutes et/ou incertitudes.

A l'heure actuelle, les incertitudes quant à l'interprétation des résultats sérologiques sont parfois à l'origine de l'arrêt injustifié de dons planifiés ou du refus de MCH prélevé alors que des algorithmes diagnostiques plus sophistiqués permettraient encore l'utilisation d'organes ou tissus qui, dans le cas contraire, auraient été refusés.

<sup>1</sup> Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Dans le présent avis, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a choisi de se pencher tant sur les tests sérologiques obligatoires (anti-HIV-1,2<sup>2</sup>, AgHBs<sup>3</sup>, anti-HBc<sup>4</sup>, anti-HCV<sup>5</sup> et le test de dépistage de la syphilis) que sur les tests optionnels (CMV, <sup>6</sup>, Toxoplasmose, EBV<sup>7</sup>, HTLV<sup>8</sup>). Des recommandations pratiques ont été rédigées pour l'interprétation des résultats des tests sous la forme de tableaux diagnostiques. Un second objectif est d'émettre des recommandations quant au rapportage des tests sérologiques.

Les virus tels que le West Nile virus, Chikungunya, Ebola, Zika etc. ne seront pas abordés dans le présent avis. Le CSS fait référence aux avis qu'il a déjà émis sur ces sujets ainsi qu'aux circulaires de l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans lesquelles sont précisées les mesures à mettre en place par rapport à ces agents infectieux ainsi que les tests biologiques pertinents que doivent réaliser les banques de MCH lors de la sélection du donneur. Dans tous les cas, cela concerne des tests optionnels qui ne sont souvent d'application que pendant une période bien déterminée, à savoir en période de prévalence accrue de l'infection.

Cet avis ne traite pas de tests autres que ceux mentionnés ci-dessus. Il porte sur l'interprétation et le rapportage des tests sérologiques effectués dans le cadre légal de l'arrêté royal du 28 septembre 2009; il n'envisage pas la réalisation de ces tests à d'autres fins diagnostiques, et, par conséquent, ne concerne pas les tests réalisés dans le cadre du don d'organes, par exemple.

---

<sup>2</sup> Anti-HIV-1,2 : anticorps anti- *Human Immunodeficiency Virus* 1,2 (Virus d'Immunodéficience Humaine)

<sup>3</sup> AgHBs : Antigène de surface de l'hépatite B

<sup>4</sup> Anti-HBc : Anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B

<sup>5</sup> Anti-HCV : Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C

<sup>6</sup> CMV : Cytomégalovirus

<sup>7</sup> EBV : *Epstein-Barr virus*

<sup>8</sup> HTLV : *Human T cell leukemia/lymphoma virus type* (Virus T-lymphotrope humain)

## II CONCLUSION

### Réflexion générale :

- La banque de MCH concernée et le laboratoire doivent avoir signé une convention dans laquelle sont notamment décrits les tests utilisés, le délai de traitement et le rapportage.
- Les tests de diagnostics *in vitro* sont en règle générale validés pour un usage sur le sérum ou le plasma. S'ils sont réalisés sur d'autres fluides biologiques ou sur les tissus eux-mêmes, une validation pour le matériel concerné doit exister. Les échantillons de sang peuvent provenir de donneurs décédés ou vivants et peuvent être obtenus par prélèvement veineux, artériel ou intracardiaque. Chez les donneurs décédés, on disposera idéalement d'échantillons *prémortem* ou d'échantillons *post mortem* prélevés dans les 24 heures qui ont suivi le décès. Dans le cas d'échantillons *post mortem*, le test utilisé devra avoir été validé pour les échantillons de sang *post mortem*. Si un donneur potentiel a perdu beaucoup de sang peu avant le don et a reçu une transfusion de sang de donneur, des composants sanguins, de colloïdes ou de cristalloïdes, un algorithme doit être utilisé afin d'évaluer le degré d'hémodilution. S'il en ressort que la dilution de plasma est supérieure à 50 %, les tests utilisés doivent être validés pour ce type de plasma ou un échantillon prélevé avant la transfusion doit être utilisé. La constitution de pools doit être évitée.
- Outre les tests obligatoires, des tests complémentaires peuvent être réalisés en fonction du donneur, du type de tissu et de la prévalence de l'infection en question.
- Si le test s'avère positif, le MCH sera généralement refusé. Dans certains cas (par exemple infection ancienne à HBV<sup>9</sup> don autologue ou don entre partenaires), le MCH de donneurs dont les tests se sont avérés positifs peut malgré tout être libéré. Une fois confirmés positifs, les résultats des tests seront communiqués au donneur ou à ses survivants par le médecin généraliste ou le médecin traitant.
- Étant donné que le risque de transmission infectieuse ne peut être totalement exclu lors de la transplantation de MCH, il est souhaitable de le mentionner dans la communication d'informations vis-à-vis du receveur potentiel.

### Anti-HIV-1,2 :

- L'utilisation d'immunoessais anti-HIV-1,2 de 4<sup>e</sup> génération, dont la « fenêtre » sérologique est plus courte, est préconisée. Ces immunoessais de 4<sup>e</sup> génération détectent non seulement les anticorps dirigés contre le HIV-1,2, mais décèlent également l'antigène p24 du HIV-1<sup>10</sup>. Ces tests de 4<sup>e</sup> génération sont déjà couramment utilisés à l'heure actuelle.
- Dans le cas d'un résultat non négatif (« borderline » ou positif), le rapport des résultats doit clairement préciser s'il s'agit du résultat d'un test de dépistage ou de confirmation.

<sup>9</sup> HBV : virus de l'hépatite B

<sup>10</sup> HIV : *Human Immunodeficiency Virus* (Virus d'Immunodéficience Humaine)

### Sérologie HBV :

- En cas de test anti-HBc positif, une interprétation quantitative des anticorps anti-HBs<sup>11</sup> est fondamentale pour son interprétation finale, et par conséquent, pour la libération des tissus.

### Anti-HCV :

- Dans le cas d'un résultat positif pour les anticorps anti-HCV combiné à un résultat négatif pour l'ARN<sup>12</sup> du HCV, des éléments supplémentaires permettant de considérer le résultat initial du test anti-HCV comme faussement positif peuvent être obtenus sur la base d'un dosage sérologique spécifique complémentaire réalisé à l'aide d'une technique différente et/ou la valeur du résultat analytique de certains tests anti-HCV initiaux.

### Syphilis :

- Dans le diagnostic sérologique de la syphilis et indépendamment de l'algorithme de dépistage utilisé, un test de confirmation sera toujours effectué en cas de test de dépistage positif.
- Pour une sécurité maximale du MCH destiné au don, il semble indiqué de combiner des tests tréponémiques et non tréponémiques.

---

<sup>11</sup> Anti-HBs : Anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

<sup>12</sup> ARN : Acide ribonucléique

## Mots clés et termes MeSH<sup>13</sup>

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
human** "cells" "tissues"	Human body material	Menselijk lichaamsmateriaal	Matériel corporel humain	Menschliches Körpermaterial
	Biological test	Biologische test	Test biologique	biologischer Test
	HIV	HIV	HIV	HIV
	HBV	HBV	HBV	HBV
	HCV	HCV	HCV	HCV
	Syphilis	syphilis	syphilis	Syphilis
	CMV	CMV	CMV	CMV
	Toxoplasmosis	Toxoplasmose	Toxoplasmose	Toxoplasmose
	EBV	EBV	EBV	EBV
	HTLV	HTLV	HTLV	HTLV

MeSH (Medical Subject Headings) est le thésaurus de la NLM (National Library of Medicine) reprenant un vocabulaire contrôlé destiné à indexer les articles pour PubMed : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

### III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en sérologie infectieuse, mise en banque de MCH, QA/QC étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail *ad hoc* et par le groupe de travail permanent en charge du domaine « cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale », le Collège a validé l'avis en dernier ressort

<sup>13</sup> Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».



## IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

### Liste des abréviations utilisées

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
AgHBs	Antigène de surface de l'hépatite B
Anti-CMV	Anticorps dirigés contre le cytomégalovirus
Anti-EBV	Anticorps dirigés contre le virus Epstein-Barr
Anti-HBc	Anticorps dirigés contre l'antigène de <i>core</i> du virus de l'hépatite B
Anti-HBs	Anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
Anti-HCV	Anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C
Anti-HIV-1,2	Anticorps anti- <i>human immunodeficiency virus</i> 1,2
AR	Arrêté royal
ARN	Acide ribonucléique
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLIA	<i>Chemiluminescence immunoassays</i>
CMV	Cytomégalovirus
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EA	<i>Early antigen</i> (antigène précoce)
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EBNA	<i>Epstein-Barr nuclear antigen</i>
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
EEQ	Evaluation externe de la qualité
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
HA	Anticorps hétérophiles
HBV	<i>Hepatitis B virus</i> (virus de l'hépatite B)
HCV	<i>Hepatitis C virus</i> (virus de l'hépatite C)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Virus d'Immunodéficience Humaine)
HTLV	<i>Human T cell leukemia/lymphoma virus</i> type (Virus T-lymphotropique humain)
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
LRS	<i>Laboratoires de Référence SIDA</i>
MCH	Matériel corporel humain
NAT	<i>Nucleic acid testing</i> (technique d'amplification de l'acide nucléique)
PMA	Procréation médicalement assistée
PTLD	<i>Posttransplant lymphoproliferative disease</i>
RPR	<i>Rapid plasma regain</i>
S/CO	<i>Signal to cut-off ratio</i>
TPHA	<i>Treponema pallidum hemagglutination assay</i>
TPPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>
VCA	<i>Viral capsid antigen</i> (antigène de capside viral)
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory</i>
VZV	<i>Varicella-Zoster virus</i>

## 1 Réflexion générale

- Convention entre l'établissement de MCH et le laboratoire  
Préalablement à la transmission et la réalisation de tests biologiques dans le cadre du don de MCH, une convention sera signée entre la banque de MCH concernée et le laboratoire. Celle-ci précisera au minimum la méthodologie des tests utilisés par le laboratoire, le délai de traitement escompté pour les dosages et les accords relatifs au rapportage des résultats.
- Matériel source  
Les échantillons de sang peuvent provenir de donneurs décédés ou vivants. Dans le cas d'un donneur vivant, un nouvel échantillon pourra être prélevé ultérieurement, si cela s'avère nécessaire. Dans le cas d'un donneur décédé, cette option n'existe pas et seul le recours à un éventuel échantillon dans la sérothèque est encore possible. Il n'y a pas de différence entre le prélèvement sanguin artériel, veineux et intracardiaque (Baleriola et al., 2012 ; Kitchen et al., 2013).

Les tests biologiques seront effectués sur le sérum ou le plasma du donneur. Ils ne doivent pas être réalisés sur d'autres fluides ou sécrétions tels que l'humeur aqueuse ou vitrée, ni sur le MCH lui-même, sauf si cela se justifie d'un point de vue clinique. Dans ce cas, un test validé pour un tel fluide doit être utilisé.

Dans le cas d'un donneur décédé, les échantillons de sang doivent avoir été prélevés dans les 48 heures qui ont précédé le décès. Si ce n'est pas possible, le prélèvement sera effectué dans les plus brefs délais et, dans tous les cas, dans les 24 heures qui suivent le décès. Le temps écoulé depuis le décès peut avoir un impact sur la fiabilité des tests. C'est pourquoi il est important d'utiliser, dans la mesure du possible, un échantillon *prémortem*, sauf si le test a été validé pour des échantillons de sang *post mortem*.

Comme le précise la réglementation, une éventuelle hémodilution doit être prise en compte si une transfusion a été réalisée peu avant le don. En théorie, une transfusion peu avant le don peut entraîner la transmission de maladies. Néanmoins, une dilution majeure peut également réduire la détectabilité des anticorps ou des antigènes présents dans le sang du donneur.

La préférence sera accordée aux échantillons individuels. La constitution de pools doit être évitée.

- Choix des tests  
Outre les tests obligatoires, des tests complémentaires peuvent être réalisés. Le choix ou non de réaliser des tests optionnels dépendra du type de tissu (des sites d'infection se trouvent dans certains tissus et pas dans d'autres) et du type de donneur.

Dans tous les cas, cela concerne des tests optionnels qui ne sont souvent d'application que pendant une période bien déterminée, à savoir en période de prévalence accrue de l'infection.

- Tests à proprement parler

La méthode sérologique utilisée doit être validée par le producteur lui-même ou par le laboratoire qui l'effectue - en l'absence de certification par le producteur - sur des échantillons *post mortem* si le test est réalisé sur des échantillons provenant de donneurs de tissus décédés. Une validation publiée ou une validation du test dans un autre laboratoire clinique de diagnostic belge peut également servir de base pour la validation, à condition qu'il puisse être démontré qu'il s'agit précisément du même test et que la même exactitude et précision puissent être garanties.

- **Interprétation des tests et implications pour la libération ou le refus du MCH**  
Si le test s'avère positif, le MCH sera généralement refusé.  
Dans certains cas (par exemple une combinaison d'anti-HBc positifs et d'anti-HBs positifs en cas d'AgHBs négatifs), le MCH sera néanmoins libéré, étant donné que cette combinaison de résultats est évocatrice d'une infection ancienne.  
Dans certains cas bien particuliers, un test de dépistage peut être annulé par un test de confirmation. Cela n'est possible que sous certaines conditions. Celles-ci seront précisées dans le texte ci-dessous pour les tests respectifs.  
Dans le cas d'un don autologue ou d'un don entre partenaires dans le cadre d'une procréation médicalement assistée (PMA), le MCH provenant de donneurs dont les tests se sont avérés positifs peut être libéré malgré tout.  
Dans le cas d'étapes d'inactivation lors du traitement (par exemple sécurisation de tissu osseux), il est de toute façon nécessaire de disposer de résultats sérologiques négatifs. Les tests ne doivent pas être recommandés lorsque l'étape d'inactivation en question est validée pour les virus concernés.
- **Communication des résultats des tests**  
L'AR « Qualité » dispose que les résultats confirmés de l'évaluation du donneur doivent être communiqués et clairement exposés à celui-ci, compte tenu des exigences en matière de vie privée (article 9, § 4, de la loi du 22 août 2002). Le transfert des informations se déroulera de préférence par l'intermédiaire du médecin traitant ou du médecin généraliste. Les coordonnées du laboratoire sont transmises au médecin traitant ou au médecin de famille pour toute question relative aux résultats.

Même une politique optimale en matière de tests sérologiques et de PCR chez les donneurs ne permet pas d'exclure totalement l'existence d'un risque résiduel. Par conséquent, le receveur potentiel doit être informé de ce risque certes limité. Idéalement, cette information se fera sous la forme d'un consentement éclairé.

## 2 Tests biologiques obligatoires

L'AR du 28 septembre 2009 précité définit les tests biologiques obligatoires à réaliser sur les échantillons provenant des donneurs de tissus. Il s'agit au minimum des tests suivants :

- A. Chez les donneurs vivants : anti-HIV 1,2; AgHBs; anti-HBc; anti-HCV et le test de dépistage de la syphilis. Lorsque le MCH provenant de donneurs vivants et à usage allogénique peut être stocké durant de longues périodes, il y a lieu de recommencer la prise d'échantillon de sang et les tests après une période de cent quatre-vingts jours. En cas de répétition des tests, l'échantillon du don peut être collecté dans les trente jours qui précèdent le don et dans les sept jours qui suivent le don. Lorsque le MCH provenant de donneurs vivants et à usage allogénique ne peut pas être stocké durant de longues périodes et qu'une répétition des tests n'est donc pas possible, des tests selon la technique NAT (technique d'amplification de l'acide nucléique) seront réalisés, à l'instar de ceux qui s'appliquent aux donneurs décédés, sauf si le traitement comprend une étape d'inactivation validée pour les virus en question. Si, dans le cas d'un donneur vivant, l'échantillon du don, tel que défini ci-dessus, fait également l'objet d'un examen selon la technique NAT pour le HIV, HBV et HCV<sup>14</sup>, il n'est pas nécessaire de procéder à l'examen d'un second échantillon de sang. De même, il n'est pas nécessaire de recommencer le test lorsque la procédure de transformation comporte une étape d'inactivation validée pour les agents infectieux concernés.
- B. Chez les donneurs décédés, on effectue au minimum les tests énumérés au point A, ainsi que : le dépistage NAT du HIV 1; le dépistage NAT du HCV et le dépistage NAT du HBV, à moins que la procédure de transformation ne comprenne une étape d'inactivation qui soit validée pour les agents infectieux concernés.

Dans certaines circonstances, les antécédents du donneur et les caractéristiques du MCH destiné au don (par exemple malaria, CMV, toxoplasmose) peuvent nécessiter la réalisation de tests complémentaires. Dans la partie 3 relative aux tests optionnels seront abordés quelques exemples de tels agents infectieux, ainsi que l'HTLV-1 et EBV.

### 2.1 Tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ARN du HIV

#### 2.1.1 Anti-HIV 1,2

Les tests sérologiques pour le dépistage des anti-HIV 1,2 font partie des tests de routine effectués dans la plupart des laboratoires de diagnostic en Belgique. Une réglementation stricte pour les producteurs de ces tests a contribué à la mise sur le marché belge de tests hautement performants et de qualité supérieure. Par conséquent, aucun problème significatif n'est généralement rencontré lors de la réalisation ainsi que l'interprétation de ces tests.

Des résultats de dépistage non négatifs (en zone grise et réactifs) pour les anti-HIV 1,2 doivent être confirmés par l'un des laboratoires de Référence SIDA belges reconnus (LRS).

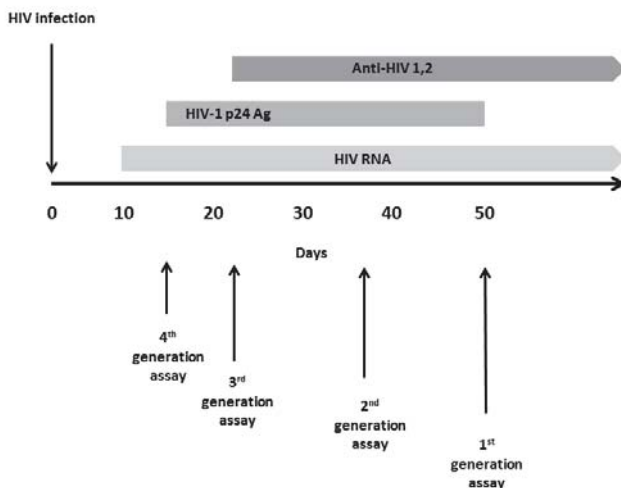
---

<sup>14</sup> HCV : virus de l'hépatite C

Pour les dons de MCH, cela concerne dans un premier temps l'interprétation et le rapportage des résultats des tests de dépistage, étant donné que les tests de confirmation utilisés à l'heure actuelle ne peuvent pas être effectués en situation d'urgence.

Les tests de dépistage des anti-VIH 1,2 sont typiquement scindés en « générations » distinctes sur la base des différents principes sur lesquels ils reposent. En ce qui concerne les immunoessais sérologiques pour le dépistage des anti-HIV 1,2, la règle générale est que plus la génération du test est élevée (par exemple : 4<sup>e</sup> génération), plus la « fenêtre » sérologique entre l'infection par le HIV et sa détection sera brève (voir figure 1)

Figure 1. Évolution sérologique de l'infection à HIV-1 ainsi que les fenêtres sérologiques d'immunoessais anti-HIV-1,2 appartenant à plusieurs générations différentes.



Adapté à partir de *Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection : Updated CDC Recommendations* (27/06/2014).

En Belgique, la plupart des laboratoires de diagnostic travaillent avec des immunoessais de 4<sup>e</sup> génération. Selon des données récentes relatives à l'évaluation externe de la qualité (EEQ) du service Qualité des Laboratoires médicaux de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP), 15/163 (9 %) des laboratoires belges qui ont participé au cycle de l'EEQ des tests sérologiques de dépistage du HIV utilisent encore des immunoessais de 3<sup>e</sup> génération. Ces deux générations d'immunoessais (3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération) ne se distinguent pas au niveau de la détection des anticorps anti-HIV 1,2. Toutefois, les tests de 4<sup>e</sup> génération permettent également de déceler la présence de l'antigène p24, ce qui signifie que l'infection à HIV-1 peut être identifiée avant la séroconversion.

Par conséquent, l'utilisation d'immunoessais de 3<sup>e</sup> génération dans le cadre du dépistage sérologique chez les donneurs de tissus signifie que la « fenêtre » sérologique sera prolongée de 3 à 5 jours par rapport à l'utilisation de tests anti-HIV-1,2 de 4<sup>e</sup> génération.

Étant donné que la génération à laquelle appartient l'immunoessai anti-HIV 1,2 utilisé a un impact sur la « fenêtre » sérologique de ce test, ce qui affecte à son tour la sécurité du don, le recours aux tests dont la « fenêtre » sérologique est la plus brève, c.-à-d. aux tests de 4<sup>e</sup> génération, pour les échantillons provenant de donneurs de tissus relève d'une importance capitale.

Les échantillons provenant de donneurs de MCH décédés doivent être analysés à l'aide de tests validés par le producteur lui-même ou par le laboratoire qui les effectue (en l'absence de certification via le producteur) pour leur utilisation sur des échantillons *post mortem*.

En cas de résultat non négatif (« borderline » ou positif) du test dépistage anti-HIV 1,2, et dans l'attente de sa confirmation par un LRS, le rapport mentionnera clairement qu'il s'agit d'un résultat de dépistage qui doit encore être confirmé. En Belgique, l'interprétation et le rapportage des tests de confirmation sont effectués par les LRS. Le résultat final du test est celui obtenu par un LRS sur la base des tests de confirmation réalisés.

### 2.1.2 Tests NAT pour le HIV

Comme c'est le cas pour les dosages sérologiques, les caractéristiques analytiques des tests NAT pour le dépistage du HIV ont connu une évolution importante au cours de cette dernière décennie. Au niveau méthodologique, la quasi-totalité des caractéristiques des tests NAT-HIV ont été optimisées. Dans le cadre du présent avis, les principales améliorations se situent au niveau de la meilleure sensibilité et de la précision accrue des tests utilisés, même pour les limites de détection les plus basses.

L'ajout des tests NAT-HIV réduit la « fenêtre » sérologique après une infection éventuelle de 3 à 4 jours supplémentaires par rapport aux tests sérologiques anti-HIV 1,2 de 4<sup>e</sup> génération décrits ci-dessus, ce qui renforce la sécurité des dons de tissus.

Tableau 1. Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ARN du HIV

Anti-HIV1,2 **	NAT-HIV	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	positif	infection avec une charge virale détectable	refus	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	infection avec une charge virale indétectable	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	infection aiguë	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	négatif	absence d'infection	libération possible	aucune action

\*\*Cela concerne un résultat négatif provenant du laboratoire ou un résultat négatif confirmé par un LRS.

## 2.2 Tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ADN<sup>15</sup> du HBV

### 2.2.1 Sérologie HBV

Le diagnostic de l'infection à HBV se fonde sur les marqueurs sérologiques. La possibilité d'utiliser des marqueurs multiples ainsi que les profils divergents affichés par l'apparition/la persistance/la disparition des différents marqueurs au cours de la période qui suit l'infection initiale, se traduit par l'existence d'un schéma d'interprétation relativement complexe.

L'AR précité du 28 septembre 2009 prévoit que la sérologie pour l'hépatite B comporte au minimum un dosage AgHBs et anti-HBc.

L'annexe VI, point 1.3 de cet AR dispose en outre que si, d'une part, le test anti-HBc est positif et que, d'autre part, les tests AgHBs et NAT-HBV sont négatifs, un test anti-HBs sera réalisé. Si ce dernier test est positif, cela implique la présence d'une infection naturelle éliminée et que, par conséquent, le test anti-HBc positif ne constitue pas une contre-indication pour la libération du MCH en vue de l'application humaine.

Si le test AgHBs est négatif et les tests anti-HBc et anti-HBs sont tous les deux positifs, cela peut être dû à :

- Une infection ancienne naturelle à HBV avec élimination des AgHBs.
- Un résultat faussement positif pour les anti-HBc. Cette situation est l'explication la plus vraisemblable pour les résultats positifs de la recherche d'anti-HBc dans les zones à faible (< 8%) séroprévalence des AgHBs, dont la Belgique fait partie.

Le profil sérologique correspondant à des résultats négatifs tant pour le test AgHBs que pour le test anti-HBs en présence d'un test anti-HBc positif (sérologie HBV « core-only ») n'est pas explicitement décrit dans l'AR précité. Les motifs énumérés ci-dessus valent également pour les résultats positifs du test anti-HBc, à savoir un résultat faussement positif ou une infection ancienne naturelle à HBV avec élimination des AgHBs. Contrairement au profil sérologique correspondant à un résultat positif pour les anti-HBs, aucun élément sérologique ne permet de conclure à l'existence d'une protection, compte tenu de l'absence d'anticorps anti-HBs. Malgré le risque infectieux extrêmement faible associé aux personnes affichant un profil sérologique « *core only* », en règle générale, les dons de tissus provenant de ces donneurs doivent néanmoins être refusés. Dans des cas exceptionnels individuels, le gestionnaire du MCH peut déroger à cette règle, mais uniquement après concertation avec le virologue du laboratoire et à condition d'avoir procédé à une évaluation approfondie des risques en accord avec toutes les parties concernées.

### 2.2.2 Tests NAT pour le HBV

La réalisation complémentaire de tests NAT pour le HBV a renforcé la sécurité des dons de tissus étant donné que ceux-ci peuvent déjà s'avérer positifs une semaine après l'infection initiale, tandis que le dépistage sur la base du marqueur sérologique précoce de l'infection aiguë, à savoir AgHBs, affiche une variabilité élevée et dépend notamment de l'inoculum viral, de la voie de transmission et des facteurs de l'hôte et ne permet généralement d'obtenir de résultats positifs qu'un mois au plus tôt après l'infection initiale (Workowski et al., 2015).

---

<sup>15</sup> ADN : Acide désoxyribonucléique

Dans le contexte du don de tissus, dans lequel il est possible, en règle générale, d'attendre les résultats du test NAT-HBV, il est essentiel d'interpréter conjointement les résultats sérologiques et ceux de ce test NAT pour le HBV. C'est d'ailleurs ce que prévoit l'AR.

Tableau 2. Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des marqueurs sérologiques/ADN du HBV.

AgHBs	Anti-HBc	Anti-HBs	NAT-HBV	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	négatif	négatif	positif	infection précoce aiguë	refus	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	négatif	négatif	vaccination récente, infection aiguë ou faux-positif	refus	contact avec le médecin traitant
positif	positif	négatif	négatif	infection chronique <sup>1</sup> avec charge virale indétectable	refus	contact avec le médecin traitant
positif	positif	négatif	positif	infection aiguë/chronique	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	positif <sup>2</sup>	négatif	infection ancienne naturelle, immunité	libération possible	aucune action
négatif	positif	négatif	positif	infection occulte <sup>3</sup>	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	négatif	négatif	profil « core only » <sup>4</sup>	refus	aucune action
négatif	négatif	positif	négatif	immunité après vaccination	libération possible	aucune action
négatif	négatif	négatif	positif	infection aiguë ou faux-positif	refus	contact avec le médecin traitant

<sup>1</sup> : Une infection aiguë peut être distinguée d'une infection chronique si la présence d'AgHBs >6 mois a été confirmée.

<sup>2</sup> : ≥ 10 U/l

<sup>3</sup> : Infection occulte : résultat négatif pour AgHBs mais présence d'ADN du HBV dans le sang ou les tissus.

<sup>4</sup> : Voir ci-dessus 2.2.1 pour l'interprétation d'un profil sérologique « core only ».

Adapté à partir de CDC : *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006/Hepatitis B*



## 2.3 Tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ARN du HCV

### 2.3.1 Anti-HCV

Les lignes directrices les plus récentes tant des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) privilégient la recherche d'anti-HCV dans le diagnostic de première ligne d'une infection à HCV. Lorsque les résultats sont positifs pour les anti-HCV, les deux recommandations internationales proposent de réaliser une recherche d'ARN du HCV.

Les difficultés au niveau de l'interprétation découlent principalement d'un résultat positif pour les anti-HCV associé à un résultat négatif pour l'ARN du HCV : ce profil sérologique peut être dû à une infection ancienne à HCV et éliminée par la suite, ou à un résultat faussement positif.

En cas de résultat faussement positif présumé pour les anticorps dirigés contre le HCV, le choix se portera idéalement sur l'une des stratégies de confirmation suivantes et dont la deuxième est préférée, afin de confirmer qu'il s'agit bien d'un résultat faussement positif.

1/ la réalisation d'un dosage sérologique complémentaire pour les anti-HCV, qui se fonde sur une méthode autre que celle du test original. La répétition de résultats faussement positifs est, on le sait, peu vraisemblable, surtout si des méthodes différentes sont utilisées. De même, un résultat négatif pour un test complémentaire indique par conséquent que le résultat pour le dosage sérologique initial était faussement positif. Étant donné que ces différentes méthodes sérologiques se distinguent aussi au niveau de leur spécificité, il convient de consulter le biologiste clinique compétent.

2/ lorsque le dosage sérologique initial révèle une faible valeur analytique, le résultat sera probablement faussement positif. Dans la grande majorité des tests sérologiques pour les anti-HCV, le résultat analytique sera exprimé en termes de S/CO (*Signal to cut-off ratio*). Pour certains tests anti-HCV, les CDC ont proposé une valeur analytique en deçà de laquelle le résultat peut être considéré comme sans doute faussement positif. Pour les tests anti-HCV les plus récents, une telle valeur seuil pour des résultats potentiellement faussement positifs n'a toutefois pas (encore) été vérifiée.

### 2.3.2 Tests NAT pour le HCV

Au vu de l'importance de l'intervalle de temps qui sépare l'infection initiale et l'apparition d'anti-HCV, le recours aux tests NAT-HCV a permis de renforcer la sécurité des dons de MCH : on estime que chez environ la moitié des personnes ayant contracté une infection aiguë à HCV et chez lesquelles l'ARN du HCV est détectable, la recherche d'anti-HCV demeure négative.

**Tableau 3.** Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ARN du HCV

Anti-HCV	NAT-HCV	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	positif	infection avec une charge virale détectable	refus	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	infection ancienne avec charge virale indétectable ou résultat faussement positif pour anti-HCV	refus*	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	infection précoce	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	négatif	absence d'infection	libération possible	aucune action

\*En cas de faible valeur analytique, le résultat sera probablement faussement positif. Dans la grande majorité des tests sérologiques pour les anti-HCV, le résultat analytique sera exprimé en termes de S/CO. Pour certains tests anti-HCV, les CDC ont proposé une valeur analytique en deçà de laquelle le résultat peut être considéré comme sans doute faussement positif. Pour les nouveaux tests anti-HCV les plus récents, une telle valeur seuil pour des résultats potentiellement faussement positifs n'a toutefois pas (encore) été vérifiée.

## 2.4 Tests biologiques pour le dépistage de la syphilis

Outre le dépistage du HIV, de l'hépatite B et C, l'AR « Qualité » requiert également un test de dépistage de la syphilis. La syphilis est toutefois une maladie pour laquelle il existe un traitement.

Les données épidémiologiques récentes confirment que la syphilis est plus fréquente chez les personnes ayant également contracté le HIV et l'hépatite C. En revanche, des tests sérologiques et NAT de plus en plus sophistiqués ont vu le jour ces dernières années pour le dépistage du HIV et de l'hépatite B et C. La fenêtre sérologique a ainsi pu être réduite à tel point que la valeur relative d'un test positif pour la syphilis comme indicateur de risque accru pour le HIV et l'hépatite C, est devenue très limitée.

### 2.4.1 Tests sérologiques disponibles pour le dépistage de la syphilis

Les algorithmes préconisés dans le cadre du diagnostic sérologique de la syphilis sont délicats en raison de la complexité inhérente de ces méthodes. Ainsi, les tests sont scindés en tests tréponémiques et non tréponémiques et l'interprétation des résultats obtenus s'avère souvent particulièrement difficile, ce qui requiert des tests de confirmation complémentaires (Morshed, 2014).

Par tests **non tréponémiques**, on entend la recherche d'IgG<sup>16</sup> et d'IgM<sup>17</sup> dirigées contre les lipides qui sont libérés des cellules humaines endommagées au cours d'un stade précoce de la maladie. Il s'agit donc en réalité de la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes qui ne sont pas spécifiques à une infection par des espèces du genre *Treponema* ; ce qui est exprimé en terme d'anticorps réagines.

<sup>16</sup> IgG : Immunoglobuline G

<sup>17</sup> IgM : Immunoglobuline M

Le caractère non spécifique de cette catégorie de tests sérologiques se reflète également dans le fait que de nombreuses autres causes, telles qu'un âge avancé, une grossesse, divers types de tumeurs malignes, des affections auto-immunes et d'autres infections non apparentées peuvent donner lieu à la formation d'anticorps anti-lipoidiques et peuvent ainsi générer des résultats faussement positifs. Cela implique qu'un résultat positif obtenu pour un test non tréponémique devra toujours être confirmé par un test tréponémique. En outre, les tests non tréponémiques affichent généralement une faible sensibilité pour la détection de la syphilis précoce, tandis que les premiers résultats positifs ne seront obtenus qu'autour de 4-8 semaines après l'infection. Cette catégorie de tests revêt avant tout une utilité diagnostique dans le suivi thérapeutique des patients atteints de la syphilis. Ainsi, une baisse du titre au cours d'un certain intervalle de temps indique une réponse favorable au traitement. En règle générale, la réussite du traitement se traduit par des résultats négatifs pour ces tests. Les *Veneral Diseases Research Laboratory* (VDRL) test et *Rapid Plasma Reagin* (RPR) test appartiennent à ce groupe de tests non tréponémiques pour le dépistage sérologique de la syphilis.

Par **tests tréponémiques**, on entend le dépistage sérologique d'anticorps spécifiques dirigés contre les espèces du genre *Treponema*. Aucune distinction ne peut être opérée entre les différentes tréponématoses en raison de réactions immunologiques croisées. Ces tests restent généralement positifs après l'infection initiale, ce qui signifie qu'ils ne se prêtent pas à la surveillance de la réponse au traitement ou au diagnostic des réinfections. Parmi les tests sérologiques tréponémiques figurent les tests *T.pallidum hemagglutination* (TPHA), *T.pallidum particle agglutination* (TPPA), *treponemal enzyme immunoassays* (EIA), *chemiluminescence immunoassays* (CLIA) et *immunoblotting*.

Les récentes innovations, notamment en ce qui concerne l'optimisation des immunoessais tréponémiques, offrent de nouvelles possibilités grâce au dépistage plus précoce de la syphilis et à la réduction de la fenêtre diagnostique, mais ne simplifient pas nécessairement l'évaluation du tableau sérologique global.

Selon des recommandations internationales récentes (IUSTI, 2014), différents algorithmes de dépistage peuvent être utilisés pour le dépistage sérologique de la syphilis :

- Uniquement le test de dépistage tréponémique. Cette stratégie de dépistage est couramment utilisée dans les banques de sang et laboratoires européens en raison des possibilités qu'elle offre pour une automatisation à grande échelle. Cet algorithme identifie tant les personnes chez lesquelles la syphilis a été traitée avec succès que celles qui n'ont pas reçu de traitement. Il se prête mieux à la détection des stades précoces de l'infection par rapport à l'utilisation exclusive d'un test non tréponémique. Étant donné que cette stratégie est principalement utilisée pour des populations chez lesquelles la prévalence de la syphilis est faible, celle-ci se voit grevée d'un nombre considérable de résultats faussement positifs.
- Uniquement le test de dépistage non tréponémique. Idéalement, un test non tréponémique réalisé dans le cadre du dépistage doit revêtir un caractère quantitatif, et ce afin d'exclure le phénomène de prozone lors de l'utilisation d'échantillons de sang non dilués (ce phénomène de prozone concerne < 2 % des échantillons, généralement au cours de la phase secondaire de la syphilis).

Ces patients affichent des titres extrêmement élevés d'anticorps qui interfèrent avec la formation des complexes antigènes-anticorps, qui sont nécessaires pour visualiser la floculation lors de l'interprétation d'un test non tréponémique). Cet algorithme permet uniquement le dépistage de la syphilis active (infectieuse), ce qui signifie que le stade précoce de la syphilis peut lui échapper.

- Tests tréponémiques et non tréponémiques. Cet algorithme est avant tout utile pour le dépistage auprès de populations à risque élevé, ainsi que pour le dépistage des stades précoces de la syphilis.

Dans le diagnostic sérologique de la syphilis, et indépendamment de l'algorithme de dépistage utilisé, un test de confirmation doit toujours être réalisé et ce, indépendamment du test de dépistage qui s'est avéré positif :

- Si le test de dépistage initial ne comprenait qu'un test tréponémique, celui-ci doit être confirmé par un second test tréponémique basé sur une méthode analytique différente ainsi que par un test non tréponémique quantitatif si ce second test tréponémique s'avère à son tour positif.
- Si le test de dépistage initial ne comprenait qu'un test non tréponémique, le résultat positif doit être confirmé par un test tréponémique tandis que le test non tréponémique doit être réalisé de manière quantitative si cela n'a pas été le cas au départ.
- Si le dépistage initial a été réalisé au moyen d'un test tréponémique ainsi que d'un test non tréponémique, le test non tréponémique doit être réalisé de manière quantitative. Un second test tréponémique basé sur une méthode analytique différente peut être utilisé afin d'exclure un résultat faussement positif pour le test tréponémique initial, et ce uniquement si le test non tréponémique est négatif.

Dans le cadre du don de MCH et en vue d'assurer une sécurité maximale du MCH destiné au don, il semble opportun de réaliser lors du dépistage initiale les tests tréponémiques (seuls ou en combinaison avec les tests non tréponémiques).

**Tableau 4.** Interprétation des résultats des tests biologiques de dépistage de la syphilis

Test tréponémique	Test non tréponémique	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	positif <sup>1</sup>	infection active	refus	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	(ancienne) infection traitée ou stade précoce de l'infection ou faux-positif <sup>2</sup>	refus	contact avec le médecin traitant <sup>2</sup>
négatif	non réalisé ou négatif	absence d'infection	libération possible	aucune action
négatif	positif	résultat faussement positif du test non tréponémique/résultat faussement négatif du test tréponémique	libération éventuellement possible <sup>3</sup>	aucune action

<sup>1</sup> : Étant donné que la grande majorité des résultats faussement positifs des tests non tréponémiques concernent des titres  $\leq 1/4$ , on entend par « test non tréponémique positif » un test dont le titre est  $\geq 1/8$ .

<sup>2</sup> : Dans pareille situation, un test tréponémique de confirmation doit être réalisé. Si ce test tréponémique de confirmation s'avère négatif, le résultat initialement positif du test tréponémique n'est pas confirmé et est réputé faussement positif, ce qui justifie la libération du MCH destiné au don et ne requiert aucune prise de contact avec le médecin traitant concerné.

<sup>3</sup>. Le gestionnaire de la banque peut encore accepter le MCH après concertation avec le biologiste clinique, éventuellement des tests supplémentaires et avec le consentement éclairé du receveur et de l'équipe médicale implantatrice.

### 3 Tests biologiques optionnels

L'AR précité du 28 septembre 2009 dispose que des tests biologiques complémentaires sont nécessaires dans certaines situations spécifiques. Les critères qui sont fondamentaux pour le choix d'éventuels tests complémentaires sont liés aux antécédents du donneur et des caractéristiques du don de MCH. A titre d'exemples pour de tels tests complémentaires, la recherche d'anticorps HTLV-1, CMV, toxoplasmose et EBV seront abordés dans le présent avis.

La décision d'effectuer ces tests optionnels est prise sur la base des tissus et cellules destinés au don ainsi que d'un contexte clinique et épidémiologique spécifique.

La transmission d'infections est la plus efficace via des cellules et des tissus viables, du sang, des cellules souches et des organes vascularisés, ce qui explique le fait que le risque de transmission est plus élevé lors d'une greffe d'organes que lors d'une greffe d'os frais congelé non viable. De plus, le risque est augmenté si le receveur est immunodéprimé. Il faut également tenir compte du fait que les tissus sont susceptibles de subir d'éventuelles procédures de décontamination (Fishman et al., 2012).

#### 3.1 Tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ADN de *Toxoplasma gondii*.

##### 3.1.1 Anticorps anti-toxoplasmiques

Les tests sérologiques pour le dépistage des IgG<sup>18</sup> et des IgM<sup>19</sup> anti-toxoplasmiques font partie des tests de routine effectués dans la plupart des laboratoires de diagnostic en Belgique. D'une manière générale, le dosage des IgG anti-toxoplasmiques ne pose pas de problèmes analytiques significatifs, tandis que la recherche d'IgM anti-toxoplasmiques est sujette à une éventuelle réactivité croisée avec d'autres processus infectieux aigus (par exemple, infections aiguës à CMV ou EBV) ou des maladies auto-immunes, avec, en conséquence, des résultats faussement positifs. Ces dernières années, les laboratoires ont acquis une expertise considérable au niveau de l'utilisation de tests d'avidité des IgG anti-toxoplasmiques qui ne sont pas grevés de problèmes de spécificité propres aux dosages des IgM.

Les dosages moléculaires de l'ADN toxoplasmique ne sont que rarement, voire pas du tout, réalisés dans le cadre du don de MCH.

---

<sup>18</sup> IgG : Immunoglobuline G

<sup>19</sup> IgM : immunoglobuline M

Étant donné que le dépistage du génome de *Toxoplasma gondii* n'est que très rarement demandé, ce dosage n'est pas largement disponible dans les laboratoires de diagnostic belges. Il est presque exclusivement réalisé dans le cadre du dépistage/de la confirmation de la toxoplasmose oculaire ou congénitale.

**Tableau 5.** Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des anticorps anti-toxoplasmiques.

IgG anti-toxoplasmiques	IgM anti-toxoplasmiques	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	positif	une infection aiguë ou résultat IgM faussement positif	refus	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	infection aiguë ou résultat IgM faussement positif	refus	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	infection ancienne	libération possible	aucune action*
négatif	négatif	absence d'infection	libération possible	aucune action

\*\* « No risk » pour la réactivation chez les donneurs « eye, bone, artery » trouvé dans l'article de Derouin et al. dans CMID 2008.

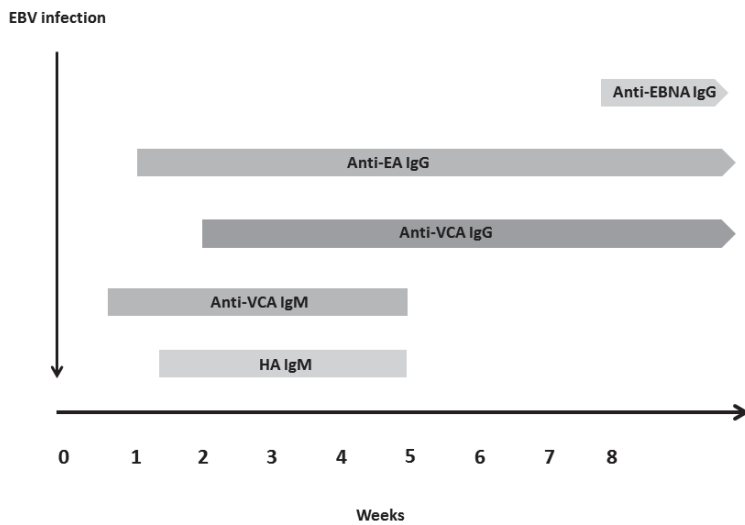
### 3.2 Tests biologiques pour le dépistage des anticorps/ADN de l'EBV

#### 3.2.1 Anti-EBV<sup>20</sup>

La plupart des laboratoires de diagnostic belges utilisent déjà couramment des tests sérologiques dans le dépistage d'anticorps tant spécifiques que non spécifiques dirigés contre l'EBV. Il existe une vaste offre commerciale permettant de rechercher tout un éventail de paramètres, ce qui contribue à une interprétation plus correcte. Ces paramètres et l'algorithme à suivre dans la réalisation des tests diffèrent d'un laboratoire de diagnostic à l'autre. Les paramètres sérologiques suivants peuvent être recherchés dans le but d'identifier l'évolution sérologique de l'infection à EBV et surtout pour détecter/exclure une infection aiguë : les anticorps hétérophiles non spécifiques de type IgM (IgM anti-HA), les anticorps IgM dirigés contre les antigènes de la capsid virale (IgM anti-VCA), les anticorps IgG dirigés contre les antigènes de la capsid virale (IgG anti-VCA), les anticorps IgG dirigés contre les antigènes nucléaires de l'EBV (IgG anti-EBNA) et les anticorps IgG dirigés contre les antigènes précoces de l'EBV (IgG anti-EA) (voir la figure 2). Les tests sérologiques commerciaux couramment utilisés dans la recherche des IgG anti-EBV ne présentent pas de problèmes analytiques significatifs, tandis que les tests de dépistage d'IgM anti-EBV sont grevés d'un nombre considérable de résultats faussement positifs, principalement chez les patients atteints d'infections aiguës par des virus de l'herpès taxonomiquement apparentés (par exemple le CMV, le virus varicelle-zona (VZV)).

<sup>20</sup> Anti-EBV : Anticorps dirigés contre le virus Epstein-Barr

**Figure 2.** Évolution sérologique de l'infection à EBV, compte tenu du dépistage d'anticorps contre différents antigènes de l'EBV.



s : semaine; m : mois

Adapté à partir de Neocleous et al. 2013.

Tableau 6. Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des anticorps contre l'EBV

IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	anticorps hétérophiles	IgG anti-EBNA	IgG anti-EA	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	négatif	positif	négatif	positif	infection précoce aiguë	refus*	contact avec le médecin traitant
positif	positif	positif	négatif	positif	infection aiguë/convalescence débutante	refus*	contact avec le médecin traitant
négatif	négatif	positif	négatif	négatif	infection précoce aiguë ou résultat faussement positif pour IgM-HA	refus*	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	négatif	négatif	négatif	infection précoce aiguë ou résultat faussement positif pour IgM anti-VCA	refus*	contact avec le médecin traitant
négatif	positif	négatif	négatif	positif	convalescence	libération possible*	aucune action
négatif	positif	négatif	positif	négatif	(ancienne) infection	libération possible*	aucune action
positif	positif	négatif	positif	positif	réactivation	libération possible*	aucune action

\*Seulement pour les receveurs séronégatifs

Les dosages moléculaires de l'ADN de l'EBV ne sont que rarement, voire jamais, réalisés dans le cadre du don de tissus. Il en est de même dans les laboratoires de diagnostic belges. En général, ces dosages ne sont réalisés que dans le cadre du dépistage et suivi réalisés chez les patients présentant un risque accru de lymphome post-transplantation (PTLD).

Il appartient à chaque laboratoire de diagnostic individuel de déterminer quelles combinaisons de tests seront utilisées pour détecter les infections aiguës/anciennes et les réactivations de EBV. Les tests énumérés dans le tableau ne doivent pas nécessairement être toujours tous effectués.

### 3.3. Tests biologiques pour le dépistage de l'HTLV-1

La directive 2012/39/EU impose les tests HTLV-1 dans certaines conditions : dans le cas de donneurs vivant dans des régions à forte incidence ou originaires de ces régions, ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions.



La plupart des tests sérologiques disponibles sur le marché actuellement détectent les anticorps anti-HTLV-1 et HTLV-2. Ils utilisent des antigènes recombinants et/ou des peptides synthétiques, ce qui leur confère une meilleure spécificité que les tests de 1<sup>e</sup> génération. Néanmoins la valeur prédictive positive de ces tests reste basse, surtout dans les populations à faible prévalence. Un immunoblot de confirmation doit donc être réalisé pour tout test de dépistage positif. Un immunoblot positif confirme le diagnostic, tandis qu'un immunoblot négatif permet d'exclure une infection à HTLV-1/2. Dans certains cas, le résultat peut être indéterminé, c'est-à-dire qu'une réactivité vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes d'HTLV est observée mais ne répond pas aux critères de positivité. Cette situation est fréquente (jusqu'à 50 % des cas) dans les régions endémiques et peut correspondre à une séroconversion débutante. En Belgique, où la séroprévalence est très faible (< 0,1%), elle est rare (Manaro et al., 2015 ; ECDC, 2012, Costa et al., 2011).

L'apport des techniques de biologie moléculaire (tests NAT) est très limité dans ce contexte car celles-ci n'apportent pas de bénéfice en termes de sensibilité, spécificité et coût. Certaines études montrent une meilleure sensibilité de l'immunoblot comparé à la NAT dans le diagnostic de l'infection à HTLV-1/2 en cas de test de dépistage positif. La faible charge virale présente chez certains individus asymptomatiques est une des explications de la moindre sensibilité de la NAT dans ce contexte (Costa et al., 2011).

Tableau 7. Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage HTLV-1.

Anti-HTLV-1 screening	Anti-HTLV-1 immunoblot	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
négatif		absence d'infection	libération possible	Aucune action
positif	négatif	absence d'infection	libération possible	Aucune action
positif	indéterminé	infection possible	Refus	Contact avec le médecin traitant
positif	positif	infection	Refus	Contact avec le médecin traitant

### 3.4. Tests biologiques pour le dépistage du CMV

Après l'infection primaire et la dissémination via les polynucléaires et les monocytes, le virus persiste à vie, principalement dans les cellules endothéliales, les progéniteurs médullaires, et les monocytes circulants. La sérologie CMV est requise dans certaines circonstances, comme le don de cellules souches ou de sperme. Les tests utilisés sont les IgG et IgM anti-CMV.

La recherche des IgG anti-CMV permet de détecter les donneurs porteurs de CMV, ce qui est le cas de 50 % de la population dans les pays à haut niveau socio-économique comme la Belgique. La détection des IgG anti-CMV pose peu de problèmes d'interprétation, à l'exception de résultats douteux, c'est-à-dire situés dans la zone grise du test. Un 2<sup>e</sup> test IgG, selon une autre méthode analytique, peut être réalisé, mais si le doute persiste, le donneur doit être considéré comme CMV positif.

Les tests IgM sont moins spécifiques et leur interprétation pose souvent problème en dehors d'un contexte clinique évocateur. En effet, la présence d'IgM anti-CMV n'est pas nécessairement corrélée à une infection récente. Des résultats positifs peuvent également être obtenus en raison de réactions croisées avec d'autres herpes virus comme l'Epstein-Barr Virus ou à l'occasion d'une autre infection entraînant une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire. De plus, l'utilisation de techniques de plus en plus sensibles permet également de détecter des anticorps IgM spécifiques longtemps après le début de la primo-infection (FDA, 2007 ; Kotton et al., 2013).

En cas de doute, une confirmation à l'aide de techniques moléculaires semble justifiée, compte tenu du fait que les laboratoires cliniques sont expérimentés dans les dosages moléculaires réalisés sur des échantillons de sang/plasma, bien que pas dans le contexte du diagnostic de l'infection aiguë. Ces constats impliquent qu'une concertation avec le biologiste clinique compétent s'impose si le choix se porte sur un dosage moléculaire.

**Tableau 8.** Tableau récapitulatif relatif à l'interprétation des résultats des tests biologiques pour le dépistage des anticorps contre le CMV.

IgG anti-CMV	IgM anti-CMV	Interprétation	Conséquence pour le don	Politique ultérieure
positif	positif	infection aiguë, ou résultat IgM faussement positif	libération possible*	contact avec le médecin traitant
positif	négatif	infection ancienne	libération possible	aucune action
négatif	positif	infection aiguë ou résultat IgM faussement positif	libération possible*	contact avec le médecin traitant
négatif	négatif	absence d'infection	libération possible	aucune action

\*Dépendant du type de don et du statut du receveur

### 3.5. Autres tests

En fonction de l'anamnèse de voyage et de la situation clinique spécifique actuelle ou passée du donneur de MCH ainsi que de la situation épidémiologique actuelle et de la nature du MCH destiné au don, la décision peut être prise de réaliser d'autres tests optionnels, comme le dépistage d'infections tropicales telles que le paludisme, la trypanosomiase, les infections par le virus du Nil occidental, par le virus Zika etc. La nécessité de procéder à de tels dosages, voire d'autres, doit être examinée au cas par cas. Dans ce contexte, nous nous référons également à d'autres avis du CSS consacrés à des infections précises (CSS 8751, 2015 ; CSS 9340, 2016).

## V REFERENCES

- Baleriola C, Johal H, Robertson P, Jacka B, Whybin R, Taylor P, et al. Infectious disease screening of blood specimens collected post-mortem provides comparable results to pre-mortem specimens. *Cell Tissue Bank* 2012;13(2):251-8.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated CDC Recommendations; 2014. Internet : <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/hivtestingalgorithmrecommendation-final.pdf>
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006/Hepatitis B; 2006
- Costa EA, Magri MC, Caterino-de-Araujo A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from Sao Paulo, Brazil. *J Virol Methods* 2011;173(2):280-6.
- CSS- Conseil Supérieur de la Santé. Raccourcissement des périodes d'ajournement au don de sang consécutif à la réduction des pathogènes dans les concentrés plaquettaires contre les virus West Nile et Chikungunya. Bruxelles : CSS ; 2015. Avis nr 8751.
- CSS- Conseil Supérieur de la Santé. Réponses aux questions du Risk Management Group relatives à l'actuelle épidémie de Zika et recommandations aux différents groupes de voyageurs se rendant dans des régions où sévit une épidémie de virus Zika : état des lieux au 25 avril 2016. Bruxelles : CSS ; 2016. Avis nr 9340.
- Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Dec;14(12):1089-101.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report : Risk assessment of HTLV-I/II transmission by tissue/cell transplantation.Part 1: Epidemiological review; 2012.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC technical report : Risk assessment of HTLV-I/II transmission by tissue/cell transplantation Part 2: Risks by tissue type, Impact of processing and effectiveness of prevention measures; 2012.
- Union Européenne – EU - Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la directive 2006/17/CE concernant certaines exigences techniques relatives au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE
- FDA – US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps); 2007.
- Fishman JA, Paolo MA; Greenwald AG. Transmission of Infection With Human Allografts: Essential Considerations in Donor Screening. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):720-27.
- IUSTI - International Union against Sexually Transmitted Infections IUSTI 2014 European guideline on the management of syphilis. Internet: <http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2014/2014SyphilisguidelineEuropean.pdf>
- Kitchen AD, Newham JA, Gillan HL. Effective serological and molecular screening of deceased tissue donors. *Cell Tissue Bank* 2013;14(4):633-44.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Piccinini V, et al. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion* 2016;56(1):249-60.
- Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges. *Adv Exp Med Biol* 2014;808:51-64.

- Neocleous C, Adramerina A, Spanou C, Spyrou G, Mitsios A, Dragoumi M, et al. How accurate are diagnostic tools for Epstein-Barr virus (EBV) to establish causal association of an uncommon clinical condition with EBV? *Acta Virol* 2013;57(3):283-91.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 22 août 2002. Loi concernant les droits du patient. MB du 26 septembre 2002, p. 43719.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009, p. 69409
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.

## VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Hilde BEELE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel Baltès.

<b>BEELE Hilde</b>	Médecine, dermatologie	UZ Gent
<b>DELFORGE Marie-Luce</b>	Microbiologie, virologie	ULB Erasme
<b>ECTORIS Nadine</b>	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
<b>GOOSSENS Dominique</b>	Médecine, biologie	Croix-Rouge
<b>HANSENS Geert</b>	Médecine	Indépendant
<b>JANSENS Hilde</b>	Hygiène hospitalière, microbiologie médicale	UZA
<b>KLYKENS Johan</b>	Ingénieur biochimie, QA/QC	UZ Leuven
<b>LAGROU Katrien</b>	Biologie clinique, microbiologie, virologie	U.Z. Leuven / K.U.L. - GASTHUISBERG
<b>LIBOIS Agnès</b>	Maladies infectieuses	CHU St Pierre
<b>MATTHYS Conny</b>	Médecine, banking sang de cordon	UZ Gent
<b>MUYLLE Ludo</b>	Sang, cellules, tissus	UA
<b>PADALCO Elizaveta</b>	Biologie clinique, virologie	UZ Gent
<b>PIRNAY Jean-Paul</b>	Sciences médicales	MHKA
<b>SOKAL Etienne</b>	Médecine, chirurgie viscérale	UCL
<b>VANDERKELEN Alain</b>	Médecine, chirurgie générale	HMRA
<b>VERBEKEN Gilbert</b>	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

Le groupe de travail permanent en charge du domaine « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Hilde BEELE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

<b>BAUDOUX Etienne</b>	Médecine, thérapie cellulaire	ULg
<b>DELFORGE Alain</b>	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
<b>DEVREKER Fabienne</b>	Médecine, médecine reproductive	ULB Erasme
<b>GARRAUX Gaëtan</b>	Neurologie	CHU Liège
<b>GUNS Johan</b>	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
<b>JASHARI Ramadan</b>	Chirurgie cardiaque, banking tissu cardiovasculaire	Cliniques St Jean
<b>VAN RIET Ivan</b>	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel
<b>VANSTEENBRUGGE Anne</b>	Médecine reproductive, embryologie	CHR Namur

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

BENNEU Claire	<i>Non-clinical assessor</i>	AFMPS
---------------	------------------------------	-------

## **Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)**

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).

[www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral  
SANTÉ PUBLIQUE  
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT