



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8352

Le dépistage anti-HBc lors de prélèvements ultérieurs au premier don de sang.

2 juillet 2008

1. INTRODUCTION ET QUESTION

En date du 29 août 2007, le CSS a reçu une demande d'avis de l'Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé¹ concernant une imprécision inhérente à la législation relative au dépistage anti-HBc² lors de prélèvements ultérieurs au premier don de sang.

D'après la législation belge, en l'occurrence la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine, la recherche des anticorps anti-HBc est une des analyses à mettre en œuvre lorsqu'un premier prélèvement est effectué chez un donneur de sang. L'article 16, § 2, de cette loi requiert encore que le dépistage anti-HBc soit refait en fonction de l'anamnèse lors de tout prélèvement ultérieur au premier don. Aucune instruction précise n'est toutefois apportée sur la signification des termes « en fonction de l'anamnèse ». En effet, la répétition du test peut être réalisée lorsqu'un donneur a été effectivement en contact avec une personne contaminée par le virus de l'hépatite B, HBV, ou lorsqu'il y a un risque possible de contact avec ce virus (endoscopie, tatouage, piercing, ...).

Le virus HBV représente à l'heure actuelle le principal risque viral en transfusion sanguine (Busch et al., 2005) et une répétition à bon escient du dépistage anti-HBc lors de prélèvements ultérieurs au premier don de sang pourrait réduire le risque d'infection par ce virus. Des cas de séroconversion ont été en effet détectés, par exemple chez des personnes ayant subi une endoscopie mais qui ne montraient aucune réactivité anti-HBc cinq ans auparavant.

Faut-il exiger que le test anti-HBc soit effectué sur les prélèvements ultérieurs au premier don de sang en cas de risque possible d'infection ou si le donneur a été en contact effectif avec une personne contaminée par le virus HBV?

2. AVIS

Le CSS est d'avis que le test anti-HBc devrait être implémenté chez tous les donneurs qui ont été exclus temporairement en raison d'un risque d'avoir contracté une maladie infectieuse transmissible par le sang. Ceci empêchera de manière plus systématique que tout donneur ayant subi une séroconversion anti-HBc en absence d'anticorps anti-HBs ne revienne dans le pool des donneurs après son exclusion temporaire.

¹ Courrier de M. X. De Cuyper, Administrateur général de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (sous réf. FAGG/LM/9365), du 24/08/07 adressé à M. G. De Backer, Président du CSS.

² Abréviations: DNA = desoxyribonucleic acid; HBV = hepatitis B virus; HBc = hepatitis B core; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; NAT = nucleic acid testing; SIDA = syndrome d'immunodéficience acquise.

Puisque les donneurs ne sont pas toujours informés du type d'endoscope employé lors d'une intervention déterminée, le CSS préconise également que l'exclusion temporaire englobe tout examen endoscopique quel que soit l'instrument utilisé.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Afin de minimiser le risque de transmission d'agents pathogènes par transfusion sanguine, la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine instaure un interrogatoire et une sélection médicale approfondie permettant d'identifier des comportements associés à un risque accru et introduit enfin un dépistage méthodique de marqueurs d'infection dans le sang prélevé. Outre le dépistage de la syphilis, fut introduit un dépistage systématique de chaque don de sang des marqueurs d'infection pour les virus du SIDA, de l'hépatite C et de l'hépatite B (HIV-1 et -2, HCV et HBV). Depuis la mise en œuvre de l'arrêté royal du 30 octobre 2002, les tests de sérodiagnostic de plus en plus sensibles doivent être complétés par le dépistage viral génomique dans le but de détecter plus précocement les virus HIV-1 et HCV.

a) Le dépistage de marqueurs d'infection pour le virus de l'hépatite B et l'intérêt de la recherche des anticorps anti-HBc.

Dans la plupart des pays, la sécurité virale du sang pour ce qui concerne le virus de l'hépatite B repose sur la recherche de l'antigène de surface HBsAg. Cependant, des donneurs négatifs pour l'HBsAg peuvent être infectieux:

1. Hépatite aiguë: durant la période fenêtre avant l'apparition de l'antigène. La durée de cette période fenêtre est estimée à environ 56 jours mais peut s'étendre sur plusieurs mois;
2. Hépatite chronique: lors du portage chronique, les HBsAg peuvent devenir indétectables alors que l'individu est infectieux (charge virale souvent faible). Les anticorps anti-HBc peuvent être présents à ce stade. Des individus positifs pour HBV DNA comme seul marqueur de l'infection sont également décrits (hépatite B occulte; Raimondo et al., 2008).

Pour remédier à ces difficultés, certains pays ont opté pour un renforcement du dépistage HBsAg par une approche sérologique anti-HBc et/ou par une recherche génomique NAT HBV.

Les avantages respectifs de ces tests de dépistage sont donc connus et peuvent être résumés ainsi:

1. Tests NAT HBV: solution idéale à condition de disposer de tests extrêmement sensibles pour détecter des charges virales très faibles (spécialement en cas d'infections chroniques). Les tests en minipools (MP NAT) ne conviennent pas et les tests individuels (ID NAT) doivent être très sensibles. Une autre limite est liée à la fluctuation des taux de DNA (Schmidt et al., 2006);
2. Tests anti-HBc: malgré leur faible spécificité, ces tests ont l'avantage d'éliminer la plupart des risques dus aux infections chroniques sauf les rares cas où l'HBV DNA est le seul marqueur. Ces tests ne résolvent cependant pas le problème de la fenêtre de pré-séroconversion.

En Belgique, en ce qui concerne le dépistage de marqueurs d'infection pour le virus de l'hépatite B, le sérodiagnostic de l'antigène HBs est prescrit pour chaque don.

La législation belge n'exige pas la recherche du génome viral pour HBV tandis que la recherche des anticorps anti-HBc est également une des analyses à mettre en œuvre lorsqu'un premier prélèvement est effectué chez un donneur de sang. A l'occasion de tout prélèvement ultérieur, l'anamnèse indiquera si la recherche des anticorps anti-HBc doit être réalisée.

b) La nécessité d'un dépistage anti-HBc sur les dons ultérieurs au premier prélèvement.

L'anamnèse est réalisée selon les dispositions concernant les critères d'exclusion temporaire ajoutés en annexe de la loi du 5 juillet 1994 par l'arrêté royal du 1^{er} février 2005 (Annexe 2., b). Toutes ces précautions visent à restreindre les événements entraînant un risque accru d'infection et à prévenir la transmission des affections virales et bactériennes par transfusion. L'exclusion temporaire y est fixée à 6 mois pour l'exposition aux menaces suivantes:

- examen endoscopique au moyen d'instruments souples;
- projection de sang sur une muqueuse ou piqûre avec une aiguille;
- transfusion de composants sanguins;
- greffe de tissus ou de cellules d'origine humaine;
- opération chirurgicale importante;
- tatouage ou body piercing;
- acupuncture (si elle n'a pas été pratiquée par un praticien qualifié et au moyen d'aiguilles stériles à usage unique);
- personnes à risque en raison de contacts intimes avec une personne présentant une hépatite B;
- individus dont le comportement sexuel ou l'activité professionnelle les expose au risque de contracter des maladies infectieuses graves transmissibles par le sang.

Cette période d'exclusion peut être diminuée à 4 mois au moins si le test NAT pour l'hépatite C est négatif.

Ainsi en pratique, les situations évoquées ci-dessus pourraient constituer les cas visés par les termes « en fonction de l'anamnèse » où la recherche d'anticorps anti-HBc devrait être à nouveau réalisée. L'intérêt de réaliser le test anti-HBc chez tous les donneurs qui ont été exclus temporairement en raison d'un risque d'infection par le virus HBV, serait d'empêcher de manière plus systématique que tout donneur ayant subi une séroconversion anti-HBc en absence d'anticorps anti-HBs ne revienne dans le pool des donneurs après son exclusion temporaire.

Puisque l'accomplissement de ce test se fait de manière variable selon l'anamnèse, il n'existe pas de données chiffrées du taux de séroconversion concernant toute la Belgique. Malgré cela, à titre indicatif, le Service du Sang de la Croix-Rouge de la Belgique – Communauté Francophone a observé douze cas de séroconversion en 2007 chez les donneurs réguliers ou occasionnels en cas d'antécédent d'hépatite, d'intervention chirurgicale, d'endoscopie, de transfusion ou de changement de partenaire depuis le dernier don. D'après l'analyse des notifications d'hémovigilance, une transmission avérée par transfusion sanguine a été recensée en 2006 (AFMPS, 2007). L'unique cas de transmission avérée était lié à la transmission de HBV pendant de la période fenêtre de l'infection et n'a dès lors absolument pas pu être détecté par un test anti-HBc.

Plusieurs études récentes (O'Brien et al., 2007; Schmidt et al., 2007) présentent des données chiffrées du taux de séroconversion et les premières estimations de la prévalence de nouveaux cas de transmission d'hépatite par transfusion. Au Canada, le dépistage anti-HBc a été rendu obligatoire pour tous les dons à partir du mois d'avril 2005. Une enquête rétrospective à partir d'environ un demi million de donneurs surveillés (O'Brien et al., 2007) a permis de découvrir 7 receveurs anti-HBc positifs et de les relier à 4 donneurs. Cette investigation n'a cependant pas décelé de transmission via transfusion sanguine à partir de donneurs anti-HBc positifs/HBV DNA négatifs/HBsAg négatifs. En Allemagne, une étude réalisée par Schmidt et al. (2006) montre que le risque majeur est constitué par des donneurs anti-HBc positifs, HBsAg négatifs, PCR négatifs.

Schmidt et al. (2007) ont surveillé 1.400.000 dons (700.000 donneurs) en Allemagne pour la présence de l'anticorps anti-HBc. Leurs données d'hémovigilance suggèrent que la présence de DNA viral chez les donneurs anti-HBc positifs constitue plutôt un événement extrêmement rare. Parmi des dizaines de milliers de dons réactifs pour anti-HBc, seulement 21 donneurs présentent du HBV DNA par ID NAT et un seul cas de transmission du HBV DNA par transfusion a pu être confirmé.

Nonobstant la faible incidence de nouveaux cas de transmission d'hépatite par transfusion après séroconversion, le CSS est d'avis que le test anti-HBc devra être implémenté chez tous les donneurs qui ont été exclus temporairement en raison d'un risque d'avoir contracté une maladie infectieuse transmissible par le sang. Ceci empêchera de manière plus systématique que tout donneur ayant subi une séroconversion anti-HBc en absence d'anticorps anti-HBs ne revienne dans le pool des donneurs après son exclusion temporaire.

Par ailleurs, le CSS constate que la législation n'a retenu que l' « examen endoscopique au moyen d'instruments souples » parmi les situations d'exposition au risque d'infection transmissible par transfusion reprises dans l'Annexe 2., b, de l'arrêté royal du 1^{er} février 2005. Même s'il s'avérait que les endoscopes non flexibles représentent un risque négligeable, les donneurs ne sont pas toujours informés du type d'endoscope employé lors d'une intervention déterminée. C'est pourquoi le CSS préconise que l'exclusion temporaire englobe tout examen endoscopique quel que soit l'instrument utilisé.

4. REFERENCES

- AFMPS. Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Rapport annuel 2006 « Hémovigilance ». Réactions et incidents indésirables graves notifiés par les hôpitaux. AFMPS: Bruxelles; 2007: 13 pages.
- Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64.
- O'Brien SF, Fearon MA, Yi Q, et al. Hepatitis B virus DNA–positive, hepatitis B surface antigen–negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion* 2007;47:1809-1815.
- Raimondo G, Navarra G, Mondello S, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol* 2008;48:743-6.
- Schmidt M, Nübling CM, Scheiblauer H, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. *Vox Sanguinis* 2006;91:237-43.
- Schmidt M, Hourfar MKH, Schellenberg ES, et al. One year experience after implementation of anti-HBc testing into blood donor screening in Germany. Poster Abstract P-225 ISBT Madrid; 25 June 2007 [+ mise à jour; e-mails de l'auteur au secrétariat scientifique du CSS].

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts et membres du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BONTEZ Walter	(sang, tissus et cellules - AFMPS);
DE BACKER Daniel	(soins intensifs - ULB);
DENEYS Véronique*	(transfusion - Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique; UCL);
DE PAEP Rudi*	(soins intensifs - UZA);
FERRANT Augustinus*	(hématologie clinique - UCL);

LAMBERMONT Micheline*	(transfusion - ULB; Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique);
LATINNE Dominique*	(biologie hématologique - UCL);
MATHYS Esther	(sang et dérivés sanguins, virologie - ISSP);
MUYLLE Ludo*	(sang, tissus et cellules – AFMPS; UA);
PEERLINCK Kathelijne	(maladies de la coagulation et des vaisseaux sanguins - KUL);
SCHOTS Rik*	(hématologie - VUB);
THOMAS Isabelle*	(TSE, virologie - ISSP);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hématologie, transfusion - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart*	(biologie clinique, thérapie cellulaire - UGent).

Les personnes suivantes ont été entendues:

GOUBAU Patrick* (virologie - UCL).

Le groupe de travail a été présidé par M. Michel TOUNGOUZ et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.