



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8684

Pertinence des tests NAT dans l'évaluation des donneurs de matériel corporel humain

9 novembre 2011

1. INTRODUCTION

Trois directives européennes (2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE) réglementent le matériel corporel humain (MCH). Leurs transpositions en législation belge a pris pas mal de temps. Elle a donné lieu en décembre 2008 à une loi et à divers arrêtés royaux (AR). Depuis 2009, les termes « tissus » et « cellules » sont remplacés par « matériel corporel humain ». Les organes et le sang (et dérivés sanguins) sont exclus de cette nouvelle législation. En ce qui concerne les exigences sérologiques, des différences sont constatées entre la législation nationale, les directives européennes et les standards de qualité du CSS (2007). Ces différences sont reprises dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Exigences des tests sérologiques chez les donneurs vivants allogéniques.

	DONNEURS VIVANTS ALLOGENIQUES			
	sérologie	contrôle sérologie (> 6m)	ou PCR sur 1er échantillon	ou traitement avec une étape d'inactivation validée pour les virus concernés
EU 2006/17/CE annexe 2	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis	« les tests »	HIV, HBV et HCV	x
standards de qualité CSS juin 2007	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis	anti-HIV 1,2 et anti HCV	HIV et HCV	x
AR normes 28/09/2009 annexe IV	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis	« les tests »	HIV, HBV et HCV	x

Tableau 2 : Exigences des tests sérologiques chez les donneurs décédés.

	DONNEURS DECEDES		
	sérologie	PCR	ou backscreening
EU 2006/17/CE annexe 2	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis		
Standards de qualité CSS juin 2007	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis	HIV et HCV	anti-HIV-1,2 et anti HCV
AR normes 28/09/2009 annexe IV	anti-HIV 1,2; HBsAg; anti HBc; anti HCV, test syphilis	HIV, HBV et HCV	

L'AR du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour les cellules et tissus exige que chez les donneurs vivants les tests biologiques suivants soient effectués : anti-HIV 1,2; HBsAg; anti-HBc; anti-HCV et test de dépistage de la syphilis. Après 6 mois, ces mêmes tests doivent être répétés sauf si une *Nucleic acid amplification technique* (NAT) HIV (*Human immunodeficiency virus*), HBV (*Hepatitis B virus*) et HCV (*Hepatitis C virus*) sur le premier échantillon a été réalisée ou qu'un procédé d'inactivation validé pour les virus concernés a été

appliqué. Chez tous les donneurs décédés, outre les tests biologiques repris ci-dessus, les tests suivants HIV 1 NAT; test HCV NAT; test HBV NAT doivent être accomplis à moins que le traitement ne comprenne une étape d'inactivation qui soit validée pour les virus concernés.

En ce qui concerne les donneurs vivants, l'AR rejoint les prescriptions de la directive 2006/17/CE et les recommandations du CSS (2007) sauf pour le NAT HBV. En ce qui concerne les donneurs décédés, par contre, les exigences de l'AR sont supérieures à celles requises par la directive 2006/17/CE (pas de NAT) ainsi que celles recommandées par le CSS (NAT HIV et NAT HCV). En effet, l'AR exige un NAT HIV, HCV mais aussi un NAT HBV. Cette obligation découle de celle des dons de sang. Le test NAT Triplex (HIV1, HBV et HCV) est recommandé lors de dons de sang.

Depuis le 1^{er} décembre 2009, les AR sont d'application. Tout MCH délivré, doit se conformer à cette nouvelle exigence ; y compris le MCH qui était libéré avant le 1^{er} décembre 2009. Ces différences d'exigences au sein de l'Europe posent beaucoup de problèmes dans le cadre de l'importation de MCH puisque ce test n'est pas systématiquement effectué dans les autres pays alors qu'il est exigé au niveau de la Belgique.

Face à cette discordance, les experts du groupe permanent « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » du CSS ont souhaité se pencher sur cette problématique en se posant les questions suivantes :

- est-ce que le dépistage de HBV par NAT augmente la sécurité des tissus ?
- sous quelles conditions convient-il d'accepter du MCH, pour lequel aucun résultat de NAT HBV n'est disponible ?

Il est apparu durant les discussions au sein du sous-groupe de travail que la problématique de l'importance des tests NAT pour HBV ne peut être considérée séparément des tests NAT pour HCV et HIV. Il s'est également avéré que des aspects pratiques tels que la nature de l'échantillon (*ante* ou *post mortem*), les conditions de conservation de l'échantillon notamment ont une grande importance. Ces éléments doivent dès lors être pris en compte dans l'avis.

Afin de répondre aux questions, un groupe de travail *ad hoc* a été dans un premier temps constitué au sein duquel des experts en virologie, MCH étaient présents. Ce groupe de travail *ad hoc* a rédigé un document qui a ensuite été soumis au groupe permanent « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » pour approbation.

2. RECOMMANDATIONS

Les tests NAT sont utilisés depuis très longtemps dans le cadre du don de sang et de produits sanguins. Il est apparu dans ce contexte que les tests NAT pour HIV, HBV et HCV représentaient effectivement une valeur ajoutée par rapport aux tests sérologiques classiques. L'utilisation des tests NAT permet de raccourcir la fenêtre sérologique (temps qui s'écoule entre l'apparition de l'infection et le moment où les tests sérologiques classiques deviennent positifs). En outre, la haute spécificité de ces tests et leur sensibilité élevée permettent également le dépistage de certains mutants qui ne seraient pas détectables au moyen des tests sérologiques classiques.

Les tests NAT ont au cours des dernières années, également été progressivement implémentés dans le cadre du don de MCH. Jusqu'il y a peu, il s'agissait principalement des tests NAT HIV et HCV. Il ressort des données de la littérature que, dans ce cas également, ils apportent une valeur ajoutée par rapport aux tests sérologiques classiques qui restent malgré tout obligatoires. Il existe d'ailleurs des preuves que la prévalence de HBV, HCV et surtout de HIV dans une population de donneurs de tissus est plus élevée que dans une population de donneurs de sang. Ceci vaut certainement pour les donneurs décédés (Brant et al., 2008 ; Galea et al., 1998 ; Zou et al., 2004).

Compte tenu du fait que les cornées ne sont pas vascularisées et que le risque de transmission d'une infection est nettement plus faible dans ce cas, il est admis que seul le test NAT pour HCV représente une nette plus-value dans le cadre du don de cornées et que la plus-value des autres tests NAT pour les cornées est en discussion.

Pour tous les autres tissus et cellules, la réalisation des tests NAT HIV, HCV et HBV est conseillée. Le CSS se rallie aussi aux exigences de l'AR pour effectuer le test NAT-HBV.

La combinaison d'une anamnèse la plus poussée possible avec un examen clinique à l'occasion du prélèvement, une sérologie adéquate et ces tests NAT offre actuellement la meilleure garantie de prévention d'une transmission de HIV, HCV et HBV.

Il est possible de se passer des tests NAT mais uniquement si un processus d'inactivation, validé pour les virus concernés, se déroule par la suite ou si une 2^e sérologie est réalisée après au moins 6 mois (dans le cas des donneurs vivants). Pour une interprétation correcte des tests, il est indispensable de disposer d'un échantillon de sang prélevé de manière adéquate. Ceci implique de partir d'un échantillon *ante mortem* (à moins que le test n'ait été validé pour des échantillons *post mortem*), qui a été traité et conservé correctement. Si l'on utilise néanmoins des échantillons *post mortem*, il est préférable que cette période *post mortem* soit la plus courte possible (moins de 24h). D'ailleurs, ceci est également valable pour les tests sérologiques de détection des anticorps et antigènes (HCV, HIV et HBsAg)

Les tests NAT triplex (HIV 1, HCV, HBV) disponibles dans les établissements de transfusion sanguine semblent constituer une alternative acceptable (et d'un bon rapport coût-efficacité) aux tests NAT individuels.

Au vu de l'argumentation mentionnée ci-dessus, il semble souhaitable de plaider pour une révision éventuelle de la directive européenne afin d'homogénéiser les exigences en matière de test-NAT. Entre-temps, si, pour une indication déterminée, seul un greffon (étranger) est disponible pour lequel il n'existe pas de résultat d'un NAT HBV et qu'aucun échantillon de sang n'a été correctement prélevé et conservé de manière adéquate pour un test NAT ultérieur, une analyse de risque approfondie, individualisée et documentée doit être effectuée. S'il est décidé, en concertation avec le médecin traitant, de finalement utiliser le greffon, ceci doit systématiquement être considéré comme une libération exceptionnelle et le gestionnaire du MCH doit motiver et documenter cette libération.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AEBA	<i>American Eyebank Association</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
Anti-HBc	<i>Antibody to hepatitis B core antigen</i>
AR	Arrêté royal
ARN	Acide ribonucléique
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
MCH	Matériel corporel humain
NAT	<i>Nucleic acid amplification technique</i>

3.1 Méthodologie

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise ainsi que sur l'opinion des experts.

En ce qui concerne les donneurs décédés, les exigences de l'AR sont, en effet, supérieures à celles requises par la directive 2006/17/CE ainsi que celles recommandées par le CSS.

En effet, l'AR exige un NAT HIV, HCV mais aussi un NAT HBV. Depuis le 1^{er} décembre 2009, les AR sont d'application. Tout MCH délivré, doit se conformer à cette nouvelle exigence ; y compris le MCH qui était libéré avant le 1^{er} décembre 2009.

3.2 Nucleic acid amplification technique (NAT)

3.2.1 Technique

Le NAT est une technique complexe où la préparation de l'échantillon, l'amplification et la détection proprement dite doivent se dérouler de manière très précise. Ainsi, il est primordial que les échantillons soient manipulés avec précaution de manière à prévenir une contamination croisée. Les échantillons doivent être transportés et conservés selon une méthode validée, en attendant les tests proprement dits. Il faut également éviter de congeler et décongeler les échantillons à plusieurs reprises. D'autre part, il est essentiel que les échantillons devant être conservés durant une période plus longue soient conservés à l'état congelé.

Dans le cadre du dépistage des donneurs de sang, le *pooling* des échantillons est fréquemment utilisé. Si tel est le cas, cela doit se faire selon des procédures validées.

Par la suite, les acides nucléiques doivent être isolés des échantillons de sang. A ce stade également, il faut éviter de congeler à plusieurs reprises. Pour le test NAT proprement dit, on peut utiliser des systèmes ouverts et fermés. Ces derniers systèmes entraînent un moindre risque de contamination par du matériel « post-amplification ». Plusieurs types d'échantillons de contrôle sont pris en compte (*negative assay control, positive assay control, reagens control, intern control*) afin de vérifier la validité d'un résultat de test. Si ces échantillons de contrôle se situent dans les normes fixées, les résultats sont considérés comme valides (Paul-Ehrlich, 2003; Pruss et al., 2010).

Vu la complexité des tests, il est primordial que le personnel concerné possède les connaissances et l'expertise nécessaires.

3.2.2 Echantillon sanguin/plasmatique ante mortem

La plupart des tests NAT n'étant validés que pour des échantillons de sang *ante mortem* il est préférable, dans la mesure du possible, de travailler sur ces échantillons *ante mortem*. Ceux-ci sont facilement disponibles en cas de don vivant (p. ex. têtes de fémur / membrane amniotique), mais beaucoup plus difficilement en cas de donneurs décédés. Souvent, les échantillons de sang prélevés durant l'hospitalisation ne sont plus exploitables, soit ils sont trop vieux, soit ils n'ont pas été correctement conservés. En outre, il existe un risque réel d'échange d'échantillons ou d'étiquetage erroné si l'on demande après le décès un échantillon *ante mortem* au laboratoire. De ce fait, on utilise également des échantillons *post mortem* (Pruss et al., 2010).

3.2.3 Echantillon sanguin/plasmatique post mortem

Un des problèmes majeurs rencontrés par les banques de MCH est l'application du test NAT sur des échantillons *post mortem*. Ceci est valable également pour les tests sérologiques classiques. On sait d'expérience que le nombre de faux positifs lors des tests sérologiques est directement proportionnel à l'intervalle de temps entre le décès et la collecte d'échantillons, en d'autres termes la spécificité diminue. C'est la raison pour laquelle les tests doivent être effectués sur des échantillons de sang prélevés dans les 24 heures suivant le décès (2006/17/CE; AR 28 septembre 2009). Bien que le prélèvement de sang soit effectué dans un délai très court après

l'annonce du décès, le sang peut être déjà hémolysé. L'hémolyse peut influencer le résultat à la fois des tests NAT et des tests sérologiques (Challine et al., 2006 ; Heim et al., 1999).

Cependant, certaines études ont entre-temps démontré que les tests NAT plus sensibles pour HIV, HCV et HBV peuvent également être utilisés pour l'analyse d'échantillons *post mortem*. Certains tests sont entre-temps sous licence ou ont été validés pour des échantillons *post mortem* (Strong et al., 2005). La problématique des tests HBV sur des échantillons *post mortem* est comparable à celle des tests HCV et HIV.

Il semble souhaitable, pour ce type de tests de collaborer avec le laboratoire (de transfusion) qui possède suffisamment d'expérience en la matière (Pruss et al., 2010).

3.2.4 MCH stocké (analyse rétrospective < 2009) / MCH transféré et importé

La législation belge impose le test NAT HBV depuis 2009, cela implique que tout MCH actuellement en quarantaine, en stock ou importé, doit se conformer à cette nouvelle exigence avant d'être libéré. Ceci impose donc l'analyse NAT HBV rétrospective des stocks chez le donneur vivant ou le donneur décédé. Se pose alors la question de la validité d'un test NAT HBV sur un échantillon qui n'aurait pas été conservé dans des conditions idéales à l'application de ce test et/ou en absence d'échantillon sanguin pour faire le test.

Un autre aspect important soulevé par les experts est le transfert et l'importation de MCH. En effet, la plupart des pays (européens et non européens) n'effectuent pas de façon systématique les tests NAT, puisque non obligatoires au niveau des directives européennes. En ce qui concerne l'importation et l'exportation, la discordance va donc plus loin que le seul test HBV. La réalisation du test NAT HBV sur des échantillons conservés de manière adéquate dès leur prélèvement ne pose aucun problème. Si ceux-ci ne sont pas disponibles et vu qu'il n'existe que peu de données à ce sujet dans la littérature, il semble judicieux de considérer la situation au cas par cas, en fonction du risque potentiel et de l'urgence de disposer du greffon (Paul-Ehrlich, 2003).

3.2.5 Conclusions

Aucun problème ne se pose pour les NAT *ante mortem*.

Les tests NAT pour HIV, HCV sur des échantillons *post mortem* posent les mêmes problèmes/questions que ceux pour le HBV. Le problème de la qualité des échantillons *post mortem* se pose également pour les analyses sérologiques.

S'il est vrai que le CSS n'a dirigé son projet que sur l'HBV c'est en partie en raison de la discordance partielle entre la directive européenne et la législation belge (tableaux 1 et 2). La problématique des tests NAT sur les échantillons *post mortem* pour le HBV peut être élargie aux tests NAT HIV et HCV. Entre-temps, des tests ont cependant été validés pour une utilisation sur des échantillons *post mortem*. Par conséquent, il ne se pose plus vraiment de problème à ce sujet. Ces tests peuvent également être effectués sur des échantillons de sang prélevés depuis très longtemps déjà pour autant qu'ils aient été conservés correctement.

Seule la non disponibilité d'un échantillon de sang pour les tests constitue un problème qui doit être évalué au cas par cas.

3.3 Importance et valeur ajoutée au test NAT

3.3.1 Risque de transmission par le don de sang et de tissus

Jusqu'à la fin des années 70, la transmission de l'hépatite virale était considérée comme une conséquence inévitable de la transfusion de sang et de produits sanguins. Grâce à l'introduction des tests HBsAg la plupart des transmissions de HBV ont pu être évitées. L'émergence ultérieure

et la propagation du HIV ont constitué le point de départ pour la recherche de méthodes visant à minimiser la charge virale du sang et des produits plasmatiques.

La transmission de virus par les tissus et cellules est plutôt rare. La plupart des cas de transmission sont décrits dans le cadre des greffes musculosquelettiques, principalement les greffons n'ayant pas subi d'autre traitement (Pollock et al., 2009; Pruss et al., 2010 ; Trotter et al., 2003; Tugwell et al., 2005). La transmission de HIV, HCV et HBV se produit rarement lors de transplantation de cornées et de tissu cardiovasculaire (Hoft et al., 1997 ; Morris et al., 1990; Tugwell et al., 2005). A l'exception d'un seul cas, il subsiste un doute quant au fait que les quelques cas rapportés représentent bien de véritables transmissions (Pereira et al., 1993). Ainsi, les deux cas de transmission de HBV par transplantation de cornée publiés par Hoft et al. ont été considérés par après comme transmission potentielle sans absolue certitude (Pruss et al., 2010)

Une étude de l'*American Eye Bank Association* (AEBA) portant sur 12 ans n'a mis en évidence aucun cas de transmission de HIV, HBV ou HCV dans une série de plus de 400.000 cornées transplantées dont les donneurs répondaient aux exigences en matière de screening et de tests de l'AEBA (Glasser et al., 1998). Des cornées provenant de donneurs infectés par le HIV ou le HCV n'ont même pas entraîné d'infection chez le receveur, sans doute en raison du caractère avasculaire et bradytrophique du tissu cornéen. Sengler et al. (2001) n'ont d'ailleurs pas pu montrer de génome viral ni au centre de la cornée ni au niveau de l'anneau sclérotique-cornéen chez 6 donneurs NAT HBV positifs et 6 autres NAT HCV positifs. Ce n'est que dans le milieu de culture des cornées de 2 donneurs que de faibles quantités de génomes HCV ont pu être retrouvées. Lee, par contre, a détecté le génome HCV dans les cornées provenant de 7 des 29 donneurs séropositifs pour HCV (Lee et al., 2001)

3.3.2 Test NAT versus sérologie lors du don de sang

Les tests sérologiques classiques permettent de reconnaître et d'exclure la majorité des donneurs potentiels contaminés par le HIV, HCV ou HBV. Il reste toutefois un groupe de donneurs infectés récemment et donc non détectables au moyen des tests sérologiques classiques (fenêtre sérologique avant séroconversion) mais aussi des donneurs infectés de manière chronique par HBV chez lesquels l'antigène (Ag) n'est plus détectable. 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.

C'est dans ce cadre que les tests NAT à hautes spécificité et sensibilité élevée ont été introduits dans le domaine de la transfusion sanguine (bv.Gen-probe; Cobas ampliscreen).

Afin de prévenir la transmission de l'infection HCV à partir de donneurs séronégatifs, un test NAT complémentaire pour HCV a été rendu obligatoire en Allemagne en 1998. Celui-ci a permis de réduire la fenêtre sérologique pour le diagnostic du HCV de 41-60 jours à 15-22 jours (Busch et al., 2000; Zou et al., 2010).

Une réduction analogue de la fenêtre sérologique a également été constatée pour le HIV. Une étude par la *Interorganisational Task force on NAT-testing of blood donors* aux EU a montré une réduction de la fenêtre sérologique de 10 – 15 jours à environ 10 jours (Paul-Ehrlich, 2003).

Contrairement aux tests sérologiques, le test de recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B (test HBsAg) permet déjà d'identifier une structure antigénique virale présente sur le virus total de même que sur des particules subvirales. Vu l'amplification lente durant la phase précoce de l'infection et la limite de détection relativement élevée même par les tests les plus sensibles, une personne infectée peut rester HBsAg négative durant quelques semaines. Le test NAT peut, dans ce cas également, raccourcir la fenêtre sérologique et détecter certains mutants non détectables au moyen du test classique de l'Ag (Hourfar et al., 2008; Zou et al., 2009).

Dans le cadre du dépistage des donneurs de sang, un NAT test triplex est très souvent utilisé: il teste en une fois l'ARN HIV, l'ARN HCV et l'ADN HBV (Stramer et al., 2011).

3.3.3 Prévalence de HIV, HCV et HBV en cas de don de tissus

Au cours des dernières années, le test NAT a été de plus en plus souvent introduit dans le domaine du don de tissus (Challine et al., 2004).

Les constatations de Zou et al. suggèrent que la prévalence de HIV, HCV et HBV chez les donneurs de tissus est plus faible que dans la population en général mais plus élevée que celle trouvée chez les personnes donnant du sang pour la première fois (Zou et al., 2004). Des constatations analogues ont été rapportées par Galea et Brant (Galea & Dow, 2006; Brant & Davison; 2008). Yao et ses collègues ont rapporté des résultats analogues dans une étude auprès de 12.415 donneurs d'os (Yao et al., 2007).

Nous ne disposons pas de chiffres détaillés concernant la prévalence du HIV, HCV et HBV chez les donneurs de MCH en Belgique. Nous pouvons cependant nous baser sur les données de l'hémovigilance chez les donneurs de sang en Belgique qui, au cours des dernières années, a montré une certaine stabilité pour la prévalence du HIV, HCV et HBV, et ce contrairement à la syphilis, dont la prévalence est en nette augmentation.

Une étude canadienne montre que le risque d'une infection par HCV et HBV est plus élevé chez les donneurs *post mortem* de tête fémorale que chez les donneurs vivants. Chez les donneurs vivants pour lesquels la relation donneur/greffon est très souvent de 1/1 (p. ex.. cols de fémur), il est possible de réaliser une anamnèse médicale et sociale détaillée. Chez les donneurs décédés par contre, l'anamnèse médicale via une hétéro-anamnèse est généralement moins complète (Zahariadis et al., 2007).

En outre, pour certains tissus, la relation donneur/greffon est totalement différente (jusqu'à 1/40 et plus dans le cas des greffes musculosquelettiques) (Zahariadis et al., 2007), ce qui souligne encore plus l'importance d'un test adéquat.

3.3.4 Valeur relative du test NAT par rapport à ses alternatives

Chez les donneurs vivants, on peut maintenir le tissu en quarantaine et tester à nouveau après minimum 6 mois (directive européenne 2006/17/CE). Ceci va toutefois de pair avec une organisation logistique complexe qui, au total, revient sans doute plus cher que le test NAT.

Le *backscreening* n'est pas une solution alternative aux tests NAT. Bien qu'il puisse apporter des informations complémentaires de sécurisation, il n'est pas applicable à tous les types de tissus (ex cornée),. De plus, le prélèvement de sang dans ce but auprès des receveurs d'organes est logistiquement complexe et peut être une source d'inquiétudes pour ce dernier.

Si l'on utilise le test NAT dans les cas précités, on évite un stockage de longue durée et les frais y afférents. On évite en outre le stockage de tissus potentiellement infectés susceptibles de provoquer une contamination croisée durant la conservation.

Les méthodes d'inactivation ne sont pas non plus une alternative aux tests NAT car elles ne sont pas applicables à tous les tissus et cellules. Les techniques suivantes sont largement utilisées pour les allogreffes de l'os : traitement à l'acide peracétique-éthanol, thermodésinfection (méthode de Marburg), irradiation gamma et combinaisons d'irradiation avec des agents chimiques (Pruss & Katthagen, 2008). Ces méthodes ne peuvent toutefois pas être utilisées pour le cartilage, les ménisques, les cornées ou le tissu cardiovasculaire.

3.3.5 Conclusion: recommandations afin de réduire le risque de transmission du HIV, HCV ou HBV

Sur base des données de la littérature, des directives européennes et nationales et de l'opinion des experts, il semble souhaitable de prendre les mesures suivantes afin de réduire le risque d'infection par HIV, HBV ou HCV:

- anamnèse approfondie des antécédents médicaux et sociaux (le cas échéant hétéro-anamnèse auprès du personnel soignant ou de la famille);
- examen clinique dirigé lors du prélèvement;
- tests sérologiques classiques (au minimum anti-HIV 1 et 2 y compris HIV-1 p24, antigène HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, et test pour la syphilis qui sont d'ailleurs légalement obligatoires);
- prise d'échantillons supplémentaires, traités et conservés de manière optimale, pour des tests complémentaires éventuels dans un 2^e temps (sérothèque);
- Les tests NAT pour ARN HCV, ARN HIV et ADN HBV sont indiqués, certainement pour le tissu musculosquelettique et dans une moindre mesure pour le tissu cardiovasculaire en raison de la contamination possible par le sang, d'actes de prélèvement larges et complexes, de rapports de transmission antérieure via ces tissus et lorsqu'un même donneur est source de plusieurs greffons;
- Compte tenu des propriétés physiques et morphologiques de la cornée et du risque extrêmement faible de transmission (nettement plus faible que pour l'os ou le tissu vasculaire) seul le test NAT HCV est absolument indispensable, outre les tests sérologiques. Les NAT HBV et HIV sont recommandés.
- Vu les aspects logistiques et financiers et le grand nombre de synergies, il est suggéré de collaborer avec un laboratoire (de transfusion) expérimenté (Pruss et al., 2008) pour effectuer les tests NAT.

4. REFERENCES

- Brant L J, Davison KL. Infections detected in English surgical bone and deceased donors (2001-2006) and estimated risk of undetected hepatitis B and hepatitis C. *Vox Sang* 2008;95:272-279.
- Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion* 2000;40(2):143-159.
- Challine D, Pellegrin B, Bouvier-Alias M, Rigot P, Laperche L, Pawlotsky JM. HIV and hepatitis C virus RNA in seronegative organ and tissue donors. *Lancet* 2004; 364: 1611-1612.
- Challine D, Roudot-Thoraval F, Sabatier P, et al. Serological viral testing of cadaveric cornea donors. *Tranplantation* 2006;82(6):788-793.
- CSS - Conseil Supérieur de la Santé. Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme – Révision 2007. Bruxelles:CSS; 2007. Avis n° 7691-1.
- EU – European Union. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells; p. L38/40.
- Galea G, Kopman D, Graham BJ. Supply and demand of bone allograft for revision hip surgery in Scotland. *J Bone Joint surg Br* 1998;80(4): 595-9.
- Galea G, Dow BC. Comparison of prevalence rates of microbiological markers between bone/tissue donations and new blood donors in Scotland. *Vox Sang* 2006 ; 91 :28-33.
- Glasser DB. Serologic testing of cornea donors. *Cornea* 1998;17(2):123-128.
- Heim A, Wagner D, Rothämel T, Hartmann U, Flik J, Verhagen W. Evaluation of serological screening of cadaveric sera for donor selection for cornea transplantation. *J Med Virol* 1999;58(3):291-295.
- Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997;16(2):132-137.
- Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross Blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008; 48(8):1558-1566.
- Lee HM, Naor J, Alhindi R, et al. Detection of hepatitis C virus in the corneas of seropositive donors. *Cornea* 2001;20(1):37-40.
- Morris A, Strickett MG, Barratt-Boyes BG. Use of aortic valve allografts from hepatitis B surface antigen-positive donors. *Ann Thorac surg* 1990 ;49(5):802-805.
- Paul-Ehrlich institute. Verminderung des Risikos von HIV-1-Infektionen durch zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma – Anordnung der Testung auf HIV-1-RNA mit NAT. *BAnz* 2003;103:12269.
- Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Low risk of liver disease after tissue transplantation from donors with HCV. *Lancet* 1993;341:903-904.
- Pollock G et al. Issues of HIV, HBV and HCV transmission from eye donation in Australia. Prevalence, Incidence and Residual Risk in screening and testing regimes. A report from the Eye Bank Association of Australia and New Zealand. 2009.
- Pruss A, Katthagen BD. Musculoskeletal tissue banks: legal foundations and graft safety. *Orthopäde* 2008;37(8):749-755. 2008
- Pruss A, Caspari G, Krüger DH, et al. Nukleinsäure-Amplifikationstests für HIV, HBV und HCV bei Gewebespendern : Sinnvoll oder überflüssig ? *Transfus Med Hemother* 2008;35(6) :421-430.

- Pruss A, Caspari G, Krüger DH, Blümel J, Nübling CM, Gürtler L, Gerlich WH. Tissue Donation and virus safety : more nucleic acid amplification testing is needed. *Trans Infect Disease* 1-12, 2010.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal 28 septembre 2009. — Arrêté royal 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 MCH, auxquelles les banques de MCH, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 - Loi relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique
- Sengler V, Reinhard T, Adams O, Gerlich W, Sundmacher R. Testing of corneal scleral discs and their culture media of seropositive donors for hepatitis B and C virus genomes. *Graefes Arch Clin Exper ophtal* 2001;239:783-878.
- Stramer S, Wend U, Candotti D, Foster G, Hollinger F, Dodd R, Allain JP, Gerlich W. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011;364:236-247.
- Strong DM, Nelson K, Pierce M, Stramer SL. Preventing disease transmission by deceased tissue donors by testing blood for viral nucleic acid. *Cell Tiss Bank*. 2005;6:255-262.
- Trotter JF; Transmission of hepatitis C by implantation of a processed bone graft. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(11):2215-2217.
- Tugwell BD, Patel PR, Williams IT, et al. Transmission of hepatitis C virus to several organ and tissue recipients from an antibody-negative donor. *Ann Intern Med* 2005;143(9):648-654.
- Yao F, Seed C, Farrugia A, Morgan D, Cordner S, Wood D and Zheng MH. The Risk of HIV, HBV, HCV and HTLV Infection Among Musculoskeletal Tissue Donors in Australia. *Am J Transplant* 2007;7(12): 2723-2726.
- Zahariadis G, Plitts SS, O'Brien S, Yi QL, Fan W, Preiksaitis JL. Prevalence and estimated incidence of blood-borne viral pathogen infection in organ and tissue donors from northern Alberta. *Am J Transplant* 2007;7(1):226-234.
- Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM. Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV and HTLV among Tissue Donors in the United States. *N Eng J Med* 2004; 351(8): 751-759.
- Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009;49:1609-1620.
- Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010;50:1495-1504.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

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

BEELE Hilde*	Médecine, dermatologie	UZ Gent
DELLOYE Christian*	Médecine, chirurgie orthopédique	UCL
DUFRANE Denis	Médecine, thérapie cellulaire/tissulaire	UCL
LAGROU Katrien	Médecine, biologie clinique	UZLeuven
LEROUX-ROELS Geert	Biologie clinique	UZ Gent
MUYLLE Ludo*	Médecine, biologie clinique -	AFMPS -UZA - UA
PIRNAY Jean-Paul*	Sciences médicales	HMRA
THOMAS Isabelle*	Virologie	ISP
VAN GEYT Caroline*	Sciences médico-sociales	UZ Gent
VAN RANST Marc	Virologie	KUL
VERBEKEN Gilbert*	Biologie, QA/QC/RA	HMRA

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE; le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Les experts suivants ont participé à la lecture et l'approbation de l'avis :

BAUDOUX Etienne*	Médecine, thérapie cellulaire	ULG
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
GUNS Johan*	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
VANDERKELEN Alain*	Médecine, chirurgie générale	HMRA

L'administration a été représentée par :

BONTEZ Walter	Coordination Sang, cellules, tissus et organes	AFMPS
---------------	--	-------

Le groupe de travail a été présidé par Hilde BEELE; le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF 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 ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente 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), parmi lesquels 200 sont nommés à 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 un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). 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.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un e-mail à info.hgr-css@health.belgium.be.