

## Recommandations de l'AFSSAPS du 27 avril 2004 portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, tissus et cellules (avril 2004)

27/04/2004

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

### Préambule

En 2003 un groupe de travail, constitué par des experts en microbiologie et spécialistes des analyses biologiques dans ce domaine, a été réuni sous l'égide de l'AFSSAPS.

Ce groupe a finalisé un rapport sur la révision des règles de sécurité sanitaire applicables à la qualification biologique des organes, tissus et cellules.

Les propositions des experts se sont appuyées sur les dispositions des deux textes suivants :

- le décret n° 97-928 du 9 octobre 1997 relatif aux règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain et à leur utilisation à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et de ses composants et de leurs dérivés, ainsi que des réactifs, pris en application des articles L. 665-10 et L. 665-15 du code de la santé publique et modifiant ce code ;
- l'arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par les virus VIH-1 et VIH-2 et par le virus de l'hépatite C avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments et produits du corps humain à des fins de greffe, à l'exception des gamètes et du sang et des produits sanguins.

Les réflexions de ce groupe ont conduit à :

1. Réviser pour chaque infection transmissible les marqueurs à dépister (nature du marqueur, tests de dépistage...) ;
2. Élaborer pour chaque marqueur d'infection transmissible des algorithmes de validation biologique des tests, reflète de l'interprétation des résultats des analyses biologiques.

Concernant les cellules souches hématopoïétiques (CSH), il est rappelé que la qualification biologique de ces cellules est actuellement régie par des textes réglementaires différents (décret du 16 février 1995 pour les CSH issues de sang périphérique ou placentaire et décret du 9 octobre 1997 pour les CSH d'origine médullaire). Ces textes réglementaires imposent des mesures différentes de qualification. Il est à noter que cette qualification pourra ultérieurement faire l'objet d'une harmonisation.

### 1. Révision des marqueurs

Les recommandations des experts sont résumées dans le tableau ci-après :

	SITUATION RÉGLEMENTÉE par les deux textes précités* (tests à réaliser avant tout prélèvement)	RECOMMANDATIONS du groupe d'experts «marqueurs biologiques»
HIV	Anticorps anti-HIV - 1 et - 2 par deux techniques ou réactifs différents dont au moins un réactif pour méthode immuno-enzymatique mixte	Pas de modification
	Antigène p24	Détection de l'Antigène p24 ou de l'ARN HIV - 1
HCV	Anticorps anti-HCV par deux techniques ou réactifs différents	Détection des anticorps anti-HCV par une seule technique

HBV	Nature des marqueurs à rechercher non précisée	Précision des marqueurs à rechercher : Antigène HBs Anticorps anti-HBc (IgG ou anticorps totaux) Anticorps anti-HBs (IgG)
ALAT	Dosage des ALAT	Suppression de la recherche des ALAT en tant que marqueur virologique
HTLV	Anticorps anti-HTLV - I ou I/II	Pas de modification
Syphilis	Diagnostic sérologique de la syphilis	Possibilité de faire le dépistage dans les heures ouvrables qui suivent le prélèvement. Technique TPHA quantitative recommandée
EBV**	Anticorps anti-EBV	Précision des marqueurs à rechercher : Détection soit des IgG ou des anticorps totaux anti-VCA soit des IgG ou anticorps totaux anti-EBV pour les mélanges d'antigènes
CMV**	Anticorps anti-CMV	Précision des marqueurs à rechercher : Détection des IgG ou des anticorps totaux anti-CMV
Toxoplasmose**	Diagnostic sérologique de la toxoplasmose	Possibilité de faire le dépistage dans les heures ouvrables qui suivent le prélèvement
Paludisme**	Dépistage non exigé dans le décret du 9 octobre 1997	Dépistage recommandé pour les organes et les CSH médullaires en fonction du risque de transmission
*Réglementée par le décret de 1997 et l'arrêté de 1996. **Pour les organes et cellules		

Concernant l'HIV, l'HCV, et les ALAT, l'arrêté du 14 janvier 2004, qui modifie l'arrêté du 24 juillet 1996, rend opposables les recommandations précitées.

#### HIV

En ce qui concerne la recherche de l'infection par l'HIV, le choix du marqueur précoce, c'est-à-dire détection de l'antigène p24 ou de l'ARN de l'HIV - 1 par technique moléculaire unitaire, est laissé aux laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM). Dans les deux cas, les techniques utilisées doivent être agréées par les autorités sanitaires du pays où elles sont réalisées.

#### HCV

La détection des anticorps anti-HCV peut être réalisée par une seule technique (test ELISA de dernière génération).

#### ALAT :

Les alanine-aminotransférases (ALAT) ne sont plus considérées aujourd'hui comme un marqueur spécifique et pertinent d'infections virales et les experts recommandent de ne plus les retenir dans les critères virologiques de qualification des organes, tissus et cellules.

Concernant la syphilis et la toxoplasmose, la proposition de faire le dépistage dans les heures ouvrables qui suivent le prélèvement, n'est pas à ce jour applicable. En effet, dans l'attente de la modification du décret du 9 octobre 1997, les dispositions actuelles de ce texte demeurent en vigueur.

Concernant les marqueurs des autres infections transmissibles, les recommandations peuvent être appliquées dès à présent.

## **2. Algorithmes de validation biologique des tests** (figurant en annexe)

Ils ont été élaborés pour chaque marqueur d'infection transmissible.

Ces algorithmes aboutissent à des conclusions de trois ordres : résultat négatif, résultat positif, résultat indéterminé.

Ils ont été élaborés en prenant en compte le contexte de l'urgence pour la qualification des organes. Aussi, sur ces algorithmes n'apparaissent pas les techniques de biologie moléculaire qui, dans l'état actuel des techniques, ne sont pas réalisables en urgence, et ne peuvent donc pas aider à l'interprétation des résultats. Toutefois, pour la qualification réalisée en dehors du contexte de l'urgence, également appelée qualification « à froid », des tissus et des cellules, l'intérêt de la recherche du génome de certains virus (HIV, HCV, HBV) par technique moléculaire a été souligné, et il est rappelé que le résultat de cette recherche peut apporter une information supplémentaire utile, notamment en cas de résultat indéterminé.

Abréviations :

Ac :  
anticorps  
Ag :  
antigène  
ARN :  
acide ribonucléique  
ALAT :  
alanine aminotransférases (transaminases)  
CMV :  
cytomégalovirus  
CSH :  
cellules souches hématopoïétiques  
EBV :  
virus Epstein-Barr  
HBV :  
virus de l'hépatite B  
HCV :  
virus de l'hépatite C  
HIV :  
virus de l'immunodéficience humaine  
HTLV :  
virus lymphotrope T humain (Human T Lymphotropic Virus)

Fait à Saint-Denis, le 27 avril 2004.

Le directeur général, J. Marimbert