

## Évaluation de la prévention des hépatites non A, non B post-transfusionnelles en France

Les hépatites non A, non B constituent un risque transfusionnel majeur puisque, en l'absence de tests de dépistage, plus de 10 % des sujets polytransfusés développent cette affection, dont 50 % évoluent vers une forme chronique et 20 % vers la cirrhose. La transformation maligne ultime est possible. La très grande majorité des hépatites non A, non B est due au virus de l'hépatite C qu'il est maintenant possible de détecter, indirectement par la mise en évidence d'anticorps et directement par amplification de la séquence virale circulante par PCR. Des études épidémiologiques prospectives sont indispensables pour préciser exactement l'efficacité des tests de dépistage de l'infection virale et de l'éviction des flacons de sang douteux sur le risque de transmission de cette maladie. Ces études devront également déterminer la valeur prédictive des différents tests possibles, ainsi que les différents problèmes, techniques et économiques, posés par leur mise en jeu sur une grande échelle.

---

**Françoise Degos**  
**Christian Janot**  
**Frédéric Fleurette**  
**Pierre Durieux**

---

### ADRESSES

F. Degos : *praticien hospitalier*. Service d'hépatologie et Inserm U. 24, hôpital Beaujon, 92110 Clichy, France.

C. Janot : *praticien des universités, praticien hospitalier*. CRTS, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France.

P. Durieux : *docteur en médecine*. F. Fleurette : *docteur en médecine*. ANDEM, 5, rue Pérignon, 75015 Paris, France.

**L**es hépatites non A, non B constituent le risque infectieux majeur des transfusions sanguines [1]. Ce risque est mieux apprécié depuis la mise en œuvre d'enquêtes épidémiologiques chez les malades polytransfusés et après l'élimination des autres causes connues de contaminations transfusionnelles (virus de l'hépatite B [VHB], virus de l'immunodéficience humaine [HIV]).

En 1988, le ministère de la Santé a rendu obligatoire sur tous les dons de sang le dosage de l'alanine aminotransférase (ALT) et la détection des anticorps anti-HBc. L'intérêt de ces marqueurs non spécifiques du virus de l'hépatite C (VHC) dans le dépis-

tage des hépatites non A, non B a été suggéré par des études américaines et françaises. La même année, des travaux ont permis de caractériser le génome codant pour un antigène associé de manière spécifique à un agent responsable des hépatites post-transfusionnelles non A, non B : le virus C. Grâce à l'isolement d'une protéine majeure réagissant avec le sérum des patients atteints d'hépatite C, un test immuno-enzymatique permettant de déceler des anticorps dirigés contre une protéine spécifique du VHC a été développé puis commercialisé en 1989. Il a permis un dépistage systématique et obligatoire des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang dès le 1<sup>er</sup> mars 1990.

## RÉFÉRENCES

1. Trépo C. Identification du virus de l'hépatite C. Un progrès décisif pour la santé publique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 98-107.
  2. Fleurette F, Durieux P. *Prévention des hépatites non A, non B post-transfusionnelles*. Paris : ANDEM, Rapport au Ministère de la Santé, 1991.
  3. Alter HJ. Post-transfusion hepatitis : clinical features, risk and donor testing. *Prog Clin Biol Res* 1985 ; 182 : 47-61.
  4. Alter MJ, Hadler SC, Francis DP, Maynard JE. The epidemiology of non-A non-B hepatitis in the United States. *Prog Clin Biol Res* 1985 ; 182 : 71-9.
  5. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 767-70.
  6. Knodell RG, Conrad ME, Dienstag JL, et al. Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1975 ; 69 : 1278-81.
  7. Robinson WS. The enigma of non-A non-B hepatitis. *J Infect Dis* 1982 ; 145 : 387-95.
  8. Tabor E. The three viruses of non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1985 ; 1 : 743-5.
  9. Arankalle VA, Ticehurst J, Screenivasan MA, et al. Aetiological association of a virus - like particle with enterically transmitted non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1988 ; 1 : 550-4.
  10. Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A non-B hepatitis : identification of virus - associated antigen in experimentally infected *Cynomolgus macaques*. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 1042-9.
  11. Aach RD, Szmunes W, Mosley JW, et al. Serum alanine amino-transferase of donors in relation to the risk of non-A non-B hepatitis in recipients : the transfusion-transmitted viruses study. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 989-94.
  12. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1494-500.
  13. Hollinger FB, Mosley JW, Szmunes W, et al. Non-A non-B hepatitis following blood transfusion : risk factors associated with donor characteristics. In : Szmunes W, Alter HJ, Maynard JE, eds. *Viral Hepatitis*. Philadelphia : Franklin Institute Press, 1982 : 361-76.
  14. Koziol DE, Holland PV, Alling DW, et al. Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 488-95.
- Dans ce contexte, une évaluation a été demandée à l'Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale (ANDEM) par la Direction générale de la Santé (DGS) afin de savoir si le maintien de l'ensemble de ces tests était justifié d'un point de vue de santé publique [2].
- L'hépatite post-transfusionnelle non A, non B [3-8], est devenue, depuis le dépistage du VHB et du HIV, et l'élimination du circuit transfusionnel des unités de sang ainsi identifiées, la première cause de morbidité post-transfusionnelle.
- Cette hépatite, généralement asymptomatique, est souvent dépistée par la seule élévation des transaminases sériques entre la 2<sup>e</sup> et la 26<sup>e</sup> semaine après l'épisode transfusionnel. Cette augmentation des transaminases sériques doit être constatée sur deux prélèvements successifs. Par ailleurs, il faut exclure toute autre cause, toxique, médicamenteuse ou alcoolique, ainsi que les autres étiologies virales (virus de l'hépatite A [VHA], virus de l'hépatite B [VHB], cytomegalovirus et virus d'Epstein-Barr) de symptomatologie identique. Une forme d'hépatite non A, non B à transmission non parentérale a été décrite : l'hépatite E [9, 10] responsable de formes épidémiques sévissant surtout dans les pays en voie de développement.

## Historique

Pendant ces quinze dernières années, cette forme d'hépatite, pour laquelle nous ignorons le(s) agent(s) responsable(s), a soulevé un problème de sécurité transfusionnelle. Plusieurs études suggéraient l'existence d'une corrélation entre la présence de deux anomalies sérologiques chez le donneur et le développement d'une hépatite post-transfusionnelle non A, non B chez le receveur [11-15] : l'augmentation des ALT et/ou la présence de l'anticorps anti-HBc. Ces tests indirects ne sont cependant pas spécifiques de l'agent responsable des hépatites non A, non B. Leur détection chez les donneurs de sang a néanmoins permis la prévention d'un certain nombre d'hépatites post-transfusionnelles non A, non B.

En 1988, un agent responsable des hépatites non A, non B parentérales

a été mis en évidence conjointement par le laboratoire des hépatites du *Center for Disease Control* et la firme Chiron. Il s'agit d'un virus à ARN appelé virus de l'hépatite C (VHC) [1]. Les premières études épidémiologiques montrent qu'il s'agit du principal agent responsable des hépatites non A, non B, mais il n'est pas certain qu'il soit le seul.

Un test immuno-enzymatique a rapidement été développé à la suite de cette découverte, puis commercialisé en 1989. Il permet de détecter des anticorps dirigés contre des protéines spécifiques du VHC [16, 17].

Depuis l'application de ce test spécifique en transfusion sanguine, des interrogations sont apparues. En effet, l'efficacité préventive du test anti-VHC doit être précisée : estimation du nombre d'hépatites évitées, calcul du nombre de dons de sang positifs pour les anti-VHC, mais non contaminants, et donc éliminés à tort, évaluation des dons de sang négatifs pour les anti-VHC, mais contaminants et identifiés par les deux marqueurs indirects (ALT et anti-HBc). De plus, de nouvelles trousse de dépistage des anticorps anti-VHC, plus performantes, sont mises progressivement à disposition des laboratoires d'hémobiologie transfusionnelle.

Ainsi, la stratégie de prévention des hépatites post-transfusionnelles non A, non B qui repose sur ces trois tests est complexe. Des interrogations apparaissent : faut-il préconiser le dépistage isolé des anticorps anti-VHC ? Faut-il l'associer à un marqueur indirect et, si oui, lequel ? Faut-il pratiquer conjointement les trois tests ?

Pour tenter d'approcher la réponse à ces questions, il est indispensable de préciser : (a) la fréquence et l'évolution clinique des hépatites post-transfusionnelles non A, non B ; (b) l'efficacité des tests indirects (ALT et anti-HBc) dans la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A, non B, et la valeur de la recherche de l'anti-HBc dans la prévention des autres maladies infectieuses transmissibles par voie sanguine (VHB, HIV) ; (c) l'efficacité du test VHC dans la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A, non B.

## Fréquence et évolution clinique de l'hépatite post-transfusionnelle non A, non B

L'analyse des travaux publiés répondant à des critères stricts de rigueur épidémiologique, tant en ce qui concerne les malades étudiés que les renseignements fournis, montre que six études sont prospectives et comportent un groupe témoin (Tableau I) [11, 13-15, 18-21]. Les résultats de neuf autres études sans groupe témoin sont aussi disponibles [22-30].

La fréquence des hépatites post-transfusionnelles non A, non B chez les malades polytransfusés varie de 6 à 12 % en Amérique du Nord, de 10 à 16 % au Japon. Le risque relatif d'hépatite post-transfusionnelle non A, non B est supérieur à 10 dans cinq des six études prospectives. La fréquence observée chez les témoins (hospitalisés, mais non transfusés) est, assez curieusement, relativement élevée (2,9 %) dans l'étude américaine de la TTVS (*transfusion transmitted viruses study*), mais le diagnostic d'hépatite non A, non B a été probablement surestimé (du fait de sa

difficulté en l'absence de marqueurs viraux). Les hépatites post-transfusionnelles non A, non B représentent plus de 80 % des hépatites post-transfusionnelles ; l'augmentation du nombre d'unités transfusées accroît le risque de recevoir une unité contaminée [13, 22]. Avant l'utilisation des procédés d'inactivation virale par la chaleur, puis par les solvants détergents, les hémophiles ont contracté une hépatite post-transfusionnelle non A, non B dans plus de 70 % des cas en France [31].

La surveillance des polytransfusés actuellement en cours montre une fréquence de survenue inférieure à 1 %. Elle est due aux différentes politiques de prévention appliquées depuis 1988 en transfusion sanguine. Pour mettre à jour ces connaissances, une large étude prospective avec groupe témoin est engagée au Canada et en France (D. Valla, communication personnelle).

L'hépatite non A, non B est considérée comme une maladie asymptomatique [1]. Le passage à la chronicité, défini comme une élévation des ALT durant au moins six mois et/ou la présence de signes histologiques à

la biopsie hépatique, s'observe dans plus de 50 % des cas [32, 33]. La grande fluctuation du taux des ALT chez les patients (jusqu'à la normalisation durant une période donnée) rend très difficile l'appréciation de l'évolution de cette maladie. La survenue d'une hépatite chronique semble indépendante de l'âge, du nombre de transfusions ou de la présence de signes cliniques [23].

L'analyse des signes histologiques d'atteinte hépatique, chez des patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle non A, non B, montre des signes d'hépatite chronique dans 90 % des cas et une cirrhose dans 10 % des cas (biopsies réalisées en général après un an d'évolution) [23, 32, 34-37]. Le suivi histologique [33] indique une évolution vers la cirrhose dans environ 40 % des cas et la survenue de carcinome hépatocellulaire est maintenant clairement documentée [38].

Ces études ont été réalisées exclusivement en milieu hospitalier, et il est possible que les patients ayant subi une biopsie hépatique soient les plus sévèrement atteints [32]. Ce biais a pu conduire à surestimer le pourcen-

Tableau I  
FRÉQUENCE DE SURVENUE D'UNE HÉPATITE NON A, NON B POST-TRANSFUSIONNELLE (ÉTUDES CONTRÔLÉES)

Auteur (année de l'étude)	Nombre de receveurs	Nombre moyen d'unités transfusées par patient	Hépatite non A, non B chez les patients transfusés (%)	hépatite non A, non B chez les témoins (%)	Risque attribuable*	Risque relatif**
Koziol [14] 1973-1980	729	13,1	6,20	0,50	5,7	12,4
TTVS*** [11, 13, 15] 1974-1979	1 533	3,7	10,20	2,90	7,3	3,5
Widell [21] 1983	173	5	5,20	0,50	4,7	10,4
Hernandez [18] 1978-1981	230	4	12,60	0	12,60	
Hoyos [19] 1984-1988	112	11,2	10,70	0	0	10,70
Tateda [20] 1970-1977	1 082	1 à 159	10,70	0,60	10,1	17,8

\* Risque attribuable = % d'hépatite non A, non B chez les transfusés - % d'hépatite non A, non B chez les témoins.

\*\* Risque relatif = risque d'hépatite non A, non B après transfusion / risque d'hépatite non A, non B sans transfusion.

\*\*\* TTVS : transfusion transmitted viruses study.

## RÉFÉRENCES

15. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, *et al.* Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A non-B hepatitis in transfusion recipients. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 733-8.
16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-62.
17. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, *et al.* An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science* 1989 ; 244 : 362-4.
18. Hernandez JM, Piqueras J, Carrera, *et al.* Valeur de l'alanine aminotransférase et réduction des hépatites non A, non B post-transfusionnelles. *Rev Fr Transfus Hemobiol* 1989 ; 32 : 93-106.
19. Hoyos M, Sarrion JV, Perez-Castellanos T, *et al.* Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis B core antigen as a means of preventing post-transfusion non-A non-B hepatitis. *Hepatology* 1989 ; 9 : 449-51.
20. Tateda A, Kikuchi K, Numazaki Y, Shirachi R, Ishida N. Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions : clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1979 ; 139 : 511-8.
21. Widell A, Sundstrom G, Hansson BG, *et al.* Relation between donor transaminase and recipient hepatitis non A, non B in Sweden. *Vox Sang* 1988 ; 54 : 154-9.
22. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW, Koziol DE. Donor transaminase and recipient hepatitis : impact on blood transfusion services. *J Am Med Ass* 1981 ; 246 : 630-4.
23. Berman M, Alter HJ, Ishak KG, Purcell RH, Jones MD. The chronic sequelae of non A, non B hepatitis. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 1-6.
24. Colombo M, Oldani S, Donato MF, *et al.* A multicenter prospective study of post-transfusion hepatitis in Milan. *Hepatology* 1987 ; 7 : 709-12.
25. Feinman SV, Berris B, Bojarski S. Post-transfusion hepatitis in Toronto, Canada. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 464-73.
26. Gayet S, Aymard JP, Janot C, *et al.* Incidence de l'hépatite non A, non B post-transfusionnelle en chirurgie cardiaque. Étude prospective de l'intérêt du dosage de l'alanine aminotransférase sérique et de la recherche d'anticorps anti-HBc chez les donneurs de sang. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1986 ; 29 : 485-94.
27. Ito S, Tsuji Y, Iwasaki A, *et al.* Relationship between guanase activity in donor blood and the incidence of post-transfusional non-A non-B hepatitis, and a possible method for preventing post-transfusional hepatitis. *Hepatology* 1986 ; 6 : 990-3.
- tage de patients évoluant vers l'hépatite chronique et la cirrhose. Cependant, malgré l'imperfection de ces données, les auteurs s'accordent actuellement pour penser que 50 % des cas d'hépatite non A, non B évoluent vers une forme chronique et que 20 % d'entre eux évoluent vers la cirrhose. Il n'existe aucune donnée sur l'évolution à long terme de ces malades, en particulier sur la mortalité de cette affection.

### **L'efficacité des tests indirects (ALT et anti-HBc) dans la prévention des hépatites non A, non B après transfusion (Tableau II)**

#### **• Le dosage de l'activité alanine aminotransférase sérique (ALT)**

Le seuil de normalité de l'ALT doit être clairement défini. Une valeur supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale constitue, pour la plupart des centres, le seuil d'exclusion du don de sang. Chez les donneurs de sang asymptomatiques ayant un niveau d'ALT élevé, une étiologie non virale est retrouvée dans près de 80 % des cas [39, 40].

#### **• La recherche des anticorps anti-HBc**

Ces anticorps, dirigés contre l'antigène du noyau (*core*) du VHB, sont présents dans le sérum de malades porteurs du VHB et de patients guéris d'une hépatite B. La recherche de l'anti-HBc se fait à l'aide d'une méthode radio-immunologique (RIA) ou immuno-enzymatique (EIA). Il existe une bonne corrélation entre ces deux techniques et une bonne reproductibilité de ces tests anti-HBc [31], mais une spécificité médiocre dans les valeurs proches du seuil de positivité. Contrairement à l'ALT, il n'existe aucun lien physiopathologique connu entre la présence de ces anticorps anti-HBc et l'existence d'une hépatite non A, non B, mais son intérêt dans la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A, non B a été suggéré [28, 41].

Les fréquences de positivité des marqueurs indirects chez les donneurs de sang varient selon les pays considérés [11, 13-15, 21, 22, 26, 30, 40, 41]. En France, une augmentation de

l'ALT et la présence d'anticorps anti-HBc est détectée respectivement chez 1,2 % et 3,15 % des donneurs de sang (données de la Société nationale de transfusion sanguine, SNTS, 1990). Au total, la fréquence des donneurs de sang ayant des ALT élevées et/ou positifs pour l'anti-HBc est de 4,34 %, ce qui représente, sur une base de 4 millions de dons de sang par an, 170 000 unités éliminées. Ce chiffre est pratiquement égal à l'addition de la fréquence des donneurs de sang positifs pour l'ALT et l'anti-HBc, ce qui signifie que ce ne sont pas les mêmes sujets qui ont un niveau d'ALT élevé et des anticorps anti-HBc. Il faut remarquer le cas particulier des départements et territoires d'outre-mer où les donneurs de sang sont porteurs d'anticorps anti-HBc dans plus de 30 % des cas.

Pour mesurer la capacité des marqueurs à prévenir la survenue d'hépatites post-transfusionnelles non A, non B, la méthode la plus rigoureuse serait de répartir une population de sujets devant être transfusés, en deux groupes tirés au sort ; l'un recevrait du sang testé avec marqueurs indirects négatifs, l'autre recevrait du sang non testé dont certaines unités seraient positives pour des marqueurs indirects. On pourrait alors comparer la fréquence de survenue d'une hépatite non A, non B dans ces deux groupes. L'appréciation de l'efficacité des tests indirects comprend : (1) la mesure de la capacité du test à diagnostiquer la présence du virus dans le sang ; (2) la mesure du risque pour un don de sang identifié positif de transmettre la maladie. Une telle étude a été entreprise au Canada (M. A. Blachman *et al.*) où, jusqu'en juillet 1990, ni le dosage des ALT, ni la recherche des anticorps anti-HBc, ni celle de l'anti-VHC n'étaient obligatoires. L'obligation, dès juillet 1990, de réaliser le dépistage des anticorps anti-VHC sur tous les dons de sang a modifié l'étude. Il en est de même pour une étude espagnole [42] qui a été interrompue.

L'efficacité des tests indirects a donc dû être évaluée à partir d'études prospectives déjà analysées, pour lesquelles on connaissait le statut ALT et anti-HBc des donneurs. Deux grandes études réalisées aux États-Unis avant 1980 [11, 14], montrent

Pays	Année	Nombre de dons de sang	Donneurs avec ALT > 2N (%)	Donneurs anti-HBc positif (%)	ALT et/ou anti-HBc positif (%)
USA [11, 13, 15]	1985-1986	4 304	2,8	5,1	7,5
Royaume-Uni [40]	1986	1 742	2,4	2,2	4,6
Pays-Bas [41]	1984-1986	5 150	3,8		
France (SNTS* 1990)	1990	173 038	1,19	3,15	4,34

\* SNTS : Société nationale de transfusion sanguine.

qu'un taux d'ALT élevé associé à la présence d'anticorps anti-HBc étaient significativement corrélés à la survenue d'une hépatite post-transfusionnelle. L'efficacité préventive de l'ALT mesurée grâce à cet indicateur se situe entre 21 et 30 % ; et celle de l'anti-HBc entre 22 et 44 % [43] ; mais il faut signaler que, dans deux études [11, 14], l'anti-HBc n'est d'aucune utilité. Pratiqués conjointement, l'ALT et l'anti-HBc auraient une efficacité de 40 à 57 %. Au contraire, l'étude espagnole [42] ne montre aucune différence significative entre la fréquence de survenue d'une hépatite non A, non B dans le groupe ayant reçu du sang tout-venant et celui ayant reçu du sang testé (ALT et anti-HBc négatifs). L'efficacité des tests indirects pour prévenir une hépatite post-transfusionnelle non A, non B n'est donc pas documentée de façon homogène, et les divergences portent surtout sur l'efficacité préventive de l'anticorps anti-HBc. En revanche, la détection de l'anti-HBc permet de dépister des sujets porteurs de virus HIV non détectables par les tests habituels, et aussi des sujets HIV récemment contaminés mais non encore séroconvertis. L'hybridation moléculaire conventionnelle a permis de démontrer la présence d'ADN du VHB dans le sérum des sujets atteints de maladie hépatique sans antigène HBs détectable. Il a même été possible de démontrer la présence d'antigène HBs, à condition d'utiliser des anticorps monoclonaux de très haute affinité [44, 45]. Certaines études suggèrent le caractère infectieux du sang de sujets anti-HBc positif et antigène HBs négatif par les techniques conventionnelles [46-51].

L'amplification moléculaire augmente la sensibilité de la détection d'ADN du VHB par un facteur qui varie, selon le nombre de cycles, de  $10^3$  à  $10^5$  par ml et permet pour la première fois de se rapprocher du seuil d'infectiosité qui, on le sait, est en moyenne de  $10^6$  à  $10^9$  par ml au cours des infections à VHB [51]. Chez 65 donneurs de sang porteurs d'anticorps anti-HBc en l'absence d'antigène HBs, la prévalence de la détection de l'ADN du VHB par le test Genostics (Abbott) est de 9,2 % et de 36 % par amplification moléculaire (PCR) [52]. La présence d'anticorps anti-HBc est considérée comme un marqueur indirect de l'infection HIV. En 1985, en France, 70 % des sujets HIV positifs étaient porteurs d'anticorps anti-HBc (données CNTS). Ainsi, la recherche d'anticorps anti-HBc pourrait éliminer du don du sang les sujets infectés par le HIV mais encore sérologiquement négatifs pour ce virus par les techniques de dépistage usuelles. Une simulation infor-

matique à partir de données de 1988 évaluée à 37 % le pourcentage de sujets séronégatifs et infectés par le HIV qui seraient éliminés du don du sang par la recherche de l'anticorps anti-HBc [53]. Mais la positivité de l'anti-HBc chez les sujets HIV séropositifs diminue régulièrement et, au cours du premier trimestre 1990, elle n'est plus que de 37 % chez les nouveaux donneurs (données CNTS).

### Les tests anti-VHC

• **Première génération (Tableau III)**  
Le test anti-VHC ELISA de première génération, utilisé jusqu'en avril 1991, est spécifique du VHC par opposition aux marqueurs indirects (ALT et anti-HBc). Il permet de déceler des anticorps dirigés contre une protéine spécifique du virus C : c100-3, codée par une zone non structurale du génome (protéine de régulation). Un test de « confirmation » RIBA (*recombinant immunoblot assay*) permet la détection de deux protéines du VHC.

Test anti-VHC	Nombre d'échantillons positifs	ALT > 2N	Anti-HBc positif
Anti-VHC 1 <sup>re</sup> génération	732	79 (11 %)	92 (12,5 %)
RIBA 1***	224 (31 %)*	non connu	non connu
RIBA 2	252 (34 %)**	72/79****	61/92

\* Le test RIBA 1 donnait des résultats indéterminés pour 201 patients (27 %).

\*\* Le test RIBA 2 donnait des résultats indéterminés pour 76 patients (11 %).

\*\*\* RIBA : recombinant immunoblot assay.

\*\*\*\* Le test RIBA 2 donnait des résultats indéterminés pour 2 patients (3 %).

## RÉFÉRENCES

28. Mattsson L, Aberg B, Weiland O, Sellman M, Davilen J. Non-A, non-B hepatitis after open-heart surgery in Stockholm. Declining incidence after introduction of restrictions for blood donations due to the human immunodeficiency virus. *Scand J Infect Dis* 1988 ; 20 : 371-6.
29. Reesink HW, Leentvaar-Kuypers A, Van der Poel CL, et al. Non A, non B post-transfusion hepatitis in open heart surgery patients in the Netherlands : preliminary results of a prospective study. In : Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York : Alan R. Liss, 1988 : 558-60.
30. Sugg U, Schenzle D, Hess G. Antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors screened for alanine aminotransferase level an hepatitis non A, non B in recipients. *Transfusion* 1988 ; 28 : 386-8.
31. Habibi B, Smilovici W. Rapport sur la prévention des hépatites post-transfusionnelles non A, non B. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1988 ; 31 : 537-86.
32. Hoofnagle JH, Alter HJ. Chronic non A, non B hepatitis. *Prog Clin Biol Res* 1985 ; 182 : 63-9.
33. Mattsson L, Weiland O, Glaumann H. Chronic non A, non B hepatitis developed after transfusions, illicit self-injections or sporadically. Outcome during long-term follow-up. A comparison. *Liver* 1989 ; 9 : 120-7.
34. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG. Development of chronic liver disease after acute non A, non B post-transfusion hepatitis : role of gamma globulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology* 1977 ; 72 : 902-9.
35. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. The long-term course of chronic post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 893-8.
36. Rakela J, Redeker AG. Chronic liver disease after acute non A, non B viral hepatitis. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 1200-2.
37. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Long-term follow-up of acute and chronic non A, non B post-transfusion hepatitis : evidence of progression to liver cirrhosis. *Gut* 1982 ; 23 : 270.
38. Kiyosawa K, Sodemaya T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non A, non B hepatitis and hepatocellular carcinoma : analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990 ; 12 : 671-5.

Depuis avril 1991, la mise à disposition des tests ELISA et RIBA de deuxième génération permet la détection et la caractérisation de quatre protéines du VHC ; ces tests mettent en évidence des anticorps dirigés contre des antigènes de régulation et de structure du VHC.

En France, en 1990, la fréquence des sérums anti-VHC dépistés chez les donneurs de sang était voisine de 0,6 % ; le test RIBA 1 réalisé en seconde intention ne confirme que 33 % environ des dépistages positifs. En revanche, le pourcentage de sérums positifs pour les anti-VHC et dont la positivité est confirmée par RIBA est de 89 % lorsque l'on s'adresse à des patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle avec un test ELISA anti-VHC positif procurant un signal élevé (DO échantillon/DO seuil > 4). (A.-M. Couroucé, communication personnelle et rapport du groupe de travail « Hépatites virales » sur l'anticorps anti-VHC). On sait en outre que le délai moyen d'apparition des anticorps anti-VHC lors d'une hépatite aiguë est de 18,4 semaines [16]. La médiocre performance des tests de première génération, en particulier chez les donneurs de sang, conduit à éliminer plus de la moitié de donneurs qui ne sont pas contagieux. Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont les seules à permettre actuellement une meilleure appréciation de l'efficacité de ces tests.

• **Deuxième génération (Tableau IV)**  
La prévalence des anticorps anti-VHC a été étudiée sur un échantillon de plus de 4 000 donneurs de sang [54]. Elle varie de 0,57 à 0,73 % dont 35 %

sont confirmés par le test RIBA 2. Le test RIBA 2 est par ailleurs positif dans la plupart des maladies chroniques du foie dites non A, non B (C. Janot et le groupe « Hépatites virales » de la SFTS).

L'étude de la fréquence de positivité des marqueurs indirects (ALT élevées et/ou anti-HBc positif) chez les donneurs de sang anti-VHC positifs (ELISA première génération) indique que 80 % d'entre eux n'ont aucun marqueur indirect (ALT normales, anti-HBc négatif) et 20 % ont un (des) marqueur(s) indirect(s) positif(s) [55]. Dans cette étude, la présence d'un anticorps anti-VHC est plus souvent associée à des ALT élevées qu'à un anticorps anti-HBc positif (3 pour 1). Ces chiffres indiquent clairement que 80 % des dons de sang anti-VHC positifs par les tests ELISA anti-VHC de première génération ne sont pas détectés par les marqueurs indirects. Ces 80 % ne représentent que 0,5 % (0,6 × 80 %) de la totalité des dons de sang : si l'on considère qu'il y a 4 millions de dons de sang par an en France, cela représente 20 000 dons de sang avec anti-VHC qui ne sont pas identifiés par les marqueurs indirects. Aux États-Unis, les tests indirects sont perturbés chez la moitié des donneurs de sang porteurs d'anti-VHC [12]. Le test anti-VHC de deuxième génération est positif chez 15 % des donneurs avec ALT élevées, et chez 15 % des donneurs porteurs d'anti-HBc. La confirmation de la positivité du test est obtenue par RIBA 2 chez 44 % des donneurs avec ALT élevées (> N), chez 91 % des donneurs (> 2N), ainsi que chez 33 % des donneurs avec anti-HBc.

Test anti-VHC	Nombre d'échantillons positifs	ALT > N*	Anti-HBc positif
Anti-VHC 1 <sup>re</sup> génération	33	6 (18 %)	7 (21 %)
Anti-VHC 2 <sup>e</sup> génération	53	8 (15 %)	8 (15 %)
RIBA 2	18	8 (44 %)	6 (33 %)

\* Les calculs ont été effectués pour un seuil d'ALT > 2N dans le cas des tests de 1<sup>re</sup> génération (voir Tableau III), pour un seuil d'ALT > à N pour les tests de 2<sup>e</sup> génération (ce Tableau).

## **Efficacité des tests anti-VHC dans la prévention d'une hépatite non A, non B après transfusion**

L'efficacité d'un test peut être estimée par le calcul suivant [1] (encadré ci-dessous).

les régions géographiques étudiées, il existe une variation des nucléotides du VHC. Néanmoins, la région 5' non codante correspond à une zone de 324 paires de bases conservées entre de nombreux isolats ([60-61], C. Bréchet, communication personnelle), représentant à ce titre une zone élective pour pouvoir repérer le

### RÉFÉRENCES

39. Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, *et al.* Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 137-44.
40. Gillon J, Hussey AJ, Howe SP, Beckett GJ, Prescott RJ. Post-transfusion non-A non-B hepatitis : significance of raised ALT and anti-HBc in blood donors. *Vox Sang* 1988 ; 54 : 148-53.
41. Van der Poel CL, Reesink HW, Schaasberg W, *et al.* Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet* 1990 ; 335 : 558-60.
42. Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, *et al.* Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990, 323 ; 16 : 1107-12.
43. Aymard JP, Janot G, Gayet S, *et al.* Post-transfusion non-A non-B hepatitis after cardiac surgery. Prospective analysis of donor blood anti-HBc antibody as a predictive indicator of the occurrence of non-A non-B hepatitis in recipients. *Vox Sang* 1986 ; 51 : 236-8.
44. Bréchet C, Degos F, Lugassy C, *et al.* Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative test for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 270-6.
45. Wands JR, Fujita YK, Isselbacher K, *et al.* Identification and transmission of hepatitis B virus-related variants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 6608-12.
46. Descos B, Scotto J, Fayol V, *et al.* Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France. *Infection* 1987 ; 15 : 434-9.
47. Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 1379-83.
48. Hopkins R, Kane E, Robertson AE, Haase G. Hepatitis B virus transmitted by HBs-Ag-negative blood containing anti-HBc. *Med Lab Sci* 1982 ; 39 : 61-2.
49. Lai ME, Farci P, Figus A, Balesrieri A, Arnone M, Vyas GN. Hepatitis B virus DNA in the serum of Sardinian blood donors negative for the hepatitis B surface antigen. *Blood* 1989 ; 73 : 17-9.

$$\frac{(\% \text{ HPT observé avec du sang non testé}) - (\% \text{ HPT observé avec du sang VHC négatif})}{(\% \text{ HPT observé avec du sang non testé})}$$

où HPT représente les hépatites post-transfusionnelles).

Deux études prospectives permettent d'obtenir un indicateur d'efficacité de l'anti-VHC recherché par les tests de première génération [41, 42] dont la valeur est comprise entre 53 et 62 %, les unités de sang n'ayant pas été sélectionnées par les marqueurs indirects. Aucune étude ne permet d'évaluer l'efficacité des trois tests pratiqués ensemble, ni, de ce fait, le gain susceptible d'être obtenu avec une telle stratégie qui est celle pratiquée en France depuis mars 1990.

La mise à disposition des tests anti-VHC de deuxième génération utilisant quatre protéines du virus de l'hépatite C est une amélioration extrêmement importante, mais l'isolement et la culture du virus C représentent cependant un objectif prioritaire. La biologie moléculaire et la technique d'amplification génique permettent la mise en évidence de l'ARN du virus C [56-58], dont la présence indique une multiplication virale avec infectiosité du sérum. L'ARN est détectable très précocement après l'infection (moins d'une semaine), alors que la détection des anticorps est plus tardive [41]. A l'heure actuelle, les techniques d'amplification génique pour le virus C doivent utiliser la méthode de PCR en deux temps, ou *nested PCR* [59], au cours de laquelle on réamplifie les premiers fragments obtenus. Cette méthode a l'avantage d'augmenter la sensibilité, mais aussi la spécificité, de la technique. Il a déjà été possible de montrer des variations de séquences siégeant dans différentes régions du VHC, et, selon

plus grand nombre de souches virales par la méthode PCR. Grâce à l'amplification génique, on a déjà pu établir qu'il existe des infections liées au virus C au cours desquelles l'anticorps anti-VHC ne peut être détecté et où seule la détection par PCR est possible. A l'inverse, la technique de PCR confirme l'existence de porteurs d'anticorps qui ne sont plus infectieux et qui ont éradiqué le virus. Cette technique de PCR peut être utilisée pour une détermination quantitative permettant de devenir un critère de jugement, pour l'étude des traitements anti-viraux, par exemple [62]. En effet, seules les études par PCR peuvent constituer actuellement un test de référence pour juger l'efficacité des mesures actuelles, la pertinence des seuils choisis, tant pour l'exclusion du virus B que du virus C. Pourtant, la technique PCR, extrêmement sensible mais de manière très difficile hors des laboratoires « de référence », ne pourra, dans un avenir proche, être utilisée qu'à titre de mesure « étalon », car son application à une grande échelle n'est pas encore résolue.

En conclusion, la connaissance du VHC, amorcée depuis 1989, progresse très rapidement et les tests mis à disposition pour sa détection deviennent performants. Pourtant, la confirmation de la positivité de l'anti-VHC reste indispensable chez les donneurs de sang, les tests faussement positifs restant fréquents. De plus, nous ne disposons pas en routine de moyen pour apprécier le caractère contagieux d'un sérum

positif pour l'anti-VHC. Seule la détection d'une virémie par PCR permettrait de répondre à cette question mais cette technique ne pourra, dans un proche avenir, être disponible pour les déterminations de routine ■

## Summary

### Assessment of post-transfusion non A non B hepatitis prevention in France

Non-A non-B hepatitis represents an important risk in blood transfusion, since more than 10 % of the polytransfused patients develop hepatitis in the absence of screening tests. The risk of developing chronic hepatitis and cirrhosis is respectively 50 % and 20 % in patients with non-A non-B hepatitis, and the possible evolution to hepatocellular carcinoma is demonstrated. Most cases of non-A non-B hepatitis are due to hepatitis C virus, which is now detectable both with antibodies and with PCR. Prospective epidemiologic studies are still needed to precise the efficacy of screening tests to ensure eviction of hepatitis C virus carriers from blood donation.

## Remerciements

Les auteurs remercient particulièrement le groupe « Hépatites » de la Société nationale française de transfusion sanguine.

Le groupe d'experts sollicités pour la rédaction du rapport de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation en médecine (ANDEM) était constitué des Prs Jean-Pierre Benhamou, Christian Bréchet, de Mmes Anne-Marie Couroucé, Françoise Degos et des Prs Christian Janot et Christian Trépo.

## RÉFÉRENCES

50. Sun CF, Pao CC, Wu SY, Liaw YF. Screening for hepatitis B virus in healthy blood donors by molecular DNA hybridization analysis. *J Clin Microbiol* 1988 ; 26 : 1848-52.
51. Kremsdorf D, Thiers V, Garreau V, *et al.* Variabilité génétique du virus de l'hépatite B et son expression sérologique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 108-16.
52. Donra B, Vaira D. Detection by PCR of HBV DNA in sera with isolated anti-HBc. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis. Houston, 1990 : 88 (abstr.).
53. Le Pont F, Massari V, Jullien AM, Costagliola D, Valleron AJ. Anti-HBc testing can decrease the residual risk of transfusion related HIV transmission by more than one third. *Vox Sang* 1991 (sous presse).
54. Couroucé AM, Janot C, and the Hepatitis Study Group of the French Society of Blood Transfusion. Recombinant Immunoblot assay first and second generation on 732 blood donors reactive for antibodies to hepatitis C virus by ELISA. *Vox Sang* 1991 (sous presse).
55. Janot C, Couroucé AM, Maniez M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* 1989 ; 2 : 796-7.
56. Miyamura T, Saito I, Katayama T, *et al.* Detection of antibody against antigen expressed by molecularly cloned hepatitis C virus cDNA : application to diagnosis and blood screening for post-transfusion hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 983-87.
57. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, *et al.* Detection of hepatitis C viral sequences in non-A non-B hepatitis. *Lancet* 1990 ; 335 : 1-3.
58. Kaneko S, Unoura M, Kobayashi K, *et al.* Detection of serum hepatitis C virus RNA. *Lancet* 1990 ; 335 : 976.
59. Garson JA, Tedder RS, Briggs M, *et al.* Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by « nested » polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 1990 ; 335 : 1419-22.
60. Kato N, Ohowgo S, Shimotohno K. Japanese isolates of the non-A non-B hepatitis viral genome show sequence variations from the original isolate in the USA. *Proc Japan Acad* 1989 ; 65 : 219-23.
61. Okamoto H, Oeada S, Sujiyama S, *et al.* The 5' terminal sequence of the hepatitis C virus genome. *Japan J Exp Med* 1990 ; 60 : 167-77.
62. Kanai N, Iwata K, Nakao K, Okamoto H. Suppression of hepatitis C virus RNA by interferon  $\alpha$ . *Lancet* 1990 ; 336 : 245.

## TIRÉS A PART

F. Degos.