Health and Welfare Canada Santé et Bien-être social Canada

JULY 22 1976

Date of publication: July 17, 1976
date de publication: 17 juillet 1976

vol. 2-29

CANADIANA

canada diseases weekly report

rapport hebdomadaire des maladies au canada

Correction: Figure 2 (Vol. 2-28, p. 109). The title for the vertical axis should read: CASES IN HUNDREDS.

Announcement

PERSPECTIVES ON THE CONTROL OF VIRAL HEPATITIS, TYPE B

A joint statement on this subject has been prepared in the United States by the Committee on Viral Hepatitis, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences - National Research Council, and the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices.

This is an excellent review of the current status of this disease with particular relevance to hospital infection control.

The statement has been published as a supplement to the Morbidity and Mortality Weekly Report, May 7, 1976, Vol. 25, No. 17.

Copies are available from the Center for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333 U.S.A.

Editorial Comment: The Advisory Committee on Hospital Acquired Infections endorses the statement entitled "Perspectives on the Control of Viral Hepatitis, Type B", which provides answers to the main questions that arise pertaining to patient management. These answers are the best that can be given in the light of current knowledge in this field. It is not possible to provide clear-cut, definitive guidelines at present. The procedures decided upon for each problem should be weighed against the actual circumstances surrounding it at the point in time under consideration. It is recommended that, where doubt exists concerning staff and patient management, specific advice be sought from medical and microbiological centres with expertise in dealing with hepatitis, type B. Further information is obtainable from the National Hepatitis Reference Centre, Bureau of Virology, Laboratory Centre for Disease Control, Ottawa (Head: Dr. Patricia E. Taylor, (613) 992-0931).

HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND THE DIAGNOSIS OF HEPATITIS, TYPE B

A wide variety of procedures have been developed since 1969 for the detection of the hepatitis B surface antigen (HB_S Ag) (Taylor, 1975). Each varies in sensitivity both with respect to its ability to detect decreasing concentrations of HB_S Ag in known positive samples and in its ability to detect HB_S Ag in serum and plasma samples from apparently healthy individuals and hepatitis patients. None is

Errata: Figure 2 (Vol. 2-28, p. 109). Le titre de l'axe vertical devrait se lire: CAS EN CENTAINES.

Annonce

PERSPECTIVES - CONTRÔLE DE L'HÉPATITE VIRALE DE TYPE B

Une déclaration conjointe sur le sujet a été rédigée aux États-Unis par le Committee on Viral Hepatitis, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences - National Research Council, et le Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices.

Il s'agit là d'une excellente étude de la situation actuelle de cette maladie, spécialement en ce qui a trait à la lutte contre les infections hospitalières.

La déclaration a été publiée en supplément au Morbidity and Mortality Weekly Report du 7 mai 1976, Vol. 25, n° 17.

On peut obtenir des exemplaires du Center for Disease Control, Atlanta, Georgie 30333, E.-U.

Note de la rédaction: Le comité consultatif des infections hospitalières approuve le document intitulé "Perspectives dans la lutte contre l'hépatite virale B", qui répond aux principales questions relatives au traitement. Ces réponses sont les meilleures qui puissent être fournies dans l'état des connaissances actuelles. Actuellement, il n'est pas possible de fournir des directives bien définies. Les mesures prises pour chaque problème particulier doivent être arrêtées en fonction des circonstances précises existant au moment considéré. En cas de doute au sujet de la conduite à tenir avec le personnel et les patients, des conseils particuliers doivent être demandés aux centres médicaux et microbiologiques compétents dans le traitement de l'hépatite B. Des renseignements complémentaires peuvent être obtenus au Centre national de référence de l'hépatite, Bureau de virologie, Laboratoire de lutte contre la maladie, Ottawa (Chef: Dr Patricia E. Taylor, (613) 992-0931).

ANTIGÈNE DE SURFACE DE L'HÉPATITE B ET DIAGNOSTIC DE L'HÉPATITE B

Depuis 1969, un grand nombre de méthodes ont été mises au point pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (HB_S Ag), (Taylor, 1975). D'une méthode à l'autre, il existe des variations de sensibilité, tant du point de vue de leur pouvoir de détection de concentrations décroissantes de HB_S Ag dans les échantillons positifs, que du point de vue de leur pouvoir de détection de HB_S Ag dans les échantillons de sérum et de plasma provenant de personnes apparemment en bonne santé et de patients atteints

considered to be ideal with respect to sensitivity, specificity and simplicity. However, each has its advantages and disadvantages (WHO, 1975).

Immunodiffusion (ID) or the micro-Ouchterlony double diffusion technique in agar gel was the first method, and hence designated a first generation procedure, used for the detection of HB_S Ag. It is economical in the use of reagents, simple to perform, and allows a direct comparison to be made between reactions obtained with antigens from different sources, if these are placed in adjacent wells. It is therefore useful for subtyping. However, although its sensitivity may be increased by a variety of manipulations, it is still relatively insensitive with respect to other methods.

Complement fixation (CF) and immunoelectro-osmophoresis, (IEOP), referred to also as counterelectrophoresis or crossover electrophoresis, are procedures which are more sensitive than ID. These and other methods with comparable sensitivity are known as second generation techniques. Because of its relative simplicity, rapidity and sensitivity, IEOP has been the most used technique for the large scale screening of samples for HB_S Ag such as required in blood transfusion centres. The reduction in incidence of post-transfusion hepatitis (PTH) as a result of screening blood donations for HB_S Ag has, in many instances, exceeded expected values (Gocke, 1972). In Canada, Wrobel et al. (1973) showed a reduction of 62.5% of reported cases of post-transfusion hepatitis since the introduction in April 1971, of routine HB_S Ag testing of all blood donations by the Toronto Centre for the Canadian Red Cross Blood Transfusion Service. However, it has become increasingly evident that considerable variation exists in the proficiency of individual laboratories to detect HB_S Ag in test samples by IEOP (Moore et al., 1974). This is probably due to a number of factors including the use of different techniques, agar, buffers and reagents, differences in the preparation and handling of the materials required, and personal attributes such as the experience of the operator with the technique and his ability to detect weak precipitin lines. More objective means for determining correct results would clearly offer an advantage over the subjective methods now in use. Even when the most sensitive modifications of IEOP are used and carried out under meticulous conditions, it has been found that a significant number of HB_S Ag positive units of blood remain undetected, and that post-transfusions hepatitis type B can still occur when IEOP negative blood is transfused. Consequently, considerable attention has been directed towards the development of other methods with a higher degree of sensitivity than ID, IEOP and CF. While the rapidity and simplicity of the latex agglutination technique are superior to all of the other tests so far described (Leach and Ruck, 1971) its sensitivity is no greater than that of the second generation methods.

It is now accepted that the sensitivity of certain radioimmunoassay procedures for the detection of HB_S Ag far exceeds that of either the first or second generation methods. All of the techniques so far described utilize a radioiodinated marker, HB_S Ag or antibody to HB_S Ag (anti HB_S) labelled with I^{125}. The ready availability of simple direct solid-phase radioimmuno-

d'hépatite. Aucune de ces méthodes n'est parfaite du point de vue de la sensibilité, de la spécificité et de la simplicité d'exécution. Toutefois, chacune a ses avantages et ses inconvénients (OMS, 1975).

L'immunodiffusion ou la microtechnique Ouchterlony de la double diffusion sur gélose a été la première méthode utilisée pour la détection de HB_S Ag, d'où sa désignation sous le nom de méthode de première génération. Elle est économique du point de vue de l'utilisation des réactifs, simple à exécuter et elle permet de faire une comparaison directe entre les différentes réactions obtenues à partir des antigènes provenant de sources différentes, en plaçant les antigènes dans des compartiments adjacents. C'est donc une méthode utile pour la détermination des sous-types. Toutefois, bien que sa sensibilité puisse être augmentée par divers moyens, il s'agit d'une méthode relativement moins sensible que les autres méthodes.

La méthode de fixation du complément (FC) et la méthode de l'immuno-électro-osmophorèse (IEOP), encore appelée contre-électrophorèse ou électrophorèse "cross-over", sont des méthodes plus sensibles que l'immuno-diffusion (ID). Ces méthodes et d'autres méthodes de sensibilité comparable sont contenues sous le nom de méthodes de seconde génération. Grâce à sa simplicité, sa rapidité et sa sensibilité relatives, la méthode IEOP a été la technique la plus utilisée pour le dépistage à grande échelle de HB_S Ag dans les échantillons de sang, conformément aux exigences des centres de transfusion sanguine. Le dépistage de HB_S Ag chez les donneurs de sang a eu pour résultat de réduire le nombre d'hépatites post-transfusionnelles (HPT) qui, dans plusieurs cas, a été inférieur au nombre des cas prévus (Gocke, 1972). Au Canada, Wrobel et coll. (1973) ont observé une réduction de 62,5% du nombre de cas d'hépatite post-transfusionnelle depuis l'introduction, en avril 1971, du dépistage systématique de HB_S Ag dans tous les prélèvements de sang du Service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge Canadienne de Toronto. Toutefois, il semble de plus en plus que la compétence, en matière de détection de HB_S Ag par la méthode IEOP, varie selon les laboratoires (Moore et coll., 1974). Ceci est probablement dû à un certain nombre de facteurs: utilisation de techniques différentes; qualité de la gélose, des tampons et des réactifs; différences dans la préparation et la manipulation du matériel; qualités personnelles telles que: expérience de la méthode et habileté à détecter de faibles indices de précipitine. Des méthodes plus objectives permettant d'obtenir des résultats précis offriraient de toute évidence un avantage sur les méthodes subjectives actuellement en usage. Il a été démontré que, même lorsque l'on a recours à des modifications qui rendent la méthode IEOP encore plus sensible et qu'on l'exécute de façon méticuleuse, un nombre important d'unités de sang HB_S Ag-positif ne sont pas détectées et que l'hépatite de type B post-transfusionnelle peut encore se produire après transfusion de sang présentant une réaction négative (méthode IEOP). En conséquence, des efforts considérables ont été faits pour mettre au point d'autres méthodes ayant une sensibilité plus grande que les méthodes ID, IEOP et FC. Si la rapidité et la simplicité de la technique d'agglutination par le latex en font une méthode supérieure à toutes les autres méthodes décrites ci-dessus (Leach et Ruck, 1971), leur sensibilité n'est toutefois pas supérieure à celle des méthodes dites de seconde génération.

Il est maintenant admis que la sensibilité de certaines méthodes de radio-immunité pour la détection de HB_S Ag dépasse de loin celle des méthodes de première ou de seconde génération. Toutes les techniques décrites jusqu'à présent utilisent un marqueur iodé radioactif, c'est-à-dire que HB_S Ag ou l'anticorps de HB_S Ag (anti-HB_S) est marqué par I^{125}. La possibilité de se procurer facilement, chez au moins trois fournisseurs, les produits permettant

assays (SPRIA) from at least 3 different commercial sources has led to the increasingly widespread application of this technique to blood donor screening. Initial difficulties encountered with false positive reactions (Prince et al., 1973), which were due, for the most part, to non-specific antibody directed against guinea pig globulins (Sgouris, 1973) have now been considerably reduced by modifications in the technique and reagents. Confirmatory tests by which positive reactions are inhibited by specific anti-HB_S have also been developed to ensure specificity. The inherent objectivity of SPRIA makes it a highly desirable technique for the detection of very low concentrations of HB_S Ag in samples that are negative by other procedures. However, considerations such as cost and the need for specialized facilities for handling radiolabelled materials pose some restrictions on its use.

The red cell agglutination or reversed passive haemagglutination (RPHA) technique, originally described by Juji and Okochi (1969) was developed in order to provide a highly sensitive but less cumbersome and less costly, more rapid method than SPRIA for the detection of HB_S Ag. Three different commercial reagents are available so far, stabilized human, turkey and sheep erythrocytes coated with anti-HB_S. The sensitivity of each of these is greater than the second generation methods and approaches that of SPRIA. The sensitized human and turkey erythrocytes are more efficient at detecting HB_S Ag than the sensitized sheep erythrocytes (Taylor, 1976). Because of their superior sensitivity over other procedures, RIA and RPHA have been designated third generation techniques.

In view of the increased efficiency of SPRIA and RPHA in detecting HB_S Ag in low concentrations in blood donor samples ($\geq$ 1.5 times more sensitive than IEOP), regulations in the United States concerning the testing of blood and blood products were recently revised (Commissioner of Food and Drugs, 1975). Since September 15, 1975, it has become mandatory for all licensed establishments, including blood banks and plasmapheresis centres, engaged in the manufacture of blood and blood products, to use third generation techniques for the detection of HB_S Ag in blood, serum or plasma. Even in countries such as Canada, where federal regulations do not exist, third generation procedures are gradually replacing IEOP as routine methods for HB_S Ag detection in blood donor screening programmes. While the application of these procedures will undoubtedly lead to a greater proficiency in the identification of HB_S Ag positive donors, and hopefully result in even a more marked reduction of PTH type B, only prospective studies of the type described by Gocke and Kachani (1973), Hollinger et al. (1973) and Gitnick and Koretz (1974) will determine the absolute usefulness of these methods in controlling PTH. Nevertheless, along with methods of equal sensitivity for the detection of anti-HB_S, they will serve to give a more accurate indication of the amount of non-B post-transfusion hepatitis occurring in any given population. However, it is clear, even at this early stage of the application of third generation tests, that none of the more recently developed procedures will detect all units of

d'effectuer l'épreuve de radio-immunité en phase solide (SPRIA) a conduit à l'utilisation croissante et généralisée de cette technique pour l'examen systématique du sang des donneurs. Les difficultés occasionnées au départ par les réactions faussement positives (Prince et coll., 1973), qui étaient dues pour la plupart à des anticorps non spécifiques agissant sur les globulines du cobaye (Sgouris, 1973), ont été considérablement aplanies par des modifications de la technique et des réactifs. Des épreuves de confirmation où les réactions positives sont inhibées par des anti-HB_S spécifiques ont également été mises au point pour assurer la spécificité. L'objectivité inhérente à la méthode SPRIA en fait une méthode hautement appréciée pour la détection de très faibles concentrations de HB_S Ag dans les échantillons qui se sont montrés négatifs par d'autres méthodes. Toutefois, divers facteurs comme le coût et la nécessité d'installations spécialisées pour la manipulation de matériaux radioactifs en restreignent quelque peu l'emploi.

La méthode d'agglutination des érythrocytes ou de l'hémagglutination passive renversée (RPHA) décrite pour la première fois par Juji et Okochi (1969) a été mise au point pour obtenir une méthode très sensible, moins coûteuse, plus pratique et plus rapide que la méthode SPRIA pour la détection de HB_S Ag. À ce jour, trois réactifs commerciaux différents sont disponibles sur le marché: érythrocytes stabilisés enrobés d'anti-HB_S Ag de l'homme, de la dinde et du mouton. La sensibilité de chacun de ces réactifs est plus grande que celle des réactifs qui sont utilisés pour les méthodes de seconde génération et elle est voisine de celle de la méthode SPRIA. Les érythrocytes sensibilisés de l'homme et de la dinde sont plus efficaces dans la détection de HB_S Ag que les érythrocytes sensibilisés du mouton (Taylor, 1976). Comme leur sensibilité est supérieure à celle des autres méthodes, les méthodes ERI (épreuve de radio-immunité) et RPHA ont été désignées sous le nom de méthodes de troisième génération.

Étant donné l'efficacité accrue des méthodes SPRIA et RPHA dans la détection de faibles concentrations de HB_S Ag dans les échantillons de sang provenant de donneurs, les règlements concernant les épreuves portant sur le sang et les produits du sang ont été récemment révisées aux États-Unis (Commissioner of Food and Drugs, 1975). Depuis le 15 septembre 1975, il est obligatoire pour tous les établissements autorisés, y compris les banques de sang et les centres de plasmaphérèse, qui procèdent à la transformation du sang ou des produits du sang, d'utiliser les techniques de troisième génération pour la détection de HB_S Ag dans le sang, le sérum ou le plasma. Même dans les pays, comme le Canada, où il n'existe pas de réglementation fédérale à ce sujet, les méthodes de troisième génération remplacent progressivement la méthode IEOP pour la détection systématique de HB_S Ag dans les programmes d'examen systématique du sang des donneurs. L'utilisation de ces méthodes va sans aucun doute permettre d'identifier un plus grand nombre de donneurs HB_S Ag-positifs, ce qui devrait se traduire par une diminution sensible du nombre d'hépatites post-transfusionnelles de type B. Toutefois, seules des études prospectives du genre décrit par Gocke et Kachani (1973), Hollinger et coll. (1973) et Gitnick et Koretz (1974), détermineront l'utilité effective de ces méthodes dans la lutte contre l'hépatite post-transfusionnelle. Néanmoins, parallèlement aux méthodes de sensibilité équivalente pour la détection des anti-HB_S, elles permettront d'obtenir une indication plus précise sur le nombre d'hépatites post-transfusionnelles qui ne sont pas du type B et qui surviennent dans une population donnée. Toutefois, il est évident, même à ce stade précoce de l'utilisation des épreuves de troisième génération, qu'aucune des méthodes les plus récentes ne sera capable de détecter toutes les unités de sang susceptibles de transmettre une

blood capable of transmitting HB_S Ag positive PTH, and that further improvement in the methodology for identifying potentially infectious hepatitis B donors is needed. Tests for antibody to the hepatitis B core antigen (anti-HB_C), which is immunologically different from HB_S Ag, and DNA polymerase may be useful in this regard (Krugman et al., 1974). Both anti-HB_C and DNA polymerase are associated with the core of the Dane particle, and appear to be indicators of active hepatitis B virus (HBV) replication. However, the widespread application of tests for these two markers has been limited by the difficulty in obtaining sufficient reagents and/or the complexity of the required procedures. Recently, developments concerning the significance of "e" antigen, which is associated with HBV infection but is antigenically different from HB_S Ag and HB_C Ag (Magnius and Espmark, 1972; Magnius et al., 1975) indicate that this antigen provides yet another candidate marker for HBV infectivity. As with anti-HB_C and DNA polymerase, it is hoped that additional studies will serve to define fully the implications of the presence of this marker in hepatitis B infection.

References:

1. Commissioner of Food and Drugs, 1975. Federal Register (U.S.) 40 (136), July 15.
2. Gitnick, G.L. and Koretz, R.L., 1974. Am. J. Gastroenterol., 61:366.
3. Gocke, D.J., 1972. J.A.M.A., 219:1165.
4. Gocke, D.J. and Kachani, Z.H., 1973. J.A.M.A. 244:1426.
5. Hollinger, F.B., Aach, R.D., Gitnick, G.L., Roche, J.K. and Melnick, J.L., 1973. N.Engl. J.Med., 289:385.
6. Juju, T. and Okochi, T.,1969. Jpn.J.Exp.Med., 39:615.
7. Krugman, S., Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Kaplan, P.M. and Gerin, J.L., 1974. N.Engl.J. Med., 290:1331.
8. Leach, J.M. and Ruck, B.J., 1971. Br.Med.J., 4:597.
9. Magnius, L.O. and Espmark, J.A., 1972. J. Immunol., 109:1017.
10. Magnius, L.O., Lindholm, A., Lundin, P. and Iwarson, S., 1975. J.A.M.A., 231:356.
11. Moore, B.P.L., Meade, D., Taylor, P.E. and Kelen, A.E., 1974. Vox. Sang., 26:128.
12. Prince, A.M., Brotman, B., Jass, D. and Ikram, H., 1973. Lancet, 1:1346.
13. Sgouris, J.T., 1973. N.Engl.J.Med., 228:160.
14. Taylor, P.E., 1975. Dev.Biol.Stand., 30:41.
15. WHO, Geneva, 1975. Tech.Rep.Ser. No. 570.
16. Wrobel, D.M., Berris, B., Sinclair, J. and Feinman, V., 1973. Can.Med.Assoc.J.,109:1111.

SOURCE: Dr. Patricia E. Taylor, Bureau of Virology, Laboratory Centre for Disease Control, Ottawa.

hépatite post-transfusionnelle HB_S Ag-positive et que d'autres perfectionnements de la méthodologie sont nécessaires pour permettre d'identifier les donneurs de sang porteurs d'hépatites infectieuses de type B. Les épreuves de détection de l'anticorps de l'antigène interne de l'hépatite B (anti-HB_C), qui est immunologiquement différent de HB_S Ag et de l'ADN polymérase, pourraient être utiles à cet égard (Krugman et coll., 1974). L'anti-HB_C et l'ADN polymérase sont tous deux liés au noyau de la particule de Dane et constituent des indicateurs de l'activité du virus de l'hépatite B (HBV). Toutefois, si l'on n'a pas pu généraliser les épreuves pour ces deux marqueurs, c'est qu'il était difficile de se procurer suffisamment de réactifs ou que la méthode était trop complexe. Récemment, des progrès réalisés dans le domaine de la signification de l'antigène "e", lié à l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) mais antigéniquement différent de HB_S Ag et de HB_C Ag (Magnius et Espmark, 1972; Magnius et coll., 1975), indiquent que cet antigène constitue désormais un autre candidat marqueur pour déceler une infection par le virus de l'hépatite B. Comme dans le cas de l'anti-HB_C et de l'ADN polymérase, on espère que des études complémentaires permettront de définir complètement la portée de la présence de ce marqueur dans les infections par le virus de l'hépatite B.

Références:

1. Commissioner of Food and Drugs, 1975. Federal Register (U.S.) 40 (136), 15 juillet.
2. Gitnick, G.L. and Koretz, R.L., 1974. Am. J. Gastroenterol., 61:366.
3. Gocke, D.J., 1972. J.A.M.A., 219:1165.
4. Gocke, D.J. and Kachani, Z.H., 1973. J.A.M.A. 244:1426.
5. Hollinger, F.B., Aach, R.D., Gitnick, G.L., Roche, J.K. and Melnick, J.L., 1973. N.Engl.J.Med., 289:385.
6. Juju, T. and Okochi, T., 1969. Jpn.J.Exp.Med., 39:615.
7. Krugman, S., Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Kaplan,P.M. and Gerin, J.L., 1974. N.Engl.J.Med., 290:1331.
8. Leach, J.M. and Ruck, B.J., 1971. Br.Med.J., 4:597.
9. Magnius, L.O. and Espmark, J.A., 1972. J.Immunol., 109:1017.
10. Magnius, L.O., Lindholm, A., Lundin, P. and Iwarson,S., 1975. J.A.M.A., 231:356.
11. Moore, B.P.L., Meade, D., Taylor, P.E. and Kelen, A.E., 1974. Vox. Sang., 26:128.
12. Prince, A.M., Brotman, B., Jass, D. and Ikram, H.,1973. Lancet, 1:1346.
13. Sgouris, J.T., 1973. N.Engl.J.Med., 228:160.
14. Taylor, P.E., 1975. Dev.Biol.Stand., 30:41.
15. OMS, Genève, 1975. Série de rapports techniques n° 570.
16. Wrobel, D.M., Berris, B., Sinclair, J. and Feinman, V., 1973. Can.Med.Assoc.J., 109:1111.

SOURCE: Dr Patricia E. Taylor, Bureau de virologie, Laboratoire de lutte contre la maladie, Ottawa.

This Report presents current epidemiological and statistical information on infectious and other diseases and is available free of charge upon request. Contributions are welcome from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Send reports to the Editor:

Dr. F.M.M. White, Bureau of Epidemiology,
Laboratory Centre for Disease Control,
Tunney's Pasture,
Ottawa, Ontario, Canada K1A 0L2

Assistant Editor: E. Paulson

Le présent Rapport présente les données épidémiologiques et statistiques courantes sur les infections et autres maladies et peut être obtenu gratuitement sur demande. Toute personne oeuvrant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer, et la publication d'un article dans le Rapport n'en empêche pas la publication ailleurs.

Prière d'envoyer les rapports au Rédacteur en chef:

Dr F.M.M. White, Bureau de l'épidémiologie,
Centre de lutte contre la maladie,
Parc Tunney,
Ottawa (Ontario) Canada K1A 0L2

Rédacteur en chef adjoint: E. Paulson