



## DANS LA PRESSE...

### **Faut-il poursuivre la recherche de l'antigène HBs en qualification biologique du don ?**

La recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBV) (Ag HBs) a été le premier marqueur viral introduit en France dans le contrôle biologique des donneurs de sang au début des années 1970. Il en a été de même aux Etats-Unis. La mise en place de la recherche des anticorps dirigés contre l'antigène de core du HBV (Acs anti-HBc) et du dépistage génomique viral de l'ADN du HBV a été réalisée plus récemment aux Etats-Unis. Suite à cette introduction, des auteurs américains s'interrogent sur le maintien du dépistage de l'Ag HBs en qualification biologique du don (Dodd et al. Blood donor testing for hepatitis B virus in the United States: is there a case for continuation of hepatitis B surface antigen detection? Transfusion 2018;58:2166-2170).

Des donneurs de sang de la Croix Rouge américaine ont été étudiés sur une longue période (du 1<sup>er</sup> juillet 2011 au 30 juin 2015) avec un total de 22 370 271 dons. Les dons ont été testés, en routine, pour l'Ag HBs et les Acs anti-HBc. Le dépistage génomique viral (DGV) a été pratiqué sur des mini-pools (16 échantillons). Sur un pool comportant une réaction positive, chaque don a été testé individuellement (ID-test).

Les échantillons positifs pour l'Ag HBs et / ou les Acs anti-HBc et l'ADN du HBV ont été considérés comme confirmés positifs. Les échantillons trouvés positifs uniquement pour l'ADN du HBV ont été confirmés positifs après contrôle en biologie moléculaire et / ou suivi des marqueurs du HBV. Les échantillons uniquement positifs pour l'Ag HBs et non réactifs en DGV sur mini-pools ont été testés en neutralisation. Les échantillons positifs pour les seuls marqueurs sérologiques ont été évalués par des techniques plus sensibles de PCR. Enfin, la charge virale a été déterminée (SuperQuant assay). Dans certains cas (résultats non disponibles ou incomplètement interprétables), les donneurs ont été rappelés pour des tests complémentaires. Le but était d'obtenir des conclusions définitives sur le statut global des donneurs du point de vue de l'infection HBV au moment du don index. La fréquence des marqueurs, l'incidence du HBV et le risque résiduel ont été établis.

Un total de 2035 échantillons a été considéré comme issu de donneurs présentant une infection active à l'HBV sur la base d'une détection de l'ADN viral. Ils se répartissaient en 1453 échantillons positifs pour l'ADN avec la technique de DGV (pool de 16 dons) et 582 échantillons dépistables uniquement par un test individuel en biologie moléculaire. Le profil habituel est celui comportant un résultat positif pour les trois marqueurs (1346 dons, 66%). Une infection occulte par le HBV a été observée sur 404 échantillons (présence d'ADN du HBV, absence de l'Ag HBs, présence d'Acs anti-HBc). Vingt-neuf échantillons étaient positifs uniquement pour l'ADN du HBV (1 sur 771 389 dons) et 35 positifs pour l'Ag HBs et l'ADN du HBV mais négatif pour les Acs anti-HBc. Six échantillons étaient positifs pour l'Ag HBs avec un niveau de détection de l'ADN du

HBV seulement en test de biologie moléculaire individuel (aucun de ces échantillons n'avait une charge virale déterminable). Cent quarante-quatre échantillons étaient Ag HBs positif mais négatif en biologie moléculaire individuelle. Parmi eux, 47 (33%) étaient associés à un épisode vaccinal contre l'HBV peu de temps avant le don. Le risque résiduel, en utilisant une période silencieuse (window period) de 26,5 et 18,5 jours était respectivement de 1 pour 1 060 000 dons et 1 pour 1 520 000 dons.

Une diminution de la fréquence des marqueurs HBV et de l'incidence de l'infection HBV chez les donneurs de sang aux Etats-Unis a été observée. Une diminution du risque résiduel est également apparue. Par contre, une augmentation significative de la fréquence des échantillons positifs pour l'ADN du virus a été notée, en partie due à un accroissement de la sensibilité de la technique de biologie moléculaire employée pour tester les mini-pools.

Les auteurs reviennent sur les six échantillons trouvés positif pour le seul Ag HBs et affinent leur interprétation (faux positif, contamination banale...). Deux dons avaient été trouvés de même dans la précédente étude. Si les huit donneurs étaient considérés eux-mêmes comme infectieux, la fréquence globale de ce type d'échantillon (deux études réunies) est de 8 pour 35 millions de dons, soit de un pour 4,4 millions de dons. L'existence de dons Ag HBs positif avec ADN du HBV non détectable en technique de routine est extrêmement rare.

Même si quelques-uns de ces échantillons sont des faux positifs ou des contaminations, ils ne pourraient empêcher de sérieuses considérations sur le retrait du test de dépistage de l'Ag HBs chez les donneurs de sang sous la condition qu'un test de biologie moléculaire sensible soit en place et que le dépistage des Acs anti-HBc se poursuive.

### **Virus de l'hépatite E et médicaments dérivés du sang**

La potentielle transmission du virus de l'hépatite E (VHE) par les médicaments dérivés du sang (MDS) reste une question d'actualité. Une équipe allemande vient de publier des travaux sur le sujet en comparant la prévalence des anticorps anti-VHE chez des donneurs de sang et chez des patients ayant reçu des MDS (Juhl et al. Lack of evidence for transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data. *Transfusion Medicine* 2018;28 :427-432).

La recherche des anticorps anti-VHE (IgG) a été effectuée à l'aide d'un test ELISA sur des échantillons de plasma. Les échantillons présentant une réactivité répétée (sur test initial et recontrôle) ont été évalués par western-blot.

Sur 357 donneurs caucasiens, de 37,3 ans d'âge médian et incluant 159 femmes (44,5%), 82 (23,0%) ont présenté une réactivité initiale et 77 une réactivité répétée. Sur ces 77 donneurs, 68 (19,0%) ont été confirmés positif en western-blot. Au final, 68 donneurs sur les 357 testés sont porteurs d'anticorps anti-VHE IgG. Les auteurs observent que la séropositivité augmente avec l'âge.

Les 92 patients ayant reçu des MDS testés comprenaient notamment 33 patients souffrant d'une maladie de von Willebrand, 45 d'une hémophilie A ou B et 12 d'autres coagulopathies (dont 3 avec un déficit en facteur VII). Deux (2,2%) de ces 92 patients

étaient porteurs d'anticorps anti-VHE IgG. La comparaison avec les donneurs, y compris avec ajustement de l'âge, était statistiquement significative. Un élément important à relever était que 37 (40,2%) patients étaient âgés de 9 ans ou moins et que 25 (27,2%) avaient un âge compris entre 10 et 19 ans.

Sur les 92 patients, 69 avaient reçu des fractions coagulantes issues de plasma humain et 22 des concentrés de facteur de coagulation recombinant. Pour un patient atteint de maladie de von Willebrand, la préparation utilisée était peu claire (certainement une préparation dérivée du plasma).

Chez les patients détectés porteurs d'anticorps anti-VHE IgG, l'un était un homme âgé de 72 ans et était atteint d'une hémophilie A modérée, l'autre une fillette âgée de 5 ans porteuse d'un déficit en facteur V. Elle avait reçu du facteur VIIa activé recombinant.

Les auteurs notent que la différence de prévalence entre les deux populations étudiées est significative, 19,0% chez les donneurs de sang caucasiens versus 2,2% chez les patients. La prévalence chez les patients jeunes est faible avec un patient porteur pour 56 patients de moins de 18 ans (1,8%) et pourrait être plus élevée. Mais les auteurs avancent que celle-ci refléterait la prévalence chez les patients de moins de 18 ans en Allemagne en raison de la sensibilité du test utilisé. Ils ajoutent que la patiente âgée de 5 ans avait reçu un concentré de facteur de coagulation recombinant et que celui-ci n'était certainement pas à l'origine de sa contamination. Enfin, pour le patient âgé de 72 ans, une contamination d'origine alimentaire restait possible, liée à son âge.

Les auteurs concluent qu'en raison de la faible importance du VHE pour le processus de fabrication des dérivés du plasma (hors plasma solvant /détergent et plasma traités avec méthode photochimique), les concentrés de facteur de coagulation sont sûrs pour le VHE et que la recherche de l'ARN du VHE sur le plasma issu de don dans ce cadre ne semble pas nécessaire.

### **Acquisition en série d'anticorps anti-érythrocytaires**

En matière d'allo-immunisation anti-érythrocytaire, il a été démontré que les sujets dits « bons répondeurs » sont en mesure d'acquérir des anticorps de spécificités différentes en série. L'obtention de concentrés de globules rouges (CGR) compatibles chez les receveurs poly-immunisés devient dans ce cadre plus difficile et est susceptible d'aboutir, chez certains patients, à une impasse transfusionnelle. Une équipe américaine vient d'étudier la question de l'intervalle portant sur la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires chez ce type de patients (Dinh et al. Time interval between antibody investigations among patients who demonstrate serial red cell antibody formation. *Transfusion*, 2019;59:738-743).

Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective chez des patients déjà porteurs d'anticorps anti-érythrocytaires. Dans une institution où des recherches d'anticorps anti-érythrocytaires ont été répétées, les auteurs ont inventorié l'apparition de nouveaux anticorps.

Sur une période de 9 ans (1<sup>er</sup> octobre 2008 – 29 septembre 2017), 9 665 anticorps anti-érythrocytaires ont été identifiés chez 6 196 patients. Parmi ces patients, 699 avaient acquis de nouveaux anticorps un jour ou plus après la mise en évidence d'une

allo-immunisation anti-érythrocytaire préexistante. Toujours parmi ces 699 patients, 192 ont eu de nouveaux anticorps détectés dans les 30 jours qui ont suivi un premier prélèvement avec allo-immunisation présente mais de spécificité différente.

Les auteurs n'ont conservé que 152 patients porteurs de 167 anticorps anti-érythrocytaires d'intérêt clinique. Cinquante-quatre (36%) de ces patients ayant acquis un deuxième anticorps, avaient eu une transfusion de CGR dans l'intervalle entre la première recherche positive et la recherche détectant le nouvel anticorps. Beaucoup des patients acquérant un nouvel anticorps avaient été transfusés récemment. Sur les 147 nouvelles identifications, 121 ont eu lieu dans les 30 jours après une transfusion de CGR. Parmi les 152 patients retenus, l'intervalle médian d'identification d'un nouvel anticorps était de 13 jours. En attendant 3 jours pour tester de nouveau les patients et sélectionner à nouveau les CGR compatibles approximativement 18% des patients pourraient déjà avoir un nouvel anticorps. Ce taux montait à 35 % à 7 jours et 61% à 14 jours.

Dans la discussion, les auteurs soulignent qu'au moins 18% des nouveaux anticorps sont détectables avant 4 jours et que ce taux augmente avec le délai du contrôle suivant et précisent que les patients déjà allo-immunisés sont à risque accru d'une nouvelle immunisation. Ils signalent également que l'historique transfusionnel seul n'est pas une voie complètement fiable pour identifier tous les individus qui présenteront une formation en série d'anticorps. Les patients déjà allo-immunisés reçoivent un nombre d'unités supérieur par rapport aux patients non allo-immunisés, observation qui avait été démontrée dans une étude antérieure (Singhal et al. *Haematologica*, 2017;102:2021-2029). Cet accroissement est, de même, observé après une allo-immunisation.

Les résultats de cette étude ont une implication dans la fréquence des recherches d'anticorps anti-érythrocytaires, des patients acquérant très rapidement de nouveaux anticorps après détection d'une première immunisation.

Pierre MONCHARMONT