



DANS LA PRESSE... - Revue de presse n°30, 04.2019

Alloimmunisation anti-HLA chez les patients porteurs d'anticorps anti-érythrocytaires

Dans le cadre de la transfusion plaquettaire, l'alloimmunisation anti-HLA de classe I des patients est responsable d'états réfractaires. L'existence d'un ou plusieurs facteurs à l'origine de l'alloimmunisation HLA chez un patient (par exemple le caractère « bon répondeur ») est un point très important à déterminer en pratique en vue d'initier une prévention. Une équipe américaine vient de montrer que l'alloimmunisation anti-érythrocytaire est un prédicteur indépendant de l'alloimmunisation anti-HLA chez des receveurs de produits sanguins (Belizaire et al. Red blood cell alloantibodies are associated with increased alloimmunization against human leucocyte antigens. Transfusion 2019;59:2256-2263).

Les auteurs ont étudié 660 patients (366 femmes et 294 hommes, de 66 ans d'âge médian) porteurs (447; 67,7%) ou non (213) d'anticorps anti-érythrocytaires. Les anticorps anti-érythrocytaires les plus fréquents étaient l'anti-RH3 (E) (202 cas), l'anti-KEL1 (K) (131 cas) et l'anti-RH1 (D) (96 cas). Des échantillons de plasma de ces patients avec ou sans anticorps anti-érythrocytaires ont été congelés à -80°C puis testés pour les anticorps anti-HLA de classe I. La mesure de la sensibilisation aux HLA a été appréciée par le « calculated panel reactive antibody » (cPRA).

Les patients avec ou sans anticorps anti-érythrocytaires n'étaient pas statistiquement différents au regard du sexe, de l'historique des grossesses, de la parité ou de l'âge. La proportion de patients transfusés quelques fussent les produits sanguin labiles cellulaires était plus faible parmi les patients avec anticorps anti-érythrocytaires (65,5% contre 80,3%). Sur les 660 patients, 197 (29,8%) avaient un test de dépistage positif pour les anticorps anti-HLA dont 110 (16,7%) avec un cPRA très élevé, supérieur ou égal à 90%. Parmi les 447 patients avec anticorps anti-érythrocytaires, 165 (36,9%) avaient un test de dépistage positif pour les anticorps anti-HLA contre 32 (15,0%) chez les 213 patients sans anticorps anti-érythrocytaires. Sur le plan de la sensibilisation aux HLA, 92 (20,6%) des 447 patients avec anticorps anti-érythrocytaires avaient un cPRA supérieur ou égal à 90,0% contre seulement 18 (8,5%) chez les 213 patients sans anticorps anti-érythrocytaires.

En analyse uni variable, six variables étaient significativement associées à un risque plus élevé d'un cPRA supérieur ou égal à 90,0% : le sexe féminin, des antécédents de grossesse, de chirurgie abdominale ou génito-urinaire, de pathologies hématologiques bénignes, d'un dépistage d'anticorps positif et de l'existence antérieure ou actuelle d'anticorps anti-érythrocytaires.

En analyse multi variables, quatre variables étaient associées à un risque augmenté de haut niveau d'alloimmunisation anti-HLA : la parité (odds ratio à 1,26), le nombre d'anticorps anti-érythrocytaires antérieurs ou actuels (odds ratio à 1,50), des

antécédents d'atteinte rénale (odds ratio à 1,88) et le nombre de produits sanguins cellulaires non déleucocytés transfusés (odds ratio à 1,02).

Les auteurs relèvent l'existence d'une association entre l'alloimmunisation anti-érythrocytaire et un haut niveau d'alloimmunisation anti-HLA indépendante des autres facteurs d'exposition aux HLA (incluant grossesse, transplantation et produits sanguins labiles non déleucocytés). Ils discutent les facteurs biologiques pouvant expliquer ces observations dont le caractère « bon répondeur », un patient répondant aux antigènes érythrocytaires pouvant plus probablement répondre aux HLA. L'association entre alloimmunisation anti-érythrocytaire et anti-HLA pourrait être différentes selon les sous-groupes de patients. Enfin, les auteurs notent plusieurs limites à leur étude dont la non obtention de l'historique transfusionnel en dehors de leur établissement et l'impossibilité d'établir le lien temporel entre l'exposition aux alloantigènes et le développement d'anticorps détectables. Le statut de l'alloimmunisation anti-érythrocytaires combiné à des éléments particuliers de l'histoire clinique du patient permet d'estimer un risque élevé d'alloimmunisation anti-HLA.

Tatouages et virus transmissibles par le sang

La question de l'implication des tatouages dans le risque de transmission virale par transfusion et de l'ajournement des donneurs tatoués reste débattue. Une étude australienne vient d'établir par le risque résiduel que l'ajournement des donneurs après tatouage n'est pas nécessaire pour la sécurité transfusionnelle (Hoad et al. Tattoos, blood-borne viruses and blood donors: a blood donor cohort and risk assessment. *Vox Sanguinis* 2019;114:675-686).

Les auteurs rappellent qu'en Australie, les obligations réglementaires imposent un ajournement du don pendant 4 mois après un tatouage quel que soit le lieu où le tatouage a été réalisé. La question de savoir si les tatouages effectués dans des établissements autorisés (possédant des procédures de contrôle infectieux en vigueur) sont à risque pour les virus transmissibles par le sang demeure conflictuelle sur le plan de la littérature.

Une sélection de donneurs avec une notification d'ajournement pour tatouage du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2016, revenus donner à la fin du mois de novembre 2017, ménageant entre 11 à 59 mois avant le retour au don (élément dépendant du moment où l'ajournement a été posé) a été constituée.

Une cohorte comparative a été construite à partir de l'ajournement pour paludisme (voyage ou résidence en zone d'endémie palustre) sur la même période. L'analyse sur ce groupe a été limitée aux ajournements de l'année 2014 avec un suivi jusqu'à mi-2016. La durée d'ajournement pour le paludisme était similaire à celle post-tatouage (4 mois).

Tous les dons étaient testés, en dépistage, pour l'ARN du VIH 1, du virus de l'hépatite C (VHC) et l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) et, du point de vue sérologique, pour les anticorps anti-VIH-1/2 et du VHC et pour l'antigène HBs. L'ensemble des échantillons avec résultat positif était soumis à des tests de confirmation.

Sur la période de 4 ans, 5 168 649 dons ont été effectués avec respectivement, 60 070 notifications d'ajournements pour tatouage et 98 198 pour paludisme. Les donneurs n'ayant pas de don antérieur ou n'étant pas revenu donner ont été inclus dans l'analyse descriptive mais pas dans l'analyse statistique et le modèle de risque. Sur les 60 070 ajournements pour tatouage, 56 586 concernaient des donneurs avec don antérieur négatif et 31 849 (56,3%) comportaient un retour au don. Un taux annuel de 3,16% de donneurs avec ajournement pour tatouage dans les dossiers était observé. Les femmes contribuaient à 64,6% de tous les ajournements et leur proportion était plus élevée que chez les hommes pour toutes les tranches d'âge.

L'incidence de virus transmissibles par transfusion chez les donneurs de sang avec ajournement pour tatouage était de 13,3 pour 100 000 personnes années. Toutes les infections concernaient des hommes et portaient sur le VHC. Pour les 3 donneurs impliqués, un avait été tatoué et avait eu de l'acupuncture dans un établissement autorisé, les deux autres présentaient deux facteurs de risque : utilisation de drogue injectable non déclarée pour l'un, partenaire porteur du VHC pour l'autre.

Sur la cohorte « paludisme », l'incidence de virus transmissibles par transfusion était de 9,3 pour 100 000 personnes années. Trois des quatre infections concernaient des hommes et toutes étaient des infections VHB occultes. Le pays de naissance (pays à haut risque d'infection) a été identifié comme facteur de risque.

Si d'autres risques étaient comptabilisés, pour le risque donneur tatoué, l'incidence diminuait à 4,4 pour 100 000 personnes années. Le risque résiduel estimé était de 1 pour 34 000 000 par unité transfusée (taux d'ajournement pour tatouage et incidence du VHC) s'il était permis aux donneurs avec tatouage de donner sans restriction.

Cette étude montre une faible association entre tatouage et infection pour le VHC mais celle-ci est plus probablement une association avec des risques non déclarés (usage de drogue injectable) ou d'autres risques. Le risque n'étant pas nul, la modélisation du risque apporte des informations complémentaires afin de déterminer si ce risque est suffisamment faible, dans la perspective des virus transmissibles par le sang, pour accepter des donneurs qui ont des tatouages sans restriction.

Les auteurs relèvent plusieurs limites: potentiellement, les donneurs ajournés ne revenant pas au don pourraient avoir un profil de risque différent de ceux qui reviennent. De même, les donneurs qui ne reviennent pas peuvent avoir d'autres facteurs de risque (par exemple, usage de drogue intraveineuse - incidence du VHC plus élevée). La méthodologie incorporant les données du tatouage dans le risque résiduel existant donne lieu à une estimation conservatrice du risque. La modélisation du risque est partiellement dépendante de l'intervalle des dons (augmentation de l'intervalle par l'ajournement tatouage). Le signalement du tatouage et d'autres risques est lié au donneur. Enfin cette étude ne permet pas la distinction cause et association.

Le risque résiduel montre que l'ajournement des donneurs après tatouage sur le plan des virus transmissibles par le sang en Australie n'est pas requis dans le domaine de la sécurité transfusionnelle.

Antigène érythrocytaire et protéine prion : une étonnante découverte

Pour les amateurs de science.

La recherche d'un antigène reconnu par un anticorps anti-érythrocytaire et du gène le codant peut conduire à la découverte d'une association inattendue. Des auteurs japonais ont recherché l'antigène érythrocytaire de haute fréquence reconnu par l'anticorps anti-KANNO (Omae et al. Integrative genome analysis identified the KANNO blood group antigen as prion protein. Transfusion 2019;59 :2429-2435).

L'anticorps anti-KANNO a été décrit pour la première fois en 1991 chez une patiente japonaise avec antécédents de transfusion et de grossesses. Cet anticorps reconnaît un antigène de haute fréquence. Une approche génomique a été réalisée par les auteurs en vue d'identifier l'antigène KANNO.

Ils ont découvert que le gène codant pour l'antigène de haute fréquence KANNO était localisé dans le gène *PRNP* de la protéine prion. La séropositivité de l'antigène KANNO est affectée par une mutation faux-sens qui se trouve à l'état homozygote chez les sujets KANNO négatif. Les auteurs relèvent que le groupe sanguin KANNO négatif est probablement plus fréquent chez les asiatiques.

Dr Pierre MONCHARMONT