

## Anti-Jra (JR1) et anti-M (MNS1) responsables d'anémie fœtale sévère : un mécanisme d'action commun ?

Cécile TOLY-NDOUR<sup>1</sup>, Stéphanie HUGUET-JACQUOT<sup>1</sup>, Hélène DELABY<sup>1</sup>, Emeline MAISONNEUVE<sup>2</sup>, Anne CORTEY<sup>3</sup>, Agnès MAILLOUX<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité fonctionnelle biologique et d'expertise en immuno-hématologie périnatale, Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale, Hôpital Saint-Antoine

<sup>2</sup> Service de médecine fœtale, Hôpital Trousseau.

<sup>3</sup> Unité fonctionnelle de soins et expertise des incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires et des icteres néonatals, Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale, Hôpital Trousseau

Dans la littérature, plusieurs cas d'anémies fœtales sévères induits par des immunisations anti-M (MNS1) et anti-Jra (JR1) maternelles ont été décrits et nous ont amenés à reprendre les observations d'atteinte fœtale au CNRHP ces dernières années.

Nous avons extrait les cas d'anémie fœtale sévère, suivis au CNRHP entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016 afin de constituer une population de référence.

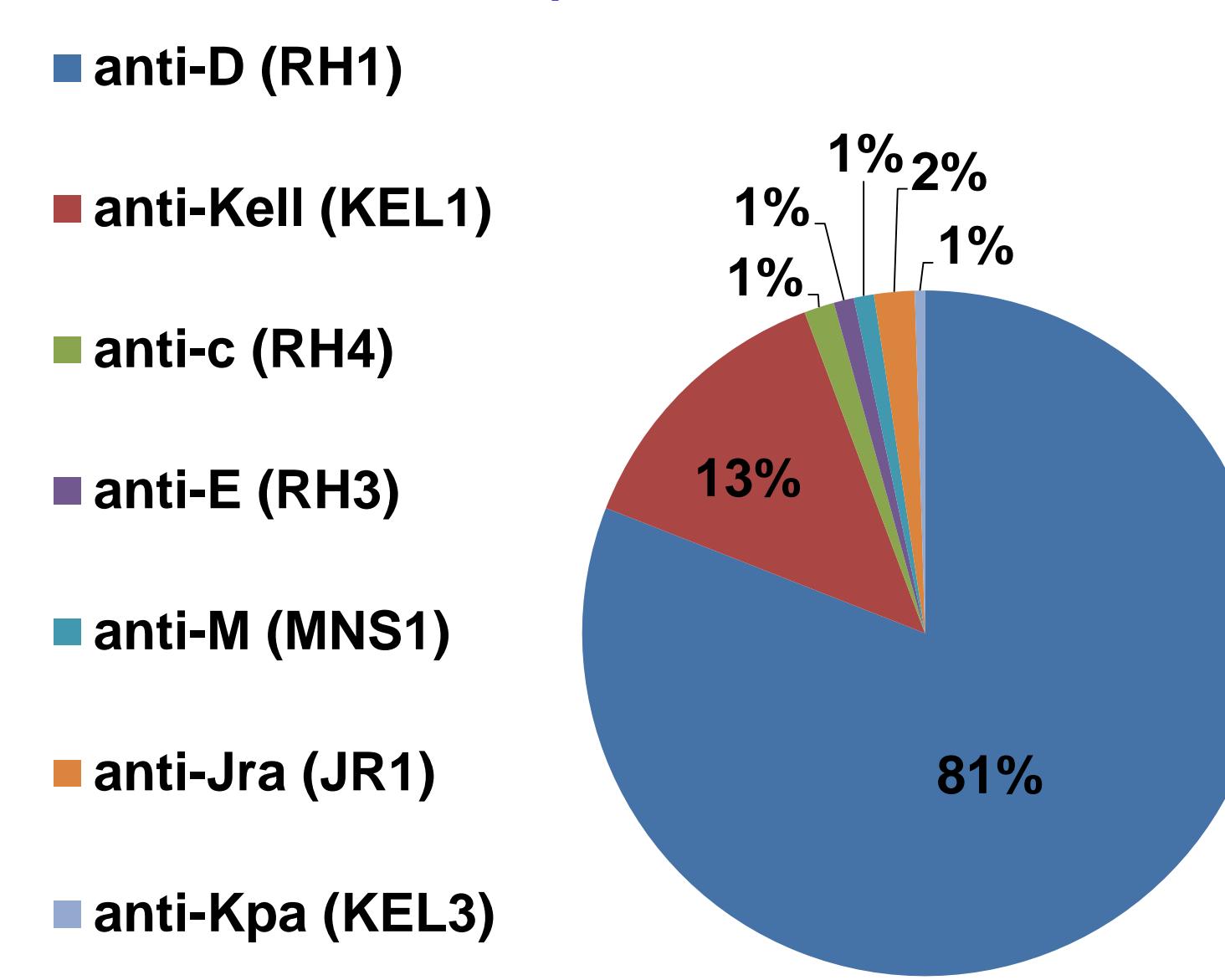
En 10 ans, 4 fœtus dont les mères avaient une immunisation anti-Jra et 2 fœtus dont les mères présentaient une immunisation anti-M ont bénéficié de transfusion(s) *in utero*.

Afin d'étudier les caractéristiques biologiques maternelles et fœtales des grossesses compliquées d'immunisations anti-M et anti-Jra, nous avons étendu la période d'étude jusqu'au 01/09/2019; nous permettant de comparer 4 cas d'incompatibilité fœto-maternelle anti-M et 4 cas d'incompatibilité anti-Jra à ceux par incompatibilité anti-D (RH1) et anti-Kell (KEL1) de la cohorte initiale.

Dans les 8 cas, les titres des anticorps maternels étaient supérieurs à 32 au moment de la 1<sup>ère</sup> transfusion. L'anémie survenait après 26 SA et était associée à un faible processus hémolytique périphérique : faible positivité, voire négativité, du test direct à l'antiglobuline, faibles taux de bilirubines (< 40 µmol/L) et anémie peu régénérative (réticulocytes < 160000 / mm<sup>3</sup>) sur le sang fœtal juste avant la 1<sup>ère</sup> transfusion.

Ces caractéristiques, communes à l'anti-M et à l'anti-Jra, diffèrent de celles observées dans les incompatibilités fœto-maternelles anti-D, pour lesquelles le mécanisme d'hémolyse périphérique est prépondérant. Si le mécanisme d'action semble être à la fois central et périphérique pour les incompatibilités anti-Kell, nos résultats suggèrent que les anticorps anti-M et anti-Jra agiraient quasi exclusivement au niveau de l'érythropoïèse.

**Figure 1 : Répartition des anticorps impliqués dans les cas d'anémie fœtale sévère par incompatibilité fœto-maternelle (cohorte CNRHP du 01/01/2007 au 31/12/2016)**



Pendant cette période, 209 fœtus ont bénéficié d'au moins une transfusion *in utero* dans un contexte d'incompatibilité fœto-maternelle. Les immunisations anti-D étaient les plus fréquentes (n=169 (81%)), suivies des immunisations anti-Kell (n=28 (13%)). Parmi les autres spécificités d'anticorps impliquées (6%) , on retrouvait l'anti-c (N=3), l'anti-E (N=2), l'anti-Jra (N=4 (dont 2 jumeaux)), l'anti-M (N=2) and l'anti-Kpa (N=1).

Toutes ces spécificités d'anticorps avaient déjà été décrites dans la littérature comme pouvant être responsables d'anémie fœtale sévère.

**Figure 2: Comparaison des titres des anticorps maternels au moment de la première transfusion fœtale**

**A) Anticorps anti-RH1 et anti-KEL1, B) Anticorps anti-MNS1 et anti-JR1**

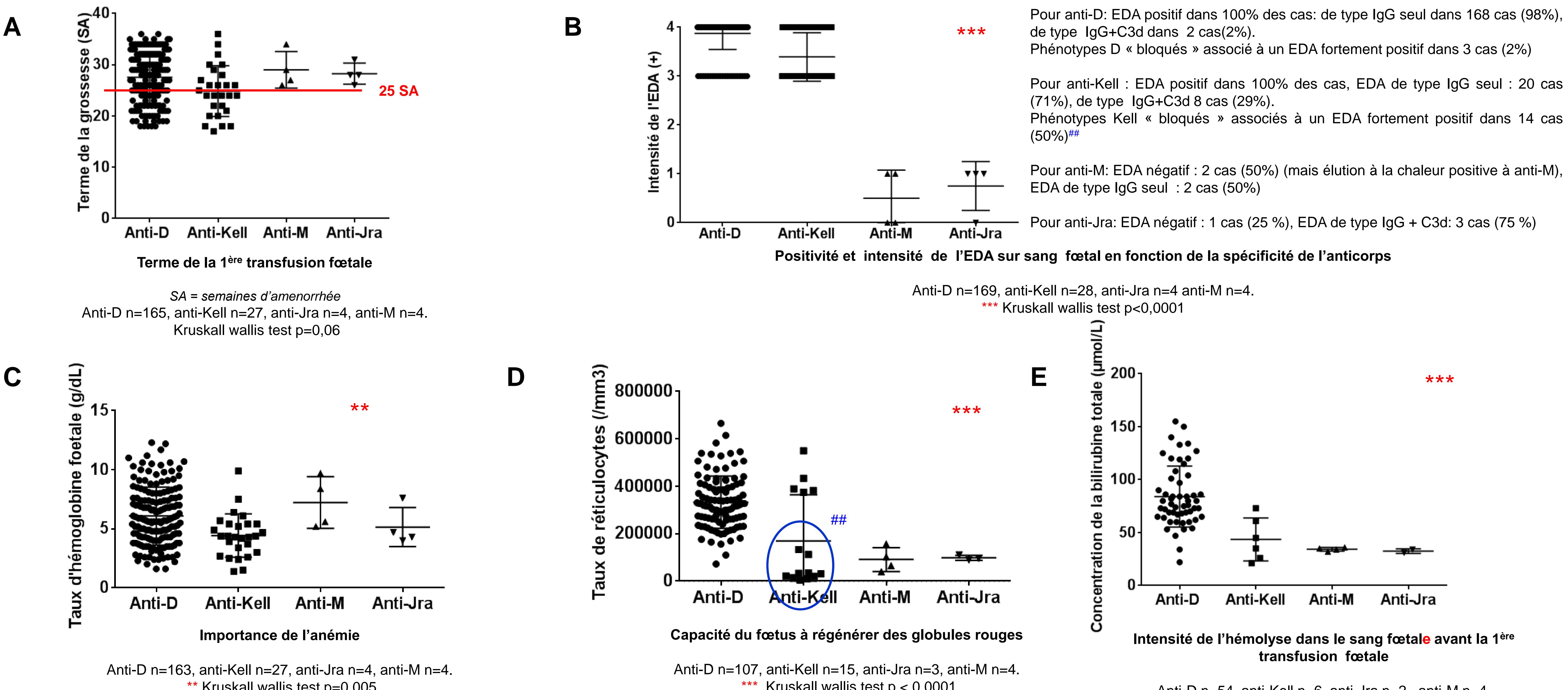
	Titre d'anticorps maternel le plus faible au moment de la TIU*	N=
Anti-D	16	169
Anti-Kell	32	28

\* Cohorte CNRHP du 01/01/2007 au 31/12/2016

	Identification du fœtus	Titre des anticorps maternels
Anti-M	DAF	256 (IgG)
	MOU	64 (IgG)
	ABB 1	128 (IgG)
	ABB 2	128 (IgG)
Anti-Jra	LEV	256
	DEW	64
	BEN 1	64
	BEN 2	64

Après extension de la période d'étude au 01/09/2019, pour les 8 fœtus concernés par une incompatibilité anti-Jra et anti-M avec développement d'une anémie fœtale sévère, les titres des anticorps maternels étaient systématiquement élevés (> ou égal à 32), comme dans la cohorte initiale pour les incompatibilités anti-D et anti-Kell.

**Figure 3: Caractéristiques du sang fœtal juste avant la 1<sup>ère</sup> transfusion *in utero* en fonction de la spécificité de l'anticorps. A) terme de la 1<sup>ère</sup> transfusion fœtale B) positivité de l'examen direct à l'antiglobuline (EDA), C) taux d'hémoglobine, D) taux de réticulocytes, E) concentration de la bilirubine totale**



Pour les incompatibilités anti-Jra et anti-M, l'anémie fœtale survenait après 25 semaines d'amenorrhée. Dans tous les cas, l'anémie était associée à un processus hémolytique de faible intensité : Examen direct à l'antiglobuline négatif ou faiblement positif, taux de bilirubine totale bas, taux de réticulocytes relativement bas dans le sang fœtal; suggérant que ces anticorps pourraient agir essentiellement par un mécanisme d'inhibition de l'érythropoïèse. Ce mécanisme semble quasi exclusif pour ces spécificités d'anticorps, contrairement à l'anti-Kell pour lequel un mécanisme d'hémolyse périphérique et un mécanisme d'inhibition de l'érythropoïèse semblent coexister.

**Conclusion :** La présence de titres élevés d'anti-M ou d'anti-Jra dans le sang maternel peut induire une anémie sévère chez le foetus. Le mécanisme d'action impliquerait de manière prépondérante une inhibition de l'érythropoïèse. Les cibles antigéniques de ces anticorps (transporteur ABCG2 pour l'anti-Jra et glycophorine A pour l'anti-M) sont connues pour être exprimées fortement sur les précurseurs érythroïdes et semblent avoir des rôles importants dans l'érythropoïèse, ce qui corroborerait ces résultats.