

Second Tunisian case of Anti –Tja mediated recurrent abortions

Second cas Tunisien d'avortements à répétition induits par l'anti-Tja

Hager Zarrouk¹, Hedi Belleli², Asma Mahfoudh², Nejia Chalfouh¹, Houda Kaabi¹, Hmida Slama¹

1- Centre national de transfusion sanguine/ Faculté de pharmacie de Monastir

2- Centre national de transfusion sanguine/ Ecole supérieure des sciences et techniques de la santé de Tunis

RÉSUMÉ

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des phénotypes érythrocytaires rares demeure une situation problématique dans plusieurs pays, particulièrement en Tunisie. Les sujets porteurs de tels phénotypes, peuvent développer des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires de grande fréquence dont ils sont dépourvus.

Patiente âgée de 35 ans adressée à notre laboratoire suite à douze avortements à répétition survenant au cours du premier ou du second trimestre de grossesse. La patiente était du groupe sanguin O RH: 1, -2, -3, 4, 5 K:-.

Nous avons identifié dans son sérum un anticorps panagglutinant anti PP1Pk (anti-Tja) réputé responsable d'avortements spontanés à répétition. Les phénotypes P1 et Tja étaient négatifs.

Les investigations ont conclu à l'absence d'auto et d'allo anticorps associés. La plasmaphérèse précoce lors de la prochaine grossesse a été proposée afin d'épurer le sang de l'anticorps anti public et maintenir le bon fonctionnement du placenta.

L'anticorps anti Tja, apparaissant chez les sujets de rare phénotype p, est responsable d'hémolyse immédiate post transfusionnelle. Malgré l'absence d'un donneur de sang intra familial compatible, la patiente n'est pas dans une situation d'impasse transfusionnelle, puisque deux donneurs du même phénotype ont déjà été identifiés lors de l'enquête familiale menée en 2013 pour une première patiente.

Mots-clés

anti -Tja, anticorps anti public, avortements à répétition, phénotype rare

SUMMARY

The diagnosis and the treatment of rare phenotypes remain a problematic situation in many countries especially in Tunisia. Individuals with rare phenotype may develop clinically significant red cell antibodies directed against the high incidence Antigens they lack.

A 35 years old patient was referred to our laboratory to explain a high incidence (twelve) of recurrent miscarriage during the first and second terms of pregnancy. This patient was grouped as O Rhesus: 1, -2, -3, 4, 5 K:-1. In her plasma we identified a pan-reactive anti-PP1PK antibody (anti-Tja) recognized to be responsible of spontaneous recurrent abortions. The red cell phenotype was P1 and Tja negative.

More investigations concluded to the absence of auto and other allo-antibodies association. Therapeutic plasmapheresis from early stages was suggested for the future pregnancy to remove anti-public antibodies in order to maintain normal placenta functions.

The Anti-Tja antibody, naturally occurring in patients with rare p phenotype, has the ability to induce recurrent spontaneous miscarriages and to cause immediate hemolytic transfusion reactions. Despite the absence of compatible donors in her family, this patient is not in an impasse situation because two donors with the same phenotype were identified when investigating a first case in 2013.

Key-words

anti- Tja, anti-public antibody, recurrent miscarriages, rare phenotype,

INTRODUCTION

Un phénotype érythrocytaire rare est caractérisé par l'absence d'un antigène de haute fréquence ou de plusieurs antigènes du même système de groupe sanguin (1). La prévalence des phénotypes rares est variable d'un pays à un autre (2). Dès lors que la prévalence est inférieure à 4/1000, le phénotype est considéré rare. (1) Les Anticorps correspondants à la spécificité rare, qu'ils soient naturels réguliers ou immuns, peuvent induire une situation de blocage transfusionnel ou des difficultés de procréation. La découverte des porteurs de tels phénotypes se fait de manière fortuite lors d'un bilan pré transfusionnel ou de suivi de grossesse. Les sujets de phénotype «p», dont la fréquence est de 0,0005% des caucasiens, qui sont déficients en antigène P, P1 et Pk, développent un anticorps anti PP1Pk encore appelé anti -Tja. Ces anticorps sont à l'origine d'hémolyse immédiate post transfusionnelle et d'avortements spontanés à répétition. (3,4)

Dans le présent travail, nous rapportons le cas d'une patiente ayant fait douze avortements précoces à répétition.

OBSERVATION

Il s'agit de la patiente BT N âgée de 35 ans qui n'a pas d'enfants vivants (G12 P0). BT N, originaire de la région de Bizerte, a été convoquée dans notre laboratoire pour un bilan immuno-hématologique afin d'expliquer 12 avortements précoces à répétition. Son GS est O RH : 1,- 2,-3, 4,5 K :-1.

La recherche d'anticorps irréguliers (RAI) est positive avec toutes les hématies du panel local fabriqué au laboratoire et du panel BIORAD® avec un même score de (4+) aussi bien en gel test LISS® qu'en gel test enzymatique de BIORAD®. Le test de coombs direct sur carte Screening II de BIORAD® (TCD) et les témoins autologues sont négatifs. Ces résultats sont en faveur d'un anticorps anti-public.

Tenant compte de l'origine géographique de la patiente et de son nom (le même que la première patiente décrite en 2016) (5), l'Ac anti-Tja était fortement suspecté.

Le phénotypage P1 et Tja (utilisant le sérum d'un patient de GS AB de phénotype p et ayant un anti-Tja) étaient négatifs.

L'anticorps anti Tja a été retenu devant le phénotype p de la patiente.

Le titre, évalué par le test indirect à l'antiglobuline en phase solide à 37°C est de 32. Cet Anticorps présente un caractère fortement hémolysant puisque la première RAI faite avec le panel local à + 4°C est revenue ininterprétable à cause de l'hémolyse intense. La reprise de la RAI à +4°C sur un sérum décomplémenté a montré un résultat positif avec tous les globules rouges du panel. Cet Anticorps naturel régulier est constitué d'un mélange IgG et Ig M. En effet, la RAI réalisée sur le sérum traité au dithiothreitol (DTT) est restée positive avec un score de 4+, ce qui plaide en faveur de la présence des Ig G. En raison des antécédents de la patiente, une fraction de ces IgG est d'origine allo-immune. Les adsorptions homologues sur des hématies traitées par la Broméline ont permis d'éliminer l'éventuelle association de l'anti public à d'autres allo-anticorps.

L'enquête familiale réalisée dans le but de retrouver un donneur de sang compatible avec la patiente s'est révélée négative.

DISCUSSION

L'identification des anticorps «anti public» est une situation contraignante pour les laboratoires d'immuno-hématologie, vu qu'on ne dispose pas de panel d'hématies de phénotypes rares. Dans notre cas le diagnostic présomptif de l'anti Tja a été retenu devant un faisceau d'arguments dont l'identification du phénotype p de la patiente, son nom et son origine géographique, mais nous n'avons pas pu tester son sérum avec une hématie Tja négative.

L'anticorps anti Tja est un anti-public qui reconnaît plus de 99,99% des GR de la population générale. Cet Ac est à l'origine d'avortements spontanés précoces avant la 20ème SA dans 50 à 72% des cas. (6) Le placenta serait la principale cible de l'anti Tja et les fausses couches précoces ont été expliquées par l'ordre d'apparition des antigènes du système P lors de l'embryogenèse. En effet, l'antigène P et Pk apparaissent sur le tissu trophoblastique à partir de la 3^{ème} SA à une plus forte concentration par rapport au tissu fœtal (7). L'attaque exercée par l'anti-Tja induit un ralentissement du développement placentaire à l'origine des avortements. L'antigène P1 qui n'apparaît qu'à la 19^{ème} SA inhibe l'expression des Ag P et Pk. Ceci explique le fait que les fœtus qui survivent à cet âge de la grossesse (19-20 SA) aboutissent à une grossesse à terme (6). Cette hypothèse est soutenue par le fait que les

foetus avortés étaient anatomiquement normaux. (4). Les anticorps anti PP1Pk sont des anticorps naturels, formés d'Ig M (réguliers) ou Ig G (réguliers ou irréguliers) ou d'un mélange IgM et Ig G (6). La majeure partie des Ig G est constituée de l'isotype IgG3 identifiée comme cytotoxique pour le foetus. 25% des Ig G sont des anti- P et 75% des anti- Pk. (4). Ce sont des anticorps hémolytiques (anti -P et anti-Pk) ou agglutinines froides (anti P1). Ils présentent un grand risque transfusionnel et obstétrical (6).

Dans la littérature, parmi les options thérapeutiques, la plasmaphérèse accompagnée d'une surveillance régulière du titre des anti-Tja, a montré son efficacité à diminuer le titre de cet anticorps, ce qui permet de maintenir les fonctions normales du placenta et d'éviter les avortements spontanés (8). Le rythme des séances varie selon les équipes. Leur poursuite jusqu'à terme est envisageable pour la sécurité du foetus mais le succès malgré l'arrêt des séances à 22 SA a été décrit (6). Des naissances à terme ont été rapportées et les nouveaux nés ne souffraient ni d'hémolyse ni d'autres complications (4,8).

En ce qui concerne la présente patiente, la plasmaphérèse devrait être envisagée très tôt (dès la 6^{ème} semaine d'aménorrhée) durant la prochaine grossesse.

Devant l'absence d'un donneur de sang compatible parmi sa fratrie et la non disponibilité d'une banque de sang de phénotypes rares, un besoin transfusionnel pour la mère ou son prochain foetus/ bébé sera satisfait en faisant appel à des donneurs de sang de même phénotype identifiés auparavant ou à une auto-transfusion.

CONCLUSION

L'anti PP1Pk est un anticorps anti public responsable d'avortements précoces à répétition et d'hémolyses immédiates post transfusionnelles. La thérapeutique basée sur la plasmaphérèse a montré son efficacité lors des grossesses.

Toutefois, beaucoup d'efforts restent à fournir afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des porteurs de phénotypes rares et surtout ceux qui ont développé des anticorps anti-publics.

RÉFÉRENCES

1. T Peyrard, B-N Pham, P-Y Le Pennec, P Rouger. Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique. *Transfusion clinique et biologique* 15. 2008;109-119

2. S Nance, E.A Scharberg, N Thornton, V Yahalom, I Sareneva, B C Lomas-Francis. International rare donor panels: a review. *Vox sanguinis* 2016;110: 209-218.
3. D. Wirthner, P. Hohlfeld, J.-D. Tissot. Maladie hémolytique périnatale *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27 : 135-143.
4. Georgette R. Benidt, Elizabeth A. Jaben, Jeffrey L. Winters, James R. Stubbs Identification of anti-PP1Pk in a blood donor and her family: A case report following her pregnancy and review. *Transfusion and Apheresis Science* 43.2010; 369–374
5. S Derouich, A Ayachi, A Bouzid, N Khelifa, MJegham, M Mourali. AntiTja (PP1Pk) : Rare cause of recurrent early abortion. *La Tunisie Médicale* - 2016 ; Vol 94 (n°07) : 336
6. K Haentjens-Verbeke, Ph Dufour, D Vinatier, N Tordjeman, JC Monnier, L Manessier. Anti-TJa Alloimmunization Two consecutive pregnancies of anti Tja carrying patient *Fetal Diagn Ther* 1996;11:120-125
7. Hansson GC, Wazniowska K, Rock JA, Ness PM, Kickler TS, Shirey RS, et al. The glycosphingolipid composition of the placenta of a blood group P fetus delivered by a blood group Pk1 woman and analysis of the anti-globoside antibodies found in maternal serum. *Arch Biochem Biophys* 1988;260:168–76.
8. MC Fernández-Jiménez, MT Jiménez-Marco, D Hernández, A González, F Omeñaca, C de la Cámara. Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP1Pk or anti-K immunization: a report of two patients *Vox Sanguinis*.2001; 80 : 117–120