

Immunologie de la grossesse

Ac = Anticorps, Ag = Antigène, G° = Grossesse, L° = Lymphocyte, CPA = Cellule Présentatrice de l'Antigène, C° = Cellule, Mol° = Molécules, NK = Natural Killer, Ig = Immunoglobine, STT = Syncytiotrophoblaste, CTT = Cytotrophoblaste, TB = Trophoblaste, 🟡 = Concours 18', 🟠 = Concours 19', 🔴 = Concours 20'

Introduction

Le fœtus est considéré comme une **greffe semi-allogénique**.

75% des femmes multipares vont développer des Ac dirigés contre les Ag du père. 🟡🔴

I. Le conflit immunologique

Prenons l'exemple de 2 souris :

Autogreffe : Greffe d'une partie d'une souris à cette même souris.

Isogreffe : Greffe d'une partie d'une souris à une autre souris de même génotype.

Allogreffe : Greffe d'une partie d'une souris à une autre souris de génotype ≠ → rejet.

II. La réponse immunologique lors d'une greffe

Les mol° du non soi sont :

- ◆ Les mol° **HLA** du père
- ◆ Des Ag **mineurs** issus de la dégradation de protéines intra-cellulaire
- ◆ Les Ag du groupe **ABO**.

La **CPA** va détecter la présence des mol° du non soi, induisant 2 réponses possibles :

- 🟡 Réponse voie **Th1** (Les L° **TCD8 détruisent** les C° infectées par les mol° du non soi).
- 🟡 Réponse voie **Th2** (Les L° **B produisent** des Ac dirigés contre les mol° du non soi).

Durant les **premières heures** de la fécondation, lors de **l'implantation**, on aura une phase très inflammatoire avec des mécanismes **indispensables** pour que ça se passe cool :

- Un orage cytokinique voie Th2 🟡 pour l'adhésion/l'invasion de l'œuf dans la muqueuse 🟡
- L'arrivée des L° NK qui va avoir un effet immunotrophique et implantatoire 🟡🟠🔴

Les L° **T régulateurs** secrètent des cytokines anti-inflammatoire (IL10-TGFβ) pour **arrêter** cette réponse immunitaire.

III. Les mécanismes de tolérance immunitaire pendant la G°

La réaction déciduale va permettre l'augmentation de la vascularisation de la muqueuse utérine maternelle et surtout **l'infiltration de leucocytes** dans cette muqueuse.

L'implantation de l'œuf va être possible grâce à ces C° de l'immunité telles que :

- Les L° **NK** → **70%** des C° 🟡🟠🔴
- Les **macrophages** (10-20%)
- Les L° T

<p>La barrière foeto-placentaire</p>	<p>- Lors de l'implantation, le STT va former la barrière foeto-placentaire, imperméable aux IgG/M de la mère. → les Ac maternels ne pourront pas être en contact avec le CTT et donc ne pourront donc pas attaquer le fœtus.</p>
<p>Les mol° HLA non-classiques</p>	<p style="text-align: center;">En temps normal :</p> <p>- Les L° NK détruisent les cellules n'exprimant pas d'HLA, tout en libérant de la perforine et des protéases. - Les L° B détruisent les C° exprimant les HLA I classique du non soi</p> <p style="text-align: center;">Pendant la grossesse :</p> <p>- Non expression (par le STT) des mol° HLA I classiques ou II 🚫🚫🚫🚫 ☛ par hyperméthylation de l'ARNm 🚫🚫 → pas de HLA de classe II, pas d'activation de L°TCD4</p> <p>- Expression (par le CTT🚫🚫) des mol° HLA I non classiques C et G 🚫🚫🚫🚫 → inhibent les L° NK🚫🚫🚫🚫, les réduisant à seulement produire des cytokines pro-angiogéniques🚫🚫 permettant un bon développement du placenta et facilitant l'implantation.</p>
<p>Le FAS-Ligand</p>	<p style="text-align: center;">En temps normal :</p> <p>- Les L° T détruisent les C° du non soi via la voie Th1</p> <p style="text-align: center;">Pendant la grossesse :</p> <p>- Expression du FAS-Ligand par les C° du TB 🚫 ☛ induit la destruction des L° T maternels 🚫</p>
<p>L'expression de CD46</p>	<p style="text-align: center;">En temps normal :</p> <p>- Le complément participe à la suppression des Ag étrangers</p> <p style="text-align: center;">Pendant la grossesse :</p> <p>- Expression de CD46 par les C° du TB 🚫🚫 ☛ inhibe C3B et C4B, impliqués dans la cascade du complément → complément inactivé 🚫🚫 → C° du non soi conservées 🚫</p>
<p>L'augmentation du taux de L° T Régulateur 🚫</p>	<p style="text-align: center;">Ils servent à quoi ?</p> <p>- Eteindre les L° T activés dirigés contre les C° du TB</p> <p style="text-align: center;">Produit par qui ?</p> <p>- Par des cellules de l'IDO qui préviennent l'activation des L°T et des L° NK</p> <p style="text-align: center;">Comment évoluent-ils ?</p> <p>- Leur présence diminue entre le 1^{er} et le 3^{ème} semestre.</p> <p style="text-align: center;">Comment agissent-ils ?</p> <p>☛ Sécrétion d'hCG ☛ Sécrétion de cytokines immunomodulatrices anti-inflammatoires → inhibent le système immunitaire via un signal CTLA-4/B7 ☛ Induction de la galectine 1 : → inhibe la prolifération des L° T et induit leur apoptose</p>
<p>Signal CTLA-4/B7</p>	<p>Ce signal induit une inhibition de la prolifération du LT activé ☛ en diminuant IL-2 (cytokines activant les L°B) ☛ en diminuant l'activité des L° T</p>

Il faut comprendre que la réponse inflammatoire via Th2 et les L° NK est nécessaire à l'implantation **mais pas trop** quand même, sinon cela aboutira au rejet du fœtus. C'est donc le rôle des L° T Régulateur de tempérer cette réaction et de créer un équilibre.

IV. Les pathologies de tolérance immunitaire au cours de la G°

A. Toxémie gravidique = pré-éclampsie

Définition : C'est une **infiltration des C° inflammatoires** dans les artères de l'utérus, impactant la vascularisation du placenta.

Origines possibles :

- Pas d'HLA-G fondamental pour inhiber les LT
- Peu de production d'IL-10, la cytokine anti-inflammatoire
- Balance Th1/Th2 **en faveur de la voie Th1** (au lieu de Th2) -> **Pas d'orage cytokinique**

Conséquence 1 : Mauvaise implantation du placenta

☛ Le fœtus va donc se retrouver mal vascularisé, et la mère va **déplacer la vascularisation** de ses propres organes vers le placenta pouvant l'emmener à la pré-éclampsie.

Conséquences de la pré-éclampsie :

Insuffisance rénale, hépatique, œdème cérébral/hépatique, activation de la coagulation

Solution : Extraction du fœtus

B. Pathologies auto-immunes et grossesse

	Liées à la voie Th1	Liées à la voie Th2 ☛☛☛
Evolution	S'améliorent	S'aggravent ☛☛☛
Exemples de pathologie	Sclérose en plaques	Lupus ☛☛☛
	Maladie de Crohn	Maladie de Basedow
	Diabète de type I	Rectocolite Hémorragique ☛☛☛
	Thyroïdite de Hashimoto	

C. Infection et grossesse

Certaines infections comme **listériose** et **toxoplasmose** vont orienter la balance cytokinique **vers la voie Th1**, au moment de l'implantation. ☛☛☛

Conséquences : Mauvaise implantation, avortements.

D. Syndrome des antiphospholipides (SAPL) et grossesse

Ça correspond à des **manifestations thrombotiques** veineuses, artérielles ou de petits vaisseaux.

Manifestations obstétricales :

- Fausses couches
- MFIU
- Naissances prématurées

Différents Ac **expliquent** ce syndrome :

- Lupus anticoagulant
- Ac anti-cardiolipines
- Ac anti-B2-GP1

Hypothèse : Ces Ac **activeraient le complément**, expliquant les complications.

E) Alloimmunisation lors de la grossesse

1. Système rhésus

Le rhésus est un Ag présent ou pas sur nos globules rouges.
S'il est présent on est rhésus + (Rh+) et dans le cas inverse, on est Rh-.

Quand le père et la mère ont un **rhésus différent**, si les sangs fœtal et maternel rentrent en contact (saignements ou pendant l'accouchement), la mère va fabriquer des Ac dirigés contre les C° sanguines fœtales → **Ac anti-rhésus**.

1^{ère} grossesse → **aucune conséquence**

2^{ème} grossesse → **c'est chaud**

Si l'enfant est aussi de Rh différent de la mère, la mère aura déjà des IgG anti-rhésus ce qui va provoquer en théorie une **anémie hémolytique**.

Solution :

Il existe des tests de détermination du rhésus et des **traitements anti-IgG anti-rhésus** au cas où les rhésus de la mère et du fœtus seraient différents.

2. Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) foeto-maternelle

Cette pathologie est dû à une **absence d'une protéine glomérulaire chez la mère**.

1^{ère} grossesse → la mère va détecter cette protéine chez le fœtus et **produire des Ac contre elle**.

2^{ème} grossesse → à T3, les Ac passent chez le fœtus et **détruisent ses cellules du glomérule**.
Il naîtra donc avec une glomérulonéphrite.

Ça se guérit tout seul car les Ac de la mère s'éliminent **au bout de 6 mois** chez le fœtus.

Dédi : Full pour les PACES, grattez tout jusqu'à cette dernière fuckin seconde, vous allez passer.