

IMMUNOLOGIE DE LA GROSSESSE

I. GENERALITES

le **foetus** est considéré comme une **greffe semi-allogénique** (en effet son patrimoine génétique vient de 50% de la mère et de 50% du père). C'est un paradoxe immunologique qui va aboutir à une tolérance : Il va induire une **réponse immunitaire** de la mère pour éviter que les AC maternels n'attaquent celui du foetus (75% des femmes développent des AC contre les AG du père)

Si la tolérance immunitaire ne se met pas en place, on peut se retrouver avec un conflit immunologique amenant à un rejet :

- **Autogreffe** : pas de rejet / pas de TTT immunosuppresseur car le patrimoine génétique est le même
- **Isogreffe** : pas de rejet / pas de TTT immunosuppresseur car le patrimoine génétique concerne le même génotype donc le même système HLA
- **Allogreffe** : besoin d'un TTT immunosuppresseur pour accepter la greffe car le patrimoine génétique est différent
- **Grossesse** : greffe semi allogénique dont les 50% du patrimoine génétique différents (du père) vont – être toléré

Système du rejet : Les CPA détectent la présence d'un pathogène, ils capturent l'AG pathogène sur leur molécule HLA II et vont le présenter aux LTCD4 (helper = TH), ils vont alors :

- Soit se différencier en **LTCD8** (détruisent les cellules infectées) → immunité **cellulaire** → TH1
- Soit se différencier en **LB** (produisent des AC) → immunité **humorale** → TH2
- Activer le **complément** et les **macrophages** dans tous les cas

Tous ces mécanismes permettent une inflammation immunitaire qu'il va falloir éteindre via des cytokines anti inflammatoires (IL10 TGFB) et les LTREG

Allo antigènes de l'organisme permettant la reconnaissance du soi / non soi

- CMH ou système HLA (90% des allo antigènes) à la surface de chacune de nos cellules
 - **HLA I** : soi
 - **HLA II** : **non soi** elles sont allo réactives et induisent le SI lorsqu'elles sont reconnues
- AG mineurs fragment peptidique issu de la dégradation des protéines polymorphiques intra cellulaires, reconnues comme du **non soi**
- AG du groupe ABO sur la surface des cellules endothéliales (groupes sanguins)

II. TOLERANCE IMMUNITAIRE

L'implantation de l'œuf va être possible grâce à

- **Lymphocyte NK/Natural Killer** (70%) : Cellule de l'immunité inné qui, une fois les cytokines présentes, ont un effet **immunotrophique et implantatoire**, en effet ils permettent de **creuser la muqueuse utérine**. Elle détecte les cellules ne présentant pas de HLA I ce qui l'active et libère des perforines et protéase pour détruire la C
- des **macrophages** (10-20%)
- des **lymphocytes régulateurs**.
- **Orage cytokinique de la voie Th2** (IL-1 β , IL-6, TNF- α) permis par la **décidualisation de la muqueuse**, sont indispensables à l'adhésion et l'implantation de l'œuf

MECANISMES DE PROTECTION CONTRE LE SI				
<u>Barrière Foeto-placentaire</u>	Permet la perfusion du bébé. Les IgG maternelles ne passent pas la barrière placentaire (les IgM non plus) : c'est ce qui <u>protège le fœtus</u> (les AC de la mère ne pourront pas être en contact avec le cytotrophoblaste et donc attaquer le fœtus) → rompu en cas de saignement / amniocentèse			
<u>Non expression HLA2 Sur le STT</u>	HLA2 = (<i>non soi</i>) Elles ne vont donc pas activer les LT CD4 , qui en temps normal, vont attaquer les cellules du non soi considérées comme « pathogène ».			
<u>Expression HLA1 non classique c et g Sur le CTT</u>	<ul style="list-style-type: none">➤ L'expression des molécules de type HLA 1 non classiques, permet d'induire un signal d'inhibition sur les cellules NK qui vont juste produire des cytokines pro-angiogénique (TNF-α, INFγ, IL-8 et IL-1β) permettant un bon développement du placenta et faciliter l'implantation. (Les LB ne vont pas attaquer ces cellules)➤ L'expression des molécules HLA 1 non classique c et g permet d'inhiber l'expression des LT CD8.			
<u>FAS-LIGAND</u>	A la surface du trophoblaste, elles expriment les HLA- , et permettent d'inhiber le SI activé en détruisant tous les LT encore activés (malgré les mécanismes précédant) lorsqu'ils reconnaissent le FAS-L et meurent par apoptose.			
<u>CD46</u>	Exprimés à la surface du trophoblaste, ils permettent aussi de se protéger du SI en inhibant :			
	L'activation du complément (composant du SI qui suppriment les AG) en inhibant le C3B et le C4B		L'inflammation du SI donc la destruction du placenta	
	ATTENTION : l'inflammation est essentielle à l'implantation, mais celle – ci ne peut durer trop longtemps, il faut qu'elle soit inhibée pour ne pas détruire le trophoblaste (futur placenta) et donc ne pas induire l'avortement.			
<u>LT-REG</u>	Les LT régulateurs permettent eux aussi d'éteindre l'inflammation en inhibant tous les LT activés grâce aux :			
	Les cytokines immunomodulatrices et anti inflammatoire IL-10 et TGF- β qui pour inhiber les LT activés et diminuer IL-2 via un signal CTLA-4	L'HCG induisant leur migration dans la muqueuse déciduale	CTLA-4 inhibant les cellules du SI	l'IDO des C dendritiques prévenant l'activation des LT et NK

Pathos de l'implantation de la grossesse			
<u>Toxémie gravidique</u>	Aussi appelé pré éclampsie, c'est une mauvaise implantation du placent due à l' infiltration des artères de l'utérus par des cellules inflammatoires (LT, NK..) Différentes raisons peuvent être à l'origine de cette réaction immunitaire anormale de la mère contre son fœtus :		
	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
	Le fœtus sera donc mal vascularisé et présentera des signaux d' hypoxie . La mère va réagir en augmentant sa perméabilité vasculaire (activation des FT de coagulation / libération de vasopressine / diminution des vasodilatateurs) au dépend de ses organes. Le calibre des vaisseaux va secondairement diminuer et aggraver la vascularisation du placenta . Chez la mère, la pré éclampsie se manifeste avec une HTA et une protéinurie (insuffisance rénale). Le seul TTT est l' extraction du fœtus		

<u>Maladies auto immunes</u>	Pathologies auto-immunes liées à la voie de type Th2 vont <u>s'aggraver</u> au cours de la grossesse : Lupus, maladie de Basedow, et la rectocolite hémorragique.		
	Pathologies auto-immunes liées à la voie Th1 vont pouvoir <u>s'améliorer</u> au cours de la grossesse : maladie de Crohn, diabète de type I, Thyroïdite de Hashimoto et les scléroses en plaques		
<u>Infections</u>	Au moment de l'implantation, il peut y avoir certaines infections qui vont orienter la balance cytokinique vers la voie Th1 . Ces infections sont par exemple la Toxoplasmose et la <u>listériose</u> qui vont être à l'origine d' avortement ou de mauvaise implantation avec toutes les complications qu'on a vu		
<u>SAPL</u>	Il s'agit de manifestations thrombotiques veineuses, artérielles ou de petits vaisseaux qui surviennent au cours de la grossesse (ou hors grossesse) et qui sont très <u>fréquemment associé</u> à des manifestations obstétricales tels que : <ul style="list-style-type: none"> - des fausses couches (<i>au moins 3 inexpliquées avant 10 semaines</i>) - des morts fœtales in-utéro (<i>au moins 1 inexpliquée de morphologie normale</i>) - des naissances prématurées (<i>en rapport avec une pré-éclampsie sévère ou une éclampsie</i>). Sur le plan biologique, on va retrouver différents anticorps expliquant ce syndrome :		
	Lupus anticoagulant (anticorps) à 12 semaines d'intervalle on recherche donc les <u>AC anti ADN natifs</u> et les <u>AC anti nucléaires</u>	Anticorps anti-cardiolipine à 2 reprises	Anticorps anti-β2-GP1 à 12 semaines d'intervalle
<u>Allo immunisation</u>	Le système Rhesus		
	Le rhesus est un antigène présent (RH+) ou pas (RH-) sur nos globules rouges. Lorsque le père et la mère ont un groupe sanguin différents avec la mère de groupe Rh - et le père de Rh+ , <ul style="list-style-type: none"> - La <u>première grossesse</u> d'un BB RH+ se passe bien puisque les sang ne sont pas au contact - A l'<u>accouchement</u> le sang maternel rencontre le sang fœtal, la mère va donc produire des AC pour éliminer ces GR RH+ considéré comme étranger. - Lors de la <u>deuxième grossesse</u>, si le BB est encore RH+, la mère aura déjà les AC contre, et les Ig vont passer la barrière induisant alors chez le BB une anémie hémolytique (destruction des GR) Aujourd'hui des test existent pour dépister le Rhesus du bébé, et en fonction, injecter un traitement prophylactique en prévention chez la mère.		
	La GEM (Glomérulonephrite Extra Membraneuse)		
	liée à un déficit d' une protéine glomérulaire de la mère . Si la protéine NEP des glomérules rénaux est absente chez la mère, elle développera dès la première grossesse des AC contre cette protéine induisant une glomérulonéphrite chez le bébé La protéinurie et la glomérulonéphrite chez le bébé va guérir tout seul après la naissance, puisque les anticorps de la mère s'éliminent au bout de 6mois		

Première et dernière dédicace de mon existence

- A diego le sang, on compte sur toi
- A john qui a presque ronéisé la totalité de mes cours et qui m'a pondu un beau schéma d'hormono
- A mes fillotes qui veulent ou non SF soyez forte les filles
- A ma cotut rambi qui m'aide bcp, jlm d'amour
- A toutes la team UE8 c'était un plaisir de vous faire des fiches

Force a vous pour ce dernier semestre semé d'embuches : confinement / contraction / nouvelles modalités de passage pour l'année prochaine ne vous auront pas aidé. Mais une fois passé je vous promets vous allez en être fière ! Bon courage à tous !