

Immunologie et Fausses Couches spontanées précoces à Répétition

Dr Martine Uzan

Néphrologue

Hôpital de Poissy-St-Germain

Journée GEMA 31mars 2007

Introduction

Pathologie mal connue et prise en charge difficile ->
conf. Européenne d'experts récente
(CHRISTIANSEN 2005)

- Les maladies autoimmunes affectent plus les femmes que les hommes(75%)
raisons ⇨ peu claires .Susceptibilité hormonale?
- production d'AC plus importante avec ↗de l'immunité cellulaire après immunisation

Introduction

- L'évolution dans le domaine de l'immunologie et les nouvelles techniques de diagnostic de ces 20 dernières années a permis de rattacher certains avortements spontanés à répétition à des étiologies immunologiques.
- Les causes immunologiques des FCSR sont dues à des anomalies de la réponse immunitaire Humorale (Auto-immune ou Allo-immune) ou de la réponse cellulaire : Les examens et les traitements proposés ne sont pas toujours consensuels
- Seul SAPL associé ou non à une connectivite est indiscutablement associé aux FCSR .Traitement consensuel

Fausses couches spontanées

■ Fausse Couche spontanée

- ◆ Arrêt spontané de la grossesse entre détection de celle-ci et date de viabilité foetale (24 SA)

■ Fausse couche spontanée précoce

- ◆ Arrêt de la grossesse pendant la vie embryonnaire.
Limite \Rightarrow 12 SA pour la plupart des auteurs.
- ◆ Le plus souvent sporadique (sélection naturelle).
Fréquente : 15 % des grossesses diagnostiquées
- ◆ Fréquence \nearrow avec le nombre de FCS : 75% de risque de récurrence si 5^{ème} FCS

Fausses couches spontanées

Fausses couches spontanées précoces à répétition

- ◆ Concernent 2% des couples
- ◆ Définies par ≥ 3 arrêts de grossesse
- ◆ Bilan non consensuel car cause souvent non précise en dehors des maladies chromosomiques
- ◆ Seules des hypothèses physiopathologiques sont possibles
- ◆ Divers thérapeutiques essayées : pas de consensus en dehors du syndrome des antiphospholipides

Orientations Etiologiques

- 50% causes génétiques – chromosomiques, hormonales, infectieuses ou anatomiques
- 80% des causes dites « idiopathiques » sont d'origine immunologique (OGASAWANA 2000)

Causes immunologiques

◆ Humorale

- ★ Auto-immune : problème antérieur grossesse. Production d'AC contres propres antigènes
- ★ Allo-immune : réponse de la mère contre la contribution génétique paternelle chez l'embryon

◆ Cellulaire

- ★ certains phénotypes de lymphocytes T ou cytokines seraient des éléments prédictifs de l'évolution d'une grossesse. La réponse cellulaire est capitale pour la reconnaissance de l'allogreffe semi allogénique représentée par l'embryon.
- ★ intervention des cellules natural killer (NK)

Allo-immunisation

■ Gènes HLA

- ◆ Codent pour des molécules qui fonctionnent comme des anti-gènes classiques de la transplantation

Gouvernent la réponse immune

■ Cellules trophoblastiques : n'expriment pas la molécule HLA classique au niveau de l'interface foeto-maternelle

- ◆ Expriment : HLA-G de classe 1 \Leftrightarrow Molécule de polymorphisme restreint qui protège les cellules trophoblastiques de la Lyse par les cellules NK
- ◆ Exprime la protéine R80K : possède un déterminant allogénique polymorphe. Elle est la cible antigénique de l'action lytique des NK sur le trophoblaste
- ◆ Grossesse normale : action des cellules NK bloquée par le masquage de la R80K par les IgG maternelles

Facteurs Auto-immuns

- La présence d'auto-anticorps spécifiques d'organes seraient le témoin d'un désordre immunitaire global avec un dysfonctionnement lymphocytaire qui pourrait exercer des effets péjoratifs sur l'implantation et au-delà.
 - ⇒ Rejet immunologique du fœtus allogénique
- FCSR : associées à ↗ du taux de **CD5/CD19**
(Phénotype de Lymphocytes B Producteurs d'AC)
- Ces AC sont des marqueurs de l'activation polyclonale des lympho B ou d'un dérèglement des Lympho T lié à la stérilité ou à la perte fœtale

Ac antiphospholipides

Désignent une famille d'AC variés dont les plus étudiés :

- ◆ Anticardiolipide : ACI
- ◆ Anticoagulant circulant : ACC
- ◆ Anti B2GP1

- LA PRESENCE D'ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) AU COURS DE LA GROSSESSE EST ASSOCIEE A DES DESORDRES IMMUNOLOGIQUES ET DE LA COAGULATION
- ILS SONT RESPONSABLES DE COMPLICATIONS OBSTETRIQUES GRAVES POUVANT SURVENIR A TOUT MOMENT DE LA GROSSESSE.

Ac anti phospholipides

- FORME OBSTETRICALE DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES(SAPL)
CAUSE LA PLUS FREQUENTE DES COMPLICATIONS FŒTALES LIEES A UNE PATHOLOGIE VASCULAIRE PLACENTAIRE
- Constitue une situation à haut risque maternel et fœtal .
- Sa recherche est justifiée car débouche sur 1 traitement dont l'efficacité est démontrée (CABONNE 2003)

Cible antigénique des APL

B2GP1

- Cofacteur protéique associé au phospholipides
- Inhibiteur de la voie intrinsèque de la coagulation
- AC anti B2GP1 ⇔ associés aux thromboses et FCSR (LEE 2001)
- Tests non standardisés
- peu de données dans littérature pour confirmer cette association au FCSR
- Spécificité + importante quand associé au Lupus

Cible antigénique des APL

Annexine V

- Protéine liée aux phospholipides : PAP-1 (phospholipid placental anti-coagulant protein 1)
- rôle primordial
- Protéine synthétisée par les cellules trophoblastiques et associée à la membrane du syncytio trophoblaste
 - ◆ Forte affinité pour les phospholipides
 - ◆ Rôle dans le maintien de la fluidité sanguine inter villositaire
 - ◆ Mécanisme potentiel de thrombose in vivo (RAND 1997)
- Déficit en Annexine V ⇨ thromboses placentaires responsables des FCSR. Expliquerait la réponse au traitement anticoagulant des FCSR avec ACL

SAPL:Syndrome des antiphospholipides

Syndrome dont le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et biologiques (**conférence de consensus sur APL à SAPPORO 1999**)

critères revus par WILSON en 2001 et MIYAKIS en 2006

⇒ critères mineurs :

- ◆ au moins 2 fausses couches avant 12 SA
- ◆ Présence B2GP1 IgG ou IgM
- ◆ ou ACL IgA (LOSHKIN 2001)

⇒ Risque de diminuer la spécificité du Dc de SAPL

SAPL: primaire ou secondaire à une pathologie auto-immune

SAPL:Syndrome des antiphospholipides

Critères cliniques

THROMBOSE VASCULAIRE ARTERIELLE OU VEINEUSE SANS VASCULARITE.

ou THROMBOSES PLACENTAIRES :

1° Au moins un épisode de mort fœtale inexpiquée à partir de 12 SA, sans anomalies morphologique ou anatomopathologique.

2° Au moins trois fausses couches spontanées avant 12 SA, avec un bilan maternel normal, hormonal, infectieux, chromosomique et anatomique

3° Au moins un épisode de prématurité avant 34 semaines de grossesse en rapport avec, soit une prééclampsie sévère, ou une éclampsie, ou un hématome rétroplacentaire, ou un retard de croissance intra-utérin sévère et un examen , morphologique et infectieux normal.

Critères biologiques

**PRESENCE D'UN ANTICORPS APL PLASMATIQUES (acc ou acl)
taux significatif contrôlé à au moins 6 semaines d'intervalle**

Epidémiologie (1)

- **L'incidence de la présence d'anticorps antiphospholipides varie de 10 à 20% chez les femmes ayant eu au moins deux avortements spontanés sans cause apparente**
- **Une femme porteuse d'un SAPL, ne prenant aucun traitement, a une chance sur deux de mener une grossesse à terme**
- **Les femmes enceintes qui ont des anticorps antiphospholipides et des antécédents de pertes fœtales ou de fausses couches à répétition ont un risque très élevé de faire un nouvel épisode. Ce risque peut être de plus de 90% sans traitement** ¹⁵

Epidémiologie (2)

- **L'incidence des fausses couches chez les femmes lupiques ayant un APL est multiplié par 5 à 12 / aux femmes lupiques sans APL.**
- **Incidence importante de complications obstétricales plus grande si :**
 - **Nombre de fausses couches précédentes élevé**
 - **Taux élevé d'APL (> 20 UGPL) et à plusieurs reprises**

Physiopathologie du SAPL (1)

Plusieurs hypothèses :

- ⇒ effet thrombotique connu des APL
- ⇒ effet direct sur la trophoblaste
- ⇒ effet reconnu récemment sur la voie alterne du complément
- ↗ du taux d'APL chez femmes avec ATCD de FCSR au fur et à mesure des avortements successifs
- les différents produits de conception avortés jouent un rôle de support anti-génique induisant la formation d'auto-anticorps

Physiopathologie du SAPL (2)

Effet direct des APL

sur la placentation précoce (Trophoblaste)

- ◆ Induction d'un défaut de la placentation par:
 - ★ ↑ Apoptose cellulaire
 - ★ ↓ Prolifération trophoblastique
 - ★ ↓ Invasion extravillieuse trophoblastique (QUENBY 2005)
- ◆ Nombreuses études ont démontré l'association ACC ou ACL avec FSCR, dont la 1^{ère} en 1980 (FIRKING Lancet)
- ◆ Plusieurs études simultanées menées in vitro (BOSE 2004)
 - ★ Action négative sur les hormones gonadotrophines trophoblastiques
 - ★ Thromboses parfois absentes sur l'analyse anatomopathologique du placenta

Physiopathologie du SAPL (3)

Effet thrombotique

- ◆ Activation plaquettaire et action sur cellules endo.
- ◆ Inhibition de la fibrinolyse et interférence avec la protéine C (DE GROOT 2005)
- ◆ Liaison des APL aux protéines B2GP1 et prothrombine (ARVIEUX 2002)
- ◆ Les FSCR sont dues à des thromboses plaquettaires précoces et sont des facteurs de risque de pathologie placentaire thrombotique plus tardive (Préclampsie, Hématome rétroplacentaire, MFIU) ⇒ DE GROOT 2005

Physiopathologie du SAPL (4)

Hypothèse immunologique : le Complément

L'activation du Complément est essentielle pour qu'il y ait 1 thrombose induite par APL avec FCSR (PIERANGELI 2005)

- ◆ Composant C5 principalement = MEDIATEUR clé de la perte foetale
⇒ L'Héparine agit en inhibant l'activation du Complément et prévient le risque de FCS (GIRARDI 2005)

SAPL et FCSR

- ◆ le Complément a un effet prédictif sur la survenue de FCS chez des femmes avec ACTD de FCSR (OGASAWA 2005)
⇒ Taux augmenté de C3 et C4 chez les femmes avec FCSR qui ont eu une récurrence
- Permet de sélectionner les patientes sans SAPL qui pourraient bénéficier d'un traitement par Héparine.
- l'activation du Complément pourrait causer des FCS même en l'absence d'APL

Syndrome auto-immun d'échec à la reproduction

- Syndrome associant pertes fœtales à la présence d'auto anticorps : récemment individualisé
« Reproductive auto-immune Failure Syndrome » = RAFS
- Comprend en plus : stérilité et présence d'APL autres que ACL ou ACC
 - ⇒ Si recherche d'ACL ou ACC seuls : ignorance de 37 à 90% des RAFS
 - ◆ APL : rôle certain dans l'étiologie des FCSR dans le cadre de maladie auto-immune ou non

Traitement (1)

- Objectifs thérapeutiques du SAPL obstétrical:
 - ◆ Faire disparaître les AC et s'opposer à leur action
 - ◆ Réduire le nombre d'accidents obstétricaux : FCSP, RCIU, MFIU, HRP
 - ◆ Prévenir les accidents thrombotiques maternels
- Nombreux traitements proposés
 - ◆ Aspirine + corticoïdes ne sont plus utilisés bien que nombreuses études ont prouvé leur succès, au prix de :
 - ↗ Morbidité maternelle: HTA, prééclampsie, diabète, prise de poids, RPM

Traitement (2)

- **Traitement actuel de référence:**
 - Aspirine + Héparine (HBPM) : à dose préventive efficacité démontrée par de nombreuses études randomisées + Méta-analyses (LASSERE et EMPSON 2005)
 - **Recommandations: Cochrane database 2005**
 - ◆ Réduction de 50 à 60% des FCSR avec SAPL, 70 à 80% naissances vivantes
 - ◆ Mécanisme d'action du traitement
 - ★ Action anticoagulante directe
 - ★ Rôle dans l'activation du Complément (inhibition du phénomène inflammatoire)
 - ★ Action directe sur le trophoblaste
 - ★ Facilitation de l'implantation Embryonnaire (GIRARDI 2005)
 - ★ ↓ Apoptose des cellules trophoblastiques

Traitement (3)

- Aspirine à faible dose :
100 mg/j en pré- conceptionnel ou dès diagnostic γ
- HBPM (Enoxaparine 40 mg/J en dose préventive
 - ◆ Traitement dès le début et pendant toute la grossesse. Fenêtre thérapeutique de 24 à 48h
 - ◆ 6 semaines PP.
 - ◆ Corticoïdes si SAPL secondaire à M.autoimmune
- Ig IV ou plasmaphérèses :en cas d'échec de ce TT

Lupus érythémateux disséminé

- Définition : maladie systémique auto-immune complexe secondaire à une dysrégulation du système immunitaire avec manifestations cliniques très variées et polymorphes évoluant par poussées.
- Il est défini par un syndrome clinique et biologique de cause inconnue
- Le diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps dirigés contre les constituants des noyaux cellulaires

Lupus érythémateux disséminé

- La présence d'anticorps anti-nucléaires et d'anti-DNA natifs , associée à une baisse du complément C4 , a une valeur prédictive de 100 %
- Peuvent précéder les manifestations cliniques
- Le traitement fait appel essentiellement aux immunosuppresseurs et en particulier aux corticoïdes qui ont transformé le pronostic de la maladie.

Lupus et grossesse

- Le lupus étant une maladie touchant de façon fréquente les femmes jeunes, une grossesse peut être associée à différents problèmes tant sur le plan maternel que fœtal.
- Il faut donc souligner l'importance du suivi de ces patientes afin de programmer dans de bonnes conditions une grossesse.

Anticorps anti-nucléaires

- Différents types d'AC anti-nucléaires(AAN):
anti DNA anti nucléosome, AC anti histone, ac antigènes nucléaires solubles (SSA,SSB,RnP, sm)
- Présence d'AAN = indice d'atteinte immune de la mère
 - ◆ Préjudiciable pour la grossesse à tous les stades, si précoce \Leftrightarrow FCS mais uniquement si APL+
- Nucléosome = Auto-anticorps primaire et majeur au cours du Lupus.
 - ◆ Constitue le support de la production de différents anti-corps
Anti SSA = Facteur majeur de BAV congénital par fixation sur tissu cardiaque du fœtus

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Rôle des AC dans la survenue de FCSR : non confirmé mais complications obstétricales souvent associées et fréquentes ⇒ Mécanisme inconnu (COULANI 1999)
 - ◆ plusieurs études ont montré un taux de 20 à 30% de FCS chez patientes lupiques
 - ◆ Pathologie thrombotique ou FCSR: nécessite la présence d'un APL (ACC ou ACL ou AC B2GP1)
 - ◆ Association LUPUS avec AAN et ACL: 25 à 45 %
⇒ Risque thrombotique = 40 %
 - ◆ Un taux permanent et élevés d'APL chez une patiente lupique sans manifestations cliniques la place dans un groupe à haut risque thrombotique veineux ou placentaire(LACKNER 2006)
 - ◆ Si ATD de FCSR : ↗ nette du risque de perte Embryonnaire ou fœtale.

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- ◆ Les facteurs de risque sont liés à la présence d'APL:
ACC ou ACL ou AC B2 GP1
 - ⇒ Toxicité directe des APL + atteinte thrombogène
- ◆ Association entre présence d'anti-corps anti-nucléaires et une ↑ en périphérie des lymphocytes B CD5 ±CD19
- ◆ Association avec Allèle HLA DR chez femmes avec ATCD de FCSR et présentant 1 auto anticorps (AAN,ACL,APL) HLA DR : ⇒ allèle prédisposant à la formation de AAN

TRAITEMENTS PROPOSES

Maladie inflammatoire et toxicité placentaire ⇔ 2 Mécanismes

⇔ Bithérapie: TT Immuno modulateur et anti Agrégant ou anti-coagulant

-> Poussée inflammatoire + grave que le traitement

1) **Corticothérapie en périconceptionnel** voir préconceptionnel

◆ 10 à 20 mg en fonction du taux d'AC pendant tout la grossesses et 2 mois en post partum (poussées fréquentes en PP)

2) **Antipaludéens de synthèse** : Action anti-inflammatoire et anti-thrombotique : 400 mg/j

3) Anti-agrégants : **Aspirine** 100 mg/j en préconceptionnel aucune étude randomisée faisant la preuve de ce traitement mais ce traitement est toujours proposé

TRAITEMENTS PROPOSES

4) Formes graves résistant à la corticothérapie

⇒ Azathioprine (Imurel)

5) **Héparine (HBPM) : si SAPL associé**

⇒ cf recommandations de Sapporo et Cochrane data base

si pas d'atcd de thrombose veineuse : dose préventive Enoxaparine 40 Mg/j SC .Fenêtre thérapeutique. Surveillance des plaquettes

AC oraux CI de 6° à 12° SA et en fin du 3° Trimestre

(cas particulier du BAV : (Cf Diapo Lupus)

AUTRES PATHOLOGIES AUTOIMMUNES OU INFLAMMATOIRES

Thyroïdites auto immunes, Crohn, sjögren, sclérodermie, diabète type 2 : favorisent les FCS

- Les modifications immunologiques survenant pendant la G. sont à l'origine de la majorité des pathologies thyroïdiennes
- Hormones thyroïdiennes : rôle crucial dans la fonction trophoblaste
- ⇨ 86% des hyperthyroïdies sont d'origine autoimmune
- La présence de AC anti-thyroïdiens ↗ le risque de FCS

Méta-analyse de PRUNNEC 2003 : OR = 2,73

CONCLUSION

FCSR : motif fréquent de consultation .

- Traduction d' un dérèglement du système immunitaire chez la mère, qui peut exister avant la G. ou se déclencher lors de la conception ou de l'implantation
- FCSR seules doivent être considérées comme une expression clinique d'un anomalie auto immune
- Les facteurs de risque dont certains sont accessibles aux traitements comme le SAPL et la thrombophilie
- Le SAPL associé ou non à une connectivite est indiscutablement impliqué dans les FCSR.
- Les maladies de système : seule indication au traitement par corticoïdes

CONCLUSION

- En cas de bilan négatif : intérêt thérapeutique?

SAPL: Association d'aspirine et d'héparine à dose préventive ⇨

Traitement consensuel : Nombreuses méta analyses

⇨ effet anti thrombogène

⇨ mécanisme auto immun par inhibition de l'activation du complément

⇨ taux élevés du complément : Élément Prédicatif pour utilisation de l'héparine en cas de FCSR

- Perspectives d'avenir

- Nécessité d'inclure un grand nombre de patientes dans des essais thérapeutiques randomisés
- Quels bilans et quels traitements proposer ?