

# AUTOIMMUNITÉ ET PLACENTA

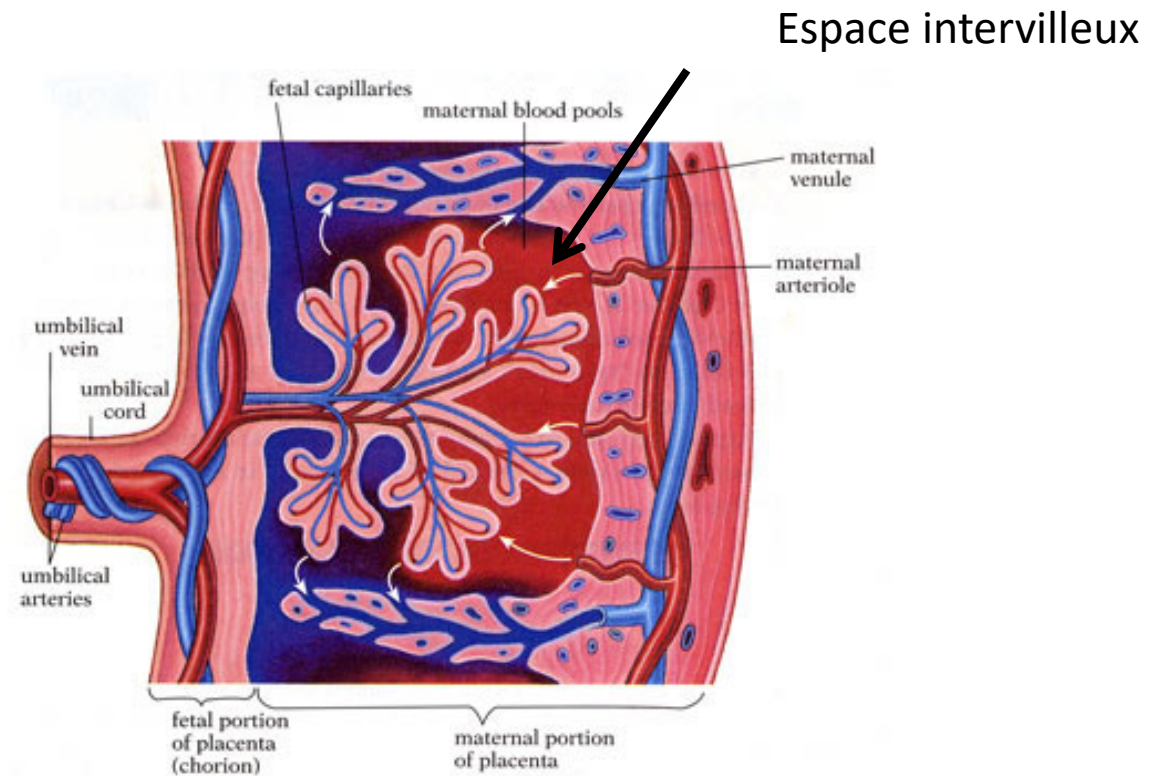
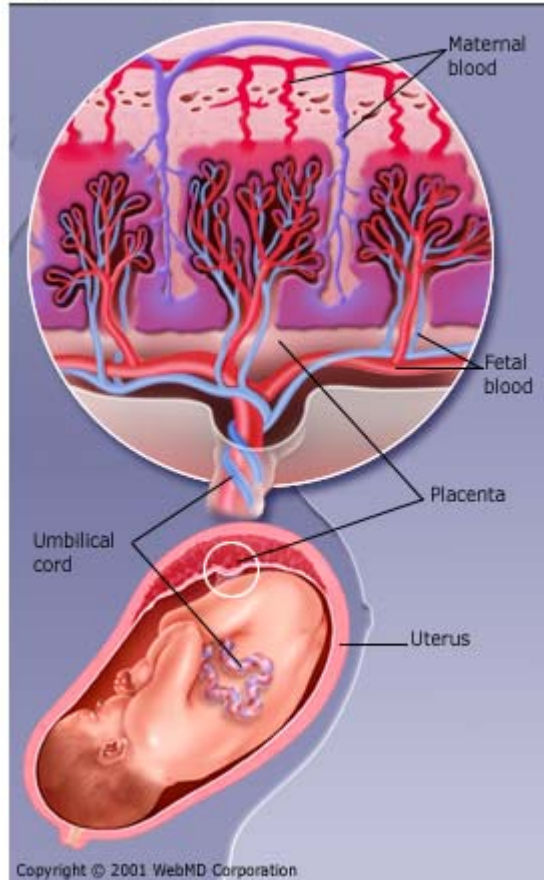
---

MARIE COHEN

PROFESSEURE ASSISTANTE, FACULTÉ DE MÉDECINE, GENÈVE

# IMMUNITE ET GROSSESSE

Normal Placenta



# LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

## Trophectoderme



## Mésoderme (cellules de la masse interne)

Cytotrophoblaste  
Cellules progénitrices

villeux

extravilleux

syncytiotrophoblaste

Cellules multinucléées

interstitiel

endovasculaire

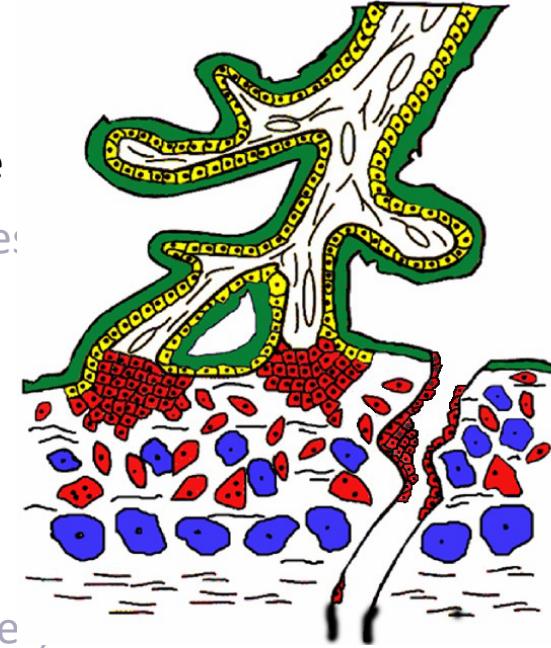
Cellules invasive,  
remodelant les artères  
maternelles

Stromal core  
Cellules endothéliales  
Pericytes  
Cellules musculaires lisses  
Erythrocytes  
Macrophages

Structure de soutien

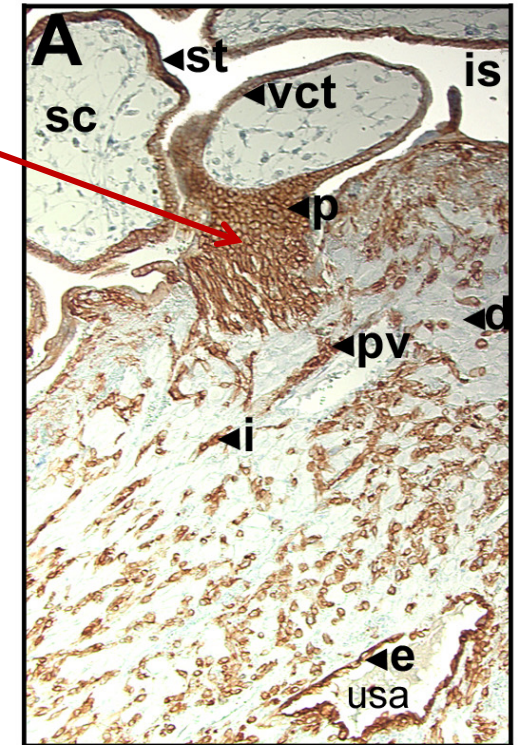
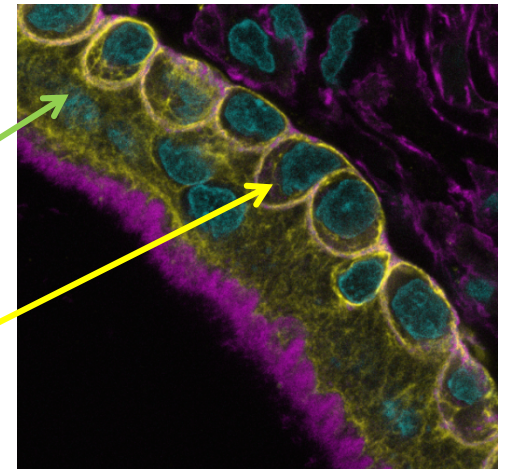
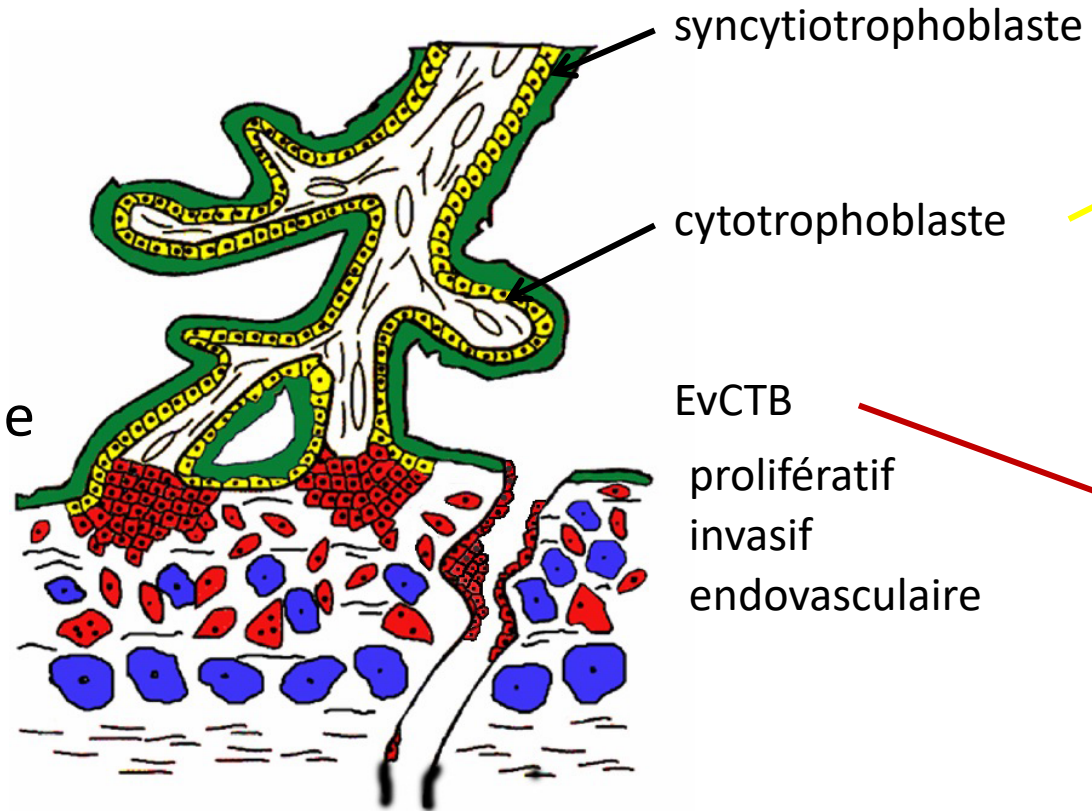
Vascularisation feto-placentaire

Surveillance immunitaire



# PLUSIEURS SITES D'INTERFACES FOETO-MATERNELLES

- STB/sang maternel
- evCTB/décidue maternelle
- evCTB/artères spiralées





- Les cellules trophoblastiques n'expriment pas de molécules HLA de classe II
- Les cellules trophoblastiques expriment et sécrètent des molécules immunosuppressives (HLA-G soluble, enzyme IDO, FAS ligand...)
- Les cellules trophoblastiques ont la capacité de résister à la lyse par les anticorps cytotoxiques maternels
- Les cellules trophoblastiques sont résistantes à la lyse par les cellules NK maternelles
- Les cellules T maternelles acquièrent un état de tolérance transitoire envers les allo-antigènes paternels
- Le phénotype des cellules NK maternelles présentes au niveau de la décidue diffère de celui du sang périphérique → CD56<sup>bright</sup>, non cytotoxique  
Interaction cellules NK de la décidue-cellules trophoblastiques favorise le remodelage vasculaire utérin

**Interaction cellules trophoblastiques/cellules immunes maternelles → favorise le développement placentaire**

# PATHOLOGIES AUTOIMMUNES ET GROSSESSE

---

Les femmes courent un risque + grand que les hommes de développer une affection autoimmune

Une des raisons: les hormones

E2 → déclenchement des maladies autoimmunes

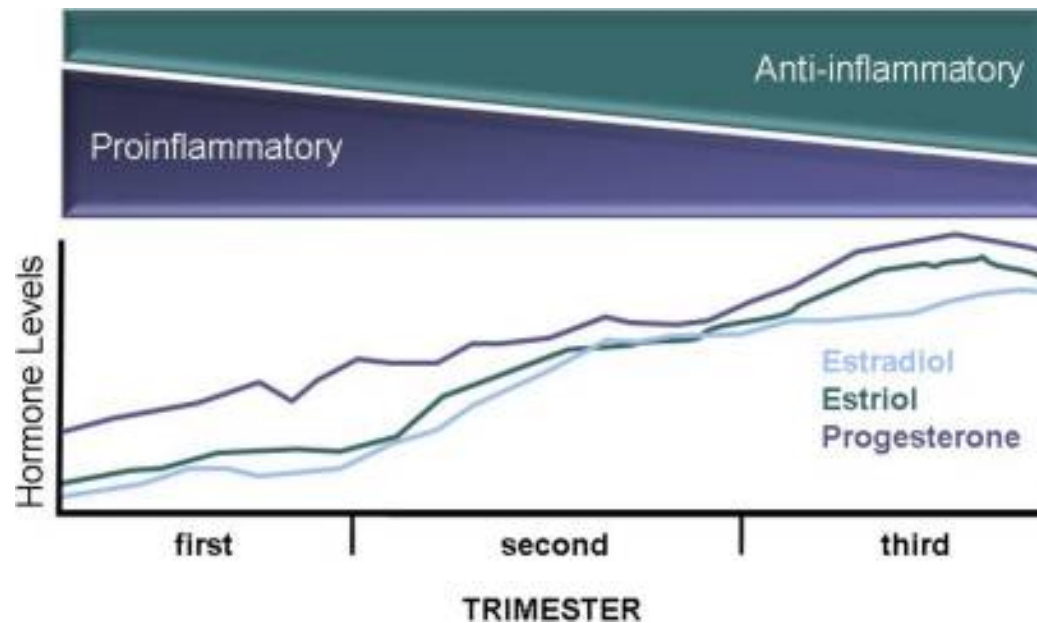
PRL → stimule les mécanismes immunitaires

# ROLE DES HORMONES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PENDANT LA GROSSESSE

Les réponses inflammatoires contribueraient au rejet fœtal.

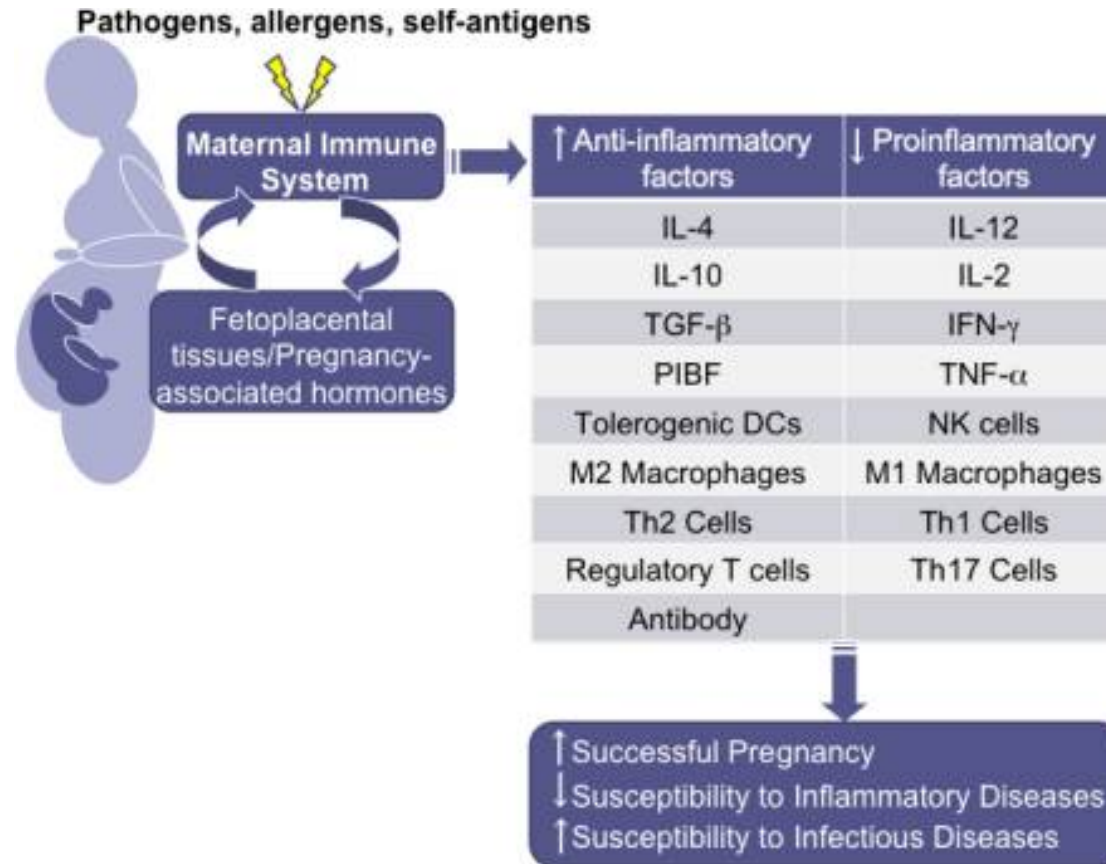
Les réponses immunes anti-inflammatoires favorisent le transfert des anticorps au fœtus en développement.

Les hormones vont contribuer au shift de la fonction immunitaire.



*Robinson DP, Klein SL. Horm Behav (2012) 62: 263-71.*

# LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PENDANT LA GROSSESSE



Robinson DP, Klein SL. *Horm Behav* (2012) 62: 263-71.



## PATHOLOGIES A AUTOANTICORPS (TH2)

---

- Lupus
- SAPL
- ...

- ▶ Poussée pendant la grossesse
- ▶ Amélioration en post partum

## PATHOLOGIES A MEDIATION CELLULAIRE (TH1)

- Sclérose en plaque
- Maladie de Crohn
- Polyarthrite rhumatoïde

- ▶ Amélioration pendant la grossesse
- ▶ Poussée en post partum

# LE SYNDROME OBSTETRICAL DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

---

## Symptômes cliniques

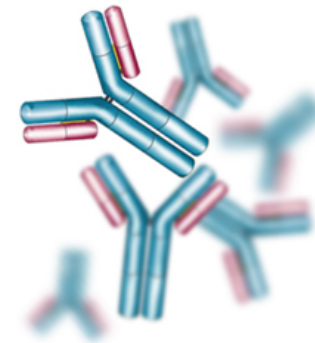
*Complications thrombo-emboliques*

*et/ou pathologies obstétricales:*

- Avortements spontanées récurrents ( $\geq 3$ )
- Pertes fœtales
- Prééclampsie, éclampsie, RCIU...



## APL



Lupus anticoagulant (LA)

Anticardiolipin (aCL)

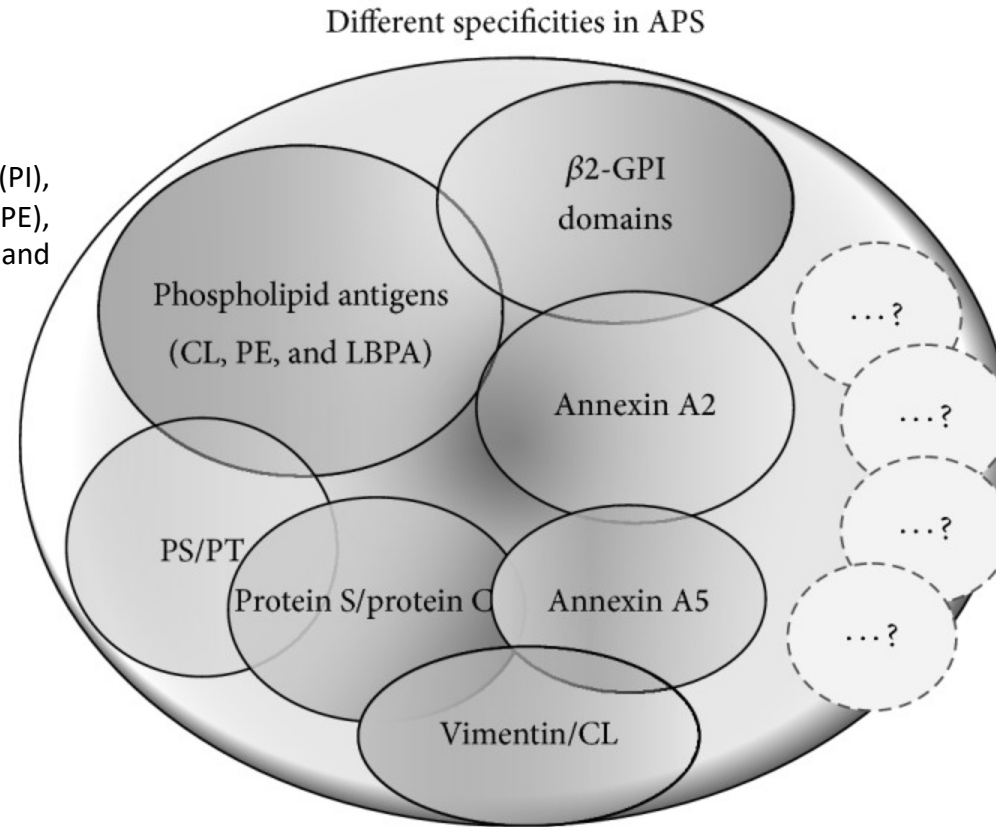
Anti $\beta$ 2-glycoprotein-1 (anti $\beta$ 2GP1)

# APL: plusieurs antigènes

**APL ne sont pas TOUJOURS directement dirigés contre les phospholipides mais contre des protéines liées au PPL**

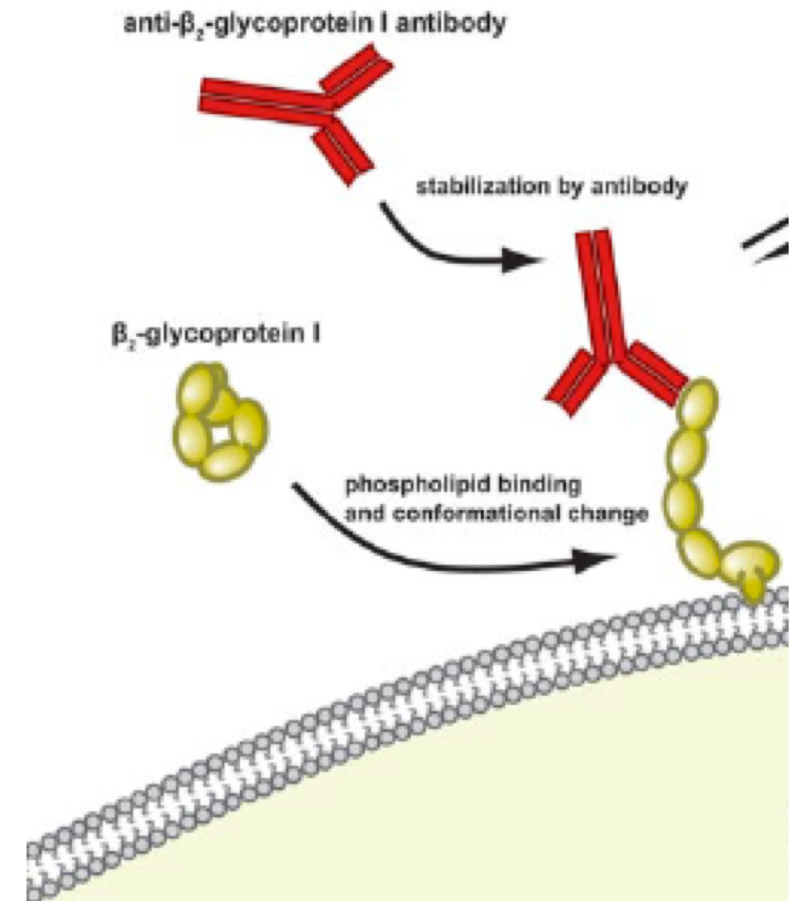
phosphatidic acid (PA), phosphatidylinositol (PI), phosphatidylserine (PS), phosphatidylethanolamine (PE), cardiolipin (CL), lyso-bis-phosphatidic acid (LBPA), and sulfatides.

prothrombin/phosphatidylserine



# APL: une cible principale

- Cible principale des APL:  **$\beta$ 2GP1**  
protéine cationique dans une conformation close dans le plasma
- Durant la fusion cellulaire, les phospholipides anioniques sont externalisés à la surface des cellules, → liaison de la  $\beta$ 2GP1 via son domaine V à la surface cellulaire
- = site d'action pour les aPL par changement de conformation de la protéine





# APL et grossesse

- Le placenta est le principal organe affecté par les APL durant la grossesse
- Lésions pathologiques observées: vasculopathie déciduale, ischémie, inflammation déciduale, infarctus placentaire, invasion trophoblastique défectueuse avec diminution de la transformation des artères spiralées, ↗ syncytial knots.
- Trophoblaste extravilleux → invasion & prolifération
- Trophoblaste villeux → fusion → syncytiotrophoblaste

*Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Clin Dev Immunol. 2013*



# Effets des APL sur la viabilité trophoblastique *in vitro*

## PROLIFERATION

- aPL sera (10 à 100 %) sur explants trophoblastiques (1er trim) →  $\searrow$  prolifération (4 études différentes)
- JAR et BeWo + APL (immunopurifié ou souris, 10 à 85  $\mu\text{g/ml}$ ) →  $\searrow$  prolifération (1 étude)
- HTR-8/Svneo + APL immunopurifié (100  $\mu\text{g/ml}$ ) →  $\nearrow$  prolifération (1 étude)  
APL souris (5 à 20  $\mu\text{g/ml}$ ) →  $\approx$  prolifération (1 étude)

## MORTALITE

- 9 études (explants/1er trim ou term CTB; avec APL sera, anticorps purifiés ou commerciaux, différentes concentrations) montrent un effet sur la mortalité cellulaire
- 5 études (1er trim ou term CTB, JEG, HTR8); avec APL sera, anticorps purifiés ou commerciaux, différentes concentrations) montrent aucun effet sur la mortalité cellulaire

# Mécanismes

- ↗ Bax, Bcl-2
- ↘ caspase 3 et 7, TRAIL (→ nécrose à la place de l'apoptose)
- Internalisation des APL (STB) → mitochondrie → libération de cytochrome c

## Effets des APL sur l'invasion trophoblastique *in vitro*

- 16 études, **toutes** observent une diminution de l'invasion trophoblastique par les APL

( 1<sup>st</sup> CTB, term CTB, JAR et HTR8/Svneo; APS IgG de 60 à 200 µg/ml, anticorps immunopurifiés de 12µg/ml à plus de 100 mg/ml!!!!; APS sera; anticorps commerciaux)

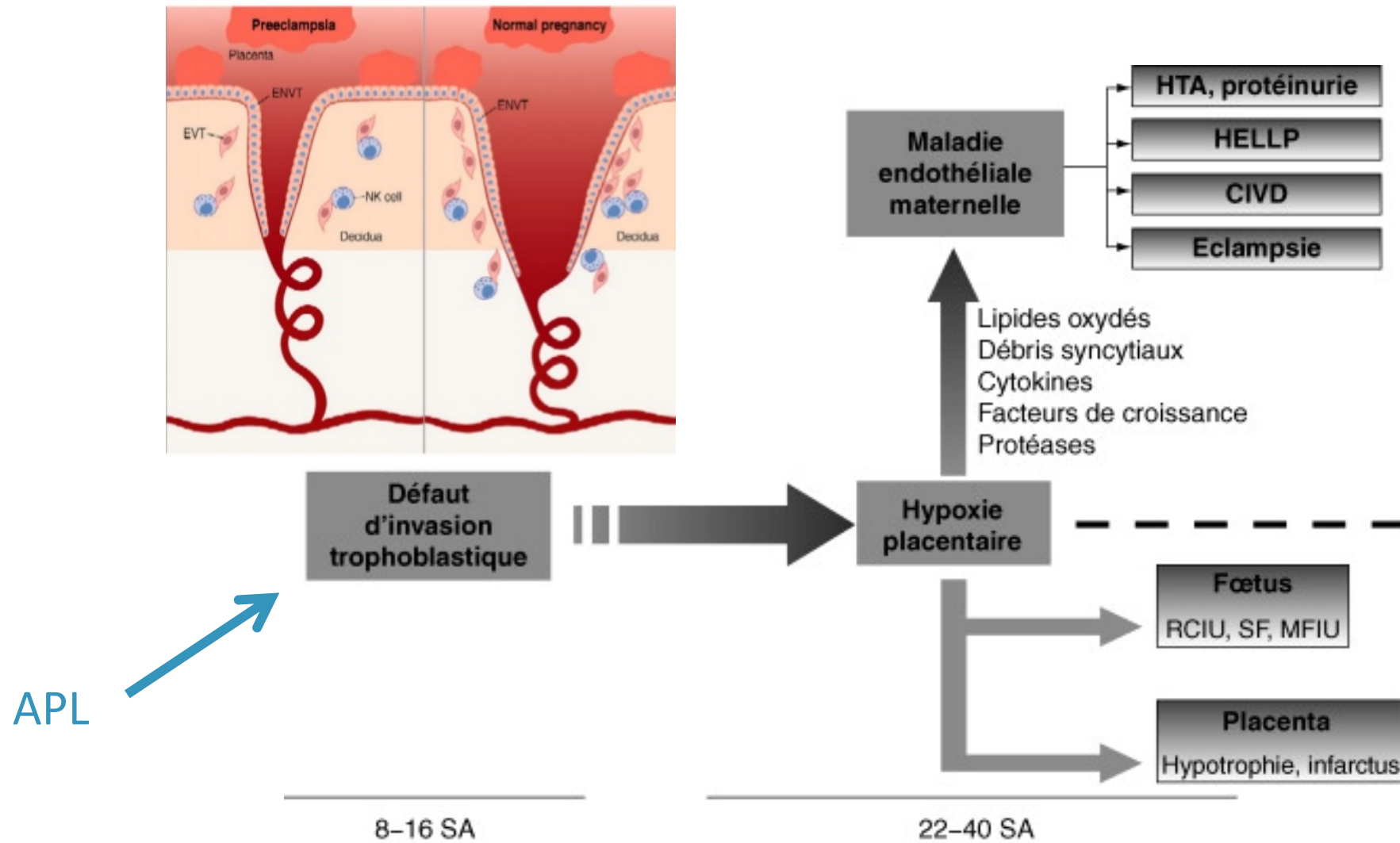


# Mécanismes

- $\searrow$  alpha1 integrin, VE-cadherin,  $\nearrow$  alpha5 integrin, E-cadherin *(Di Simone et al.2002)*
- $\searrow$  expression MMP *(Di Simone et al.2010; Kovacevic et al. 2013)*
- $\nearrow$  TIMPs *(Albert et al., 2013)*

► APL associés à RCIU et PE

# Prééclampsie associée à / RCIU



# Effets des aPL sur la production de cytokines *in vitro*

- *Mulla et al. 2009*: HTR8/Svneo, mouse a $\beta$ 2GPI IgG 40 ug/ml  
→  $\nearrow$  IL-8, IL-1 $\beta$ ; = IL-2, -4, -5, -6, -7, -10, -12, -13, -17, IFN $\gamma$ , RANTES, TNF- $\alpha$ ....
- *Mulla et al. 2010*: HTR8/Svneo, mouse a $\beta$ 2GPI IgG 20 ug/ml  
→  $\searrow$  IL-6
- *Iwasawa et al.*: JEG-3, mouse a $\beta$ 2GPI IgG 10 ug/ml  
→  $\nearrow$  IL-12
- *Mulla et al., 2013*: Sw.71, mouse a $\beta$ 2GPI IgG 20 ug/ml ou APS patient IgG 500 ug/ml  
→  $\nearrow$  IL-1  $\beta$
- *Poulton et al., 2015*: HTR8, APS IgG 100ug/ml  
→ = IL-6, -8
- *Azuma et al., 2016*: CTB 1er trim, APS IgG 150ug/ml  
→  $\nearrow$  IL-6, -8
- *données non publiées*: BeWo, mouse a $\beta$ 2GPI IgG 50 ng/ml  
→ = TNF- $\alpha$ , IL-8

# Effets des APL sur la syncytialisation *in vitro*

- 4 études reportent une diminution de la syncytialisation en presence d'APL

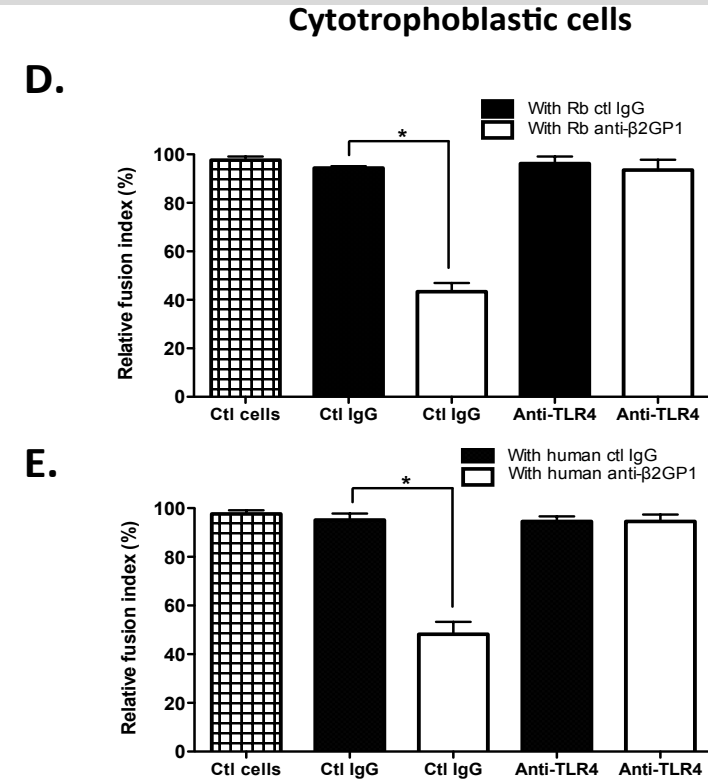
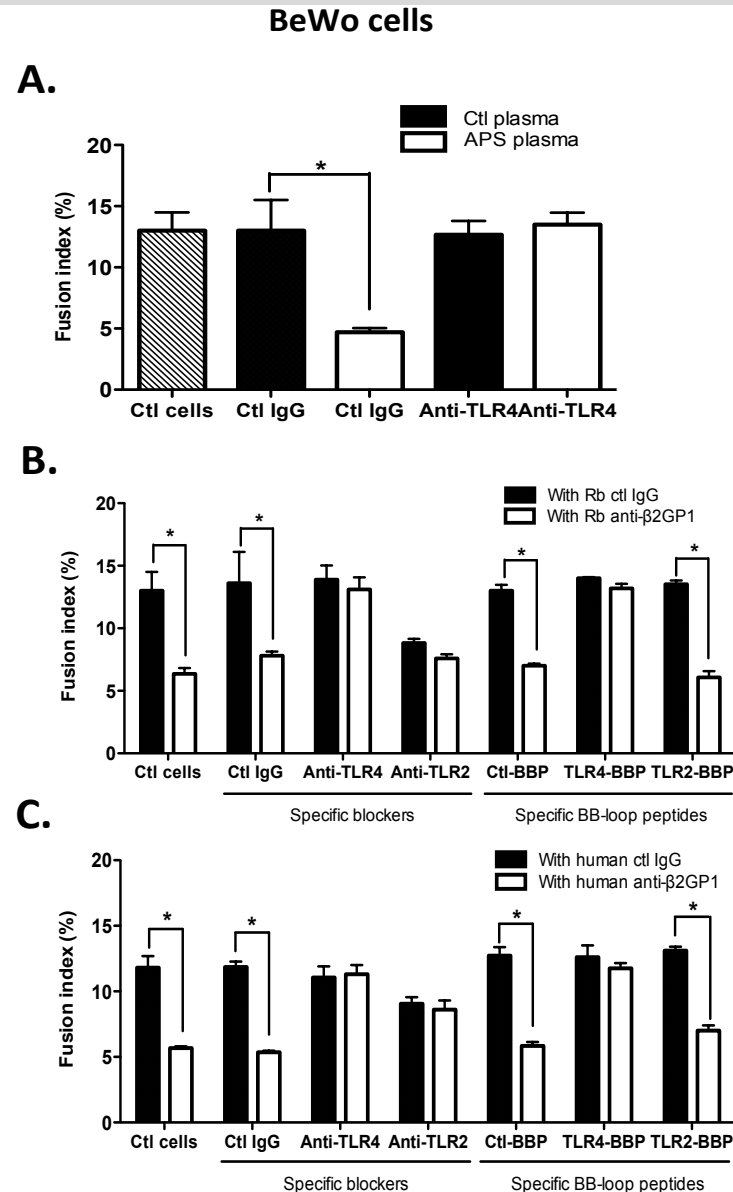
1/ JAR +/- mouse aPS IgM, 80 µg/ml *Adler et al., 1995*

2 et 3/ term CTB +/- APS IgG 200 et 60 µg/ml *Di Simone et al., 1999, 2000*

4/ BeWo +/- APS sera, APL immunopurifiés et APL commerciaux 50 ng/ml; term CTB +/- APL commerciaux 50 ng/ml *Marchetti et al., 2014*

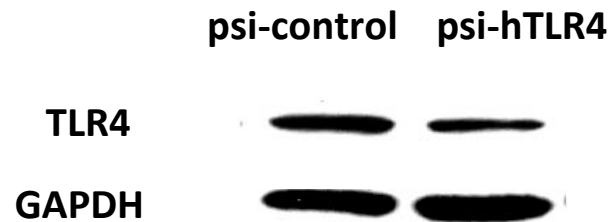


# Rôle du TLR4 dans les effets des plasmas de patientes ou des anti $\beta$ 2GP1 sur la fusion cellulaire

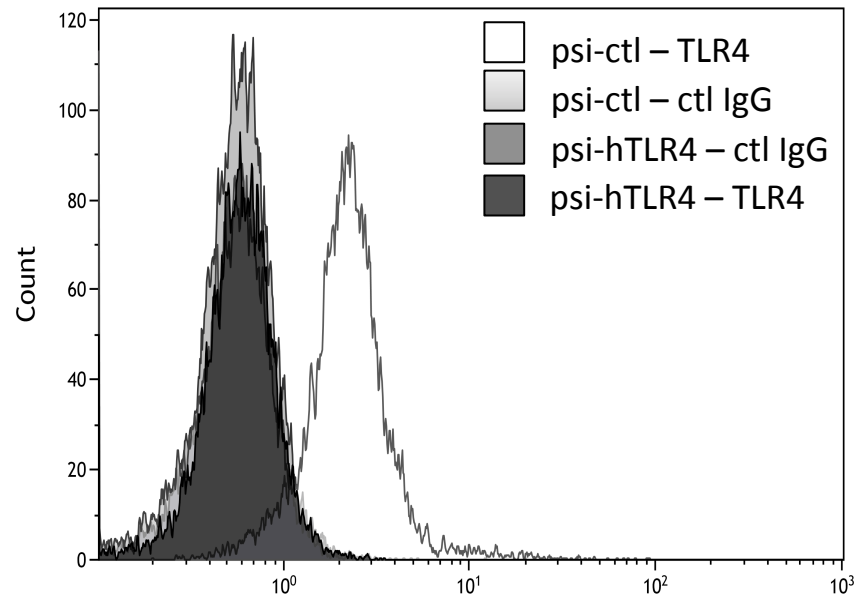


Les effets induits par les anti $\beta$ 2GP1 sur la fusion et différenciation trophoblastique sont supprimés dans la lignée n'exprimant plus les TLR4 à la surface cellulaire

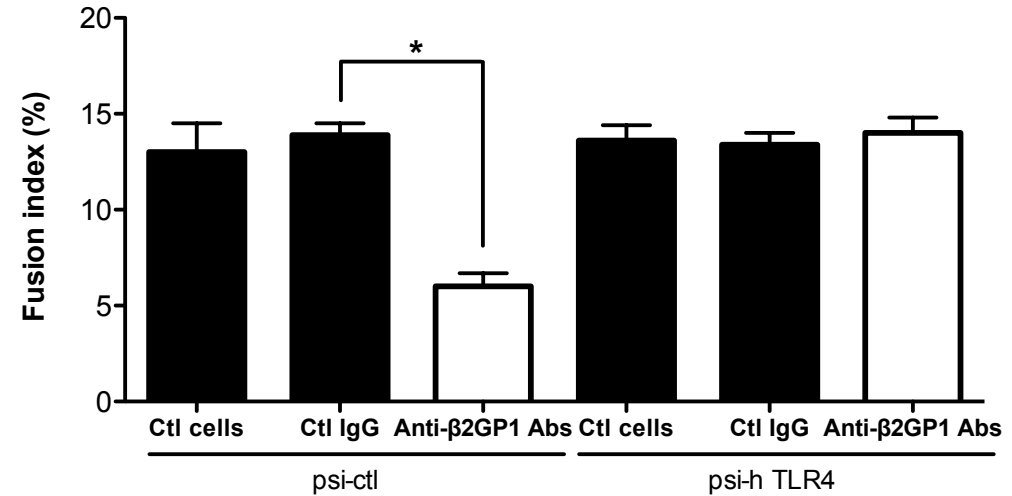
**A.**



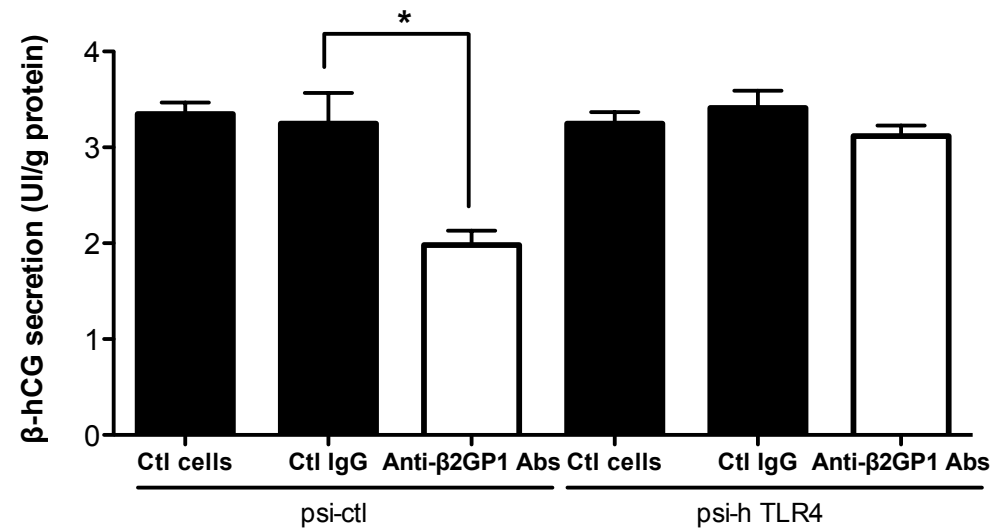
**B.**

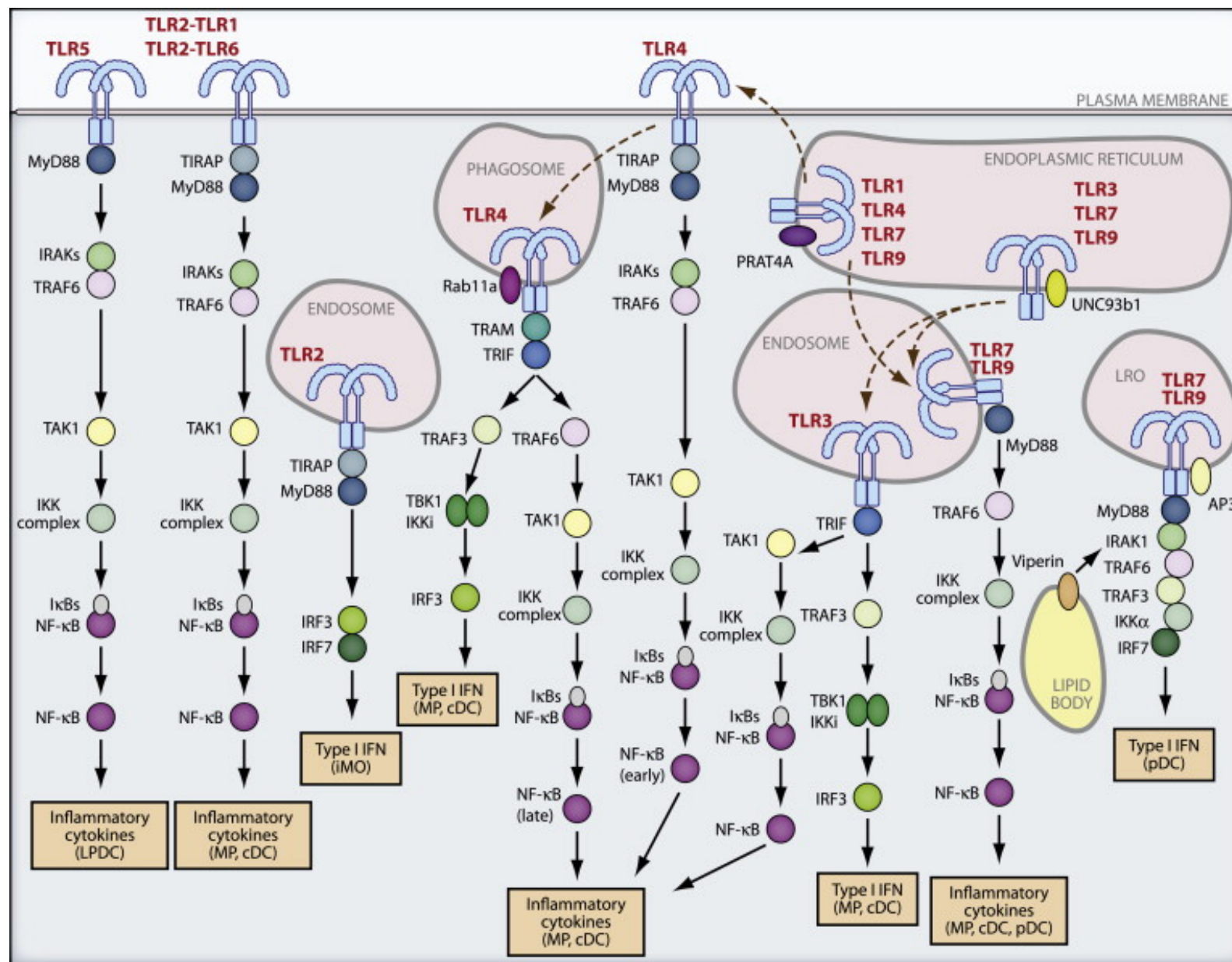


**C.**

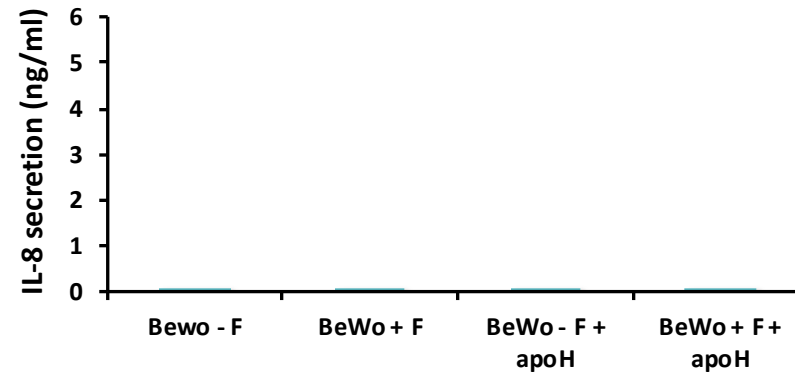
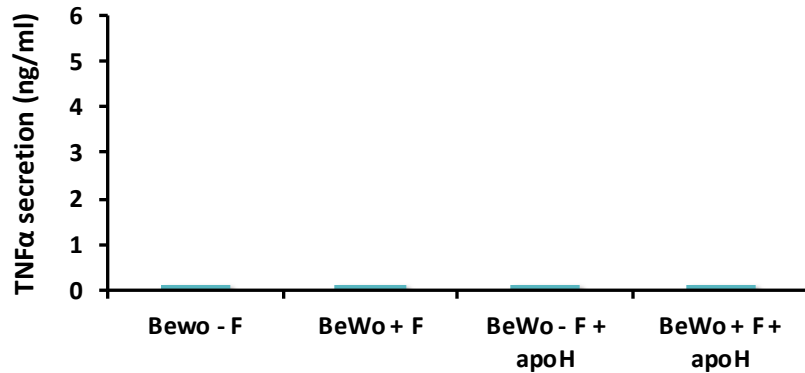
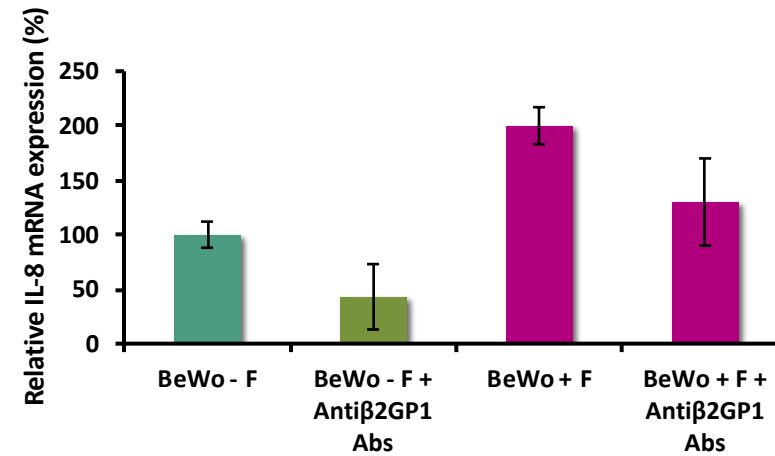
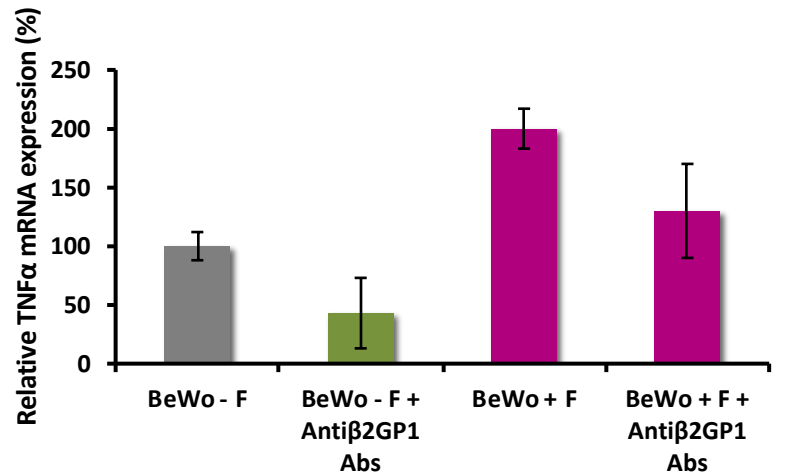


**D.**





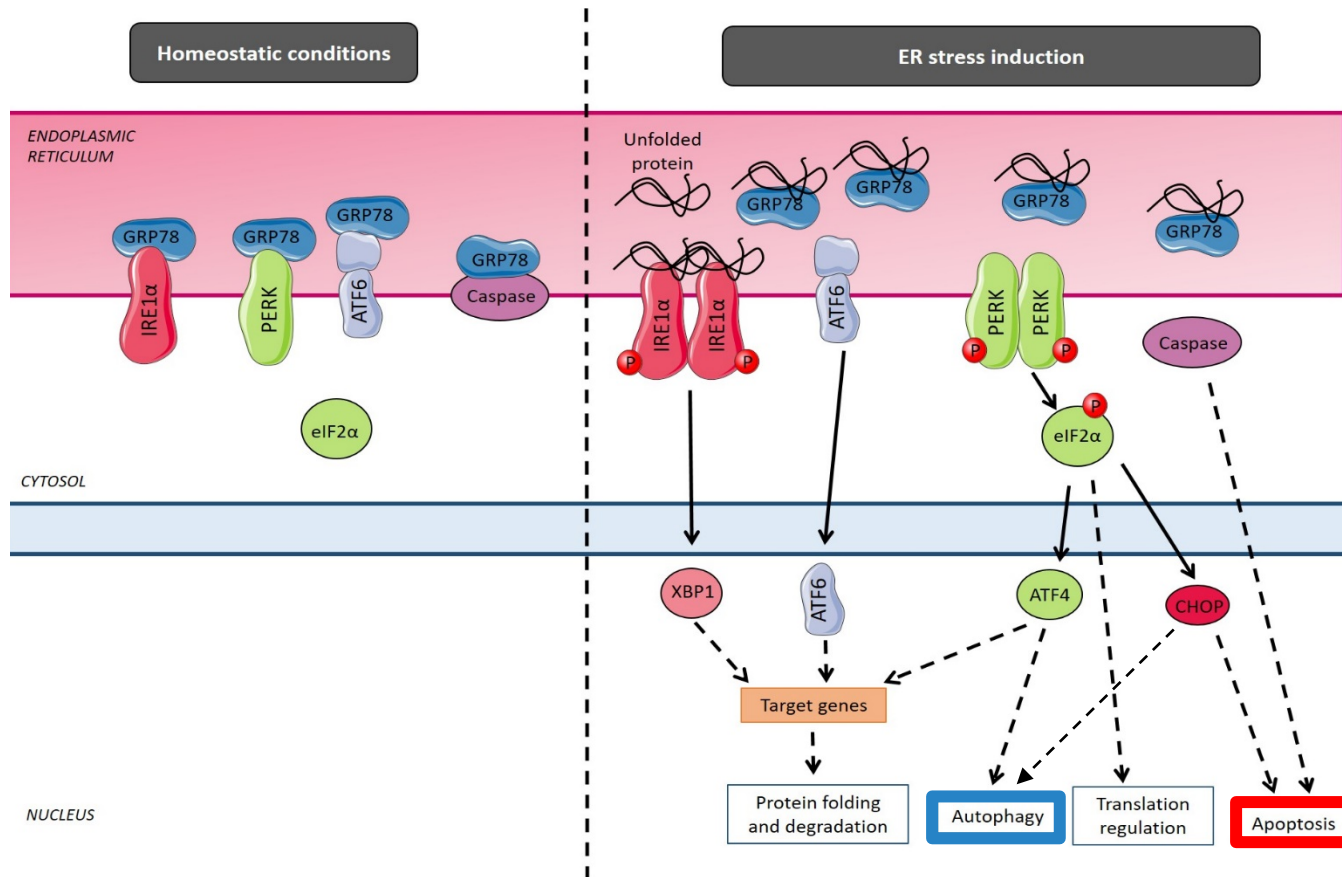
# TLR4 signaling cascade: l'inflammation est elle impliquée dans l'altération de la fusion cellulaire?





# TLR4 signaling cascade: hypothèse

- *Stress du RE?*



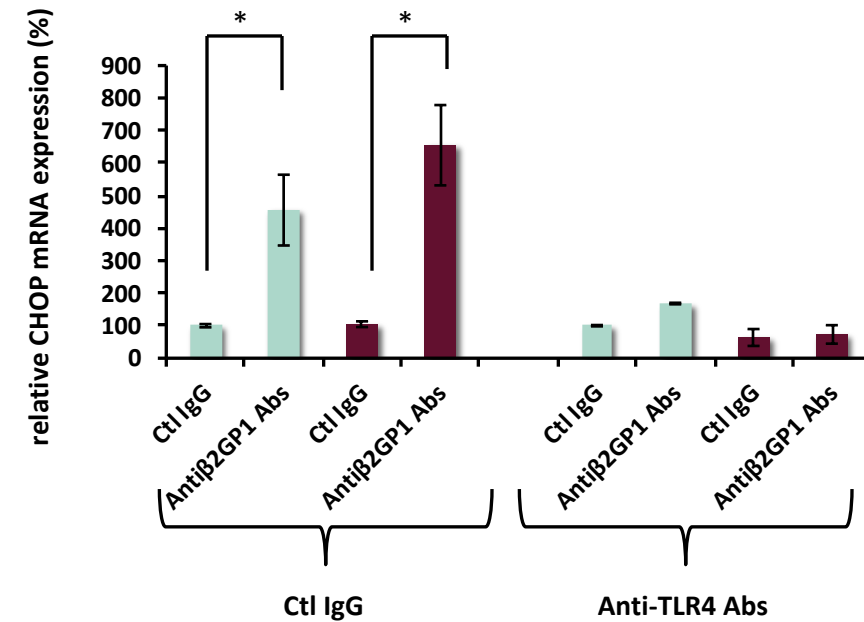
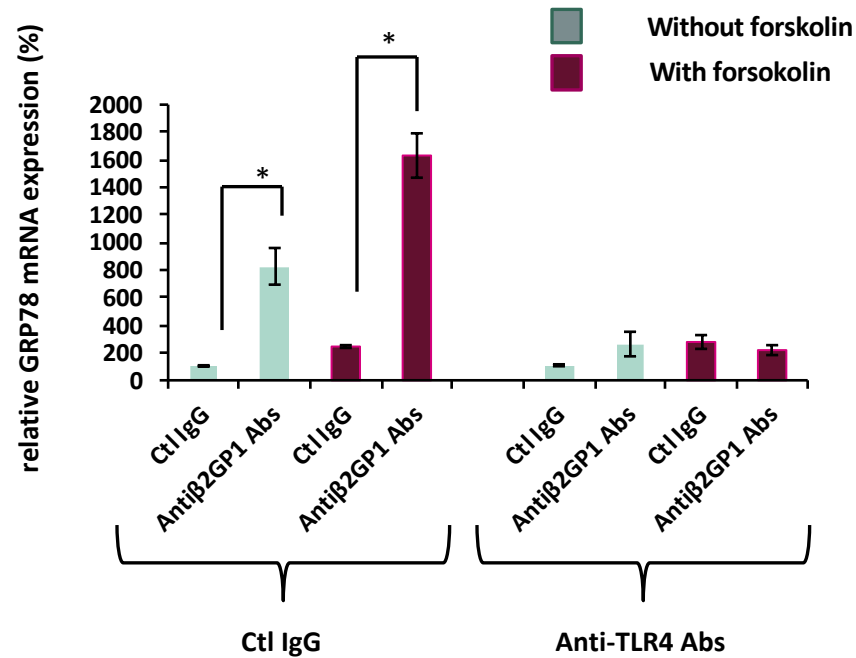
– Stress du RE peut être activé par le TLR4

*Esposito V., et al. Am J Physiol. 2013*

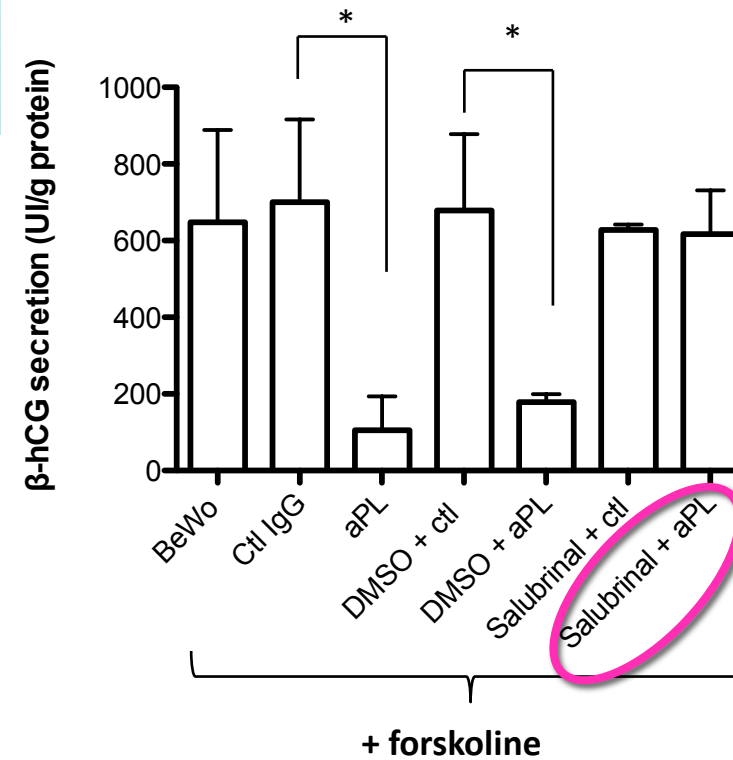
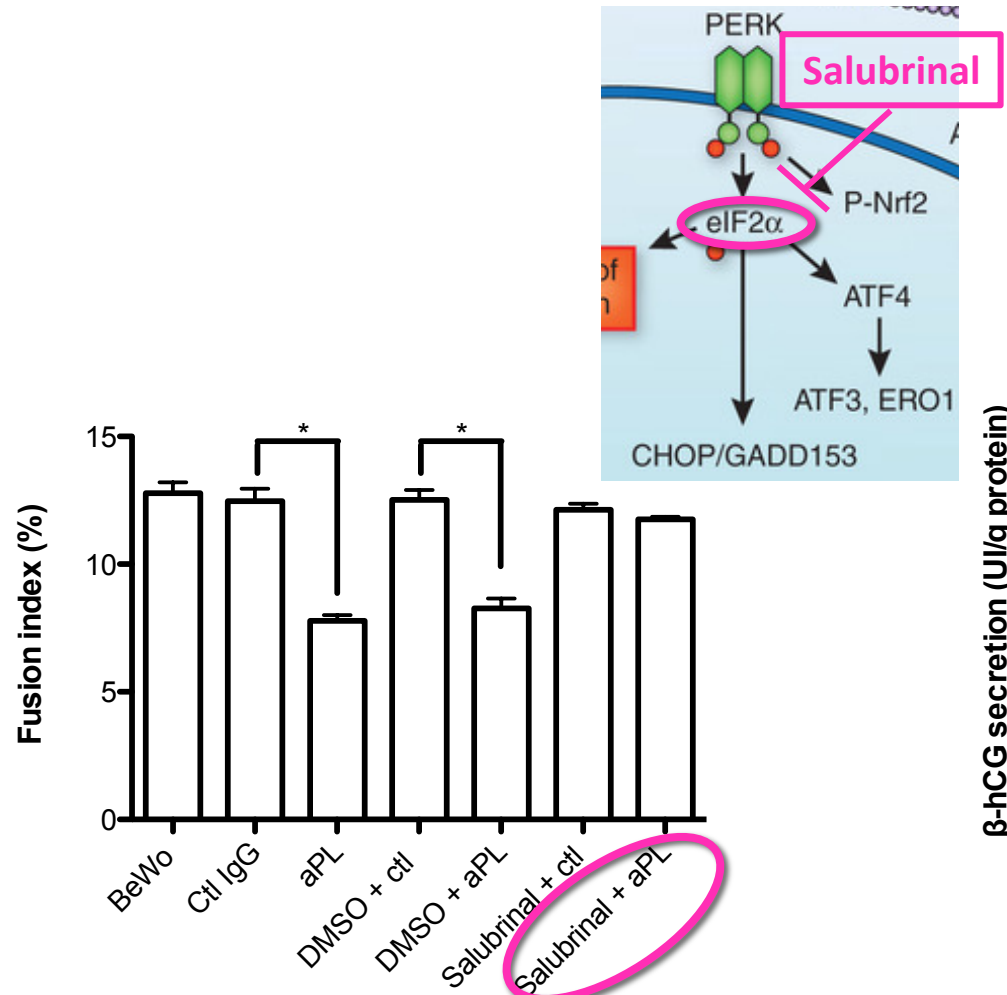
– Ne mène pas à l'activation de NF- $\kappa$ B

*Pierre N., et al. PLoS One. 2013;8:e65061*

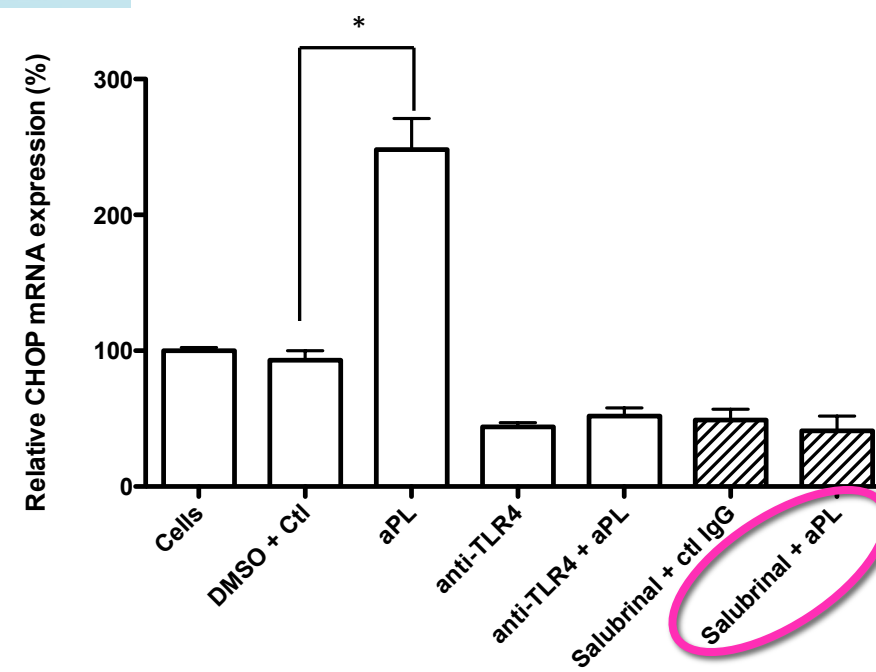
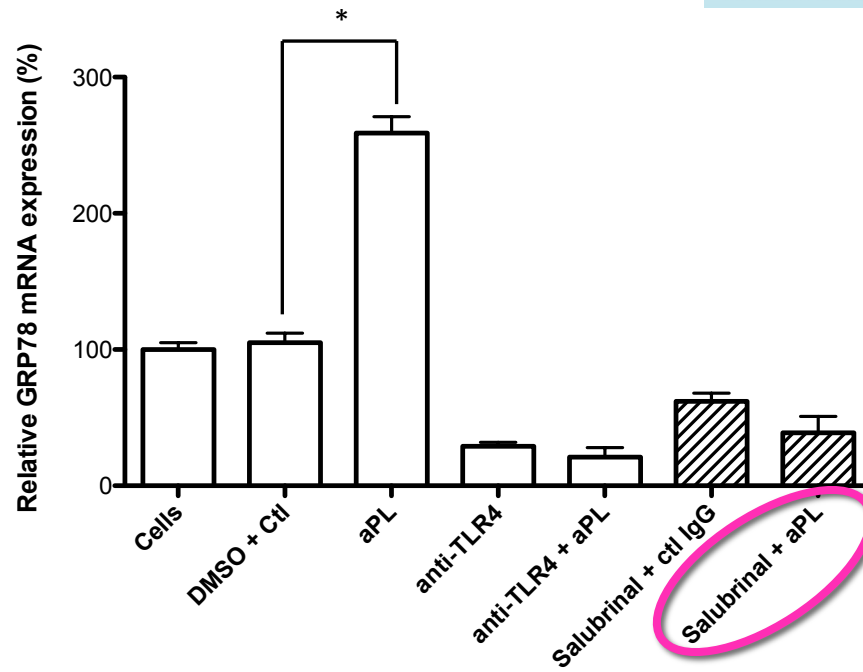
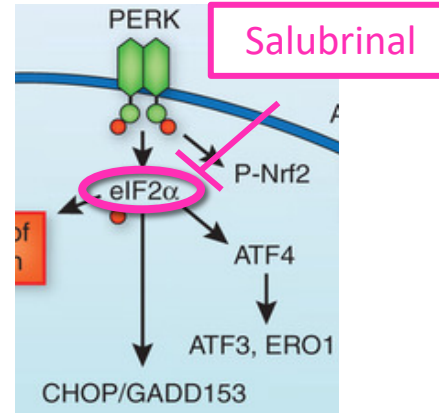
# Le stress du RE est activé par les anti $\beta$ 2GP1 *via* le TLR4 dans les BeWo

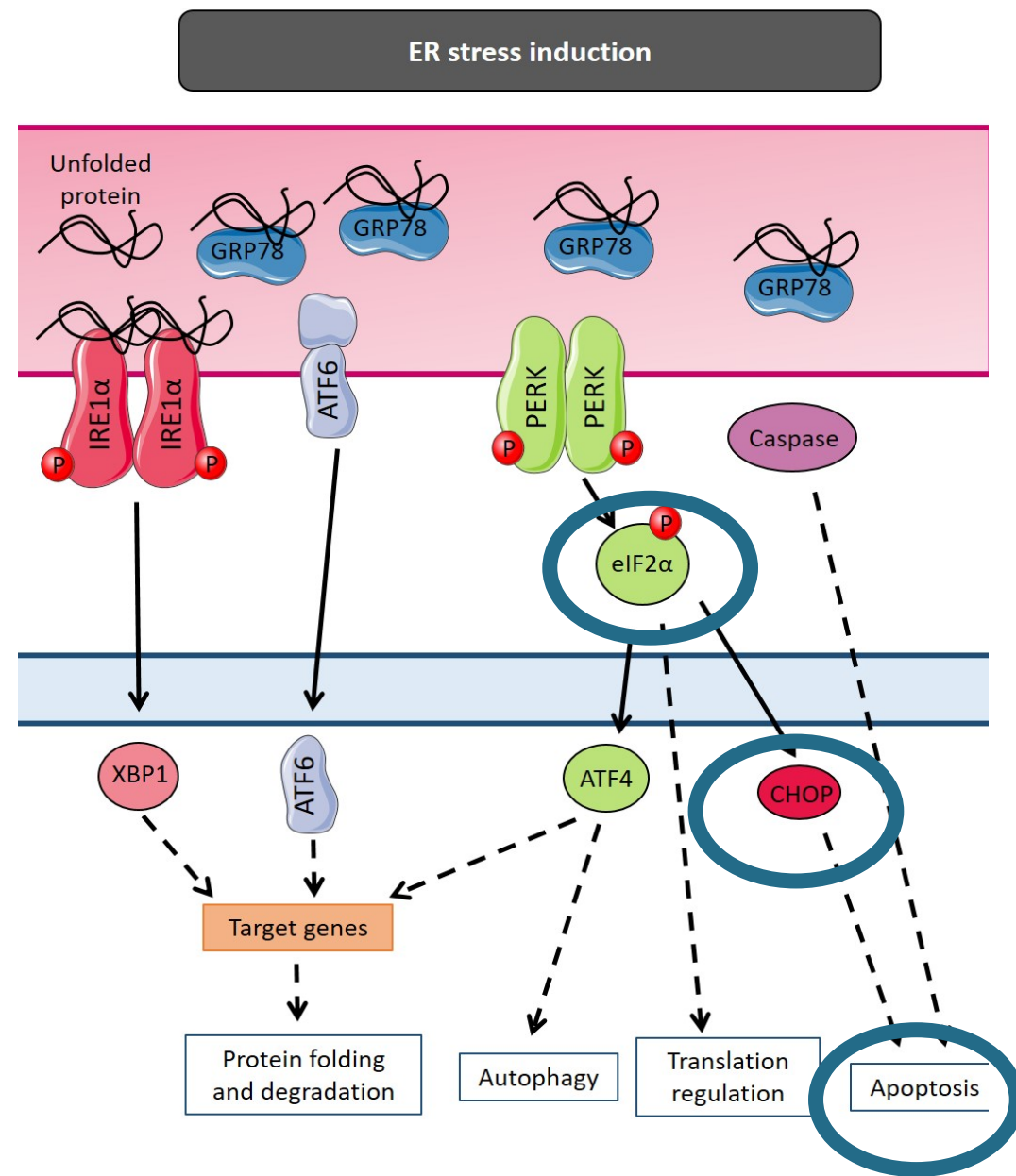
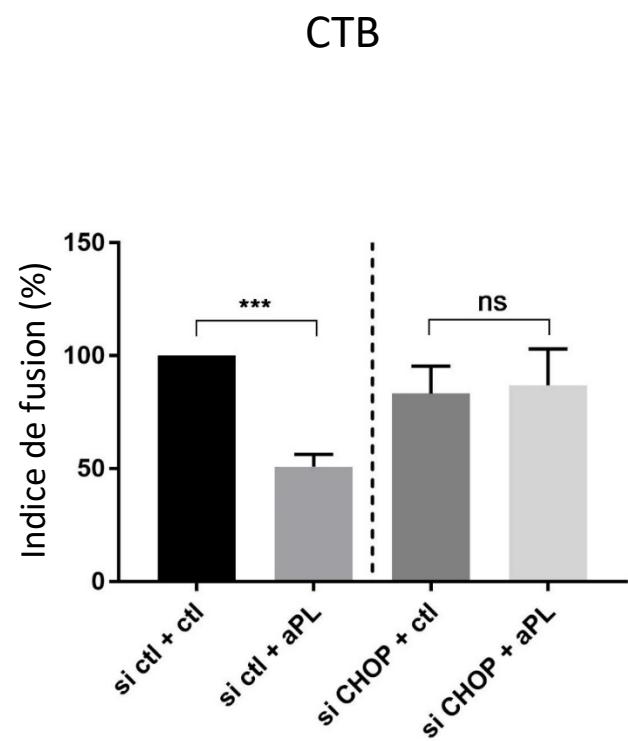
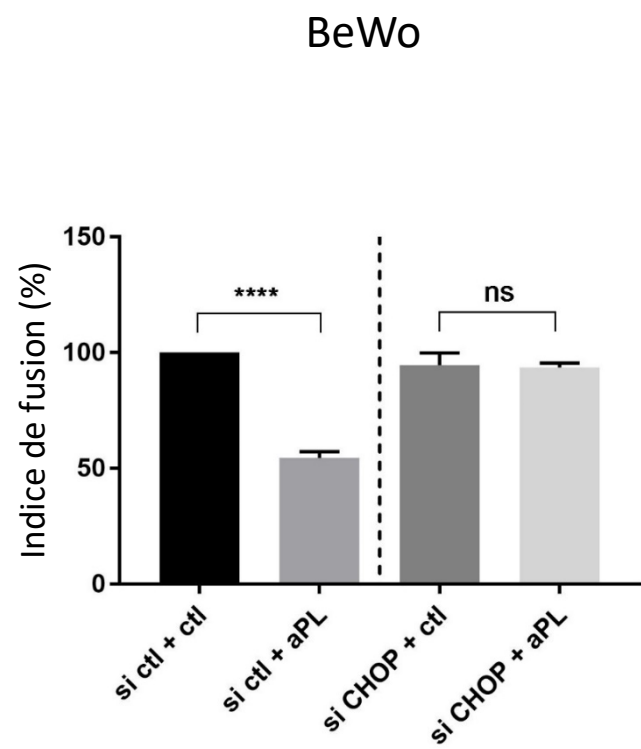


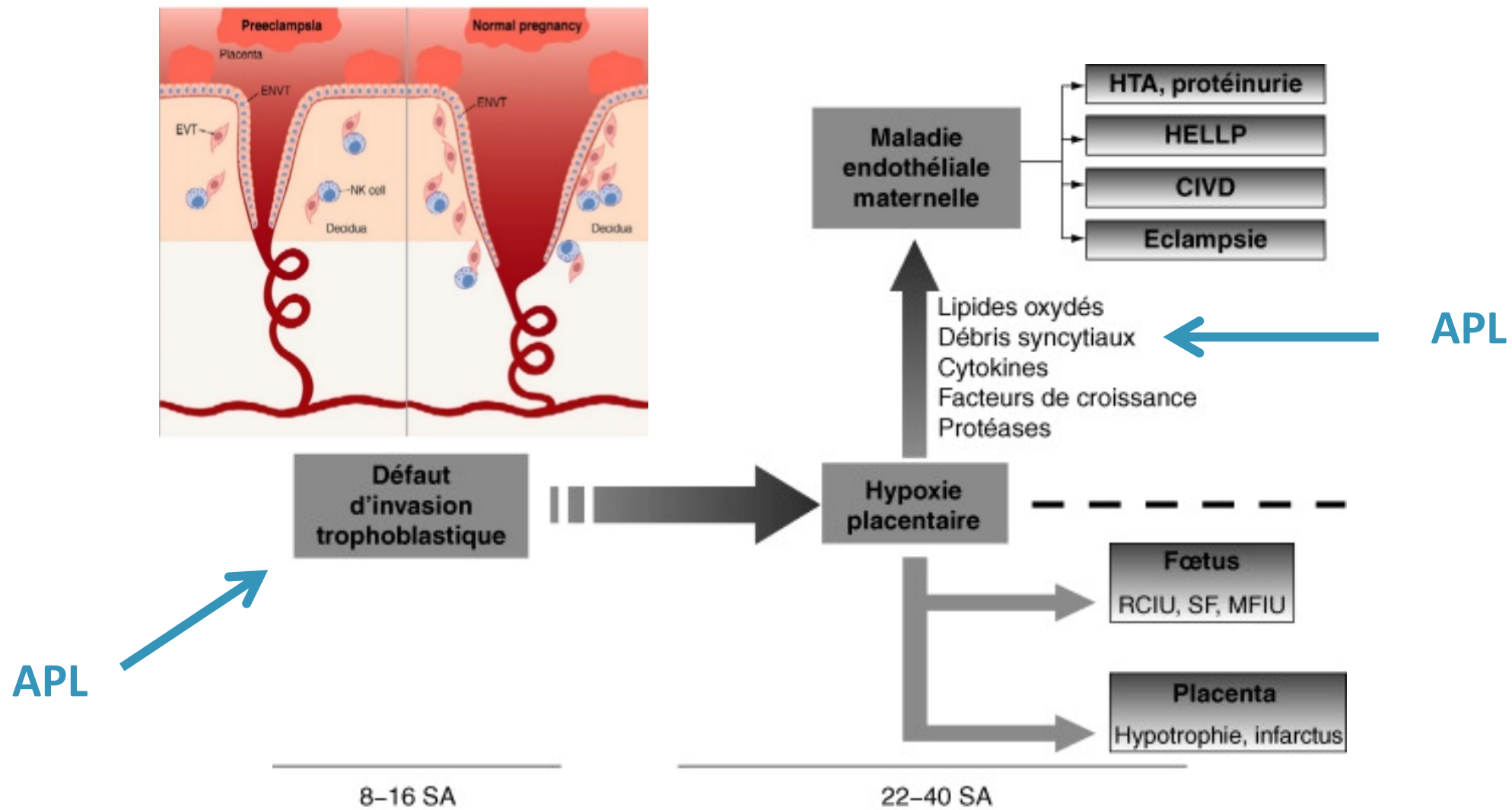
# En bloquant la voie eIF2 $\alpha$ , on restaure la fusion cellulaire affectée par les APL



Ces résultats sont confirmés dans les CTB







# Autres effets

## COAGULATION

↘ temps de formation d'un coagulum à la surface trophoblastique (↘ expression + sécrétion de l'annexine V)

## ACTIVATION DU COMPLEMENT

↗ complément à la surface trophoblastique, ↗ production de C3a soluble (effecteur pro-inflammatoire de la cascade du complément)



# Activation pathologique des cellules trophoblastiques par les APL: rôle des TLR

- TLR = famille de 10 différents récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire innée

- TLR impliqués dans l'activation pathologique par les APL des :

- Cellules endothéliales
- Monocytes
- Plaquettes

} *via TLR2 et TLR4*

*Brandt KJ, et al. Thromb Res. 2013.*

- Dans les evCTB, APL → apoptose + inflammation *via TLR4* *Mulla MJ, et al. Am J Reprod Immunol. 2009*  
TLR4+TLR2 *Azuma et al., 2016*
- CTB 1er trim → invasion *via TLR4* *Poulton et al., 2015* / TLR2 (données non publiées)
- Dans les vCTB/STB, APL → ∽ fusion-differentiation, ⤴ apoptose *via TLR4*

*Marchetti et al. JTH 2014*

## L'héparine

Prescrite aux patientes APS

1/ 3 études de Di Simone et al. (1997, 1999, 2010) → prévient la liaison des APL à la surface des trophoblastes / 1 étude de Girardi et al (2004) reporte que l'héparine n'a pas d'effet sur la liaison des APL à la surface des trophoblastes.

2/ l'héparine antagonise les effets des APL sur la syncytialisation, l'invasion trophoblastique, la mortalité cellulaire ou la production de cytokines.

Néanmoins, une étude reporte l'effet synergique de l'héparine de bas PM avec les APL sur l'invasion trophoblastique.

*Tong et al, Human reproduction update, 2015*

# L'aspirine

Études très contradictoires - bénéfice de l'aspirine non établi

*Tong et al, Human reproduction update, 2015*

**Les anti-inflammatoires:** indomethacin, betamethasone, pravastin

Peu d'études, résultats dépendant des modèles utilisés

*Tong et al, Human reproduction update, 2015, Alvarez et al., Am J Reprod Immunol 2017*

# La chloroquine/l'hydroxychloroquine

*Tong et al, Human reproduction update, 2015*

1/ restaure la fonction trophoblastique (invasion, syncytialisation, coagulation)

*Marchetti et al., JTH 2014; Wu et al., 2011; Rand et al., 2010; Albert et al., 2013*

2/ inhibe la liaison des APL à la surface des trophoblastes

3/ inhibe l'internalisation des APL *Viall et al.2013*

## Limitations des études *in vitro*

Modèles cellulaires: explants, CTB 1<sup>er</sup>/terme, lignées cellulaires

Source des APL: sera, IgG, anticorps purifiés, anticorps commerciaux

Types APL (plusieurs antigènes)

Concentration physiologique des APL au niveau placentaire??????

# REMERCIEMENTS

## En clinique:

P. De Moerloose (prof en hémostase à la retraite, HUG)  
A. Chilin (sage femme, HUG)

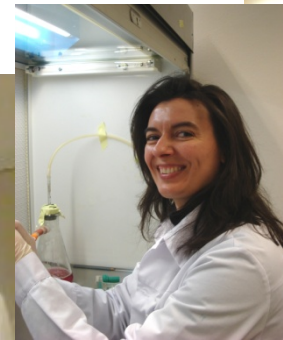
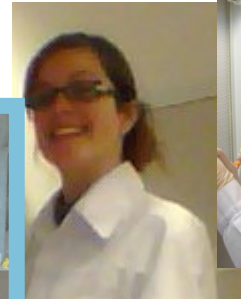


## Nos sponsors:



## Au labo:

C. Wuillemin  
P. Ribaux  
S. Pierredon  
T. Marchetti



UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE