

20. KAKU, M. — Placental polysaccharides and the aetiology of the toxemia of pregnancy. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1953, 50, 148-156.
21. KOBAYASHI, R. H., HYMAN, C. J., STEIHM, E. R. — Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. *Amer. J. Dis. Child*, 1980, 134, 942-944.
22. LAMBOTTE, R. — *Composition antigénique du liquide amniotique*. Ed. Arscia S.A., Bruxelles, 1968.
23. LAWLER, J., KLOUDA, P., BAGSHAW, K. D. — The relationship between HLA antibodies and the causal pregnancy in choriocarcinoma. *Brit. J. Obstet. Gynec.*, 1976, 83, 651-655.
24. LUDWIG, H. — Surface structure of the human placenta, in MOGHISSI, K. S., HAFEZ, E. S. E., Ed., *The placenta. Biological and clinical aspects*. Charles Thomas, Illinois, 1974, 40-64.
25. McDONOUGH, P. G. — Repeated first-trimester pregnancy loss : Evaluation and management. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1985, 153, 1-6.
26. MCINTYRE, J. A., FAULK, W. P., NICHOLS-JOHNSON, V. R. — Immunologic testing and immunotherapy in recurrent spontaneous abortion. *Obstet. and Gynec.*, 1986, 67, 169-175.
27. MCINTYRE, J. A., FAULK, W. P. — Trophoblast antigens in normal and abnormal human pregnancy. *Clin. Obstet. Gynec.*, 1986, 29, 976-998.
28. MOWBRAY, J. F., GIBBINGS, C., LIDDELL, H. — Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion with leucocyte transfusions. *Lancet*, 1985, I, 941-956.
29. NAKAJIMA, H., MANO, Y., TOKUNAGA, E., NOZUE, G. — Influence of previous pregnancy on maternal response to fetal antigen. *Tissue Antigens*, 1982, 19, 92-94.
30. NICHOLAS, N. S., PANAYI, G. S. — Inhibition of interleukin-2 production by retroplacental sera : a possible mechanism for human fetal allograft survival. *Amer. J. Reprod. Immunol.*, 1985, 9, 6-11.
31. REDMAN, C. W. G. — Immunology of the placenta in the human placenta. *Clin. Obstet. Gynaec.*, 1986, 13, 469-499.
32. REZNIKOFF-ETIEVANT, M. F. — Rôle du terrain immunogénétique en pathologie de la reproduction. *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1986, 15, 415-416.
33. ROCKLIN, R. E., KITZMILLER, J. L., CARPENTER, C. B. — Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortion. *New Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1209-1213.
34. SCOTT, J. R., ROTE, N. S., BRANCH, D. W. — Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. and Gynec.*, 1987, 70, 645-656.
35. SUCIU-FOCA, N., REED, E., ROHOWSKY, C. — Anti-idiotypic antibodies to anti HLA receptors induced by pregnancy. *Proc. nat. Acad. Sci., USA*, 1983, 80, 830-834.
36. SUNDERLAND, C. A., NAIEM, M., MASON, D. Y., REDMAN, C. W. G., STIRRAT, G. M. — The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. *J. Reprod. Immunol.*, 1981a, 3, 323-331.
37. SUNDERLAND, C. A., REDMAN, C. W. G., STIRRAT, G. M. — HLA-A, B, C antigens are expressed on non villous trophoblast of the early human placenta. *J. Immunol.*, 1981b, 127, 2614-2615.
38. TAKAKUWA, K., KANAZAWA, K., TAKEUCHI, S. — Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent abortus. The role in successful pregnancy. *Amer. J. reprod. Immunol. Microbiol.*, 1986, 10, 1-9.
39. THOMAS, M. L., HARGER, J. J., WEGENER, D. K. — HLA sharing and spontaneous abortion. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1983, 151, 1053-1058.
40. UNANDER, A. M., LINHOLM, A. — Transfusion of leucocyte-rich erythrocyte concentrates : a successful treatment in selected cases of habitual abortion. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1986, 154, 516-520.

*
* *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. R. Lambotte, Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital de la Citadelle, Boulevard du XII^e de Ligne, 1, 4000 Liège.

Influence de la grossesse sur certaines maladies auto-immunes

P. MAHIEU⁽¹⁾, M. MALAISE⁽²⁾, C. HOYOUX⁽³⁾, J. C. DAVIN⁽⁴⁾

Résumé

De nombreux faits cliniques ou expérimentaux démontrent l'existence d'interrelations entre le système immunitaire et les hormones sexuelles stéroïdiennes, qui peuvent moduler l'activité des lymphocytes T et des cellules macrophagiques. Les taux plasmatiques de différents stéroïdes sont accrus pendant la grossesse. Il n'est donc pas surprenant que cette dernière puisse modifier le déroulement des affections durant lesquelles le système immunitaire réagit contre les propres constituants de l'organisme par la production d'auto-anticorps et/ou par la formation de complexes antigène-anticorps.

(¹) Agrégé de Faculté, Université de Liège, Département de Médecine interne (Pr. H. Van Cauwenberge).

(²) Assistant, Université de Liège, Département de Rhumatologie clinique et expérimentale, Service de Médecine physique et de Réadaptation fonctionnelle (Pr. P. Franchimont).

(³) Assistant, (⁴) Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Service de Pédiatrie (Pr. F. Geubelle).

De manière générale, on peut dire que la polyarthrite rhumatoïde est améliorée par la grossesse, alors que, par contre, le purpura thrombocytopénique idiopathique, l'anémie hémolytique auto-immune et la myasthénie grave sont aggravés durant cette dernière et/ou durant la délivrance ou le post-partum immédiat. Dans le lupus érythémateux systémique, une grossesse normale peut être attendue, à la condition que la gestation commence après une période prolongée, d'au moins six mois, de rémission clinique et biologique, et qu'il n'existe pas de néphropathie associée ou d'hypertension artérielle concomitante. Si l'on se base sur les risques maternels uniquement, la grossesse ne devra donc pas être contre-indiquée, de manière (trop) systématique, dans les maladies auto-immunes.

Introduction Les états d'hypersensibilité

Le système immunitaire est essentiellement orienté vers le rejet des substances étrangères, avant tout les agents infectieux, mais aussi les cellules tumorales et les greffes. La plupart de ces réactions ont une finalité favorable à l'individu (hormis, bien sûr, le rejet des greffes). Le système immunitaire ne réagit pas, normalement, contre les propres constituants de l'organisme. Il existe cependant des circonstances fréquentes où la sollicitation anormale d'un système immunitaire pourtant normal, ou bien un dérèglement primitif des organes lymphoïdes (par hypo- ou hyperfonctionnement) peuvent avoir de graves conséquences cliniques. Ces manifestations immunopathologiques peuvent être classées en cinq grandes rubriques : les maladies par auto-immunisation, les maladies par dépôts de complexes immuns, les syndromes immunoprolifératifs, les carences immunitaires et les réactions d'hypersensibilité. Cette classification est imparfaite puisque par exemple, le lupus érythémateux disséminé est à la fois une maladie avec production d'auto-anticorps et dépôts de complexes immuns, et que de nombreuses maladies auto-immunes semblent liées à des carences immunitaires. Il s'agit cependant d'une classification pratique permettant de regrouper la plupart des maladies immunologiques. Celles dont nous discuterons principalement dans cet article sont résumées dans le tableau I. Elles correspondent aux réactions d'hypersensibilité de type II

TABLEAU I. Les réactions d'hypersensibilité de types II et III.

Types de réaction	Mécanismes	Conséquences	Maladies (*)
Type II	IgM, IgG	Activation du complément Opsonisation	AHA (à anticorps froids) AHA (à anticorps chauds) PTI Myasthénie grave
Type III	IgG	Activation des neutrophiles Complexes immuns Activation du complément	GPS LED GN...

(*) AHA : anémie hémolytique auto-immune; PTI : purpura thrombocytopénique idiopathique; GPS : syndrome de Goodpasture; LED : lupus érythémateux disséminé; GN : glomérulonéphrite.

et de type III, selon la classification de Gell et Coombs (Bach, 1979). Les hypersensibilités de type II sont liées à l'action directe d'anticorps (IgG ou IgM) sur des cellules nucléées (sur des antigènes de leur membrane ou sur des antigènes secondairement intégrés à leur membrane). Il en résultera, soit une modification éventuelle du métabolisme de la cellule cible (effet cytotoxique direct), soit une opsonisation de cette dernière avec activation subséquente éventuelle du système du complément et des cellules accessoires. Les exemples cliniques les plus classiques sont les anémies hémolytiques immunes, le purpura thrombocytopénique idiopathique et les maladies auto-immunes touchant spécifiquement certains organes (myasthénie grave, maladies thyroïdiennes, anémie pernicieuse...). Les hypersensibilités de type III découlent des effets pathologiques des complexes immuns circulants ou formés localement dans des tissus dont les antigènes fixent les anticorps circulants. La localisation tissulaire des complexes immuns circulants dépend de leur taille, de leur charge, de la nature de l'antigène, et de l'activité du système mononucléé phagocytaire qui peut en éliminer une grande proportion du torrent circulatoire. S'ils s'accumulent dans l'organe cible de manière importante, ils peuvent activer le complément et les cellules accessoires, et induire ainsi des

lésions tissulaires. Les exemples cliniques les mieux étudiés de ce type d'hypersensibilité sont la maladie sérique et ses équivalents observés dans le lupus érythémateux disséminé et dans certaines connectivites, les glomérulonéphrites, les alvéolites allergiques extrinsèques (maladie du poumon de fermier ou des éleveurs d'oiseaux), etc... Nous venons de passer en revue quelques exemples de maladies auto-immunes et/ou à complexes-immuns. Nous décrirons maintenant différents facteurs favorisant la survenue d'une auto-immunité chez l'homme, en insistant sur l'influence des hormones sexuelles stéroïdiennes sur la production des auto-anticorps. Nous montrerons ensuite que l'expression de certains récepteurs des phagocytes mononucléés impliqués dans la clairance des complexes immuns est également modulée par ces stéroïdes.

Facteurs favorisant l'auto-immunité
(Bach, 1979)

1. *L'âge*. — Chez l'animal, les maladies auto-immunes spontanées, telles que le syndrome lupique des souris NZB/W ou la thyroïdite du poulet obèse, ne commencent pas avant le premier tiers de la vie et voient leur sévérité augmenter avec l'âge. Chez l'homme, les maladies auto-immunes surviennent souvent chez des sujets relativement jeunes, mais la fréquence des auto-anticorps dans le sérum de sujets apparemment sains augmente beaucoup avec l'âge.

2. *Le facteur génétique*. — On trouve souvent dans la parenté immédiate (parents, enfants, fratrie) de malades atteints d'affections auto-immunes, d'autres sujets apparemment sains, mais porteurs des mêmes auto-anticorps. Ces observations, qui ont été faites notamment dans les thyroïdites, la maladie de Biermer et le lupus érythémateux disséminé, suggèrent l'intervention d'un facteur génétique dans la genèse de ces maladies. Les modalités du contrôle génétique polygénique des affections auto-immunes sont cependant encore mal connues. Des études préliminaires indiquent l'existence de deux catégories de gènes, les uns contrôlant la « condition auto-immune », les autres la spécificité des auto-anticorps.

3. *Le « terrain » immunologique*. — Certaines maladies auto-immunes sont plus souvent associées que ne le voudrait le simple hasard. Ainsi, la maladie de Biermer est 50 fois plus fréquente chez les sujets atteints de thyroïdite d'Hashimoto que chez les sujets normaux. Fait intéressant, nombre de ces maladies sont associées aux mêmes antigènes HLA (HLA-A1, B8, DW3). De même, on note souvent des associations ou des formes de passage entre lupus érythémateux disséminé, anémies hémolytiques, purpura thrombopénique, polyarthrite rhumatoïde et dermatomyosite. Ces données suggèrent donc qu'il existe un « terrain » prédisposant commun aux maladies auto-immunes.

4. *Infections virales ou bactériennes*. — Le rôle des infections est souvent discuté à l'origine des maladies auto-immunes (virus de type C dans le lupus, streptocoques dans certaines glomérulonéphrites et le rhumatisme articulaire aigu...). Il est cependant difficile d'établir des relations de cause à effet entre une infection donnée et ces affections. En effet, les infections incriminées sont souvent banales et les corrélations établies, où manquent habituellement les groupes témoins (délicats à établir), sont souvent sujettes à caution. Par exemple, la présence de particules virales de type C et des antigènes de membrane correspondants, dans diverses maladies auto-immunes expérimentales et humaines, est intéressante, mais n'a qu'assez peu de spécificité, ces particules étant observées dans de nombreuses maladies non auto-immunes.

5. *Fréquence d'un déficit de l'immunité cellulaire*. — Il existe un déficit de l'immunité cellulaire et plus particulièrement de la fonction suppressive des cellules T chez les souris NZB/W. Le rôle éventuel de cette défaillance des cellules T est corroboré par l'aggravation du syndrome lupique apparaissant chez ces souris, par la thymectomie néonatale. Un déficit comparable semble exister dans le lupus érythémateux chez l'homme. Les effets de la thymectomie chez l'homme sont évidemment moins bien connus que chez la souris NZB, mais plusieurs cas d'auto-immunisation et même de lupus ont été rapportés chez des sujets thymectomisés pour myasthénie. Cependant, l'interprétation de ces faits cliniques est compliquée puisque la myasthénie grave est une affection comportant elle-même des anomalies immunologiques. Par contre, de très nombreux arguments expérimentaux et cliniques indiquent

l'existence d'interrelations entre l'auto-immunité, la production d'IgG monoclonales et les syndromes malins immunoprolifératifs. Ainsi : a) on trouve avec une incidence non négligeable une activité auto-anticorps dans les IgG monoclonales de souris ou d'homme; b) la survenue de néoplasies lymphoïdes n'est pas rare dans certaines maladies auto-immunes, en particulier dans le syndrome de Sjögren et chez les sujets « immunosupprimés » (carence immunitaire congénitale ou immunosuppression acquise, iatrogène ou non); c) il est très fréquent de voir apparaître des auto-anticorps chez des malades atteints de lymphosarcome ou de leucémie lymphoïde chronique. On peut donc penser qu'une anomalie de la régulation assurée par les cellules T sur les réponses immunes joue un rôle dans la genèse des maladies auto-immunes.

6. *Influence des hormones sexuelles stéroïdiennes* (Grossman, 1984). — De nombreux exemples cliniques suggèrent que les hormones sexuelles stéroïdiennes peuvent modifier l'incidence et le décours naturel des maladies associées à une anomalie de la réponse immune. Ainsi, il est bien connu : a) que l'anémie hémolytique à anticorps chauds, le purpura thrombocytopenique idiopathique et le lupus érythémateux disséminé surviennent beaucoup plus fréquemment chez la femme que chez l'homme; b) qu'en outre, les phases d'exacerbation ou de rémission survenant dans ces affections sont souvent liées à des modifications de l'état hormonal, telles qu'on peut les rencontrer au moment de la puberté, lors de la grossesse ou du post-partum immédiat, à la suite de la prise de contraceptifs oraux, etc...; c) que l'incidence des maladies auto-immunes est particulièrement élevée dans le syndrome de Klinefelter (Ortiz-Neu et Le Roy, 1969). Cependant, cette prédominance féminine n'est pas liée à des différences génétiques, *per se*, portant par exemple sur les chromosomes sexuels, mais aux différences d'imprégnation hormonale. En effet, dans bon nombre d'affections auto-immunes, le rapport F/M n'est supérieur à 3 que pendant la vie génitale active, alors qu'il se rapproche de l'unité avant la puberté ou après la ménopause. En outre, les testicules de patients atteints de syndrome de Klinefelter produisent dix fois plus d'œstrogènes que les testicules normaux (Stern et coll., 1977). Enfin, le danazol, un analogue de structure des androgènes, s'est avéré efficace dans le traitement du purpura thrombocytopenique idiopathique et de l'anémie hémolytique à anticorps chauds (Ahn et coll., 1983; Ahn et coll., 1985). Les mécanismes par lesquels les stéroïdes sexuels modulent le système immunitaire sont certainement multiples et commencent seulement à se préciser. Nous en décrivons deux, qui sont actuellement parmi les mieux définis grâce à l'étude de modèles expérimentaux : la maladie lupique des souris NZB/W et l'anémie hémolytique immune chez le rat.

Hormones sexuelles stéroïdiennes et production d'auto-anticorps

Cette relation a été principalement étudiée chez les souris NZB/W qui développent, comme nous l'avons déjà signalé, une maladie lupique spontanée, caractérisée par l'apparition d'anticorps anti-DNA (\approx 4^e mois) et par le développement subséquent (vers le 12^e mois) d'une glomérulonéphrite à complexes immuns, souvent fatale (Lambert et Dixon, 1968). L'évolution de la maladie est accélérée chez les souris NZB/W femelles par rapport aux mâles : les anticorps anti-DNA sont détectés dans le sérum dès le 3^e mois, leurs taux sériques sont plus élevés, les dépôts d'immunoglobulines sont abondants dans les glomérules dès le 8^e mois, et la plupart d'entre elles décèdent au 11^e mois. Ces résultats suggèrent déjà que les hormones femelles influencent, de manière péjorative, le décours de ce modèle expérimental de lupus érythémateux systémique. Roubinian et coll. (1978) ont comparé l'apparition des anticorps anti-DNA circulants chez des souris NZB/W mâles ou femelles, castrées ou non avant la puberté, puis éventuellement traitées, soit par des androgènes, soit par des œstrogènes. Ils ont constaté que : a) la castration prépubertaire des souris mâles augmente la production d'anticorps anti-DNA; b) celle des souris femelles réduit, par contre, le développement de la réponse immune anormale; c) l'administration d'androgènes aux souris mâles ou femelles castrées retarde l'apparition des anticorps anti-DNA dans le sérum (fig. 1); d) par contre, l'administration d'œstrogènes à ces souris l'accélère (fig. 1); e) l'effet délétère de la castration des souris NZB/W mâles est prévenu par la thymectomie néonatale. Ces données

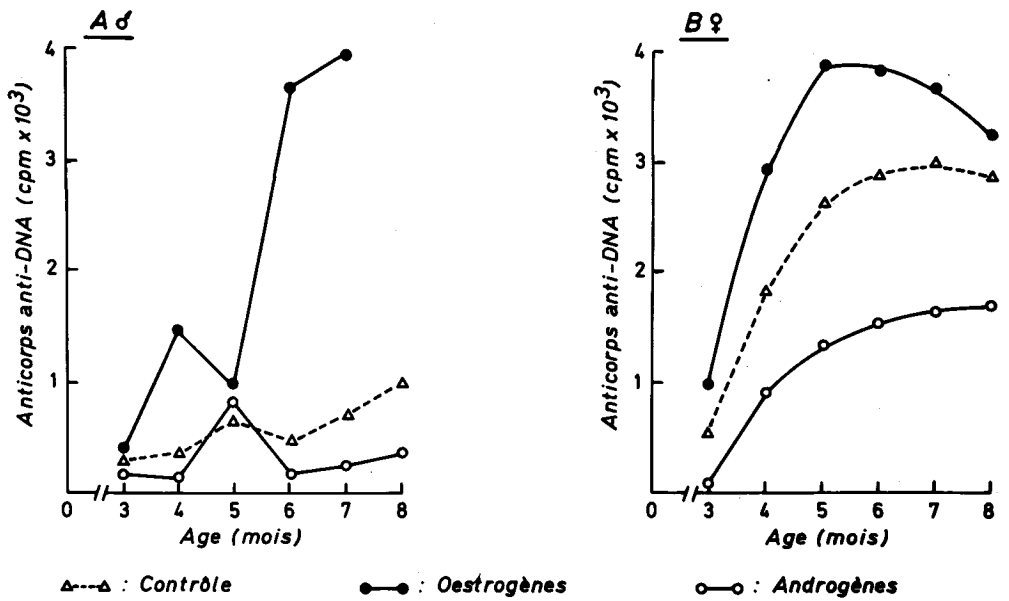


FIG. 1. Effet de la castration prépubertaire et du traitement hormonal supplétoire des souris NZB/W mâles (A) ou femelles (B) sur l'apparition et les taux d'anticorps anti-DNA. Les souris « contrôle » ont été « faussement » opérées et reçoivent uniquement le solvant utilisé pour administrer les stéroïdes sexuels par voie sous-cutanée. Les anticorps anti-DNA apparaissent plus précocement et leurs titres sont plus élevés chez les animaux castrés traités par œstrogènes que chez ceux traités par androgènes, quel que soit leur sexe (d'après ROUBINIAN et coll., 1978).

expérimentales indiquent donc que les androgènes inhibent et les œstrogènes stimulent la production d'anticorps anti-DNA par les souris NZB/W. En outre, elles montrent que ces effets opposés nécessitent la présence de thymus pour pouvoir s'exprimer. Des travaux récents (Grossman, 1984) suggèrent d'ailleurs que les androgènes augmentent l'activité des cellules T suppressives, capables de freiner la production d'anticorps par les cellules B, alors que les œstrogènes accélèrent le développement des cellules T inductrices, qui favorisent cette production. Les progestagènes auraient les mêmes conséquences sur cette dernière que les androgènes.

Hormones sexuelles stéroïdiennes et fonction de phagocytose des macrophages (Hoyoux, 1988)

Une des fonctions essentielles du macrophage est d'éliminer les particules étrangères, opsonisées ou non. On admet généralement que les propriétés de phagocytose des macrophages sont sous la dépendance de deux types principaux de récepteurs membranaires : a) les récepteurs *immuns* qui reconnaissent, soit le domaine Fc des IgG (Fc-récepteurs), soit des produits de clivage du 3^e composant du complément (récepteurs du C3b ou du C3bi); b) les récepteurs *non immuns* qui interagissent, soit avec des particules opsonisées par la fibronectine (récepteurs de la fibronectine), soit avec des particules non opsonisées (récepteurs de type lectine liant spécifiquement certains glucides). Nous avons mesuré (Hoyoux, 1988), *in vivo* et *in vitro*, l'activité de ces récepteurs chez le rat, dans trois conditions expérimentales : a) dans des conditions basales; b) après ovariectomie ou orchidectomie; c) après traitement des femelles et des mâles castrés, respectivement par l'œstradiol et la testostérone. Nous avons constaté les faits suivants : a) l'orchidectomie et l'ovariectomie induisent, quatre semaines plus tard, une carence hormonale qui entraîne, à son tour, une diminution profonde de l'activité des récepteurs Fc des phagocytes mononucléés de la rate (fig. 2 et tableau II), sans altérer celle des récepteurs du C3b (ou du C3bi) et des récepteurs non immuns (résultats non illustrés); b) le traitement des mâles castrés par la testostérone — et des femelles castrées par l'œstradiol — augmente l'activité des récepteurs Fc des macrophages spléniques, qui dépasse même celle mesurée chez les animaux mâles ou femelles, non castrés (fig. 3 et tableau II);

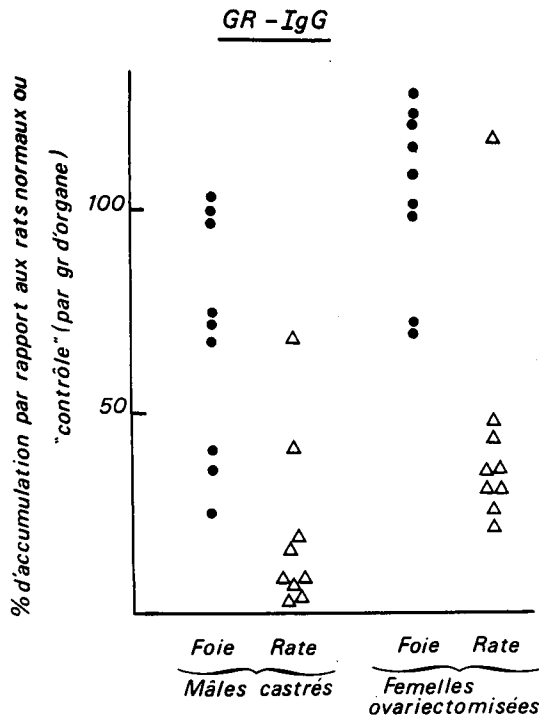


FIG. 2. Etude de la fonction des récepteurs Fc des macrophages spléniques (●) et hépatiques (▲), quatre semaines après la castration de rats mâles ou femelles. Cette fonction est déterminée par la mesure de la séquestration dans ces organes de globules rouges autologues marqués au ^{99m}Tc et sensibilisés par 3.000 molécules d'IgG par hématie (GR-IgG). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'accumulation du traceur par gramme d'organe, par rapport à des animaux normaux ou « contrôle », « faussement » opérés. La clairance hépatique des GR-IgG est significativement abaissée (≤ 50 %) chez 3 des 9 mâles orchidectomisés, alors qu'elle n'est pas modifiée chez les femelles ovariectomisées. Par contre, la séquestration splénique est diminuée de manière significative chez 8 des 9 animaux mâles ou femelles castrés.

TABLEAU II. Effet de l'administration d'œstradiol sur l'activité des récepteurs Fc des macrophages spléniques (MS) isolés de rats normaux ou ovariectomisés.

Groupes de rats	Taux d'œstradiol	% de MS liant au moins 3 GR-IgG (a)
Normaux (N)	10 à 60 pg/ml	32 ± 4
Ovariectomisés (O)	< 10 pg/ml	7 ± 2
N + œstradiol	2 à 16 ng/ml (b) (c)	75 ± 6
O + œstradiol	5 à 20 ng/ml	69 ± 4

(a) Valeurs normales ± 1 DS (n = 6); GR-IgG : globules rouges sensibilisés par 400 molécules d'IgG par hématie.
 (b) Les rats reçoivent 1 mg/kg/jour d'œstradiol, par voie sous-cutanée, pendant 8 jours.
 (c) Taux durant une grossesse normale : 20 à 30 ng/ml.

c) par contre, cette thérapeutique hormonale supplétive ne modifie ni l'activité des récepteurs non immuns, ni la capacité qu'ont les macrophages spléniques de « reconnaître » les cibles sensibilisées par du C3, au lieu des IgG. Ces résultats démontrent que les œstrogènes et les androgènes peuvent moduler la clairance des complexes immuns chez le rat, en stimulant l'activité des récepteurs Fc des phagocytes mononucléés. Par contre, la progestérone aurait l'effet inverse (Sekiya et coll., 1975). Les mécanismes par lesquels les stéroïdes sexuels modifient la fonction des récepteurs Fc des macrophages sont certainement multiples. Sur un plan théorique, ils pourraient agir directement, comme les corticoïdes, sur la cellule macrophagique, soit en altérant de manière « non spécifique » la structure de la membrane cellulaire (effet dit « pharmacologique »), soit en interférant de manière spécifique avec la synthèse protéique après leur liaison aux récepteurs cytoplasmiques (effet dit « physiologique »). Cependant, comme nous l'avons déjà signalé pour la production d'auto-anticorps, les stéroïdes sexuels pourraient agir également, indirectement, par l'intermédiaire du système lymphoïde et, notamment, du thymus (Grossman, 1984). Quoiqu'il en soit, la relation que nous avons observée entre l'activité du système mononucléé phagocytaire et les hormones sexuelles stéroïdiennes ajoute un nouvel exemple à la liste déjà longue des interrelations

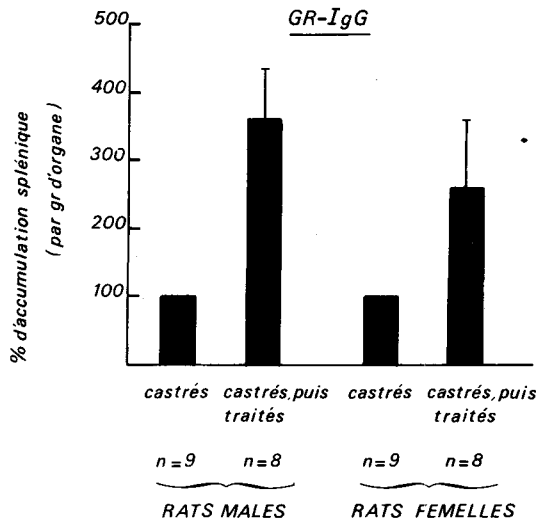


FIG. 3. Effet de la thérapeutique hormonale supplétive (administration respectivement de testostérone et d'œstradiol à des rats mâles et femelles castrés) sur la clairance splénique des globules rouges autologues, marqués au ^{99m}Tc et sensibilisés par 3.000 molécules d'IgG par hématie (GR-IgG). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'accumulation du traceur par gramme d'organe, par rapport aux animaux castrés correspondants, mais non traités; ils représentent les valeurs moyennes (± SEM). Le traitement hormonal supplétif entraîne une augmentation de plus de 300 % de la séquestration splénique des GR-IgG chez les rats mâles recevant des androgènes, et de plus de 200 %, chez les femelles recevant des œstrogènes.

connues entre ces dernières et la réponse immune. Nous décrivons maintenant dans quelle mesure ces données expérimentales sont susceptibles d'expliquer l'évolution clinique de certaines maladies auto-immunes en cas de grossesse.

Grossesse et états d'hypersensibilité de types II et III (tableau III)

TABLEAU III. Grossesse et états d'hypersensibilité de types II et III.

Affection (*)	Effets sur la maladie
Polyarthrite rhumatoïde	Amélioration (**)
PTI	Risques d'hémorragies durant l'accouchement
AHI	Aggravation
Myasthénie grave	Aggravation
Sclérodémie	Augmentation de la mortalité et de la morbidité (hypertension artérielle)
LED	Variables selon les auteurs (**)

(*) PTI : purpura thrombocytopénique idiopathique; AHI : anémie hémolytique auto-immune; LED : lupus érythémateux disséminé.

(**) Se méfier de la période puerpérale.

Il est bien connu que la grossesse entraîne l'apparition de taux très élevés de différents stéroïdes dans le torrent circulatoire. Ainsi, par exemple, les taux sériques d'œstradiol atteignent 20 à 30 ng/ml, ce qui représente une augmentation de 1.000 fois environ par rapport aux concentrations mesurées en dehors d'une grossesse (Friedman et coll., 1985). Cette augmentation est du même ordre de grandeur que celle observée chez nos rats femelles, traités par œstrogènes (tableau II). En outre, il existe de nombreuses analogies entre les récepteurs impliqués dans le fonctionnement du système mononucléé phagocytaire des rongeurs et ceux de l'homme (Czop, 1986). La modulation par les œstrogènes de l'activité des récepteurs Fc des macrophages spléniques que nous avons observée *in vivo* chez le rat, pourrait dès lors expliquer, par exemple, les variations du nombre de plaquettes circulantes lors de la grossesse, chez les patientes souffrant de purpura thrombocytopénique idiopathique. En effet, ce nombre varie de manière inversement proportionnelle aux taux sanguins des œstrogènes, puisque la thrombopénie s'aggrave progressivement au cours de la grossesse entraînant un risque d'hémorragies durant l'accouchement, pour s'amender dans le post-partum immédiat (Morelli et coll., 1984). Ce profil évolutif pourrait être lié à une augmentation de l'expression des récepteurs Fc des macrophages induite par les œstrogènes, qui provoquerait, secondairement, un accroissement de la captation des plaquettes par la rate, même si ces dernières sont sensibilisées par un nombre de molécules d'IgG comparable à celui qui existait avant la grossesse. On peut expliquer de la même manière l'aggravation des anémies

hémolytiques immunes à anticorps chauds, de la classe des IgG, lors de la grossesse. A l'inverse, l'amélioration clinique et biologique de la polyarthrite rhumatoïde notée à ce moment, pourrait résulter d'une élimination plus « efficace » des complexes immuns par les récepteurs Fc des phagocytes mononucléés, stimulés par les œstrogènes.

Cependant, si les œstrogènes peuvent avoir un effet bénéfique sur la clairance des complexes immuns, ils sont également capables, comme nous l'avons vu avec les souris NZB/W, de favoriser la production d'auto-anticorps par les cellules B, en « bloquant » l'activité des cellules T suppressives. De nombreux arguments plaident en faveur d'une origine auto-immune de la myasthénie, sans doute essentiellement par l'intermédiaire d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Il est dès lors possible que l'aggravation de cette affection durant la grossesse, résulte, tout au moins en partie, d'une augmentation de la production de ces auto-anticorps, ou d'auto-anticorps dirigés contre certaines cellules thymiques, à fonction « suppressive » (Bach, 1979).

Il apparaît donc que la grossesse pourra exercer un effet bénéfique ou délétère sur les maladies auto-immunes, en fonction des mécanismes pathogéniques impliqués et de l'action préférentielle des stéroïdes sexuels, soit sur la phagocytose, Fc-dépendante, des complexes immuns, soit sur la production des auto-anticorps. Cette balance explique vraisemblablement les résultats discordants publiés dans la littérature sur les relations entre la grossesse et le lupus érythémateux disséminé (LED) (tableau III), où il existe simultanément une production d'auto-anticorps et des dépôts de complexes immuns. En effet, selon les auteurs, la grossesse n'a pas d'influence néfaste (Donaldson et De Alvarez, 1962) ou aggrave (Tozman et coll., 1980) le LED. Nous développerons maintenant ce dernier point.

Grossesse et LED

Puisque les conséquences d'une grossesse sur l'évolution du LED sont apparemment imprévisibles, il convient de définir, avec le plus de rigueur possible, des critères prédictifs de gravité de cette affection (tableau IV). Il faut s'attendre à une poussée évolutive lorsque les

TABLEAU IV. *Signes biologiques reflétant l'activité d'un LED(*)*

Anti-DNA	Résultat du test		Interprétation
	C3	C4	
↑	→	→	S'attendre à une poussée évolutive
→	↓	↓	
↓	↓	↓	Atteinte rénale probable
↑/→	↑	↑	S'attendre à une infection intercurrente (mesurer la CRP)

(*) LED : lupus érythémateux disséminé.

taux sériques du C3 et du C4 diminuent ou que les titres d'anticorps anti-DNA augmentent. Un abaissement simultané de ces trois paramètres biologiques permet de suspecter une atteinte rénale. Cette dernière sera confirmée par l'existence d'une protéinurie, d'une hématurie ou, bien sûr, d'un syndrome néphrotique. Dans ces conditions, une ponction biopsie rénale est indiquée avant de prendre la décision d'autoriser une grossesse, puisque les néphropathies lupiques se présentant sous la forme d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse sont beaucoup plus aggravées par la grossesse que celles apparaissant comme une glomérulonéphrite focale ou comme une néphropathie à lésions glomérulaires minimales (tableau V) (Jungers et coll., 1982). Si la ponction biopsie rénale ne peut pas être réalisée (contre-indication médicale ou refus de la patiente), un autre critère de gravité est l'existence d'une hypertension artérielle, particulièrement fréquente dans les néphropathies lupiques prolifératives diffuses (tableau V). En effet, dans ce cas, la grossesse aggravera très fréquemment la fonction rénale, l'hypertension artérielle et les œdèmes, associés ou non à un syndrome néphrotique (Jungers et coll., 1982). Cette évolution est, par ailleurs, d'autant plus

TABLEAU V. Evolution de la néphropathie lupique (GN) durant et après la grossesse (*)

Histologie	Signes cliniques et biologiques		
	Au moment de la conception	A la fin de la grossesse	Six mois après la délivrance
GN focale proliférative (n = 5)	Protéinurie ou SN (**), pas d'HTA (**), GFR (**) normale	SN, pas d'HTA, GFR normale	Protéinurie ou SN, pas d'HTA, GFR normale
GN diffuse proliférative (n = 5)	Protéinurie ou SN, HTA, GFR normale	SN ++, HTA + + +, GFR altérée	SN, HTA, GFR normale ou altérée
Lésions glomérulaires minimes (n = 5)	SN, pas d'HTA, GFR normale	SN ++, pas d'HTA, GFR normale	SN ou protéinurie, pas d'HTA, GFR normale

(*) D'après JUNGERS et coll., 1982.

(**) SN : Syndrome néphrotique; HTA : hypertension artérielle; GFR : glomerular filtration rate.

préjudiciable que les possibilités thérapeutiques sont limitées par la grossesse elle-même (tableaux VI et VII). Dans ces conditions, il est donc préférable de la déconseiller vivement. Par contre, s'il n'y a pas d'atteinte rénale et/ou d'hypertension artérielle, il faut suivre, pendant au moins six mois, les stigmates biologiques principaux reflétant l'évolutivité du LED (tableau IV). Dans la mesure où les taux de C3 et de C4 restent normaux, et les anticorps anti-DNA négatifs, une grossesse peut être envisagée.

TABLEAU VI. Grossesse et hypertension artérielle, associée à une néphropathie lupique.

Thérapeutique éventuelle	Indication
Diurétiques	Avec prudence (hypovolémie) (*)
Antihypertenseurs centraux (méthildopa, clonidine)	Oui
Hydralazine	Aucune (lupus induit)
Prazosine	Oui (**)
Bêta-bloquants	Avec prudence (***)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Aucune
Inhibiteurs calciques	Exceptionnelle
Interruption de la grossesse	Oui

(*) Risque d'induire une hypoperfusion fœto-placentaire.

(**) Doses inférieures à 6-9 mg/jour.

(***) Surveillance néonatale soigneuse de ces enfants (surtout les prématurés et les hypotrophiques).

Il n'est malheureusement pas exceptionnel qu'un LED débute, pour la première fois, après la conception. Il se manifestera alors, comme en dehors de la grossesse, par une leucopénie, une thrombocytopénie, des arthralgies, etc... En outre, il peut mimer une prééclampsie, en fin de grossesse. Le diagnostic différentiel sera alors établi grâce aux tests biologiques classiques (anticorps antinucléaires et anti-DNA positifs). Une thérapeutique par corticoïdes sera instaurée d'emblée, et associée à la cyclophosphamide en cas d'atteinte rénale (tableau VII). Une interruption de la grossesse devra être pratiquée lorsqu'il existe une hypertension artérielle sévère (tableau VI).

En résumé, la grossesse peut avoir un effet délétère sur le LED, surtout durant les 20 premières semaines de la gestation et pendant la période puerpérale. Elle est contre-indiquée dans les néphropathies lupiques associées à une hypertension artérielle. En l'absence de lésions rénales, elle ne l'est pas, s'il existe une rémission clinique et biologique complète pendant les six mois qui précèdent la conception.

Conclusions

Sur la base de ces données expérimentales et cliniques, on peut dire que :

a) la grossesse n'aggrave pas, de manière systématique, l'évolution des maladies immunes;

TABLEAU VII. Manifestations et traitement du syndrome néphrotique lupique au cours de la grossesse.

Manifestation	Effet de la grossesse	Traitement (*)
Protéinurie	Augmentation	Régime riche en protéines (3 g/kg)
Hypoalbuminémie	Aggravation	Régime riche en protéines (3 g/kg)
Œdème	Aggravation	Eviter les diurétiques (hypovolémie)(**)
Complications thrombotiques	Augmentation(?)	Héparine
Complications infectieuses	Pas évident	Rechercher une bactériurie asymptomatique

(*) En plus de la prednisolone, prescrite à la dose de 0,8 mg/kg/jour et de la cyclophosphamide, prescrite à la dose de 1-2 mg/kg/jour.

(**) Risque d'induire une hypoperfusion fœto-placentaire.

b) sur un plan purement médical, elle ne doit donc pas être contre-indiquée, de manière systématique également, dans ces affections.

Il s'agira cependant, dans tous les cas, d'une grossesse à risques.

Bibliographie

- AHN, Y. S., HARRINGTON, W. J., SIMON, S. R., MYLVAGANAM, R., PALL, L. M., SO, A. G. — Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *New Engl. J. Med.*, 1983, 308, 1396-1399.
- AHN, Y. S., HARRINGTON, W. J., MYLVAGANAM, R., AYUB, J., PALL, L. M. — Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann. intern. Med.*, 1985, 102, 298-301.
- BACH, J. F. — *Immunologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2^e édition, 1979, 658-718.
- CZOP, J. K. — Phagocytosis of particulate activators of the alternative complement pathway : effects of fibronectin. *Advanc. Immunol.*, 1986, 38, 361-396.
- DONALDSON, L. B., DE ALVAREZ, R. R. — Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 83, 1461-1471.
- FRIEDMAN, D., NETTI, F., SCHREIBER, A. D. — Effect of estradiol and steroid analogues on the clearance of immunoglobulin G-coated erythrocytes. *J. clin. Invest.*, 1985, 75, 162-167.
- GROSSMAN, C. J. — Regulation of the immune system by sex steroids. *Endocr. Rev.*, 1984, 5, 435-455.
- HOYOUX, C. — *Contribution à l'étude des mécanismes responsables de la clairance immune ou non immune des hématies autologues chez le rat, et de leurs modulations*. Thèse de doctorat en sciences biomédicales expérimentales, 1988, 1-369.
- JUNGERS, P., DOUGADOS, M., PELISSIER, C., KUTTENN, F., TRON, F., LESAVRE, P., BACH, J. F. — Lupus nephropathy and pregnancy. *Arch. intern. Med.*, 1982, 142, 771-776.
- LAMBERT, P. H., DIXON, F. J. — Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/W mice. *J. exp. Med.*, 1968, 127, 507-519.
- MORELLI, E., GAMERRE, M., DALIVOUST, P., LECLAIRE, M., DUCASSOU, M. J. — Purpura thrombocytopénique idiopathique et grossesse. *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1984, 13, 165-172.
- ORTIZ-NEU, C., LE ROY, E. C. — The coincidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.*, 1969, 12, 421-428.
- ROUBINIAN, J. R., TALAL, N., GREENSPAN, J. S., GOODMAN, J. R., SITERI, P. K. — Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F₁ mice. *J. exp. Med.*, 1978, 147, 1568-1583.
- SEKIYA, S., KAMIYAMA, M., TAKAMIZAWA, H. — In vivo and in vitro tests of inhibitory effect of progesterone on cell mediated immunity in rats bearing a syngeneic uterine adenocarcinoma. *J. nat. Cancer Inst.*, 1975, 54, 769-771.
- STERN, R., FISHMAN, J., BRUSMAN, H., KUNKEL, H. G. — Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthr. and Rheum.*, 1977, 21, 18-26.
- TOZMAN, E. C. S., UROWITZ, M. M., GLADMANN, D. D. — Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J. Rheumatol.*, 1980, 7, 624-632.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r P. Mahieu, Service d'Immunologie-Transplantation, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège 1.