

# Endomètre et maladie abortive

Nathalie Lédée

Université de Liège- CHR la citadelle et LBTD

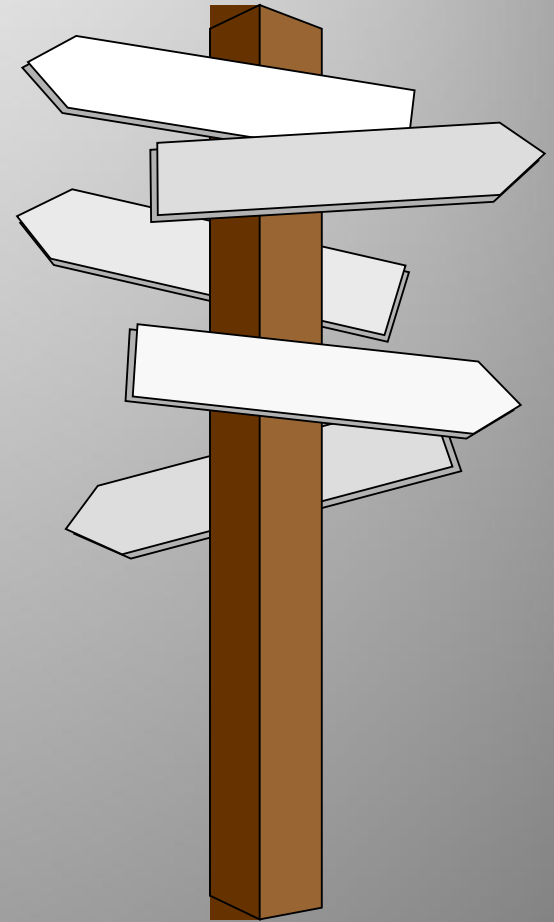
INSERM U-782 « cytokines et dialogue materno-foetal »

SMR, Arcachon Le 5 juin 2009

SMR Arcachon 5 juin 2009



# Etiologies des FCS



60% restent inexpliquées...



# Est-ce que l'endomètre des patientes présentant des FCS présentent des particularités ?

- ❑ Place de l'échographie 3-D dans le bilan de la fausse couche
- ❑ Analyse comparative des transcrits endométriaux de patientes présentant une maladie abortive versus patientes fertiles



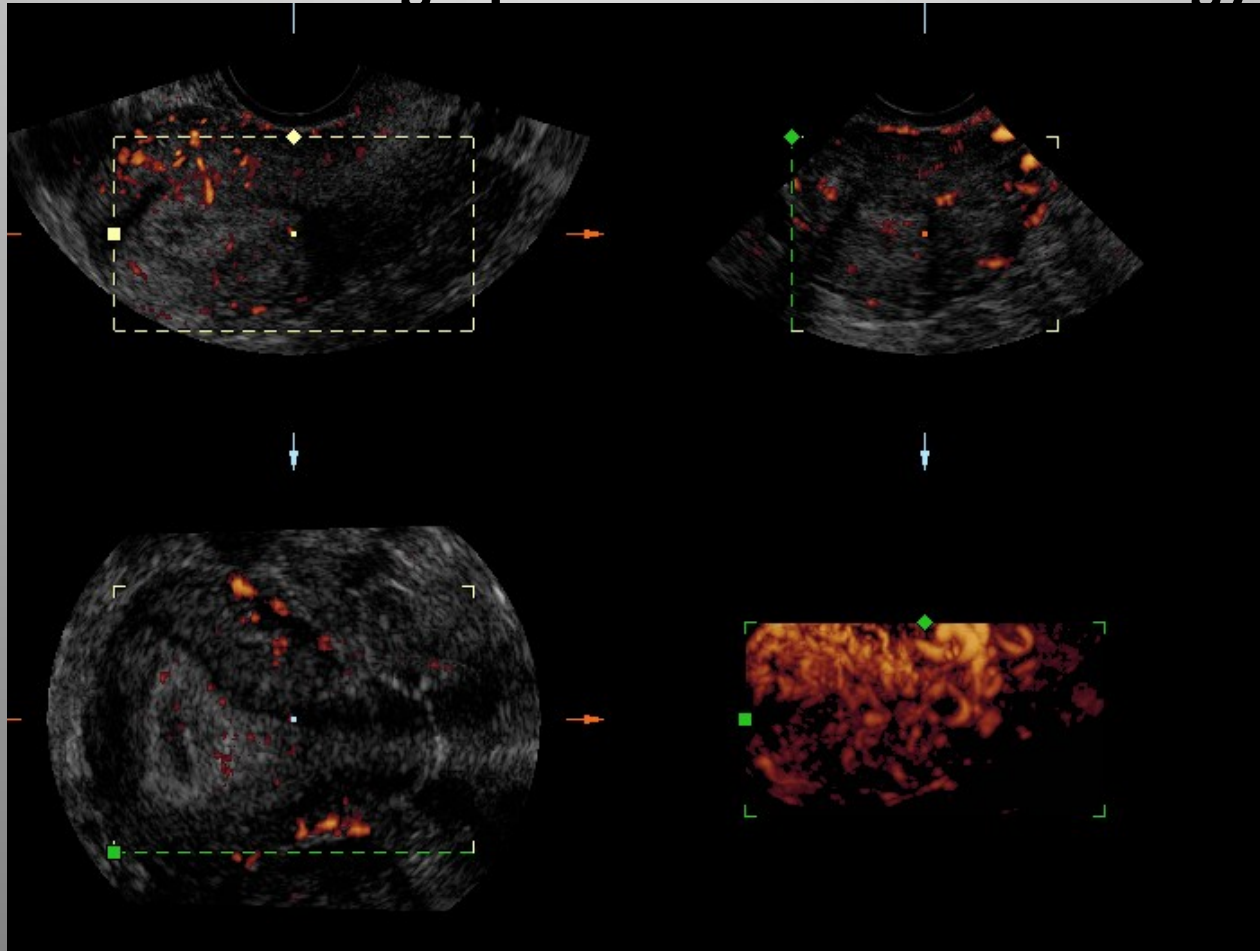


# Place de l'échographie 3-D avec angiographie et analyse digitalisée



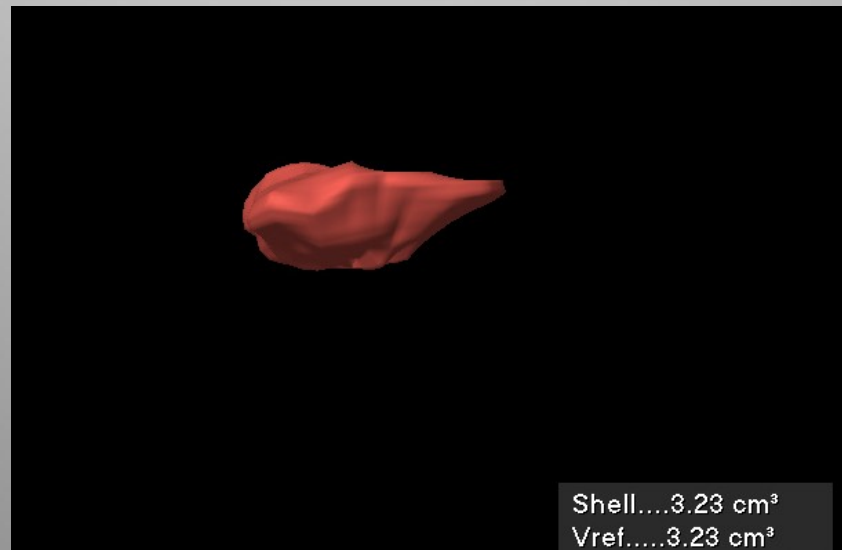


## Pour améliorer l'exploration Echographique Echographie 3-D avec Power Energy



□ Mesure du volume endométrial plus sensible que l'épaisseur endométriale (Ng, 2006)

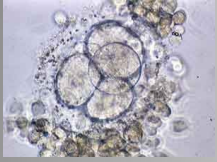
Forme de la cavité



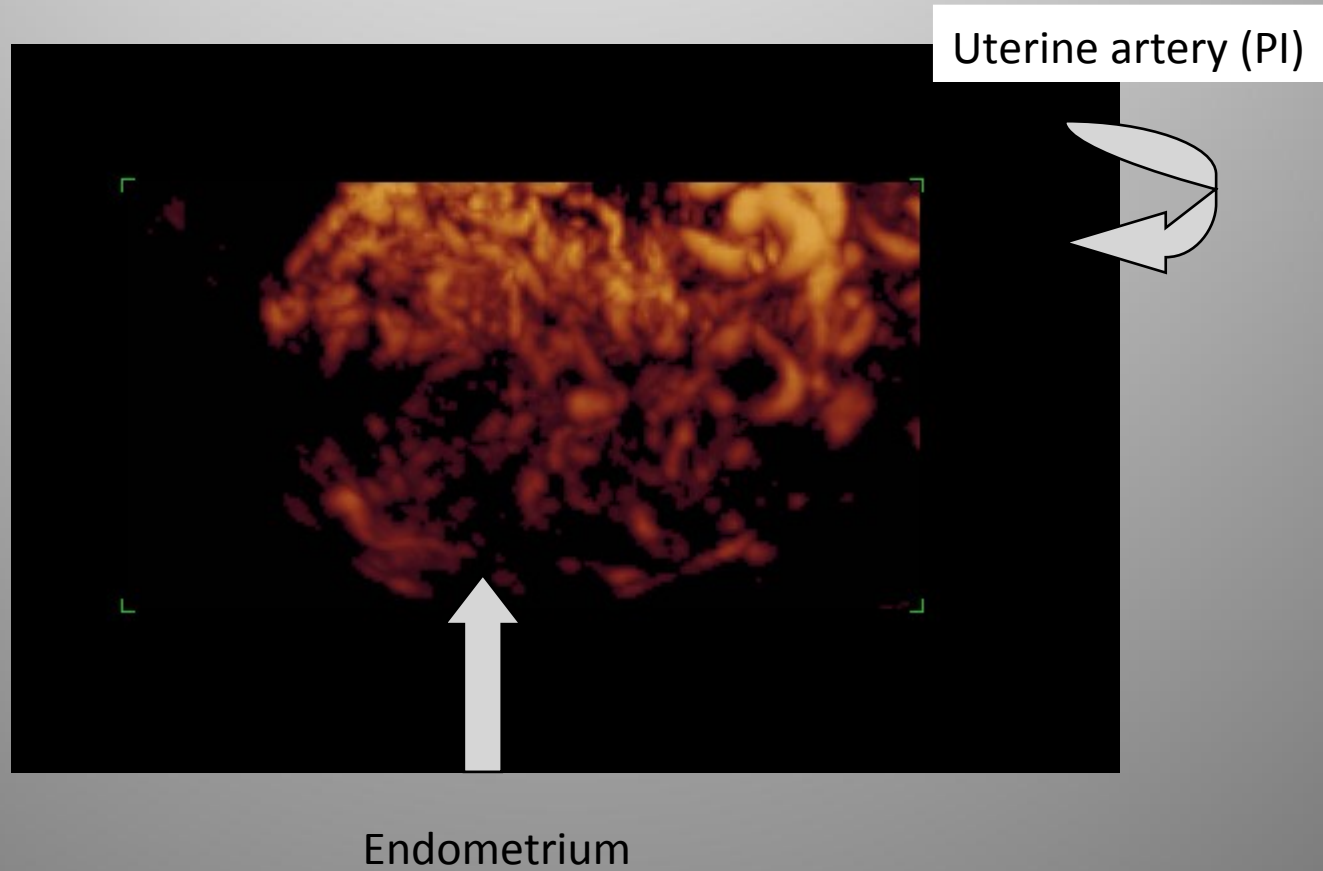


# Malformations et maladie abortive

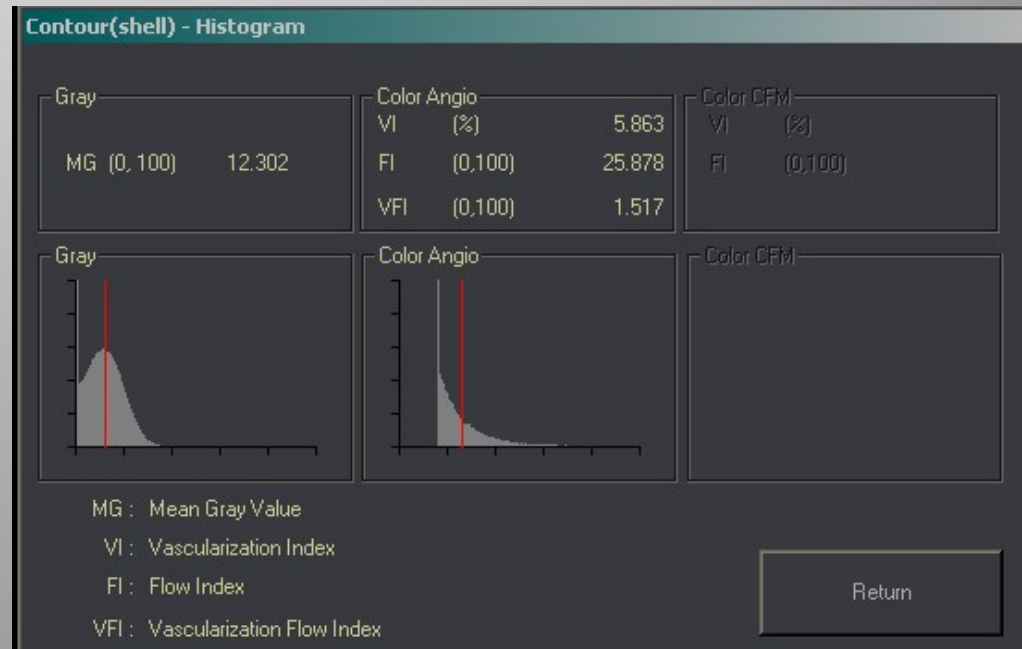
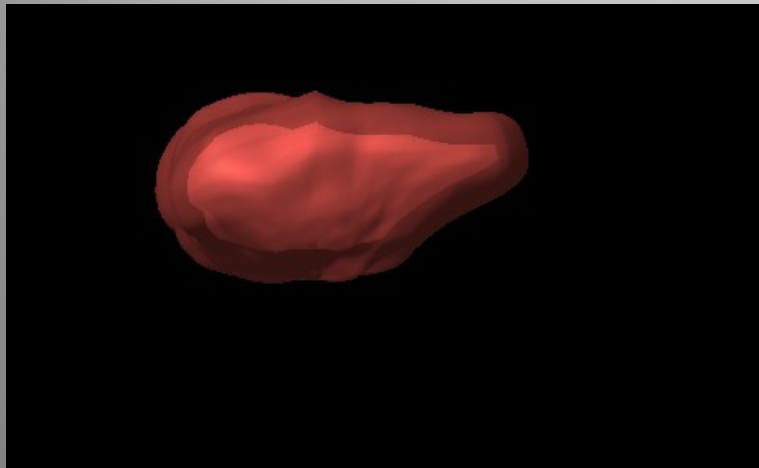
- ❖ 12.8% des patientes avec RSA ont une malformation utérine contre 4.3% dans la population générale
- ❖ Mise en évidence d'un obstacle mécanique à la placentation (septum, fond arqué): Discussion sur l'intérêt d'une métroplastie du fait au progrès de l'hystérocopie .
- ❖ Défaut de compliance musculaire (malformation)
- ❖ Problème de vascularisation: intrinsèque mais également secondaire au traitement hystérocopique mais aussi aux curetages répétés.

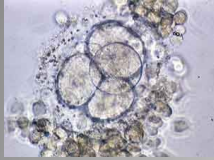


# La vascularisation utérine



# Quantification précise de la vascularisation endométriale et sub-endométriale





# Expérience de Poissy

## 37 patientes

Bilan général de FCS négatif (caryotype, Auto-Ac, thrombophilie)

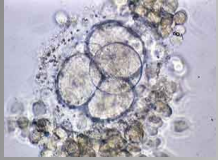
### Importance des troubles de trophicité endométriale

❖ 14/37 (38%): volume < 2 cm<sup>3</sup>

Trouble de vascularisation proportionnellement moins important que ceux observés dans l'échec d'implantation

❖ 8/37 (21%): absence de vascularisation endométriale

❖ Seul 1 cas présentait à la fois un trouble de trophicité et de vascularisation

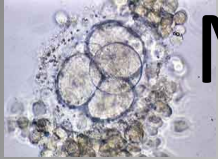


# Muqueuse fine et implantation

## Pronostic péjoratif

- Detti et al, 2007  
Correlation inverse entre épaisseur endométriale et pourcentage de FCS (FIV- antagoniste)
- Merce, 2007 et Martins, 2007  
Volume endométrial supérieur à 2 cm<sup>3</sup> est considéré comme élément prédictif de grossesse évolutive

Notamment la croissance endométriale dans la semaine qui suit le transfert



# Muqueuse fine et fausses couches

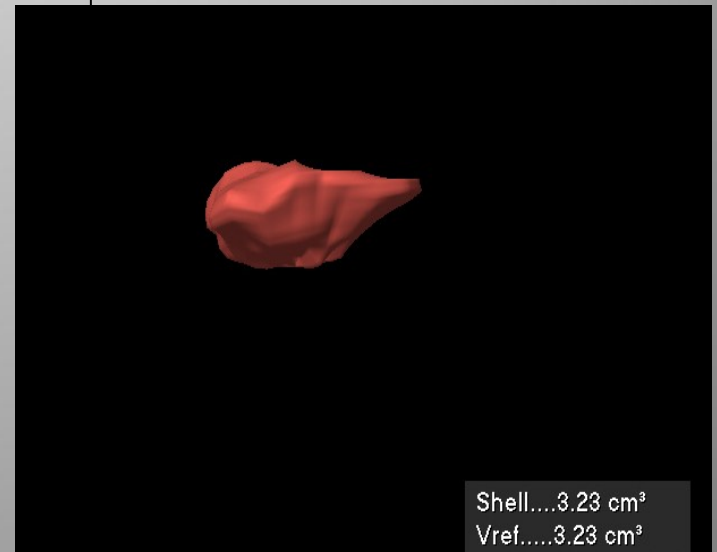
## Senturk et al, Review

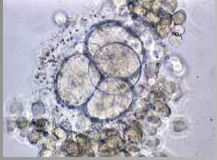
- Importance de l'identifier le trouble
- Aucun traitement n'a prouvé son efficacité (Evidence based medicine)
  - Aspirine à faible dose
  - Supplémentasson en oestrogène
  - Admistration vaginale de citrate de Sildenafil
  - Pentoxifylline et vitamine E

# Protocole Muqueuse fine

## Action pentoxifylline et vitamine E

- Essai cas Témoin: mesure de l'impact de l'association Tocopherol (Vit-E)- Pentoxifylline à 3 mois (n=15) sur des patientes ayant un volume endometrial  $<2\text{cm}^3$
- Groupe contrôle fertile (n=8)
- Mesure avant et après traitement
  - Epaisseur endométrial
  - Volume endométrial (3-D, reconstitution VOCAL)
  - Vascularisation sub-endometriale (5 mm): VFI
  - Index moyen des artères utérines





# Effet en terme de trophicité endométriale

**Tableau I:** ultrasound results before and after treatment in IF group:

	Before treatment	after treatment	<i>P</i> -value
Endometrial volume (cm <sup>3</sup> )	1.56+/-0.10	2.17+/-0.18	0.001*
Endometrial thickness (cm <sup>2</sup> )	7.63+/-0.35	8.75+/-0.44	0.03*
pulsatility index (right)	2.49+/- 0.11	2.81+/- 0.18	0.08
pulsatility index (left)	2.68+/- 0.18	2.75+/- 0.17	0.77
vascular index	0.88+/- 0.31	0.80+/- 0.28	0.76

+/- SE

Letur-kornisch, 2002 et 2003  
Lédée-bataille et al, 2002

(Unpublished Data)



# Pas de différences d'expression avant et après traitement

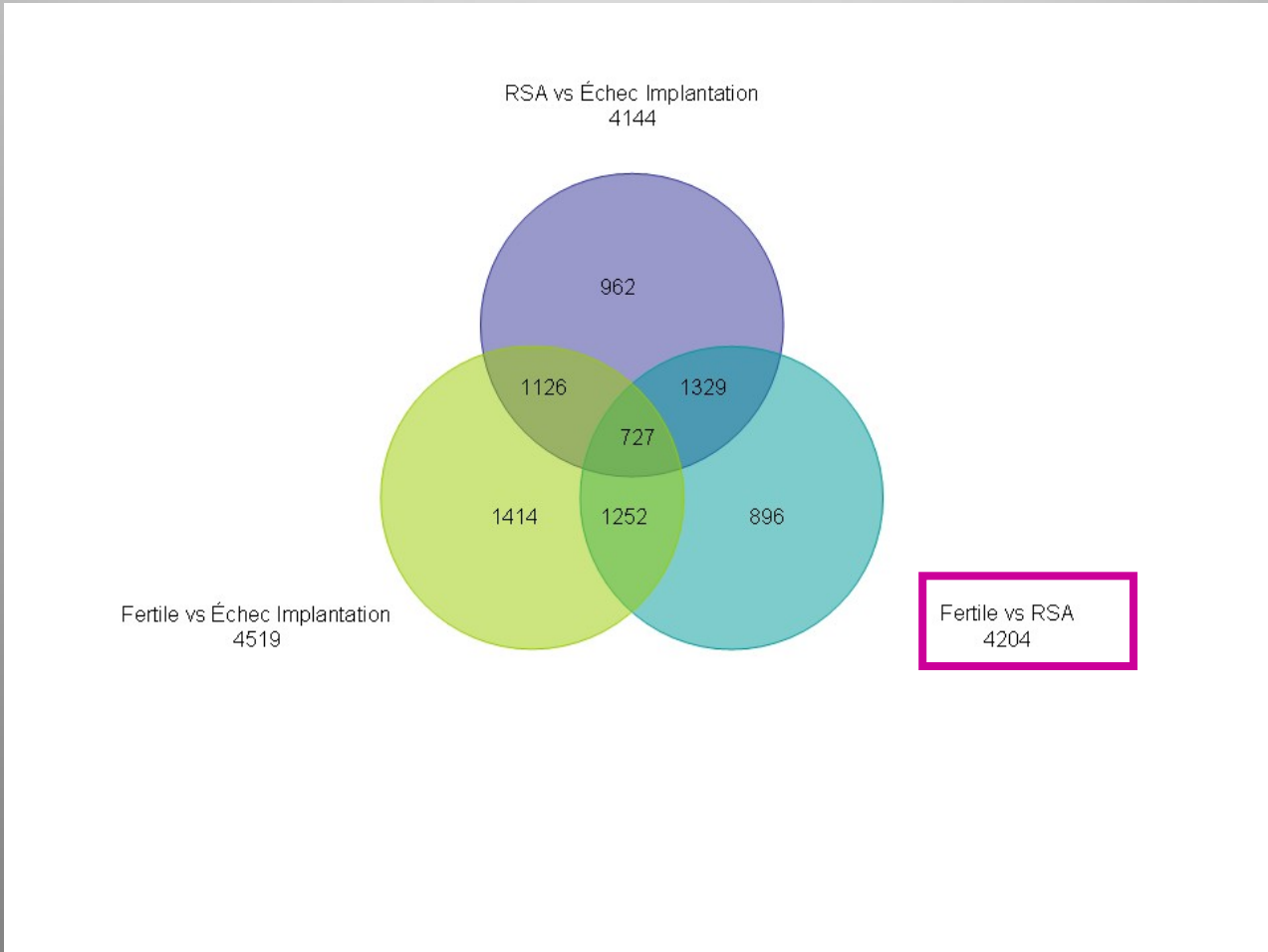
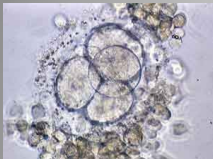
	Before treatment	After treatment	t-Test apparié (P)
NOS 2	0.07+/-0.03	0.05+/-0.01	0.49
HSP 60	22.93+/- 3.60	23.18+/- 3.51	0.95
CD 46	115.20 +/-18.14	91.38+/- 13.24	0.24
CD 55	122.39 +/-40.43	51.93 +/-15.86	0.12
CD 59	96.18+/- 21.65	67.69 +/-11.13	0.11
LIF	15.43+/-4.02	16,80+/-4.65	0.82
TNF $\alpha$	0.34+/-0.09	0.47+/-0.15	0.30
IL-1 $\beta$	1.61+/-0.72	2.07+/-0.96	0.34

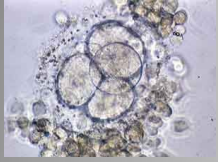


# Etude de l'expression endométriale par Microarray

- Biopsie d'endomètre sur cycle monitoré à J-21 avec datation histologique concordante
- 3 groupes « purs en terme diagnostic » ont été inclus, <38 ans
  - Fertiles: Femme ayant eu au moins un enfant après la première IIU, FIV, ICSI
  - Fausses couches à répétition: 3 FCS <12SA >6SA, réserve ovarienne normale
  - Echecs d'implantation en FIV: échec de grossesse malgré le transfert d'au moins 10 embryons transférés, réserve ovarienne normale, pas d'atteinte masculine majeure
- Puces à ADN (GeneChip Human Genome U133 Plus2.0 Array) de la station Affymetrix de Liège dans le cadre du réseau européen d'excellence EMBIC.
- cette étude comportent l'étude de plus de 47 000 transcrits (54 675 sondes).
- Analyse statistique des différences (Agrotech): Contrôle des faux positifs - FWER <1%
- Analyse des résultats: programme Ingenuity
- Confirmation des différences par PCR en temps réelle pour les cibles Clés

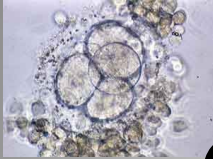
Diagramme de Venn des gènes différentiellement régulés entre fertiles, échecs d'implantation et maladie abortive





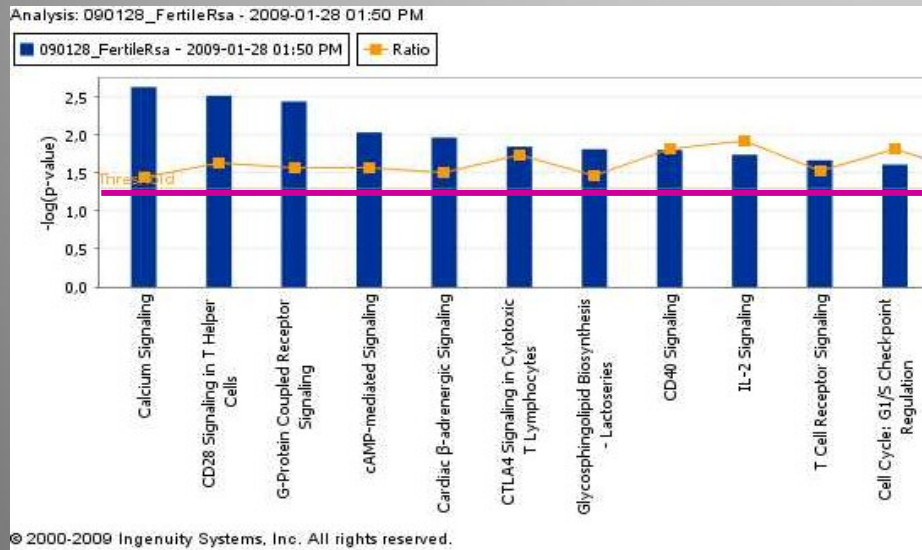
# Il convient de différencier échecs d'implantation et de gestation

Les gènes différentiellement  
exprimés et les fonctions biologiques  
concernées ne sont pas les mêmes

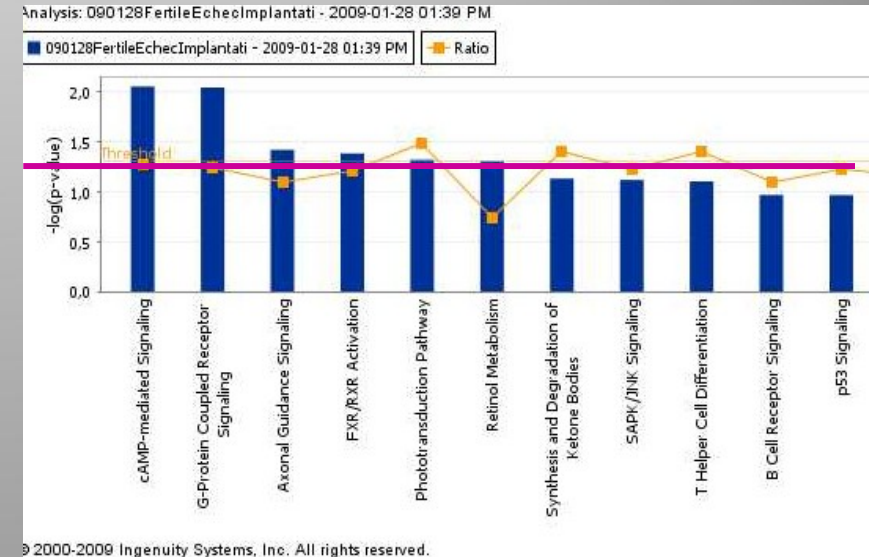


# Comparaison des circuits canoniques

Maladie Abortive



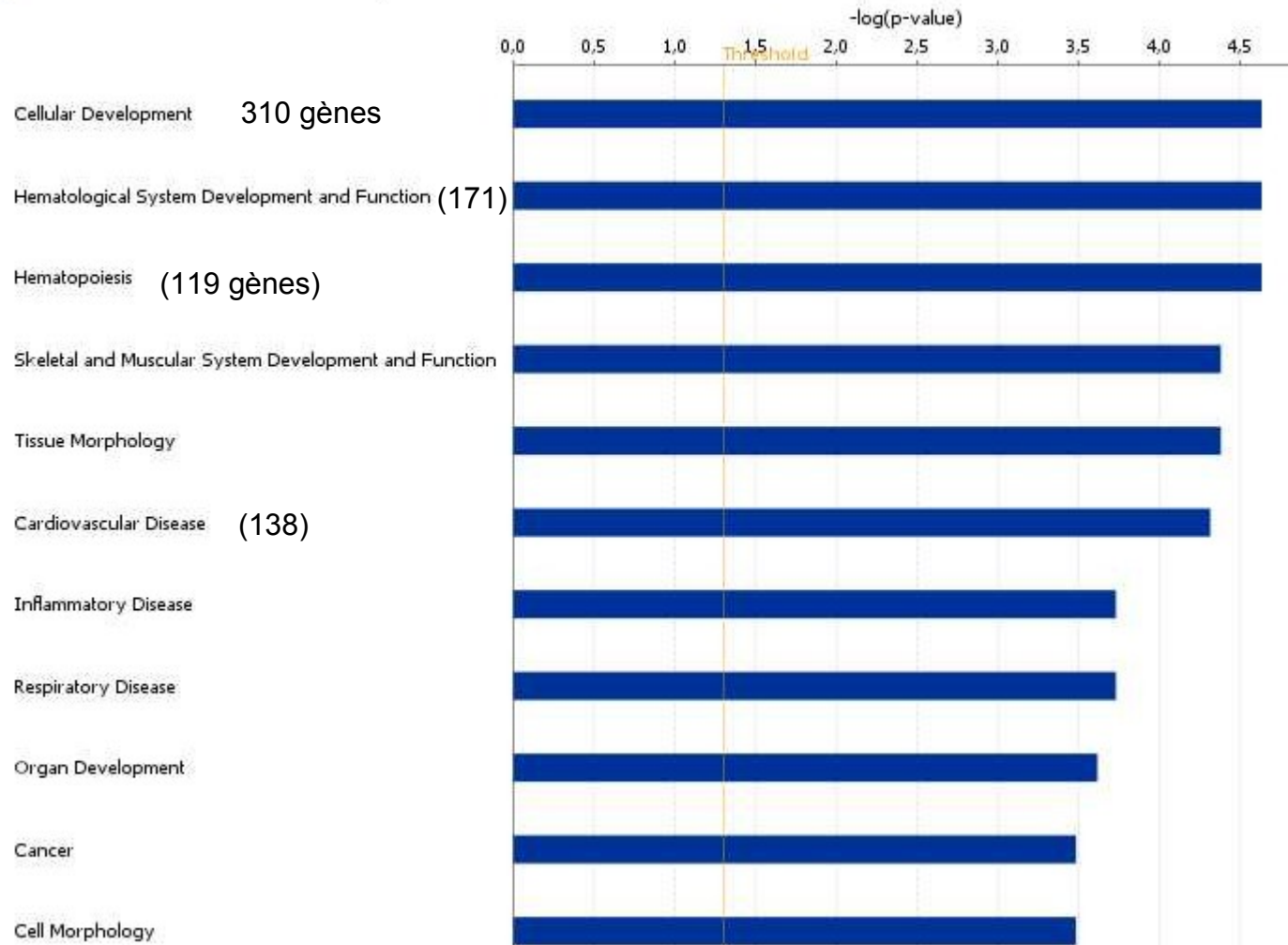
Echec d'implantation





Analysis: 090128\_FertileRsa - 2009-01-28 01:50 PM

090128\_FertileRsa - 2009-01-28 01:50 PM



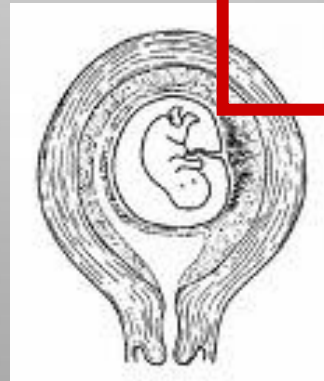


# Interface epithelio-stromale et materno-foetale

Importance du muscle utérin



Interface MYO-DECIDUALE



Lieu de trafic et de communication et de Recrutement cellulaire

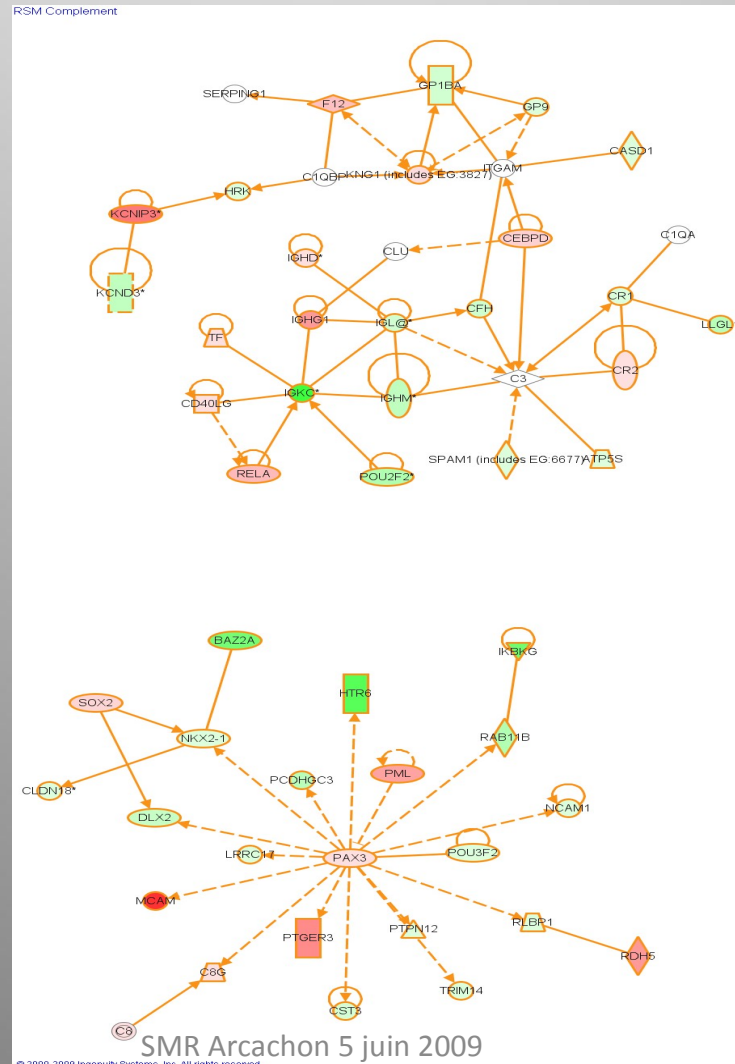


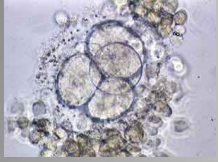
# Pathways complets de dérégulation

Impact sur

- l'angiogenèse
- Les metalloproteases
- les chemokines
- Les intégrines

-Sur la placentation en général





# Cette approche globale

- ❑ Illustre le caractère multifactoriel de la pathologie
- ❑ l'implication majeure de l'endomètre

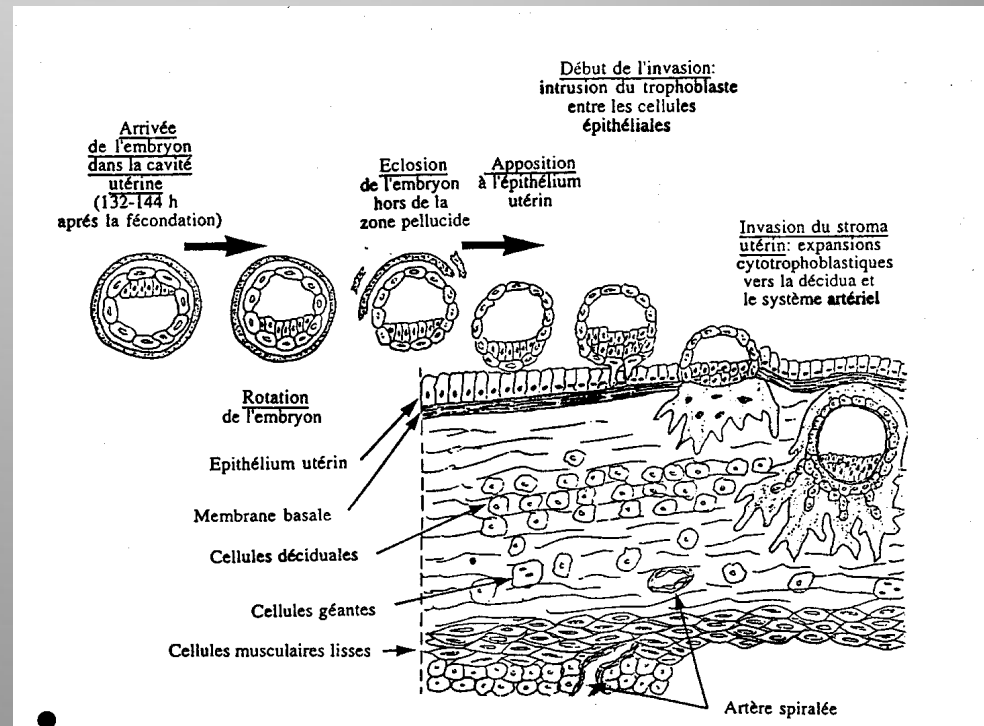
# Fausse couche spontanée

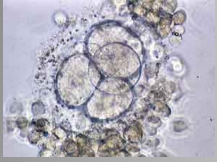
# Implantation réussie, Gestation qui a échoué

Processus concernés

- D'invasion trophoblastique
- D'immunotrophisme
- De néoangiogénèse

L'apposition et l'adhésion et l'invasion première du blastocyste ont eu lieu





# Perspectives

- ❑ Modèle ex-vivo de culture organotypique d'endomètre qui permet de maintenir une complexité endométriale intacte pendant 120h
- ❑ Tester les circuits de dérégulations en quantifiant des cibles précises et représentatives de mécanismes globaux
- ❑ Impact objective de thérapeutiques connues mais également innovantes.



# Remerciements

## CHI poissy St Germain/UVSQ

- Valérie Sérazin
- Bob Wainer
- Samuel Salama

## INRA

- Olivier Sandra
- Nadera Mansouri

## AgroParisTech/INRA

- Julie Aubert

## INSERM U-782

- Marie petitbarat
- Gérard Chaouat
- Sylvie Dubanchet

## CHR de Liège

- Benoît Hennuy
- Carine Munaut
- Sophie Perrier D'hauterive
- Jean-Michel Foidart