

VOS PRIVILÈGES AU SOMMET

1 an • 12 numéros

56 € seulement
au lieu de ~~74,70 €~~



Recevez chaque mois votre magazine en version papier
et consultez sa version numérique en format PDF sur www.pourlascience.fr

POUR LA
SCIENCE

BULLETIN D'ABONNEMENT

À retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements • Pour la Science
8, rue Férou • 75278 Paris cedex 06

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* seul** (12 n°s et leur version numérique)

1 an • **56 €** au lieu de ~~74,70 €~~ Tarif valable en France métropolitaine et d'Outre mer. Participation aux frais de port à ajouter au prix de l'abonnement : Europe 12 € - autres pays 25 €.

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science* version web** (12 n°s)

1 an • **48 €**

☐ **Oui, je m'abonne à *Pour la Science*** (12 n°s et leur version numérique) + **les *Dossiers Pour la Science*** (4 n°s et leur version numérique)

1 an • **76 €** au lieu de ~~102,50 €~~ Tarif valable en France métropolitaine et d'Outre mer. Participation aux frais de port à ajouter au prix de l'abonnement : Europe 16 € - autres pays 35 €.

☐ Je souhaite recevoir la newsletter *Pour la Science* à l'adresse e-mail suivante :

_____ @ _____

Mes coordonnées (à remplir) :

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél.* : _____

Je règle par :

☐ Chèque à l'ordre de *Pour la Science*

☐ Carte bancaire

Numéro de la carte

Date d'expiration

Signature obligatoire

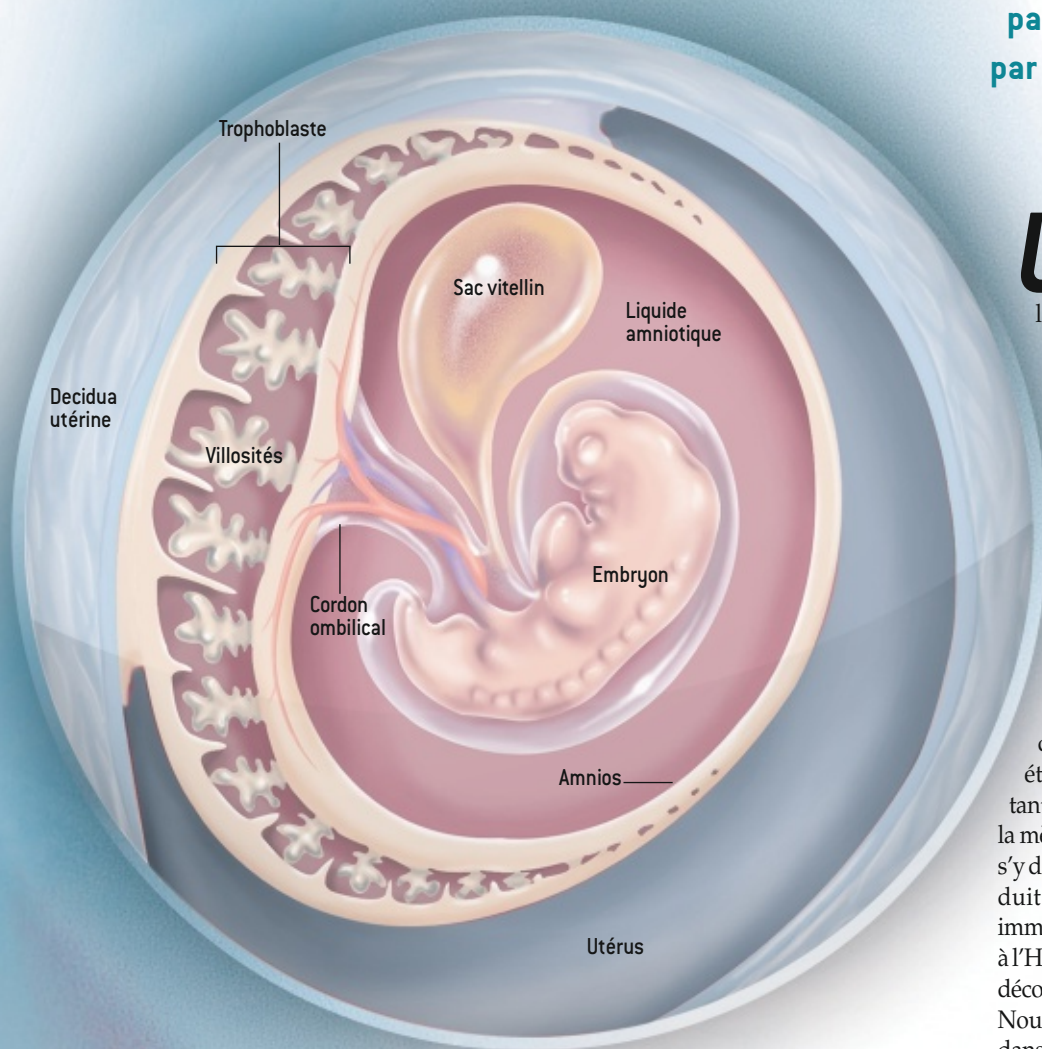


En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, merci de cocher cette case ☐.
* prix en kiosque ** facultatif

Comment la MÈRE

Edgardo D. Carosella et Nathalie Rouas-Freiss

Le système immunitaire détruit tout ce qui est étranger à l'organisme. Sauf celui d'une femme enceinte, qui est inhibé par des molécules produites par le fœtus, nommées HLA-G.



Un bon mariage est celui où chacun des époux a la chance de pouvoir tolérer l'intolérable. En 1939, dans les *Pensées d'un biologiste*, l'écrivain et biologiste français Jean Rostand (1894-1977) étudie les relations de l'homme et du monde qui l'entoure. Cette phrase de Rostand, légèrement modifiée, pourrait s'appliquer à la grossesse : « Une bonne grossesse est celle où chacun des protagonistes – la mère et le fœtus – a la chance de pouvoir tolérer l'intolérable. » En effet, les cellules d'un individu portent une carte d'identité, que le système de défense (ou immunitaire) d'un autre individu reconnaît comme étranger, de sorte qu'il les détruit. Pourtant, lors d'une grossesse, l'organisme de la mère tolère pendant neuf mois l'être qui s'y développe. C'est parce que le fœtus produit des molécules inhibant le système immunitaire maternel. Avec notre équipe à l'Hôpital Saint-Louis de Paris, nous avons découvert ces molécules, nommées HLA-G. Nous allons mettre en évidence leur rôle dans la tolérance fœto-maternelle.

La plupart des cellules d'un organisme présentent à leur surface des molécules du « complexe majeur d'histocompatibilité »,

tolère son FŒTUS

encore nommées antigènes de surface, « marqueurs antigéniques » ou molécules du soi. Ces antigènes forment une carte d'identité cellulaire, propre à chaque individu. Chez l'homme, il en existe plusieurs types. Par exemple, à la surface des globules rouges, les marqueurs antigéniques définissent les groupes sanguins et rendent ou non possibles les transfusions de sang. Ils sont aussi responsables des problèmes d'incompatibilité sanguine pendant la grossesse (voir l'encadré page 52). Il en existe trois : A, B et Rhésus (antigène D ou Rh1). Si un individu est de groupe O⁺, ses globules rouges ne portent ni A ni B, mais ont à leur surface l'antigène D. S'il est A⁺, ses globules rouges n'ont que le marqueur A et ne portent pas l'antigène D.

De même, la plupart des cellules de l'organisme portent des marqueurs antigéniques nommés antigènes HLA (pour *Human Leukocyte Antigen*) ; ce sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de l'être humain. Elles contrôlent les lois de la transplantation. C'est un immunologiste français, Jean Dausset, qui les a découvertes en 1958. Il fut récompensé par le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1980. Dausset cherchait alors à comprendre pourquoi la greffe d'un tissu était systématiquement rejetée et il soupçonna l'existence de marqueurs tissulaires semblables à ceux présents à la surface des globules rouges. Il fit la première description des antigènes HLA sur des globules blancs sanguins.

Toutefois, le système des antigènes HLA est plus complexe que celui des groupes sanguins. Les gènes de ce système sont répartis en deux classes ; ceux de la classe I codent les antigènes A, B et C, présents sur toutes les cellules de l'organisme ; les gènes de la classe II codent trois groupes, Dr, Dp et Dq, exprimés à la surface des cellules immunitaires. Dans la population, chaque

gène présente une multitude de formes différentes ou variants, ce qui donne un nombre de combinaisons deux fois et demie supérieur au nombre d'habitants sur Terre.

Chaque individu présente donc à la surface de la plupart de ses cellules une combinaison unique de sept molécules HLA provenant du père, et de sept molécules provenant de la mère, à l'exception des vrais jumeaux, dont les combinaisons sont identiques. Une personne rejette donc toute greffe d'organe portant des molécules HLA différentes ; pour cette raison, quand on greffe un organe ou un tissu, on choisit un donneur ayant les marqueurs antigéniques HLA les plus proches du receveur.

Une énigme immunologique

Dans ce contexte, les neuf mois de grossesse sont une énigme immunologique. Le fœtus peut être considéré comme une greffe semi-incompatible, car il exprime pour moitié les marqueurs antigéniques de la mère et pour moitié ceux du père. Le système immunitaire maternel peut reconnaître comme étrangers les marqueurs du père portés par le fœtus. En outre, si l'on effectuait, après l'accouchement, la greffe d'un tissu de l'enfant à sa mère, quel que soit l'organe, celui-ci serait immédiatement rejeté. Mais en général, durant les neuf mois de grossesse, la mère tolère le fœtus sans aucun signe de rejet. Face au statut immunologique particulier du fœtus, depuis 1991, je (E. D. Carosella) me suis intéressé avec mon équipe aux antigènes HLA de l'être humain qui seraient impliqués dans la « protection » du fœtus contre le système immunitaire maternel. Nous avons ainsi découvert les antigènes HLA-G.

Lors d'une grossesse, il est aussi nécessaire que le système immunitaire fœtal

L'ESSENTIEL

- ✓ Juste après la fécondation, le fœtus s'entoure d'un tissu placentaire qui est étranger à la mère ; ce tissu ne porte pas la même carte d'identité maternelle, car il porte aussi les marqueurs du père.
- ✓ Or dans l'organisme de la mère, les cellules tueuses naturelles, des cellules immunitaires, détruisent toutes les cellules étrangères.
- ✓ Pourtant, les cellules tueuses maternelles tolèrent le placenta et le tissu fœtal. Ce dernier produit des protéines HLA-G qui inhibent les cellules du système immunitaire maternel.
- ✓ Les HLA-G sont nécessaires à la nidation du fœtus et au bon déroulement de la grossesse. Leur absence provoque des avortements spontanés.

Illustration : Delphine Bully - photographie : © Shutterstock/Alamy, Tahara

1. DANS L'UTÉRUS de la femme enceinte, l'embryon s'entoure dès le début de la grossesse d'un tissu nommé trophoblaste, qui deviendra le placenta. Ce tissu, en contact avec l'utérus, porte des marqueurs formant la carte d'identité de l'embryon (*en rose*), carte qui est différente de celle des tissus maternels (*en bleu*). Pourtant, le système de défense de l'organisme maternel ne rejette pas l'étranger qui s'y développe...

LES AUTEURS



Edgardo D. CAROSELLA, de l'Académie des sciences, est directeur de recherche au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, et dirige le Service de recherches en hématologie-immunologie (SRHI) à l'Hôpital Saint-Louis de Paris.

Nathalie ROUAS-FREISS dirige le Laboratoire d'immunologie de la transplantation (LIT) du Service d'E. D. Carosella.

✓ BIBLIOGRAPHIE

E. D. Carosella et al., The role of HLA-G in immunity and hematopoiesis, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 68, pp. 353-368, 2011.

E. D. Carosella et T. Pradeu, L'identité, la part de l'autre, *Immunologie et Philosophie*, Paris, Odile Jacob, 2010.

V. Rebmann et al., Soluble HLA-G is an independent factor for the prediction of pregnancy outcome after ART: a German multi-centre study, *Human Reproduction*, vol. 25, pp. 1691-1698, 2010.

E. D. Carosella et al., Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule, *Blood*, vol. 111, pp. 4862-4870, 2008.

E. D. Carosella et al., HLA-G: from biology to clinical benefits, *Trends in Immunology*, vol. 29, pp. 125-132, 2008.

S. Dendrinou et al., HLA-G in murine peripheral blood after interruption of pregnancy, *Cell Biology International*, vol. 29, pp. 402-407, 2005.

tolère les cellules de la mère, certaines d'entre elles circulant dans l'organisme du fœtus. Toutefois, en début de grossesse, le système immunitaire fœtal n'est pas encore développé; il est immature et « naïf » et ne considère pas les cellules maternelles comme étrangères. À mesure que le système de défense fœtal évolue, il développe probablement des mécanismes de tolérance. Mais nous n'aborderons ici que la tolérance du système immunitaire maternel vis-à-vis du fœtus.

Dès les premiers instants de la grossesse, l'embryon s'entoure d'un tissu nommé trophoblaste, qui se différencie ensuite en « cytotrophoblaste » et s'entoure d'un « syncytiotrophoblaste ». L'ensemble forme le placenta. Ce tissu fœtal, situé à l'interface entre la mère et l'enfant, est en contact avec les tissus maternels utérins nommés decidua utérine (l'endomètre, la paroi interne de l'utérus, où s'est niché et implanté le fœtus, voir la figure 1). À la fin du premier trimestre de grossesse, le réseau sanguin maternel irrigue abondamment le placenta, où le réseau sanguin du fœtus se développe. Le placenta est le lieu des échanges de molécules et d'oxygène entre le sang fœtal et le sang maternel. Bien que le placenta isole le système immunitaire maternel, certaines cellules maternelles circulent dans le sang fœtal et *vice versa*.

En 1991, nous avons découvert que le trophoblaste exprime un antigène HLA particulier, nommé HLA-G. À l'inverse des antigènes dits classiques de classes I et II, exprimés sur presque toutes les cellules de l'organisme, HLA-G n'est présent qu'à la surface des cellules fœtales, de l'amnios (la membrane entourant la cavité amniotique), du liquide amniotique, de certaines cellules du thymus – l'organe où des cellules immunitaires se différencient – et de la cornée de l'œil. Nous nous sommes alors demandé si cet antigène suffisait à rendre le système immunitaire de la mère tolérant vis-à-vis du fœtus. En 1998, nous avons montré son rôle essentiel dans la tolérance fœto-maternelle. Nous abordons aussi brièvement son importance dans d'autres mécanismes immunologiques, telles les transplantations d'organes et la dissémination tumorale. Mais voyons d'abord quels sont les acteurs du système immunitaire maternel.

Pour l'essentiel, l'immunité est à la fois cellulaire – des cellules et leurs médiateurs combattent les cellules endommagées ou étrangères – et humorale – des anticorps

(des immunoglobulines) s'attaquent aux virus ou bactéries circulant dans l'organisme. L'immunité cellulaire qui nous intéresse ici met en jeu deux types de cellules de défense: les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tueuses naturelles (ou NK pour *Natural Killer*).

Les lymphocytes T cytotoxiques maternels sont des cellules du système immunitaire ayant subi au cours de leur développement une maturation dans le thymus: ils n'interagissent qu'avec des cellules portant des marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (car ils ont à leur membrane plasmique un récepteur de ces antigènes) et apprennent ainsi à distinguer le soi du non-soi. Si des lymphocytes T cytotoxiques rencontrent une cellule portant les marqueurs qu'ils ont appris à tolérer, ils ne la détruisent pas. En revanche, quand les lymphocytes T cytotoxiques sont en présence de marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité qui leur sont étrangers – des peptides de virus ou de tumeurs par exemple –, ils libèrent une enzyme, la perforine, qui troue la membrane de la cellule qui les porte et la détruit (on parle de cytolysse).

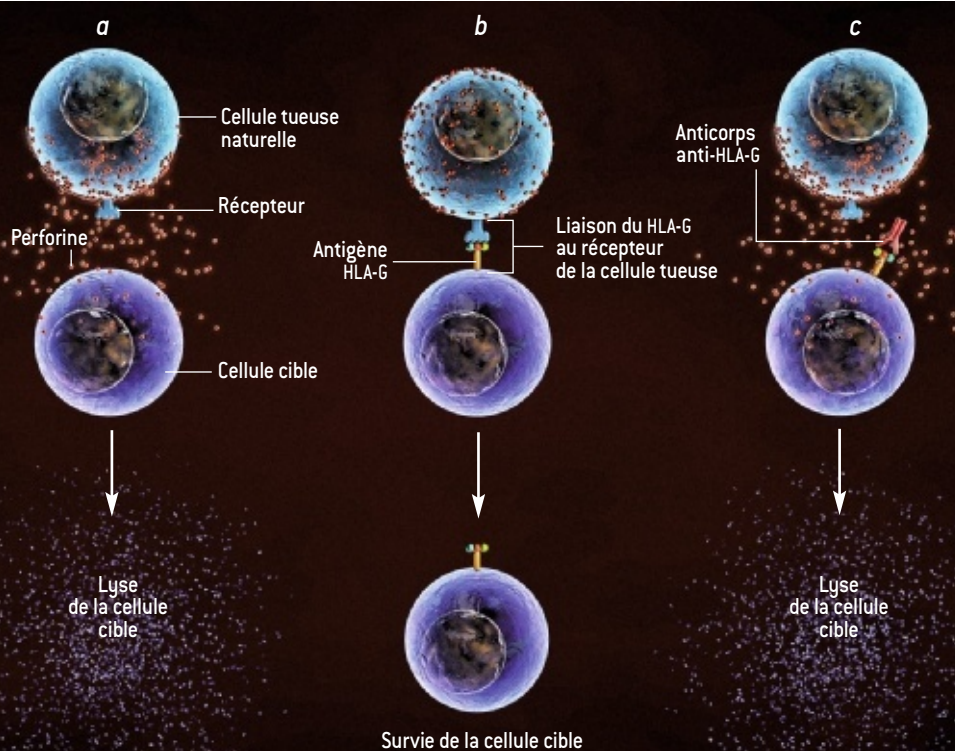
Détruire le non-soi

Les cellules fœtales du trophoblaste ne sont pas reconnues comme appartenant au non-soi par les lymphocytes T cytotoxiques maternels, car elles n'expriment pas à leur surface de molécules HLA classiques (sauf HLA-C en petite quantité à partir de la sixième semaine de grossesse). Or les HLA sont indispensables à la fonction de lyse des lymphocytes T cytotoxiques.

Cependant, les cellules trophoblastiques sont une cible de choix pour un second mécanisme d'action immunitaire qui implique les cellules tueuses naturelles. Ces agents détruisent les cellules ne portant pas, à leur surface, d'antigènes HLA classiques; ils reconnaissent l'absence de soi. Au contact d'une cellule dépourvue de HLA, les cellules tueuses naturelles libèrent de la perforine et la lysent. Or elles infiltrant l'endomètre maternel et peuvent attaquer les cellules trophoblastiques...

Néanmoins, les cellules tueuses naturelles ne détruisent pas le trophoblaste. Cette protection du fœtus face à la lyse des cellules tueuses suggère une implication de la molécule HLA-G. Pour le montrer, nous avons réalisé deux études, *in vitro* (avec des lignées cellulaires issues de cultures) et

2. DANS LE TROPHOBLASTE, les cellules tueuses naturelles de la mère détruisent toute cellule ne portant pas d'antigènes HLA. Pourtant, elles épargnent les cellules fœtales dépourvues de ces antigènes. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs ont placé en culture des cellules tueuses et des cellules cibles ne portant pas de HLA ; la cellule tueuse libère alors de la perforine, une molécule qui troue la membrane de la cellule cible et la lyse (a). En faisant exprimer l'antigène HLA-G à la surface de la cellule cible, les auteurs ont montré que la cellule tueuse ne sécrète plus de perforine (b). Mais l'ajout d'un anticorps anti-HLA-G, qui empêche la fixation du récepteur de la cellule tueuse sur la molécule HLA-G de la cellule cible, restaure la fonction lytique de la cellule tueuse (c). Les HLA-G inhibent donc la mort des cellules qui les portent, telles les cellules fœtales.



ex vivo (à partir des produits d'interruptions volontaires de grossesse, nous avons obtenu des cellules fœtales et maternelles).

In vitro, nous avons mis en culture les cellules des lignées humaines n'exprimant aucun antigène HLA, ni HLA-G, et nous les avons mises en contact avec des cellules tueuses naturelles provenant du sang veineux d'individus sains. Ces dernières détruisent les cellules en culture (voir la figure 2). Puis nous avons introduit le gène *HLA-G* dans les lignées humaines, qui synthétisent alors des antigènes HLA-G à leur surface. Selon l'origine des cellules tueuses, prélevées dans le sang de différents individus, la présence de HLA-G sur les cellules en culture inhibe l'activité lytique des cellules tueuses avec une efficacité allant de 78 à 95 pour cent.

Dans une autre expérience, nous avons traité avec des anticorps anti-HLA-G les cellules exprimant les molécules HLA-G. Les anticorps se fixent sur les HLA-G et nous avons constaté que les cellules tueuses naturelles détruisent à nouveau la quasi-totalité des cellules en culture. Ainsi, les HLA-G inhibent bien les cellules tueuses naturelles.

Est-ce aussi le cas lors d'une grossesse ? Nous avons étudié l'activité lytique des cellules tueuses naturelles à partir de tissus fœtaux et maternels, à savoir des cellules trophoblastiques et des cellules tueuses infil-

trant la decidua utérine, obtenues après des interruptions volontaires de grossesse.

Ces cellules trophoblastiques expriment de faibles quantités d'antigènes HLA-C et ne portent ni HLA-A ni HLA-B. *In vitro*, les cellules tueuses maternelles, abondantes dans la decidua utérine, détruisent des cellules n'exprimant pas ou peu de molécules HLA classiques à leur surface, à l'instar des cellules trophoblastiques. Pourtant, les cellules trophoblastiques fœtales survivent et ne sont pas rejetées par ces cellules tueuses maternelles. Comment expliquer cet apparent paradoxe ?

HLA-G inhibe la mort des cellules fœtales

En 1999, nous avons montré *ex vivo* que la présence de la protéine HLA-G protège les cellules trophoblastiques de l'activité destructrice des cellules tueuses naturelles maternelles. La protection est particulièrement efficace puisque les cellules fœtales sont épargnées même quand nous les mettons en présence de cellules tueuses provenant de mères différentes.

En outre, quand nous avons traité avec des anticorps anti-HLA-G les cellules humaines en culture, nous avons montré que les cellules tueuses naturelles détruisent les cellules trophoblastiques. Et pour déter-

miner si les antigènes HLA-C, présents en faible quantité sur les cellules fœtales, protègent contre les cellules tueuses, nous avons réalisé des expériences semblables avec un anticorps anti-HLA-C. Ce dernier ne restaure pas la destruction des cellules trophoblastiques par les cellules tueuses. Seule la présence des antigènes HLA-G à la surface des cellules fœtales les protège.

En conséquence, la molécule HLA-G inhibe les cellules tueuses naturelles. Comment agit-elle ? Elle se fixe sur des récepteurs inhibiteurs de la cytolyse : ILT2, ILT4 et KIR2DL4. Ce dernier surtout est présent à la surface des cellules tueuses naturelles infiltrant la decidua utérine. La liaison du HLA-G au récepteur de la cellule tueuse naturelle bloque le signal intracellulaire qui déclenche la migration des granules contenant la perforine vers le site de contact. La perforine n'est alors plus sécrétée : la cellule fœtale n'est pas détruite.

Dès le début de la grossesse, à partir d'un seul gène, les cellules fœtales produisent en fait sept formes de HLA-G ; quatre sont membranaires (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3 et HLA-G4) et s'expriment à la surface des cellules fœtales, et trois formes solubles (HLA-G5, HLA-G6 et HLA-G7) sont sécrétées dans le plasma sanguin et le liquide amniotique. Dans le noyau, le gène

est d'abord transcrit en ARN messager, une sorte de copie du gène. Puis ce que l'on nomme un épissage alternatif a lieu : l'ARN messager peut subir des coupures et des ligatures qui conduisent à la suppression de certaines régions dans l'ARN final. Ainsi, sept ARN messagers différents apparaissent et quittent le noyau. Ils migrent dans le cytoplasme de la cellule où ils sont traduits en sept protéines distinctes qui ont des structures et des formes différentes (voir l'encadré ci-dessous).

En 2001, nous avons montré que toutes les formes membranaires et solubles de HLA-G protègent le fœtus des cellules tueuses maternelles. Les formes membranaires de HLA-G jouent un rôle de tolé-

rance immunitaire localement, là où s'implante l'embryon, tandis que les formes circulantes auraient une activité systémique, dans l'ensemble de l'organisme fœtal. Mais pourquoi plusieurs formes de HLA-G existent-elles dans le tissu fœtal ?

Certains fœtus n'expriment pas toutes les formes de molécules HLA-G, car ils présentent dans leur génome deux variants nommés *null* du gène *HLA-G*. À cause d'une mutation ponctuelle, le gène *HLA-G null* ne produit pas les formes HLA-G1, HLA-G4 et HLA-G5. Pourtant, des adultes portent deux variants *null* dans leur génome, preuve que leur développement fœtal n'a pas été interrompu (et qu'ils exprimaient des molécules HLA-G fonctionnelles). Au

laboratoire, nous avons fait exprimer ce variant muté dans des cellules dépourvues d'antigènes HLA-G ; celles-ci produisent les protéines HLA-G2 et HLA-G6. Et ces antigènes protègent les cellules contre les cellules tueuses naturelles. Ainsi, une mutation dans le gène *HLA-G* peut empêcher la synthèse de certaines formes de HLA-G, mais d'autres sont encore exprimées.

En outre, les formes solubles d'antigènes HLA-G sont nécessaires à l'implantation de l'embryon dans l'utérus maternel. Quand on réalise une fécondation *in vitro*, on introduit dans l'utérus d'une femme un embryon « étranger ». Cet embryon a été obtenu après une fécondation *in vitro* entre un ovocyte (issu ou non de la future

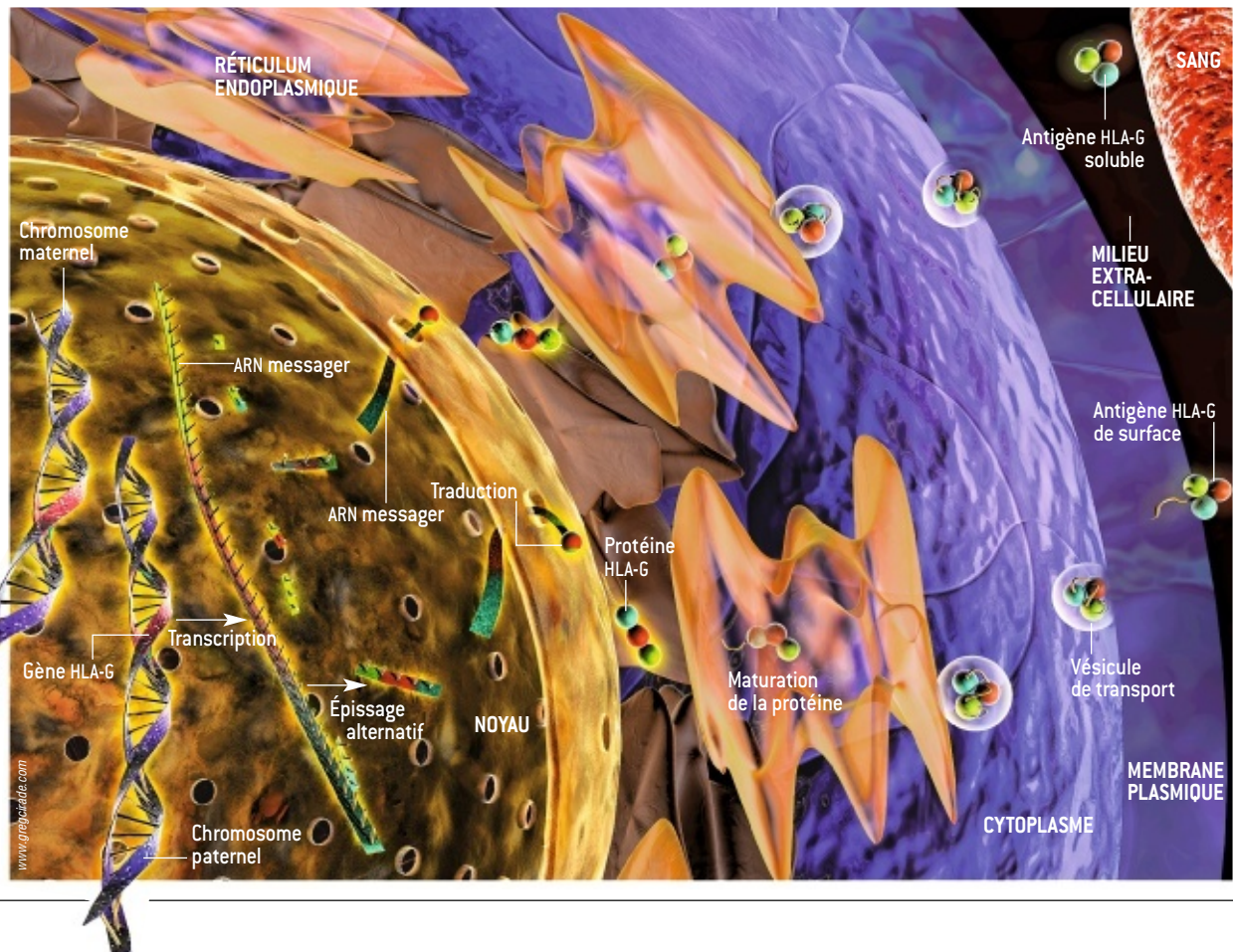
LA SYNTHÈSE DES SEPT ANTIGÈNES HLA-G CHEZ LE FŒTUS

Les cellules fœtales expriment un antigène HLA particulier, nommé HLA-G. Cette protéine existe en fait sous sept isoformes. Chaque cellule fœtale porte deux variants du gène *HLA-G*, un sur le chromosome paternel et un sur le chromosome maternel.

Dans le noyau, chaque variant est transcrit en ARN messager, une sorte de copie du gène (*un seul est représenté*). L'ARN messager subit alors un épissage alternatif : certaines régions sont supprimées, d'autres sont raboutées, de sorte que l'on obtient sept versions différentes de l'ARN messager. Ces sept ARN messagers migrent dans le cytoplasme où ils sont tra-

duits en protéines. Ces dernières transitent dans le réticulum endoplasmique d'où elles sortent en ayant acquis leur conformation finale. Puis elles se déplacent dans la cellule *via* des vésicules de transport ; les antigènes HLA-G de surface, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3 et HLA-G4, s'expriment à la membrane plasmique de la cellule fœtale ; les HLA-G solubles, HLA-G5, HLA-G6 et HLA-G7, sont sécrétés dans le sang du fœtus et le liquide amniotique.

Tous ces HLA-G inhibent l'activité des cellules tueuses maternelles. Si une mutation du gène *HLA-G* provoque une perte d'expression de certaines formes, il en reste toujours d'autres pour protéger le fœtus.



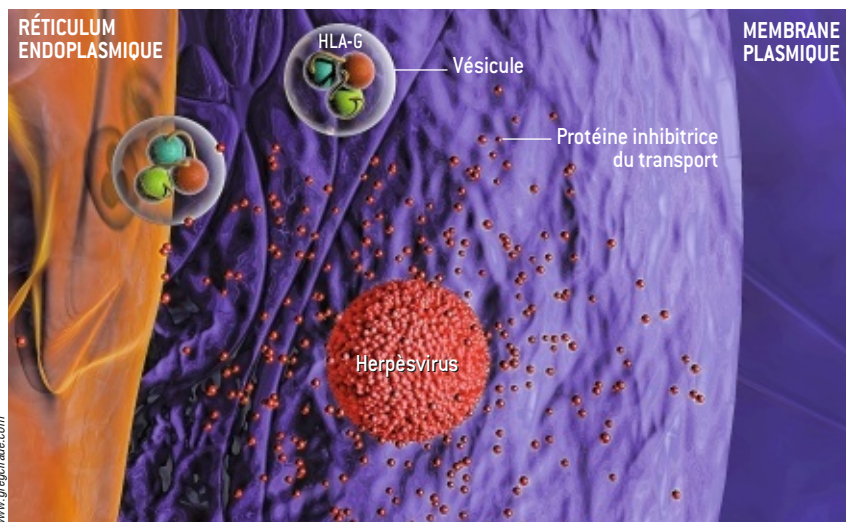
mère) et un spermatozoïde. L'embryon produit des molécules HLA-G avant d'être implanté dans l'utérus. En 2010, en étudiant 4 212 cultures d'embryon, l'équipe de Vera Rebmann, de l'Université de Essen en Allemagne, a montré que l'implantation de l'embryon et la réussite de la grossesse dépendent de la quantité de HLA-G solubles libérés par l'embryon ; plus elle est importante, plus la grossesse a de chances de se dérouler jusqu'à son terme.

Les antigènes HLA-G sont donc nécessaires à la tolérance fœto-maternelle. Leur absence ou leur quantité insuffisante devrait donc provoquer des avortements spontanés, c'est-à-dire des rejets du fœtus par l'organisme maternel. En 2000, nous avons étudié l'expression de HLA-G lors de la prééclampsie, une pathologie de la grossesse qui se manifeste par une hypertension artérielle chez la mère et conduit à des avortements ou à des accouchements prématurés. Les causes de la maladie sont inconnues, mais on observe un défaut de vascularisation du placenta, qui ne reçoit pas suffisamment de sang maternel. Pour compenser ce manque de sang vers le fœtus, l'organisme de la mère en envoie davantage (d'où l'hypertension artérielle) ou prive en oxygène ses organes vitaux, ce qui peut aboutir à des défaillances rénales par exemple.

Leur absence cause des avortements

Le placenta est d'autant plus vascularisé qu'il crée des replis (ou invaginations) dans la decidua utérine. Nous avons montré, avec des placentas normaux, que ce degré d'invasion est d'autant plus grand que l'expression des HLA-G est importante. Pour les placentas prééclampsiques, l'expression des HLA-G est diminuée, et la forme HLA-G3 est absente. À noter que l'expression des HLA-G dans le trophoblaste est indépendante des anomalies chromosomiques embryonnaires.

D'autres pathologies pendant la grossesse peuvent conduire à des fausses couches spontanées. C'est le cas des infections du trophoblaste par l'herpèsvirus et le cytomégalovirus. Dans ces deux cas, on n'observe pas d'expression des molécules HLA-G à la surface des cellules fœtales. Quand une protéine, telle HLA-G, est synthétisée dans une cellule, elle est assemblée dans le cytoplasme. Cette protéine subit ensuite une maturation



3. L'HERPÈSVIRUS peut infecter le trophoblaste, quand une femme est contaminée pendant sa grossesse. Or, dans les cellules trophoblastiques, ce virus sécrète des protéines qui inhibent le transport des vésicules contenant les antigènes HLA-G du réticulum endoplasmique à la membrane. L'expression des HLA-G diminue, de sorte que les cellules tueuses maternelles peuvent rejeter le fœtus.

dans un compartiment du cytoplasme nommé le réticulum endoplasmique. Puis la protéine sort du réticulum endoplasmique par des vésicules de transport qui la conduisent à la membrane cellulaire. Or l'herpèsvirus sécrète des protéines, telle ICP47, qui inhibent une protéine de transport participant au transfert des molécules HLA-G du réticulum endoplasmique vers la surface cellulaire (voir la figure 3). La diminution du nombre de HLA-G dans le trophoblaste provoque un avortement (car les cellules tueuses naturelles de la mère le rejettent).

De même, dans le trophoblaste, le cytomégalovirus diminue l'expression membranaire des HLA-G et de HLA-C via deux mécanismes distincts ; une protéine virale s'associe à ces deux antigènes et les retient dans le réticulum endoplasmique ; une autre inhibe le transport du réticulum endoplasmique vers la surface cellulaire.

Les antigènes HLA-G permettent donc la nidation de l'ovule fécondé dans l'utérus, en empêchant le système immunitaire maternel de le rejeter. Un défaut d'expression de ces molécules – à cause d'un virus ou d'autres infections, par exemple parasitaires – aboutit souvent à une fausse couche.

Différentes équipes ont confirmé ces résultats *in vivo*. En 2005, Spyros Dendrinou, de l'Université d'Athènes, et ses collègues ont suivi la gestation de souris transgéniques exprimant les molécules humaines HLA-G. Ils ont montré que les HLA-G sont présents dans le sérum des

souris juste après la fécondation et leur concentration augmente progressivement pendant la gestation. En interrompant la gestation de ces souris avec un agent anti-progestérone, la mifepristone (RU486), les biologistes ont constaté une diminution immédiate et importante des quantités de HLA-G circulant dans le sang, accompagnée d'un avortement. Ces résultats montrent que les HLA-G existent très tôt après la fécondation ; chez la femme, ils seraient un marqueur de bon déroulement de la grossesse.

Qui plus est, les singes rhésus expriment une molécule nommée Mamu-AG proche des antigènes humains HLA-G. Au début des années 2000, Ted Golos, de l'Université du Wisconsin aux États-Unis, et ses collègues ont montré le rôle fondamental de cet homologue lors de la gestation ; ils ont bloqué la molécule Mamu-AG, soit avec un anticorps neutralisant, soit avec un ARN interférant qui empêche la transcription du gène. Dans les deux cas, ils ont observé un arrêt du développement placentaire et une altération de la vascularisation existant entre la mère et le fœtus. Ainsi, *in vivo*, les molécules d'histocompatibilité sont essentielles à la mise en place d'un environnement favorable au bon développement de la gestation.

Par ailleurs, les antigènes HLA-G ont une autre fonction : ils permettraient aux cellules fœtales de migrer dans le sang et les tissus de la mère. Ce mécanisme, qualifié de microchimérisme, est la présence dans un organisme, à une faible concentration,

INCOMPATIBILITÉ SANGUINE ET GROSSESSE

L'incompatibilité sanguine se manifeste pendant une grossesse, quand les globules rouges de la mère ne portent pas les mêmes antigènes que ceux de son fœtus. Les antigènes de globules rouges sont au nombre de trois, A, B et D (le marqueur Rhésus).

Prenons l'exemple de l'incompatibilité Rhésus, la plus grave. Si une mère a un Rhésus négatif (15 pour cent des individus), ses globules rouges ne portent pas l'antigène D. Or si elle a un enfant avec un père de Rhésus positif, le fœtus peut avoir le même Rhésus que le père. Alors les globules rouges du fœtus – portant l'antigène D – sont considérés comme étrangers par l'organisme de la mère, qui peut produire des anticorps contre les globules rouges de l'enfant. Heureusement, peu de globu-

les rouges fœtaux passent dans le sang de la mère au niveau du placenta. Toutefois, pendant le travail de l'accouchement et la délivrance, des globules rouges fœtaux peuvent circuler dans le sang de la mère, qui s'immunise donc contre les antigènes D et fabrique des anticorps anti-antigène D.

Lors d'une deuxième grossesse, si le fœtus est aussi Rhé-

sus positif, le système immunitaire de la mère reconnaît le sang du fœtus comme étranger et peut détruire ses globules rouges. Ce qui engendre des pathologies graves.

Mais en général, dans les 72 heures qui ont suivi le premier accouchement, on a vérifié le sang de la mère et on lui a injecté des anticorps anti-antigène D ; ces derniers détruisent les globules rouges fœtaux qui seraient passés dans son sang. Ainsi, la mère n'a pas eu le temps de développer une réaction immunitaire, et sa deuxième grossesse se déroule comme la première. L'incompatibilité est semblable avec les autres antigènes sanguins, par exemple quand une mère de groupe O (ses globules rouges ne portent ni l'antigène A ni l'antigène B) attend un enfant de groupe A ou B.



© Shutterstock/Lukyanova Natalia/Aranta

de cellules provenant d'un autre organisme. La grossesse est la principale circonstance où apparaît un microchimérisme. Un double trafic s'installe : de la mère vers le fœtus et du fœtus vers la mère. Et cela se produit sans que le système immunitaire de l'un ne réagisse aux cellules de l'autre.

Pour l'étudier, nous avons choisi une pathologie de la femme enceinte, les éruptions polymorphes de la grossesse (qui concernent environ quatre pour cent des femmes enceintes). Des dermatoses, c'est-à-dire des lésions de la peau, se développent sur l'abdomen autour du nombril durant le troisième trimestre de la grossesse, période où le microchimérisme fœtal est le plus important. On ignore les mécanismes de ces éruptions.

En 1998, nous avons trouvé des cellules fœtales dans des prélèvements de lésions cutanées de femmes enceintes. Puis nous avons cherché l'expression des molécules HLA-G dans la peau de ces patientes, dans celle de femmes enceintes non atteintes, et dans la peau de femmes non enceintes. La peau des femmes ne contient des HLA-G que pendant la grossesse.

Des cellules fœtales exprimant les antigènes HLA-G sont donc présentes dans la peau de femmes enceintes et il y en a sans doute ailleurs dans l'organisme de la

mère. On sait même que ces cellules existent encore dans la peau de la mère 27 ans après l'accouchement. La mère conserve toute sa vie des cellules de ses enfants.

Qui plus est, des acteurs autres que les HLA-G participeraient à la tolérance immunitaire qui s'établit entre la mère et le fœtus. Par exemple, des lymphocytes T régulateurs apparaissent chez le fœtus quelques semaines après la fécondation ; ces derniers inhibent des cellules tueuses fœtales qui détruiraient les cellules de la mère circulant dans le fœtus. Toutefois, ces facteurs n'apparaissent qu'à une certaine période de la grossesse et pendant un temps limité ; ils ne sont pas indispensables à la grossesse, car leur absence ne provoque pas forcément d'avortement. Seuls les HLA-G sont nécessaires au bon déroulement d'une grossesse pendant neuf mois.

Ainsi, la communauté internationale s'accorde sur le rôle clé des HLA-G dans la tolérance fœto-maternelle. Ils mettent en veille certaines réactions immunitaires – les réactions de rejet – et permettent ainsi à la mère de tolérer l'enfant qu'elle porte. En plus de leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis des cellules immunitaires, les HLA-G participent à la production de lymphocytes T régula-

teurs qui mettent en place un environnement de tolérance pendant la grossesse.

Depuis que nous avons mis en évidence le rôle des HLA-G dans la tolérance fœto-maternelle, plusieurs applications en médecine ont vu le jour. Lorsqu'une fécondation *in vitro* est réalisée, les médecins peuvent prédire la réussite de l'implantation de l'œuf selon la quantité de HLA-G solubles qu'il produit. Plus l'œuf sécrète de HLA-G, plus ses chances d'implantation dans l'utérus sont élevées. À chaque intervention, les médecins peuvent aussi ajuster le nombre d'œufs insérés dans l'utérus selon ce paramètre. En outre, on espère développer des traitements qui augmentent la sécrétion des HLA-G. Par exemple, certaines molécules immunitaires solubles, les interleukines et les cytokines, favorisent la production des HLA-G dans des cellules ne les exprimant pas ou peu. Elles pourraient améliorer les fécondations *in vitro*.

Thérapies et HLA-G

Par ailleurs, bien que l'expression des protéines HLA-G soit éteinte dans la plupart des tissus de l'organisme après la naissance, ces antigènes favoriseraient la transplantation d'organes. En 2000, en collaboration avec le chirurgien cardiaque Alain Carpentier, nous avons mis en évidence l'expression de la protéine HLA-G dans un cœur transplanté. Et nous avons montré que cette expression diminue considérablement le nombre de rejets. En outre, en 2010, lors d'une greffe de rein, nous avons constaté que la survie du greffon était meilleure quand nous stimulons la sécrétion des molécules HLA-G.

Malheureusement, les antigènes HLA-G sont aussi exprimés par les cellules tumorales : ils les protègent du système de défense de l'hôte. Nous savons d'ailleurs que presque toutes les cellules cancéreuses expriment des molécules HLA-G, ainsi que les cellules de leur environnement proche (les tissus du malade). Le dosage des HLA-G permet désormais de suivre l'évolution tumorale. De plus, on étudie aujourd'hui la possibilité de bloquer l'expression de ces molécules dans les cellules tumorales avec des anticorps.

Les antigènes HLA-G sont donc des molécules de tolérance dans le groupe des HLA. Bien qu'ils soient surtout produits par des cellules fœtales, ils peuvent s'exprimer chez l'adulte dans certaines pathologies, inflammatoires ou tumorales par exemple. ■

★ musée du quai Branly

LÀ OÙ DIALOGUENT LES CULTURES

LA REVUE GRADHIVA★

EN VENTE EN LIBRAIRIE
ET EN LIGNE SUR <http://www.librairie-epona.fr/revues/gradhiva.html>

Carl Einstein et les primitivismes

Coordonné par Isabelle Kalinowski
et Maria Stavrinaki

À la fois intellectuel et activiste, théoricien de l'art de son temps et des cultures du lointain, romancier et historien, Carl Einstein joua un rôle décisif dans l'histoire des idées du XX^e siècle, au croisement de l'ethnologie, de la psychanalyse et de la philosophie. Cet intellectuel allemand qui fut l'un des fondateurs de *Documents*, a passé plusieurs années de sa vie en France avant de s'engager dans la guerre d'Espagne. Le numéro que lui consacre la revue *Gradhiva* présente toutes les facettes de cette figure fascinante qui incarne les plus grandes ambitions et tourments intellectuels de son époque, proposant également plusieurs textes inédits de l'auteur sur l'art des avant-gardes, l'ethnologie ou la politique. Résolument international et interdisciplinaire, ce numéro de *Gradhiva* propose des regards nouveaux sur les constructions esthétiques d'Einstein, sur ses conceptions politiques, de la Grande Guerre jusqu'à la montée des fascismes, ainsi que sur ses expériences littéraires aujourd'hui encore méconnues.

★ musée du quai Branly

GRADHIVA

14

Retrouvez les numéros précédents de GRADHIVA sur www.quaibranly.fr/gradhiva