

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, Tahana

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