

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. Dendrinis 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