

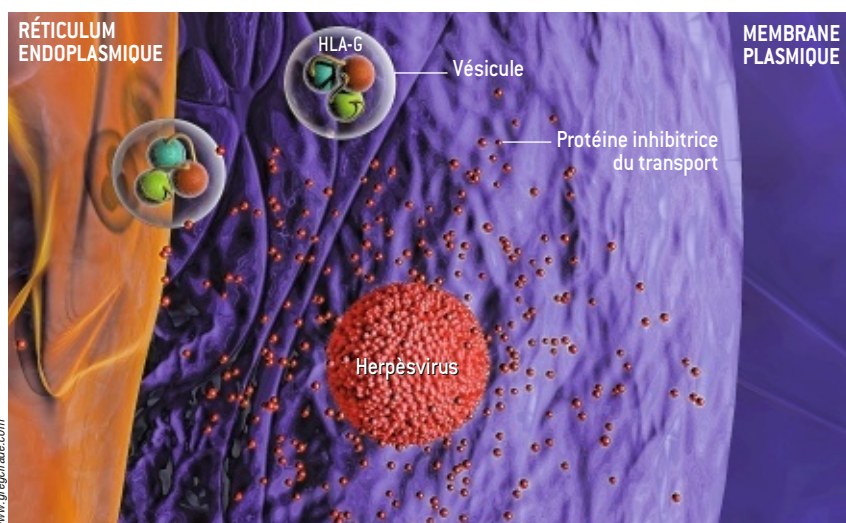
mère) et un spermatozoïde. L'embryon produit des molécules HLA-G avant d'être implanté dans l'utérus. En 2010, en étudiant 4 212 cultures d'embryon, l'équipe de Vera Rebmann, de l'Université de Essen en Allemagne, a montré que l'implantation de l'embryon et la réussite de la grossesse dépendent de la 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,

