

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*.

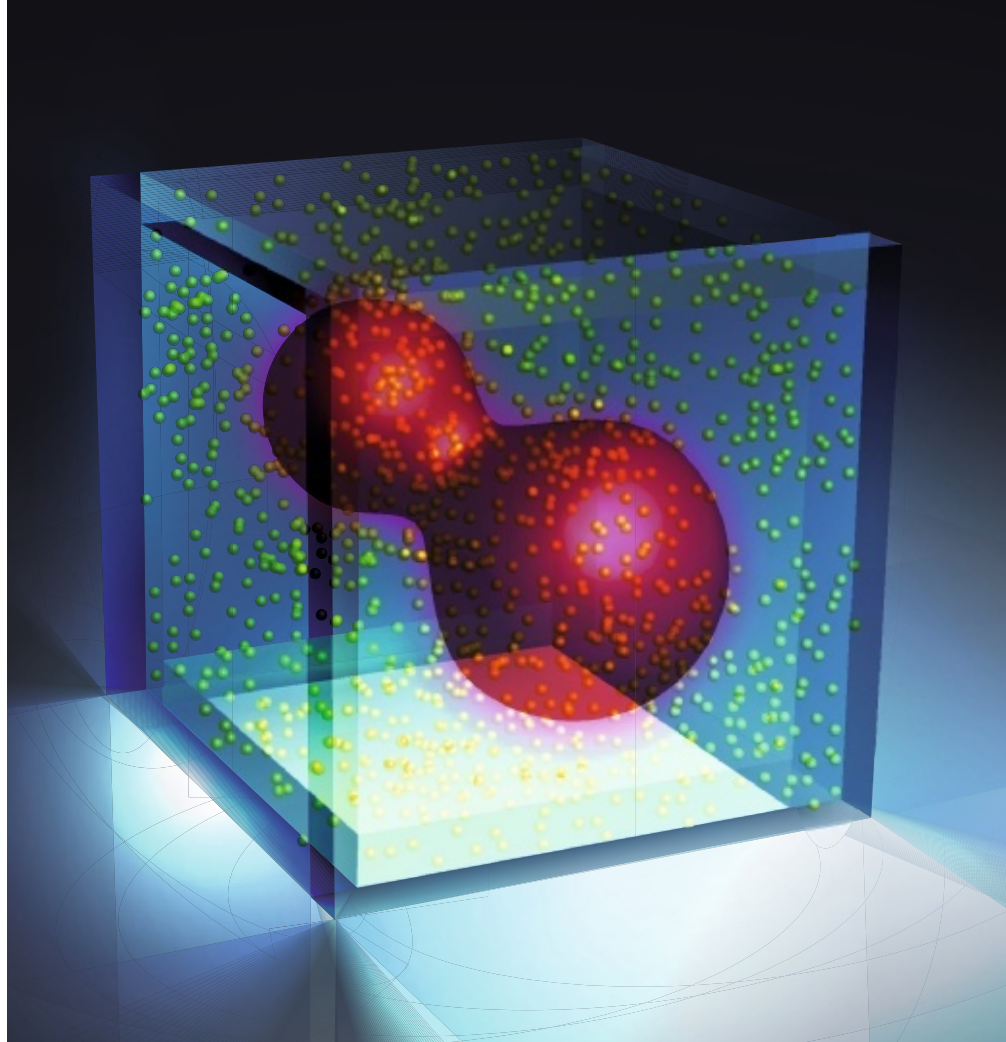
Thérapies et HLA-G

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 stimulions 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. ■

Les méthodes de Monte Carlo font intervenir des nombres pseudo-aléatoires pour effectuer de lourds calculs numériques. Mais des nombres dits quasi-aléatoires, où le hasard a moins de place, se révèlent parfois plus efficaces.



Excursions quasi-

Au début des années 1990, Spassimir Paskov, étudiant en thèse à l'Université Columbia, commençait à analyser un instrument financier exotique nommé CMO (*Collateralized Mortgage Obligation*, obligation garantie par une hypothèque) introduit par la banque d'investissements *Goldman Sachs*. Il cherchait à estimer la valeur actuelle d'un CMO, d'après les possibles encaissements à venir correspondant à des milliers d'emprunts-logement sur 30 ans. Il ne s'agissait pas simplement d'appliquer la formule usuelle pour les intérêts composés. Beaucoup d'emprunts-logement sont liquidés en avance quand le logement est vendu ou refinancé; certains emprunts ne sont pas honorés; les taux d'intérêt montent et baissent. Ainsi, la valeur actuelle d'un CMO sur 30 ans dépend de 360 (30×12) flux de trésorerie mensuels incertains et interdépendants. Il

s'agissait donc plutôt d'évaluer une intégrale dans un espace à 360 dimensions.

Il n'y avait aucun espoir de faire une évaluation exacte. S. Paskov et son directeur de thèse, Joseph Traub, ont décidé d'essayer une technique d'approximation quelque peu obscure, la méthode de «quasi-Monte Carlo». Un calcul de Monte Carlo ordinaire prend des échantillons aléatoires dans l'ensemble de toutes les solutions possibles. La variante «quasi» effectue un échantillonnage d'un type différent, non aléatoire, mais pas tout à fait régulier non plus. S. Paskov et J. Traub ont trouvé que certains de leurs programmes de quasi-Monte Carlo tournent mieux et plus vite que la technique classique. Leur découverte permettrait à un banquier ou un investisseur d'estimer la valeur d'un CMO en quelques minutes de calcul seulement, au lieu de plusieurs heures.

Cela ferait une belle histoire si l'on pouvait alors raconter que la période «d'exubérance irrationnelle» qui a suivi sur les marchés financiers (la frénésie des transactions de produits dérivés complexes, et le triste cortège de crise, effondrement, récession, chômage) avait pour origine une innovation mathématique dans l'évaluation des intégrales de dimension élevée. Mais ce n'est pas le cas; il y avait d'autres causes à cette folie.

Cependant, les travaux de S. Paskov et J. Traub ont bien eu un effet: ils ont suscité un extraordinaire regain d'intérêt pour la méthode de quasi-Monte Carlo. Des résultats théoriques antérieurs avaient suggéré que les modèles de quasi-Monte Carlo commenceraient à s'essouffler quand le nombre de dimensions dépasserait une dizaine ou une vingtaine, en tout cas longtemps avant d'atteindre 360. Aussi le succès de