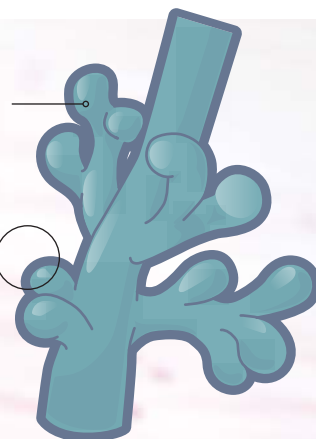


DES RAMIFICATIONS UTILES

À l'interface fœtomaternelle, la taille et la complexité des villosités chorales du placenta augmentent à mesure que ce dernier croît et développe des ramifications. Celles-ci se couvrent à leur tour de minuscules ramifications longues d'un dixième de micromètre, ce qui augmente considérablement la surface des villosités. Seule une mince couche de cellules placentaires sépare le sang maternel – libéré dans les espaces entre les villosités chorales – du sang fœtal circulant dans les vaisseaux des villosités chorales. Cette organisation maximise les échanges d'oxygène de nutriments, d'hormones et de déchets. Tant que le placenta n'est pas irrigué, le fœtus reçoit des nutriments sécrétés par les cellules du revêtement utérin.



Villosité chorale



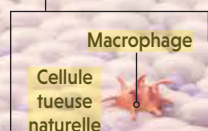
DES ÉNIGMES

De nombreuses zones d'ombre demeurent sur la façon dont le placenta se développe et fonctionne. Notamment, on ne connaît toujours pas l'élément déclencheur de l'accouchement – un processus pendant lequel les muscles utérins de la mère, restés au repos tout au long de la grossesse, se contractent avec la force nécessaire pour expulser le bébé et le placenta. De plus, après la naissance de l'enfant, comment le placenta, qui était pourtant fermement attaché à l'utérus et à ses vaisseaux sanguins, se détache-t-il soudain ? Une autre énigme est le moyen par lequel le virus Zika et d'autres agents inflammatoires traversent le placenta (qui en temps normal bloque le passage des agents pathogènes et des toxines) pour rejoindre le fœtus, où ils causent de lourds dégâts. Les chercheurs explorent aussi l'idée selon laquelle le placenta et l'utérus disposeraient d'un microbiote – un écosystème miniature de bactéries et de virus, voire de champignons, qui, quand il est perturbé, serait responsable de complications lors de la grossesse.

3 Le système immunitaire en renfort

Le placenta envahit aussi la paroi utérine, où, parmi les cellules déciduales qui la constituent, résident les cellules immunitaires maternelles – en particulier des cellules tueuses naturelles et des macrophages. Ces cellules joueraient un rôle important pour faciliter l'invasion.

Cellules immunitaires de la mère



Veine

Sang désoxygéné



LE PARADOXE DE LA GROSSESSE

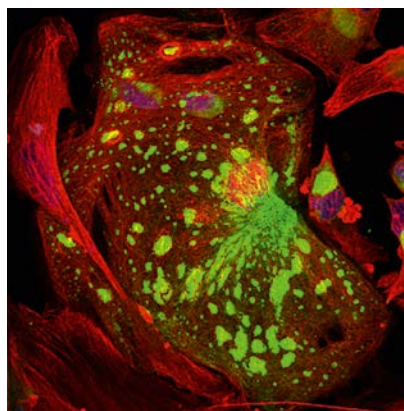
La grossesse est un paradoxe immunologique : dès l'implantation de l'embryon et jusqu'à la naissance, le système immunitaire de la mère accepte cet intrus. Ces dernières années ont révélé qu'une population particulière de cellules immunitaires constitue un acteur majeur de cette tolérance : des cellules tueuses naturelles spécifiques de l'utérus, notées dNK et qui, contrairement aux autres cellules tueuses naturelles (NK) de l'organisme, ne tuent pas de cellules.

Bien avant l'implantation de l'embryon, la paroi utérine se prépare, à travers l'imprégnation hormonale, pour la mise en place de l'interface maternofoetale, qui servira de site d'ancrage du placenta. Dès ce moment, les cellules du système immunitaire inné – des leucocytes incluant macrophages, cellules dendritiques et dNK – infiltrant la future interface. Au premier trimestre, les cellules dNK représentent jusqu'à 70% des leucocytes de l'interface maternofoetale. Le dialogue privilégié entre les cellules du système immunitaire maternel et les trophoblastes issus de l'embryon (des cellules spécialisées du placenta) permet au placenta et au fœtus de se développer en harmonie avec le système immunitaire maternel.

En conditions normales, les cellules dNK ne sont pas tueuses bien qu'elles soient équipées d'une machinerie fonctionnelle pour cela. Au contraire, elles orchestrent les différentes étapes du développement du placenta. Les trophoblastes contribuent également au développement du placenta en approvisionnant le système immunitaire maternel et en limitant l'état d'inflammation. En 2015, en analysant les mécanismes

moléculaires qui différencient les cellules NK bénéfiques de l'utérus de celles, cytotoxiques, de la circulation sanguine maternelle, nous avons montré que les fonctions cytotoxiques des cellules NK sont finement contrôlées par des récepteurs particuliers – des protéines qu'elles portent à leur surface : alors que les cellules NK cytotoxiques expriment surtout des formes activatrices de ces récepteurs, les cellules dNK en expriment principalement des formes inhibitrices. De plus, le microenvironnement de l'interface maternofoetale aide à maintenir l'expression de ces formes inhibitrices et la fonction tolérante des cellules dNK.

Ainsi, en l'absence de pathologie placentaire, la mère et le fœtus vivent en harmonie grâce à des mécanismes spécifiques et transitoires. Mais une multitude d'agents pathogènes sont susceptibles de fragiliser cet équilibre. On connaît encore mal leur mode de transmission de la mère au fœtus et leur action à l'interface maternofoetale, mais des pistes se dessinent, notamment grâce à l'étude de deux virus : le cytomé-



Le virus Zika (en vert) se réplique dans les cellules stromales de l'interface maternofoetale (en rouge, le réseau de microtubules de ces cellules et en bleu, leurs noyaux).

galovirus (CMV), dont l'infection, endémique, concerne des milliers de nouveau-nés chaque année, et le virus Zika, transmis par le moustique et qui a provoqué une crise majeure ces deux dernières années. Tous deux ont la capacité de nuire au développement du placenta et du fœtus. L'infection de la femme enceinte par le CMV ou Zika peut causer des malformations congénitales graves, des pathologies du placenta et toute une série d'autres problèmes de santé pour les nouveau-nés.

Les leçons apprises du CMV suggèrent que plusieurs voies de transmission de la mère au fœtus seraient impliquées selon le terme de la grossesse : notamment, le virus circulant dans le sang maternel atteindrait les villosités flottantes du placenta et y pénétrerait ; des particules virales ayant colonisé des cellules de la mère infecteraient aussi directement les trophoblastes de l'embryon en passant d'une cellule à l'autre (transcytose) ; une infection ascendante – *via* les sécrétions cervicales et non le sang maternel – est aussi possible. Par ailleurs, en 2013, nous avons montré que lorsque l'infection de l'interface maternofoetale a lieu durant le premier trimestre, les cellules dNK deviennent cytotoxiques. Il reste cependant à déterminer le rôle de cette activation dans le développement de l'infection, de même que celui des modifications du microenvironnement de l'interface maternofoetale.

Quant à l'étude de Zika, elle suggère que l'interface maternofoetale sert de plateforme pour la réplication et l'amplification du virus avant sa dissémination dans les cellules du placenta et du fœtus. En 2016, nous avons en effet apporté la preuve que, durant le premier trimestre de la grossesse, le virus Zika est capable de se répliquer et d'endommager à la fois l'interface maternofoetale, le placenta et le cordon ombilical. Ses cibles sont multiples : des cellules du revêtement utérin (cellules stromales, macrophages, cellules de Hofbauer), les trophoblastes de l'interface maternofoetale et même les cellules mésenchymateuses du cordon ombilical.

Il reste encore beaucoup à comprendre sur le fonctionnement de l'interface maternofoetale. Néanmoins, il ne fait plus aucun doute que celle-ci est le siège d'un dialogue programmé, très élaboré, constitué de questions et de réponses moléculaires. Ce dialogue s'instaure entre la mère et le fœtus dès le début de la grossesse, et sa perturbation peut être délétère dès les premiers stades de la vie.

NABILA JABRANE-FERRAT

Directrice de recherche du CNRS au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan (Inserm, université Paul-Sabatier)

H. El Costa *et al.*, *Scientific Reports*, vol. 6, article 35296, 2016.

J. Siewiera *et al.*, *Nature Communications*, vol. 6, article 10183, 2015.

J. Siewiera *et al.*, *Plos Pathogens*, vol. 9(4) : e1003257, 2013.