

LE PARADOXE DE LA GROSSESSE

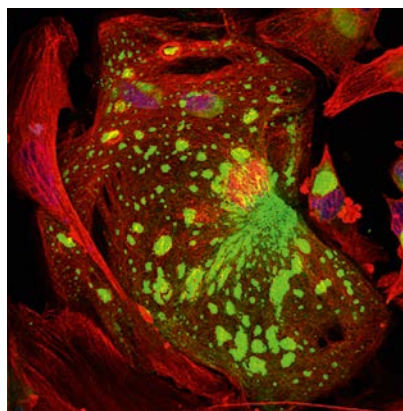
La grossesse est un paradoxe immunologique : dès l'implantation de l'embryon et jusqu'à la naissance, le système immunitaire de la mère accepte cet intrus. Ces dernières années ont révélé qu'une population particulière de cellules immunitaires constitue un acteur majeur de cette tolérance : des cellules 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 – infiltrent 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 apprivoisant 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.



► Cambridge, suggèrent que si le placenta et la mère sont trop similaires d'un point de vue immunologique, les cellules tueuses naturelles utérines ne seront pas capables de soutenir pleinement le remplacement des cellules maternelles qui tapissent les artères utérines par les cellules placentaires.

Un autre grand syndrome obstétrical – la naissance prématurée – a récemment attiré l'attention, car, selon l'Organisation mondiale de la santé, sa fréquence augmente dans tous les pays disposant de données fiables. Ainsi, on estime que chaque année, 15 millions d'enfants naissent prématurément dans le monde, soit plus de un bébé sur dix. Or s'il arrive qu'une infection intra-utérine entraîne un accouchement précoce, la plupart des naissances prématurées n'ont aucune cause clairement identifiée. En fait, on ne sait toujours pas quel mécanisme déclenche l'accouchement à la fin d'une grossesse. Il est probable qu'une sorte d'horloge compte les 280 jours de gestation humaine. On sait en revanche que, dès que l'alarme se déclenche, une cascade inflammatoire s'active dans l'utérus, laquelle est probablement la cause directe des contractions utérines et de la

Dès cinq semaines après la fécondation, le placenta est une structure ramifiée, mais il reste assez pâle, car il n'est pas encore irrigué par le sang maternel. Cette photo est celle d'un embryon issu d'un avortement ; normalement, à ce stade, le placenta entoure encore entièrement l'embryon et son sac amniotique.

naissance. Mais où bat cette horloge ? Dans le fœtus, le placenta ou l'utérus ? Le développement anormal du placenta tôt durant la grossesse dérèglerait-il cette horloge ? Cela reste un des mystères de la biologie humaine.

D'une façon générale, les symptômes des grands syndromes obstétricaux et les mécanismes impliqués se recoupent. Par exemple, le déploiement insuffisant des cytotrophoblastes, associé à la prééclampsie, est aussi une caractéristique du retard de croissance intra-utérin et de certains cas de naissance prématurée. Une meilleure compréhension de la façon dont les dysfonctionnements de l'interface fœtomaternelle produisent ces diverses complications aiderait à gérer ces dernières.

L'OMBRE DURABLE DU PLACENTA

Ces complications ont des conséquences immédiates sur les nouveau-nés, allant de problèmes de santé traitables en unité intensive néonatale à des déficiences neurologiques permanentes. Cependant, leurs effets ne se limitent pas à l'enfance ; il arrive qu'ils se manifestent des décennies plus tard sous la forme de maladies chez l'adulte, et il y a des raisons de penser que des dysfonctionnements du placenta soient impliqués dans leur survenue.

L'idée que les conditions de vie dans l'utérus puissent causer des maladies plus tard dans la vie – hypothèse dite de l'origine fœtale – n'est pas nouvelle. L'épidémiologiste britannique David Barker l'a proposée dans les années 1980 pour expliquer le nombre élevé d'individus atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète dans les régions pauvres d'Angleterre. Il avait remarqué que les adultes touchés avaient plus souvent été en insuffisance pondérale à la naissance que les personnes saines, signe possible d'une sous-alimentation pendant la grossesse. Certains chercheurs pensent que la malnutrition et un placenta défectueux affecteraient la façon dont les gènes d'un fœtus orchestrent son développement – mais les mécanismes responsables de ce processus sont inconnus.

Par ailleurs, des études épidémiologiques indiquent clairement que les enfants nés d'une mère ayant contracté certaines infections, telle la grippe, durant la grossesse ont un risque plus élevé de présenter des troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques comme l'autisme, la bipolarité ou la schizophrénie. Une étude menée en 2016 chez la souris suggère comment la grippe pourrait modifier le développement cérébral de façon si subtile que les conséquences ne se manifesteraient que des décennies plus tard. Des travaux antérieurs avaient montré que des agents imitant les virus, responsables d'inflammations systémiques chez des souris gestantes, causaient des comportements autistes chez leur progéniture. Dans l'étude ►