

IMMUNITÉ ET GROSSESSE

Raluca Borina¹, Anca A Simionescu²

¹ Hôpital Louis Pasteur, Le Coudray, Centre, France

² Faculté de Médecine Carol Davila, Bucarest, l'hôpital Filantropia

Résumé

La grossesse représente une allogreffe qui nécessite une tolérance du système immunitaire maternel par rapport au produit de conception, semi allogénique. En passant par la théorie de la tolérance fœto-maternelle jusqu'à la „expansion” locale du système immunitaire maternel, on pourrait expliquer comment prévenir l'agressivité immunitaire maternelle contre le fœtus; ces théories ayant pour but d'expliquer au plan immunologique comment une grossesse évolue normalement jusqu'au terme. Le trophoblaste est au centre de mécanismes de la tolérance; il attire les bonnes cellules immunitaires, et module son antigénicité en participant à presque tous les mécanismes de tolérance qui se mettent en place. Pendant la grossesse, les cellules natural killer (NK) utérines seront remplacées par les cellules NK déciduales. Les cellules NK déciduales ont une cytotoxicité réduite; il semblait qu'elles jouent un rôle dans l'angiogenèse déciduale et placentaire, dans l'invasion du trophoblaste et probablement, dans l'adaptation vasculaire de l'utérus gravide. Il paraît que, l'altération du nombre ou de la fonction des cellules NK puisse jouer un rôle dans l'infertilité, avortements spontanés à répétitions et prééclampsie. L'objectif de cet article est de présenter les principaux aspects immunologiques de la grossesse pour mieux comprendre la tolérance immunitaire fœto-maternelle.

Rezumat: Imunologia sarcinii

Sarcina reprezintă o allogrefă, care face necesară toleranța sistemului imunitar matern față de produsul de concepție semiallogenic. De la teoria toleranței feto-materne la „expansiunea” locală a sistemului imunitar matern se poate explica prevenirea agresivității imune materne împotriva fătului; aceste teorii explică evoluția și succesul sarcinii pe plan imunitar. Rolul major în mecanismele de toleranță îl are trofoblastul; el atrage celulele imunitare care mențin sarcina (bune) și își va modula antigenicitatea participând la aproape toate mecanismele de toleranță care se produc. În sarcină, celulele natural killer (NK) uterine sunt înlocuite cu celule NK deciduale. Celulele NK deciduale prezintă o citotoxicitate redusă, și par să joace un rol în angiogeneza deciduală și placentară, în invazia trofoblastică și posibil în modificările vasculare ale uterului gravid. Alterarea numărului sau a funcției celulelor NK, par să joace un rol în infertilitate, avorturi recurente spontane și preeclampsie. Ne propunem să revedem modificările imunitare din sarcină cu scopul de a înțelege mai bine acest fenomen de toleranță imunitară.

Cuvinte-cheie: sarcină, toleranță feto-maternă, limfocite T reglatoare, imunitate.

La grossesse représente une vraie allogreffe; elle nécessite une tolérance du système immunitaire maternel par rapport au produit de conception chez qui, la moitié du capital antigénique est d'origine paternelle (embryon semi allogénique). L'évolution et le maintien de la grossesse dépendront de cette régulation immunitaire foeto-maternelle (1) via le trophoblaste (2).

La théorie de la tolérance foeto-maternelle est connue depuis l'année 1953 quand, sir Peter Medawar (prix Nobel pour la médecine), en essayant d'expliquer l'immunologie de la grossesse a considéré le fœtus comme une allogreffe (3).

Le produit de conception peut se développer à l'intérieur de l'organisme maternel, mais très différent par rapport aux cellules tumorales cancéreuses: son

CORRESPONDENȚĂ: Anca A. Simionescu, e-mail: asimion@yahoo.com

KEY WORDS: grossesse, tolérance foeto-maternelle, lymphocytes T régulateurs, immunité.

Obstetrica și Ginecologia 1

développement est limité dans la durée et prendra fin après la délivrance. Le système immunitaire est représenté par des structures complexes anatomiques et fonctionnels, composé de cellules et de tissus ; elles agissent synchrones pour s'opposer et neutraliser des potentielles agressions biologiques venues de l'extérieur. L'immunité permet la défense contre des microorganismes pathogènes (bactéries, virus, parasites et toxines), ou contre les structures non-self. Les lymphocytes produits au niveau thymus, vont permettre au système immunitaire de s'attaquer aux antigènes extérieurs (non-self) en ignorant les auto-antigènes (self). Le déficit immunitaire et l'auto-immunité vont apparaître en cas d'échec de cette régularisation. Différemment par rapport à la transplantation des organes, avec antigènes HLA d'incompatibilité majeure (HLA de classe I et 2-*human leucocyte antigen*) qui sont reconnues comme non self et rejetées, durant la grossesse, le système immunitaire maternel va tolérer le fœtus, malgré l'expression des antigènes d'origine paternelle. Les études chez les animaux à placentation hémochoriales ont démontré des progrès significatifs au niveau de la compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire fœto-maternelle(2).

L'objectif de cet article est de présenter les principales modifications immunologiques lors de la grossesse pour mieux comprendre la tolérance immunitaire fœto-maternelle.

I. LES MODIFICATIONS LOCALES DE L'ADAPTATION IMMUNITAIRE PENDANT LA GROSSESSE

Depuis plus de 60 ans, Peter Medawar a proposé plusieurs hypothèses de la tolérance du système immunitaire maternel par rapport au produit de conception. Initialement, on a cru que le système immunitaire maternel n'a pas d'accès aux structures embryo-fœtales. Tout au début du temps, on affirmait que les tissus d'origine fœtale peuvent être immatures d'un point de vue immunologique. Ultérieurement a été démontré le fait que le système immunitaire maternel soit capable d'ignorer le potentiel immunogénique fœtal. De nos jours, après

l'identification de la présence de cellules fœtales et de l'ADN fœtal dans le sang maternel, il a été démontré que les tissus fœtales soient matures au plan immunologique (parce qu'ils expriment les molécules HLA classe I et classe II) ; l'ultime et dernière hypothèse puisse considérer une inertie maternelle contre les antigènes d'origine fœtales (4). Il y a eu plus de 60 ans de recherche dans le domaine d'immunologie qui ont prouvé l'existence des systèmes de coopération au niveau utéroplacentaire, responsables de la tolérance immunitaire.

Très probablement, l'aspect le plus intéressant de la tolérance maternelle immunitaire par rapport au fœtus allogénique est représenté par l'augmentation physiologique du nombre des leucocytes dans le sang maternel, la grande majorité de cette population des leucocytes appartient au système immunitaire inné. Il a été démontré par immunohistochimie (IHC) le changement des surpopulations leucocytaires au niveau de l'utérus ; cette réaction représente la première ajustation immunologique de l'organisme maternel gravide à la présence de l'embryon. Au moment de l'invasion du trophoblaste, il se produit la mobilisation des cellules natural killer (NK), des macrophages et des cellules dendritiques ainsi que l'expansion de la population des cellules T régulatrices (5). Normalement, les macrophages sont des cellules appartenant aux leucocytes situés au niveau de la decidua pariétale, avec une immunité adaptative importante. Ils sont capables de se comporter comme des cellules présentatrices d'antigène et jouent un rôle dans la tolérance du système immunitaire maternel par rapport au produit de conception en exprimant un phénotype immunosuppresseur type M2 après la production des facteurs qui limitent la réponse inflammatoire à l'interface fœto-maternelle. Très précocement, après la nidation, des facteurs qui dérivent des macrophages, proangiogénétiques, seront impliqués dans le remodelage vasculaire de la paroi utérine. Il a été prouvé l'apparition du phénotype de type M1, inflammatoire après l'invasion des agents pathogènes, par analogie au phénomène de l'accumulation des macrophages au niveau du segment inférieur de l'utérus durant la maturation

cervicale pour déclenchement du travail (6). Ainsi, il a été prouvé le rôle des macrophages dans la limitation de l'infection au niveau local, utérin.

Renaud SJ et colab. ont démontré l'incontrôlable activation des macrophages dans les prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou la prématurité (7).

Durant une grossesse d'évolution normale, les cellules NK utérines seront remplacées avec les cellules NK déciduales. Les Cellules NK déciduales ont une cytotoxicité réduite et semble jouer un rôle dans l'angiogenèse déciduale et placentaire, dans l'invasion du trophoblaste et, dans les phénomènes d'adaptation vasculaire de l'utérus gravide (8). Il paraît que l'altération du nombre ou de la fonction des cellules NK peuvent se voir dans l'infertilité, les avortements spontanés à répétitions et prééclampsie (5).

L'implication des cellules dendritiques est moins connu au niveau des études expérimentales a été prouvé qu'elles jouent un rôle dans la nidation. Une hypothèse intéressante montre que ces cellules soient capables de prévenir l'exposition des cellules T périphériques aux antigènes foetales. Le recrutement des cellules dendritiques puissent être impliqué dans la survenue de la prééclampsie (5). Une observation importante, les cellules dendritiques seront responsables de l'initiation de la réponse immune, ainsi que de la stimulation des cellules T régulateurs. Une surpopulation cellulaire CD4+, IL17-Th17 a été décrite pour la grossesse. L'augmentation du nombre de ces cellules est moins importante par rapport à l'augmentation des cellules T régulateur. Elles ont un effet protecteur pour l'interface materno-foetale. Une altération du nombre des cellules Th17 a été rapportée en cas de fausse couche spontanée, prééclampsie et accouchement prématuré (5).

Au niveau local, il a été prouvé la présence des systèmes qui détruiront les lymphocytes d'origine maternelle activé ou qui inhiberont l'activation des voies qui mènent à la destruction des tissus. Cette „expansion” locale du système immunitaire a pour but de prévenir l'agression immunitaire maternelle potentielle contre le fœtus. Ainsi, la réponse immunitaire cytotoxique est faible ou nulle, avec prédominance d'adaptation immunitaire.

II. MECANISMES IMPLIQUES DANS L'EVASION IMMUNE FOETALE

Quoi qu'il eût cru que le système immunitaire maternel ignore les tissus foetales, on sait aujourd'hui qu'il répond aux allo antigènes foetale. Le placenta et l'utérus produiront des molécules solubles immunosuppressives; au niveau trophoblastique se produit la régulation, soit par le trophoblaste, soit une autorégulation (9). Le placenta et les membranes amniocoriales sont exposés directement au sang et aux tissus maternelles. Au niveau de l'interface foeto maternelle se trouve des facteurs trophoblastiques et endometriaux, génétiquement différentes. Ainsi, une adaptation immunitaire va se produire et la réponse cytotoxique immunitaire va être diminuée, annulée ou évitée.

Mais, l'immunité innée reste intacte; elle se dirige contre les antigènes d'origine infectieuse et participe au développement placentaire normale (5).

Des différents types de molécules qui sont des médiateurs locaux de la suppression immune indépendante d'antigènes sont exprimés au niveau trophoblastique(4). La première réponse immunitaire contre le non-self est celui contre les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Pour l'espèce humaine, les protéines CMH sont appelées antigènes des leucocytes humains (HLA). A la différence des autres tissus, le trophoblaste n'exprime pas codominant les protéines qui proviennent des gènes HLA. Il a été prouvé que les molécules HLA-A, HLA-B qui ont un rôle important dans le rejet de la greffe, sont très peu exprimées. Mais, les molécules HLA-E, HLA-F, HLA-G appartiennent aux surpopulations des leucocytes déciduales. Il a été démontré que des isoformes solubles HLA-G sont retrouvés en grande quantité dans l'utérus gravide et ont des propriétés immunosuppressive. HLA-G va interagir avec un certain nombre de *récepteurs* NK, des leucocytes et macrophages qui va produire des modifications de la cytotoxicité des cellules NK de l'utérus. L'inhibition induite par les HLA-G avec altération de l'adhésion des cellules NK de la mère, puisse être impliqués dans le mécanisme de la fausse couche(12). L'activation où l'inhibition des récepteurs HLA-G

produira des réponses type Th1 /Th2 en faveur ou non du maintien de la grossesse (10).

Au niveau du syncytiotrophoblaste se produit l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO), une enzyme locale qui va consommer le tryptophane qui joue un rôle dans la division des lymphocytes maternels en bloquant. Les études chez les souris ont démontré la fonction de IDO; le blocage de l'IDO produit une fausse couche spontanée chez la souris gestante par le rejet immunologique du fœtus allogénique (11).

Le trophoblaste exprime le ligand Fas (CD95L), de la famille du facteur de nécrose tumorale TNF. Les lymphocytes maternels activés qui expriment le récepteur Fas (CD95) vont subir une apoptose en contact avec le tissu trophoblastique qui présente le ligand Fas (destruction des lymphocytes maternels activés).

Des expériences chez la souris et les murines ont démontré que l'activation de la cascade du complément à l'interface foeto-maternelle par les lymphocytes maternels qui vont reconnaître les antigènes foetaux peuvent être nocives pour le fœtus. L'expression de la protéine Crry s'oppose à l'activation du complément. Dans la médiation de la destruction tissulaire, la régulation de l'activité du complément est critique. L'absence de Crry va déterminer l'accumulation du complément à l'interface foeto-maternelle et à l'apparition de l'inflammation au niveau placentaire avec le risque de compromettre la grossesse (12). IDO et CD95L provoquent la destruction des cellules T helper et des cellules T cytotoxiques maternelles, allo réactives.

HLA-G inhibent les cellules NK et le Crry inhibe l'activation du complément. L'immunosuppression systémique et locale est médiée par l'inhibition des cellules T helper, des cellules T cytotoxiques, des cellules B et éventuellement des cellules NK, qui sont produites par les cellules T régulatrices (4). Durant la grossesse, au niveau de l'utérus se produisent des molécules solubles immunosuppressives : progestérone, PGE2, cytokines. La progestérone, l'hormone dominante de la grossesse, peut supprimer la réponse immunitaire maternelle. Elle peut avoir un effet inhibiteur de TNF α au niveau des macrophages. PGE2 est produite au niveau des cellules déciduales et des macrophages. Une

concentration élevée va produire une baisse de la réponse immunitaire maternelle (5).

Une grossesse normale implique une réponse anti-inflammatoire type Th2 ; une réponse Th1 détermine un avortement ou des complications (5,10). Par exemple, une augmentation des taux d'IL6 au niveau amniotique et cervico-vaginal est retrouvée en cas d'accouchement prématurés, ainsi qu'une augmentation des concentrations d'IL1 β (interleukine 1 β) et TNF α (facteur de nécrose tumorale).

En effet, pendant la grossesse coexistent les réponses des cytokines pro- et anti-inflammation.

Ces mécanismes produisent l'élimination des cellules effectrices anti-foetales.

On ne peut pas expliquer l'amélioration des maladies auto-immunes pendant la grossesse, par ces mécanismes, locaux.

III. LES PROPRIÉTÉS DES LYMPHOCYTES T RÉGULATEURS. LA MÉDIATION DE LA TOLÉRANCE MATERNELLE VIS-À-VIS LE FŒTUS

La molécule CD4 est le marqueur de surface pour identifier le lymphocyte T helper. 10 % des lymphocytes T helper sont représentés par le phénotype CD25 $^{+}$ qui sont les lymphocytes T régulateurs. La molécule CD25 $^{+}$ est la chaîne α du récepteur pour l'interleukine 2 (IL-2). Les lymphocytes T régulateurs expriment fortement les molécules CD25 à l'opposé des lymphocytes T helper (inducteurs) qui ne l'expriment ou qui l'expriment faiblement (13).

Au niveau décidual il y a normalement des cellules T régulateurs. Ces cellules sont retrouvées après l'accouchement et durant les grossesses suivantes dans la circulation maternelle. En cas de prééclampsie il y a une diminution du nombre de cellules déciduales par rapport à la grossesse sans risque, ce qui peut suggérer le rôle des cellules T régulateurs dans la tolérance immunitaire maternelle.

On peut affirmer aujourd'hui que les cellules T vont contribuer à la tolérance materno-foetale par la suppression de la réponse anti-fœtale (4). En plus, les cellules T régulateurs sont activées par un antigène spécifique ; plus tard, elles ont la capacité de

suppression de la réponse immune aux antigènes indépendants(14).

Pendant la grossesse, la tolérance systémique maternelle vis-a-vis des cellules d'origine paternelle pourra être expliquée par l'augmentation de l'activité des cellules T régulateurs; cette tolérance sera limitée à la durée de la grossesse et ne compromettra pas l'activité ultérieure du système immune. Il paraît que les cellules T régulateurs soient activées par des auto-antigènes MHC (15) dans la suppression de l'auto-immunité, ou dans notre situation –dans la réponse semi allogénique et auto génique.

Toutes les études ont démontré le rôle des cellules T régulateurs dans la médiation de la tolérance foeto-maternelle. Le taux des cellules CD4+ et des cellules CD25+ augmentent de manière significative chez les souris au niveau de la rate, des ganglions lymphatiques et sanguins, pour tout type de gènes, ce qui pourra suggérer le fait que l'activation de l'activité des lymphocytes T soit indépendante de la stimulation allogénique (14). Très tôt dans la grossesse, deux jours après la nidation se produit une faible augmentation des cellules CD4+ et CD25+ (16). Les maladies auto-immunes vont apparaître suite à une déplétion de ces cellules ou à une altération de leur fonction génétique (16).

Autres markers exprimés par les cellules T régulateurs sont GITR (glucocorticoid induced TNF receptor family-related gene), CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), TGFβ (transforming growth factor β) et TGFβ soluble et IL10. La stimulation GITR au niveau des cellules T régulateur va être un régulateur négatif de la fonction de suppression de ces cellules, en déterminant des maladies auto-immunes. L'interaction GITR avec son ligand peut représenter un mécanisme responsable de l'annulation de la fonction des cellules T pendant la réponse immunitaire (14).

Les cellules T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box3) dont le niveau et la stabilité d'expression corrélient avec leur fonction suppressive. *In vitro*, l'expression FoxP3 au niveau des TCD4+ et TCD25+ est impliquée dans les fonctions des cellules T régulateurs. La mutation du gène Fox P3 chez la souris ou chez

les humains (IPEX syndrome) provoque un défaut de régulation de la réponse immunitaire induisant des atteintes auto-immunes, des réactions allergiques dues à l'absence d'une population de lymphocytes : les lymphocytes T régulateurs. Ces observations ont confirmés le rôle important des lymphocytes T régulateurs dans le maintien de la tolérance périphérique.

Le rôle des lymphocytes T régulateurs dans le maintien de la tolérance materno-foetale peut être démontré chez la souris gestante : une absence des cellules CD25+ ne peut pas produire une grossesse pour des parents allogénique. En plus, la découverte des faibles taux de cellules T au niveau de la decidua des produits d'avortement spontanés par rapport à l'interruption volontaire de la grossesse souligne ce fait (6).

Malgré nos affirmations qui indiquent plutôt une modification au niveau immunitaire maternel, l'influence des cellules T régulateurs peut se manifester aux niveaux des ganglions lymphatiques ou à l'interface foeto-maternelle. Ces cellules peuvent inhiber directement la réponse immune allo réactive et, en plus, seront capables d'influencer les mécanismes d'évasion immune foetale. Récemment, il a été montré que les cellules T régulateurs peuvent induire le catabolisme du tryptophane, au niveau des cellules dendritiques, par des mécanismes dépendantes ou indépendantes de CTLA4; qu'elles soient capable d'activation deIDO au niveau du syncytiotrophoblaste. La suppression de la fonction d'IDO peut supprimer l'activité des cellules T et du complément, en médiant l'agression immune anti-foetale.

En conclusion, les aspects immunologiques de la grossesse sont complexes. Le trophoblaste joue le rôle primordial, en attirant les “ bonnes “ cellules immunitaires, en modulant son antigénicité et en participant à presque tous les mécanismes de tolérance qui se mettent en place. La compréhension de ces mécanismes de tolérance et surtout leurs modifications et adaptations devrait permettre de situer les anomalies immunologiques rencontrées dans certaines pathologies associées à la grossesse et

faciliter la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

References

- 1 Piccinni MP. Role of immune cells in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003 Feb;36(1):1-4. Review. PubMed PMID: 12765464.
2. Chaouat G, Petitbarat M, Dubanchet S, Rahmati M, Ledée N. Tolerance to the foetal allograft? *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):624-36. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00832.x. Review. PubMed PMID: 20367624.
3. Colucci, F., Moffett, A. and Trowsdale, J. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: 60 years on. *Eur. J. Immunol.*, 44: 1883–1885. doi:10.1002/eji.201470065 (2014).
4. Varuna R. Aluvihare and Alexander G. Betz, cap 6 : The Role of Regulatory T Cells in Materno-Fetal Tolerance in *The Role of Regulatory T Cells in Materno-Fetal Tolerance in Immunology of pregnancy 2006* , ed Gil More , Eureka.com and Springer Science+ Business Media pg . 171-78.
- 5 Abrahams VM. Up to date- immunology of the maternal-fetal interface.
6. Nagamatsu T, Schust DJ, *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):460. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies
7. Renaud SJ, Graham CH. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunol Invest*. 2008;37(5):535-64. doi: 10.1080/08820130802191375. Review. PubMed PMID: 18716937
8. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1065-74. PubMed PMID: 16892062.
9. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol Rev*. 2006 Oct;213:36-47. Review. PubMed PMID: 16972895; PubMed Central PMCID: PMC1637092.
10. Mjösberg J, Berg G, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3+ regulatory T cells and T helper 1, T helper 2, and T helper 17 cells in human early pregnancy decidua. *Biol Reprod*. 2010 Apr;82(4):698-705. doi: 10.1095/biolreprod.109.081208. PubMed PMID: 20018909.
11. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998 Aug 21;281(5380):1191-3. PubMed PMID: 9712583.
12. Xu C, Mao D, Holers VM, Palanca B, Cheng AM, Molina H. A critical role for murine complement regulator crry in fetomaternal tolerance. *Science*. 2000 Jan 21;287(5452):498-501. PubMed PMID: 10642554.
13. Alecu M., Ursaciuc C., Coman G, Surcel M, Ciotaru D., Dobre M, *Investigarea mecanismelor inhibitorii ale raspunsului autoimun: limfocitele CD4+CD25+, IL-10 in lupusul eritematos sistemic cutanat*, Bucuresti, sept 2007
14. Shimizu JI, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y, Sakaguchi S Stimulation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance *Nat Immunol*. 2002 Feb;3(2):135-42. Epub 2002 Jan 22
15. Jordan MS1, Boesteanu A, Reed AJ, Petrone AL, Hohenbeck AE, Lerman MA, Najj A, Caton AJ Thymic selection of CD4+CD25+ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide *Nat Immunol*. 2001 Apr;2(4):301-6),
16. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:531-62. Review. PubMed PMID: 15032588.