

# Immunologie de la grossesse

## Interfaces materno-fœtales

Grands principes : la grossesse représente une **greffe semi-allogénique = haplo identique** (sauf mère porteuse -> allogénique). Il existe une réponse Ac dirigée contre le fœtus (Ac anti Ag parternels = anti HLA, 15% primi, 75% multipare) et réponse  $\zeta$  CD8.

Le placenta a un rôle protecteur : dvpé grâce à la tolérance du SI maternel, il séquestre le fœtus hors de la mère via le trophoblaste. C'est une interface entre les deux tissus mais PAS une barrière absolue ++

## Réponse immunitaire et implantation

La réponse immunitaire est **nécessaire** aux étapes de l'implantation (nidation ++): les PN et les macrophages sécrètent des cytokines après des **signaux attractants** (liquide séminal,  $\zeta$  apoptotiques masculines). Ces mécanismes aboutissent à l'**adhésion** de l'embryon et à l'**invasion trophoblastique**. Ensuite, afflux de cellules NK, **décidualisation** utérine & implantation de l'embryon.

Rappel sur le placenta :

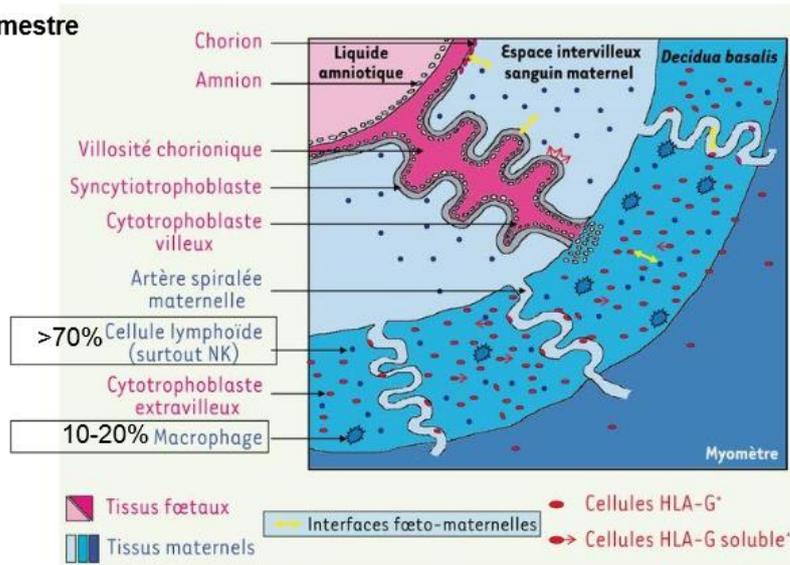
- constitution d'une coque tropho en contact avec la muqueuse utérine (la partie du placenta en contact avec la muqueuse est dite **déciduale**).
- Les  $\zeta$  migrent dans les artères utérines  $\rightarrow$  il y a des  $\zeta$  cytotrophob en endoluminal  $\rightarrow$  interface  $\zeta$  immunitaires,  $\zeta$  cytotroph ! Cette réaction déciduale est associée  $\zeta$  un infiltrat immun :  **$\zeta$  NK +++** (exprimant HLA<sub>g</sub>), **NKT**, **LT $\gamma\delta$** , **LT $\alpha\beta$** , **LB**, **qq macrophages**.  $\rightarrow$  différenciation de l'endomètre utérin & transfo des a. spiralées maternelles  $\rightarrow$  le cytotroph va dans les artères utérines et dans la décidues.
- Cytokines et chimiokines (CXCR3 et CXCR4) attirent les  $\zeta$  du CTB et les  $\zeta$  dNK (NK déciduales), différenciées à partir de  $\zeta$  souches CD34+ ;
- attraction des  $\zeta$  CTB grâce aux chimiokines CXCL12 & CXCL16

## Mécanismes de protection du fœtus vis-à-vis du SI maternel

### Tolérance du fœtus

Envahissement progressif de la muqueuse utérine au niveau de la décidue par les  $\zeta$  immunitaires ; les dernières à arriver sont les  $\zeta$ D, qui ont un rôle toléro-gène important.

## 1<sup>er</sup> trimestre



Cytotrophoblaste (CTB) extravilloux = CTB dans la décidua

**Decidua:** infiltration de Ly T CD4 et CD8, NK et  $\gamma\delta$

- **NK: 70% des cellules au 1ers mois**
  - Permettent remodelage et nidification
- **T: Production de LIF: permet implantation de l'œuf**
- **T: Modification locale de l'équilibre Th1/Th2:**
  - Diminution Th1 et
  - Augmentation Th2:
    - Facteurs de croissance du placenta: IL-4, IL-5, IL-10
    - Amélioration des maladies Th1 (granulomateuses) et aggravation des maladies Th2
- **T: Récepteurs à Progestérone:**
  - **Induction pendant grossesse** (absence ds avortements spontanés)
  - Stimulation => prolifération des Tregs:
- **CD4 Treg : 14% des CD4 de decidua**
  - Inhibent réponses alloréactives
  - Souris gestante: Déplétion Tregs => perte de gestation

### Les cellules NK :

- Présentes précocement (max à S20), CD56+ (sécréteurs de **cytokines**)
- Expriment des **KIR** de façon importante (NKG2A, KIR2, KIR2DL4) → inhibition de leur prolifération au contact des ligands
- Sécrétion de VEGF et PLGF → **vascularisation ++**
- Si déficience : anomalies d'implantation, placentas hypotrophes
- ➔ Pour conclure, les NK aboutissent à la placentation, à la migration trophoblastique, à la néoangiogenèse, à la création de tissu et à son remodelage, fruit d'une diff des CD34 (CSH) dans la décidua en NK. Ces NK ont aussi un rôle dans la **polarisation** des  $\zeta$  monocytaires déciduales qui différencient des LT en LTreg → profil tolérogène.

### Macrophages déciduaux

- CD14+
- Permettent la diff des LT4 en LTreg

- Orientation M2 (**anti-inflammatoire**) : IL10, IL1RA, ↓ IL12 (Th1)

### Cellules dendritiques

- Type myéloïdes (CPA, vs les sécrétrices pDC)
- Profil **tolérogène** ++
- ↓ expression de costim
- ↓ IL12, ↑ IL10

Expression par le trophoblaste de PD1L, TRAIL, FasL → contact CD8 /  $\zeta$  tropho : fixation de ces facteurs → **apoptose** de ces CD8.

**Balance Th1 et Th2** : IL12 et IL18, pro Th1, mais attention : si trop TH1, placenta modifié et grossesse non menée à terme ; si défaut Th1, pb de trophicité de l'utérus.

### Ac anti-HLA I paternels :

- Présent chez 15% primi, 75% multipares
- peuvent aboutir à des phénomènes équivalents à un rejet de greffe si dépôt de complément C4b avec des complexes immuns.
- Protection mise en place contre cette réponse anti-Ag paternels :
  - o Le trophoblaste n'exprime pas le HLA I (empêche la réponse B spécifique)
  - o Inhibition du complément par des molécules régulatrices
  - o Délétion de  $\zeta$  immatures spécifiques d'Ag foetaux paternels durant la seconde moitié de la gestation (apoptose)

### Les LTreg (CD4+, CD25+)

- Sous expression des LTreg
- Production de cytokines rég (IL10, TGFb), expression de cytokines (PD1L, CTLA4)
- Effet supresseurs sur les réponses spécifiques
- Produ d'IDO par les  $\zeta$ D et les macrophages → activation des Treg
- ↑ au cours de la grossesse de ces LTreg (20% vs 5% en périphérie)
- ↓ des Treg → avortements spontanés

### Quel rôle tolérogène pour la molécule du HLA G ?

- Expression tissulaire restreinte
- Récepteurs inhibiteurs : ILT2, ILT4, KIR2DL4, CD8 $\alpha\alpha$  *oui il y a deux alphas*. → inhibent les NK, les CTL, la prolifération des LT4 et LB, de la maturation des  $\zeta$ D
- Formes solubles des HLAG → diff des LTrég, apoptose CD8

### Diminution de l'antigénicité des cellules trophoblastiques

- Gradient d'exp des molécules HLA (expriment HLA C, G et E, mais pas I a, Ib ni II) → évitent la cytotox NK grâce à des récepteurs inhibiteurs comme CD94/NKG2A. Equilibre entre l'échappement aux CTL (HLA II) et l'échappement aux NK (expression d'autres molécules HLA I).

### Comment échapper aux CD 8 ?

- Pas d'expression des HLA a et b, c faible
- Molécules immunosuppressives (HLA G solubles, TGFb, IDO, FasL, TRAIL, PD1L...)

## Risque infectieux et grossesse :

- Plusieurs sont graves mais généralement mécaniques, la gravité est plutôt liée au risque fœtal / à la limitation thérapeutique plutôt qu'à une prédisposition maternelle.
- Qq infections graves sont plus fq chez la femme enceinte (pneumopathie grippale fulminante, cryptococcose)  
→ y a-t-il une immunodépression ?? une séquestration ?
- Lymphopénie physiologique au cours de la grossesse, retour à la normale en post-partum
- Fonction lymphocytaire identique chez les femmes enceintes ou non.

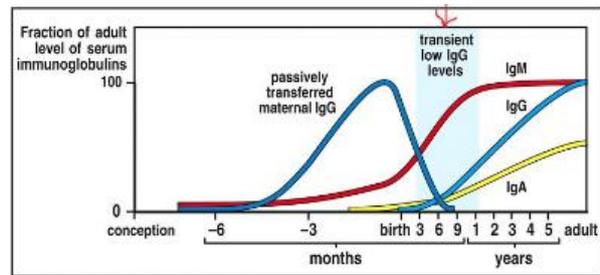
## Toxémie gravidique :

- o Altération de la différenciation iTreg/Th17 au cours de la pré-éclampsie, ↑ la réaction inflammatoire locale

## Grossesse et anticorps

### Transport placentaire des Ig :

- **seuls les IgG passent la barrière materno-fœtale +++++** → à la naissance, le fœtus n'a ni IgA, ni IgE propres
- transport actif via un récepteur FcRn (3<sup>e</sup> T++), structure proche du CMH
- taux d'Ac à la naissance : attention, diminué ++ chez les grands prématurés



### Immunisation sanguine foeto-maternelle :

- c'est quoi ?
  - o un Rh+ porte l'Ag D et pas d'Ac dans son sérum
  - o un Rh- n'a pas d'Ag ni d'Ac anti-D jusqu'à un contact avec l'Ag D (transfusion, grossesse)
  - o le fœtus hérite de l'Ac anti D qui passe de la mère vers l'enfant, provoquant une hémolyse.
- Comment la prévenir ?
  - o Dose élevées de  $\gamma$ -globulines anti-D pour éviter la formation d'Ac antiD : neutralisation des AgD, qui devient invisible pour le SI de la mère (évite l'immunisation primaire)
  - o Schéma : 6<sup>e</sup> mois, dans les 72h après l'exposition chez la femme Rh-.

## Lupus et grossesse

- Pas de poussée pour débuter une grossesse (↑ la gravité de la maladie, risque de transmission au nouveau-né)
- Ttt non contre-indiqué mais suivi double ++
- Fq importante (60%, mais encadrement strict diminue la fq à 27%)
- Risques :
  - o Pertes fœtales
  - o Prématurités ou RCIU
  - o Transmission d'Ac anti SSA/SSB qui vont aller sur les organes du fœtus = lupus néonatal, régressant spontanément après 6 mois de vie sauf parfois la conduction cardiaque.

Les maladies suivantes sont classiquement exacerbées pendant la grossesse :

- lupus érythémateux systémique
- syndrome des anticorps antiphospholipides
- syndrome de Gougerot- Sjögren
- sclérodermie systémique
- myopathies inflammatoires
- vascularites nécrosantes

Les maladies suivantes sont classiquement mises en rémission pendant la grossesse :

- sclérose en plaque : surtout au troisième trimestre, avec recrudescence au post partum
- polyarthrite rhumatoïde
- hépatite auto-immune

## Conclusion

Les leucocytes décidaux sont adaptés à la tolérance des  $\zeta$  fœtales :

Expression IDO	} Monocyte (macrophage)	
M2 : anti-inflammatoire (IL-10, IL-1RA, $\nabla$ IL-12)		
tDC : profil tolérogénique $\nabla$ IL-12 et $\nearrow$ IL-10 production	} Dendritiques	
Production d'anticorps anti-HLA paternels Mais mécanismes régulateurs	} Lymphocyte B	
CD4 : CTLA-4, Treg >> Th17, Th2 >> Th1 CD8 : Rc inhib. : CD8(HLA-G++), CD95, PD-1...	} Lymphocyte T	
CD56bright, KIR++ Production VEGF, PLGF	} Lymphocyte NK	

• Grossesse = Greffe semi-allogénique rendue possible par différents mécanismes immunologiques de tolérance

- $\nabla$ HLA classe I et II
- HLA-G
- Treg, Th2 >> Th1
- IL-10, TGF $\beta$

• La dérégulation de ces mécanismes peut entraîner des complications (fausses couches, éclampsie..)

• Transfert des immunoglobulines maternelles au fœtus possible et nécessaire à la protection post-natale