

## IMMUNOLOGIE ET GROSSESSE

- I. INTRODUCTION
- II. IMMUNITE NATURELLE
  - A. Trophoblaste / Placenta
  - B. Phagocytose
  - C. Cytokines
- III. IMMUNITE ACQUISE
  - A. Notion de tolérance
  - B. Immunité cellulaire (NK, T8, T4)
  - C. Immunité humorale (Ac, Fonctions Fab, Fonctions Fc)
- IV. IMMUNO PRATIQUE
  - A. Déficit humoral physiologique
  - B. Déficit cellulaire physiologique
  - C. Alloréactivité
- V. A RETENIR

Au cours de la grossesse il existe 2 grands types de mécanismes : une immunité non-spécifique et une immunité spécifique.

### I. INTRODUCTION

D'un point de vue immunologique, la grossesse correspond à une greffe entre 2 individus (père et mère) génétiquement différents pour moitié. On parle de greffe semi-allogénique, la moitié du patrimoine génétique du fœtus provenant de la mère, l'autre moitié provenant du père.

Dans certain cas, mère porteuse par exemple, le patrimoine génétique est différent : la greffe est alors totalement allogénique, la mère ayant un système génétique et immunitaire totalement différent du fœtus.

À la différence des autres greffes allogéniques (greffes de reins, pancréas, cœur..), au cours de la grossesse, on n'observe pas de phénomène de rejet des cellules embryonnaires et des cellules fœtales. Pour empêcher ce rejet, de nombreuses fonctions du système immunitaire de la mère sont mises au repos, ce repos est partiel : c'est la tolérance immunologique. Tout le système immunitaire de la mère n'est pas au repos. Cette tolérance est le fait que le système de la mère est toujours fonctionnel, mais simplement mis au repos. En effet, le système est endormi mais toujours actif :

- système immunitaire de la mère est toujours capable de répondre à une infection bactérienne ou virale.
- on détecte chez la mère des Ac et des lymphocytes TCD8 allo-réactifs dirigés contre les molécules HLA du père dans 15% des cas pour les primipares, et 35% des multipares.

- le système immunitaire de la mère est indispensable pour l'implantation et la vascularisation du trophoblaste (sans système immunitaire, on a démontré chez la souris l'absence de grossesse).

☛ Ce qu'il faut retenir :

- grossesse=greffe semi-allogénique
- système immunitaire de la mère au repos mais fonctionnel
- système immunitaire de la mère indispensable pour implantation du trophoblaste

## **II. IMMUNITÉ NATURELLE**

### **A) TROPHOBLASTE / PLACENTA**

Le fœtus n'est pas directement en contact avec les tissus maternels, car il est protégé d'une membrane : le trophoblaste (qui donnera ensuite le placenta au bout du 3<sup>ème</sup> mois), et également protégé par le liquide amniotique.

Ce trophoblaste est d'origine fœtale, il a donc la moitié des gènes du père et la moitié des gènes de la mère. Il va donner naissance à la membrane placentaire, ce placenta se comportant comme un filtre semi-perméable, il est branché sur la circulation sanguine de la mère. Ce filtre est capable de bloquer le passage des cellules sanguines maternelles ainsi que le passage des grosses molécules (IgM, à l'exception des IgG).

De plus, ce trophoblaste est capable de sécréter différents composés comme la Prostaglandine E2 (PGE2) qui est impliquée dans différents phénomènes :

- la vasodilatation des vaisseaux
  - l'inhibition de l'agrégation plaquettaire,
  - la prolifération et la migration des lymphocytes.
- ↳ Tout cela permet l'implantation du trophoblaste.

Le trophoblaste va protéger le fœtus et contenir le liquide amniotique.

Le liquide amniotique possède des propriétés bactéricides, liées à la présence de molécules comme le lysozyme, la transferrine, des IgG (majoritairement d'origine maternelle) avec une concentration qui augmente jusqu'au terme de la grossesse.

### **B) PHAGOCYTOSE (système phagocytaire)**

Au niveau du placenta, les macrophages représentent 10 à 20% des cellules immunitaires, cette population restant stable tout au long de la grossesse.

Ces macrophages sont en charge de lutter contre les infections, mais ils ont surtout un rôle d'élimination des cellules mortes issues de l'implantation du trophoblaste. Ces macrophages sont donc indispensables à la mise en place du placenta.

En cas de défaut du processus de phagocytose, il y a augmentation des risques de pré-éclampsie (=toxémie gravidique (TG)), complication rénale survenant pendant la grossesse, qui s'accompagne de 3 signes cliniques principaux :

- une HTA
- une protéinurie
- un œdème, prise de poids

↳ Ceci peu aboutir à l'élimination du placenta, mais le plus souvent on observe un retard de croissance du fœtus. Le risque d'apparition de la toxémie gravidique est plus important lors de la première grossesse, et diminue pour les grossesses suivantes : il y a une adaptation, sauf si changement de père.

### C) CYTOKINES

Ce sont les hormones du système immunitaires, qui ont un rôle crucial lors de la grossesse. On observe 3 profils cytokiniques différents:

☛ La 1ère phase = période préimplantatoire :

Au moment de la fécondation, les composants du plasma séminal du père entraînent une inflammation locale qui entraîne une activation de l'immunité innée (macrophages et cellules NK) de la mère : l'organisme cherche à se débarrasser de ces éléments.

On observe également une libération de cytokines pro-inflammatoires :  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$  (=Th1). Sont également produits des facteurs de croissance comme le GM-CSF, le CSF et des enzymes de type métallo-protéases. Cette inflammation est indispensable pour l'adhésion de l'embryon. Cette inflammation est indispensable pour l'invasion trophoblastique et l'implantation de l'embryon.

☛ La grossesse proprement dite :

Au cours de la grossesse, pour le maintien de la gestation, il y a la production de cytokines anti- inflammatoires : IL4, IL10,  $\text{TGF}\beta$  (=Th2)

☛ La phase de travail (délivrance) :

Au cours de cette phase, il y a production de cytokines pro-inflammatoires :  $\text{INF}\gamma$ , IL1, dont les taux sont augmentés, ce qui entraîne la production d'IL8, de métallo-protéases, de prostaglandines.

Toutes ces protéines pro-inflammatoires ( $\text{INF}\gamma$ , IL1, IL8, métallo-protéases, et prostaglandines) entraînent la dilatation du col, les contractions utérines et ainsi l'expulsion de l'embryon.

Phase préimplantatoire	Grossesse	Délivrance
<ul style="list-style-type: none"> <li>- activation macrophages et CNK</li> <li>- production cytokines <b>pro-</b> inflammatoires (INF<math>\gamma</math>, TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>- libération facteurs de croissance (GM-CSF)</li> <li>- libération enzymes (métallo-protéases)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- production de cytokines <b>anti-</b> inflammatoires (IL4, IL10, CGF<math>\beta</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- production cytokines <b>pro-</b> inflammatoires (INF<math>\gamma</math>, IL1)</li> </ul>

L'importance des cytokines a été mise en évidence selon 3 cas de figures au cours de la grossesse :

- défaut de réponse : l'absence de production de cytokines pro-inflammatoires augmente l'apparition de maladies à germe intracellulaire comme la listériose, tuberculose, toxoplasmose avec manifestations cliniques majeures.

- excès de réponse pro-inflammatoire (en cas d'infection bactérienne majeure) : la production de cytokines pro-inflammatoires favorise un accouchement prématuré, qui permet à la mère de se préserver.

- présence d'une maladie auto-immune: on note un déséquilibre entre la réponse cytokinique Th1 (pro-inflammatoire) et la réponse cytokinique Th2 (anti-inflammatoire) : on observe soit

- ⇒ une réduction de la maladie, comme en cas de polyarthrite rhumatoïde
- ⇒ une augmentation de la maladie, comme en cas de Lupus Erythémateux Systémique

### **III. IMMUNITÉ ACQUISE**

#### **A) NOTION DE TOLÉRANCE**

Il s'agit de l'adaptation du système immunitaire de la mère pour ne pas rejeter le fœtus. Pour que la greffe fœtale ne soit pas rejetée, on observe une tolérance du système immunitaire de la mère (repos de son système immunitaire) à l'égard du futur enfant. De plus, le trophoblaste développe plusieurs stratégies pour « endormir » le système immunitaire de la mère. Ceci a été démontré : si on retire l'enveloppe trophoblastique des embryons allogéniques de souris, on observe une activation du système immunitaire de la mère qui s'accompagne d'un rejet rapide de l'embryon.

Les grands mécanismes de contrôle du trophoblaste sont au nombre de cinq :

☛ Une absence de système HLA classique :

- pour HLA I : il n'y a pas d'expression d'HLA de classe A, pas d'expression d'HLA de classe B et l'HLA de classe C est faiblement exprimé
- pour HLA II : Il n'y pas d'expression

Cette absence de molécule HLA empêche l'attaque des lymphocytes T CD8 cytotoxique sur le trophoblaste. L'absence de molécule HLA II empêche l'activation des LT CD4. Le fœtus lui exprime de façon normale les HLA, ce qui explique que le système immunitaire de la mère rejette l'embryon si le trophoblaste disparaît.

☛ Une expression de molécules HLA non classique (HLA leurre):

Ce sont les HLA F, G et E. La molécule HLA G est capable d'interagir avec le récepteur Killer Inhibitor Receptor (KIR) des cellules NK (qui sont normalement chargée de la destruction des cellules), ce qui inhibe l'action destructrice de ces cellules. Pour HLA G il y a des formes membranaires et des formes sécrétées qui sont exprimées à la surface pour inhiber les cellules NK.

☛ Un épuisement du tryptophane :

Le Trp est présent en quantité limité donc en réduisant encore ce stock on influe sur les capacités de multiplication des cellules. Or au niveau du placenta, il existe une enzyme particulière

l'Indolamine-2-3-oxygénase (IDO), produite en forte quantité. Cette enzyme est capable d'entraîner la dégradation et l'épuisement du Trp (indispensable pour la formation des nucléotides) ce qui empêche la prolifération des lymphocytes T.

Chez la souris, si on inhibait l'enzyme IDO, on observait un rejet allogénique faute de l'inhibition de la multiplication lymphocytaire.

☛ Présence de molécules proapoptotiques à la surface du trophoblaste : FasL et TRAIL, qui induisent la mort par apoptose des lymphocytes maternels.

☛ Production de cytokines et d'hormones anti-inflammatoires: IL-4, IL-10 et progestérone.

## B) IMMUNITÉ CELLULAIRE

Au cours de la grossesse, on observe un contrôle très strict des lymphocytes au niveau de la muqueuse utérine : ils sont de 10 % chez la femme non gravide et vont atteindre 30 % en début de grossesse.

En début de grossesse, ces cellules sont composées de 70 % de cellules NK, des LT CD8 pour 20%, des LT CD4 pour 10%. Absence de LB.

☛ Les cellules NK : à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation, les cellules NK vont rapidement disparaître et être remplacée par des LT CD8. Les cellules NK utérines ont un

potentiel cytotoxique limité, et donc la fonction principale de ces cellules consiste à favoriser l'implantation de l'embryon par production d'une molécule particulière : LIF (Leukemia Inhibiting Factor). Certaines souris sont déficientes en cellule NK, on observe un défaut de l'implantation de l'embryon, défaut qui a été associé avec l'absence de ce LIF.

☛ Les lymphocyte T CD8 : il y a une inversion du rapport T CD4 sur T CD8 au niveau du placenta comparé au sang (il y a en effet deux fois plus de LT CD8 que de LT CD4 au niveau du placenta).

Les LT CD8 au niveau du placenta ont des caractéristiques particulières :

- ils ont un phénotype activé
- ils produisent des cytokines anti-inflammatoires : IL-4
- ils ne sont pas cytotoxiques

☛ Les lymphocytes T CD4 : peuvent évoluer en Th1 (produits des cytokines pro-inflammatoires) ou Th2 (production de cytokine anti-inflammatoire) ou encore en LT régulateur dont le rôle est d'inhiber les Th1 ou Th2.

Dans un endomètre non gravide, on observe surtout des LT CD4 de type pro-inflammatoire (Th1),

Au cours de la grossesse on observe surtout des LT CD4 Th2 (anti-inflammatoire) et LT régulateur. Les LT régulateurs représentent moins de 5 % des cellules dans le sang périphérique mais dans l'endomètre on va en avoir 15 à 20 % qui produisent de l'IL10 et du TGFβ.

### C) IMMUNITÉ HUMORALE

Surtout lié aux immunoglobulines car très peu de LB au niveau de l'endomètre.

Rappel : Ig = deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. Fragment Fab = fonction de reconnaissance de l'Ag. Fragment Fc = fonction de transport.

Pour le fragment Fab :

Au niveau du placenta on a majoritairement des IgG et des IgA.

- Il y a transport des IgG (car présence d'un récepteur d'un récepteur FcRn sur le placenta). Les nouveaux nés à la naissance ont des concentrations d'IgG équivalente à la mère (10g/L) et progressivement ces IgG d'origine maternelle vont être dégradées pour disparaître vers le 6<sup>ème</sup> mois.  
Le transport concerne aussi les IgA par mécanisme de pinocytose que l'on retrouve dans le colostrum et dans le lait maternel.
- Mécanisme de phagocytose par opsonisation : le fragment Fc permet aussi des propriétés de phagocytose. Le recouvrement par des Ac d'un microorganisme permet sa destruction par les cellules phagocytaires, c'est ce que l'on appelle l'opsonisation. On favorise ce mécanisme d'opsonisation en mettant en place des vaccins, et chez les nouveaux nés, ce processus est déficient et imparfait. Il faut donc répéter les vaccinations dans les premières années de la vie pour palier à ce défaut.

- Pour le fragment Fc, on a aussi la fonction d'activation du complément. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation physiologique des molécules du complément C3 et C4 chez la mère. Au niveau du placenta et du trophoblaste, on va avoir une augmentation des récepteurs inhibiteurs du complément : CD46 et CD55. Tout cela aboutit de façon locale à une inhibition de l'action du complément. Chez la souris, si on inhibe ces récepteurs, on va arriver à une augmentation des avortements.

## IV. IMMUNOPRATIQUE

### A) DÉFICIT HUMORAL PHYSIOLOGIQUE

Un nouveau né naît avec un taux faible d'Ac, à l'**exception des IgG** car elles sont capables de traverser le placenta (taux d'IgG : 10 à 12 g/L à la naissance).

Il y a peu voire pas de stimulation antigénique au niveau du fœtus donc on a une faible production d'Ac chez le fœtus. En effet, celui-ci est protégé par la mère. En cas de prématurité, on observe un taux sanguin maternel d'IgG plus faible : cause supplémentaire d'infection.

Au niveau des immunoglobulines des nouveau-nés, il y a une production importante des auto-anticorps naturels, de faible affinité, capable de reconnaître beaucoup de structures (collagènes...). Ils n'ont pas de répercussion physiologique.

Vers l'âge de 6 mois, suite à la disparition des Ig de la mère les premiers signes en cas de déficit humoral : infections respiratoires, digestives et du SNC.

-Si pas de LB : Maladie de Bruton

-Si LB mais pas de production d'Ac : Syndrome d'hyperIgM

-Si défaut des sous-classes d'Ac: infections germes encapsulés

### B) DÉFICIT CELLULAIRE PHYSIOLOGIQUE

Il y a trois raisons principales :

➤ Il y a une diminution de la capacité de présentation antigénique des CPA (cellules présentatrices d'antigènes) : moins d'HLA II et donc moins d'activation des LT CD4.

➤ Présence d'un pool important de LT supresseurs : surtout observés lors des 3-4 premiers mois de la vie. Ils sont activés par les immuns complexes.

➤ Production d'hormones thymiques qui agissent comme des immunosuppresseurs. Elles vont inhiber l'activation des LT. Cela s'exprime lors de la période foetale.

Des déficits génétiques peuvent être associés:

-déficit sur LT : (20%) signes cliniques très précoces, ils peuvent apparaître avant le 3ème mois pour les formes très sévères, ils vont se traduire par des infections au niveau digestif (diarrhée), un retard staturo-pondéral et également des cancers (lymphomes) du fait de

cette immaturité lymphocytaire. Au niveau bactériologique, les germes concernés sont les gènes opportunistes avec un développement intracellulaire : BCG, Candida.

-déficit sur les cellules phagocytaires: relativement rare (10%), se traduit par des infections cutanées, pulmonaires, une chute tardive du cordon ombilical, granulome, au niveau bactériologique on observe des germes comme Candida et Aspergillus.

### C) ALLORÉACTIVITÉ

L'allo-immunisation est une immunisation entre 2 individus, qui s'observe au cours des greffes et au cours de la grossesse. Le processus qui prédomine au cours de la grossesse est l'anémie hémolytique du nouveau-né.

Par exemple, mère possède des GR Rh<sup>-</sup> et le père Rh<sup>+</sup> : donc foetus Rh<sup>+</sup>

➤ Au cours de la première grossesse, le fœtus se développe correctement mais au moment de la délivrance, l'enfant possède des hématies Rh<sup>+</sup> qui vont être en contact avec le système immunitaire de la mère. Ils vont donner naissance au bout de 1 à 2 semaines à la production d'Ac anti-Rh par la mère. Donc aucune conséquence.

➤ Au cours de la deuxième grossesse : le système immunitaire de la mère croise quelques globules rouges Rh<sup>+</sup> d'origine fœtale qui ne sont pas suffisant pour induire une RI classique mais capable de réactiver le système immunitaire de la mère. Le contact avec un faible nombre de globules rouges Rh<sup>+</sup> fœtaux conduisent à la production d'Ac anti-Rh qui sont capables de traverser le placenta : les IgG anti-Rh vont aller se fixer sur les GR du fœtus et entraînent une anémie et des problèmes neurologiques (effet délétères sur le système nerveux central). En effet, les IgG sont capables de passer le placenta.

On a donc 3 options thérapeutiques pour le fœtus :

➤ accélérer la délivrance s'il est suffisamment avancé dans la grossesse.

➤ faire des transfusions intra-utérines.

➤ Au niveau de la mère, l'option thérapeutique est d'enlever les Ig anti-Rh grâce à une technique que l'on appelle la plasmaphérèse.

Lors de la 1ère grossesse ou après la délivrance, il existe un moyen de prévention : lorsqu'une femme est enceinte on réalise un typage Rhésus, s'il est négatif, on invite le père à le faire également :

➤ Si le père est Rh<sup>+</sup> (et donc la mère Rh<sup>-</sup>), le lendemain de la grossesse, on va injecter à la mère des anticorps anti-Rh. Ils vont aller se fixer sur les globules rouges Rh<sup>+</sup>. Et on va avoir ainsi une destruction très rapide des globules rouges du fœtus. Ceci va donc empêcher l'activation du système immunitaire de la mère et donc la production d'anticorps anti-Rh<sup>+</sup>.

## **V. A RETENIR**

Au cours de la grossesse :

- Le système immunitaire de la mère demeure fonctionnel au cours de la grossesse
- Il existe un dialogue entre le système immunitaire maternel et les cellules fœtales pour assurer les étapes clés de la gestation : permettre l'implantation du fœtus d'un côté et empêcher l'activation du système immunitaire de la mère qui entraînerai le rejet du fœtus.
- La tolérance materno-fœtale passe par la modulation de l'expression des molécules HLA, une réduction de l'activation lymphocytaire et également une réduction de la voie classique du complément.
- La production de cytokines anti-inflammatoires et la présence des lymphocytes T régulateurs jouent un rôle bénéfique au cours de la grossesse.