

Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



DU Pathologies infectieuses de la femme, de la mère et du nouveau-né

## Compétences immunitaires de la femme enceinte

**Pr M. Labalette**  
(Dr Sylvain Dubucquoi)

3 oct 2014

---

---

---

---

---

---

---

---

Questions

*La grossesse est associée à un état d'immunodépression : Mythe ou réalité ?*

*Les femmes enceintes sont-elles plus sensibles aux dangers des maladies infectieuses ?*

OU

**La grossesse s'associe à un état d'immuno-modulation avec une sensibilité particulière à certaines maladies infectieuses...**

Compréhension de cet état immunitaire particulier : nécessaire pour rationaliser la stratégie visant à prévenir et traiter les infections au cours de la grossesse

---

---

---

---

---


---

---

---

### La grossesse : un véritable paradoxe immunologique

- **Le SI maternel doit simultanément :**
  - développer une réponse contre les agents pathogènes/ assurer un effet de barrière vis-à-vis de la flore locale
  - tolérer et favoriser le développement d'une greffe semi-allogénique (50 % des gènes hérités sont paternels = « non-soi » ; voire 100% don d'ovocytes)
- **Preuves des communications réciproques :**
  - Microchimérisme foetal post-grossesse
  - Microchimérisme maternel dans les OLS fœtaux
  - Transmission materno-foetale virale si virémie et passage dans le sang maternel de mol. fœtales
  - Développement d'Ac anti-HLA paternel (15% primipares, 75% multipares)




---

---

---

---

---

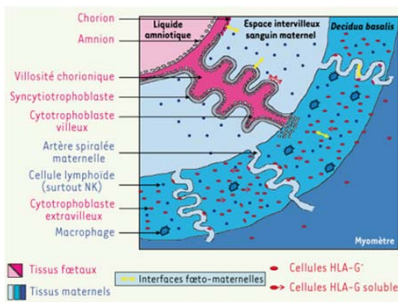
---

---

---

**Les interfaces foeto-maternelles :**

mises en place précoce, dès la 4<sup>ème</sup> sem



~ 70 % NK utérins  
 ~ 20 % de MΦ  
 1,7% de DC  
 3 – 10% Lc T (Treg)

- Seules les cellules trophoblastiques, d'origine fœtale, forment une interface avec les cellules d'origine maternelle.
- L'utérus n'est pas un site immunologiquement neutre, préservé des cellules immunitaires maternelles.

---

---

---

---

---

---

---

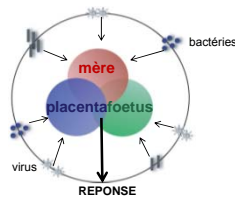
---

---

---

**La grossesse : un véritable paradoxe immunologique**

Mise en place d'une **modulation spatio-temporelle** des compétences immunitaires maternelles par **interaction réciproque** entre la mère, le placenta et le fœtus




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Comment expliquer la tolérance maternelle ?**

**Tolérance TEMPORAIRE et SELECTIVE**

- Greffe avec tissus foetaux ou tumeur d'origine paternelle :
- tolérée pdt la grossesse
  - rejetée après la grossesse

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Sir Peter Medawar (1953) :**

4 hypothèses pouvant expliquer l'absence de rejet du fœtus par le système immunitaire maternel :

- Le fœtus serait isolé du système immunitaire maternel par la **barrière du placenta**.
- Les **antigènes foetaux, trop immatures**, ne seraient pas reconnus par le SI maternel.
- Le **système immunitaire maternel serait anergique** et non réactif vis-à-vis des antigènes foetaux.
- Une **tolérance materno-fœtale active** serait nécessaire pour permettre le déroulement normal de la grossesse.

*Quelles sont les avancées aujourd'hui pour clarifier cette énigme immunologique ...*

---

---

---

---

---

---

---

---

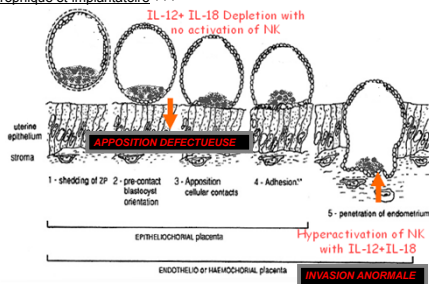
---

---

**Le SI maternel développe une réponse inflammatoire locale aux étapes très précoces de la grossesse**

Liquide séminal + cellules apoptotiques masculines → afflux local de MΦ, Lc T pro-inflamm  
**Tps 1 : orage cytokinique inflammatoire transitoire** (IL-1β, IL-6, TNF)  
 → adhérence de l'embryon et invasion trophoblastique

**Tps 2 : afflux de cellules NK**  
 → Effet immunotrophique et implantatoire +++



Human Reprod. 2004

---

---

---

---

---

---

---

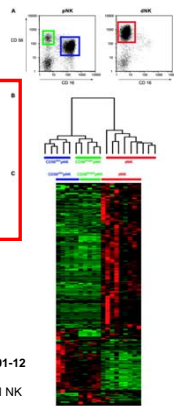
---

---

---

**NK utérins**

Les NKs utérins (uNK) sont particuliers  
 Ils diffèrent des NKs circulants  
 - par leurs marqueurs membranaires : **CD56 bright**  
 - leur faible pouvoir cytotoxique  
 - l'expression de molécules «immunorégulatrices»



Koopman LA, et al., J Exp Med. 2003 Oct 20;198(8):1201-12  
 pNK : peripheral NK / dNK : decidual NK

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Le rôle central des NK utérins

**NKu :**

- 70 % des cellules immunitaires de la décidua
- Nb max en début de grossesse ;
- Diminution après 20<sup>ème</sup> sem ;
- Disparition au terme
- Recrutement sous l'effet de chimiokines trophoblast. :
  - attraction de NK immatures et de progéniteurs NK dans la décidua
  - maturation sous l'effet de IL-15 produite par les cell strom de l'endomètre
- Phénotype particulier : CD56<sup>hi</sup>CD16<sup>neg</sup> : peu cytotoxiques ; production cytokines +++ :
  - favorise la vascularisation de la déciduale :
    - VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor),
    - Angiopoïétine
    - PLGF (Placental Growth Factor).
  - sont indispensables à la décidualisation et à l'implantation de l'embryon :
    - LIF (Leukemia Inhibitory Factor) cytokine

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### L'Interface foeto-maternel existe :

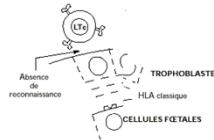
Comment les cellules trophoblastiques, fœtales, échappent aux mécanismes de reconnaissance du système immunitaire maternel ?

**1. Diminution de l'antigénicité des cellules trophoblastiques**

- absence des molécules HLA de classe I classiques et de classe II sur les cellules du syncytiotrophoblaste  
(hyperméthylation au niveau du promoteur de leurs gènes réprimant la synthèse d'ARNm)

→ Protection contre reconnaissance et attaque par les lymphocytes T maternels

Rq : le fœtus, protégé du système immunitaire maternel grâce à l'interface placentaire, exprime l'ensemble de ses molécules HLA !



Paradoxe : La répression de l'expression des molécules HLA de classe I devrait contribuer à rendre les cellules trophoblastiques « reconnaissables » par les cellules NK

---

---

---

---

---

---

---

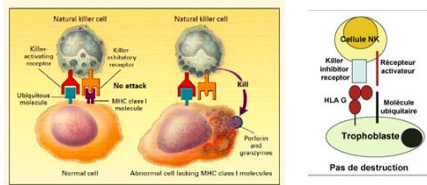
---

---

---

### Les cellules du cytotrophoblaste vilieux et du cytotrophoblaste extra-vilieux, expriment des molécules HLA-C, -G et -E

- Forte expression de HLA G (HLA de classe I non conventionnelle)
- Prévention locale contre l'activation des cellules NK maternelles



- Répertoire spécifique de récepteurs inhibiteurs sur les NKu :
  - Expression de KIR2DL4 liant HLA-G
  - Expression de NKG2A liant HLA-E

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**2. Mécanismes actifs de protection :**

**2.1 Induction de l'apoptose des cellules immunitaires maternelles par le système Fas/FasL**

- expression par les cytotrophoblastes extravilloux et les syncytiotrophoblastes de ligands pour des récepteurs pro-apoptiques FasL et TRAIL  
(TNF-related apoptosis-inducing ligand)

→ **apoptose des Lc T activés spécifiques d'Ag paternels au contact des trophoblastes**

**2.2 Rôle de l'inhibition du complément**

- Le SI maternel est capable de produire des Ac dirigés contre les AgHLA, plaquettaires ou érythrocytaires d'origine paternelle exprimés par le fœtus.  
- Ces Ac sont potentiellement capables d'inhiber l'activation du complément

→ **Expression de molécules régulatrices par les cellules trophoblastiques :**

- CD59 : empêche la fixation de C9 donc la formation du CAM
- CD46 : cofacteur du facteur I pour dissocier le C3b et C4b
- CD55 (DAF, Decay Accelerating Factor) : dissocie le complexe C4/C2

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

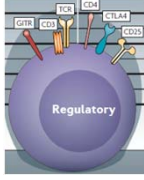
**2.3 Rôle des T régulateurs**

**Modèles murins :**

- absence de Treg → grossesses anormales et ↑ avortements spontanés
- transfert adoptif de Treg → prévient les pertes fœtales.

**Chez l'Homme :**

- Certains avortements spontanés : ↓ Treg circulants et au sein de la déciduale



<b>T<sub>H</sub>1 cell</b>	<b>Natural T<sub>H</sub>1 cell</b>
Surface phenotype: αβ TCR, CD3, CD4	Surface phenotype: αβ TCR, CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR
Transcription factors: Not known	Transcription factors: FOXP3, STAT3, FOXO1, FOXO3
Effector molecules secreted: IL-10	Effector molecules secreted: IL-10, TGFβ, IL-35
Function: Immunosuppression mediated by IL-10 production. These cells are generated from naive T cells in the presence of TGFβ and IL-27 or in the presence of the immunosuppressive drugs vitamin D3 and dexamethasone.	Function: Mediate immunosuppression and tolerogenic responses through contact-dependent and -independent mechanisms. These cells are generated in the thymus.
	<b>Inducible T<sub>H</sub>17 cell</b>
	Surface phenotype: αβ TCR, CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR
	Transcription factors: FOXP3, FOXO1, FOXO3, STAT3, SMAD2, SMAD3, SMAD4
	Effector molecules secreted: IL-10, TGFβ
	Function: Promote immunosuppression and tolerance by contact-dependent and -independent mechanisms. These cells are generated from naive T cells in the periphery and, at least in some cases, TGFβ and IL-2 are important for their differentiation.

Usual T cell subsets (Nat rev Immunol) Sept 2010

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Treg : rôle majeur dans le maintien de la tolérance materno-fœtale**

- ↑ Treg circulants naturels à la phase oestrogénique du cycle menstruel
- Treg maternels présents **dans la déciduale** au tout début de la grossesse
- ↑ Treg **circulant** jusqu'au 2<sup>ème</sup> trim puis ↓ jusqu'au post-partum
- Induction de Treg activés localement :
  - DC tolérogènes
  - Rôle du liquide séminal : TGFβ+prostaglandines et Ag paternels (spermatozoïdes et autres cellules)
- induisent la synthèse d'IDO par les cellules monocytaires/DC de la *decidua*
- Faible taux de Treg associé à un risque accru de prééclampsie :
  - spécifiques des antigènes paternels
  - ↑ risque de pré-éclampsie lors de la 1<sup>ère</sup> grossesse ... ou changement de papa !

---

---

---

---

---

---

---

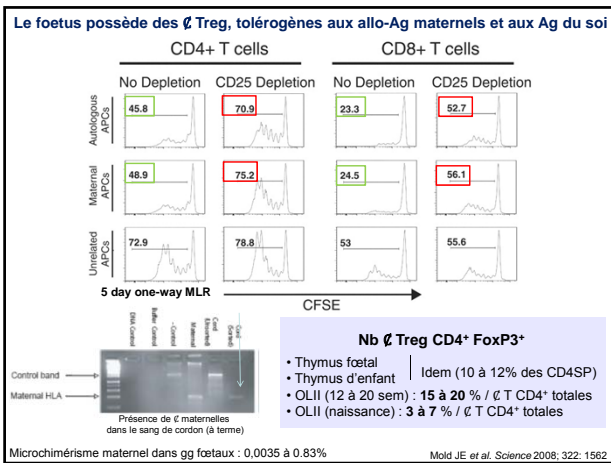
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

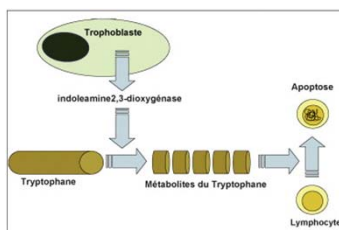
---

---

## 2.4 Déplétion du Tryptophane

### Placenta → production de IDO

- Rôle de l'indoléamine 2,3 -dioxigénase
- catabolisme du tryptophane
- $\uparrow$ activation des Lc T effecteurs et NK + activation Treg
- Mécanisme actif d'épuisement des nutriments




---

---

---

---

---

---

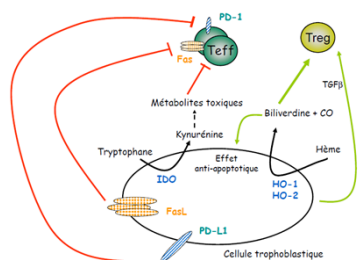
---

---

---

---

## 2.5 Synthèse de molécules immunosuppressives par les trophoblastes



- sHLA-G → DC tolérigènes, apoptose TCD8...
- TGF $\beta$  → induction Treg, DC tolérigènes...
- Production de LIF (Leukemia Inhibitory Factor) par le trophoblaste : shift polarisation Th2

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Synthèse de molécules immunosuppressives par les cellules maternelles**

- FasL sur cellules déciduales
- **Progestérone** : effets sur le SI:
  - induit la synthèse de PIBF (progesterone-induced blocking factor) par T maternels d'où un shift Th2
  - Induit la prod° de chimiokines attirant les NK dans l'endomètre
  - Augmente la production de HLA-G et de galectine-1 sur le Trophoblaste
- **Galectine-1** (dNK et autres cellules déciduales) :
  - inhib prolif T,
  - induction DC tolérrogènes qui induisent Treg

---

---

---

---

---

---

---

---

**Durant la grossesse,  
le SI maternel est fonctionnel**

**Tolérance est TEMPORAIRE et SELECTIVE !**

---

---

---

---

---

---

---

---

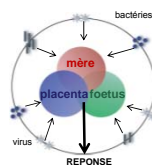
**La grossesse : un état d'immunomodulation  
mais pas état d'immunosuppression**

**Arguments évolutifs :**  
- la grossesse = étape indispensable à la survie de l'espèce  
→ sélection naturelle des mécanismes protégeant la mère et son fœtus

**Arguments médicaux :**  
- capacité de réponse immunitaire maternelle aux agents infectieux

**Immunomodulation du SI maternel / l'unité foeto-placentaire**  
- variable selon le stade de la grossesse +++  
→ sensibilité particulière et réaction spécifique à certains pathogènes

- l'unité foeto-placentaire : une **unité «immunologique»** modulant la réponse immunitaire maternelle




---

---

---

---

---

---

---

---

**Études antérieures :**

- Polarisation des réponses immunitaires durant la grossesse :
- Shift Th1/Th17 vers Th2

→ la grossesse : un état « Th2 », ou (plutôt) « anti-inflammatoire »  
(Saito S., Th1/Th2 balance of the implantation site in humans, 2006)

**Données actuelles :**  
**Immunité humorale : non perturbée**

**Immunité cellulaire : Immunomodulation variable selon les stades de la grossesse :**

<b>1<sup>er</sup> trimestre</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre</b>
<b>Phase pro-inflammatoire</b> Réponse inflammatoire locale Indispensable à l' <u>implantation</u>	Induction d'un état <b>anti-inflammatoire</b> « Th2 », favorable à la <u>croissance foetale</u>	<b>Phase pro-inflammatoire</b> Afflux de cellules immunitaires dans le myomètre  Contraction, Expulsion, Rejet du placenta

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Grossesse et susceptibilité à certains agents infectieux**

**Point 1 :**  
 le placenta est un **organe susceptible d'être infecté** par les micro-organismes  
 Certains virus et bactéries peuvent atteindre le fœtus par passage transplacentaire

**Point 2 :**  
 Infections virales fréquentes pendant la grossesse,  
 mais **infections relativement rares du placenta et du fœtus**

**Point 3 :**  
 Le placenta est un **organe immunologique actif** :  
 - production de peptides anti-microbiens  
 - expression de TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9 par les cellules trophoblastiques  
 → production d'agents anti-viraux → blocage local de la transmission virale au fœtus

**Point 4 :**  
 ~ 50% accouchements prématurés ↔ signes histologiques d'inflammation du placenta  
 mais signes d'infection seulement pour une fraction des fœtus  
(Cardenas I. Subclinical viral infection in pregnancy lead to inflammatory process at the placenta with non-lethal fetal damage, Am. J Reprod Immunol, 2009)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Mère –Placenta-fœtus : une réponse complexe à l'infection**

**Cas de l'infection grippale**

**Femmes enceintes : risque > de complications sévères**

- **Facteurs incriminés :**
  - **Immunologique :**
    - rôle majeur de l'immunité cellulaire dans la défense antivirale
    - une réponse cellulaire locale et systémique maternelle diminuée
    - diminution de la clairance virale → survenue de complications / surinfections bactériennes.
  - **Autres modifications physiologiques :**
- **Relatif jeune âge :** pas d'immunité contre un large éventail de virus H1N1
- **Modifications anatomiques :**
  - Ascension diaphragmatique
  - Augmentation de la consommation en O2
  - Réduction des volumes de réserve expiratoire
  - ↑ fréquence de ventilation/min
  - moindre tolérance de la femme enceinte à une infection respiratoire, √ l'origine

**Morbi-mortalité accrue au 2 et 3<sup>ème</sup> trim.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**Compétences immunologiques de la femme enceinte : conséquences vaccinales**

• Tous les vaccins nécessaires à une protection maternelle efficace sont possibles voire indispensables en cours de grossesse

Tous les vaccins inactivés, anatoxines ou fragments cellulaires peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse

- Tétanos, Diphtérie, Poliomyélite
- Grippe saisonnière
- Hépatite A, Hépatite B
- Choléra, Typhoïde, Encéphalite à tiques
- Rage, Leptospirose
- Pneumocoque, Méningocoques

• À ce jour, rien ne démontre la présence d'un risque tératogène attribuable à l'un ou l'autre des vaccins vivants actuellement disponibles (oreillons, rougeole, rubéole, varicelle)

**MAIS**, la tératogénicité significative du virus de la rubéole fait du vaccin vivant-atténué une contre-indication de celui-ci pendant la grossesse

→ Vaccins vivants non recommandés

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Quelques mots sur le statut immunitaire de l'enfance à la sénescence

---

---

---

---

---

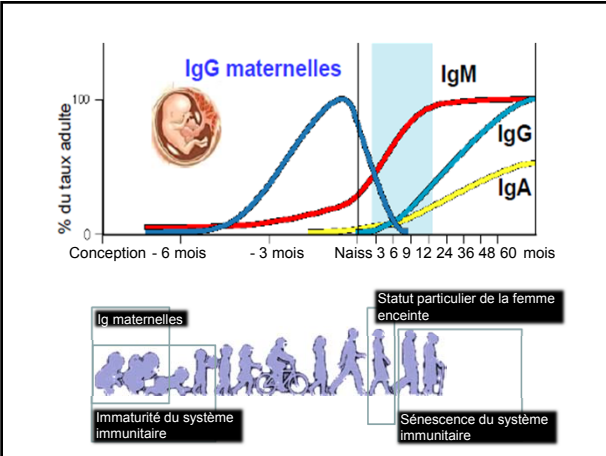
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**A retenir:**  
 Durant la grossesse le système immunitaire maternel est fonctionnel.

La grossesse est un exemple de greffe semi-allogénique bien tolérée, ce qui implique la mise en jeu de mécanismes de régulation immunitaire.

La grossesse nécessite un véritable dialogue entre le système immunitaire maternel et les cellules fœtales pour assurer les étapes clés de la gestation (implantation, placentation, développement du fœtus ...).

Les cellules NK de l'utérus ont une fonction essentielle dans le développement de la grossesse.

La tolérance materno-fœtale passe par une modulation de l'expression des molécules HLA de classe I permettant un échappement aux effecteurs cellulaires cytotoxiques.

Les lymphocytes T régulateurs jouent également un rôle bénéfique pendant la grossesse.

Si l'immunité humorale est renforcée, l'immunité cellulaire est quelque peu freinée pendant la grossesse. Ce nouvel équilibre suffit dans les conditions physiologiques à protéger la mère et l'enfant pendant la grossesse. (mais attention si carences...)

Un calendrier vaccinal à jour avant la grossesse contribue à la sérénité...

---

---

---

---

---

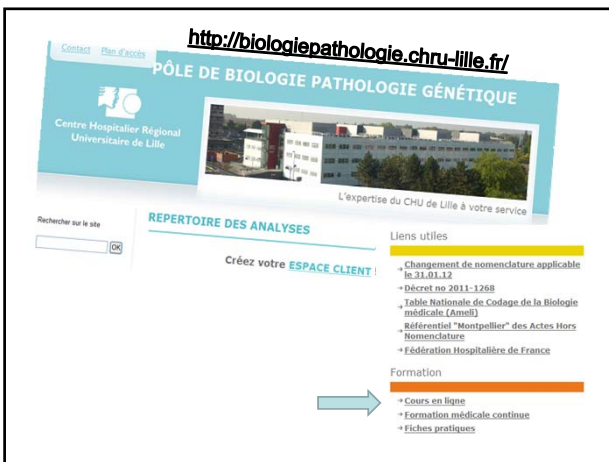
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---