

Immunité et grossesse

Les mécanismes de la tolérance immunologique de la mère vis-à-vis du fœtus restent imparfaitement connus. Un facteur placentaire pourrait induire la production de lymphocytes T suppresseurs spécifiques des antigènes du père. Ce sont, cependant, des phénomènes locaux qui semblent les plus directement responsables de la résistance du placenta à la réaction de rejet de greffe. L'attaque immune du placenta, loin de le lyser, a sur lui au contraire des effets trophiques favorables probablement dus à la libération locale de facteurs de croissance. Les études entreprises sur les relations immunitaires mère-fœtus ont débouché sur une approche thérapeutique de certains avortements à répétition de la femme.

Gérard Chaouat

Directeur de recherche au Cnrs

La viviparité reste un paradoxe pour un immunologiste, habitué à ce que le système immunitaire trie entre le « soi » et le « non-soi ». En effet, l'on sait, depuis les expériences de Simmons et Russels, qu'une femelle rejettera les tissus du fœtus (le futur bébé), puis de tout organe de son bébé si on le greffe après la naissance, dans un délai de rejet de greffe tout à fait normal (14-17 jours). Or, elle aura toléré le conceptus, c'est-à-dire le fœtus, le placenta et les annexes, sans aucun problème apparent [1].

Mieux : elle aura noué avec lui d'étroites relations anatomiques, les vaisseaux sanguins pénétrant le placenta, au niveau du spongio-trophoblaste chez la souris (zone externe, à circulation maternelle seule), puis du labyrinthe (à cir-

culations sanguines maternelles et fœtales, séparées par des barrières tissulaires placentaires qui forment un complexe dédale, d'où son nom) (figures 1 et 2, page 601). Chez l'homme, des villosités chorionales permettent au sang maternel de venir baigner le syncytium trophoblastique (dit syncytiotrophoblaste) dans des lacunes. Par ailleurs, un placenta dit « extra-villeux » s'infiltré en véritables vrilles dans l'utérus maternel (figure 3, page 603). Or, qui dit vaisseaux sanguins dit passage de lymphocytes. De même, qui dit ancrage dit contact étroit cellules-cellules. Certes les variétés de placenta donnent naissance à quatre situations anatomiques possibles, et une grande variation antigénique (les placentas d'homme et de babouin ne sont pas du tout semblables en ce qui concerne l'expression des antigènes codés

ADRESSE

C. Chaouat : Inserm U. 262, maternité Baudelocque, 123, bd de Port-Royal, 75674 Paris Cedex 14, France.

m/s n° 10 vol. 3, décembre 87

RÉFÉRENCES

1. Simmons RL, Russel PS. The antigenicity of mouse trophoblast cells. *Ann NY Acad Sci* 1962 ; 99 : 717-24.
2. Ellis SA, Sargent IL, Redman CWG, McMichael AJ. Evidence for a novel HLA antigen found on human extravillous trophoblast and a choriocarcinoma cell line. *Immunology* 1986 ; 59 : 595-601.
3. Gill TJ, Hong-Nereng NO, Macpherson T, Kunz HW. Immunochemical and immunohistological studies of the Pa antigen in the rat. *Colloque Inserm/Cnrs. Immunologie de la relation materno-fœtale*, vol. 154. Paris : Éditions Inserm, 1987 : 41-51.
4. Kalis N, Dagg NK. Immune responses engendered in mice by multiparity. *Transplantation* 1964 ; 2 : 415-20.
5. Kamada N. Transplantation tolerance and immunosuppression following liver grafting in rats. *Immunol Today* 1986 ; 6 (11) : 336-9.
6. Voisin GA, Chaouat G. Demonstration, nature and properties of maternal antibodies fixed on placenta and directed against paternal alloantigens. *J Reprod Fertil* 1974 ; 21 (suppl) : 89-107.
7. Breyere ES, Barret MK. Prolonged survival of skin homografts in parous mice. *J Natl Cancer Inst* 1960 ; 25 : 1405-7.
8. Baines MG, Millar KG, Pross HF. Allo-graft enhancement during normal murine pregnancy. *J Reprod Immunol* 1980 ; 2 : 141-53.

par le complexe majeur d'histocompatibilité, CMH). Mais le fond du problème reste identique. Il faut donc comprendre comment la mère tolère cette greffe, qui est génétiquement étrangère, puisque pour moitié d'origine paternelle. C'est une énigme immunologique qui intéresse non seulement l'obstétrique, mais nous le verrons, peut nous entraîner vers l'auto-immunité, la transplantation et la cancérologie.

Le paradoxe vient du fait qu'il s'agit bien d'une greffe étrangère, et non d'un tissu qui, pour pouvoir éviter tout conflit avec la mère, aurait réprimé l'expression des antigènes d'histocompatibilité, comme cela se voit dans certaines tumeurs placentaires : ainsi, les choriocarcinomes BWO et JEG* n'expriment que peu ou pas d'antigènes codés par le CMH, peut-être par suite d'une hyperméthylation de l'ADN.

Tel n'est pas le cas du placenta normal. Ainsi, chez les rongeurs, les antigènes du CMH dits de classe I (K et D) sont exprimés sur le spongio-trophoblaste. Ils y côtoient des antigènes de classe I dits monomorphes parce qu'ils sont identiques chez tous les individus, contrairement aux antigènes K et D, qui sont extrêmement polymorphes.

Chez l'homme, les molécules du CMH (antigènes HLA) sont localisées au niveau de la partie dite « extra-villeuse » du placenta. Il s'agirait uniquement d'antigènes HLA monomorphes d'un type nouveau [2].

Chez les rongeurs, existent aussi des antigènes monomorphes propres au placenta, assez bien caractérisés chez le rat, où ils sont nommés antigènes Pa (pour *pregnancy-associated*) [3].

Notons tout de suite un fait curieux qu'il semble difficile d'attribuer au hasard : le placenta extra-villeux chez l'homme, le spongiotrophoblaste chez la souris et le rat, c'est-à-dire des parties externes en contact le plus avancé avec l'organisme maternel, expriment les antigènes du CMH.

* Nom des lignées.

Curieusement, à l'encontre de toute logique apparente, c'est le placenta interne qui est apparenté aux choriocarcinomes par son absence d'expression d'antigènes de classe I. Cette expression pourrait néanmoins être induite en culture cellulaire par de fortes doses d'interféron gamma.

Autre fait qui ne semble pas relever du simple hasard : ces antigènes majeurs d'histocompatibilité ne sont exprimés ni lors de la fécondation (stade blastocyste), ni après l'implantation de l'œuf sur le placenta primitif (le cône ectoplacentaire). Ils n'apparaissent qu'au moment de la différenciation du placenta en zones externes et internes, sur les couches les plus proches de l'utérus.

C'est là une « stratégie » semblant aberrante pour une greffe classique : elle présente sa partie la plus potentiellement immunogénique là où se font l'implantation et les interactions vasculaires et hormonales de l'utérus. Or cette zone, dénommée déciduale après transformation en une muqueuse spécialisée pour accueillir l'œuf étranger, n'est pas non plus, en apparence, une région immunologiquement neutre. On y trouve de nombreuses cellules exprimant des molécules de classe II du CMH (la chez la souris, HLA DR chez l'homme). Ces molécules sont parfaitement capables de « présenter » des antigènes viraux, microbiens, ou même tissulaires au système immunitaire maternel : ainsi, des greffes intra-utérines de peau, même dans un utérus décidualisé, sont rejetées.

Il y a donc en théorie risque d'un conflit immunologique, que le placenta semble même chercher délibérément. Et, de fait, la réaction immunologique s'amorce, comme en témoigne la fréquence avec laquelle des anticorps anti-HLA, d'ailleurs utilisés en pratique pour les typages tissulaires, sont détectés chez des femmes enceintes ou ayant accouché. De même, certaines souches de souris font systématiquement des anticorps anti-paternels dès la 1^{re} gestation : on les appelle, dans le jargon des immunologistes de la reproduc-

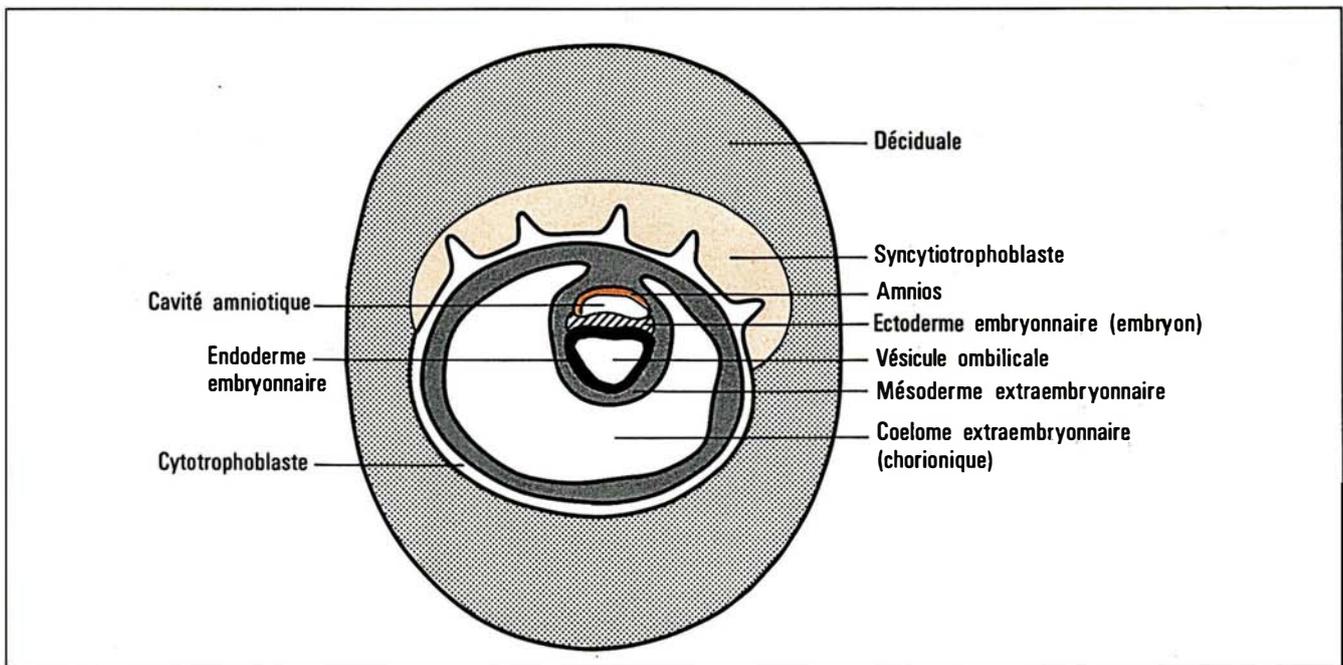


Figure 1. **Représentation schématique de l'implantation précoce de l'embryon de souris.** On notera qu'au point d'implantation, se crée un disque qui donnera ultérieurement naissance au spongio-trophoblaste.

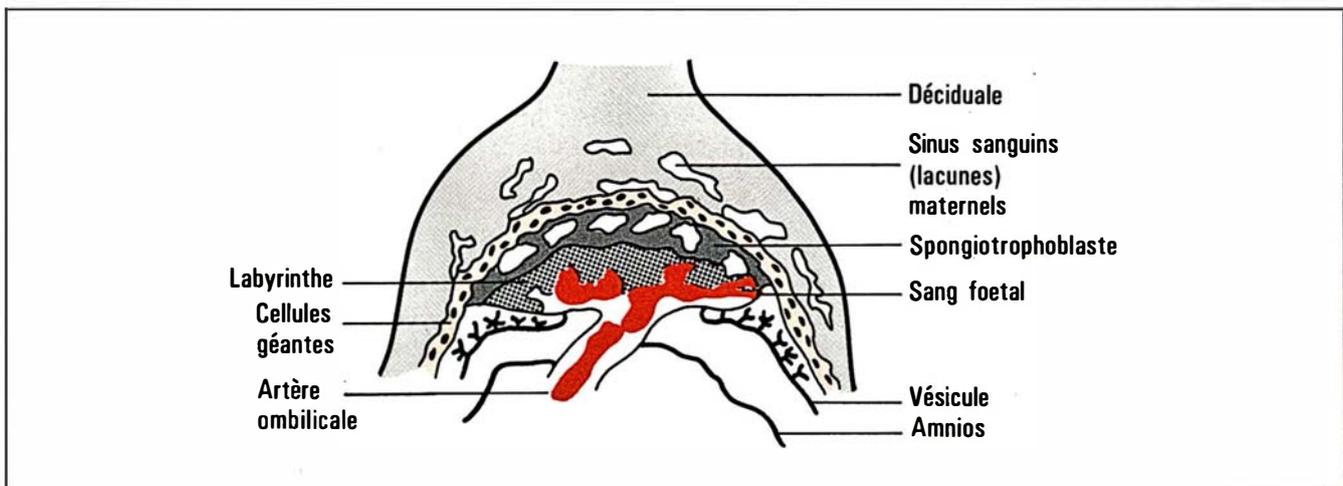


Figure 2. **Représentation schématique de la placentation de souris mature (14^e jour).**

tion, des souris « productrices » [4].

Malgré le début d'immunisation, cependant, les cellules tueuses, éléments essentiels du rejet de greffe, n'apparaissent pas. Tout le compartiment cellulaire du rejet des allogreffes semble en fait frappé de paralysie. Un tel état de tolérance est, en dehors de la grossesse, exceptionnel, et ne

m/s n° 10 vol. 3, décembre 87

s'observe guère que dans les greffes de foie entre certaines espèces de rats [5].

Les explications « systémiques »

Une première explication serait la production d'anticorps « facilitateurs » ou « bloquants ». Ils masqueraient alors les antigènes d'his-

tocompatibilité qui ne seraient plus détectés par les cellules immunologiques de la mère. De tels anticorps peuvent en effet être élus de placentas implantés dans l'utérus d'une souris « productrice » [6].

Mais, chez les rongeurs comme chez l'homme, la grossesse est pleinement compatible avec une agammaglobulinémie, naturelle ou

RÉFÉRENCES

9. Chandler P, Benjamin D, Simpson E. Tolerance to H-Y antigen. In : Pougereau M, Dausset J, eds. *4th International Congress of Immunology. Book of Abstracts*. Paris : Masson, 1980.
 10. Chaouat G, Voisin GA, Escalier D, Robert P. Facilitation reaction (enhancing antibodies and suppressor cells) and rejection reaction (sensitized cells) from the mother to the paternal antigens of the conceptus. *Clin Exp Immunol* 1979 ; 35 : 13-24.
 11. Smith RN, Powell AE. The adoptive transfer of pregnancy induced hyporesponsiveness to male skin grafts by thymus dependent cells. *J Exp Med* 1977 ; 146 : 899-905.
 12. Engleman EG, McMichael AJ, McDevitt HO. Suppression of the mixed lymphocyte reaction in man by a soluble T cell factor : specificity of the factor for both the responder and the stimulator. *J Exp Med* 1978 ; 147 : 1037-45.
 13. Chaouat G, Chaffaux S, Voisin GA. Immunoactive products of the placenta : 1. Immunosuppressive properties of crude and water soluble extracts. *J Reprod Immunol* 1980 ; 2 : 121-8.
 14. Chaouat G, Chaffaux S. Placental products induce suppressor cells of graft versus host reaction. *Am J Reprod Immunol* 1984 ; 6 : 107-10.
 15. Chaouat G, Monnot P. Systemic active suppression is not necessary for successful allo-pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1984 ; 6 : 5-12.
 16. Mitchison NA. The effect on the offspring of maternal immunisation in mice. *J Genet* 1953 ; 5 : 406-20.
- artificiellement provoquée. D'autre part, la majorité des souris est « non productrice », et donc dans l'impossibilité de produire de tels anticorps bloquants. Ainsi, la facilitation humorale ne peut pas être retenue comme mécanisme clé de la survie du conceptus. La production d'anticorps facilitateurs ou bloquants pourrait cependant être utile en certains cas : ainsi, le déclenchement d'une réponse humorale anti-paternelle est corrélée avec le succès de certaines « immunisations anti-abortives » (voir plus loin). Chez la souris productrice, une telle production exclusive d'anticorps non cytotoxiques constitue par ailleurs un passionnant phénomène de régulation des sous-classes d'immunoglobulines : pour un même déterminant antigénique du CMH, la réponse à des antigènes adultes sera cytotoxique alors que la réponse à des antigènes placentaires sera non cytotoxique. Un phénomène autre que la facilitation humorale pourrait expliquer à la fois la tolérance immunologique au conceptus, et, chez les animaux de laboratoire congéniques, une tolérance des mères ayant eu plusieurs grossesses d'un même père à la greffe de peau ou de tissu tumoral provenant de ce père : des lymphocytes suppresseurs thymo-dépendants pourraient être responsables d'une telle tolérance immunitaire. De telles cellules ont été mises en évidence dans la rate et les ganglions de femelles gestantes. Il est possible de transférer une atténuation de la réponse immunitaire, voire, dans certains systèmes, d'induire une tolérance complète et spécifique aux antigènes paternels par injection, à une souris vierge, de lymphocytes T de femelle gestante. La caractérisation *in vitro* des cellules en cause chez la souris [7-11], et chez l'homme [12], a montré que leur induction dépend d'un facteur placentaire [13] que nous avons baptisé FIS (facteur inducteur des cellules suppressives). Injecté en même temps que l'antigène, ce facteur

provoque une atténuation de la réponse immunitaire spécifique de cet antigène, qui peut être transférée par des cellules T. Un tel facteur, produit en grande quantité par génie génétique, pourrait être d'un grand intérêt clinique car il induit des cellules suppressives qui suppriment une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), soit locale [14], soit générale.

Mais deux points militent cependant contre un rôle crucial de ces cellules : il est possible de les éliminer *in vivo*, chez le rat, tout en laissant intact un compartiment cellulaire, qui est capable de donner des réactions d'hypersensibilité retardée et provoque un rejet de greffe d'organe. En dépit de cela, la gestation est normale. Par ailleurs, si l'on pré-immunise violemment avant la grossesse une souris contre le futur père, on observe qu'une greffe de tissus paternels pendant la grossesse est violemment rejetée, indiquant que la suppression spécifique des antigènes du père a été dépassée. Or, le placenta, loin d'être détruit, augmente de poids : c'est l'inverse de ce que prévoit la théorie selon laquelle la tolérance au conceptus est due à la présence de cellules suppressives [15, 16].

A l'inverse, l'induction d'une tolérance néonatale aux antigènes du futur père (qui se traduit par la délétion clonale des cellules cytotoxiques et suppressives), entraîne une diminution de poids placentaire.

On peut tirer quatre conclusions des résultats précédents : (a) on peut mener une grossesse en court-circuitant les mécanismes systémiques ; (b) le placenta est résistant à la lyse immune ; (c) il compense toute attaque maternelle ; (d) il semble même en tirer profit, voire en avoir besoin.

Ces trois derniers points ont déplacé la compréhension du problème vers l'analyse des événements locaux.

Les événements locaux

Le placenta. Comment le placenta peut-il survivre dans un environnement immunitaire stimulé con-

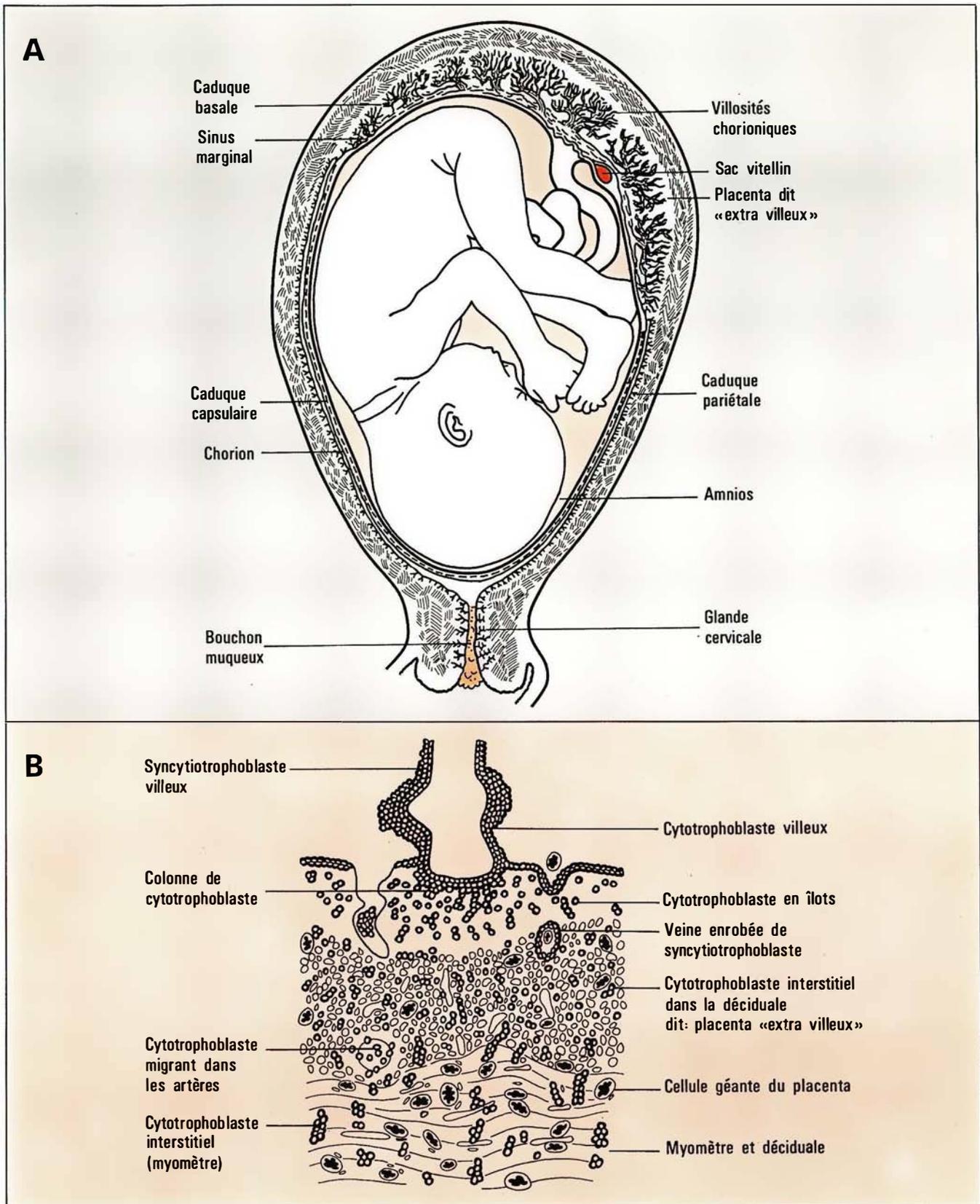


Figure 3. **Le placenta humain à terme.** A. Placenta et foetus humains. Noter les villosités chorioniques qui s'enfoncent dans la caduque basale. B. Représentation schématique des populations trophoblastiques villeuse et extra-villeuse.

RÉFÉRENCES

17. Chaouat G, Kolb JP. Immunoactive products of placenta IV. Impairment by placental cells and their products of CTL function at the effector stage. *J Immunol* 1985 ; 135 : 215-22.
18. Kolb JP, Chaouat G. Immunoactive products of the placenta : III. Suppression of natural killing activity. *J Immunol* 1984 ; 132 : 2305-10.
19. Clark DA, Chaouat G. Characterisation of the cellular basis for the inhibition of cytolytic effector cells by the murine placenta. *Cell Immunol* 1986 ; 102 : 43-51.
20. Clark DA, Slapsys RM, Croy BA, Rosant J. Immunoregulation of host versus graft responses in the uterus. *Immunol Today* 1984 ; 5 : 11-3.
21. Slapsys R, Beeson J, Clark DA. Recruitment of a trophoblast dependent suppressor cell to the implantation site of allopregnant mice. *Fed Proc* 1986 ; 44 : 1880 (abstr 8582), et Thèse doctorat d'état McMaster, Ontario, Canada, 1987 et *J Immunol* 1987 (sous presse).
22. Tartakowski B, Gorelitch E. Murine models of immunologically induced abortions. *Colloque Inserm/Cnrs. Immunologie de la relation materno-fœtale*, vol. 154. Paris : Éditions Inserm, 1987 : 399-407.
23. Chaouat G, Kiger N, Wegmann TG. Vaccination against spontaneous abortion in mice. *J Reprod Immunol*, 1983 ; 5 : 389-94.
24. Kiger N, Chaouat G, Kolb JP, Wegmann TG, Guennet JL. Immunogenetic studies of spontaneous abortion in mice : I. Preimmunisation of the mother with allogeneic spleen cells. *J Immunol* 1985 ; 134 : 2966-72.
- tre lui ? Pour tenter de répondre à cette question, nous avons préparé des suspensions de cellules de spongio-trophoblaste de souris, dont il faut rappeler qu'elles portent des antigènes d'histocompatibilité polymorphes de classe I. Loin d'être détruites par des cellules tueuses obtenues après immunisation in vivo ou in vitro, comme l'étaient toutes les préparations témoins, les suspensions de cellules placentaires isolées après digestion ménagée par la collagénase résistaient in vitro aux cellules tueuses spécifiques allo-réactives (CTLs) et aux cellules tueuses naturelles (NKs), comme le placenta total in vivo. Cette résistance s'observait même si les cellules tueuses étaient activées par de l'interféron ou de l'interleukine 2. Plusieurs laboratoires, dont le nôtre, ont montré, surtout en système NK, que cette résistance était partiellement due à la sécrétion par certaines cellules placentaires de facteurs inhibiteurs solubles [17, 18]. Nous avons pu séparer, par sédimentation lente sur gradient d'albumine, les cellules placentaires en différentes couches suivant leur taille. L'inhibition de la cytotoxicité cellulaire qui est non compétitive et réversible, est due à deux types cellulaires distincts : de grandes cellules (vitesse de sédimentation, VS = 9 et 13 mm/h), et de très petites (VS = 3-4 mm/h) [19]. On trouve également sur de tels gradients d'albumine une population de cellules placentaires qui exprime des antigènes d'histocompatibilité de classe I et résiste à la lyse sans que l'on puisse mettre en évidence, dans la limite de sensibilité de nos tests, d'inhibiteurs solubles. De la même façon, il existe un tératocarcinome (Terc-Cb) (c'est-à-dire une tumeur qui présente certaines caractéristiques placentaires), qui est résistant à la lyse par cellules tueuses allo-réactives dirigées contre ses antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe I. Il est possible de fusionner cette cellule avec des fibroblastes d'une autre lignée de souris. Les hybridomes ainsi obtenus ont une densité normale d'antigènes d'histocompatibilité de classe I d'origine « fibroblastique ». En revanche, ils résistent à leur tour à une lyse, tant par des cellules NKs que par des cellules tueuses spécifiquement dirigées contre les allo-antigènes du fibroblaste. La résistance a donc été transmise lors de l'hybridation [18]. Or, l'on ne peut pas mettre en évidence de sécrétion par l'hybridome d'inhibiteurs solubles. Ceci suggère que le placenta pourrait résister à la lyse soit par des processus membranaires, soit par l'activation locale de sécrétions lymphocytaires inhibant la lyse au stade effecteur. Les hormones impliquées dans la gestation, concentrées au niveau de l'interface fœto-maternel, pourraient jouer un rôle dans ce dernier cas : J. Szekeres-Bartho a montré, dans le laboratoire, que les lymphocytes CD8+ (suppresseurs) de femmes enceintes — mais non de femmes non enceintes — inhibent la lyse par certaines cellules NK de fibroblastes embryonnaires humains. Cette inhibition est due à l'effet d'un facteur de 34 000 daltons, dont la sécrétion est bloquée par le RU 486 (produit « contraceptif » qui est un inhibiteur compétitif des liaisons de la progestérone et du cortisol à leurs récepteurs). Enfin, le placenta minimise aussi localement l'émergence de réponses cellulaires anti-paternelles en modulant l'action de l'interleukine 2 (IL-2). Chez la souris, il sécrète un facteur qui inhibe totalement, en culture lymphocytaire mixte, la production de cellules tueuses, très probablement en régulant l'expression fonctionnelle du récepteur pour cette lymphokine. L'étude chez l'homme menée par E. Menu a montré récemment que des cultures de placenta humain, dont la viabilité était vérifiée par dosage de la sécrétion d'hormone gonadotrophique chorionique (hCG) sécrétaient aussi des facteurs capables de bloquer tout à la fois la production de cel-

lules tueuses murines et humaines, et la pousse de lignées cellulaires murines dépendante de l'interleukine 2. L'effet bloquant était réversible par addition d'excès d'IL-2.

Enfin, le placenta relâche ses récepteurs pour la partie constante des anticorps, ce qui, localement, modifie n'importe quel anticorps qui se fixe sur lui en anticorps « bloquant », par inactivation de la partie de cette molécule qui fixe le complément, indispensable à la lyse.

Le placenta peut même réagir à une agression immunitaire massive : Head et Zuckerman ont injecté de fortes doses d'allo-anticorps et de complément à des souris gravides (communication personnelle). Après la lyse de certaines populations, ils ont observé une prolifération compensatrice des cellules du spongio-trophoblaste résistant à la lyse, cellules dont nous avons parlé plus haut.

La déciduale. Le point d'implantation (la déciduale) est lui aussi le siège d'événements régulateurs importants [20].

- Tout d'abord, au 7^e-8^e jour, il y a afflux de cellules NKs autour du cône ectoplacentaire (le futur placenta différencié). Or, les cellules du cône ectoplacentaire résistent à une lyse par ces cellules NK, comme le placenta mature, alors que les lymphocytes activés sont lysés lorsqu'ils atteignent le stade de différenciation blastique. Ainsi, une première barrière régulatrice par cytotoxicité anti-lymphocytaire se constitue-t-elle pendant la 1^{re} phase de l'implantation.

- Puis apparaissent des petites cellules granuleuses (VS = 3 mm/h sur gradient d'albumine) [20], dont le nombre et l'activité sécrétrice augmentent pour devenir maximales chez la souris vers 9 jours et demi à 10 jours, au moment précis où apparaissent les antigènes d'histocompatibilité sur le placenta.

Ces cellules sécrètent un facteur non spécifique, qui inhibe à la fois la production de cellules tueuses (CTLs) dans une réaction

lymphocytaire mixte et, au stade de la lyse, les LAKC* (lymphocytes activés par l'interleukine 2, qui tuent une grande variété de cibles tumorales). Le recrutement de ces cellules nécessite, après une imprégnation locale par la progesterone, un facteur que l'on trouve dans le surnageant de culture de cellules placentaires [21].

Ces cellules suppressives déciduales voient leur action bloquée par un large excès d'interleukine 2, mais leur facteur est différent de celui du placenta.

Applications

Obstétrique. Il existe apparemment des avortements d'origine immunitaire. Chez la souris, on sait soit les provoquer, soit les guérir : pour le 1^{er} cas B. Tartakovski [22], immunisant des souris C57BL/6 par une tumeur syngénique** qui régresse spontanément, obtient par la suite 90 % d'avortement [22] (les « vaccins contraceptifs », anti-hCG ou autres, sortent du cadre de cet article). A l'inverse, il existe des modèles de guérison dont deux sont disponibles chez la souris, et étudiés depuis que nous les avons décrits, au Canada, en Hongrie et en Israël.

- Le premier système découle de l'observation d'un taux élevé de résorptions (30-40 % d'avortements de la 2^e semaine) chez la souris CBA enceinte de mâle DBA/2. Or, ce taux est normal (5 %) si la femelle est C3H. Or C3H et CBA ont le même groupe majeur d'histocompatibilité (H-2k). Mieux même, le croisement femelles CBA-mâles Balb/c donne un taux d'avortement normal (5 %). Or, DBA/2 et Balb/c ont eux aussi le même haplotype MHC (H-2d).

Si l'on immunise les femelles CBA contre des tissus Balb/c avant l'accouplement avec les mâles DBA/2, le taux se normalise de 30-40 % à 5-12 % [23].

* Voir mini-synthèse, *m/s* n° 9, vol. 3, 1987, p. 552-3.

** Syngénique : de groupe tissulaire identique, notamment dans le CMH.

Sinon, il y a rejet immunitaire des embryons CBA × DBA/2 : des cellules naturelles tueuses (NK) infiltrent le placenta, puis lésent d'abord le fœtus. Viennent alors des cellules tueuses spécifiques, qui endommagent le placenta et tuent le fœtus. Enfin, le placenta est totalement détruit.

Ce système ne met pas en cause des différences antigéniques dans le système majeur d'histocompatibilité, puisque CBA et C3H d'un côté, DBA/2 et Balb/c de l'autre, ont respectivement les mêmes haplotypes (H-2k ou H-2d). L'absence ou la présence de lyse semble donc dépendre plutôt du « bruit de fond » antigénique, dit antigènes mineurs d'histocompatibilité [24].

La preuve que l'effet protecteur sur une grossesse CBA × DBA/2 d'une immunisation préalable par des tissus Balb/c est d'origine immunologique est apportée par le transfert de la protection par le sérum ou les lymphocytes d'animaux CBA immunisés contre Balb/c [25].

- Dans le second système, la souris B10 accouplée à un mâle B10. A résorbe le conceptus [24]. Mais ici, il faut préalablement immuniser la femelle B10 contre des tissus B10.A (le père) pour obtenir une grossesse normale.

Chez l'homme, des études en double aveugle ont montré que l'immunisation active de femmes ayant des avortements répétés par des antigènes du père donnait des grossesses réussies avec un succès impressionnant [26] (ces traitements sont maintenant entrepris en France).

Dans de nombreux cas, le succès de l'immunisation anti-abortive est corrélé à une réponse anticorps anti-paternelle ou placentaire. Chez la souris, l'immunisation entraîne au 10^e jour une activation du recrutement des cellules NKs et des cellules suppressives déciduales, et au 14^e jour un retour à la normale des fonctions suppressives du placenta, dont le poids se normalise. La meilleure explication est ici l'existence d'un phénomène « immunotrophique » local (voir plus loin).

RÉFÉRENCES

25. Chaouat G, Kolb JP, Kiger N, Stanislawski M, Wegmann TG. Immunological commitments of vaccination against abortion in mice. *J Immunol* 1985 ; 134 : 1594-602.
26. Mowbray JF. Effect of immunisation with paternal cells for recurrent spontaneous abortion. In : Clark DA, Croy BA, eds. *Reproductive Immunology*. Amsterdam : Elsevier, 1986 : 269-77.
27. Allen WR, Kydd JH, Antczack DF. Successful application of immunotherapy to a model of pregnancy failure in equids. In : Clark DA, Croy BA, eds. *Reproductive Immunology*. Amsterdam : Elsevier, 1986.
28. Chaouat G, Kolb JP, Lankar D, et al. Mode d'action, caractérisation biochimique, prépurification et progrès vers la biologie moléculaire des immunorégulateurs placentaires murins. Premières études en système humain. *Colloque Inserm/Cnrs. Immunologie de la relation materno fœtale*, vol. 154. Paris : Éditions Inserm, 1987 : 345-65.
29. Charreire J, Fournier C. Effects of crude placenta supernatants on autoreactivity. *Colloque Inserm/Cnrs. Immunologie de la relation materno fœtale*, vol. 154. Paris : Éditions Inserm, 1987 : 329-37.
30. Chaouat G, Kolb JP, Chaffaux S et al. In : Gill TJ, Wegman T, eds. *Immunoregulation and fetal survival*. New York : Oxford University Press, 1987 : 252-63.
31. Rettenmier CW, Sacca R, Furman WL et al. Expression of the human C-fms proto-oncogene product (CSF-1 receptor) on peripheral blood mononuclear cells and choriocarcinoma cell lines. *J Clin Invest* 1987 (sous presse).

De manière encore plus fascinante, on a pu immuniser une jument contre des tissus d'âne, avant de lui implanter un embryon d'âne. Alors que cette grossesse échoue toujours par atta-

que lymphocytaire au 45^e jour, les embryons étrangers sont ici tolérés : une espèce peut donc accoucher d'une autre espèce, preuve de l'efficacité du traitement immunologique.

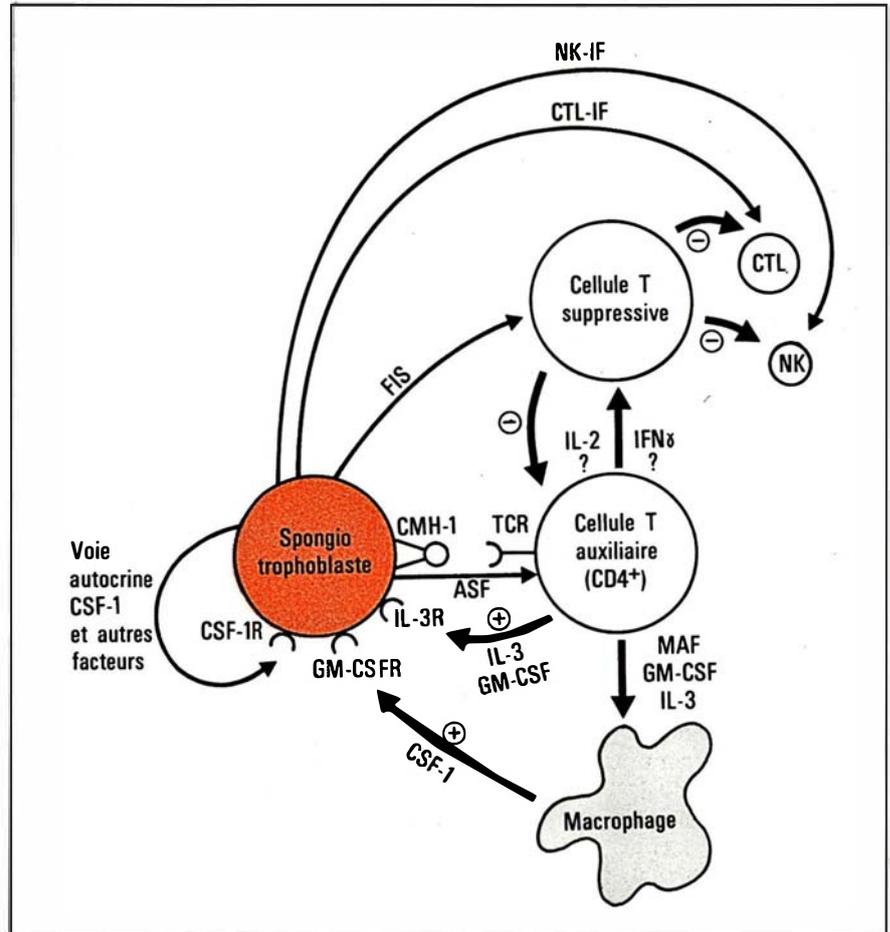


Figure 4. La boucle immunotrophique, telle que proposée par T.G. Wegmann à partir des expériences faites *in vitro* et *in vivo* dans le modèle CBA x DBA/2. Les cellules T relâchent des lymphokines qui activent la croissance optimale placentaire, le placenta bloquant sélectivement certaines fonctions T et NK. Le facteur inducteur de cellules suppressives (FIS) active et recrute des cellules T suppressives impliquées dans cette régulation négative sélective. Cette boucle vient d'être démontrée *in vivo*, car des anticorps anti-L3T4 et anti-LyT2 administrés aux 8^e, 10^e et 12^e jours de grossesse réduisent le poids du placenta chez une souris normale (C3H, Mrl/L +/+) et auto-immune (Mrl/mp lpr/lpr) (dénominations CSEAL-Orléans MRL/mp et MRL/L respectivement), et empêchent l'effet anti-abortif d'une immunisation anti-Balb/c dans une grossesse CBA x DBA/2. CTL (cytotoxic T lymphocytes) = cellules tueuses ; NK = natural killer ; MAF = macrophage activating factor ; GM-CSF = colony stimulating factor, spécifique des lignes granulocytaires et macrophagiques ; IFN = interféron γ ; CSF1 = M-CSF = CSF spécifique de la lignée monocyttaire ; IL-3 = multilineage CSF = interleukine 3 ; GM-CSFR, CF1R, IL-3R = récepteurs ; FIS = facteur placentaire inducteur de cellules suppressives ; ASF = afferent suppressor factor (facteur suppresseur afférent), bloquant les CTL par inhibition de l'action d'IL-2 ; NK-IF et CTL-IF = inhibiting factor inhibant la lyse par les NK et les CTL ; TCR (T cell receptor) = récepteur pour l'antigène des lymphocytes.

Notons qu'il n'a pas été nécessaire ici de faire des embryons chimères constitués du placenta de l'espèce porteuse et du fœtus de l'espèce transférée, malgré les différences chromosomiques entre les espèces (âne $2n = 62$, cheval $2n = 66$ [27]).

Auto-immunité. Des maladies auto-immunes peuvent entrer en rémission, voire guérir, durant la grossesse (polyarthrite, thyroïdite, par exemple). Il y a ici deux explications possibles : une élévation des anticorps anti-« la self »* pendant la gestation — effectivement observée chez la souris MRL/lpr+ masque les « présentoirs » aux clones de cellules tueuses. Les spécificités peptidiques mutantes qui provoquent une rupture de la tolérance au soi par réaction croisée, ou les molécules du soi qui normalement ne sont pas « présentées » au système immunitaire, et dont la « présentation » anormale entraîne l'apparition de clones autocytotoxiques, sont masquées par ces anticorps « anti-présentoirs » en excès. Les clones de cellules autocytotoxiques ne seraient plus restimulés à intervalles réguliers (1^{er} signal nécessaire à l'expansion d'une cellule tueuse) et mourraient très vite par suite de cette non-restimulation [28]. On peut aussi invoquer, sans que cette explication soit exclusive de la précédente, l'action de facteurs placentaires, ou de la *pregnancy α-2 globuline* (groupe de AW Thomson au Royaume-Uni, essai thérapeutique de globulines placentaires par Sany et Clot à Montpellier).

Avec nos surnageants, J. Charreire inhibe la cytotoxicité d'hybridomes T spécifiquement anti-thyroïde [29].

Les applications potentielles de ces recherches sont évidentes.

Transplantation. Les facteurs du placenta seraient des immunomodulateurs non toxiques idéaux. Déjà Riggio aux États-Unis, utilisant des produits du sang veineux rétroplacentaire, abaisse les doses de cyclosporine nécessaires

à la tolérance de greffes rénales humaines. Plus modestement, nous prolongeons nettement chez la souris la survie de greffes de cœur fœtal, mesurée objectivement par un ECG.

On voit bien l'intérêt qu'il y aurait à pouvoir produire ces facteurs par génie génétique. Comme première étape vers cet objectif, nous avons pour cela caractérisé la taille du mRNA codant pour un facteur placentaire chez la souris [28], et nous tenterons de cloner son ADN complémentaire.

Cancérologie. Nous étudions en détail des choriocarcinomes (et tératocarcinomes murins) pour la présence dans leurs surnageants de facteurs semblables à ceux du placenta.

L'étude est déjà assez avancée pour les tératocarcinomes et les choriocarcinomes, et des sérums de rat anti-facteurs placentaires murins pourraient avoir un effet contre certaines tumeurs solides ou métastasiées murines. Nous nous proposons de tester sous peu l'anticorps monoclonal de rat anti-facteur placentaire murin que nous venons de produire.

Par ailleurs, il est probable que l'effet anti-abortif d'une immunisation préalable contre les tissus du père, mentionné plus haut, est dû à ce que le placenta utilise comme facteur de croissance au 10^e-12^e jour les lymphokines sécrétées par les lymphocytes qu'il attire dans son voisinage, et dont il a bloqué la cytotoxicité. L'étude de cette boucle paracrine « immunotrophique » [30] (*figure 4*) pourrait ainsi avoir des retombées sur les théories d'immunostimulation de certaines tumeurs. En effet, outre l'IL-3, la principale lymphokine en cause est le GM-CSF (CSF-1) qui agit sur un récepteur, qui est le produit du proto-oncogène *c-fms* [31]. L'oncogène *c-myc* pourrait aussi être en cause. Ainsi, de l'étude de la grossesse pourrait naître une meilleure compréhension des interactions de l'hôte avec certaines tumeurs. Ce n'est pas parce que ce parallèle a souvent été fait et abusivement généralisé qu'il ne pourrait pas se révéler très fécond ■

Summary

The immunological riddle of the fetal allograft is briefly reviewed. After a short glance upon the alloantigenic status of the placenta, we explain why neither the classical theory of antibody — mediated enhancement nor the theory of a maternal anti-fetal tolerance mediated by suppressor T cells are longer tenable. We recall how pregnancy immunology could help to investigate isotypic regulation. We then discuss the local protective mechanisms, namely trophoblast regulatory factors, and decidual suppressor cells. Finally we review the immunotherapy of spontaneous abortions in mice and humans, and outline future prospects linking pregnancy immunology with immunotherapy of autoimmune diseases, organ transplantation, and possible spin offs in cancerology. The local « immunotrophic » situation of the placenta is also briefly discussed.

TIRÉS À PART

G. Chaouat : Inserm U. 262, maternité Baudelocque, 123, bd de Port-Royal, 75674 Paris Cedex 14, France.

* La self : contre les antigènes de classe II du CMH propres à l'individu.