



HAL
open science

Un exemple de tolérance: l'immunologie de la grossesse

Steve Genebrier, Karin Tarte

► **To cite this version:**

Steve Genebrier, Karin Tarte. Un exemple de tolérance: l'immunologie de la grossesse. Revue du Rhumatisme monographies, 2021, 88 (1), pp.8-12. 10.1016/j.monrhu.2020.12.002 . hal-03164077

HAL Id: hal-03164077

<https://hal.science/hal-03164077>

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Un exemple de tolérance : l'immunologie de la grossesse

An example of tolerance: the immunology of pregnancy

Steve Genebrier^{1,2}, Karin Tarte^{1,2}

1 : Unité Inserm U1236, Université de Rennes 1, Rennes, France

2 : CHU de Rennes, Pôle Biologie, Rennes, France

Auteur correspondant : Karin Tarte

INSERM, UMR U1236, Faculté de médecine, 2 avenue du Pr Léon Bernard, 35043 Rennes, France.

Tel.: +33 02 23 23 45 12

E-mail address: karin.tarte@univ-rennes1.fr

Journal Pre-proof

Résumé

La grossesse est longtemps restée un mystère aux yeux des immunologistes : comment concilier le fait qu'une mère soit capable de tolérer son fœtus, par définition immunologiquement incompatible, alors qu'elle rejette une greffe allogénique ? Les études récentes sur l'immunologie de la grossesse ont permis de lever au moins partiellement le voile sur les nombreux mécanismes mis en place en contexte gestationnel pour permettre cette tolérance sélective et temporaire. Toutes les étapes de l'alloreconnaissance T font ainsi l'objet d'une régulation, protégeant le fœtus d'une réaction délétère. Certains acteurs impliqués sont doués de mémoire, ce qui faciliterait le déroulement de grossesses ultérieures issues d'un même père. A noter que le défaut de ces phénomènes actifs peut conduire à des pathologies obstétricales telles que la prééclampsie ou les fausses couches.

Mots-clés : tolérance immunitaire, grossesse, alloreconnaissance

Abstract

Pregnancy has long remained a mystery in the eyes of immunologists: how to reconcile the fact that a mother is able to tolerate her fetus, by definition immunologically incompatible, while rejecting an allogeneic transplant? Recent studies on the immunology of pregnancy have at least partially lifted the veil on the numerous mechanisms set up in the gestational context to allow this selective and temporary tolerance. All stages of T-cell allorecognition are thus regulated, protecting the fetus from a deleterious reaction. Some of the involved actors display memory, which would facilitate the course of subsequent pregnancies from the same father. Note that the lack of these active phenomena can lead to obstetrical disorders such as pre-eclampsia or miscarriages.

Keywords: immune tolerance, pregnancy, allorecognition

1. Introduction

Le déroulement de la grossesse, état physiologique absolument indispensable à la survie des espèces vivipares, a longtemps questionné les immunologistes : comment expliquer qu'un fœtus, organisme semi-allogénique (voire totalement allogénique en cas de conception par don d'ovocyte ou d'embryon), n'est pas rejeté par la mère comme le serait une greffe d'organe ? Dès 1945, Ray Owen avait observé que deux veaux dizygotes ayant partagé un même système circulatoire *in utero* pouvaient tolérer le groupe sanguin de l'autre une fois adulte [1], révélant ainsi la plasticité de la réponse immunitaire dans le contexte gestationnel. Quelques années plus tard, Peter Medawar, futur prix Nobel de physiologie, proposa le concept de « tolérance fœtale » pour décrire l'adaptation de la mère à son enfant [2]. La dissection des différents mécanismes mis en jeu, notamment grâce à des modèles murins, a conforté ce paradigme. En effet, malgré les nombreuses interfaces materno-fœtales mises en place au cours de la grossesse, qui s'accompagnent de contacts très importants entre les cellules des deux organismes, des phénomènes actifs sont capables d'établir une tolérance sélective de la mère vis-à-vis de son fœtus sans pour autant compromettre sa capacité de réponse contre les agents infectieux. Ce champ d'étude a même démontré à l'inverse le rôle central du système immunitaire à toutes les étapes de grossesse, de l'implantation à l'accouchement. Dans cette revue, nous décrivons les principaux acteurs immunologiques impliqués dans le succès de la grossesse.

2. Rôle du système immunitaire dans la placentation

Chez les Mammifères dits eutheriens ou placentaires, le fœtus est séparé de la mère par le liquide amniotique et le placenta, tissu dérivé du trophoblaste du blastocyste [3]. Le placenta représente l'interface materno-fœtale la plus importante : il assure des rôles métaboliques indispensables comme les échanges gazeux et de nutriments, l'élimination des déchets ou la synthèse de progestérone - hormone indispensable au maintien de la grossesse [4]. Le développement de cette structure, au contact direct du sang maternel, bénéficie d'un véritable privilège immun.

2.1. Structure du placenta

Chez l'Homme comme chez la souris, le mode de placentation est dit hémochorial ce qui signifie que le placenta envahit les tissus utérins maternels [3]. Le blastocyste va ainsi s'implanter dans la décidue, structure d'origine endométriale n'existant que lors de la grossesse [5]. Les trophoblastes placentaires vont coloniser la décidue pour former des arbres villositaires qui se collecteront au niveau du cordon ombilical (Fig 1). Leur participation au remodelage des artères utérines en artères spiralées flaccides va permettre de ralentir le sang maternel qui baigne les villosités placentaires et ainsi faciliter les échanges métaboliques [6].

2.2. Leucocytes maternels et remodelage de la décidue

Le remodelage des artères déciduales n'est pas seulement le fait des trophoblastes : une population leucocytaire maternelle rencontrée uniquement au cours de la grossesse participe à ce phénomène, les cellules NK (*natural killer*) déciduales [7]. Pour rappel, les cellules NK circulantes sont une population de lymphocytes innés, très majoritairement de phénotype CD16⁺ CD56^{dim}, qui exercent classiquement des propriétés cytotoxiques lorsque les signaux délivrés par leurs récepteurs activateurs dépassent ceux engendrés par leurs récepteurs inhibiteurs [8]. Mais les cellules NK déciduales présentent des caractéristiques bien différentes de celles de leurs homologues circulantes. De phénotype CD16^{dim} CD56^{bright}, elles ne sont que faiblement cytotoxiques et exercent au contraire des fonctions d'homéostasie tissulaire par sécrétion de facteurs de croissance, de facteurs angiogéniques et de cytokines [9]. Leur abondance est maximale au premier trimestre (70% des leucocytes de la décidue) [7]. Le rôle trophique de ces cellules est soutenu par des modèles murins où leur absence est associée à une survie fœtale diminuée [10]. Chez l'Homme, il a été observé un pourcentage de cellules NK déciduales beaucoup plus faible au sein de biopsies endométriales de femmes souffrant d'infertilité inexplicée par rapport à des biopsies issues de femmes fertiles [11]. Une étude récente a démontré la présence d'un sous-type particulier de cellules NK déciduales chez les femmes multipares [12]. Ces cellules

« entraînée par la grossesse » (*pregnancy-trained*) présentent des capacités de production d'IFN- γ et de VEGF α augmentées et faciliteraient l'implantation lors des grossesses ultérieures issues du même père.

3. Mécanismes de la tolérance maternelle

De nombreux mécanismes, ciblant surtout l'activation des lymphocytes T, participent à l'établissement de la tolérance du fœtus par la mère (Fig 2). Aucun n'est suffisant à lui seul et, même si certains sont plus importants que d'autres, c'est bien leur superposition qui permet le déroulement normal de la grossesse. Comme nous allons le voir, chaque étape de l'activation du système immunitaire est inhibée.

3.1 Activation et recrutement des lymphocytes T

Pour être activé, un lymphocyte T naïf doit reconnaître l'antigène dont il est spécifique présenté sous la forme d'un peptide présenté dans une molécule du CMH par une cellule dendritique mature [13]. Classiquement, les cellules dendritiques captent l'antigène en périphérie et migrent jusqu'au ganglion drainant [14]. Tout d'abord, il faut noter que, dans le contexte gestationnel, l'activation des lymphocytes T maternels par des antigènes fœtaux ne peut se faire que par la voie de l'allo-reconnaissance indirecte [15,16] c'est-à-dire que ce sont obligatoirement des cellules dendritiques maternelles qui présenteront les antigènes. Le fœtus ne risque donc d'activer qu'une faible fraction des lymphocytes T de sa mère, bien moindre que lors de la mise en jeu de l'allo-reconnaissance directe comme c'est le cas au cours des greffes d'organes [17]. De plus, il semble que l'endomètre soit dépourvu de vaisseaux lymphatiques, prévenant ainsi l'activation des lymphocytes T par ce moyen. Si cette caractéristique histologique est établie chez la souris [18], elle est encore débattue chez l'Homme [19,20]. Quoi qu'il en soit, les cellules dendritiques déciduales sont bloquées dans un état tolérogène [21] : dans l'éventualité où elles parviendraient à rejoindre un ganglion, elles ne pourraient pas activer efficacement les lymphocytes T.

L'activation de clones T spécifiques d'antigènes fœtaux demeure toutefois possible par la voie systémique du fait du relargage de débris placentaires dans la circulation maternelle [22]. Cette diffusion dans la circulation est limitée par l'action des macrophages déciduaux qui éliminent une partie des corps apoptotiques issus des trophoblastes [23,24]. Leur clairance participe à la limitation de l'inflammation et à l'acquisition d'un phénotype tolérogène par ces macrophages [24].

À noter qu'un mécanisme supplémentaire, s'opposant cette fois-ci au recrutement local des lymphocytes activés, a été mis en évidence chez la souris. Une étude a montré une répression épigénétique de l'expression par les cellules stromales déciduales de CXCL9 et CXCL10, chimiokines responsables du recrutement des lymphocytes Th1 CXCR3⁺ [25]. On ne sait pas encore si un tel dispositif est à l'œuvre chez l'Homme.

3.2 Expression limitée des molécules du CMH

L'expression des molécules du CMH est réprimée au niveau placentaire ce qui réduit fortement l'alloreconnaissance : les molécules du CMH de classe I ne sont que peu exprimées [26] et celles du CMH de classe II ne sont pas inducibles [27]. Les trophoblastes extravilloux expriment seulement des molécules HLA-C [26] ce qui leur permet d'éviter d'être lysés par les cellules NK déciduales par « défaut du Soi » (*missing self*) [28]. En effet les molécules du CMH de classe I, et particulièrement celles du locus HLA-C, sont reconnues par des récepteurs KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*) inhibiteurs et préviennent donc l'activation des cellules NK [8,28]. Certaines associations HLA-C/KIR apparaissent défavorables et augmentent le risque de prééclampsie, ce qui souligne le rôle primordial du HLA-C dans la régulation des cellules NK déciduales [29].

Certains membres du CMH de classe I non classique, molécules peu polymorphes surtout impliquées dans la régulation des réponses immunitaires plutôt que dans la présentation des antigènes du Non-Soi [30], permettent aussi aux trophoblastes extravilloux d'échapper à l'immunosurveillance avec les cellules NK déciduales en se liant à divers récepteurs inhibiteurs. C'est le cas des molécules HLA-E [31] et HLA-G [32,33]. À noter que HLA-G, notamment via sa forme soluble, joue aussi un rôle dans l'angiogenèse et le remodelage des artères spiralées [34].

3.3 Inhibition locale des réponses T

Les cellules placentaires sont capables de se défendre activement contre les lymphocytes T activés. Le placenta exprime par exemple la molécule inhibitrice PD-L1 [35]. De plus, les syncytiotrophoblastes relarguent des exosomes contenant TRAIL et FasL, des molécules capables d'entraîner l'apoptose par la voie des récepteurs de mort [36].

Les macrophages décidaux limitent eux-aussi l'activité des lymphocytes T par un autre moyen : ils produisent l'enzyme IDO (indéolamine 2,3-dioxygénase) qui déprive le milieu en tryptophane, acide aminé essentiel au métabolisme lymphocytaire, en le transformant un catabolite inhibiteur, la kynurénine [37]. Cette enzyme joue aussi un rôle dans l'induction des lymphocytes T régulateurs.

3.4 Suppression par les lymphocytes T régulateurs

La participation des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans l'établissement de la tolérance materno-fœtale a surtout été étudiée chez la souris : leur déplétion augmente le risque de pertes fœtales en cas de grossesses non syngéniques [38] tandis que leur transfert adoptif le diminue [39].

Une étude très élégante utilisant un modèle murin transgénique a démontré l'expansion très forte chez la mère de lymphocytes Treg spécifiques du fœtus [40]. Une autre étude a permis de préciser qu'il s'agissait de lymphocytes Treg induits en périphérie et non dérivés du thymus [41]. En effet, les souris KO pour CNS1, élément amplificateur du gène *FOXP3* indispensable à la génération de cette catégorie de lymphocytes Treg, ont un taux de résorption fœtale augmenté en cas de grossesse allogénique mais pas en cas de grossesse syngénique [41]. Ce travail comporte même un volet phylogénétique tout à fait intéressant : la séquence CNS1 est extrêmement conservée et n'est présente que chez les mammifères euthériens – elle est absente chez les mammifères non placentaires comme les marsupiaux et les monotrèmes – ce qui souligne le rôle prépondérant des lymphocytes Treg induits dans l'acquisition du phénomène de placentation au cours de l'évolution [41].

L'induction des lymphocytes Treg débute dès la conception par l'exposition aux antigènes paternels contenus dans le liquide séminal [42,43]. Le microchimérisme fœtal, transfert persistant de cellules de l'enfant à sa mère, jouerait ensuite dans la poursuite à long terme de la différenciation en lymphocytes Treg [44]. À noter que le pourcentage de lymphocytes Treg spécifiques du fœtus augmente à mesure de grossesses successives issues d'un même père [40], ce qui peut être interprété comme un avantage immunologique apporté par le premier enfant aux autres membres de sa fratrie.

Malgré ces nombreux travaux, le mécanisme d'action exact des lymphocytes Treg dans le contexte gestationnel n'est pas très bien caractérisé. L'hypothèse la plus répandue repose sur les effets traditionnels des lymphocytes Treg dans l'homéostasie des réponses immunitaires : ils empêcheraient les pertes fœtales en inhibant les lymphocytes T conventionnels dirigés contre le fœtus et l'inflammation systémique [45].

4. Accouchement et rupture de tolérance

Il est apparu ces dernières années que la rupture de la tolérance materno-fœtale joue un rôle dans l'initiation du travail obstétrical, les tissus gestationnels passant d'un état quiescent à un état inflammatoire [46]. Plusieurs verrous immunologiques mis en œuvre au cours de la grossesse sont ainsi levés lors de l'accouchement : on assiste à l'activation des cellules NK, à la diminution des macrophages tolérogènes, ou à l'expression des molécules de CMH par le placenta [47].

5. Conclusion

À la lumière des mécanismes très particuliers qui se mettent en place lors de la grossesse, il apparaît que le fœtus est loin de s'apparenter à une greffe allogénique d'organes solides et ce parallèle n'a donc plus lieu d'être. L'adaptation immune dont fait preuve la mère apparait primordiale quant au succès de la grossesse au regard des pathologies associées à un défaut de tolérance, comme la prééclampsie [48] ou les fausses couches [49].

Il ne faut cependant pas oublier que le fœtus tolère lui aussi sa mère et que la grossesse représente donc un moment important pour l'ontogenèse de son système immunitaire. Le transfert transplacentaire des immunoglobulines G maternelles via le récepteur Fc néonatal [50], mécanisme qui confère à l'enfant une protection humorale passive, vient spontanément à l'esprit, d'autant plus que le passage d'anticorps pathogènes peut être responsable de pathologies bien connues comme la maladie hémolytique du nouveau-né ou le syndrome des anti-phospholipides [50]. Un autre phénomène moins bien caractérisé semble lui participer de façon active à l'éducation du système immunitaire fœtal : le microchimérisme maternel. Ainsi les cellules maternelles qui traversent le placenta et s'établissent durablement dans l'organisme de l'enfant à naître sont nécessaires à la maturation du thymus fœtal [44]. Ce microchimérisme pourrait avoir des conséquences à très long terme, tantôt néfastes - on le soupçonne d'être impliqué dans le développement de certaines maladies auto-immunes à l'âge adulte [44] – tantôt bénéfiques – il permettrait d'expliquer le succès des greffes de moelle osseuse haplo-identiques entre une mère et ses enfants [51].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Journal Pre-proof

Références

1. Owen R. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945:400-401.
2. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposia of the Society for Experimental Biology*. 1953:320-338.
3. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(8):584-594.
4. Malassiné A, Frenzo JL, Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):531-539.
5. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1400-1408.
6. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:387-411. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100003
7. Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol*. 2011;8(1):1-11.
8. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008;9(5):503-510.
9. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006;12(9):1065-1074.
10. Guimond M-J, Wang B, Croy BA. Engraftment of Bone Marrow from Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice Reverses the Reproductive Deficits in Natural Killer Cell-deficient tge26 Mice. *Journal of Experimental Medicine*. 1998;187(2):217-223.
11. Klentzeris LD, Bulmer JN, Warren MA, Morrison L, Li TC, Cooke ID. Lymphoid tissue in the endometrium of women with unexplained infertility: morphometric and immunohistochemical aspects. *Human Reproduction*. 1994;9(4):646-652. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138564
12. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, et al. Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*. 2018;48(5):951-962.e5. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.030
13. Gaud G, Lesourne R, Love PE. Regulatory mechanisms in T cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(8):485-497.
14. Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):30-48. doi:10.1038/nri.2016.116
15. Erlebacher A, Vencato D, Price KA, Zhang D, Glimcher LH. Constraints in antigen presentation severely restrict T cell recognition of the allogeneic fetus. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1399-1411.
16. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, et al. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009;82(2):148-157.
17. Benichou G, Valujskikh A, Heeger PS. Contributions of direct and indirect T cell alloreactivity during allograft rejection in mice. *J Immunol*. 1999;162(1):352-358.
18. Moldenhauer LM, Hayball JD, Robertson SA. Utilising T cell receptor transgenic mice to define mechanisms of maternal T cell tolerance in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;87(1-2):1-13.

19. Böckle BC, Sölder E, Kind S, Romani N, Sepp NT. DC-SIGN+ CD163+ Macrophages Expressing Hyaluronan Receptor LYVE-1 Are Located within Chorion Villi of the Placenta. *Placenta*. 2008;29(2):187-192.
20. Red-Horse K. Cytotrophoblast induction of arterial apoptosis and lymphangiogenesis in an in vivo model of human placentation. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(10):2643-2652.
21. Segerer SE, Rieger L, Kapp M, et al. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Human Reproduction*. 2012;27(1):200-209.
22. Collins MK, Tay C-S, Erlebacher A. Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *J Clin Invest*. Published online June 22, 2009:JCI38714.
23. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G. Macrophages and Apoptotic Cell Clearance During Pregnancy: DECIDUAL MACROPHAGE FUNCTION DURING PREGNANCY. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004;51(4):275-282.
24. Abumaree MH, Chamley LW, Badri M, El-Muzaini MF. Trophoblast debris modulates the expression of immune proteins in macrophages: a key to maternal tolerance of the fetal allograft? *Journal of Reproductive Immunology*. 2012;94(2):131-141.
25. Nancy P, Tagliani E, Tay C-S, Asp P, Levy DE, Erlebacher A. Chemokine Gene Silencing in Decidual Stromal Cells Limits T Cell Access to the Maternal-Fetal Interface. *Science*. 2012;336(6086):1317-1321.
26. Tilburgs T, Scherjon SA, Claas F.H.J. Major histocompatibility complex (MHC)-mediated immune regulation of decidual leukocytes at the fetal–maternal interface. *Journal of Reproductive Immunology*. 2010;85(1):58-62.
27. Murphy SP, Tomasi TB. Absence of MHC class II antigen expression in trophoblast cells results from a lack of class II transactivator (CIITA) gene expression. *Mol Reprod Dev*. 1998;51(1):1-12. doi:10.1002/(SICI)1098-2795(199809)51:1<1::AID-MRD1>3.0.CO;2-L
28. Hilton HG, Parham P. Missing or altered self: human NK cell receptors that recognize HLA-C. *Immunogenetics*. 2017;69(8-9):567-579.
29. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014;124(5):1872-1879.
30. Morandi F, Pistoia V. Interactions between HLA-G and HLA-E in Physiological and Pathological Conditions. *Front Immunol*. 2014;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00394
31. King A, Allan DS, Bowen M, et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol*. 2000;30(6):1623-1631. doi:10.1002/1521-4141(200006)30:6<1623::AID-IMMU1623>3.0.CO;2-M
32. Rajagopalan S, Long EO. A Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-G–specific Receptor Expressed on All Natural Killer Cells. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(7):1093-1100.
33. Apps R, Gardner L, Sharkey AM, Holmes N, Moffett A. A homodimeric complex of HLA-G on normal trophoblast cells modulates antigen-presenting cells via LILRB1. *Eur J Immunol*. 2007;37(7):1924-1937.
34. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:592010.
35. Petroff MG, Kharatyan E, Torry DS, Holets L. The Immunomodulatory Proteins B7-DC, B7-H2, and B7-H3 Are Differentially Expressed across Gestation in the Human Placenta. *The American Journal of Pathology*. 2005;167(2):465-473.

36. Stenqvist A-C, Nagaeva O, Baranov V, Mincheva-Nilsson L. Exosomes Secreted by Human Placenta Carry Functional Fas Ligand and TRAIL Molecules and Convey Apoptosis in Activated Immune Cells, Suggesting Exosome-Mediated Immune Privilege of the Fetus. *Jl*. 2013;191(11):5515-5523.
37. Vacca P, Cantoni C, Vitale M, et al. Crosstalk between decidual NK and CD14+ myelomonocytic cells results in induction of Tregs and immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11918-11923.
38. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol*. 2004;5(3):266-271.
39. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, et al. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol*. 2006;36(1):82-94.
40. Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen. *Nature*. 2012;490(7418):102-106.
41. Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, Treuting PM, Rudensky AY. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell*. 2012;150(1):29-38. doi:10.1016/j.cell.2012.05.031
42. Moldenhauer LM, Diener KR, Thring DM, Brown MP, Hayball JD, Robertson SA. Cross-Presentation of Male Seminal Fluid Antigens Elicits T Cell Activation to Initiate the Female Immune Response to Pregnancy. *J Immunol*. 2009;182(12):8080-8093.
43. Guerin LR, Moldenhauer LM, Prins JR, Bromfield JJ, Hayball JD, Robertson SA. Seminal Fluid Regulates Accumulation of FOXP3+ Regulatory T Cells in the Preimplantation Mouse Uterus Through Expanding the FOXP3+ Cell Pool and CCL19-Mediated Recruitment1. *Biology of Reproduction*. 2011;85(2):397-408.
44. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):483-494.
45. Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):23-33.
46. Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update*. 2016;22(5):535-560.
47. Marcellin L, Schmitz T, Messaoudene M, et al. Immune Modifications in Fetal Membranes Overlying the Cervix Precede Parturition in Humans. *J Immunol*. 2017;198(3):1345-1356.
48. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115-122.
49. Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A, Ghahiri A, Maracy MR, Rezaei A. The Expression of Th1- and Th2-Related Chemokine Receptors in Women with Recurrent Miscarriage: the Impact of Lymphocyte Immunotherapy. *American Journal of Reproductive Immunology*. Published online March 2010. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00829.x
50. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1-13.
51. Ichinohe T. Long-term feto-maternal microchimerism revisited: Microchimerism and tolerance in hematopoietic stem cell transplantation. *Chimerism*. 2010;1(1):39-43.

Fig 1. Interfaces materno-fœtales.

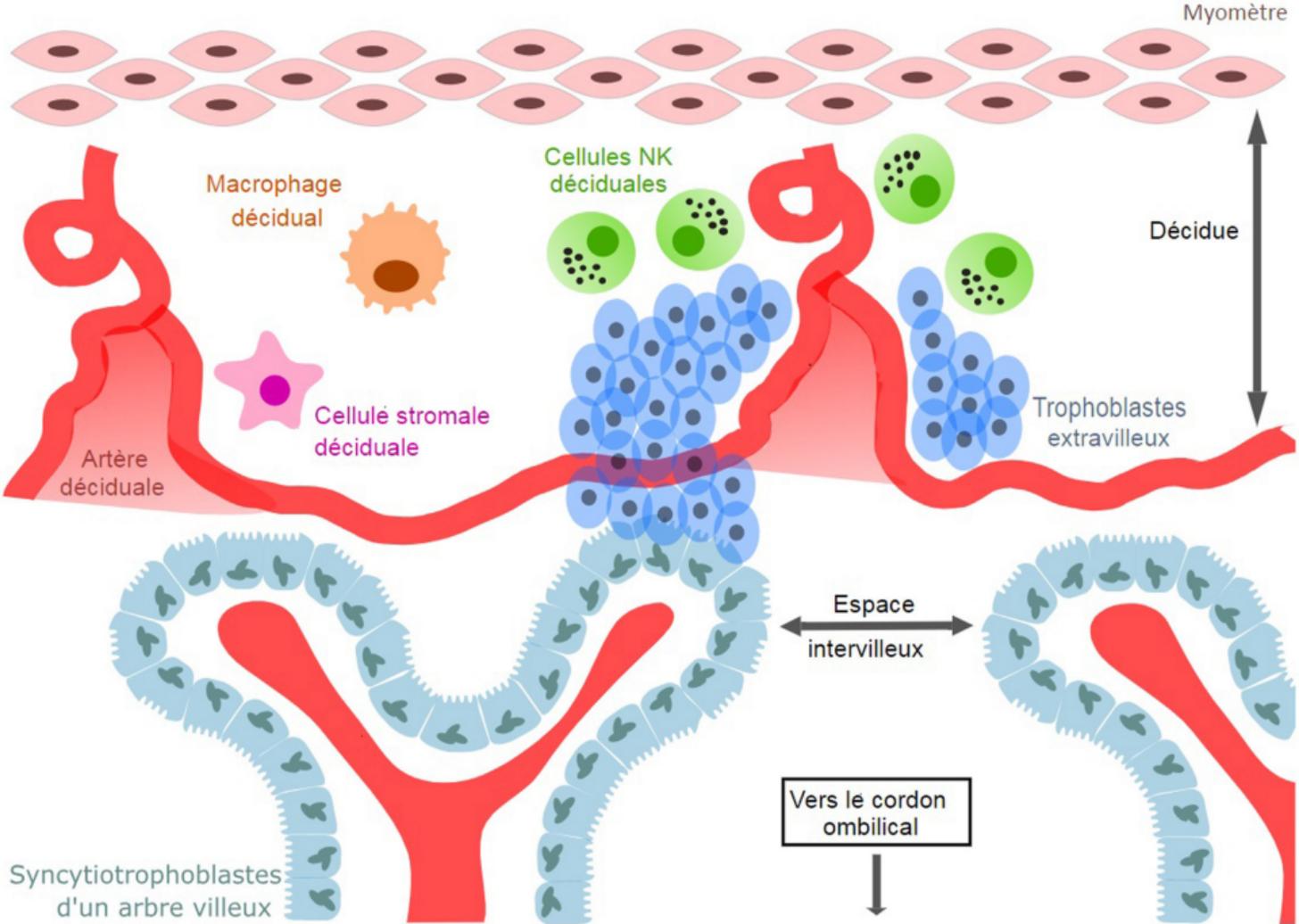
Les trophoblastes extravilloux envahissent la décidue et participent au remodelage des artères utérines avec l'aide des macrophages et des cellules NK déciduales. Le sang maternel va baigner les villosités choriales. A noter que les cellules sanguines maternelles et fœtales sont séparées par les syncytiotrophoblastes et ne sont donc pas en contact direct. Ici le placenta est représenté sous sa forme hémomonochorial c'est-à-dire constitué d'une seule couche de syncytiotrophoblastes. Au premier trimestre, une couche de trophoblastes mononucléés sous-jacente existe mais celle-ci disparaît au second trimestre.

Figure 2. Résumé schématique des mécanismes de la tolérance fœtale par la mère.

Abréviations : Ag, antigènes ; IDO, indéolamine 2,3 dioxygénase ; KIR : *Killer Immunoglobulin-like Receptors*.

Les points d'interrogations signalent des mécanismes uniquement décrits chez la souris.

Journal Pre-proof



Cellule dendritique
déciduale



Cellule stromale
déciduale



Macrophage déciduale



Cellule NK déciduale



Faible cytotoxicité

Répression des chimiokines (?)

Phagocytose des corps apoptotiques
Sécrétion IDO

Induction

Suppression

Lymphocyte T régulateur

Inhibition de l'inflammation systémique
Inhibition de la réponse locale

Induction

Antigènes séminaux
Microchimérisme

Interaction avec KIR
et récepteurs inhibiteurs

Absence de vaisseaux lymphatiques (?)
Alloreconnaissance indirecte uniquement
Profil tolérogène

Activation
limitée

Lymphocyte T effecteur

Ag non présentés
Inhibition
Apoptose

Syncytiotrophoblaste



Absence d'expression du CMH
Expression de PD-L1
Exosomes avec FasL et TRAIL

Trophoblaste extravilloux

Expression CMH limitée à HLA-C
Expression de HLA-E et HLA-G
Expression de PD-L1