



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

Des gènes, molécules et cellules...

...à la « vraie vie »

- **Greffes et rejet des greffes (fin de la 3^{ème} partie)**
- **La mère et son fœtus (4^{ème} partie)**
- **Préférences reproductives (début de la 5^{ème} partie)**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3^{ème} partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes

INTRODUCTION

I. Apprentissage du soi

II. Identité et différences immunologiques

III. Allo-reconnaissance

IV. Le rejet des greffes



- **Importance en transplantation (moelle, organes, cellules souches). (Globules rouges et plaquettes n'expriment pas le CMH-4 types ABO et 2 types Rh).**
- **Greffe : une série de phénomènes complexes (y compris : stress chirurgical, ischémie transitoire, inflammation locale, etc. associée à l'activation de l'immunité innée).**
- **Transfert simultané de : tissu + APC + cellules T + Treg + cellules NK (+ cellules infectées ? etc.)**
- **Deux événements adverses : le rejet de la greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).**
- **La souris, système modèle.**



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

A. Les greffes syngéniques (pour le CMH)

- **Problème des antigènes mineurs d'histocompatibilité (moins visible si allo).**
 - **Moins nombreux que prévu par les polymorphismes.**
 - **Expression peu spécifique des tissus.**

Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):340-52

B. Greffes allogéniques

1. Allorecognition directe :

- **Mobilisation des TCD4⁺ et CD8⁺ de l'hôte contre les cellules du donneur.**
- **Equivalent in vivo des réactions alloréactives in vitro.**
- **Une seule différence d'acide aminé (HLA-B* 4402 et 4403) peut provoquer rejet de la greffe et GVHD.**

Archbold JK, et al. T-cell allorecognition: a case of mistaken identity or déjà vu? Trends Immunol. 2008 May;29(5):220-6.

Claas FH, et al. Differential immunogenicity of HLA class I alloantigens for the humoral versus the cellular immune response: "towards tailor-made HLA mismatching". Hum Immunol. 2006 Jun;67(6):424-9.

- **In vitro, la réponse allogénique faiblit lorsque le nombre de différences d'acides aminés des régions exposées des HLA augmente (sélection positive ?).**
- **Des HLA très divergents sont acceptables pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.**

Heemskerk MB, et al. Highly diverged MHC class I mismatches are acceptable for haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007 Aug;40(3):193-200.

- **APC « passagères » du donneur capables de stimuler les cellules T du receveur (nécessaires pour les activer ?).**

Bharat A, Mohanakumar T. Allopeptides and the alloimmune response. Cell Immunol. 2007 Jul;248(1):31-43

2. Alloreconnaissance indirecte

- **Présentation, par le receveur, d'antigènes issus du donneur.**

Peptides dérivés :

- **des molécules du CMH du donneur (possiblement apprêtées par les DC du receveur à partir de débris cellulaires du donneur.**
- **de protéines polymorphes du donneur : cf. antigènes mineurs d'histocompatibilité.**

- **Alloreconnaissance directe** ↔ **rejet aigu.**
- **Alloreconnaissance indirecte** ↔ **rejet chronique.**
- **Les APC passagères liées au déclenchement du rejet aigu diminuent au cours du temps (initiation de la réponse allo, pas seulement dans les organes lymphoïdes du receveur).**
- **Au départ > 90 % des T : voie directe (1 à 5 % pour la voie indirecte).**
- **Transition → voie indirecte. Des cellules T de la voie indirecte sont détectées des années après la transplantation.**
- **Quid des NK ?**

3. Infection par le CMV

Romagnani C, et al. HLA-E-restricted recognition of human cytomegalovirus by a subset of cytolytic T lymphocytes. Hum Immunol. 2004 May;65(5):437-45. Table 1 :

- **NK-CTL chez les séropositifs CMV avec certains HLA-Cw : reconnaissent HLA-E + peptide UL40 de CMV, presque identique à peptide signal du CMH. (HLA-E exprimé, bien que synthèse CMH bloquée).**

➤ **Peuvent tuer en situation allo si HLA – E du donneur.**

■ **Infection par le CMV et transplantation**

Romagnani C, et al. HLA-E-restricted recognition of human cytomegalovirus by a subset of cytolytic T lymphocytes. Hum Immunol. 2004 May;65(5):437-45. Table 1 :



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4. Rôle des T régulatrices

■ Tolérance dominante et T régulatrices

Modigliani Y, et al. Lymphocytes selected in allogeneic thymic epithelium mediate dominant tolerance toward tissue grafts of the thymic epithelium haplotype. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 Aug 1;92(16):7555-9

Modigliani Y, et al. Regulatory T cells in thymic epithelium-induced tolerance. I. Suppression of mature peripheral non-tolerant T cells. Eur J Immunol. 1995 Sep;25(9):2563-71



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

- **Treg naturelles et Treg induites (\pm spécifiques de l'antigène). Des Treg de spécificité allo sont détectables chez un receveur naïf. Les Treg interviennent dans la voie indirecte.**

Roncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. Nat Rev Immunol. 2007 Aug;7(8):585-98

Brusko TM, et al. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. Immunol Rev. 2008 Jun;223:371-90.

Transplantation : Quelques références récentes...

■ Xenotransplantation

Yang YG, Sykes M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nat Rev Immunol.* 2007 Jul;7(7):519-31.

■ Graft-versus-host (GVH)

Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Rev Immunol.* 2007 May;7(5):340-52

Bhattacharya D, et al. Space-time considerations for hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Immunol.* 2008 Aug;38(8):2060-7

Baron C, et al. Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling. *PLoS Med.* 2007 Jan;4(1):e23.

Chidgey AP, et al. Tolerance strategies for stem-cell-based therapies. *Nature.* 2008 May 15;453(7193):330-7.

ncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol.* 2007 Aug;7(8):585-98.

Transplantation : Quelques références récentes...

■ Thérapies anti-tumorales

Velardi A. Role of KIRs and KIR ligands in hematopoietic transplantation. *r Opin Immunol.* 2008 Oct;20(5):581-7.

Hambach L, et al. Targeting a single mismatched minor histocompatibility antigen with tumor-restricted expression eradicates human solid tumors. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1844-52.

Terme M, et al. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol.* 2008 May;9(5):486-94.

Conclusions

- **Vision simple : Allo-CMH et tolérance par délétion des cellules T.**
- **...mais compliquée par :**
 - **Polymorphismes toujours plus nombreux dans le HLA.**
 - **Autres polymorphismes : Antigènes mineurs
+ Gènes de cytokines, etc.**
 - **Polymorphismes liés au KIR et tolérance des NK, pas seulement des T.**
 - **Tolérance des T : tolérance dominante (infectieuse) liée aux T reg.**

■ **Les perspectives de progrès :**

- **Mieux connaître les polymorphismes de toutes sortes.
Mais : histocompatibilité de moins en moins probable.
(HLA ; NK ; mineurs, etc.)**
- **HLA-G ? (cf. 4ème partie)**
- **Nouveaux immunosuppresseurs.**
- **T reg et tolérance infectieuse.
Mais : traitements personnalisés ? Production GMP ?**
- **Xénogreffes.
Mais : problèmes immunologiques et éthiques ?**



LE SOI ET L'AUTRE

Compatibilité et Incompatibilité immunologiques

INTRODUCTION

1ère partie : Le CMH Gènes et molécules.

2ème partie : Reconnaissances moléculaires et cellulaires.

3ème partie : Identité immunologique, alloréactivité
et rejet des greffes.

4^{ème} partie : La mère et son fœtus.

5^{ème} partie : Préférences reproductives.

6^{ème} partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

CONCLUSIONS



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4^{ème} partie : La mère et son fœtus

INTRODUCTION

I. L'anatomie du placenta.

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire.

III. Phénoménologie de la grossesse.

IV. Mécanismes

INTRODUCTION

- **Un domaine très particulier de l'immunologie.**
 - **Medawar, PB. Biological problems of skin surgery. J Int Chir. 1953 Jul-Aug;13(4):385-91;. Etablissement d'une tolérance immunologique pour protéger l'allogreffe « naturelle » qui, autrement, serait rejetée.**
 - **Modèle d'établissement et de maintien de la tolérance.**
- **Avec ses modes expérimentaux propres (croisements à haut taux d'avortement chez la souris CBA X DBA/J)**

■ **Avec ses écoles de recherche et ses théories propres.**

- **L'équilibre Th1 / Th2.**
- **Le retour des T régulatrices.**

Chaouat G, Voisin GA. Regulatory T cell subpopulations in pregnancy. I. Evidence for suppressive activity of the early phase of MLR. J Immunol. 1979 Apr;122(4):1383-8.

■ **Un domaine avec ses pathologies**

- **Pré-éclampsie (montée de la tension artérielle et de la protéinurie).**
- **Grossesses extra-utérines.**
- **Défauts génétiques.**
- **Stérilité.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4^{ème} partie : La mère et son foetus

INTRODUCTION

I. L'anatomie du placenta.

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire.

III. Phénoménologie de la grossesse.

IV. Mécanismes

I. L'anatomie du placenta

- Composé de cellules d'origine maternelle et fœtale.
- Couches de cellules avec des fonctions distinctes.

- Souris {
Trophoblastes géants ≠ trophoblastes extravilleux
Syncytiotrophoblastes ≠ villosités chorioniques. } Homme

Guleria I, Sayegh MH. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. *J Immunol.* 2007 Mar 15;178(6):3345-51



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

- **Pour le fœtus, la confrontation immunologique n'est pas immédiate.**
- **Une architecture compartimentée se met en place, avec une barrière placentaire.**
- **Histoire évolutive, et au moins 5 types de placentation.**
- **Placentas humains et murins non équivalents.**
- **Système immunitaires de l'homme et de la souris différents.**

➔ **Chez l'homme et chez la souris :**

- **Dans la decidua (coté maternel).**
 - **NK = uNK (uterine NK)**
 - **T Reg**

- **Couche intermédiaire :**
 - **HLA-G**

- **Côté foetal.**
 - **IDO = Indoléamine 2,3 – dioxygénase**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4^{ème} partie : La mère et son foetus

INTRODUCTION

I. L'anatomie du placenta.

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire.

III. Phénoménologie de la grossesse.

IV. Mécanismes

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire

A. L'unité foetoplacentaire est reconnue par les cellules T maternelles.

Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol.* 2007 Jun;29(2):95-113

- **Détectables dès la première grossesse et tôt dans la grossesse. La réponse varie pendant la grossesse (compartiment T allo plus important).**
- **Trophoblastes : pas de CMH-I, mais HLA-G (1986) (membranaires et solubles).**
- **D'où viennent les allo-anticorps anti HLA-A et HLA-B du père ?
Intervention de Th2 ?**
- **Des cellules fœtales circulantes sont détectables dès les premières semaines.**

- Tolérance anti-HY observée dans grossesses multiples.
- Cellules T suppressives observées dès 1977

Chaouat G, et al. Enhancing antibodies and suppressive cells in maternal anti-fetal immune Reaction. *Ann Immunol (Paris)*. 1977 Jan-Mar;128(1-2):21-4. French.

- Tolérance systémique ou locale ? Composante locale (CTL anti-paternelles et rejet de tumeurs sans interférence avec la grossesse).

B. Le rôle « immunothrophique » de certaines cytokines et des NK

1. Cytokines immunotrophiques ou abortives.

- **Immunotrophiques : CSFs (dont GM – CSF) ILS 3 etc.**
- **Abortives : TNF, IFN γ , etc**

2. Le paradigme Th1 / Th2 chez la souris :

- **TNF et IFN γ cytokines Th 1**
- **Grossesses réussies corrélées à cytokines Th2.**
- **Corrélation renforcée par de nombreuses observations**

(Ex : infection par Listeria → Th1 → abortif) (Mossman H.)

3. Le paradigme Th1 / Th2 chez l'homme :

- **Production d'IL-10 par les trophoblastes (1996).**
- **Biais statistiques :**
 - **Plus de Th 1 dans les avortements spontanés répétés.**
 - **Moins d'activité NK périphérique dans les grossesses normales que dans les grossesses à avortement.**
 - **Corrélation avec pré-éclampsie.**

C. Les difficultés du modèle Th 1 / Th 2

- **Concerne des cytokines plutôt que les lignages T (production par NK).**
- **S'applique à la grossesse en cours, pas à la phase d'implantation (rôle critique des cytokines inflammatoires)**
- **Nouvelles cytokines Th 1 mais protectives (ex : IL – 12).**
- **Analyse de nouveaux phénomènes liés à l'implantation.**
 - **Rôle essentiel de IL – 12 + IL – 18.**
 - **Angiogenèse.**
- **Singularités :**
 - **Cellules NK utérines : sous-ensemble distinct.**
 - **Treg.**
 - **Rôle de HLA-G.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4^{ème} partie : La mère et son foetus

INTRODUCTION

I. L'anatomie du placenta.

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire.

III. Phénoménologie de la grossesse.

IV. Mécanismes

III. Phénoménologie de la grossesse

A. Les phases précoces.

1. Le coït, rôle du semen ?

- **Spermatozoïdes et lymphocytes meurent in situ et activent des macrophages**
→ **cytokines IL – 12 ; IL – 18 ?**

2. L'invasion par les trophoblastes foetaux

von Rango U. Fetal tolerance in human pregnancy--a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. Immunol Lett. 2008 Jan 15;115(1):21-32.

- **EVT = Extravillous trophoblasts. EVT envahissent la muqueuse intrautérine (décidua) pour :**
 - **Assurer l’ancrage du placenta à la paroi utérine.**
 - **Donner au fœtus l’accès au système vasculaire maternel.**

- **L’invasion des EVT est contrôlée par l’utérus.**
 - **Grossesses extra-utérines : invasion non contrôlée, saignements...**
 - **Invasion insuffisante : liée à pré-éclampsie ultérieure.**



- **L'utérus n'est pas un site privilégié. Trophoblastes fœtaux en contact avec le système immunitaire de la mère. Dès la 4^{ème} semaine, des cellules fœtales entrent dans la circulation maternelle (détectables des décennies plus tard) (Trophoblastes + cellules hématopoïétiques) (chimérisme foeto-maternel).**
- **Modification du lit utérin, dérégulation de l'angiogénèse (système VEGF).**
- **Le SI maternel n'est pas ignorant. Les trophoblastes fœtaux sont résistants. La reconnaissance immunologiques du fœtus est nécessaire à la tolérance.**

- **A l'interface fœto-maternelle : beaucoup de NK (uNK) macrophages, DC et TCD8+ (peu ou pas de TCD4+ et de B).**
 - **Avortements spontanés des 3 derniers mois : moins de NK et plus de TCD8+.**
- **Rôle essentiel de IFN γ exprimé de façon transitoire dans la décidua (beaucoup moins dans les grossesses extra-utérines).**
 - **Régulation de l'apoptose des EVT.**
 - **Induit HLA-C (et HLA-G ?) qui protège les trophoblastes des NK.**
 - **Induit la différenciation de Treg.**
- **IL – 10 et autres.**
- **Sensibilité des trophoblastes HLA-G+ ; E+ ; C+ à la lyse NK (limitation de l'invasion).**

B. Les phases plus tardives.

- **A partir du 2^{ème} semestre, le sang maternel perfuse l'espace intervilleux. Tout le SI maternel est en contact avec les immunogènes fœtaux.**
- **Plusieurs mécanismes régulateurs.**

Koch CA, Platt JL. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. Cell Immunol. 2007 Jul;248(1):12-7.

- **Rôle de Fas/fasL dans l'apoptose à l'interface materno-fœtale (cellules anti HY si fœtus mâle).**

- **Régulation du catabolisme du Tryptophane (IDO protecteur).**

(Souris : inhibiteur de l'IDO → abortion)

- **Action directe : déplétion du Trp.**
- **Action indirecte : catabolites du Trp et apoptose.**

- **DC tolérogènes.**

- **Treg naturelles.**

- **Trouvées dans la decidua humaine**
- **Trouvées en quantité réduite dans les situations d'avortement.**
- **Activation dans les ganglions et localisation ultérieure.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4^{ème} partie : La mère et son foetus

INTRODUCTION

I. L'anatomie du placenta.

II. Le concept Th1 / Th2 et son histoire.

III. Phénoménologie de la grossesse.

IV. Mécanismes

IV. Mécanismes

Guleria I, Sayegh MH. Maternal acceptance of the fetus: true human tolerance. J Immunol. 2007 Mar 15;178(6):3345-51

A. Le rôle du CMH

1. Absence de molécules de CMH-Ia et CMH-II sur les trophoblastes

- **Mais : souris transgéniques exprimant le CMH paternel : pas d'augmentation des avortements.**

2. Les cellules NK utérines (uNK)

- **uNK : dans le décidual (1^{er} et 2^{ème} trimestre), elles modifient les artères de l'utérus.**

Le Bouteiller P, Piccinni MP. Human NK cells in pregnant uterus: why there? Am J Reprod Immunol. 2008 May;59(5):401-6

- **Trophoblastes : HLA-C et HLA-E (vs. KIR des uNK).**
- **Liens entre répertoires KIR et :**
 - **avortements spontanés répétés.**
 - **pré-éclampsie.**

Trowsdale J, Moffett A. NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy. Semin Immunol. 2008 Dec;20(6):317-20.

Yawata M, et al. MHC class I-specific inhibitory receptors and their ligands structure diverse human NK-cell repertoires toward a balance of missing self-response. 1: Blood. 2008 Sep 15;112(6):2369-80.



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3. HLA-I non classique : HLA-G

Carosella ED, et al . HLA-G: from biology to clinical benefits. Trends Immunol. 2008 Mar;29(3):125-32.

Apps R, et al . A critical look at HLA-G. Trends Immunol. 2008 Jul;29(7):313-21.

a) HLA-G et implantation.

- **HLA-G exprimé par les trophoblastes. 7 isoformes (4 membranaires, 3 solubles).**

- **Inhibiteur des NK, T et APC via ILT-2, ILT-4, KIR2DL4**
 - **Rôle de la dimérisation.**
 - **s HLA-G se lie à CD8 (apoptose de NK et des T).**

- **Stimulation de la production de cytokines, chémokines et facteurs angiogéniques par uNK**

- **Corrélation entre niveaux faibles de HLA-G, pertes spontanées de fœtus et pré-éclampsie.**

- **Fertilisation in vitro : l'expression par l'embryon de sHLA-G est essentielle pour le succès de l'implantation.**

b) HLA-G et acceptation des allogreffes

- **Corrélations cliniques (plus de 1000 transplantations d'organes) avec niveaux élevés de HLA-G dans la greffe et de s-HLA-G dans le sérum.**
- **Les cellules souches mésenchymateuses humaines (MSCs) sécrètent sHLA-G5 → Propriétés immunosuppressives.**
- **HLA-G induit la différenciation de cellules T naïves en Treg (suppressives).**

Naji A, et al . CD3+CD4^{low} and CD3+CD8^{low} are induced by HLA-G: novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance. Blood. 2007 Dec 1;110(12):3936-48.

- **HLA-G est transférable à des cellules qui acquièrent un phénotype suppressif transitoire (y compris des cellules NK).**

LeMaout, J. et al . Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. Blood 2007 109: 2040-2048.

Caumartin J, et al . Trogocytosis-based generation of suppressive NK cells. EMBO J. 2007 Mar 7;26(5):1423-33.

- **HLA-G est donneur d'un peptide pour HLA-E, et des T CD8+ peuvent reconnaître HLA-G (+ peptide présenté) directement.**

B. L'apoptose des cellules T

- **Délétion des cellules T qui reconnaissent les antigènes paternels dans le placenta.**
- **Expression de FasL sur les trophoblastes fœtaux et la decidua maternelle.**

→ Controversé.

C. Immunorégulation

1. T régulatrices

Aluvihare, VR. Betz AG. The role of regulatory T cells in alloantigen tolerance. Immunol Rev. 2006 Aug;212:330-43

- **Expansion systémique chez la souris indépendante des alloantigènes paternels.**
- **En l'absence de T reg de la mère, la grossesse se poursuit normalement en condition syngénique, mais pas allogénique.**
- **Recrutement et/ou expansion précoces (implantations). Accumulation marquée dans l'utérus de la souris gestante.**

- **Chez l'homme, accroissement similaire des T reg pendant la grossesse.**
- **La proportion des T reg dans la decidua est plus faible dans les cas d'avortement spontanés.**
- **Médiateurs de l'expansion ? Antigènes spécifiques ? Recrutement ?**
- **Amélioration des maladies autoimmunes pendant la grossesse ? (plutôt que Th 1 / Th 2 ?)**

2. Le catabolisme du tryptophane et de l'IDO :

- **IDO exprimée par EVT et VT chez l'homme (heme).**
- **Le tryptophane dans le sérum augmente pendant le 1^{er} trimestre.**
- **IDO cruciale pour éviter le rejet allogénique du fœtus chez la souris (un inhibiteur de l'IDO déclenche l'avortement).**
- **Rôle immunosuppresseur établi dans plusieurs cancers.**
- **Système actif chez les T, DC, macrophages, granulocytes et neutrophiles.**

Katz JB, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape. Immunol Rev. 2008 Apr;222:206-21.

3. Les molécules costimulatrices de la famille B7 :

- **CD80 = B7 - 1**
- **CD86 = B7 - 2**
- **CTLA4**
- **PDL1 = B7 – H1 (trophoblastes)**
- **PDL2 = B7 – DC (syncytiotrophoblastes)**

C. Rôle du complément

- **Expression des protéines régulatrices du complément par les trophoblastes.**

- **CD 55 = Decay accelerating factor.**
- **CD 46 = Membrane-cofactor protein.**

(Corry chez les rongeurs)

D. L'immunité innée du nouveau-né.

**Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates.
Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):379-90.**

- **3 exigences à concilier :**
 - **Protection contre les pathogènes.**
 - **Cytokines délétères (de type Th 1).**
 - **Transition d'un environnement stérile vers le monde extérieur.
(colonisation de la peau, de l'intestin ; appareil respiratoire).**

- **Combinaison de caractères anatomiques et de l'immunité innée.**
 - **Contenu du liquide amniotique.**
 - **Peptides antimicrobiens et TLR sur l'épithélium de l'utérus et les trophoblastes.**

- **Sang et plasma du nouveau-né.**
 - **Hypoxie et adénosine (CAMP).**



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

CONCLUSION

- Pas un « modèle ».
- Un système hautement complexe.
 - Polymorphismes.
 - Réactions allo (T et NK)
- Tolérance locale vs. systémique.

Koch CA, Platt JL. T cell recognition and immunity in the fetus and mother. *Cell Immunol.* 2007 Jul;248(1):12-7.

■ **En France,**

820 000 naissances en 2007, dont 12.000 par FIV.

6 000 interruptions médicales de grossesse pratiquées dans les différents centres de diagnostic prénatal. *Source : <http://www.genethique.org/>*

■ **Un domaine marqué par un contexte social très fort.**

➤ **Fécondation in vitro et diagnostic anté-natal.**

➤ **Contrôle des naissances**

* **Pilules contraceptives.**

* **Obstacles culturels et / ou religieux à la contraception.**

* **Avortements.**

* **Questions démographiques (Inde, Chine, etc.).**



- Une demande sociale forte et immédiate aux limites de la recherche, du médical, du physiologique et du pathologique, et au confluent de plusieurs disciplines.
- Un champ de débats éthiques très actif.
- Certains transferts ont été conçus ou pratiqués dans des conditions discutables ou hâtives.
 - Allo immunisation avec antigènes paternels.
 - Vaccination anti-grossesse.
- ➔ Un domaine scientifique assez singulier et marqué par sa propre histoire (cf. vaccination).

Mowbray JF, et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet*. 1985 Apr 27;1(8435):941-3.

Ramhorst R, et al. Is the paternal mononuclear cells' immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion? *Am J Reprod Immunol*. 2000 Sep;44(3):129-35