

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifiques

Université Saad Dahleb-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département De Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master dans le domaine SNV

Option : Biologie et physiologie de la reproduction

Thème

Système HLA G et acteurs immunologiques dans les avortements spontanés à répétition

Présenté par :

Melle Benabderrahmane Ibtissem

Melle Ouanas Asala

Soutenu le 06/07/2021 *Devant le jury :*

Mr.Bessaad A Maître de conférences A U. Blida président du jury

Mme.Kanane A Maître de conférences B U. Blida Examinatrice

Mme.Benazouz F Maître assistante A U. Blida Promotrice

Mr.Bakhti A Professeur CHU. Blida Co-promoteur

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS :

En premier, Nous remercions Allah de nous avoir donné la volonté et la force de finaliser ce travail de fin d'études. C'est avec un grand soulagement, une énorme gratitude que s'achève notre aventure mémoire, Nous exprimons nos sincères remerciements aux personnes qui nous ont offert le soutien moral et technique tout au long de ces années.

Nous remercions chaleureusement les membres du jury qui nous font l'honneur de juger ce travail de mémoire malgré leurs obligations professionnelles.

*Nos plus sincères et profonds remerciements au **Mr BESSAAD Mohamed el amine**, Maitre de Conférences A, pour avoir accepté de présider notre travail, nous nous remercions infiniment pour votre soutien continu, vos encouragements, vos conseils, et surtout pour votre bienveillance qui nous a été d'une grande aide. Acceptez toute notre gratitude et notre respect. Nous sommes très honorées de vous avoir comme membre de jury.*

*Nos remerciements les plus profonds à madame **KANANE AMEL**, Maitre de Conférences B, pour avoir accepté d'examiner notre travail, ainsi que pour sa disponibilité.*

La tâche est donc pénible pour nous à la fois à trouver les mots adéquats mais surtout de n'oublier personne. Nous allons donc accuser tout oubli de notre part sur la faute d'un épuisement, et nous remercions sincèrement toute personne nous ayant apporté un soutien et dont le nom a été accidentellement omis.

*Nous aimerions aussi remercier profondément notre Promotrice madame **BENAZOUZ FELLA** Maître assistante A de nous avoir accordé la confiance pour mener à terme le sujet qui nous a été proposé, également pour sa présence durant la réalisation de ce travail et son engagement dans toutes les étapes de notre encadrement, Qu'elle trouve ici l'assurance de notre profonde gratitude et immense respect.*

*Nos remerciements aussi notre Co-promoteur monsieur le professeur **BAKHTI ABDELOUAHAB** Gynécologue au CHU HASSIBA BEN BOUALI BLIDA d'avoir accepté de prendre en charge ce travail et qui nous a constamment aidé et guidé tout au long de notre travail.*

*Nos remerciements les plus accordés vont également à Mme **ELHASSANI MOUNA** pour sa disponibilité et son écoute et surtout pour son soutien moral, ses conseils et ses mots d'encouragement, merci énormément madame Mouna.*

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et qui ont répondu à toutes nos questions durant nos études.

Merci aux professeurs qui nous ont soutenu, encouragé, cru en nos capacités et nous ont donné l'espoir d'atteindre le succès, Merci infiniment pour votre aide, votre disponibilité, votre patience, merci...

Mr LARBI DOUKARA.K, Mme ZATRA.Y, Mme MEKHLLOUF.C, Mr BEN DJOUDI, Mr KEBACH, Mme SAYAD, Mme AMADJ, Mme BIREM, Mme KOURI.F, Mme KOURIA, Mme BOUZOUIDJA.N, Mr GADIOURA.

Acceptez toute notre gratitude et notre respect...

ASALA et IBTISSEM

Dédicace

À la mémoire de mon père Toufik et de mon grand-père Noureddine, Vous êtes toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, je pleure toujours votre disparition ; Je n'oublierai jamais l'amour que vous m'avez donné. Je sais combien vous êtes fiers de moi aujourd'hui, je vous aimerai toujours. Et je vous dédie spécialement cette réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

Je dédie ce mémoire d'une manière particulière à ma grande mère Baya et mes tantes (Amati) Mahdia, Nawel, Amel, Hania et Hadjira qui ont été mon meilleur soutien dans la vie et qui m'ont encouragé à aller de l'avant est d'être ce que je suis devenu aujourd'hui et qui m'ont donné tout leur amour, leur confiance et qui m'ayant protégé de tout mal dans la vie, Aucun mot, aucune expression et aucun remerciement ne pourrait exprimer mon amour, mon respect éternel que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de mes longues années d'études, de vos sacrifices de votre amour et de votre tendresse. Chaque ligne de ce travail chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes tentes, je vous aime.

À la plus formidable mère Assia, une grandeur d'âme qui m'a transmis tellement de belles choses, qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard, merci pour votre encouragement, votre écoute et votre confiance. Je vous dédie ce mémoire comme symbole de mon affection pour vous, Merci d'être dans ma vie.

À mes oncles, Mohamed, Khaled et Lyesse, et leurs femmes Nacera, Siham, Sara qui m'aimaient comme leurs enfants et qui m'ont appris à faire confiance à mes capacités et à être toujours forte,

Merci pour votre soutien inébranlable et votre amour, Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.

À mes oncles Abdelkader, Ilyess, SidAli, qui m'ont encouragé toujours et qui m'ont donné un grand amour, merci d'être mes oncles, Que dieu vous garde pour mes tentes et vos enfants.

À mes frères Hichem et Fatiha et mes cousins Maria, Djaafer, Romaiassa, Toufik, Djawad, Maram, Serine, Kouloud, Mohamed, Aymen, Iness, Anis, Abdeldjalil, et Douaa, Que dieu vous bénisse, vous êtes les fleurs de ma vie.

À mon plus adorable binôme Asala je te souhaite que du bonheur et de succès, n'oublie jamais qu'il y a une sœur qui t'aime du fond du cœur, Tu es l'une des belles bénédictions que Dieu m'a données, Merci d'être avec moi dans les bons et les mauvais moments, merci à tata Malika et Amou Mohamed qui ont été toujours avec nous dans leurs prières, et Merci pour Amel Ahlem et mon adorable Asmaa.

À la personne qui m'a donné toujours le courage et le soutien moral et l'espoir, qui m'a toujours écouté et qui a cru en mes capacités, merci Ghofrane pour ta fidélité, ta disponibilité, tes conseils et ton encouragement, que dieu te garde pour tes proches.

À mes intimes et mes meilleures amis, Lemya, Khadidja, yasmine, Ferial, Safia, Meriem, Sara, Nourhane, Chaimaa, Fella, Sara, Houda, Nesrine, Chahra, Linda, Imene, Amel, Meriem, Sarah, Kaouter, Amina, Fatima, Malika, Nabila, Meriem, Fella.

Aux professeurs qui ont cru en ma réussite, qui m'encouragé et m'ont poussé toujours en avant Mr Bessaad, Mme Benazouz, Mr Doukara, Mme Hamissi, Mr Kerbach, Mme Bouzouidja, Mme Kouri, Mme Chetouane, Mme Omira, Mme Thamer, Mme Touaibia, merci énormément pour votre écoute, votre disponibilité, votre encouragement.

A toute la promotion Biologie et Physiologie de la Reproduction.



Ibtissem

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

Aux êtres qui me sont les plus chers, qui ont eu un rôle essentiel et permanent durant toutes les étapes de mes études, et qui sans eux aucune réussite n'aurait été possible ;

*A ma très chère maman **Malika** que nulle dédicace ne puisse exprimer ce que je lui dois. Pour l'éducation et le grand amour dont elle m'a entouré depuis ma naissance, pour sa patience, ses sacrifices et ses encouragements continus dont dépend ma réussite ;*

Que dieu te préserve à mes côtés en bonne santé, Tous mes sentiments de reconnaissance pour toi chère maman ;

*A mon cher père **Mohamed** qui fut toujours un exemple pour moi, je lui suis infiniment reconnaissant pour son amour, son soutien moral, et plus pour ses encouragements à être parmi les meilleurs. Qu'il trouve dans ce projet de fin d'année la récompense de son suivi ;*

A ma grand-mère Hanouna Saadia

A mes adorables sœurs : Amel, Ahlem, Asmaa

A mon cher frère : Anouar

A mon adorable binôme ibtissem pour les heures passées à préparer ce mémoire.

A mes neveux : Abd el ghani, Abd el fettah, Abd el hak, Abd el rezzak, youness et mouaad.

A ma nièce : Arinas.

A mes chers amis en particulier : Roumaissa, Chaimaa, Ibtissem, Youssra, Roufaida, Sara, Khadidja, Lemya, Fella, Amel, nesrine, Faten, sounia, Chahrazed.

A toute ma famille ;

A toutes les personnes qui un jour m'ont appris une chose ;

A tous les étudiants du groupe BPR



Asala

Résumé :

Pour évaluer l'impact du système HLA-G principalement les acteurs Immunologiques dans les avortements spontanés à répétition, nous avons sélectionné 50 articles pour atteindre les objectifs suivants :

- Découvrir le rôle principal des acteurs Immunologiques durant la grossesse.
- Évaluer l'impact du système HLA-G et les acteurs Immunologiques sur Les avortements spontanés.
- Déterminer la cause des échecs des PMA dans l'implantation embryonnaire et éventuellement de trouver des solutions immuno-thérapeutiques pour les Avortements d'origine Immunologique.

Il a été conclu que le risque d'échec de grossesse existe quand il y a un déséquilibre dans la balance Th1/Th2 et la femme présente un nombre accru des cellules NK activées par l'IL-2 dans la décidua, De plus la maturation des cellules dendritiques empêche l'orientation des cellules T naïf vers la voie Treg et Th2 ainsi que la stimulation de l'IDO, et si le trophoblaste a une expression trop faible des antigènes HLA-G qui pourraient protéger le fœtus du risque d'avortement spontané.

Cependant, l'avortement reste un sujet largement ouvert qui nécessite des recherches cliniques et immunologiques plus approfondies pouvant conduire à trouver des solutions d'immunothérapie.

Mots clé : HLA-G, Avortement spontanés à répétition, Implantation, NK, Treg, Th1, Th2, cellules dendritiques, IDO, IL-2, trophoblaste, cellules T naïf.

Abstract :

To assess the impact of the HLA-G system mainly on Immunological players in recurrent spontaneous abortions, we selected 50 articles to achieve the following objectives :

- Discover the main role of Immunological actors during pregnancy.
- Evaluate the impact of the HLA-G system and the Immunological actors on spontaneous abortions.
- Determine the cause of the failures of PMA in embryo implantation and possibly find immunotherapeutic solutions for Immunological Abortions.

It was concluded that the risk of pregnancy failure exists when there is an imbalance in the Th1 /Th2 balance and the woman has an increased number of IL-2 activated NK cells in the decidua, in addition to maturation dendritic cells prevent orientation of naive T cells towards Treg and Th2 voice as well as stimulation of IDO, and if the trophoblast has too low an expression of HLA-G antigens which could protect the fetus from the risk of abortion spontaneous.

However, abortion remains a widely open subject that requires more in-depth clinical and immunological research that may lead to finding immunotherapy solutions.

Keywords : HLA-G, Recurrent spontaneous abortion , Implantation, NK, Treg, IDO, Th1, Th2, dendritic cells, IL-2, trophoblast, naive T cells.

ملخص:

لتقييم تأثير نظام HLA-G بشكل أساسي والعوامل المناعية في الإجهاض التلقائي المتكرر، اخترنا 50 مقالة للوصول للأهداف التالية:

- اكتشاف الدور الرئيسي للجزيئات المناعية أثناء الحمل.

- تقييم تأثير نظام HLA-G والعوامل المناعية في عمليات الإجهاض التلقائي.

- تحديد سبب فشل تقنيات الإنجاب الطبي المساعد في التعشيش الجنيني وإيجاد حلول علاج مناعية للإجهاض.

إسنتج أن خطر فشل الحمل أو الإجهاض عامة موجود عندما يكون هناك خلل في توازن Th1 / Th2 وجود عدد متزايد من الخلايا القاتلة المنشطة عن طريق الانترلوكين 2 لدى المرأة الحامل، بالإضافة إلى ان وجود خلايا جذعية ناشطة يمنع توجيه اللمفاويات التائية إلى خلايا لمفاوية نظامية و Th2 بالإضافة إلى منع تحفيز IDO ، وإذا كانت الأرومة الغازية منخفضة جدًا في التعبير عن مستضدات HLA-G التي يمكن أن تحمي الجنين من خطر الإجهاض التلقائي المتكرر.

ومع ذلك، يظل الإجهاض موضوعًا مفتوحًا على نطاق واسع ويتطلب المزيد من الأبحاث السريرية والمناعية المتعمقة التي قد تؤدي إلى إيجاد حلول للعلاج المناعي.

الكلمات المفتاحية HLA-G، الإجهاض التلقائي المتكرر، التعشيش الجنيني، Th1، Th2، IDO، الخلايا الجذعية، الأرومة الغازية، الخلايا للمفاوية التائية، الانترلوكين 2، الخلايا القاتلة، الخلايا للمفاوية النظامية.

Liste des figures :

Figure 1 : Les étapes de l'embryogenèse (Kissmeyer-Nielsen, 1975).....	4
Figure 2 : Fenêtre d'implantation (Salgado, 2018)	5
Figure 3 : Les principales étapes d'implantation embryonnaire (D'Hauterive, 2007)	7
Figure 4 : Représentation des deux voies de différenciation du cytotrophoblaste humain (Fournier et Tsatsaris, 2008).....	9
Figure 5 : Le placenta humain (Evain-Brion et Malassiné, 2010).....	10
Figure 6 : Structure de système HLA (Nicolas, 2018).....	11
Figure 7 : Représentation schématique des transcrits alternatifs et isoformes protéiques correspondantes pour HLA-G (Carosella et <i>al.</i> ,2002).....	13
Figure 8 : Rôle de HLAG et des cellules NK (Kayem et Batteux, 2008).....	15
Figure 9 : Rôle des cellule dendritiques dans la tolérance fœto-maternelle (Waldorf, 2009).....	18
Figure 10 : Mode D'action de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (Kayem et Batteux, 2008).....	19
Figure 11 : Différenciation cellulaire en lignages Th1, Th2, Th17 et Treg (Kantokano, 2006).....	20
Figure 12 : Dichotomie Th1/Th2(Kayem et Batteux, 2008).....	22
Figure 13 : Expression du facteur inhibiteur de la leucémie utérine (LIF) (Hu et Feng, 2007).	23
Figure 14 : Interface fœto-maternelle (Le Bouteiller et <i>al.</i> , 2006).....	26
Figure 15 : Etiologies des Avortement spontanés à répétition (Lejeune, 2010).....	27
Figure16 : Les cellules T régulatrices et la protéine FoxP3 (Pereira et <i>al.</i> , 2017)	52

Liste des tableaux :

Tableau I : Rôle de HLA-G dans la tolérance foeto -maternelle.....	32
Tableau II : Rôle de Macrophage dans la tolérance foeto -maternelle.....	38
Tableau III : Rôle de NK dans la tolérance foeto -maternelle.....	40
Tableau IV : Rôle de CD dans la tolérance foeto -maternelle.....	43
Tableau V : Rôle de L'IDO dans la tolérance foeto -maternelle.....	45
Tableau VI : Rôle de Cytokines dans la tolérance foeto -maternelle.....	46
Tableau VII : Rôle de Treg dans la tolérance foeto -maternelle.....	48
Tableau VIII : Représentation des différente approches Immunologiques et moléculaires selon l'ensemble des auteurs englobés dans notre Travail.....	50

Liste des Abréviations :

AMPC : Adénosine monophosphate cyclique.

ANO : Anomalie.

ASR : Avortement spontanés à répétition.

CD : Cellule dendritique.

CPA : Cellule présentatrices d'antigène.

CSF-1 : Colonie stimulateur facteur.

CTEV : Cytotrophoblaste extravilleux.

EVT : Extra veilleux trophoblaste.

HCG : Hormone chorionique gonadotrope.

HLA : Human Leucocyte Antigène.

HLA : Human Leucocyte Antigène.

Hpl : Human placenta lactogène.

HSP. Purpura de Henoch-Schonlein.

IDO : Indoleamine2,3-dioxygénase.

IFM : Interface fœto-maternelle.

IL : Interleukine.

IMP : Interface materno-placentaire.

KAR : killer-celle activateur récepteur.

KIR : Killer Inhibiteur Récepteur.

LH : Hormone lutéinisante.

LIF : Facteur inhibiteur de la leucémie.

LILRB1/B2 : Leucocyte Immunoglobuline Like Récepteur B1/B2.

MALFO : Malformation.

MIC : Macrophage inhibiteur cytokine.

MIF : Macrophage inhibiteur facteur.

MSF : Macrophage stimulateur facteur.

NK : Natural killer.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Pb : Paire de base.

PD-L1 : Programmed death-ligand 1.

Pg : Progestérone.

PGE2 : Prostaglandine E2.

PMA : Procréation médicalement assistée.

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

ST : Syncytiotrophoblaste.

TCR : Récepteur des cellules T.

TGF- β : Transforming growth factor beta.

TNF : Nécrose tumorale facteur.

TREG : Lymphocytes T régulateurs.

Sommaire

Introduction :1

Chapitre I : Synthèse bibliographique.

Partie I : I. 1. Réceptivité endométriale.

I.1.1 Grandes périodes du développement embryonnaires.....3

I.1.1.1 Période embryonnaire.....3

I.1.1.2 Grandes phases de développement embryonnaire (Embryogenèse).....3

I.1.1.2.1 Première semaine.....3

A. Fécondation.....3

B. Segmentation.....3

B.1. Formation de Morula.....3

B.2. Formation de Blastula.....3

C. Nidation.....3

I.1.1.2.2 Deuxième semaine.....4

I.1.1.2.3 De la 3ème semaine à la 8ème semaine.....4

I.1.1.3 Période fœtale.....4

I.1.2 Implantation

I.1.2.1 Pré implantation embryonnaire5

I.1.2.2 Etapes de l'implantation6

I.1.2.2.1 Apposition.....6

I.1.2.2.2 Adhésion.....7

I.1.2.2.3 Invasion.....7

I.1.2.3 Différentiation de trophoblaste.....8

I.1.2.3.1 Syncytiotrophoblaste8

I.1.2.3.2 Cytotrophoblaste	9
I.1.2.4 Evolution du placenta.....	9
I.1.2.5 Circulation placentaire.....	10

Partie II : I.2 Acteurs Immunologiques et moléculaires.

I.2.1 Complexe Majeur d’Histocompatibilité (HLA).....11

I.2.1.1 complexe HLA G.....	12
I.2.1.1.1 Expression	12
I.2.1.1.2 Structure de Complexe HLA G.....	12
I.2.1.1.3 Rôle de HLA-G dans la tolérance fœto-maternelle.....	13

I.2.2 Cellules NK14

I.2.3 Macrophage.....15

I.2.4 Cellules présentatrices des antigènes.....16

I.2.5 Cellules dendritiques.....17

I.2.6 Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)18

I.2.7 Lymphocytes T régulateurs19

I.2.8 Cytokines Th1/Th2.....21

I.2.9 LIF et LIF récepteur.....23

I.2.10 Progestérone25

I.2.11 HCG..... 25

I.2.12 Interface fœto-maternelle..... 26

Partie III : I.3 Physiopathologie de la grossesse.

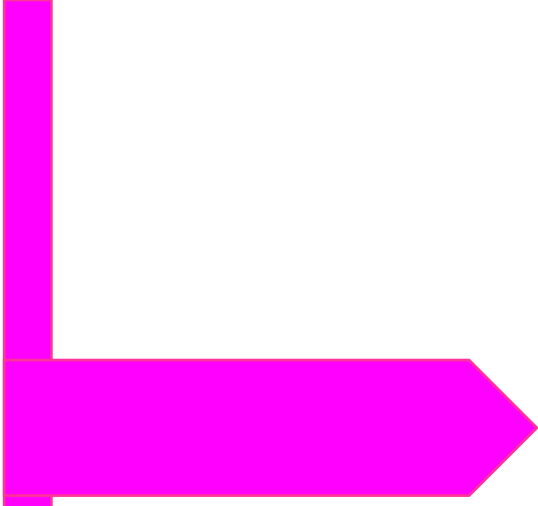
I.3.1 Avortement spontanée à répétition..... 27

I.3.2 Etiologies des Avortement spontanée à répétition 27

I.3.3 Fréquence des avortements immunologiques..... 28

I.3.4 Symptômes d'ASR..... 28

I.3.5 Causes immunologiques d'un avortement	29
I.3.5.1 Pathologies auto-immunes.....	29
I.3.5.2 Cellules NK.....	29
I.3.5.3 Un défaut d'expression d'HLA-G.....	29
I.3.5.4 Système immunitaire naturel.....	30
<i>Chapitre II : Matériel et Méthode</i>	
Partie I. 1. Etude Synthétique.....	32
<i>Chapitre III : Résultat et discussion</i>	
Partie I.1. Etude Analytique	50
Conclusion.....	58



Introduction



Introduction

Pour clarifier le sujet il faudrait analyser de façon critique une des étiologies de physiopathologie de la grossesse, en cernant en premier lieu la vraie définition d'avortement qui est l'accident le plus fréquente de pathologie obstétricale, c'est la perte spontanée d'une grossesse. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), il s'agit de l'expulsion hors de la mère d'un embryon ou d'un fœtus de moins de 500g (**Derriche et Boukhata, 2019**).

Derrière cette situation il existe un grand paradoxe dans la maintenance du fœtus au sein de l'organisme maternel, sachant que la femme enceinte n'est pas immunodéprimée comme cela avait été suggéré par **Medawar en 1954**, il s'agit d'une immuno-déviations du système immunitaire de la femme vers une tolérance active pour son fœtus grâce à l'intervention d'une cascade des acteurs immunologiques dont l'action est prédominante dans la région placentaire.

Vu l'importance du système HLA-G, dans plusieurs domaines en conséquence les avortements inexpliqués et le taux d'échec important de toute technique de PMA ce système a été le titre de nombreuses études, Derrière cette réflexion nous avons effectué notre investigation effectuée par une méta-analyse de 50 articles basé en une étude analytique et synthétique ainsi qu'une partie bibliographique expliquant la physiologie et l'immunologie de la grossesse, les avortements spontanés à répétitions (ASR) et l'exploration des acteurs immunologiques principalement HLA-G.

De nombreux facteurs interviennent probablement pour expliquer la tolérance immunologique existant au cours de la grossesse, que le rejet du fœtus n'existe, Parmi ces facteurs identifiés : l'absence d'expression au niveau du trophoblaste des molécules du système d'histocompatibilité HLA I et II, l'existence d'une barrière immunologique placentaire de défense, une modification de la réponse immunitaire maternelle et la production au niveau du fœtus et du placenta d'hormones et de substances immunosuppressives.

Malgré de nombreuses avancées médicales à la procréation (PMA) seuls 10 à 20% des embryons transférés aboutissent à une naissance, une partie des échecs est directement imputable à l'embryon lui-même, mais le facteur limitant majoritaire est associé directement ou indirectement à *des désynchronisations de dialogue entre le tissu embryonnaire et maternel*.



Chapitre I : Synthèse Bibliographiques

I.1.1 Grandes périodes du développement embryonnaire

I.1.1.1 Période embryonnaire

Elle correspond à la formation d'un organisme vivant à partir d'un œuf fécondé diploïde issu d'une union des deux gamètes haploïdes mâle et femelle, pendant les huit premières semaines de la grossesse (**Foucrier et al., 2019**).

I.1.1.2 Grandes phases de développement embryonnaire (Embryogenèse) :

I.1.1.2.1 Première semaine :

A. Fécondation

C'est le processus de la fusion des deux gamètes haploïdes, spermatozoïdes pour le mâle et ovocyte II pour la femelle conduisant à la formation d'un Zygote Diploïde, la fécondation à lieu dans le tiers Supérieur des trompes utérines : L'ampoule Tubaire (**Goudet et al., 2014**).

B. Segmentation

L'œuf fécondé subit un clivage en blastomères par des mitoses successives sans qu'il y'est augmentation du volume ni modification de la forme externe (**Larsen et al., 2017**).

B.1. Formation de Morula

Vers le 4ème jour qui suit la fécondation, elle renferme environ trente cellules appelées blastomères ou blastocystes (**Larsen et al., 2017**).

B.2. Formation de Blastula

Processus de la blastulation de morula au cours de la segmentation.

À ce stade, Une cavité se forme à l'intérieur du blastocyste et se remplit de liquide appelé Blastocèle, les cellules les plus internes de la morula se développent et s'accumule pour former l'embryoblaste, Un nombre de cellules entourent le blastocyste pour donner le Trophoblaste et représente les futur annexe embryonnaire.

C. Nidation

Lors de la quatrième semaine l'embryon s'implante à la muqueuse utérine pour assurer le besoin nutritif et commence à sécréter une hormone spéciale appelé hormone chorionique gonadotrope humain (HCG), la présence de cette hormone favorise la sécrétion de la progestérone (**d'Hauterive et al.,2002**).

A la deuxième semaine il y'a formation du disque didermique (Épiblaste et Hypoblaste) à partir de l'embryoblaste, la formation de deux cavités (la cavité amniotique et le sac vitellin) et finalement le Trophoblaste se différencie en Cytotrophoblaste et en Syncytiotrophoblaste (Evain-Brion, 2001).

I.1.1.2.2 De la 3ème semaine à la 8ème semaine

C'est la période de l'organogenèse, chaque feuillet va donner des tissus et des organes spécifiques (Cochard et Larry, 2015).

I.1.1.3 Période fœtale

Elle s'étend de la 9ème semaine jusqu'à la naissance, Durant cette période l'organisme est appelé fœtus (Foucrier et *al.*, 2019) (Fig.1).

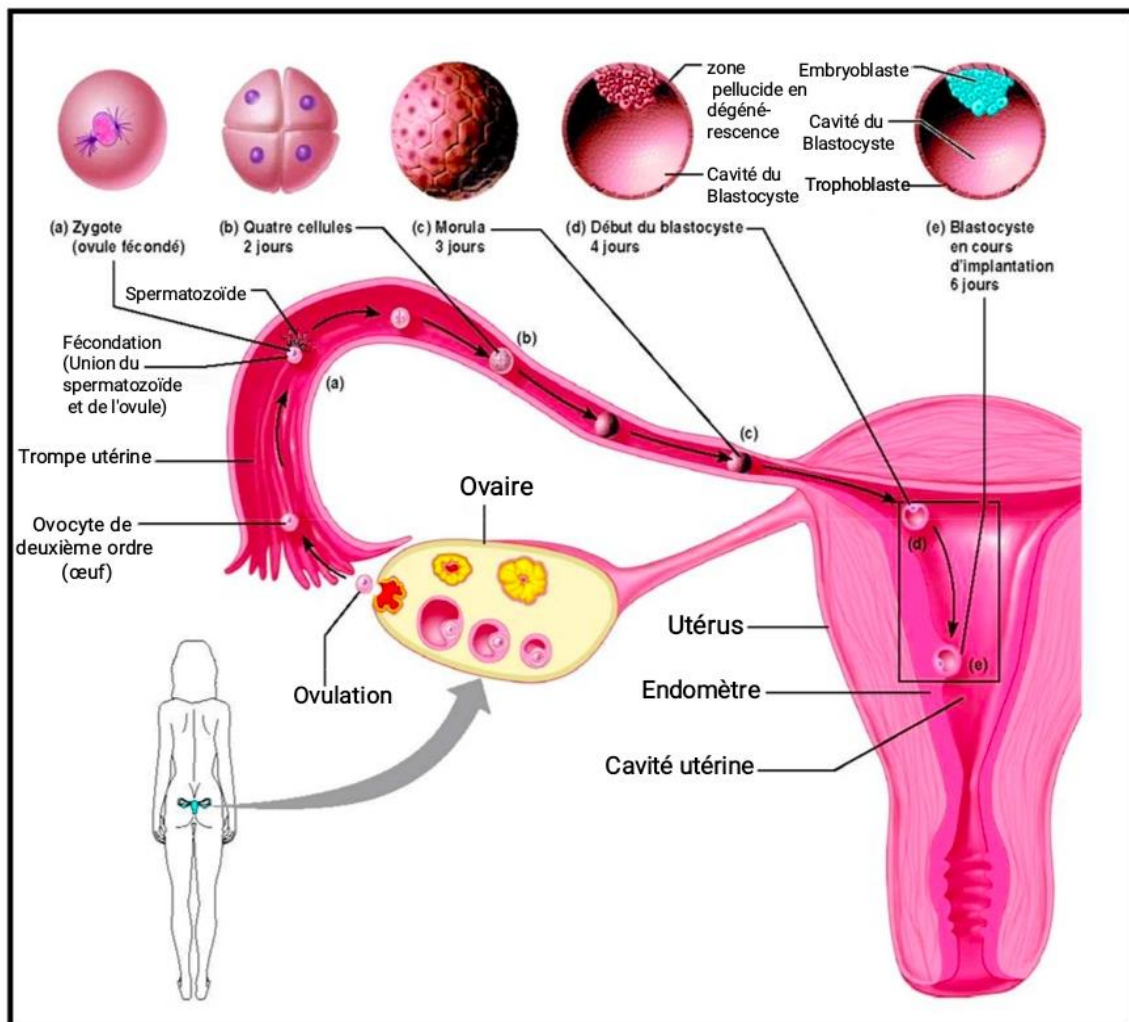


Figure 1 : Les étapes de l'embryogenèse (Kissmeyer-Nielsen, 1975).

I.1.2 Implantation

L'implantation de l'œuf embryonnaire dans la cavité utérine peut être considérée comme une allogreffe impliquant la tolérance des tissus maternels, Les principaux facteurs de tolérance sont les cellules trophoblastiques fœtales. Le système HLA-G au niveau des cellules du trophoblaste et les cellules NK interagissent pour maintenir cette tolérance qui est régulée par des nombreuses cytokines libérées par les cellules du trophoblaste (**Kohler et Kolopp, 2008**).

I.1.2.1 Pré implantation embryonnaire :

La pré-implantation correspond à la période qui s'étend de la fécondation à la mise en place des premiers contacts cellulaires entre le blastocyste et l'endomètre qui dure 7 jours dans l'espèce humaine (**Niakan et al., 2012**).

Dans un endomètre cyclique, la phase à laquelle l'embryon peut s'implanter est appelée la «fenêtre de réceptivité », obtenue après des actions séquentielles d'œstrogène et de progestérone, cette fenêtre dure approximativement 3 à 5 jours entre le 20-24 jours après la fécondation (**Psychoyos, 1973**) (**Fig.2**).

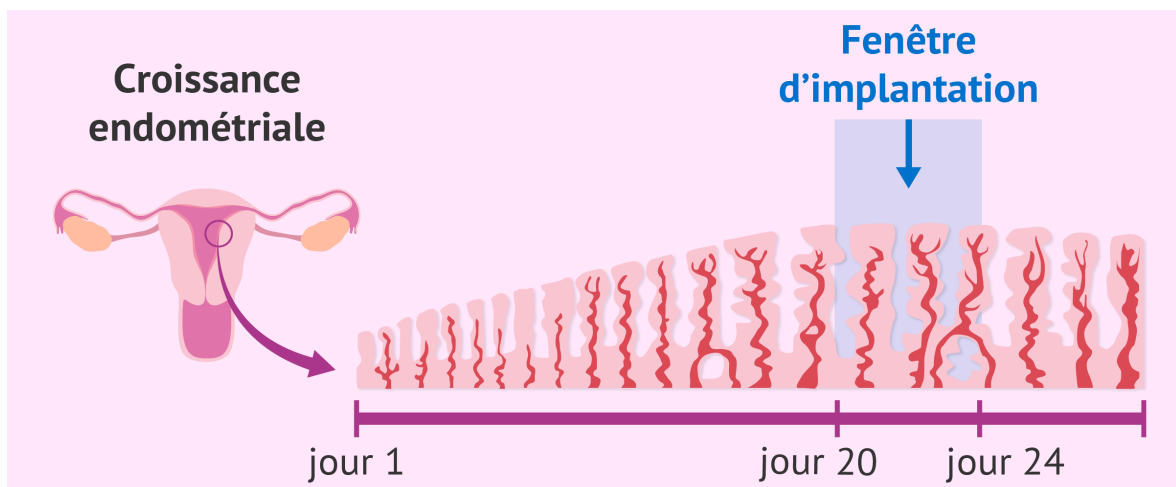


Figure 2 : Fenêtre d'implantation (Salgado, 2018).

L'endomètre est la paroi interne de l'utérus, composé de cellules épithéliales, stromales, immunitaires et endothéliales qui composent le système vasculaire.

L'endomètre est hormono-dépendant et subit cycliquement un remodelage dynamique sous l'action des hormones stéroïdes : l'œstradiol et la progestérone pour un but de recevoir un embryon lors de l'implantation et d'aider son développement pendant la grossesse grâce aux vaisseaux sanguins ce qui lui permettent d'obtenir les substances nutritives nécessaires à sa

survie, C'est un siège d'une réaction immunitaire très importante pendant l'implantation et le lieu d'échange entre la mère et le fœtus (**Idelman et Verdeti, 2020**).

Lors de la phase folliculaire du cycle menstruel, l'endomètre subit des changements morphologiques et prolifère sous l'influence d'œstradiol, Les cellules épithéliales deviennent ciliées.

Lors de la phase lutéale, l'endomètre se prépare à l'implantation, il mûrit sous l'influence de la progestérone.

Lors de la fenêtre d'implantation l'endomètre est prêt à recevoir l'embryon, En dehors de cette fenêtre l'endomètre n'est plus réceptif et au contraire se défend contre toute agression, infection ou implantation (**Alix, 2015**).

La réceptivité endométriale est la capacité de l'endomètre à accepter un embryon au cours du développement et permet à une femme de mener une grossesse à terme (**Achache et Revel, 2006 ; Paulson, 2011**).

I.1.2.2 Etapes de l'implantation

L'implantation se déroule en trois phases successives : l'apposition, l'adhérence et l'invasion.

I.1.2.2.1 Apposition

Durant cette phase, le blastocyste établit un premier contact dynamique avec l'endomètre via des molécules d'adhésion.

Les cellules mésodermiques de l'utérus adjacentes au site d'implantation prolifèrent et se différencient constituant une nouvelle structure appelée la décidua, c'est la source nutritive de l'embryon et la barrière de protection de la mère contre l'exposition à des antigènes paternels étrangers (**Aghion et Poirier, 2000**).

I.1.2.2.2 Adhésion

Lors de cette phase l'embryon et l'endomètre ont des contacts plus étroits via des molécules d'adhésion principalement les intégrines.

Le trophoblaste se différencie en deux feuillets le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste.

Le syncytiotrophoblaste forme la couche extérieure des futures annexes embryonnaires qui est en contact avec les cellules épithéliales de l'endomètre et la lumière de la cavité utérine, Il provient de la fusion des cellules du cytotrophoblaste mononucléées (Aghion et Poirier, 2000).

Le syncytiotrophoblaste sécrète des enzymes lytiques et des facteurs déclenchant l'apoptose des cellules épithéliales de l'endomètre pour permettre l'invasion de l'embryon au sein de l'endomètre qui correspond à la dernière phase de l'implantation (Virginie, 2015).

Le cytotrophoblaste forme une couche interne qui est en contact avec la masse cellulaire interne (Embryoblaste) et le blastocœle (Gridelet, 2015).

I.1.2.2.3 Invasion

L'invasion du blastocyste dans l'endomètre commence par la liaison des cellules du syncytiotrophoblaste aux constituants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire de l'endomètre via des substrats d'adhérence (intégrines) qui sont sécrétées par les cellules déciduales (Alexander et al., 1996).

Une coordination entre ces molécules doit permettre d'atteindre deux objectifs : (1) établir une connexion entre la circulation maternelle et la circulation fœtale et (2) protéger la mère de l'invasion par l'embryon (Vu et al., 1998). Enfin l'embryon s'enfouisse totalement au niveau de l'endomètre et le placenta se forme suite à l'apparition de villosités dans le trophoblaste au cours de cette phase le phénomène de placentation début (Fig.3).

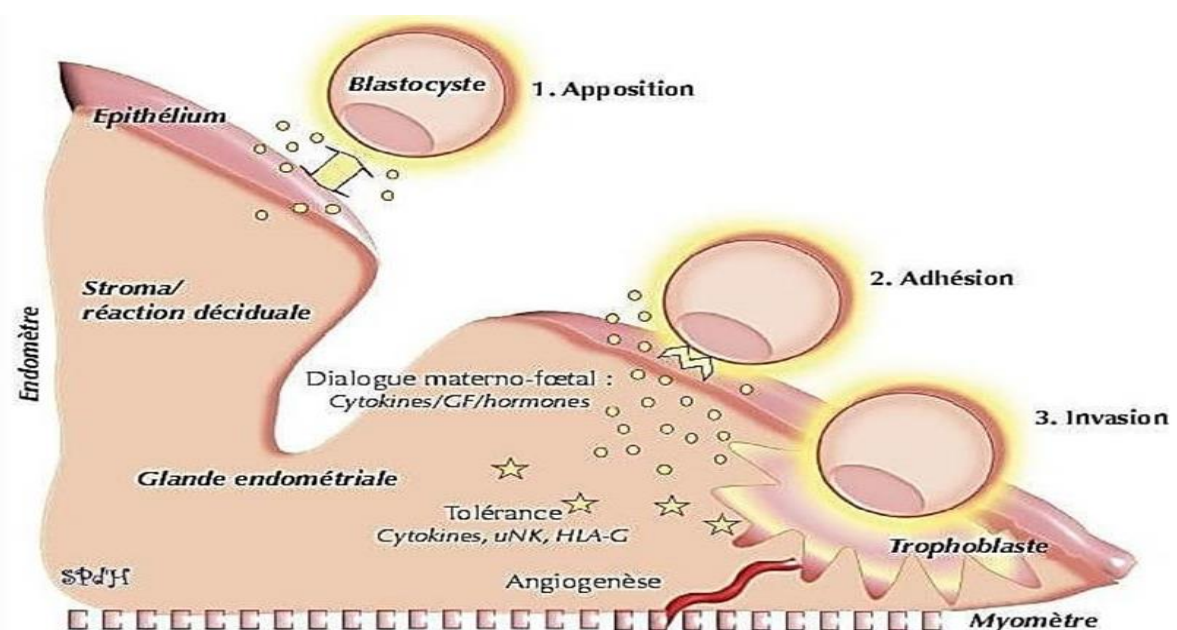


Figure 3 : Principales étapes d'implantation embryonnaire (D'Hauterive, 2007).

I.1.2.3 La différenciation de trophoblaste

Le trophoblaste se différencie en deux couches

I.1.2.3.1 Le syncytiotrophoblaste

Le syncytiotrophoblaste est composé de cellules multinucléées provenant de cellules mononucléées du cytotrophoblaste villositéux et tapissent la surface des villosités bordent la chambre intervillieuse et sont en contact direct avec le sang maternel dès la fin du premier trimestre de la gestation. Il constitue la première couche de la barrière placentaire séparant la circulation maternelle et la circulation fœtale et permet l'ancrage puis l'enfouissement complet du blastocyste dans la muqueuse utérine réalisant l'implantation (**Mesdag et al.,2014**).

Il remplit des fonctions métaboliques, sécrétrices, endocrines, d'échange et d'hémostase, Sécrétant de nombreuses hormones polypeptidiques et stéroïdiennes : hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), hormone lactogène placentaire (Human placenta lactogène [hPL]) (**Malassiné et al., 2000**).

I.1.2.3.2 Le cytotrophoblaste

Le cytotrophoblaste est l'élément-clé du placenta humain, Cet tissu d'origine embryonnaire est directement impliquée dans les processus biologiques indispensables à l'établissement au maintien et au développement d'une grossesse qui sont l'implantation du blastocyste dans la paroi utérine, la tolérance immunitaire fœto-maternelle, le développement et la croissance fœto-placentaire (**Okae et al., 2018**).

Le cytotrophoblaste villositéux sont des cellules mononucléées épithéliales qui ont la propriété de fusion pour former un syncytium, le syncytiotrophoblaste (ST), Le cytotrophoblaste extravillous (CTEV) prolifère puis devient invasif et migre dans la décidua et le myomètre (CTEV interstitiel), Il colonise les vaisseaux maternels (CTEV vasculaire) où se différencie en cellules géantes plurinucléées (**Moindjie, 2016**) (**Fig.4**).

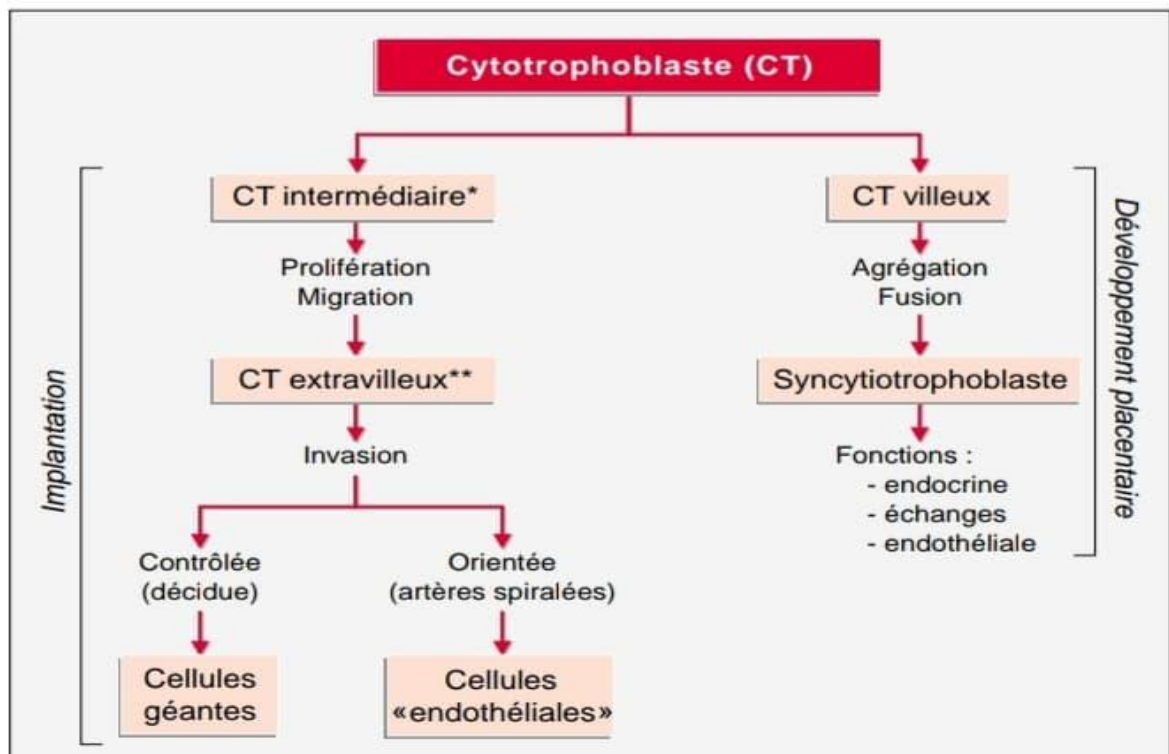


Figure 4 : Représentation des deux voies de différenciation du cytotrophoblaste humain (Fournier et Tsatsaris, 2008).

I.1.2.4 L'évolution du placenta

L'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain est la villosité chorionale, Une première vague proliférative de cytotrophoblaste colonise le syncytiotrophoblaste inter-lacunaire formant l'ébauche de la villosité chorionale ancrée dans l'utérus et à ce stade le placenta est composé de cellules trophoblastiques : le cytotrophoblaste mononucléé et syncytiotrophoblaste multinucléé (Alsat et al., 1999).

La villosité chorionale apparaît dans sa constitution définitive vers la troisième semaine après la fécondation, elle est soit ancrée dans l'utérus maternel et appelée alors villosité crampon, soit flottante dans la chambre intervillieuse, la villosité chorionale est formée d'un axe mésenchymateux contenant des vaisseaux fœtaux (Tarrade et al., 2014).

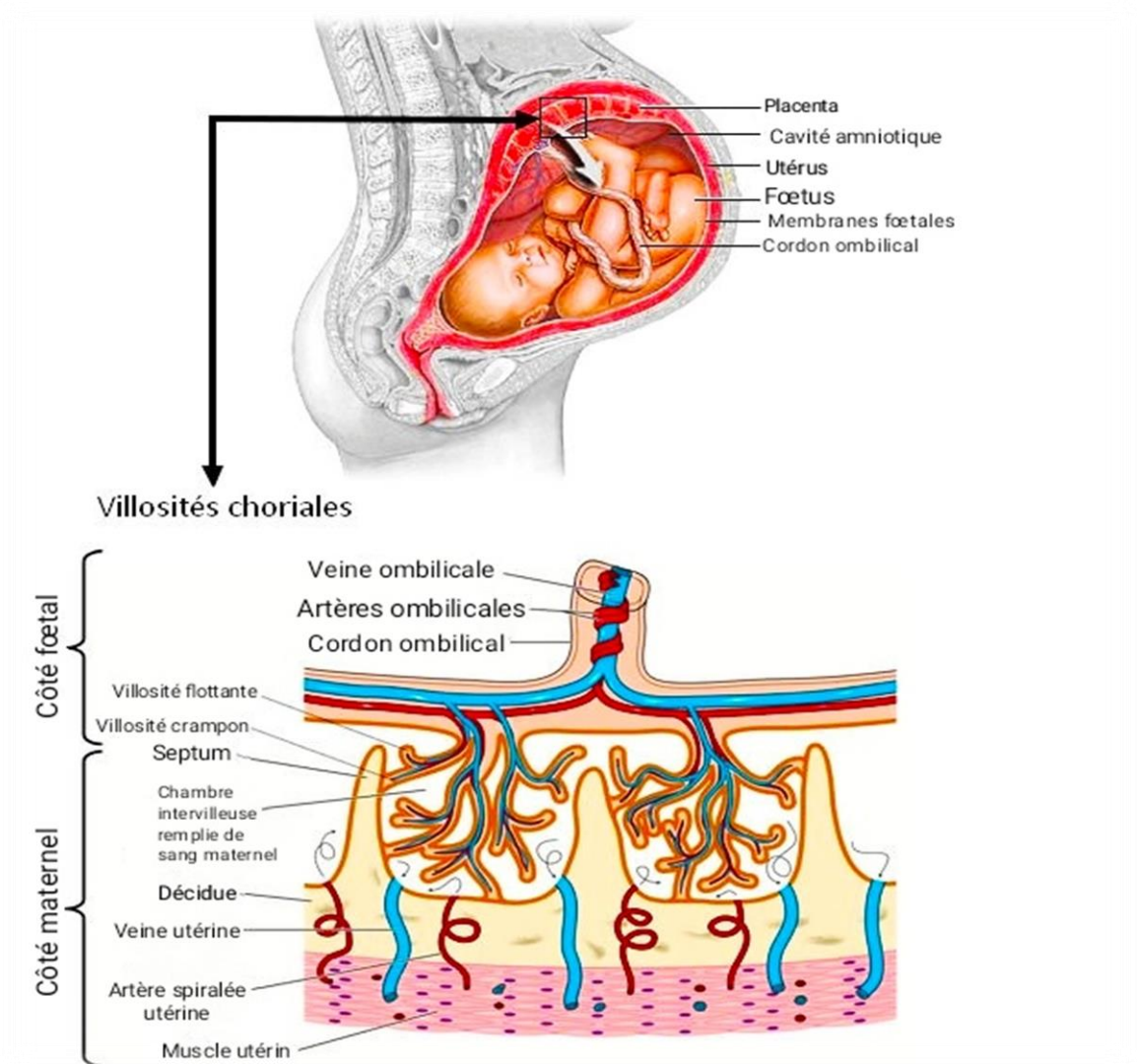


Figure 5 : Le placenta humain (Évain-Brion et Malassiné, 2010).

I.1.2.5 Circulation placentaire

Le sang maternel arrive dans la chambre intervillieuse par une centaine d'artères spiralées. Cette chambre intervillieuse dérivée des lacunes inter-villositaire, est en contact de sinus formés par les capillaires sanguins utérins.

La communication directe avec les artères spiralées maternelles n'est établie qu'à partir de la huitième semaine de grossesse (Nennig, 2009) Ainsi, les circulations maternelle et fœtale sont séparées par une structure d'origine fœtale la « barrière placentaire » constituée par l'endothélium des capillaires placentaires, le mésenchyme qui les entoure et le trophoblaste.

Le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste définissent le type hémomono-chorial à trophoblaste villositaire du placenta caractéristique propre à l'espèce humaine (Bonin, 2002).

I.2.1 Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA)

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), appelé système HLA (Human Leucocyte Antigène) occupe une vaste région du génome d'environ 4 à 5 mégabases, regroupant une série de gènes extrêmement polymorphes chez l'homme codés par le bras court du chromosome 6.

Cette région fut initialement découverte en raison de son influence dans le rejet de greffe et les réponses immunes à certains antigènes (**Chardon, 2000**).

Le Système HLA est subdivisé en trois Classes :

- Les molécules d'HLA Classe III
- Les molécules d'HLA Classe II
- Les molécules d'HLA Classe I

La région du génome d'HLA classe III code pour plusieurs molécules d'inflammation tels que C2, Bf, HSP, TNF et C4 du système du complément.

Les molécules HLA de classe II sont subdivisées en trois séries : HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP.

Les molécules HLA de Classe I sont subdivisées en deux groupes, celles classiques constituant le groupe Ia (HLA -A, -B et -C) et celles non classiques qui forment le groupe Ib (HLA-E, F et G) (**Caillat, 2002**) (**Fig.6**).

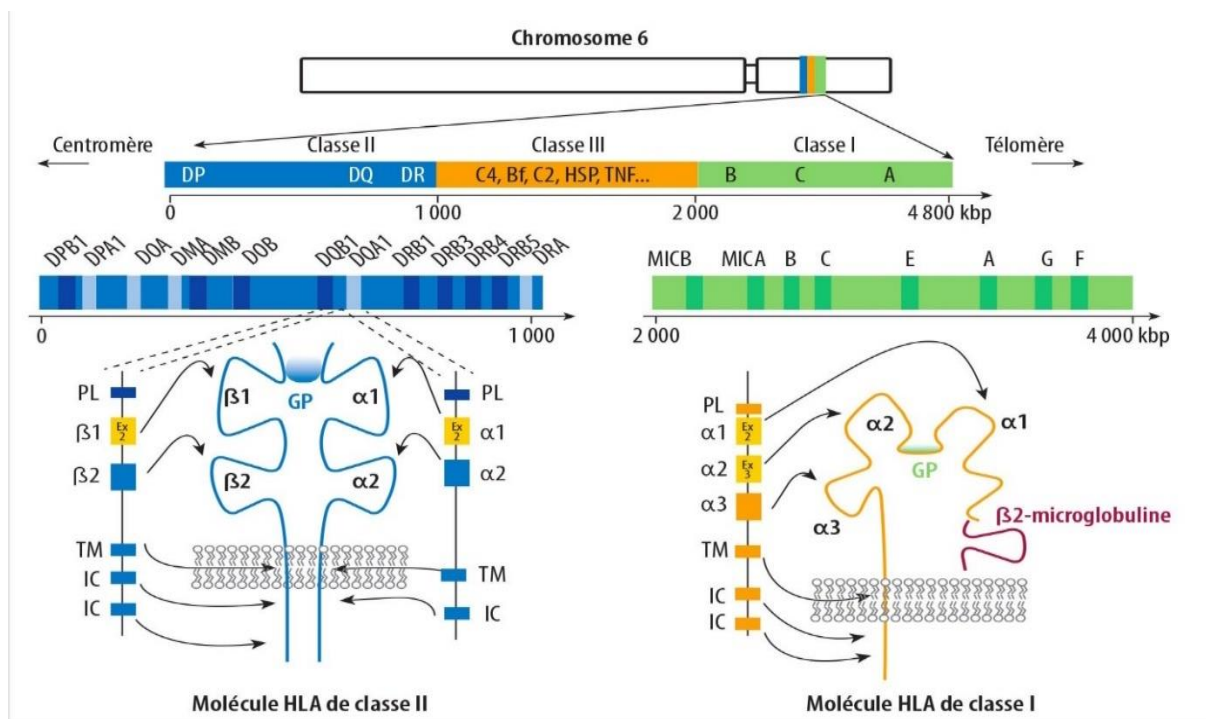


Figure6 : Structure de système HLA (Nicolas, 2018).

I.2.1.1 Complexe HLA G

I.2.1.1.1 Expression

Le gène HLA-G, gène du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I « non classique », caractérisé par un faible polymorphisme, une restriction tissulaire et une expression au niveau de trophoblaste au cours de grossesse (**Le Bouteiller et Lenfant, 1997**).

HLA-G joue un rôle essentiel au cours de la réponse immunitaire dans la tolérance fœto-maternelle, Son interaction est réalisée sur trois récepteurs spécifiques exprimés sur les cellules T, Natural Killer (NK) et APC (**Carosella, 2014**).

Cette molécule est transcrite dans la plupart des tissus alors que son expression protéique est très restreinte, Le gène HLA-G est exprimé au niveau de cytotrophoblaste extravilleux, à la membrane amniotique et les cellules endothéliales des villosités choriales (**Le Bouteiller, 2014**).

I.2.1.1.2 Structure de Complexe HLA-G

L'HLA-G est une molécule de classe Ib non classique organisé en 8 exons séparés par 7 introns, Cette protéine est générée via un épissage alternatif à quatre isoformes associées à la membrane cellulaire (G1, G2, G3, et G4) et trois isoformes solubles (G5, G6 et G7) (**Almeida, 2017**).

L'isoforme HLAG1 et HLAG5 présente une structure similaire à celle des autres molécules HLA de classe I non classique avec trois domaines globulaires :

- Domaine extracellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$, et $\alpha 3$, associés à la $\beta 2$ -microglobuline.
- Un domaine transmembranaire.
- Une partie intracytoplasmique.

En revanche, les transcrits codant les isoformes HLA G2, G3 et G4 présentent la particularité d'avoir perdu au cours de l'épissage un ou deux exons codant les domaines extracellulaires $\alpha 2$ ou $\alpha 3$ ($\alpha 2$ pour HLA G2, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ pour HLA G3, et $\alpha 3$ pour HLA G4) (**Rouas, 1997**).

La molécule HLA-G a trois récepteurs : LILRB1, LILRB2, et KIR2DL (**Naji et al., 2007**) (**Fig.7**)

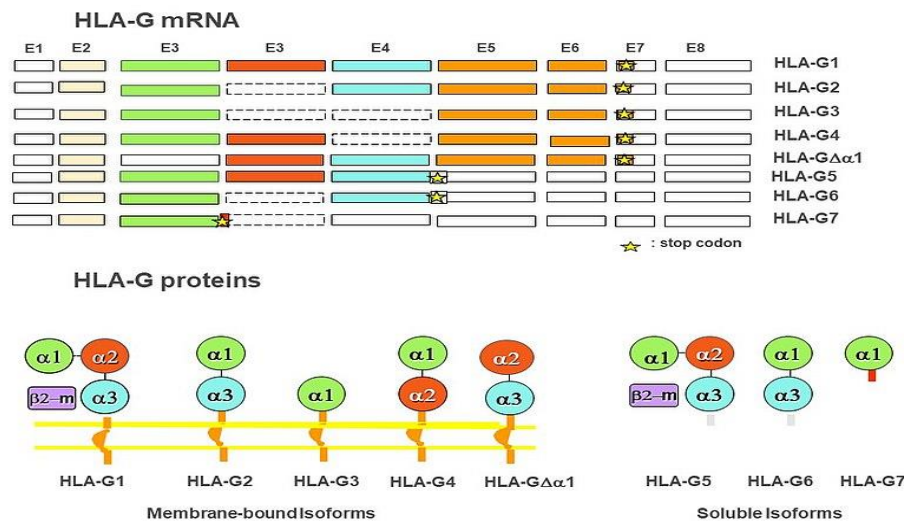


Figure 7 : Représentation schématique des transcrits alternatifs et isoformes protéiques correspondantes pour HLA-G (Carosella et al., 2002).

I.2.1.1.3 Rôle de l'HLA-G dans la tolérance fœto-maternelle

La tolérance fœto-maternelle est le seul exemple non pathologique de tolérance naturelle induite par une greffe semi-allogénique, La molécule HLA-G est essentielle pour la tolérance et des changements dans son expression entraînent un rejet fœtal (Carosella, 2014).

La présence d'HLA-G peut protéger le cytotrophoblaste de l'activité lytique des cellules NK infiltrant l'endomètre maternel pendant la grossesse, Par conséquent en interagissant avec les KIR des cellules NK et de LT CD8+, cette molécule bloquer ces cellules et améliorer la tolérance aux embryons (Carosella, 2000).

En effet, l'IL-10, la progestérone et l'AMPC induisent les cellules stromales déciduales à exprimer HLA-G, leur permettant de contrôler l'activité cytotoxique des cellules NK contre les cellules trophoblastes (Koller et al., 1988).

De plus, HLA-G régule l'angiogenèse des villosités choriales, Son isoforme soluble peut être utilisé comme immunosuppresseur spécifique pendant la grossesse (Ksouri et al., 2009).

La molécule HLA-G participe donc directement et indirectement à la tolérance immunitaire : initialement impliquée dans la vascularisation et l'augmentation du volume sanguin apporté au fœtus, puis dans le maintien de l'immunosuppression dans l'interface fœto-maternelle (Caban, 2015).

I.2.2 Les cellules NK

Les cellules NK sont des cellules de l'immunité innée les plus abondantes à l'interface foëto-maternelles, elles représentent environ 70% des lymphocytes déciduaux (**Yagel, 2009 ; Erlebacher, 2013**).

Les NK sont présentes dans l'endomètre avant l'implantation, leur nombre augmente particulièrement trois à cinq jours après l'ovulation suivant le pic de LH, s'il y a une fécondation elles persistent durant le premier trimestre puis leur nombre diminue progressivement en fin de grossesse (**Vanden et al., 2005**).

Les NK sont aussi recrutées depuis le sang périphérique par des facteurs chémo-attractants produits par les cellules déciduales, un défaut ou une anomalie de la production de ces facteurs a été démontrée chez les femmes qui ont déjà avortées (**Salamonsen et al., 2007 ; Erlebacher, 2013**).

Les cellules NK contiennent de la perforine dans leurs granules et elles sont spécialisés dans la destruction et la lyse de cellules cibles qui ne présentent pas des antigènes HLA de classe I (A, B ou C) à leur surface cellulaire. Cependant, les cellules trophoblastiques expriment faiblement les antigènes HLA-C et n'expriment pas de molécules HLA-A et HLA-B ; elles représentent une cible de choix pour l'action des cellules NK infiltrant la décidua utérine (**Ponte et al., 1999**). En effet, ces cellules d'origine maternel Ce protègent de la cytotoxicité de cellules NK par l'expression à leur surface de molécules : HLA-E et HLA-G (**Yagel, 2009**).

Afin de comprendre le rôle inhibiteur exercé par HLA-G sur les cellules NK, Il faut d'abord savoir que les NK reconnaissent ces antigènes par deux types de récepteurs : KIR et KAR.

- Les KIR ou KIR2DL4 (Killer Immunoglobulin-like Récepteur) de type immunoglobuline exprimés sur les cellules du système immunitaire innée NK et LT, leur liaison aux antigènes HLA-G inhibe l'activité cytotoxique des cellules NK et LT CD8+ (**Rajagopalan et Long ,1999**).

- Les KAR (killer-cell activator receptors) exprimés sur les cellules NK, elles stimulent l'activité des cellules tueuses naturelles et activent la lyse cellulaire (**Schleinitz et al.,2002**)

Au niveau de la décidua utérine, Les molécules HLA-G présentés à la surface des cellules trophoblastiques inhibent l'activité cytotoxique de NK et même de Lymphocytes T CD8+ , elles devient inactives CD8-,soit directement en se fixant sur le récepteur KIR2DL4 présents à la surface des cellules NK et des lymphocytes T CD8, soit indirectement en stabilisant

l'expression de HLA-E capable de se fixer sur les récepteurs inhibiteurs CD94/NKG2A (Lee et al.,1998), La molécule HLA-E, peut aussi stabilise l'expression HLA-G et facilite son interaction avec les récepteurs des cellules NK .

Enfin, Les NK sont des cellules à caractère transitoire pendant la grossesse, elles ne sont pas simplement des cellules tueuses inhibés, Les NK jouent un rôle crucial dans la tolérance fœto maternel : synthèse et sécrétion des cytokines qui vont moduler la prolifération, la différenciation et la migration trophoblastique , De plus elles participent à l'angiogenèse placentaire, instaurent une immunsurveillance à l'interface fœto-maternel (IFM) et leur cytotoxicité réduite leur permet de détecter et combattre une infection sans risque pour le développement de fœtus à naître (Fig.8).

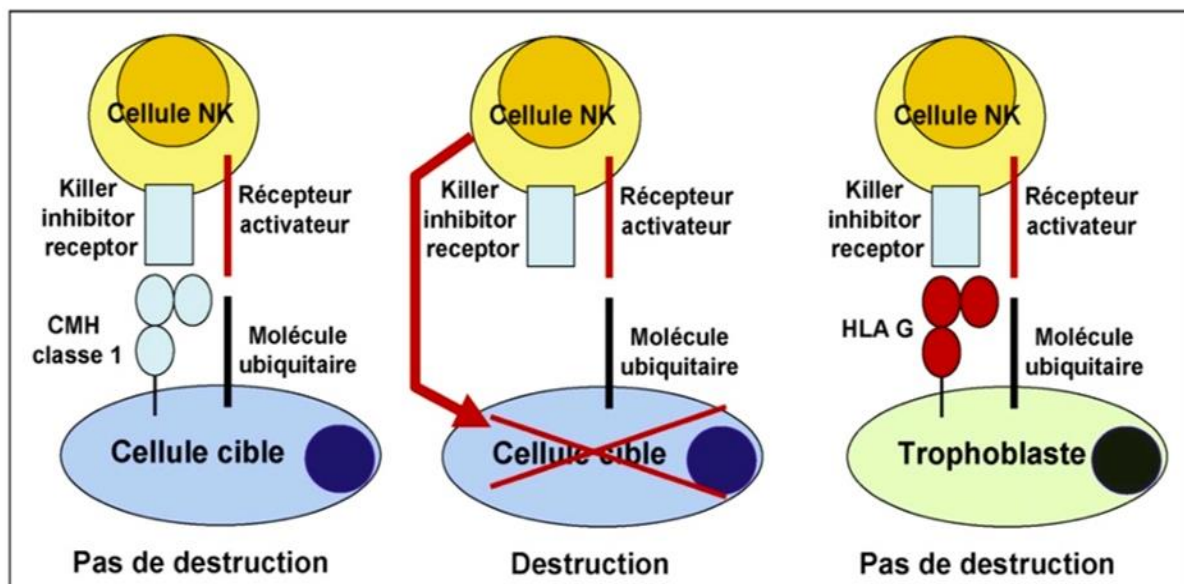


Figure 8 : Rôle de HLA-G et des cellules NK (Kayem et Batteux, 2008).

I.2.3 Macrophage

Les macrophages décidaux sont des monocytes circulants qui ont migré dans l'utérus, Ils sécrètent des nombreuses molécules tels que (CSF-1, MIF, CCL2, CCL3, CCL5).

Les cellules trophoblastiques sont impliquées dans le recrutement, la prolifération et la différenciation des macrophages déciduales. **(Hanssens et al., 2012).**

Les macrophages décidaux ont plusieurs propriétés immunosuppressives **(Duault, 2015)** :

- Produire des substances immunosuppressives, telles que l'IL-10.
- Production de prostaglandineE2 (PGE2).
- Activité enzymatique de type indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO).

Les macrophages représentent 20% des cellules immunitaires déciduales, Ils sont impliqués dans l'établissement de la tolérance immunitaire et le remodelage tissulaire.

Ils jouent également un rôle dans l'identification et l'élimination des agents infectieux, l'adaptation à la réponse inflammatoire à l'invasion placentaire et finalement l'élimination des cellules apoptotiques **(Hanssen, 2013).**

Leurs origines sont diverses, ce sont des macrophages de l'endomètre différenciés et proliférés ou des macrophages recrutés à partir du sang périphérique, ils sont maturés dans la décidua sous le contrôle du microenvironnement local **(Lapierre, 2009).**

I.2.4 Cellules présentatrices des antigènes

Les cellules déciduales présentatrices des antigènes (APC) sont les premières à rencontrer les antigènes fœtaux, ces cellules ont la particularité de pouvoir se différencier soit en cellules induisant une réponse immunitaire de défense, soit en cellules induisant une tolérance spécifique des antigènes qu'elles présentent **(Angel, 2007).**

Le microenvironnement de la décidua est le siège déterminant de l'attraction, la prolifération et la différenciation des cellules APC **(Gulameabasse et al., 2020 ; Anna, 2019).**

La capacité des cellules APC à orienter la réponse immunitaire soit vers l'activation soit vers la tolérance, dépend de plusieurs facteurs tels que la capture, la préparation et la présentation des antigènes en présence d'antigènes HLA **(Hanssens et al., 2012).**

I.2.5 Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques CD sont des cellules immunitaires présentatrices d'antigènes jouent un rôle dans la tolérance lors d'une grossesse, Elles sont donc des cellules tolérogènes (**Leno-Durán et al., 2014**).

Avant la mise en place d'une grossesse, l'endomètre est caractérisée par une prédominance de cellules dendritiques matures (CD83+) tandis que dans la décidua (après la mise en place d'une grossesse) dès le premier trimestre, les cellules immatures (CD83-CD209+) deviennent majoritaires et participent à l'orientation des lymphocytes T naïves vers la voie des cellule T régulatrices et vers la voie Th2 anti-inflammatoire, les CD assurent aussi un rôle très important dans le recrutement et l'expression des récepteurs inhibiteurs à la surface des NK (**Gardner et al., 2003 ; Leno-Durán et al., 2014**).

Les CD immatures peuvent être générées sous l'action des acteurs anti-inflammatoire (IL-10, progestérone, HCG, estradiol, ...), Elles vont ensuite produire des cytokines anti-inflammatoires (**Leno-Durán et al., 2014**).

Cette immaturité des cellules dendritiques est maintenue grâce au trophoblaste qui va sécréter le macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), À la mise en présence avec cette cytokine, les cellules dendritiques perdent les marqueurs de maturation avec une diminution de l'expression de CD25, CD40 et CD83 acquérant ainsi le phénotype des cellules DC immatures, Avec ce phénotype immature Ces cellules perdent leur capacité à faire proliférer les cellules T. Le MIC-1 peut induire une migration des cellules DC seulement immatures (**Segeer et al., 2012 ; Mesdag et al., 2014**).

La fixation d'HLA-G sur les récepteurs LILRB1 et LILRB2 exprimés à la surface des cellules dendritiques va provoquer une induction des cellules DC tolérantes et une réduction d'expression de HLA-DR, CD80 et CD86 (**Ristich et al., 2005**), la formation de ce complexe permet la présentation d'un peptide foétale HLA-G aux lymphocytes T qui le reconnaissent par leurs récepteur TCR ce qui induit une inactivation et une apoptose pour les CD8+ et une formation de Treg CD25+ à partir de LT CD4+.

En présence de cytokines pro-inflammatoires, les cellules DC immatures deviennent matures en exprimant CD83+ et acquièrent un fort pouvoir de stimulation des cellules T (**Miyazaki et al., 2003**) (**Fig.9**).

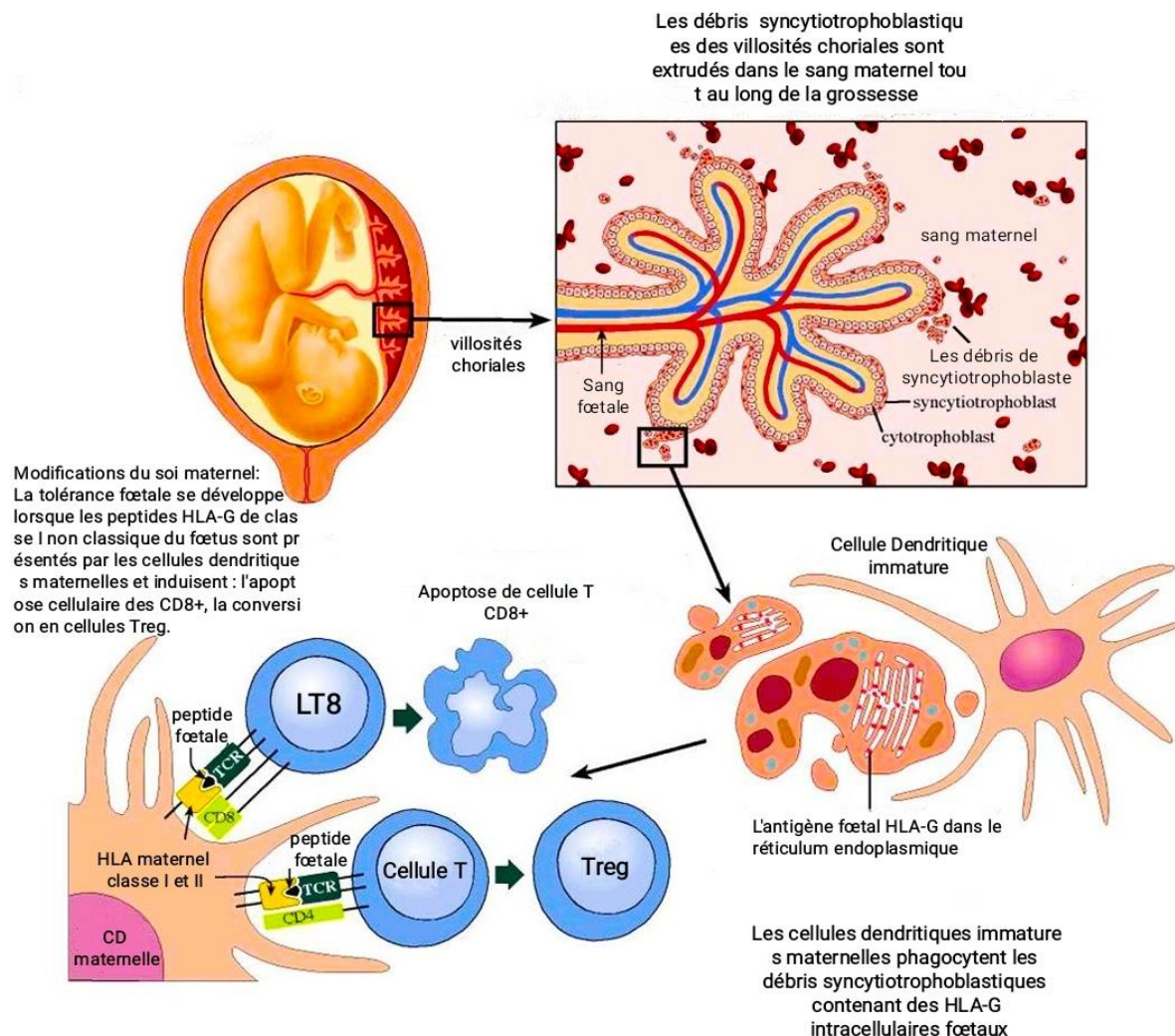


Figure 9 : Rôle des cellules dendritiques dans la tolérance fœto-maternelle (Waldrof, 2009).

I.2.6 L'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)

Le placenta protège le fœtus des cellules T CD8+ de la mère par l'intermédiaire d'un mécanisme enzymatique actif, L'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) est une enzyme présente dans les macrophages, les cellules dendritiques et le trophoblaste (le futur placenta) particulièrement trophoblaste extravillieux qui est le plus en communication avec le compartiment sanguin et le système immunitaire maternel (Mellor et Munn, 2004 ; Honig et al., 2004)

L'IDO participe au catabolisme du tryptophane, acide aminé essentiel pour le fonctionnement et la survie des cellules T CD8+ (Honig et al., 2004).

L'IDO induit une tolérance en réduisant la concentration de tryptophane en produisant des métabolites toxiques compromettant l'activation des cellules T et la cytotoxicité des cellules NK (Lopez *et al.*, 2006 ; Segerer *et al.*, 2012).

L'inhibition de l'IDO par le 1-méthyl tryptophane chez des souris gravide, entraîne toujours un avortement rapide et un rejet de fœtus dans les grossesses allogéniques (Kudo et Boyd, 2005 ; Munn *et al.*, 1998).

L'IDO agit de plusieurs façons : inhibition directe en bloquant la prolifération des cellules T et en les rendant susceptibles à l'apoptose (Liu *et al.*, 2007), Induction de la genèse de cellules Treg (Chen *et al.*, 2008), inhibition de la cytotoxicité des cellules NK en réduisant l'expression des récepteurs activateurs NKG2D (Song *et al.*, 2011) (Fig.10).

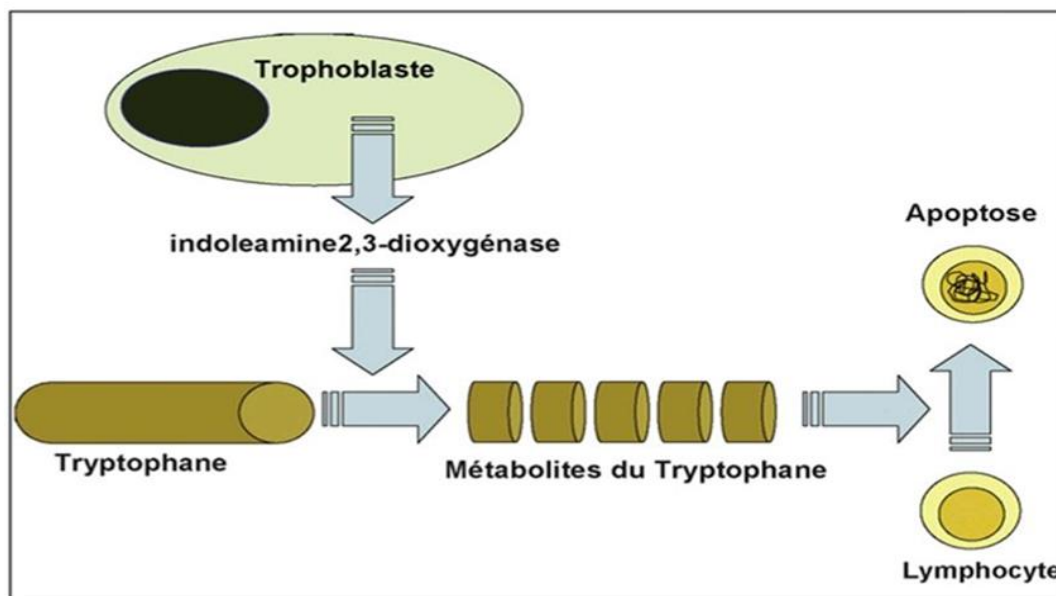


Figure 10 : Mode d'action de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (Kayem et Batteux, 2008).

I.2.7 Les lymphocytes T régulatrices

Les cellules T régulatrices spécifiques des antigènes fœto-placentaires sont sélectivement attirées dans la décidua en induisant la différenciation des cellules T naïves en cellules Treg.

Les cellules T naïve CD4+ ou Th0 après la fixation sur leur récepteur de l'antigène spécifique en présence d'IL-2 se différencient vers l'une des quatre voies : Th1, Th2, Th17 ou Treg (Esquerré, 2007).

La TGF β est une cytokine a des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires serait essentielle dans cette orientation préférentielle vers Treg.

En présence de TGF β , confrontées à leur antigène spécifique, les cellules CD4+CD25- s'orientent vers les cellules Treg CD4+CD25+ (Chen *et al.*, 2008).

La prostaglandine E2 (PGE2) également produite par le trophoblaste a une action synergique de celle de TGF β sur l'effet inducteur de différenciation des cellules CD4+CD25- en cellules Treg, HLA-G exprimé par le trophoblaste interviendrait dans la génération des cellules Treg. (Miroux, 2011).

Les lymphocytes T régulatrices (Treg) (CD4+ CD25+) agissent sur les phénomènes de tolérance, le fœtus est toléré immunologiquement par la mère grâce à des modifications importantes de l'équilibre notamment par la présence de Treg, le pourcentage de T régulateurs circulants augmente au cours du premier trimestre de la grossesse, puis un plateau pendant le 2e trimestre avec une diminution pendant le post partum (Boissier *et al.*, 2009).

Les cellules Treg représente 1-3 % des cellules T CD4+ circulantes ont un phénotype particulier en exprimant CD25+ et FoxP3+ (Mesdag *et al.*, 2014).

Pendant la grossesse, les cellules Treg représentent 20 % des cellules T CD4+ qui s'accumulent dans la décidua, En fin de grossesse les cellules Treg déciduales diminuent, Cette diminution peut entrainer des avortements a répétions (Hanssen *et al.*, 2013) (Fig.11).

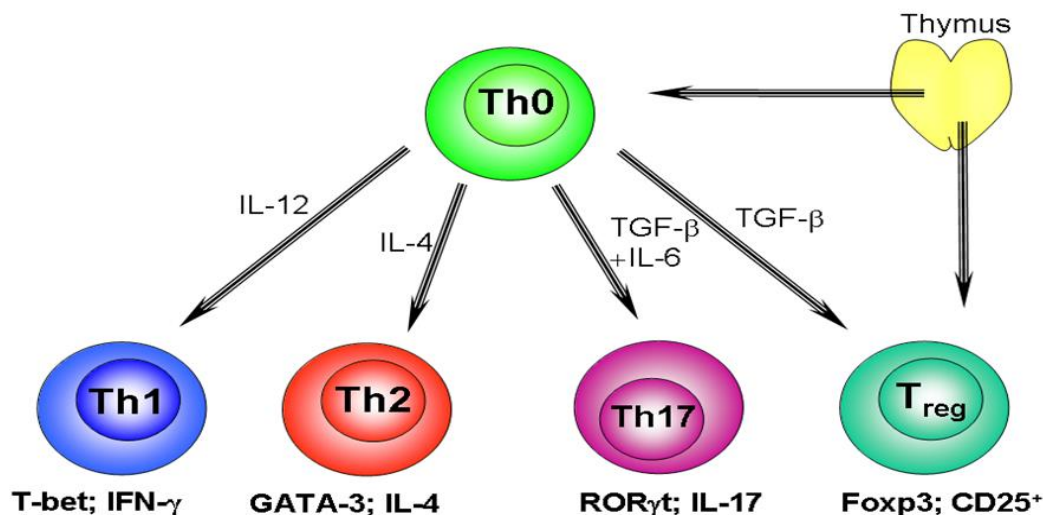


Figure 11 : Différenciation cellulaire en lignages Th1, Th2, Th17 et Treg (Kantokano, 2006).

I.2.8 Cytokines Th1/Th2

Les lymphocytes T CD4 + ou LT helper Th0 (naïfs) se différencient lorsqu'ils sont spécifiquement stimulés par les antigènes qui leur sont présentés par les CPA et elles peuvent être distingués en fonction des cytokines qu'ils produisent, cependant l'expression de l'antigène HLA-G par les cellules trophoblastiques favorise la différenciation des lymphocytes CD4+ en Th2 anti-inflammatoires (**Firestein et al., 1989**).

Les cellules Th1 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-2, IFN γ et TNF β et participent à l'activation des macrophages favorisant la réponse immunitaire à médiation cellulaire, ils sont impliqués dans les phénomènes de rejet des greffes allogénique , En revanche, les cellules Th2 produisent des cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-5,IL-13 et IL-6 interviennent dans l'immunité humorale ,ainsi que l'IL-10 et TGF β sont des cytokines immunosuppressives impliquées dans les phénomènes de régulation de la réponse immunitaire et de la tolérance fœto-maternelle (**Tkaczuk, 2002 ; Maggi et al., 1992 ; Hsieh et al., 1993**).

Un troisième type de cellules T CD4+ a récemment été identifié, les cellules Th17 sécrétrices de l'IL-17, TNF- α , GM-CSF, IL-21, IL-22 et IL-26 (**Mesdag et al., 2014**).

Lors d'une grossesse, l'environnement décidual se caractérise par une production accrue des cytokines Th2 et une inhibition de la sécrétion de cytokines Th1 (**Chaouat et al., 1990**).

L'étude de synthèse d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) par les cellules du trophoblaste montre une sécrétion accrue de cette cytokine à l'interface du tissu fœto-maternel notamment localisée dans les couches périphériques du cytotrophoblaste (**Wilczyński et al., 2015**).

Le RTF (Regeneration and Tolerance Factor) a été identifié dans le placenta de la souris comme ayant un rôle immunosuppresseur de l'expression Th1, Cette protéine est exprimée par les couches périphériques du cytotrophoblaste à partir de la 7e à la 9ème semaine de gestation et induit la production d'IL-10, Ce facteur de tolérance et de régénération contrôle l'immunomodulation placentaire exercée par les cytokines en induisant une réponse anti-inflammatoire Th2 (**Lattuada et al., 2004**).

Durant la grossesse, la situation n'est pas figée, puisque l'implantation se fait dans un environnement Th1, la grossesse se déroule ensuite dans un climat anti-inflammatoire de tolérance de type Th2, Les cellules trophoblastiques et l'embryon orienteraient la production des cytokines vers Th2 (**Mesdag et al., 2014**).

En cas d'avortements spontanés à répétition les cellules T CD4+ déciduales produisent moins d'IL-4 et d'IL-10, de leukemia inhibitory factor (LIF) et de macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) que les cellules déciduales recueillies au cours de grossesses normales (Piccinni *et al.*, 1998).

Une diminution ou un défaut de sécrétion de cytokines de type Th2 comme un excès de celles de type Th1 va provoquer un échec de l'implantation embryonnaire et cause spontanément un avortement (Chaouat *et al.*, 2004) (Fig.12).

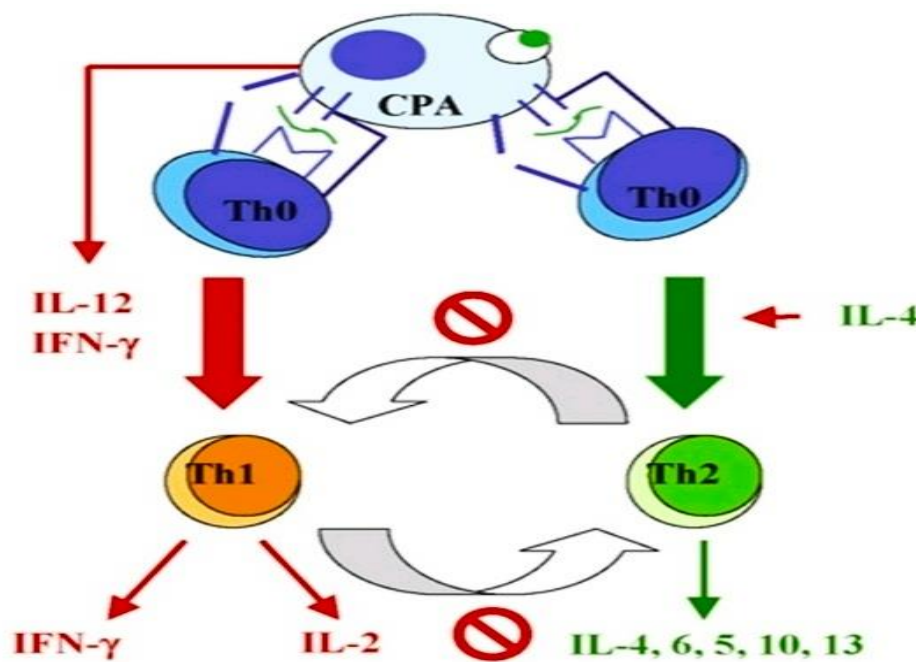


Figure 12 : Dichotomie Th1/Th2 (Kayem et Batteux, 2008).

I.2.9 LIF et LIF récepteur

Dans la deuxième phase du cycle, l'endomètre synthétise une molécule LIF (facteur inhibiteur de la leucémie).

Lors de l'implantation d'un blastocyste, les cellules trophoblastiques expriment des récepteurs LIF, L'implantation nécessite une interaction entre LIF / LIF -R et donc représente, ce complexe représente un facteur clé dans l'implantation embryonnaire.

Pendant la grossesse, le LIF est sécrété par les cellules déciduales maternelles, les cellules Th2 et les cellules T régulatrices tandis que le LIF-R est exprimé par les cellules syncytiotrophoblastes (Oufkir, 2014).

La liaison LIF / LIF-R permet la différenciation et la croissance des cellules trophoblastiques et induit un microenvironnement de tolérance foetale grâce à ses propriétés immunomodulatrices.

L'IL-4 stimule également le tissu endométrial pour produire un « Facteur d'inhibition de la leucémie » (LIF) qui est avec le TGF β favorise la décidualisation endométriale, l'invasion des cellules trophoblastiques et contrôle l'angiogenèse au niveau de l'endomètre (**Dallagi, 2015**) (**Fig.13**).

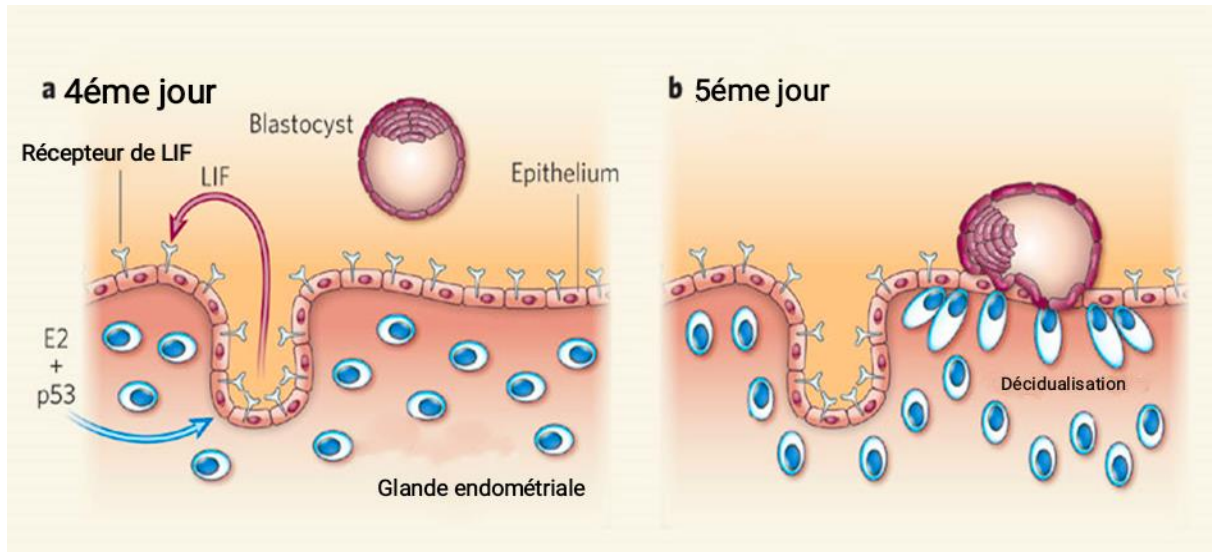


Figure 13 : Expression du facteur inhibiteur de la leucémie utérine (LIF)

A – Au 4^{ème} jour de la grossesse, l'œstrogène E2 induit l'expression du LIF dans les glandes endométriales, conduisant la sécrétion de LIF dans la lumière utérine, Là, le LIF se lie à ses récepteurs à la surface des cellules épithéliales.

B- Au 5^{ème} de la grossesse l'utérus est réceptif au blastocyste ce qui permet l'implantation.

Hu et coll trouvent que l'expression du LIF dans les glandes endométriales dépend également de l'activité régulatrice de p53.

En l'absence de p53 un LIF insuffisant est produit, l'utérus ne devient pas suffisamment réceptif et moins de blastocystes s'implantent (**Hu et Feng, 2007**).

I.2.10 Progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne, sécrétée chez la femme par le corps jaune (après le pic de LH), Chez la femme enceinte entre la 6ème et la 8ème semaine de grossesse le placenta prend le relais de la production de la progestérone (pg) (**Mauer et al., 1975**).

Cette hormone prépare la muqueuse utérine à l'implantation de l'œuf et agit principalement sur l'utérus en favorisant la décidualisation des cellules stromales et assure le maintien de la grossesse.

Il semble que la progestérone joue un rôle immunosuppresseur important qui serait médié par la protéine PIBF (Progestérone Induced Blocking Factor) sécrété par Le trophoblaste villositaire étant un intermédiaire des effets de la progestérone qui diminue la production des cytokines Th1 et augmente celle des cytokines Th2 et inhibe la cytotoxicité des cellules NK (**Casper et Yanushpolsky, 2016**).

I.2.11 HCG

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est le premier signal hormonal qui favorise la tolérance maternelle chez l'embryon (**Makrigiannakis et al., 2017**) Plusieurs effets immunitaires de cette dernière au cours de grossesse ont été observés, tels que :

- La maturation des cellules dendritiques en augmentant l'activité IDO et la production d'IL-10 (**Wan et al., 2008**).
- La différenciation des macrophages en favorisant la phagocytose des corps apoptotiques en inhibant l'inflammation.
- Induction de l'apoptose des cellules T CD8+ dans la décidua.
- Orientation des lymphocytes T helper vers Th2 (**Schumacher et al., 2009 ; Kayisli et al., 2003**).

I.2.12 L'interface fœto-maternelle

L'interface fœto-maternelle (IFM) et peut également appelée l'interface materno-placentaire (IMP) c'est le site de communication entre la décidua et les tissus extra-embryonnaires du complexe fœto-placentaire.

Selon les auteurs, ce sont les cellules placentaires et non les cellules fœtales qui interagissent avec le système immunitaire maternel, cette interface apparue au moment de la nidation de l'embryon au niveau de l'endomètre (**Straszewski-Chavez et al., 2005**).

L'IFM est composée de 2 parties distinctes : la partie placentaire fœtale et la partie déciduale et myométriale (maternelle) (**Brown et al., 2014**).

Les tissus déciduaux assurent un rôle nutritionnel et endocrine important lors de la grossesse par une sécrétion de cytokines aident à l'implantation et à la croissance embryonnaire et fœtale et participent au maintien de la grossesse (**Leno-Durán et al., 2014**).

L'interface fœto-maternelle est composée de cinq site de rencontre : le trophoblaste extravilleux, les artères spiralées, le syncytiotrophoblaste, le chorion, les cellules trophoblastiques (microchimérisme fœtal) ayant migré dans la circulation maternelle (**Vinatier et Monnier, 1990**) (**Fig.14**).

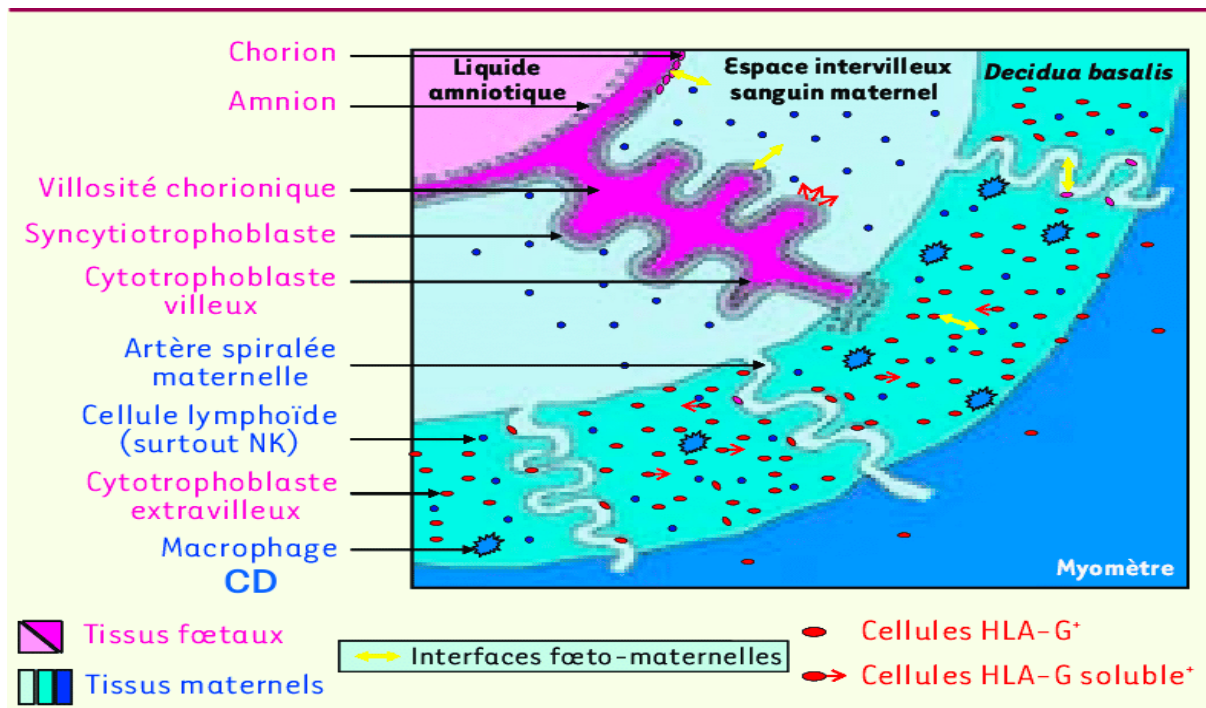


Figure 14 : Interface fœto-maternelle (Le Bouteiller et al., 2006).

I.3.1 Avortement spontanée à répétition

L'avortement spontané à répétition (ASR) est défini par l'OMS comme une expulsion d'un embryon avant 22 semaines d'aménorrhée avec un poids fœtal inférieur à 500g, Ils affectent environ 1 à 2 % des couples infertiles (**Merviel et al., 2005**).

Il est important de distinguer entre un avortement précoce qui est un avortement survenant au premier trimestre (les 15 premières semaines) et un avortement tardif qui est un avortement spontané du deuxième trimestre de la grossesse (entre 15 et 21 semaines) (**Reznikoff-Etievant, 1988**).

On parle d'avortement spontané à répétition (ASR) à partir de 3 pertes embryo-fœtales, précoces, successifs, non interrompus par une grossesse normale, C'est le caractère successif qui définit le caractère pathologique. Ces avortements répétés précoces doivent survenir avec le même partenaire (**Ksouri et al., 2003**).

Le chiffre classique de 3 peut prêter à discussion : Il est difficile de proposer à une femme qui vient consulter après 2 avortements d'attendre troisième échec pour lancer une exploration, De plus, à une époque où les femmes commencent tardivement leur vie de reproduction, tout retard diagnostic et thérapeutique peut minorer leur chance de réussir une grossesse, C'est la raison pour laquelle de nombreuses équipes explorent le couple à partir de 2 avortements (**Joanne, 2006**).

I.3.2 Etiologies des avortements spontanés à répétition

En dehors de la mise en évidence d'une anomalie génétique létale pour l'embryon, la cause des avortements spontanés à répétition ne peut être affirmée. Néanmoins, un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés (**Merviel et al., 2005**) (**Fig.15**).

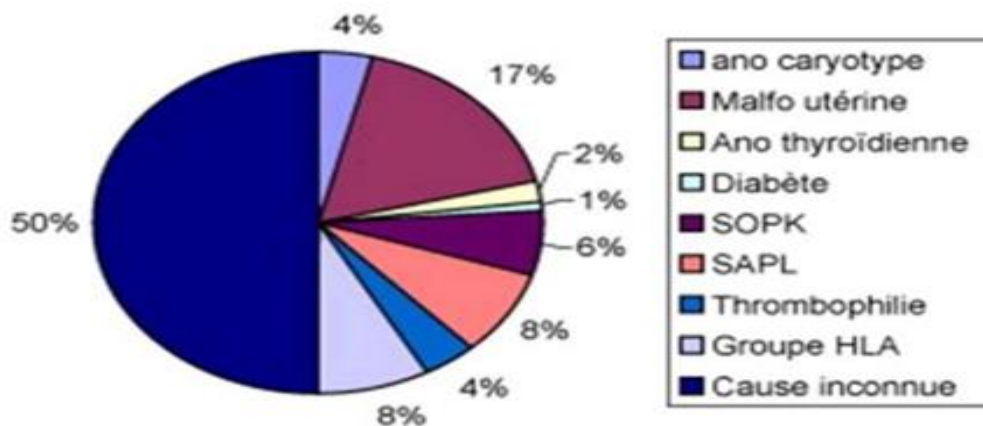


Figure 15 : Etiologies des avortements spontanés à répétition (Lejeune, 2010).

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

SAPL : syndrome des anti-phospholipides.

HLA : Human Leucocyte Antigène.

Ano : anomalie et Malfo : malformation.

I.3.3 Fréquence des avortements immunologiques

La fréquence des avortements d'origines immunologiques n'est pas évaluée pour le moment, puisque cette entité est trop récente. Dans la plupart des cas, le diagnostic des avortements spontanés à répétition peut être induites par des facteurs génétiques, anatomiques, endocriniens ou immunitaires, n'est actuellement évoqué qu'après avoir éliminé les causes classiquement connues : anomalies du corps utérin, incompetence cervicale, anomalies hormonales, infections locales, hypertension artérielle, diabète, anomalies chromosomiques et pathologie spermatiques (**Reznikoff et Marie, 1998**).

On peut estimer que 9 % des premières grossesses sont interrompues spontanément, qu'après une première ASR le risque abortif est d'environ 22 %, puis de 38 % après deux ASR, de près de 70 % après 3 ASR, et probablement de plus de 90 % après 4.

Le bilan de l'étude de **Stray-Pedersen (1984)** permet de montrer sur un ensemble de 195 couples ayant présenté au moins trois avortements que dans 56 % des cas une des étiologies précédentes peut être retrouvée. Il reste ainsi de l'ordre de 44 % d'avortements spontanés répétés de cause inconnue. C'est donc dans ce groupe que les étiologies immunologiques sont actuellement étudiées (**Malpas, 1938 ; Charvet et Mamelie, 1985**).

I.3.4 Symptômes d'Avortement spontanée à répétition

- écoulement vaginale séro-sanguinolent plus ou moins abondant, irréguliers, brunâtre ou rouge vif.
- Expulsion vaginale de tissus brunâtres ou de caillots de sang.
- Douleurs dans le bas du dos ou à l'abdomen ou des crampes similaires aux douleurs menstruelles.
- Nausées et douleurs mammaires peuvent disparaître.
- Taux de β hCG stable.

I.3.5 Causes immunologiques d'un avortement

Des données actuelles sur les interactions immunologiques se déroulant à l'interface materno-fœtale ont permis de fournir quelques explications physiopathologiques aux échecs de grossesses précoces et causes d'avortements spontanés à répétition.

I.3.5.1 Pathologies auto-immunes

L'auto-immunité est définie par la réaction immunologique contre les propres antigènes tissulaires d'un individu. L'auto-immunité comporte à la fois des auto-anticorps et une réaction cellulaire avec des lymphocytes T auto-réactifs (**Merviel et al., 2005**).

Lors d'une grossesse normale, La production des cytokines Th2 augmente considérablement avec une inhibition de la production de Th1, une réponse immunologique stimule la prédominance lymphocytaire Th1 conduit à un avortement spontané à répétition alors que les lymphocytes Th2 empêchent cette perte fœtale (**Geva et al., 1997**).

I.3.5.2 Cellules NK

Au cours des grossesses normales, le nombre des cellules NK diminue (**Coulam et al., 1995**) Cependant lors d'un avortement spontané à répétition la femme présente un nombre accru des cellules NK activées par l'IL-2 dans la décidua (**Kwak et al., 1995**) Ainsi, les taux élevés déciduales de cellules NK activées en phase lutéale indiquerait la survenue d'un avortement spontanés précoce.

Une augmentation de ce taux au-delà de 18 % serait indicatrice d'une perte fœtale imminente (**Beer et al., 1996**), le nombre et le pouvoir cytotoxique de ces cellules augmentent au cours des phases primaires de la conception en cas d'avortement spontanés (**Emmer et al., 2000**).

I.3.5.3 Défaut d'expression d'HLA-G

La molécule HLA-G étant cruciale pour la tolérance fœto-maternelle, Un défaut d'expression de HLA-G conduit à une rupture de la tolérance fœto-maternelle et à un rejet du fœtus.

La diminution de la production d'IL10 connue pour diminuer l'expression d'HLA-G sur les cellules trophoblastiques et sur les monocytes du sang périphérique ce qui montre qu'un petit défaut d'expression de cette cytokine va provoquer une altération de la molécule HLA-G ce qui conduit à une perte fœtale (**Carosella, 2014**).

L'analyse de produits d'avortements permet de montrer un défaut d'expression de la molécule HLA-G (**Carosella et al., 1999**), cependant ce défaut est relié au profil d'expression de HLA-

G à un polymorphisme de la région 3' non traduite de l'ARNm de HLA-G (**Carosella et al., 2008**).

I.3.5.4 Système immunitaire naturel

L'interface fœto-maternel possède des caractéristiques uniques, en particulier vis-à-vis de sa population cellulaire et sécrétoire qui est responsable de maintien de la tolérance materno-fœtale, Au cours d'une grossesse normale, on remarque une modification quantitative des lymphocytes T dans le sens d'une diminution et qualitative avec la constatation d'un profil lymphocytaire immunosuppresseur (**Merviel et al., 2005**).

Le risque d'échec de grossesse existe quand il y a un déséquilibre dans la balance Th1/Th2 et la femme présente un nombre accru des cellules NK activées par l'IL-2 dans la décidua, De plus la maturation des cellules dendritiques empêche l'orientation des cellules T naïf vers la voie Treg et Th2 ainsi que la stimulation de l'IDO, et si le trophoblaste a une expression trop faible des antigènes HLA-G qui pourraient protéger le fœtus du risque d'avortement spontanés., Cette expression quantitative du HLA-G est contrôlée génétiquement et pourrait être variable selon les individus (**Loke et al., 1996**).

Enfin, l'existence d'une relation étroite entre ces acteurs immunitaire constitue un environnement défensif importante pour le fœtus, et donc tout petit défaut dans l'expression de ces molécules conduit spontanément à la perte du fœtus (**Salat-Baroux, 1988**).



Chapitre II : Matériel et Méthode

II. 1. Etude Synthétique

Tableau I : Rôle de HLA-G dans la tolérance foeto -maternelle.

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Données de document
HLA-G : de la tolérance foeto-maternelle à l'acceptation d'organe.	1.Carosella. 2.2014 3.Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.	La molécule HLA-G est un antigène non classique de classe I caractérisé par un très faible polymorphisme et une expression restreinte. Cette molécule a un rôle essentiel dans la tolérance foeto-maternelle. Les changements d'expression de cette dernière conduisent au rejet du fœtus.
HLA-G : immunotolérance en physiologie normal et Pathologique	1. Le Discorde. 2. 2002 3.Pathologie Biologie.	Les molécules HLA-G inhibent l'activité lytique des cellules tueuses naturelles (NK) et des cellules T cytotoxiques. Ce modèle des cellules est inhibé au cours de la grossesse.
Polymorphismes HLA-G chez les couples avec +avortements spontanés récurrents	1.Hviid. 2. 2002. 3.Tissue antigènes.	Une grande partie des causes conduisent à des avortements spontanés à répétition (ASR) peuvent être classées dans les problèmes qui affectent le système immunitaire, Cependant, l'HLA-G exprimé sur le cytotrophoblaste lorsqu'elle subit un défaut d'expression elle peut conduire à des avortements répétés.
HLA-G : à l'interface de Tolérance foeto-maternelle	1.Ferreira. 2.2017. 3. Tendances en immunologie.	Pendant la grossesse, le trophoblaste extravilleux fœtaux (EVT) envahit la muqueuse utérine sans être rejeté par le système immunitaire maternel. De plus, il y a une molécule inhabituelle d'antigène leucocytaire humain (HLA) a été identifiée : HLA-G. qui est exprimé

		uniquement dans EVT, l'HLA-G est donc le centre de la compréhension actuelle de la tolérance immunitaire induite par le fœtus.
Le pool soluble de HLA-G produit par les trophoblastes humains ne comprend pas les niveaux détectables des isoformes HLA-G5 et HLA-G6 contenant l'intron 4.	1. Blaschitz. 2. 2005. 3. Science fondamentale de la médecine de la reproduction.	Dans le cadre d'implantation et de la grossesse, plusieurs fonctions immuno-modulatrices ont été attribuées aux différentes isoformes HLA-G. La molécule HLA-G est exclusivement exprimée pendant la grossesse à l'interface fœto-maternelle, impliqué dans le maintien de la tolérance materno-foetale. Il a été démontré que le cytotrophoblaste exprimant l'HLA-G peut interagir avec le système immunitaire maternel en inhibant l'activité tueuses des cellules naturelles (NK) et des cellules T.
HLA-G et immunité placentaire locale	1. Le Bouteiller. 2. 2003. 3. Gynécologie obstétrique et fertilité.	La molécule HLA-G est principalement exprimé dans le placenta, sa structure est unique et sa fonction aide à contrôler l'immunité placentaire locale. Dans le placenta, l'HLA-G est exprimé dans des cellules trophoblastiques extra-villeuses. Des molécules HLA-G1 solubles peuvent être impliquées dans le contrôle de l'implantation, Il exerce également une fonction immunosuppressive sur les cellules T CD8 + et induit leur apoptose lorsqu'il est activé.
Expression de HLA-G pendant l'embryon humain préimplantatoire Développement	1. Jurisicova. 2. 1996. 3. Actes du National	L'HLA-G est une molécule non classique du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I caractérisé par un modèle d'expression restreint Pendant la grossesse, Il excite un contact direct entre les cellules du

		<p>cytotrophoblaste placentaire extravilleux et les tissus maternels.</p> <p>HLA-G jouent un rôle dans la protection du fœtus humain semi-allogénique.</p>
<p>HLA-G dans la reproduction humaine : aspects de génétique, fonction et complications de la grossesse</p>	<p>1.Hviid 2.2006. 3. Mise à jour de la reproduction humaine.</p>	<p>L'antigène HLA-G non classique de classe Ib est situés sur le chromosome 6 du complexe majeur d'histocompatibilité humain (CMH).</p> <p>L'expression de la protéine HLA-G se fait principalement sur les cellules trophoblastiques.</p> <p>L'HLA-G est important dans la modulation de système Immunitaire pendant la grossesse dans l'acceptation maternelle du fœtus semi-allogénique.</p> <p>Ce dernier sera impliqué dans l'inhibition de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et des fonctions tueuses des naturel (NK).</p>
<p>Rôles de HLA-G chez la mère et le fœtus Microenvironnement immunitaire</p>	<p>1.Xu. 2.2020. 3. Frontières en immunologie.</p>	<p>Pendant la grossesse, l'utérus maternel et le fœtus forment un microenvironnement unique.</p> <p>L'interface materno-fœtale soutenant le développement fœtal.</p> <p>L'expression anormale d'HLA-G est associé à des issues défavorables de la grossesse, telles que l'avortement spontané récurrent (ASR).</p> <p>On peut dire que les trois fonctions principales d'HLA-G pendant la grossesse sont la tolérance immunitaire, le remodelage artériel, et la croissance fœtale.</p>
<p>La relation entre le polymorphisme HLA-G et niveaux sHLA-G dans les paires parentales</p>	<p>1.Sipak. 2.2019. 3. Revue internationale de recherche</p>	<p>L'HLA-G est une molécule de classe Ib, qui joue un rôle important dans l'implantation et donc dans le maintien de la grossesse.</p> <p>Au cours de la grossesse, la tolérance immunologique maternelle du fœtus semi-</p>

avec grossesse à haut risque	environnementale et de santé publique.	allogénique et du placenta résulte de l'activité d'HLA-G.
Génotype HLA-G / Expression / Études sur les associations de maladies : Succès, obstacles et perspectives	1.Amodio 2. 2020. 3. Frontières en immunologie.	L'HLA-G non classique est une molécule immunosuppressive. L'expression d'HLA-G est principalement limitée à l'interface materno-fœtale. Ce dernier régule la réponse immunitaire en favorisant la tolérance fœto-maternelle, et jouent un rôle bénéfique et positif pendant la grossesse.
HLA-G : une molécule de point de contrôle immunitaire	1.Carosella. 2.2015. 3. Les progrès de l'immunologie.	L'HLA-G est une molécule qui empêche la destruction du fœtus par le système immunitaire de sa mère, apportant ainsi une contribution importante à la tolérance fœto-maternelle. HLA-G se lie fortement aux récepteurs inhibiteurs des cellules immunitaires (NK, T). Au contraire, Il active la fonction des macrophages, cellules dendritiques et CPA.
De nouvelles informations sur la tolérance médiée par HLA-G	1.Amodio. 2. 2014. 3. Tissue, Antigènes.	L'antigène leucocytaire humain G (HLA-G) est une molécule régulatrice qui permet au fœtus d'échapper à la réponse immunitaire maternelle et participe à la modulation de la réponse immunitaire et dans le maintien de la tolérance fœto-maternelle. L'HLA-G exerce principalement ses fonctions modulatrices/régulatrices directement en interagissant avec des récepteurs inhibiteurs spécifiques.
Un complexe homodimérique de	1.Apps. 2.2007.	La molécule non classique HLA-G n'est exprimée que sur les cellules trophoblastiques

<p>HLA-G sur des cellule trophoblastiques normales module les cellules présentatrices d'antigène via LILRB1</p>	<p>3. Revue européenne d'immunologie</p>	<p>foétales chez les individus sains qui envahissent la décidua lors de la placentation.</p> <p>La prolifération des lymphocytes T a été inhibée par la liaison HLA-G à LILRB1/2 sur les cellules présentatrices d'antigène (APC), cette interaction pourrait représenter un signal spécifique au placenta vers l'APC déciduale. qui module les réponses immunitaires maternelles dans l'utérus par l'HLA-G.</p>
<p>HLA-G : une molécule HLA de classe I Non classique à pouvoir à immuno-régulateur.</p>	<p>1.Ksouri. 2. 2009. 3.Archives de l'Institut Pasteur de Tunis.</p>	<p>Plusieurs mutations affectant la région 3' non traduite (UTR) d'HLA-G ont été mises en évidence, L'insertion/Délétion de 14 paires de base dans la région 3' (UTR) de l'exon 8 est associée à des avortements spontanés répétitifs. Les chercheurs ont montré que la réduction de l'expression d'HLA-G du trophoblaste dans cette région est associée à l'apparition d'Avortement.</p>
<p>Expression de la protéine HLA de classe I dans le placenta humain</p>	<p>1.Blaschitz. 2. 2001. 3. Grossesse précoce.</p>	<p>Le thème central en immunologie de la reproduction est toujours parcouru à la tolérance maternelle au fœtus semi-allogénique.</p> <p>Des tissus et des cellules d'origine fœtale entrent en contact étroit avec les tissus et les cellules maternels.</p> <p>Au cours de placentation, formant ainsi ce qu'on appelle l'interface fœto-maternelle.</p>
<p>Le rôle potentiel du polymorphisme HLA-G dans la tolérance maternelle au développement du fœtus</p>	<p>1.Agrawal. 2. 2003. 3. Journal d'hémathérapie et de recherche</p>	<p>La molécule HLA-G se présente en quantité assez importante dans le tissu placentaire du premier trimestre, en particulier dans les membranes extra-villeuses.</p> <p>L'HLA-G jouent un rôle dans la protection fœtale et protège les cellules fœtales des</p>

	sur les cellules souches.	cellules tueuses naturelles utérines maternelles (NK).
HLA-G favorise la tolérance immunitaire	1.Rouas-Freiss. 2. 2000 3. Journal des régulateurs biologiques et des agents homéostatiques	L'HLA-G est une molécule de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité non classique avec une distribution restreinte aux tissus. Parmi la fonction d'HLA-G l'inhibition de la cytolyse à la fois des cellules NK et des cellules TCD8+.
Preuve directe à l'appui du rôle de HLA-G dans la protection du fœtus contre la cytolyse utérine naturelle de la mère	1.Rouas-Freiss. 2.1997. 3. Actes de l'Académie nationale des sciences	L'HLA-G est une molécule non classique du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I exprimée sélectivement sur les cytotrophoblastes à l'interface foëto-maternelle, où elle peut jouer un rôle important dans la tolérance materno-fœtale. L'HLA-G protège le cytotrophoblaste contre la cytolyse des (NK), cette protection médiée par HLA-G confère une tolérance immunologique.
Tolérance foëto-maternelle : rôle de la molécule HLA-G dans la protection du fœtus contre l'activité tueuse naturelle maternelle.	1.Rouas-Freiss. 2.1997. 3. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie.	L'HLA-G inhibe la cytolyse des cellules NK et joue un rôle important dans le maintien de la tolérance du fœtus semi-allogénique. Les cellules cytotrophoblastes du fœtus sont résistantes à l'activité lytique des cellules tueuses naturelles maternelles.

Tableau II : Rôle de Macrophage dans la tolérance foeto -maternelle

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Données de document
Le rôle des macrophages dans la promotion et le maintien de l'homéostasie à l'interface fœtale-maternelle	1.Svensson-Arvelund. 2. 2015. 3. Journal américain d'immunologie de la reproduction	Les macrophages déciduaux sont présente à l'interface fœto-maternelle. Ils sont impliqués dans la régulation de l'inflammation et le maintien d'un environnement tolérant. Cependant, leurs fonctions ne sont pas limitées à la tolérance immunitaire, mais peuvent être étendues à des autres fonctions telles que le remodelage tissulaire et l'identification et l'élimination des infections.
Macrophages déciduaux et leurs rôles à l'interface mère-fœtus	1. Houser. 2. 2012. 3. Le journal Yale de biologie et de médecine.	Les macrophages sont les cellules immunitaires les plus abondantes à l'interface fœto-maternelle. Il existe deux types de macrophages déciduaux : CD11 (élevée) et CD11 (bas). Le CD11/élevée est impliqué dans l'expression des gènes associés au métabolisme lipidique et à l'inflammation. Tandis que CD11 /bas participent à la croissance des tissus et l'hémostasie de l'interface fœto-maternelle.
Contribution of macrophages to fœto-maternel immunologique tolérance	1.Parasar. 2. 2021. 3. Immunologie humaine.	Les macrophages favorisent l'implantation, le développement placentaire, le remodelage vasculaire, la tolérance immunitaire aux cellules placentaires et maintiennent l'homéostasie tissulaire à l'interface materno-fœtale. Les macrophages sont caractérisés par leur plasticité et leur polarisation, ainsi que par leur rôle protecteur à l'interface immunitaire, y compris des effets directs

		et indirects dans la tolérance immunitaire fœto-maternelle.
Le rôle des macrophages dans les interactions utéro-placentaires pendant la grossesse normale et pathologique	1.Renaud. 2. 2008. 3. Investigations immunologiques,	Les macrophages sont l'un des leucocytes les plus abondants dans la caduque et leur nombre reste constant tout au long de la grossesse. Le comportement anormal de ces macrophages peut affecter la fonction trophoblastique et le développement placentaire. Les macrophages sont spécialisés dans l'endocytose, la phagocytose, l'angiogenèse et la tolérance immunitaire.
Interaction entre HLA-G et monocytes / macrophages pendant la grossesse humaine	1.Shakhawat. 2.2010. 3. Journal d'immunologie de la reproduction,	L'antigène (HLA) -G protège le trophoblaste de la lyse en bloquant la fonction effectrice des monocytes / macrophages déciduaux. L'interaction entre HLA-G et les monocytes / macrophages peut donc contribuer à une grossesse réussie.

Tableau III : Rôle de NK dans la tolérance foeto -maternelle

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Données du document
Les cellules Natural Killer	1.Schleinit. 2.2002 3.française des laboratoire	Les cellules NK sont les cellules de l'immunité innée représentent plus de 70 % des lymphocytes de la muqueuse utérine. Elles sont tueuses et capables de détruire les agents pathogènes et les cellules qui n'expriment pas de molécules HLA du soi Cependant, le fœtus qui est une greffe semi-allogéniques échappe de cette destruction par un mécanisme de tolérance foeto-maternel qui va inhiber l'action cytotoxique des cellules NK.
Les cellules NK déciduales humaines forment des synapses d'activation immatures et ne sont pas cytotoxiques	1.Kopcow. 2.2005 3.Actes de l'Académie nationale des sciences	Dans la décidua la majorité des lymphocytes NK possède un potentiel cytotoxique faible avec un phénotype non cytotoxique CD56bright/CD16-, contrairement au phénotype CD56dim/CD16+ majoritaire dans le sang périphérique.
Immunologie de la grossesse : faits nouveaux	1.Le Bouteiller. 2.2006 3.médecine/sciences	Les cellules NK déciduales sont étroitement associés avec les vaisseaux endothéliaux, elles sécrètent des cytokines et de médiateurs vasoactifs induisant le remodelage vasculaire décidual et placentaires impliqués dans le contrôle de l'angiogenèse : angiopoïétine 2, VEGF-C ou PlGF. Les NK jouent un rôle primordial dans la vasculogénèse des vaisseaux fœtaux.

<p>Le rôle Développemental des cellules tueuses naturelles à l'interface Fœto-maternelle</p>	<p>1.Yagel. 2.2009 3.Journal américain D'obstétrique et de gynécologie</p>	<p>Au niveau de l'utérus il existe deux types des cellules NK : les NK endométriales et les NK déciduales, qui ont une activité cytotoxique faible et participent à la construction de l'interface fœto-maternelle et la prolifération, la différenciation et la migration trophoblastique par la sécrétion des nombreuses cytokines où les récepteurs sont situés sur les cellules trophoblastiques.</p>
<p>HLA-G inhibe la migration cellulaire transendothéliale des cellules NK humaines</p>	<p>1.Dorling. 2.2000. 3.Journal européen d'immunologie</p>	<p>L'expression d 'HLA-G assure un rôle important dans la prévention contre l'activité tueuses des cellules NK maternelles, En outre l'HLA-G inhibe la migration transendothéliale des NK en se liant aux récepteur inhibiteur KIR2DL4. Une faible expression d'HLA-G cause un avortement spontané chez les femmes enceintes au cours de premier trimestre de la grossesse.</p>
<p>Cellules tueuses Naturelles et Grossesse</p>	<p>1.Moffett-Kin. 2.2002 3.Nature revue Immunologie</p>	<p>Les cellules NK utérines expriment différents types des récepteur inhibiteur CD94/NKG2A, dont le ligand est HLA- E et des récepteurs inhibiteurs KIR2DL4 dont le ligand est l'HLA-G. Les cellules NK utérines sont stimulées par les hormones sexuelles, en particulier la progestérone, Des études récentes montrent que même l'interleukine-15 et la prolactine affectent également leur prolifération et leur différenciation.</p>
<p>L'équilibre entre les cellules NK cytotoxiques et les cellules NK régulatrices dans la grossesse humaine</p>	<p>1.Shigeru. 2.2008 3.Journal d'immunologie de la reproduction</p>	<p>Trois types des lymphocytes NK sont distingués selon leurs sécrétion de cytokines. Les cellules NK1 du sang périphérique d'une femme non enceinte, les cellules Nkr1 du sang périphérique d'une femme en début de grossesse, les cellules NK3 d'une femme en début de grossesse.</p>

Immunologie de l'interface materno-fœtale	1. Erlebacher. 2. 2013. 3.Revue annuelle d'immunologie.	Les NK sont présentes dans l'endomètre avant l'implantation, mais sont aussi recrutées depuis le sang périphérique, par la sécrétion de chémokines par le trophoblaste.
---	---	---

Tableau VI : Rôle de CD dans la tolérance foeto -maternelle

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Données du document
L'impact des cellules dendritiques sur les réponses angiogéniques à l'interface foétale-maternelle.	1.Barrientos. 2.2009 3. Journal D'immunologie de la Reproduction.	Les CD immatures peuvent participer à l'angiogenèse par la sécrétion de VEGF et la production d'une large variété de médiateurs vasoactifs (VEGF-A, FGF2) ainsi que des chémokines (CXCL8, CCL2), Mais elles peuvent aussi sécréter des facteurs anti- angiogéniques (Comme l'IL-12) qui vont inhiber le processus de néovascularisation. Elles vont donc réguler la réponse angiogénique en sécrétant à la fois des molécules stimulatrices et inhibitrices.
Liaison entre les cellules tueuses naturelles et les cellules dendritiques dans la gestation humaine.	1. Leno-Durán. 2.2014 3. Immunologie cellulaire et moléculaire.	Les CD assurent un rôle important dans la mise en place de la tolérance foeto-maternel par la sécrétion d'IDO ce qui Conduit à une activation des lymphocytes T régulateurs qui produisent l'IL-10 et du TGFβ.
Cellules dendritiques CD83+ dans la caduque des femmes présentant des fausses couches à répétition et	1.Askelun. 2.2004 3.Placenta	La décidua des femmes avortant de façon répétitive contient plus de cellules CD matures que celle des femmes témoins ayant des grossesses normales. Un environnement contient des CD Matures (CD83+) est associé à un risque accru d'avortement.

une grossesse.		
Prédominance des cellules dendritiques promouvant Th2 au début de la grossesse chez l'humain	1.Miyazaki. 2.2003 3.Journal de biologie des leucocytes.	Dans la décidua, en présence des cytokines pro-inflammatoires les DC immatures deviennent matures en exprimant IL2RA+/CD83+ ce qui induit une stimulation des Lymphocytes T et le rejet de fœtus
Expression longitudinale des récepteurs Toll-like sur les cellules dendritiques au cours de la grossesse et du post-partum simples	1.Young. 2.2014 3. Journal américain d'obstétrique et de gynécologie.	Certaines DC produisent des Interleukine -10 et participent au maintien de la tolérance fœto-maternel, mais elles peuvent exprimer des récepteurs Toll-Like (TLR) ce qui leur permet de participer à l'élaboration du milieu pro-inflammatoire nécessaire à la mise en place de la grossesse.
Cellules dendritiques dans la caduque humaine.	1.Gardner. 2.2003 3.Biologie de la reproduction	Les DC matures sont présents dans l'endomètre avant la mise en place d'une grossesse avec un phénotype (CD83+CD209-) prédominant, tandis que dans la décidua, dès le premier trimestre de la grossesse, les DC immatures (CD83-CD209+) deviennent majoritaires.
Tolérisation des cellules dendritiques par HLA-G.	1.Ristich. 2.2005 3.Journal européen d'immunologie	L'interaction entre L'HLA-G exprimé par le trophoblaste et les cellules dendritiques va induire des DC tolérantes ce qui permet une diminution d'expression de HLA-DR, CD80, CD86, en se liant aux LILRB1 et LILRB2 exprimé par les cellules dendritiques.

Tableau V : Rôle de l'IDO dans la tolérance foeto -maternelle

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Données du document
Immunologie de la grossesse	1.Kayem. 2.2008. 3.La Presse Médicale.	<p>L'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) est fortement exprimée par le trophoblaste extravilloux qui est le plus en contact avec l'environnement sanguin maternel.</p> <p>L'IDO catabolise le tryptophane dont les lymphocytes T ont besoin pour leur activité.</p> <p>L'inhibition de l'IDO par le 1-méthyl tryptophane chez des souris Gestante entraîne un rejet des fœtus semi-allogéniques.</p>
Prévention du rejet fœtal allogénique par catabolisme du tryptophane	1. Munn. 2.1998.	<p>Les chercheurs ont remarqué un rejet rapide du fœtus induit par les lymphocytes T, lorsque des souris gravides ont été traités avec un inhibiteur pharmacologie de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), ces lymphocytes jouent un rôle cytotoxique contre toute molécule étrangère, ce qui se produit avec le fœtus qui est une greffe semi-allogénique avec un contenu étranger provenant du père.</p> <p>L'IDO est une enzyme exprimée par le trophoblaste et les macrophages, et les cellules dendritiques, cette enzyme catabolise le tryptophane ce qui provoque une suppression de l'activité des lymphocytes T et se défend contre le rejet de fœtus.</p>
Immunité et Grossesse	1. Borina 2.2017	<p>Le syncytiotrophoblaste produit une enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui assure le blocage de tryptophane qui joue un rôle dans la division des lymphocytes T Maternelles, L'IDO provoque aussi la destruction dès les lymphocytes T cytotoxique maternelles.</p>

		<p>Des recherches ont montré que le blocage de l'IDO provoque un avortement spontané à répétition chez la souris gestante par le rejet immunologiques du fœtus semi-allogénique.</p>
--	--	--

Tableau VI : Rôle des cytokines dans la tolérance foeto -maternelle

Titre	1.Auteur principal 2.Année 3.Revue	Donné du document
L'IL-4 joue un rôle dominant dans le développement différentiel de Th0 en cellules Th1 et Th2.	1. Abehsira. 2.1992 3. Le Journal de Immunologie.	Les lymphocytes T CD4+ ou les T helper se différencie en Th1 qui produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-2 et l'IFN- γ et les Th2 qui produisent des cytokines anti-inflammatoires tels que l'IL-4 et l'IL-10. Un autre type récemment identifié les cellules Th17 secrétaires de l'IL-17, TNF- α .
Contrôle de la survie fœtale chez les souris CBA \times DBA / 2 par thérapie lymphokine.	1.Chaouat. 2.1990 3.Reproduction	Au cours de la gestation, une prédominance de Th2 caractérisée par une production accrue des cytokines anti-inflammatoires et une diminution de la production de cytokines Th1, des expériences ont confirmé qu'en cas d'avortements à répétition l'environnement fœtale produisent moins d'IL-4 et d'IL-10, LIF et de M-CSF, et plus de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF γ). Lors d'une grossesse, l'implantation se
Le trophoblaste : chef d'orchestre de la tolérance immunologique maternelle.	1.Mesdag. 2.2014 3. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.	déroule dans un environnement Th1, Puis la grossesse se fait un climat anti-inflammatoire. Les cellules trophoblastiques et l'embryon orienteraient la production des cytokines vers Th2, L'HLA-G produit par le trophoblaste stimule la sécrétion déciduale d'IL-4 et d'IL-10, de même l'hCG participe aussi à cette orientation Th2.

Tableau VII : Rôle des cellules T régulatrice dans la tolérance fœto-maternelle

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Résumé du document
Aspects immunologiques de la grossesse	1. Hanssens. 2. 2012. 3. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction.	<p>1 à 3 % des cellules T CD4+ ont un phénotype particulier en exprimant le CD25+ et le Foxp3+, Ont une fonction régulatrice (cellule Treg). Cette dernière s'accumule dans la décidua et elles participent dans la tolérance fœto-maternelle.</p> <p>Les cellules Treg sont impliquées dans le bon déroulement de grossesse et leur nombre augmente au début de la grossesse.</p> <p>A la fin de grossesse, les cellules Treg déciduales diminuent. Cette chute de Treg pourrait être impliquée dans le déclenchement du travail.</p>
Le trophoblaste : chef d'orchestre de la tolérance immunologique maternelle	1. Mesdag. 2. 2014. 3. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction	<p>Les cellules T naïve CD4+ (Th0) en présence d'IL-2 se différencient vers l'une des quatre voies : Th1, Th2, Th17 ou Treg.</p> <p>La TGF-β est une cytokine à des propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, Serait impliquée dans l'orientation de cellules CD4+CD25- vers les cellules CD4+CD25+FoxP3+ Treg.</p> <p>Cette dernière agit sur les phénomènes de tolérance, le fœtus est toléré immunologiquement par la mère grâce à des modifications importantes de l'équilibre des</p>

		acteurs immunologiques notamment par la présence de Treg.
Quel est le rôle des cellules T régulatrices dans le succès de	1.Saito. 2.2007. 3. Journal de procréation assistée et de génétique	Les cellules CD4 + CD25 + Treg assurent la médiation de la tolérance de la mère au fœtus. Lors d'avortements spontanés répétés, le nombre de cellules CD4+CD25+Treg diminue dans la décidua
L'implantation et le début de la grossesse ? Développement et maintenance des lymphocytes T régulateurs.	1.Ohkura. 2.2013. 3. Immunité.	et le sang périphérique. La réduction des cellules endométriales CD4 + CD25 + Treg peut également être à l'origine de l'échec d'implantation inexplicé. Les cellules T régulatrices (Treg) sont une sous-population de cellules T différent sur le plan du développement et de la fonction qui sont impliqué dans le maintien de l'auto-tolérance immunologique et de l'homéostasie. Le facteur de transcription Foxp3 participent donc dans le développement et la fonction des cellules Treg.



Chapitre III : Résultat et discussion

III. 1 Etude Analytique

Cette étude a été faite suite à une longue recherche bibliographique basé sur une méta-analyse de 50 articles s'étalant de l'année 1990 jusqu'à 2021, l'étude a été choisie entre différentes approches moléculaires et immunologiques pour expliquer la physiopathologie et le dysfonctionnement immunitaire et moléculaire liés aux problèmes d'infertilité d'un couple d'origine immunologiques.

Aussi, cette thématique abordée s'intitule « le système HLA-G et les acteurs immunologiques dans les avortements spontanés à répétition ».

Dans notre manuscrit nous avons reparti nos résultats comme suit :

Dans un premier temps nous avons englobé l'ensemble de nos articles dans des tableaux selon sept acteurs Immunologiques différents, en citant tous les détails concernant chaque acteur (voir tableau ci-dessus).

Suit à cette étude synthétique nous avons entamé une deuxième partie intitulée étude analytique et qui comporte une analyse critique de l'ensemble des résultats cernés dans la première partie, Apparaît d'abord un tableau exprimant le pourcentage de répartition des différentes approches Immunologiques et moléculaires selon l'ensemble des auteurs englobés dans notre travail.

Tableau VIII : Représentation des différentes approches Immunologiques et moléculaires selon l'ensemble des auteurs englobés dans notre Travail.

L'acteur	Le nombre d'articles
Immunologique	
HLA G	20
NK	8
CD	8
IDO	3
Macrophage	6
Treg	4
Th1/Th2	3

L'étude analytique des molécules HLA-G appelées molécules non classiques caractérisées par une distribution tissulaire limitée et d'une expression restreinte (**Shakhawat et al., 2010 ; Carosella et al., 2014 ; Jurisicova et al., 1996 ; Hviid, 2006 ; Sipak et al., 2019 ; Amodio et Gregori, 2020 et Rouas-Freiss et al., 1997**).

Ces molécules ont un rôle important dans la tolérance fœto-maternelle. Dans le cadre de l'implantation et de la grossesse, plusieurs fonctions immunomodulatrices sont attribuées aux différents sous-types d'HLA-G (**Carosella et al., 2014 ; Blaschitz et al., 2005 ; Ferreira et al., 2017 ; Xu et al., 2020 ; Sipak et al., 2019 ; Amodio et al., 2020 ; Kuroki et al., 2007 ; Blaschitz et al., 2001 ; Agrawal et pandey, 2003 et Rouas-Freiss et al., 1997**).

Il a été démontré que l'HLA-G interagit avec le système immunitaire maternel en inhibant la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles déciduales (NK) et des cellules T en expliquant dans la partie des NK (**Discorde et al., 2002 ; Jurisicova et al., 1996 ; Le Discorde et al., 2002 ; Hviid, 2006 ; Carosella et al., 2015 et Agrawal et pandey, 2003**).

Les molécules HLA-G sont principalement exprimées dans le placenta et plus précisément dans les cellules trophoblastiques extra villeuses. Par conséquent, ce dernier il participe directement ou indirectement à la tolérance immunitaire et au processus de formation des vaisseaux sanguins en augmentant la quantité de sang fournie au fœtus (**Ferreira et al., 2017 ; Blaschitz et al., 2005 ; Jurisicova et al., 1996 ; Le Bouteiller et al., 2003 ; Hviid, 2006 ; Agrawal et pandey, 2003 et Apps et al., 2007**).

Cependant lorsque la molécule HLA-G subit un défaut d'expression, elle peut conduire à des avortements répétés (**Hviid et al., 2002 ; Xu , 2020 ; Carosella et al., 2014**), Suivis, des macrophages déciduaux présents dans l'interface fœto-maternelle, agissent dans la régulation de l'inflammation et le maintien d'un environnement tolérant (**Svensson-Arvelund et al., 2015**).

Ces macrophages sont caractérisés par leur plasticité et polarisation, ainsi que par leur rôle protecteur de l'interface immunitaire, y compris par leur effets directs et indirects dans la tolérance immunitaire fœto-maternelle.

Ils ont également d'autres rôles, tels que le remodelage tissulaire, l'identification et l'élimination des infections.

De Plus les macrophages sont les cellules immunitaires les plus abondantes dans la décidua et leur nombre reste constant tout au long de la gestation.

Il existe deux types de macrophages déciduaux : CD11⁺⁺ (haut) et CD11⁺ (bas), les CD11/élevés peut être associés à des gènes liés au métabolisme des lipides et à la réaction pro-inflammatoire, les CD11(faible) est impliqué dans la répartition tissulaire et l'équilibre de l'interface materno-fœtale et donc dans la réaction anti-inflammatoire de la grossesse (Houser *et al.*, 2012).

Les macrophages favorisent l'implantation, le développement placentaire, le remodelage vasculaire, la tolérance immunitaire aux cellules placentaires, Leurs origines sont diverses : ce sont des macrophages endométriaux différenciés et proliférants ou des macrophages recrutés dans le sang périphérique, et ils vont mûrir dans la caduque sous le contrôle du microenvironnement local (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015).

Par conséquent, il a été démontré que l'interaction entre HLA-G et monocytes/macrophages contribue ainsi à une grossesse réussie (Shakhawat *et al.*, 2010).

Par Ailleurs, les cellules T régulatrices (Treg) sont des sous-groupes de cellules T avec un développement et des fonctions différents (Saito *et al.*, 2007). Elles sont impliquées dans le maintien de l'homéostasie et de l'auto-tolérance immunitaire. Le facteur de transcription Foxp3 est impliqué dans le développement et là Fonction des cellules Treg. En présence d'IL-2, les cellules T CD4⁺ (Th0) naïves se différencient en l'une des quatre voies suivantes : Th1, Th2, Th17 ou Treg.

Le TGF- β est une cytokine aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires et serait impliqué dans le ciblage des cellules CD4⁺ CD25⁻ vers les cellules CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg. Celles-ci s'accumulent dans la caduque et maintiennent la tolérance materno- fœtale (Mesdag *et al.*, 2014).

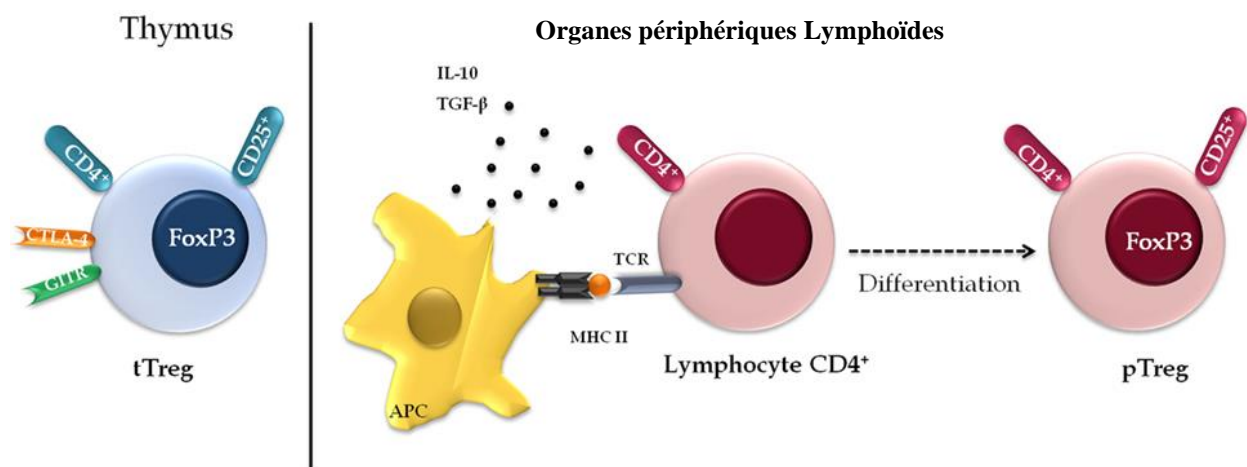


Figure16 : Les cellules T régulatrices et la protéine FoxP3 (Pereira *et al.*, 2017).

Il est démontré que les cellules Treg sont impliquées dans le bon processus de grossesse. Pendant la grossesse humaine, le nombre de cellules Treg circulantes augmente dès les premiers stades de la grossesse. Au troisième trimestre, les cellules Treg décíduales diminuent et cette chute des cellules Treg peut être lié à l'expulsion de travail (**Ohkura et al.,2013**).

Lors d'avortements spontanés répétés, le nombre de cellules CD4+CD25 Treg dans la décidua et le sang périphérique diminue ainsi que la réduction des cellules endométriales CD4 + CD25 + Treg peut également être à l'origine d'un échec d'implantation inexplicable (**Hanssens et al., 2012**).

A ce stade, les lymphocytes T CD4+ ou les T helper se différencient en Th1 et Th2, Les Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que L'IL-2 et L'IFN- γ , tandis que les Th2 produisent des cytokines anti-inflammatoires tels que L'IL-4, IL-10 et la grossesse se fait dans un environnement Th1 dans lequel se fait l'implantation.

IL existe aussi un autre type de cytokines qui est le IL-17 secrétaires de Th17, TNF- α (**Abehsira et al., 1992**).

Dans le cas des avortements spontanés à répétition l'environnement fœtale produit moins d'IL-4 et d'IL-10, LIF et de M-CSF, et plus de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF γ) (**Mesdag et al., 2014**).

Les cellules trophoblastiques et l'embryon favorisent l'orientation de la production des cytokines vers Th2 (**Chaouat et al.,1990**).

Dans la décidua et en présence des cytokines pro-inflammatoire les cellules dendritiques immatures deviennent matures et expriment IL2RA+/CD83+ ce qui conduit une stimulation des Lymphocytes T et le rejet de fœtus (**Miyazaki et al., 2003**).

Cependant, on remarque que les lymphocytes NK sont des cellules de l'immunité innées , assurent aussi une fonction importante dans la lyse de cellules qui n'expriment pas l'HLA du soi par la sécrétion de la perforine , Les NK sont présentes dans la muqueuse utérine et elles sont aussi recrutées à travers le sang périphérique , leurs nombre augmente rapidement après implantation pour atteindre environ 70% des cellules lymphoïdes de la décidua utérine , Cette impressionnante proportion de cellules NK à ce niveau n'a pas échappé à **Y.W. Loke** qui le premier en a perçu l'importance fonctionnelle au cours de la grossesse, bien avant que cela ne soit démontré expérimentalement (**Loke et al.,1995 ; Erlebacher, 2013**).

L'analyse des cytokines produits par les NK permet de distinguer trois types de cellules NK : Les cellules NK1 du sang périphérique d'une femme non enceinte, les cellules Nkr1 du sang périphérique d'une femme en début de grossesse et les cellules NK3 d'une femme en début de grossesse (**Shigeru et al., 2008**), en outre une étude de recherche a permis de montrer la diversité des cellules NK au niveau de l'utérus : les NK endométriales et les NK déciduales qui ont une activité cytotoxique plus faible que les NK du sang périphérique participent à la construction de l'interface fœto-maternel et à la prolifération trophoblastiques par la sécrétion des cytokines tels que IFN γ et TNF α où les récepteurs sont situés sur les cellules trophoblastiques (**Yagel et Simcha, 2009**).

Les NK déciduales ont une activité cytotoxique faible avec un phénotype CD56bright/CD16- tandis que les NK de sang périphérique sont d'un phénotype CD56dim/CD16+ avec une activité tueuse élevée (**Kopcow et al., 2005 ; Shigeru et al., 2008 ; Yagel, 2009**).

L'équipe **de Rajagopalan** a démontré qu'un KIR appelé KIR2DL4, récepteur particulier pour le ligand HLA-G n'est présent qu'à la surface des cellules NK (**Rajagopalan et al., 1999**).

De plus l'expression de L'HLA G assure un rôle important dans la prévention contre l'activité cytotoxique des cellules NK maternelles, En outre **l'équipe de Dorlings** a montrés que l'HLA-G inhibe la migration trans-endothéliale des NK en se liant au récepteurs inhibiteurs KIR2DL4, la faible expression d'HLA-G cause un avortement spontané à répétition.

Aussi expriment aussi des récepteurs inhibiteurs spécifiques pour l'HLA-E, CD94/NKG2A.

Il a été démontré que les NK joue une fonction importante dans l'angiogenèse maternelle et la vasculogénèse des vaisseaux fœtaux en sécrétant des cytokines comme angiopoïétine 2, VEGF-C ou PlGF (**Le Bouteiller et al., 2006 ; Barrientos et al., 2009 ; Hanssens et al., 2012**).

Par conséquent nous remarquons que les cellules dendritiques sont les sentinelles de la réponse immunitaire adaptative, ils ont montré que les DC assurent un rôle important dans la mise en place de la tolérance materno-fœtales en sécrétant l'IDO ce qui induit une stimulation des cellules T régulatrices (**Leno-Durán et al., 2014**).

Les cellules dendritiques sont retenues dans l'endomètre à un stade immature avec un phénotype (CD83-CD209+) prédominant, Cette immaturité est maintenue grâce aux cellules trophoblastiques, à la progestérone (**Gardner et al., 2003 ; Hanssens et al., 2012**).

Des études ont démontré qu'en présence des cytokines pro-inflammatoire les CD immatures deviennent matures en exprimant IL2RA+/CD83+ ce qui conduit à des avortements spontanés

chez des femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse causé par l'activation des Lymphocytes T cytotoxiques (**Askelund et al., 2004 ; Miyazaki et al., 2003**).

L'équipe **Ristich** nous a expliqué que les récepteurs LILRB1 et LILRB2 sont spécifiques pour l'antigène HLA-G, et la formation d'un Complexe HLA-G – LILRB1/2 ce qui permet d'induire des DC tolérantes (**Ristich et al., 2005**), en outre les DC expriment des récepteurs (TLR) ce qui leur permet l'élaboration du milieu pro-inflammatoire nécessaire à la mise en place de la grossesse (**Young et al., 2014**).

Ils ont démontré que même les DC peuvent participer à l'angiogenèse par la sécrétion de certaines molécules tels que VEGF et VEGF-A, FGF2, CXCL8, CCL2 (**Barrientos et al., 2009**). Finalement des chercheurs ont montré que l'inhibition de l'Indoleamine 2,3-dioxygénase par le 1-méthyl tryptophane chez des souris gestantes entraîne un rejet rapide du fœtus induit par les lymphocytes T, ces lymphocytes T assurent un rôle important dans la défense contre tout agent étranger, ce qui se produit lorsque le fœtus est une greffe semi-allogénique contenant des antigènes étrangers provenant du père (**Munn et al., 1998**), cette étude permet de confirmer le rôle principal de l'IDO qui assure une fonction importante dans le catabolisme de rejet rapide du fœtus induit par les lymphocytes T (**Kayem et Batteux, 2008**).

Comme il a été cité dans la partie bibliographique, l'avortement spontané à répétition (ASR) est la survenue de trois pertes embryo-fœtales avant 22 semaines d'aménorrhée (**Merviel et al., 2005**). En outre ils ont démontré que le taux de réussite des techniques PMA ne dépasse pas 30% pour plusieurs raisons différentes dont la plus importante est l'échec de l'implantation après le transfert embryonnaire ce qui cause une perte fœtale. Il apparaît de plus en plus évident que les mécanismes immunologiques peuvent expliquer un certain nombre d'Avortement spontané à répétition auparavant restés sans étiologie (**Reznikoff et Françoise, 1988**).

Les cellules du fœtus ne sont pas en contact direct avec le système immunitaire maternel en raison de la présence d'un tissu particulier appelé trophoblaste (futur placenta), Ce tissu exprime des antigènes fœtaux appelé HLA-G, cette molécule est à la base d'un des acteurs fondamentaux de la réponse immunitaire du fait de sa fonction tolérogène.

Il a été démontré par (**Ksouri et al., 2009**) qu'un défaut d'expression d'HLA-G est liée à une insertion ou délétion de 14 paires de bases dans la région 3' (UTR) de l'exon 8, ce qui provoque une altération de l'antigène HLA-G et finit par un avortement (**Carosella et al., 1999**).

Selon (**Mesdag et al., 2014**) de nombreux autres acteurs interviennent dans le phénomène de la tolérance immunologique existant au cours de la grossesse et principalement les cellules

dendritiques, les macrophages, les Treg, Les Th1 et les Th2 ainsi que l'IDO, plus les NK qui se caractérisent par une activité cytotoxique réduite pendant la grossesse et assure un rôle Important dans l'angiogenèse et la migration trophoblastiques, chaque défaut dans l'expression de ces molécules est associé à une rupture de la tolérance fœto-maternel et induit spontanément une perte de fœtus.



Conclusion et perspectifs

Conclusion et perspectives

L'immunologie de la grossesse met en jeu de nombreux mécanismes pour expliquer le paradoxe de la maintenance du fœtus au sein de l'organisme maternel.

Dans certaines circonstances, une anomalie ou une déficience de cet équilibre harmonieux de l'immunos tolérance peut être responsable d'une véritable maladie abortive d'origine immunologique.

Lors de la grossesse, le fœtus est considéré comme une greffe semi-allogénique car la moitié de ses antigènes sont d'origine paternelle non portés par sa mère, cependant cette greffe n'est pas rejetée par la mère, En effet, dès la naissance, la mère rejettera toute greffe tissulaire Provenant de son enfant, alors qu'elle avait accepté cette greffe durant neuf mois (**Gruenwald, 1977**).

Cette acceptation n'est pas le résultat d'une paralysie du système immunitaire de la mère, mais de l'installation d'une tolérance active dirigée par le principal acteur Immunologique HLA-G et d'autres acteurs fondamentaux tels que Les cellules dendritiques, Les macrophages, les NK avec une cytotoxicité réduite, La Treg, L'IDO, Les Th1 et les Th2 (**Mesdag et al.,2014**).

Des taux abaissés de ces molécules ou un dysfonctionnement de ces acteurs, sont associés à certaines complications de la grossesse comme un défaut d'implantation au cours de la fécondation in vivo ou l'échec de transfert embryonnaire in vitro, et même des pertes fœtales.

À travers notre méta analyse nous avons conclu que tous ces travaux sur les avortements spontanés à répétition sont loin d'être achevés. Après avoir réalisé notre analyse critique des travaux antérieurs, on est bien obligé de constater qu'un certain nombre de points n'ont jamais encore reçu de réponses car dans toutes les statistiques 40 à 50% des avortements ne trouvent pas d'étiologies même d'origine immunologiques.

Que ce soit pour les groupes présentant des avortements par anomalie auto-immune où ceux allant une insuffisance dans les mécanismes de tolérance. Il reste, dans tous ces cas, encore beaucoup à découvrir pour préciser aussi bien les mécanismes que les modalités du diagnostic et du traitement.

Des travaux sont encore nécessaires pour établir une vue d'ensemble de la tolérance avant d'espérer pouvoir agir au bon endroit en cas de pathologie obstétrique et pour mieux définir quantitativement et chronologiquement l'évolution de l'environnement décidual nécessaire pour une bonne implantation (**Mesdag et al., 2014**).



Références Bibliographiques

Références Bibliographiques :

1. **Abehsira, O., Gibert, M., Joliy, M., Theze, J., and Jankovic, D. L., 1992.** IL-4 plays a dominant rôle in the differential development of Tho into Th1 and Th2 cells. *The Journal of Immunology*, 148(12), 3820-3829.
2. **Aghion, F., Poirier, J., 2000,** La biologie de l'implantation : Institut Jacques-Monod-Cnrs, Université Paris VIII Denis-Diderot-Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, 2, place Jussieu, 75251 ParisCedex05, France
3. **Agrawal, S., et Pandey, M. K. (2003).** The potential role of HLA-G polymorphism in maternal tolerance to the developing fetus. *Journal of hematotherapy and stem cell research*, 12(6), 749-756.
4. **Alexander, CM., Hansell, EJ., Behrendtsen, O., Flannery, ML., Kishnani, NS., Hawkes, SP., et Werb, Z., 1996.** Expression et fonction des métalloprotéinases matricielles et de leurs inhibiteurs à la frontière maternelle-embryonnaire lors de l'implantation d'embryons de souris. *Développement*, 122 (6), 1723-1736.
5. **Alsat, E., Malassiné, A., Tarrade, A., Merviel, P., and Évain-Brion, D., 1999.** Le cytotrophoblaste humain, un casse-tête pour le biologiste.
6. **Amodio, G., et Gregori, S. (2020).** HLA-G genotype/expression/disease association studies: success, hurdles, and perspectives. *Frontiers in Immunology*, 11.
7. **Amodio, G., Sales de Albuquerque, R., et Gregori, S. (2014).** New insights into HLA-G mediated tolerance. *Tissue Antigens*, 84(3), 255-263.
8. **Angel, J., 2007.** Stratégies innovantes de vectorisation d'antigènes dans les cellules dendritiques (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
9. **Anna, F., 2019.** Développement d'une immunothérapie anti-tumorale basée sur un récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblant le point de contrôle immunitaire HLA-G : implications pour les tumeurs et leur microenvironnement (Doctoral dissertation, Université de Paris).
10. **Apps, R., Gardner, L., Sharkey, A. M., Holmes, N., & Moffett, A. (2007).** A homodimeric complex of HLA-G on normal trophoblast cells modulates antigen-presenting cells via LILRB1. *European journal of immunology*, 37(7), 1924-1937.
11. **Askelund, K., Liddell, HS., Zanderigo, AM., Fernando, NS., Khong, TY., Stone, PR., et Chamley, LW., 2004.** Cellules dendritiques CD83+ dans la caduque des

femmes présentant des fausses couches à répétition et une grossesse normale. *Placenta*, 25 (2-3), 140-145.

12. **Barres, P., 2009.** Les tableaux de sable de La femme des sables de Hiroshi Teshigahara. Foyers d'esquisses paysagères. Cadrage. net.
13. **Barrientos, G., Tirado-Gonzalez, I., Klapp, BF., Karimi, K., Arck, PC., Garcia, MG., and Blois, SM., 2009.** L'impact des cellules dendritiques sur les réponses angiogéniques à l'interface fœtale-maternelle. *Journal d'immunologie de la reproduction*, 83 (1-2), 85-94.
14. **Beer, AE., Kwak, JY., et Ruiz, JE., 1996.** Profils immunophénotypiques des lymphocytes du sang périphérique chez les femmes avec des fausses couches récurrentes et chez les femmes infertiles avec plusieurs cycles de fécondation in vitro échoués. *Journal américain d'immunologie de la reproduction*, 35 (4), 376-382.
15. **Benirschke, K., Kaufmann, P., 1990.** Basic structure of the villous tree. In: Benirschke K, Kaufmann P, eds. *Pathology of the human placenta*. New York: Springer-Verlag,: 22-70.
16. **Blaschitz, A., Hutter, H., et Dohr, G. H. L. A. 2001.** HLA Class I protein expression in the human placenta. *Early pregnancy (Online)*, 5(1), 67-69.
17. **Blaschitz, A., Juch, H., Volz, A., Hutter, H., Daxboeck, C., Desoye, G., and Dohr, G., 2005.** The soluble pool of HLA-G produced by human trophoblasts does not include detectable levels of the intron 4-containing HLA-G5 and HLA-G6 isoforms. *MHR : Basic science of reproductive medicine*, 11(10), 699-710.
18. **Boissier, M. C., Assier, É., Biton, J., Denys, A., Falgarone, G., and Bessis, N., 2009.** Les cellules T régulatrices (Treg) dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 76(1), 10-15.
19. **Bonin, P., 2002.** Les circulations maternelles et fœtale. *L'Embryon chez l'homme et l'animal*. INSERM-INRA Editions, 223-49.
20. **Borina, R., Simionescu, A. A., 2017.** Immunité et grossesse.
21. **Boulos, S., 2011.** Étude des fonctions immunomodulatrices des lymphocytes T « Doubles-Négatifs ».
22. **Brown, M.B., Von-Chamier, M., Allam, A.B., Reyes, L., 2014.** « M1/M2 Macrophage Polarity in Normal and Complicated Pregnancy », *Frontiers in immunology*, 5, 606.
23. **Caban, L., 2015.** L'immunité innée pendant la grossesse: revue de la littérature et réflexions autour de la recherche maïeutique en Biologie.

24. **Caillat-Zucman, S., 2002.** Génétique du système HLA. *Médecine thérapeutique*, 8(3), 162-
25. **Carosella, E. D. 2014.** HLA-G: de la tolérance foeto-maternelle à l'acceptation d'organe. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(4-5),-812.
26. **Carosella, E. D., Rouas-Freiss, N., Tronik-Le Roux, D., Moreau, P., et LeMaoult, J. (2015).** HLA-G: an immune checkpoint molecule. *Advances in immunology*, 127, 33-144.
27. **Carosella, E. D.,2000.** HLA-G: la tolérance foeto-maternelle. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, 323(8), 675-680.
28. **Carosella, ED., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., et LeMaoult, J., 2008.** Au-delà de la complexité croissante de la molécule immunomodulatrice HLA-G. *Blood* , 111 (10), 4862-4870.
29. **Carosella, ED., Rouas-Freiss, N., Paul, P., et Dausset, J., 1999.** HLA-G: une molécule de tolérance du complexe majeur d'histocompatibilité. *Immunologie aujourd'hui* , 20 (2), 60-62.
30. **Casper, R. F., and Yanushpolsky, E. H., 2016.** Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertility and sterility*, 105(4), 867-872.
31. **Chaouat, G., Menu, E., Clark, DA., Dy, M., Minkowski, M., and Wegmann, TG., 1990.** Contrôle de la survie fœtale chez les souris CBA × DBA/2 par thérapie lymphokine. *Reproduction*, 89 (2), 447-458.
32. **Chardon, P., 2000.** Le polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité.
33. **CHARVET, F., et MAMELLE, N., 1985.** Les fausses-couches spontanées à répétition. *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, 80 (7), 555-558.
34. **Chen, W., Liang, X., Peterson, A., Munn, D., Blazar, B., 2008.**The indo-leamine 2,3-dioxygenase pathway is essential for human plasmacytoid dendritic cell-induced adaptative regulatory cell generation. *J Immunol* 2008;181:5396—404.
35. **Cochard, L. R. (2015).** Atlas d'embryologie humaine de Netter. De Boeck Supérieur.
36. **Coulam, CB., Goodman, C., Roussev, RG., Thomason, EJ., et Beaman, KD., 1995.** Les cellules CD56 + systémiques peuvent prédire l'issue de la grossesse. *Journal américain d'immunologie de la reproduction* , 33 (1), 40-46.
37. **D'Almeida, T. C. D. A., 2017.** Étude de l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-G: rôle dans le phénomène de tolérance immunitaire au cours de l'infection palustre (Doctoral dissertation, Paris 6).

38. **D'Hauterive, S. P., et amp, Foidart, J. M. (2002).** Le dialogue materno-fœtal : l'hCG, un intermédiaire incontournable. *Biol Reprod*, 31, 440-55.
39. **Dalla Piazza, S., and Lamotte, P. J., 2013.** Naître trop tôt: La prématurité expliquée aux parents et futurs parents. De Boeck Supérieur.
40. **Dallagi, A., 2015.** Rôle régulateur de l'axe LIF/trophoblaste/IL10 sur le phénotype pro-inflammatoire du macrophage activé par l'INFy (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
41. **Derriche, M., et Boukhata, C. (2019).** Incidence des avortements spontanés au niveau de la clinique S'bihi Tassadit (TO) et étude anatomopathologique d'un placenta (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
42. **Duault, C., 2015.** L'IL-33 en immunothérapie anticancéreuse par les lymphocytes T Gamma Delta (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
43. **Emmer, PM., Nelen, WL., Steegers, EA., Hendriks, JC., Veerhoek, M., et Joosten, I., 2000.** La cytotoxicité périphérique naturelle tueuse et les cellules CD56posCD16pos augmentent au début de la grossesse chez les femmes ayant des antécédents d'avortement spontané récurrent. *Human Reproduction* , 15 (5), 1163-1169.
44. **Erlebacher, A., 2013.** « Immunology of the Fetal-Maternal Interface », *The Annual Review of Immunology*, 31, p387-411.
45. **Esquerré, M., 2007.** Influence des lymphocytes T CD4+ CD25+ régulateurs sur la dynamique de formation de la synapse immunologique entre un lymphocyte T CD4+ effecteur et une cellule présentatrice d'antigène (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
46. **Evain-Brion, D. (2001).** Les deux voies de différenciation du trophoblaste humain. *Gynécologie obstétrique and amp, fertilité*, 29(7-8), 497-502.
47. **Evain-Brion, D., et Malassiné, A. (2010).** Le placenta humain (pp. 91-107). Ed. Médicales Internationales.
48. **Ferreira, L. M., Meissner, T. B., Tilburgs, T., and Strominger, J. L., 2017.** HLA-G: at the interface of maternal–fetal tolerance. *Trends in immunology*, 38(4), 272-286.
49. **Firestein, GS., Roeder, WD., Laxer, JA., Townsend, KS., Weaver, CT., Hom, JT., and Glasebrook, AL., 1989.** Un nouveau sous-ensemble de cellules T CD4+ murines avec un profil de cytokines illimité. *The Journal of Immunology* , 143 (2), 518-525.
50. **Foucrier, J., Vervoort, M., et amp, Franquinet, R. (2019).** Atlas d'embryologie descriptive-4e éd. Dunod.

51. **Fournier, T. Tsatraris.V.(2008).** Human placental development and pathophysiology of preeclampsia. *Journal Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*.
52. **Fournier, T., Handschuh, K., Tsatsaris, V., Guibourdenche, J., & Evain-Brion, D. (2008).** Role of nuclear receptors and their ligands in human trophoblast invasion. *Journal of reproductive immunology*, 77(2), 161-170.
53. **Gardner, L., and Moffett, A., 2003.** Cellules dendritiques dans la caduque humaine. *Biologie de la reproduction* , 69 (4), 1438-1446.
54. **Geva, E., Amit, A., Lerner-Geva, L., and Lessing, J. B., 1997.** Contraceptive outcomes among adolescents prescribed Nor-plant implants versus oral contraceptives after one year of use Berenson AB; Wiemann CM; Rickerr VI; McCombs SL USA AM J OBSTET GYNCEOL 1997 176/3 (586-592). FERTIL STERIL, 67(4), 599-611.
55. **Goudet, G., MuGnier, S., le Foll, N., Chastant-Maillard, S., and Wolf, J. P., 2014.** La fécondation. *La reproduction animale et humaine*, 315.
56. **Gridelet, V. (2015).** L'implantation embryonnaire: étude des récepteurs endométriaux à l'hCG/LH blastocytaire et intérêt de la mesure du G-CSF folliculaire (Doctoral dissertation, Université de Liège, Liège, Belgique).
57. **Gulameabasse, S., Gindraux, F., Catros, S., Fricain, J. C., and Fenelon, M., 2020.** Chorion and amnion/chorion membranes in oral and periodontal surgery: A systematic review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*.
58. **Hanssen, S., Collinet, P., Leblanc, E., Salzert, M., and Vinatier, D., 2013.** Analogies immunologiques du cancer de l'ovaire et de la grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 42(3), 217-226.
59. **Honig, A., Rieger, L., Kapp, M., Sutterlin, M., Dietl, J., Kammerer, U., 2004.** Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in invasive extravillous trophoblast supports role of the enzyme formaterno-fetal tolerance. *J Reprod Immunol* ;61:79—86.
60. **Houser, B. L., 2012.** Decidual macrophages and their roles at the maternal-fetal interface. *The Yale journal of biology and medicine*, 85(1), 105.
61. **Hsieh, CS., Macatonia, SE., Tripp, CS., Wolf, SF., O'Garra, A., and Murphy, KM., 1993.** Développement de cellules T TH1 CD4+ à travers l'IL-12 produite par les macrophages induits par *Listeria*. *Sciences* , 260 (5107), 547-549.
62. **Hviid, T. V. F., 2006.** HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Human reproduction update*, 12(3), 209-232.

63. **Hviid, T., V., Hylenius, S., Hoegh, A. M., Kruse, C., and Christiansen, O. B., 2002.** HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. *Tissue antigens*, 60(2), 122-132.
64. **Idelman, S., and Verdetti, J., 2020.** CHAPITRE 14 FÉCONDATION-GESTATION-LACTATION. In *Endocrinologie et communications cellulaires* (pp. 453-478). EDP Sciences.
65. **Joanne, B., 2006.** Les avortements spontanés à répétition, *Le clinicien*.
66. **Juriscova, A., Casper, R. F., Maclusky, N. J., Mills, G. B., and Librach, C. L., 1996.** HLA-G expression during preimplantation human embryo development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(1), 161-165.
67. **Kantokano. (2006),** shows T cell differentiation to Th1, Th2, Th17 and Treg lineages, cytokines required and cytokines and transcription factors produced and required, respectively.
68. **Kayem, G., and Batteux, F., 2008.** *Immunologie de la grossesse*. La Presse Médicale, 37(11), 1612-1619.
69. **Kayisli, U. A., Selam, B., Guzeloglu-Kayisli, O., Demir, R., and Arici, A., 2003.** Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system. *The Journal of Immunology*, 171(5), 2305-2313.
70. **Kissmeyer-Nielsen F. (1975).** 6ème Workshop, Test d'histocompatibilité Copenhague: Munksgaard ;
71. **Kohler, C., and Kolopp-Sarda, M. N., 2008.** La tolérance immunologique foeto-placentaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(402), 33-38.
72. **Ksouri, H., Bardi, R., Mellouli, F., and Bejaoui, M., 2009.** HLA-G: UNE MOLECULE HLA DE CLASSE I NON CLASSIQUE A POUVOIR IMMUNOREGULATEUR. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 86(1-4), 27.
73. **Ksouri, H., Zitouni, M., Achour, W., Makni, S., et Hassen, A. B. 2003.** Pertes fœtales et avortements spontanés à répétition d'origine immunologique. *Ann. Med. Interne*, 154(4), 233-247.
74. **Kudo, Y., Boyd, CA., 2000.** Human placental indoleamine 2,3-dioxygenase: cellular localization and characterization of an enzyme preventing fetal rejection. *Biochim Biophys Acta*;1500(1):119-24.
75. **Kwak, JY., Beman, KD., Gilman-Sachs, A., Ruiz, JE., Schexitz, D., and Biere, AE., 1995.** Expression régulée à la hausse des cellules CD56 +, CD56 + / CD16 + et CD19

+ dans les lymphocytes du sang périphérique chez les femmes enceintes présentant des pertes de grossesse récurrentes. *Journal américain d'immunologie de la reproduction* , 34 (2), 93-99.

76. **Lapierre, M., 2009.** L'endomètre, un milieu potentiellement favorable au développement tumoral: action des facteurs solubles de macrophages polarisés sur l'activation des cellules du cancer endométrial (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).
77. **Larsen, W., Brauer, P. R., Schoenwolf, G. C., and Francis-West, P., 2017.** Embryologie humaine. De Boeck Supérieur.
78. **Lattuada, D., Mangioni, S., Viganò, P., Ntrivalas, E.I., Rossi, M., Palotti, F., Carinelli, S., Beaman, K.D., Blasio, A.M., 2004.** The placental immunomodulatory cytokine regeneration and tolerance factor is also expressed by both human cycling and early pregnant endometrium, *Am. J. Reprod. Immunol.* 52: 224-31.
79. **Le Bouteiller, P., 2014.** Immunologie de la grossesse: un dialogue bénéfique, programmé entre la mère et le fœtus. *La reproduction animale et humaine*, 395.
80. **Le Discorde, M., Moreau, P., Rouas-Freiss, N., and Carosella, E., 2002.** HLA-G: immunotolérance en physiologie normale et pathologique. *Pathologie Biologie*, 50(1), 45-51.
81. **Lee, N., Goodlett, DR., Ishitani, A., Marquardt, H., and Geraghty, DE., 1998.** L'expression de surface HLA-E dépend de la liaison de peptides dépendants de TAP dérivés de certaines séquences signal HLA de classe I. *The Journal of Immunology* , 160 (10), 4951-4960.
82. **Lee, NG., Ishitani, A., Marquardt, H., Geraghty, D., 1998.** HLA-E surface expression depends on binding of TAP-dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences. *J Immunol*;160:4951—60.
83. **Lejeune, C., 2010.** Montrer, calculer, explorer, analyser. Ce que l'informatique fait (faire) à l'analyse qualitative. *Recherches qualitatives* , 9 , 15-32.
84. **Leno-Durán, E., Muñoz-Fernández, R., Garcíá -Olivares, E., Tirado-González, I., 2014.** « Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation ». *Cellular and Molecular Immunology*, 11, 5, p449-455.
85. **Liu, Z., Dai, H., Wan, N., Wang, T., Bertera, S., Trucco, M., 2007.** Sup-pression of memory CD8 T cell generation and function by tryptophan catabolism. *J Immunol*;178:4260

86. **Loke, YW., et King, A., 1996.** Immunologie de l'implantation humaine: une perspective évolutive. *Reproduction humaine* , 11 (2), 283-286.
87. **Lopez AS, Alegre E, LeMaout J, Carosella E, Gonzalez A.2006** role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells. *MolImmunol*;43:2151—60.
88. **Maggi, E., Parronchi, P., Manetti, R., Simonelli, C., Piccinni, MP., Ruggi, FS., 1992.** Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol*;148(7): 2142-7.
89. **Makrigiannakis, A., Vrekoussis, T., Zoumakis, E., Kalantaridou, S. N., and Jeschke, U., 2017.** The role of HCG in implantation: a mini-review of molecular and clinical evidence. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1305.
90. **Malassiné, A., Tarrade, A., Guibourdenche, J., Rochette-Égly, C., and Évain-Brion, D., 2000.** Le placenta.
91. **Malpas, P., 1938.** Une étude des séquences d'avortement. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology* , 45 (6), 932-949
92. **Marieb, E.N.,2005.** Principe d'anatomie et physiologie humaine, édition PEARSON : 1108- 1226.
93. **Mauer, R. E., Webel, S. K., and Brown, M. D., 1975.** Ovulation control in cattle with progesterone intravaginal device (PRID) and gonadotropin releasing hormone (GnRH). In *Annales de biologie animale, biochimie, biophysique* (Vol. 15, No. 2, pp. 291-296).
94. **Mellor, AL., 2004.** Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev*;4:762—74.
95. **Merviel, P., Lanta, S., Allier, G., Gagneur, O., Najas, S., Nasreddine, A., and Boulanger, J. C., 2005.** Avortements spontanés à répétition. *EMC-Gynécologie-Obstétrique*, 2(3), 278-29.
96. **Mesdag, V., Salzet, M., and Vinatier, D., 2014.** Le trophoblaste: chef d'orchestre de la tolérance immunologique maternelle. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 43(9), 657-670
97. **Miroux, C., 2011.** Lymphocytes T régulateurs et Transplantation hépatique: modulation de l'activité des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ par les drogues immunosuppressives (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
98. **Miyazaki, S., Tsuda, H., Sakai, M., Hori, S., Futatani, T., Miyawaki, T., 2003.** Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *J Leukoc Biol*;74:514—22.

99. **Moffett-King, A., 2002.** Cellules tueuses naturelles et grossesse. *Nature Reviews Immunology* , 2 (9), 656-663.
100. **Moindjie, H., 2016.** Rôles du Facteur PréImplantatoire (PIF) dans le placenta humain normal et pathologique (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay)..
101. **Munn, DH., Zhou, M., Attwood, JT., Bondarev, I., Conway, SJ., Marshall, B., 1998.**Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*;281(5380):1191-3.
102. **Naji, A., Le Rond, S., Durrbach, A., Krawice-Radanne, I., Creput, C., Daouya, M., .et Rouas-Freiss, N. (2007).** 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, The Journal of the American Society of Hematology*, 110(12), 3936-3948.
103. **Nennig, L., 2009.** Etude sur le soin du cordon ombilical dans les maternités de Lorraine (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
104. **Niakan, K. K., Han, J., Pedersen, R. A., Simon, C., and Pera, R. A. R., 2012.** Human pre-implantation embryo development. *Development*, 139(5), 829-841.
105. **Nicolas, A., Kenna, K. P., Renton, A. E., Ticozzi, N., Faghri, F., Chia, R., et Cooper, G. M. (2018).** Genome-wide analyses identify KIF5A as a novel ALS gene. *Neuron*, 97(6), 1268-1283.
106. **Ohkura, N., Kitagawa, Y., and Sakaguchi, S., 2013.** Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, 38(3), 414-423.
107. **Okae, H., Toh, H., Sato, T., Hiura, H., Takahashi, S., Shirane, K., and Arima, T., 2018.** Derivation of human trophoblast stem cells. *Cell stem cell*, 22(1), 50-63.
108. **Oufkir, T., 2014.** Régulation de l'invasion du trophoblaste par la sérotonine: rôle et mécanismes d'action du récepteur de la sérotonine de type 2a (5-HT_{2a}) placentaire humain (Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique).
109. **Parasar, P., Guru, N., and Nayak, N. R., 2021.** Contribution of macrophages to fetomaternal immunological tolerance. *Human immunology*, 82(5), 325-331.
110. **Perrier d'ahauterive, S., Tsamplis, M., Foidart, J. M., and Geenen, E.V., 2007.** Y a-t-il un marqueur décisif de l'implantation embryonnaire?: La place du couple hCG-LH/hCGR à l'interface materno-foetale. *MT médecine de la reproduction*, 9(6), 389-398.

111. **Piccinni, MP., Beloni, L., Livi, C., Maggi, E., Scarselli, G., and Romagnani, S., 1998.** Production défectueuse à la fois du facteur inhibiteur de la leucémie et des cytokines T auxiliaires de type 2 par les cellules T déciduales dans les avortements récurrents inexplicables. *Médecine de la nature* , 4 (9), 1020-1024.
112. **Poirier, P., Champy, A., and Nicolas, A., 1895.** *Traité d'anatomie humaine* (Vol. 4). Masson.
113. **Ponte, M., Cantoni, C., Biassoni, R., Tradori-Cappai, A., Bentivoglio, G., Vitale, C., Bertone, S., Moretta, A., Moretta, L., Mingari, M. C., 1999.** Inhibitory receptors sensing HLA G1 molecules in pregnancy: Decidua-associated natural killer cells express LIR-1 and CD94/NKG2A and acquire p 49, an HLA G1-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 96 : 5674-9.
114. **Psychoyos, A., 1973.** Endocrine control of egg implantation. *Handbook of physiology*, 2, 187-215.
115. **Rajagopalan, S. et Long, EO (1999).** Récepteur spécifique de l'antigène leucocytaire d'histocompatibilité humaine (HLA) -G exprimé sur toutes les cellules tueuses naturelles. *Le Journal de la médecine expérimentale* , 189 (7), 1093-1100.
116. **Renaud, S. J., & Graham, C. H. (2008).** The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. *Immunological investigations*, 37(5-6), 535-564.
117. **Reznikoff-Etievant, M. F. (1988).** Avortements d'origine immunologique. *Reproduction Nutrition Développement*, 28(6B), 1651-1628.
118. **Ristich, V., Liang, S., Zhang, W., Wu, J., Horuzsko, A., 2005.** Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur J Immunol* ; 35 : 1133—42.
119. **Rouas-Freiss, N., Kirszenbaum, M., Dausset, J., and Carosella, E. D., 1997.** Tolérance fœtomaternelle: rôle de la molécule HLA-G dans la protection du fœtus contre l'activité natural killer maternelle. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, 320(5), 385-392
120. **Rouas-Freiss, N., Paul, P., Dausset, J., et Carosella, E. D., 2000.** HLA-G promotes immune tolerance. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 14(2), 93-98.
121. **Saito, S., Shima, T., Nakashima, A., Shiozaki, A., Ito, M., and Sasaki, Y., 2007.** What is the role of regulatory T cells in the success of implantation and early pregnancy?. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 24(9), 379-386.

122. **Salamonsen, L. A., Hannan, N. J., Dimitriadis, E., 2007.** Cytokines and chemokines during human embryo implantation : roles in implantation and early placentation, *Semin. Reprod. Med.* 25:437-44.
123. **Salat-Baroux, J.,1988.** Les avortements spontanés à répétition. *Reproduction Nutrition Développement*, 28(6B), 1555-1568.
124. **Salgado, S., Gutton, I. (2017).** Fenêtre d'implantation : la réceptivité de l'endomètre
125. **Schumacher, A., Brachwitz, N., Sohr, S., Engeland, K., Langwisch, S., Dolaptchieva, M., and Zenclussen, A. C., 2009.** Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *The Journal of Immunology*, 182(9), 5488-5497.
126. **Segerer, S., Rieger, L., Kapp, M., Dombrowski, Y., Muller, N., Dietl, J.,2012.** MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod* ;27 :200—20.
127. **Shakhawat, A., Shaikly, V., Elzatma, E., Mavrakos, E., Jabeen, A., and Fernández, N.,2010.** Interaction between HLA-G and monocyte/macrophages in human pregnancy. *Journal of reproductive immunology*, 85(1), 40-46.
128. **Sipak, O., Ryl, A., Grzywacz, A., Laszczyńska, M., Zimny, M., Karakiewicz, B., et Cybulski, C. (2019).** The Relationship between the HLA-G Polymorphism and sHLA-G Levels in Parental Pairs with High-Risk Pregnancy. *International journal of environmental research and public health*, 16(9), 1546.
129. **Song, H., Park, H., Kim, J., Park, G., Kim, YS., Kim, SM.,2011.** IDO metabolite produced by EBV-transformed B cells inhibits surface expression of NKG2D in NK cells via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway. *Immunol Lett* ;136:187—93.
130. **Straszewski-Chavez, S.L., Abrahams, V.M., Mor, G., 2005,** « The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy », *Endocrine Reviews*, 26, 7, p877-897
131. **Svensson-Arvelund, J., and Ernerudh, J., 2015.** The role of macrophages in promoting and maintaining homeostasis at the fetal–maternal interface. *American journal of reproductive immunology*, 74(2), 100-109.
132. **Tarrade, A., Chavatte-Palmer, P., Guillomot, M., Camous, S., et Evian-Brion, D. (2014).** Le placenta. *La reproduction animale et humaine*, 367-407.

133. **Tkaczuk J, Cytokines.(2002).** Progestérone et immunosuppression, physiologie et implication diagnostiques et thérapeutiques, Rev. Fr. Lab. 327 : 39-48.
134. **Tortora, G., et Derrickson,2007.** Anatomie et physiologie humaine, édition 5 : CEC: 1160- 1190
135. **Van den, Heuvel, M.J., Chantakru, S., Xuemi, X., Evans, S. S., Tekpetey, F., Mote, P.A., Clarke, C.L., Croy, B.A., 2005,** Trafficking of circulating pro-NK cells to the decidualizing uterus: regulatory mechanisms in the mouse and human, Immunol. Invest. 34:273-93.
136. **Vinatier, D., and Monnier, J.C., 1990.** L'interface foeto-maternelle. Description de ses éléments d'un point de vue immunologique. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction , 19 (6), 691-700.
137. **Vu, TH., Shipley, J.M., Bergers, G., Berger, J.E., Helms, J.A, .Hanahan, D., et Werb, Z., 1998.** La MMP-9 / gélatinase B est un régulateur clé de l'angiogenèse des plaques de croissance et de l'apoptose des chondrocytes hypertrophiques. Cell , 93 (3), 411-422.
138. **Waldrof. (2009).**Immunol de 3 invest.
139. **Wan, H., Versnel, M. A., Leijten, L. M., van Helden-Meeuwssen, C. G., Fekkes, D., Leenen, P. J., and Kiekens, R. C., 2008.** Chorionic gonadotropin induces dendritic cells to express a tolerogenic phenotype. Journal of leukocyte biology, 83(4), 894-901.
140. **Wilczyński, J. R., Tchórzewski, H., Banasik, M., Głowacka, E., Wiczorek, A., Lewkowicz, P., and Wilczyński, J. (2003).** Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 109(1), 8-15.
141. **Xu, X., Zhou, Y., & Wei, H. (2020).** Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. Frontiers in Immunology, 11, 2767.
142. **Yagel, S., 2009.** « The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface », American Journal of Obstetrics and Gynecology, 201, 4, p344-350.
143. **Young, C. B., Stanic, A.K., Panda, B., Rueda, B.R., et Panda, A., 2014.** Expression longitudinale des récepteurs de type Toll sur les cellules dendritiques

pendant la grossesse et le post-partum sans complication. Journal américain d'obstétrique et de gynécologie, 210 (5), 445-e1.