

**L'immunité innée pendant la grossesse revue de la
littérature et réflexions autour de la recherche
maïeutique en Biologie**

Plan du mémoire

•	Avant-propos		7
•	Introduction à l'étude		10
•	Matériels et Méthode		13
•	Résultats		16
•	Analyse et Discussion		23
•	Conclusion de l'étude		47
•	Bibliographie		49
•	Annexes		52
•	Glossaire		60

Avant-Propos

Alors que plus en plus de sages-femmes se lancent dans des masters ou des thèses de recherche dans des domaines diversifiés, la réforme des études de santé permet aux nouvelles promotions d'étudiantes sages-femmes marseillaises d'avoir accès à une unité d'enseignement d'initiation à la recherche, dispensée à la faculté de Médecine. Cette possibilité m'a amenée à me questionner sur la manière dont je pourrais mêler la maïeutique et la recherche, et à comment les faire coexister dans ma pratique future.

J'ai donc effectué les 4 semestres d'initiation à la Recherche pendant mon cycle de Licence, afin de découvrir les différents domaines de recherche que nous présentait cette matière, et essayer de trouver ceux qui s'allieraient au mieux à la pratique de sage-femme. Puis est venu le temps des choix de parcours du cycle Master, où j'ai décidé d'aller au bout de ma démarche, et de choisir le parcours "Recherche".

J'ai ainsi eu la chance de pouvoir faire un stage au sein de l'équipe Genre et Grossesse de l'Unité des Maladies Infectieuses, Tropicales et Emergentes. J'ai pu y rencontrer de nombreuses personnes, qui m'ont intégrée à leur équipe, expliquée leur travail, et initiée aux gestes pratiques, comme par exemple les multiples manipulations stériles effectuées sous Postes de Sécurité Microbiologique (*PSM*).

J'ai aussi pu m'entraîner à la critique de publications scientifiques, en présentant un article original que j'avais choisi au préalable, en anglais aux autres étudiants de l'équipe.

Mais ce stage a aussi été l'occasion de me confronter à la réalité de la recherche au quotidien, et aux difficultés rencontrées tous les jours par l'équipe pour obtenir les placentas dont nous avons besoin pour travailler.

Enfin, j'ai eu la chance de pouvoir prendre part aux différents projets en cours au sein du laboratoire, et j'ai été plus particulièrement associée au projet d'une étudiante en Master 2, arrivée en même temps que moi en janvier. Cela m'a permis de mettre en pratique tout ce que les recherches effectuées pour ce mémoire m'avaient déjà apprises, et d'aller plus loin que la simple recherche bibliographique.

J'ai en effet pu être associée à la construction de son protocole de recherche pendant toute la durée de mon stage, et j'ai aussi pu effectuer avec elle, sur mes propres cellules, les premières manipulations nécessaires à son travail.

Cette étudiante étudie l'action des macrophages placentaires sur la mise en place de l'angiogénèse par les cellules endothéliales.

Il lui faut pour cela caractériser le phénotype de ces macrophages placentaires, et étudier l'expression des gènes de l'angiogénèse au sein de ces cellules. Elle doit de plus les mettre en culture afin de récupérer le surnageant contenant leurs produits de sécrétion, et mettre ce dernier en contact avec des cellules endothéliales cultivées à part au préalable. Cela lui permettra d'observer l'effet des produits de sécrétion des macrophages placentaires sur la formation de vaisseaux par les cellules endothéliales exposées, par rapport à des contrôles (constitués par le surnageant de macrophages issus de monocytes circulants, provenant de patientes non enceintes).

Voici un exemple de manipulation : la récupération des macrophages placentaires. Nous récupérons un placenta frais (de la nuit ou du matin même) à la maternité de la Conception, que nous découpions ensuite en morceaux, avant de tout plonger dans un produit de digestion préparé en amont. Les tissus étaient digérés à 37°C dans un "shaker", puis nous récupérons le surnageant contenant les cellules, pour effectuer la 2ème étape de la récupération des macrophages : les gradients de ficoll.

Il s'agissait de déposer nos cellules mélangées à du milieu de culture sur un produit de séparation des lymphocytes , en veillant à ne pas mélanger les 2 phases. Ainsi, les cellules lymphocytaires que nous souhaitons récupérer allaient se loger à l'interface entre les 2 milieux pendant la centrifugation.

L'anneau formé par les cellules était récupéré, afin d'y sélectionner les macrophages, grâce à des anticorps spécifiques, et les cellules récupérées à l'issue de cette étape étaient mises en culture dans différentes conditions, selon les manipulations à faire avec elles par la suite.

J'ai par ailleurs pu m'initier à la technique d'extraction d'ARN*, en vue de réaliser une RT-PCR*, et des études microarray, auxquelles je n'ai malheureusement pas pu assister.

Ce stage m'a ainsi permis de découvrir le fonctionnement quotidien d'une unité de recherche de l'intérieur, de participer à l'élaboration d'un projet de recherche et d'effectuer moi-même certaines manipulations.

Il m'a énormément apporté autant sur le plan professionnel que personnel et humain, car j'y ai rencontré des personnes qui m'ont appris et transmis beaucoup de choses. Il m'a aussi permis de développer une grande partie de la réflexion présentée dans la deuxième partie de ce travail, et a rendu plus concret et prolongé mon travail bibliographique.

Introduction à l'étude

Depuis la loi Hôpital Patient Santé et Territoire du 21 juillet 2009, la formation initiale des sages-femmes peut être organisée au sein des universités ; ceci a conduit à renforcer l'universitarisation des études, avec la mise en place du cursus LMD Maïeutique à la rentrée 2010. Dans le référentiel métier des sages-femmes (Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes, 2010), il est précisé : le développement de "son esprit de recherche, dans son domaine professionnel ou en interdisciplinarité", et l'exercice de la "recherche de données conformes à la science" font partie intégrante des compétences transversales de la sage-femme.

Elle y possède, de plus, aptitude à développer son "savoir-faire en méthodologie de recherche clinique" (Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes, 2010). Ainsi, elle peut être amenée à collaborer avec des équipes issues de différents grands domaines de recherche clinique, comme la périnatalité, la santé publique, ou translationnelle, comme différents secteurs de la Biologie, tels que l'immunologie.

L'immunologie étudie comment l'hôte se défend contre les agressions et acquiert une mémoire de ces événements. Il est classique de distinguer l'immunité innée (ex non spécifique), qui reconnaît les signaux de danger et y réagit par une réponse inflammatoire, de l'immunité acquise (ex spécifique), qui met en place une réponse spécifique de strictes molécules de petite taille.

Elle permet la compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques mis en jeu par les composants du système immunitaire pour lutter contre un élément étranger comme pendant la grossesse. C'est en effet une situation particulière de paradoxe immunologique, où l'ensemble de l'immunité maternelle doit à la fois assurer un milieu propice à la tolérance du greffon foetal, tout en continuant d'assurer la défense de l'organisme maternel contre les agressions.

La grossesse est ainsi un exemple unique de greffe semi-allogénique réussie (Association des Enseignants d'immunologie de langue française, 1989) : la moitié du patrimoine génétique foetal provenant du père, il existe un risque que les alloantigènes paternels exprimés par le foetus soient reconnus comme du Non-Soi par le système immunitaire maternel ; or, ceci est évité grâce au phénomène de tolérance immunitaire materno-foetal, mis en place dès le début de la période de gestation. Il s'agit d'un état de non-réponse contre des antigènes spécifiques (Roitt et al., 1985), qui va permettre au système immunitaire maternel de tolérer, et de protéger le foetus pendant les 9 mois de gestation, tout en continuant à défendre l'organisme de la mère contre les agressions.

Ainsi, c'est un domaine au coeur de la pratique de la maïeutique, car il permet non seulement d'obtenir les clés de compréhension de la physiologie de la grossesse et de la tolérance materno-foetale, mais aussi d'apporter de nombreux éclairages sur les phénomènes et mécaniques à l'origine de pathologies rencontrées quotidiennement par les professionnels : on peut par exemple citer la pré-éclampsie, les infections per-partum comme la chorioamniotite, ou encore l'alloimmunisation anti-rhésus D.

La question de recherche suivante peut donc se poser : quel est l'état actuel des connaissances concernant les principaux phénomènes d'adaptation mis en jeu par les cellules de l'immunité innée pendant la grossesse, et quelle place la recherche en biologie tient-elle dans la recherche en maïeutique à l'heure actuelle ?

Les objectifs de recherche de ce travail seront les suivants :

- Identifier les principaux mécanismes mis en jeu par les composants du système immunitaire inné maternel afin de tolérer et protéger la grossesse, en faisant un état des lieux des connaissances sur le sujet par une revue de la littérature.
- Réfléchir à l'impact et la place de la recherche en immunologie, et plus généralement de la recherche en biologie, sur la recherche et la pratique de la maïeutique à l'heure actuelle.

Matériels et Méthodes

Pour rappel, le premier objectif de recherche de ce travail est : identifier les principaux mécanismes mis en jeu par les composants du système immunitaire inné maternel afin de tolérer et protéger la grossesse, en faisant un état des lieux des connaissances sur le sujet par une revue de la littérature.

Pour tenter d'y répondre, la méthodologie qui a été choisie est une étude bibliographique par une revue de la littérature.

Le thésaurus choisi est le suivant : dans un premier temps "pregnancy", "innate immune system" et "immunity", puis dans un second temps, et afin d'être le plus exhaustif et précis possible "macrophages", "NK cells", "trophoblasts", et "dendritic cells".

La période de recueil de documents s'étend d'août 2014 à janvier 2015. Dans un premier temps, il a été décidé de ne pas fixer de période de couverture, afin de pouvoir récupérer un nombre plus important de documents. Les bases de données Pubmed, ScienceDirect, Pascal et Nature ont été utilisées.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Documents répondant aux mots-clés du thésaurus,
- Documents en anglais ou en français,
- Documents entrant dans la période de recueil de données.

Et les critères de non-inclusion ont été définis comme suit :

- Documents ne répondant pas aux mots-clés du thésaurus,
- Documents portant sur l'étude d'un phénomène immunitaire impliqué dans une pathologie précise,
- Documents sortant de la période de recueil de données,
- Documents dans une langue autre que le français ou l'anglais.

Une fois les documents collectés, deux étapes de tri ont été nécessaires afin de sélectionner les articles. Les grilles de lecture choisies sont celles de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Annexe I) d'une part, et deux grilles de lecture construites dans un second temps, respectivement spécifiques aux revues de synthèse (Annexe II) et aux articles originaux (Annexe III), d'autre part.

Ces deux dernières grilles ont été élaborées à partir des grilles de l'HAS présentées dans son "Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations" de janvier 2000 (Annexes IV, V et VI).

La première grille (Annexe I) a été utilisée pour les deux étapes de tri. Dans un premier temps, une lecture du titre et une rapide lecture du résumé ont été effectuées afin de juger de la pertinence du document, de son utilité dans ce travail, et de sa cohérence avec les critères d'inclusion et de non-inclusion cités plus haut.

Les documents restants à l'issue de cette première étape de tri, ont de nouveau été soumis à la suite de la grille dans un second temps : le résumé a été relu de façon plus approfondie, et ils ont par la suite été sélectionnés en fonction de leur nature. Les revues de synthèse ont été classées par ordre chronologique et par sujet (système immunitaire dans son ensemble, différents composants du système immunitaire inné), et la ou les plus récentes ont été sélectionnées dans chaque catégorie. Les articles originaux ont eux aussi été classés par ordre chronologique, une lecture des résultats a été faite, et seuls les plus récents, avec les résultats satisfaisants, ont été sélectionnés.

Les documents restants à l'issue de ces deux étapes de sélection ont ensuite été soumis à la seconde grille de lecture critique, différente selon la nature du document : une pour les revues de synthèse (Annexe II) et une pour les articles originaux (Annexe III).

Le second objectif de recherche est le suivant : réfléchir sur l'impact et la place de la recherche en immunologie, et plus généralement de la recherche biologique, sur la recherche et la pratique de la maïeutique à l'heure actuelle.

Il a donc été décidé de mener, en plus d'une réflexion personnelle sur le sujet, une "petite" enquête informelle auprès de quelques professionnels et étudiants pour tenter d'y répondre.

Deux sages-femmes enseignantes (de Marseille et Paris Beaudelocque), deux sages-femmes exerçant à l'hôpital Saint Joseph, ainsi que les sages-femmes et étudiants sages-femmes inscrit sur la mailing "Recherche" de l'Association Nationale des Etudiants Sages-Femmes ont été contactés par mail.

La décision d'inclure, dans ce travail, une réflexion autour de la recherche en biologie et de la maïeutique ayant été prise à peu de temps de l'échéance du rendu, il n'a pas été possible de mettre en place un véritable questionnaire, testé et validé. C'est donc une prise de contact et une recherche "informelle" qui a été effectuée, dans le but de recueillir des témoignages qui pourraient enrichir, appuyer ou contester les pistes de réflexion mises en évidence lors de la réalisation de ce mémoire.

Résultats

En ce qui concerne le premier objectif de recherche, une revue de la littérature a été effectuée, et la période de recueil de documents s'est étalée du mois d'août 2014 au mois de janvier 2015.

Un total de 101 documents a été collecté, avec des dates de parution allant de 1984 à 2015. A l'issue de l'étape de sélection, 14 documents ont été conservés : 51 après la première partie de la sélection, puis 14 à l'issue de la seconde.

Les dates de parution des documents sélectionnés s'étendent de 2007 à 2015. On y retrouvé 12 revues de synthèse, et 2 articles originaux.

La grille utilisée pour établir les niveaux de preuve des articles originaux est présentée en Annexe VII, et les différentes grilles de lecture utilisées pour juger de la pertinence des documents sélectionnées sont également présentées en annexe. Elles sont au nombre de deux : une pour les revues de synthèse (Annexe II), une autre pour les articles originaux (Annexe III).

En ce qui concerne les revues de synthèse, on en note 3 portant sur le système immunitaire inné dans son ensemble, 3 portant sur les macrophages, 2 sur les cellules Natural Killer, 1 sur l'interaction entre les cellules dendritiques et les cellules Natural Killer, 1 sur le rôle des cellules dendritiques dans l'angiogénèse, 1 sur le rôle des chémokines pendant la grossesse, et enfin 1 sur l'interaction entre les monocytes/macrophages placentaires et le complexe HLA-G.

Les articles originaux portent respectivement sur les macrophages M2 et les lymphocytes T régulateurs, et sur l'expression des récepteurs Toll-Like pendant la grossesse.

13 documents sont en anglais, et un en français. Le reste de leurs caractéristiques ont été rassemblées dans le Tableau I ci-après.

En ce qui concerne le 2ème objectif de recherche, 4 personnes et une mailing commune ont été contactées par mail : 2 sages-femmes de l'hôpital Saint Joseph, 2 sages-femmes enseignantes, ainsi que la mailing "Recherche" de l'Association Nationale des Etudiants Sages-Femmes (ANESF).

Seules 3 réponses ont été reçues, dont une à laquelle il n'a pas été donné suite.

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommandations	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
The role of macrophage in promoting and maintaining homeostasis at the foetal-maternal interface	1. Judit Svensson-Arvelund 2. 2015 3. American Journal of Reproductive Immunology	Revue de synthèse	Les macrophages placentaires et leurs rôles dans le bon déroulement de la grossesse	Les macrophages décidaux sont présents en nombre à l'interface foeto-placentaire. Ils participent à la mise en place et au maintien de l'homéostasie placentaire, à la régulation des réponses inflammatoires, et au maintien d'un environnement tolérigène pour le fœtus. Ils permettent également la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes, ainsi que des débris cellulaires post-apoptose. Enfin, ils prennent part au remodelage tissulaire et à l'angiogénèse.	/	2.668
Interaction between HLA-G and monocyte/macrophages in human pregnancy	1. Ayesha Shakhawat 2. 2010 3. Journal of Reproductive Immunology	Revue de synthèse	Le complexe HLA-G, et ses interactions avec les monocytes/macrophages pendant la grossesse	Le complexe HLA-G, qui fait partie de la famille des Human Leucocyte Antigen, est exprimé à la surface des trophoblastes. Il interagit avec de nombreuses cellules de l'interface foeto-maternelle, dont celles avec les monocytes et les macrophages. HLA-G peut ainsi moduler la réponse cytotoxique de ces cellules, ainsi que leur production de cytokines. Il participe donc à l'établissement et au maintien d'un climat de tolérance pour le fœtus.	/	1.442
Decidual Macrophages and Their Roles at the Maternal-Fetal Interface	1. Brandy L. Houser 2. 2012 3. Yale Journal of Biology and Medicine	Revue de synthèse	La caractérisation et les rôles des macrophages décidaux auprès des autres cellules du système immunitaire à l'interface foeto-maternelle	Les macrophages sont le 2ème type cellulaire le plus important à l'interface foeto-placentaire. Deux types de macrophages décidaux peuvent être identifiés : les macrophages CD11high et les macrophages CD11low. CD11high est plutôt impliqué dans l'inflammation et la présentation d'antigène, tandis que CD11low est nécessaire à la mise en place de l'homéostasie à l'interface foeto-maternelle.	/	/

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (1)

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommandations	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy	1. Saito Shigeru 2. 2008 3. Journal of Reproductive Immunology	Revue de synthèse	L'équilibre des cellules natural killer cytotoxiques et régulatrices dans la physiologie de la grossesse	Les cellules NK sont des cellules tueuses qui sécrètent un éventail important de cytokines et éliminent directement les agents pathogènes qui leur sont présentés. Ces phénomènes sont régulés par une balance subtile entre signaux activateurs et inhibiteurs. Apparaît alors un autre type de cellule NK : les cellules NK régulatrices, impliquées dans le maintien de la grossesse. Il existe donc un phénomène permanent de balance entre immunostimulation et immunorégulation, qui permet l'activation de la bonne voie cellulaire au bon moment de la grossesse.	/	1.442
Aspects immunologiques de la grossesse	1. S. Hanssens 2. 2012 3. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction	Revue de synthèse	Le système immunitaire maternel pendant la grossesse, et la mise en place de l'interface foeto-maternelle	Les cellules de l'immunité d'adaptent toutes de façon bien définie à la présence de la semi-allogreffe foetale. Les trophoblastes sont au cœur de ces interactions et changements, et leur rôle est capital dans la bonne mise en place de la tolérogénèse.	/	0.622
The impact of dendritic cells on angiogenic responses at the fetal-maternal interface	1. G. Barrientos 2. 2009 3. Journal of Reproductive Immunology	Revue de synthèse	L'angiogénèse et le rôle des cellules NK et des cellules dendritiques dans sa mise en place	L'angiogénèse correspond à la formation de vaisseaux à partir d'autres vaisseaux déjà existants. De nombreuses cellules participent à l'angiogénèse au niveau de l'interface foeto-maternelle. Les cellules dendritiques ont un rôle régulateur essentiel : ils vont promouvoir l'angiogénèse au niveau placentaire, et vont de ce fait jouer un rôle important dans le maintien de la tolérance immunitaire	/	1.442

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (2)

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommandations	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation	1. Ester Leno-Durán 2. 2014 3. Cellular and Molecular Immunology	Revue de synthèse	Les cellules NK et les cellules dendritiques : leur rôle mutuel et les effets de leurs interactions pendant la grossesse	Les cellules dendritiques et les cellules NK jouent toutes deux des rôles primordiaux pendant la grossesse, en participant au climat de tolérance à l'interface foeto-maternelle, et en régulant la différenciation des cellules stromales. L'interaction entre les deux est à l'origine d'une modulation de la réponse immunitaire locale dans l'utérus. Ils agissent l'un sur l'autre, mais aussi ensemble sur les cellules environnantes.	/	4.185
M1/M2 macrophages polarity in normal and complicated pregnancy	1. Mary B. Brown 2. 2014 3. Frontiers in Immunology	Revue de synthèse	Les différentes polarisations des macrophages durant une grossesse normale et pathologique	Les macrophages sont soumis aux effets des différentes molécules présentes dans le micro-environnement placentaire. Leur grande plasticité leur permet d'adopter un phénotype différent en fonction du type de cellules présentes dans l'environnement au moment de leur activation. Ils peuvent adopter un profil pro-inflammatoire dit « M1 », ou un profil anti-inflammatoire dit « M2 ». L'équilibre de la grossesse est permis par une balance permanente entre les profils M1 et M2.	/	/
Immunology of the Fetal-Maternal Interface	1. Adrian Erlebacher 2. 2013 3. The Annual Review of Immunology	Revue de synthèse	L'adaptation et les rôles des principaux composants du système immunitaire pendant la grossesse	De nombreux changements ont lieu au sein du système immunitaire maternel lors d'une grossesse, et touchent autant l'immunité innée que l'immunité acquise. L'interface foeto-maternelle se met en place en début de grossesse, et avec elle, tous les échanges et interactions entre les cellules présentes à l'interface (cellules trophoblastiques, stromales, immunitaires, endothéliales, ...). Le trophoblaste est au cœur de tous ces phénomènes, et chaque cellule de l'immunité s'adapte à sa manière à l'environnement particulier mis en place pendant la grossesse.	/	41.392

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (3)

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommanda-tions	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy	1. Mei-Rong Du 2. 2014 3. Cellular and Molecular Immunology	Revue de synthèse	Le rôle central des différentes chemokines sécrétées en début de grossesse à l'interface foeto-maternelle	Les chimokines sont au coeur de la plupart des interactions qui ont lieu niveau de l'interface foeto-maternelle. Elles participent à l'enrichissement de la décidua en cellules immunitaires, à l'angiogenèse, et à la placentation.	/	4.185
The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface	1. Simcha Yagel 2. 2009 3. American Journal of Obstetric and Gynecology	Revue de synthèse	Le rôle des cellules natural killer au niveau de l'interface foeto-maternelle	2 types de cellules natural killer (NK) peuvent être identifiées dans l'utérus : les endométriales et les déciduales (dNK). Ces dNK sont impliquées dans l'immunosurveillance de la grossesse, ont un profil cytotoxique moins prononcé, et participent à la construction de l'interface foeto-maternelle. Ils sont en effet impliqués dans l'angiogenèse, l'invasion trophoblastique, et le remodelage vasculaire.	/	3.973
Imitating a stress response : A new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy	1. Donna L. Schminkey 2. 2014 3. Medical Hypotheses	Revue de synthèse	L'hypothèse d'une réponse immunitaire innée mimant une réponse à un stress par l'organisme pendant la grossesse.	Durant la grossesse, le système immunitaire de la mère est hautement sollicité, et le micro-environnement créé fluctue au fur et à mesure que la grossesse avance. L'implantation et le 1er trimestre sont propices à l'activation immunitaire et à une inflammation locale. Le 2ème trimestre est une phase de croissance foeto-placentaire, et de quiescence de la réaction inflammatoire. Le travail et l'accouchement sont des événements inflammatoires. Tout ceci est donc en faveur d'une réponse immunitaire mimant la réponse de l'organisme à un stress extérieur.	/	1.152

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (4)

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommandations	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
The human fetal placenta promotes tolerance against the semi-allogeneic fetus by inducing regulatory T cells and homeostatic M2 macrophages	- Judit Svensson-Anelund 2015 - The Journal of Immunology	Article original	La mise en place de la tolérance immunitaire par le placenta, avec la production de lymphocytes T régulateurs et de macrophages type M2, promoteurs de l'homéostasie	<i>Introduction :</i> Pour que la grossesse réussisse, il faut que le système immunitaire maternel mette en place un état de tolérance au niveau de l'interface foeto-maternelle. Comment ses leucocytes tolérogènes sont-ils induits ? <i>Matériels et méthode :</i> Il a été effectué de la culture cellulaire, de la cytométrie de flux, de la RT-PCR et de l'immunohistochimie sur des cellules placentaires fraîches, afin de comprendre le rôle des trophoblastes sur les cellules de l'immunité. <i>Résultats :</i> l'IL-10 et le M-CSF sécrétés par les trophoblastes induisent des macrophages homéostatiques dont le profil est celui de macrophages déductaux. Les trophoblastes induisent également la production et la prolifération de cellules T régulatrices, et limitent l'activation de la réponse T cytotoxique. <i>Conclusion :</i> le placenta et les cellules le constituant jouent un rôle central dans la mise en place et le maintien d'un environnement homéostatique et tolérant tout au long de la grossesse.	Niveau 2 Grade B	5.362

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (5)

Titre	1. Auteur principal 2. Année 3. Revue	Type d'étude	Thème abordé	Résumé du document	Niveau de preuve / Grade de recommandations	Impact Factor 2013 de la revue dont provient le document
Longitudinal expression of Toll-like receptors on dendritic cells in uncomplicated pregnancy and postpartum	1. Brett C. Young 2. 2014 3. American Journal of Obstetric and Gynecology	Article original	L'expression des récepteurs Toll Like pendant la grossesse normale, en particulier sur les cellules dendritiques et natural killers	<i>Introduction :</i> l'expression des récepteurs Toll-Like (TLR) sur les cellules dendritiques présents dans la circulation maternelle durant les grossesses normales est jusqu'à ce jour inconnu. <i>Matériels et méthode :</i> L'expression des TLR a été mesurée par cytométrie de flux sur les échantillons sanguins issus d'une cohorte de 30 femmes enceintes, et de 30 femmes non enceintes, pour le contrôle <i>Résultats :</i> parmi les 9 sous-types de TLR, l'expression de 3 d'entre eux était augmentée par rapport au contrôle, et 1 est resté élevée pendant la période de post-partum <i>Conclusion :</i> La grossesse normale est associée à une modulation temporelle dépendante du nombre et de l'expression des TLR à la surface des cellules dendritiques.	Niveau 2 Grade B	3.973

Tableau I - Présentation des articles sélectionnés pour l'étude bibliographique (6)

Analyse et Discussion

A . Limites et biais

Plusieurs biais peuvent être identifiés au sein de cette étude.

Le premier est un biais de sélection. En effet, au vu du caractère large et peu discriminant de la question de recherche, il a fallu faire un choix au niveau des revues à sélectionner. Ceci a donc pu induire un biais dû au point de vue de l'auteur. De plus, l'accès payant de certains documents, ou l'éloignement géographiques de certains ouvrages (dans des bibliothèques universitaires hors Académie d'Aix-Marseille), ont été des facteurs discriminants dans le choix des documents pour ce travail, ce qui peut introduire un biais de sélection supplémentaire.

Le second est un biais "Medline", dû au fait qu'un nombre limité de bases de données a été interrogée durant ce travail : certains travaux ont donc pu être oubliés.

B . Discussion

I . Immunité innée et grossesse

La grossesse est un processus immunologique actif et hautement régulé : pendant 9 mois, l'organisme de la mère doit porter un fœtus dont la moitié du capital génétique est celui de son père. C'est un état de greffe semi-allogénique. Il devrait donc être reconnu comme un corps étranger par le système immunitaire maternel, or il n'en n'est rien : de nombreux changements s'opèrent afin qu'il puisse tolérer le fœtus, et que celui-ci soit protégé pendant les 9 mois de gestation.

Le placenta et le système immunitaire maternel sont étroitement liés, afin de mettre en place un environnement tolérant pour l'enfant à naître. Le pivot de tous ces changements est le trophoblaste*, qui est la principale cellule constituant le placenta. C'est le système immunitaire inné qui est en première ligne : les cellules Natural Killer (NK), les macrophages, et les cellules dendritiques.

** Les mots signalés d'une étoile * sont définis plus précisément dans le glossaire.*

1. L'interface foeto-maternelle

L'interface foeto-maternelle (IFM) est le site de contact entre la muqueuse utérine (appelée décidua pendant la grossesse) et les tissus extra-embryonnaires du complexe foeto-placentaire. Elle peut aussi être appelée l'interface materno-placentaire (IMP), selon les auteurs, comme par exemple Shawn L. Straszewski-Chavez et al., qui rappellent que ce sont les cellules placentaires, et non fœtales, qui interagissent avec le système immunitaire maternel (Straszewski-Chavez et al, 2005).

Cette interface va apparaître au moment de l'implantation de l'embryon dans l'endomètre. Cette dernière comporte 3 phases (Straszewski-Chavez et al, 2005) :

- l'apposition du blastocyste*, qui correspond à l'interaction entre le blastocyste et les cellules épithéliales de l'endomètre en préparation pour l'implantation
- l'adhésion à la paroi endométriale,
- l'invasion de l'endomètre, qui va alors porter le nom de décidua.

Le phénomène de décidualisation, qui correspond à de nombreux changements structuraux de l'endomètre, va alors être mis en place. Il est en partie initié par l'augmentation du taux de progestérone au niveau de l'interface foeto-maternelle (Brown et al., 2014).

Toutes les étapes de l'implantation sont orchestrées par des phénomènes d'apoptose* des cellules environnantes (cellules endométriales, endothéliales, ...) qui sont cruciaux pour la bonne mise en place d'un environnement tolérant pour le fœtus, et propice à la nidation (Straszewski-Chavez et al, 2005).

L'interface foeto-maternelle est constituée de 2 parties distinctes (Brown et al., 2014) : la partie placentaire (fœtale) et la partie endométriale/déciduale et myométriale (maternelle).

Les tissus déciduaux (tissus maternels en contact avec l'unité foeto-placentaire) ont un important rôle nutritionnel et endocrine pendant la grossesse. Ils produisent des cytokines*, aident à l'implantation et à la croissance embryonnaire et fœtale, et participent au maintien de la grossesse (Leno-Durán et al., 2014).

La partie placentaire, quant à elle, est constituée d'un contingent cellulaire qui est au coeur de tous les échanges et interactions au niveau de l'interface fœto-maternelle : les trophoblastes*.

a) Les Trophoblastes

Ce sont les cellules de l'unité fœto-placentaire en formation. De part leur importante production de cytokines et chémokines, ils sont en quelque sorte le "chef d'orchestre" de la mise en place de la tolérance immunitaire. Il faut différencier les trophoblastes villosités et extravillous.

Les trophoblastes villosités sont ceux qui constituent le cytotrophoblaste (CTB)*, pool de cellules mononucléées, qui prolifèrent continuellement pour former le syncytiotrophoblaste*, pool cellulaire polynucléé, qui est en contact direct avec la circulation maternelle. Les trophoblastes extravillous (EVT) sont une population cellulaire spécifique, avec une capacité d'invasion de la décidua et de remodelage des artères utérines, afin d'assurer au fœtus un apport adéquat en sang (Straszewski-Chavez et al, 2005).

L'EVT (différentié depuis le CTB migrant) est donc un pool de cellules invasives qui va jouer un rôle régulateur clé dans l'angiogénèse* de par sa modulation de l'expression des protéines vasoactives dans les cellules déciduales adjacentes. En effet, ces cellules expriment de grandes quantités de Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF)* et Placenta Growth Factor (PIGF)* en début grossesse (Barrientos et al., 2009).

L'angiogénèse consiste en la transformation des artères spiralées de la décidua en vaisseaux de haute capacité et de basse résistance, afin d'augmenter l'apport sanguin au fœtus. Pour cela, les trophoblastes vont envahir l'endothélium et remplacent les cellules endothéliales et musculaires lisses. Ce phénomène se déroule en 2 phases :

- phase 1 : interruption de la continuité du muscle lisse périvasculaire et de l'endothélium par un phénomène d'apoptose partielle de ces 2 composants, et avec une accumulation simultanée de macrophages et de cellules NK déciduales autour des vaisseaux.

- phase 2 : migration des trophoblastes extravilloux dans la lumière des vaisseaux, qui vont venir combler les pertes en cellules endothéliales et musculaires. Le sang circule alors autour des villosités placentaires et permet le début des échanges entre la mère et le fœtus (Erlebacher, 2013).

Les tissus placentaires expriment ainsi de nombreuses cytokines et chémokines qui vont induire la production de macrophages homéostatiques, et de lymphocytes T régulateurs. Les principales molécules induisant ces phénotypes sont l'IL*-10 et le M-CSF*, produites par les trophoblastes. Ces derniers jouent donc un rôle majeur dans la création d'un environnement homéostatique et tolérant pour le fœtus (Svensson-Arvelund et al., 2015).

A noter la présence de récepteur Toll-Like (TLR)* sur les trophoblastes : ils détectent les antigènes étrangers, et modulent le recrutement des monocytes et leur production de cytokines (Schminkey and Groer, 2014 ; Young et al., 2014).

b) Le complexe HLA-G

Les trophoblastes expriment une molécule de la famille des Human Leucocytes Antigen * (HLA) classe I non classique : l'HLA-G (Shakhawat et al., 2010). Elle interagit entre autres avec les macrophages et les cellules NK.

La molécule HLA-G est appelée non classique à cause de sa distribution tissulaire limitée et de son expression sélective sur les cellules trophoblastiques à l'IFM (Shakhawat et al., 2010). Les molécules HLA hautement polymorphiques (HLA-A et HLA-B entre autres) ne sont, quant à elles, pas exprimés sur les trophoblastes.

L'HLA-G est impliquée dans le développement embryonnaire et le maintien de la grossesse, et ce en inhibant la réponse immunitaire cytotoxique maternelle. Le fœtus échappe ainsi à la reconnaissance comme élément du Non-Soi par le système immunitaire maternel (Hanssens et al., 2012). On peut par exemple citer le rôle inhibiteur d'HLA-G sur la migration, la prolifération et la production d'interféron* gamma (IFN γ) par les cellules NK, sa participation à l'induction des cellules T régulatrices (définies plus bas), et son effet sur la réduction de la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8, ce qui va entraîner la diminution directe de la réponse immunitaire par les cellules T (Hanssens et al., 2012). La molécule HLA-G module aussi la production de cytokines : elle augmente la production des cytokines anti-inflammatoires et diminue celle des cytokines pro-inflammatoires.

La molécule HLA-G participe donc directement et indirectement à la tolérance immunitaire : elle est impliquée dans le processus de vascularisation et d'augmentation du volume sanguin apporté au fœtus, dans le phénomène d'invasion trophoblastique des artères spiralées, et dans le maintien de l'immunosuppression à l'interface fœto-maternelle.

2. Le système immunitaire inné

Il est maintenant avéré que le système immunitaire inné joue un rôle primordial dans la réussite de la reproduction. Son rôle premier est un rôle de défense de l'organisme face aux infections, auquel s'ajoute, pendant la grossesse, un rôle transitoire de maintien de la tolérance à l'interface fœto-maternelle. Il existe par ailleurs une hypothèse de similitude de la mise en jeu du système immunitaire inné pendant la grossesse avec la physiologie de la réponse au stress (Schminkey et Groer, 2014).

En effet, à l'accouchement, un processus inflammatoire se met en place, et va mimer la physiologie d'une réaction de réponse au stress. L'utérus, les membranes fœtales et le liquide amniotique sont alors envahis par des cytokines pro-inflammatoires, et de nombreuses cytokines et chémokines pro-inflammatoires sont sur-exprimées dans les tissus utérins à l'approche du travail (Schminkey et Groer, 2014).

Les trois principales cellules de l'immunité innée mise en jeu lors de la grossesse sont les cellules Natural Killer, les macrophages, et les cellules dendritiques.

a) Les cellules Natural Killer (NK)

Ce sont les cellules de l'immunité les plus abondantes à l'IFM : elles représentent environ 70% des lymphocytes décidaux (Yagel, 2009 ; Erlebacher, 2013). Elles sont présentes dans l'endomètre avant l'implantation, mais sont aussi recrutées depuis le sang périphérique, par la sécrétion de chémokines et de leur récepteurs par les trophoblastes (Erlebacher, 2013). Une fois dans l'endomètre, elles vont adapter leur sécrétion de chémokines grâce au microenvironnement de l'endomètre pré-implantatoire (mis en place par les trophoblastes et les cellules déciduales stromales*) pour devenir des cellules NK déciduales (dNK) (Du et al., 2014).

Les nombreuses cellules NK recrutées au départ ne contiennent pas de granules cytotoxiques, et vont maturer grâce à l'action combinée de la progestérone et de l'IL15, pour devenir des cellules NK utérines granuleuses (Barrientos et al., 2009).

Ces cellules ont, à la base, des capacités cytotoxiques innées : elles induisent directement la mort des cellules infectées (Houser, 2012).

Il existe 2 populations dans le sang périphérique : les cellules NK CD56dimCD16+ (90-95% des cellules NK, elles sont cytotoxiques) et les cellules NK CD56brightCD16- (5%).

Et dans l'utérus, on distingue également 2 types de cellules NK : les endométriales et les déciduales (Yagel, 2009). Les cellules NK déciduales représentent donc 70% des lymphocytes déciduaux, et elles expriment le phénotype CD56brightCD16- (Yagel, 2009 ; Shigeru et al., 2008). Elles ont diverses origines (Houser, 2012) : distante (cellules provenant d'autres organes comme la moëlle épinière) ou locale (prolifération et conversion de cellules NK endométriales sous l'influence de TGF β). Elles vont proliférer jusqu'à la fin du 1er trimestre, puis diminuer en nombre (Leno-Durán et al., 2014).

Cytotoxicité des cellules NK déciduales (Yagel, 2009) :

Elles sont parfaitement équipées pour combattre une infection. Elles contiennent de la perforine dans leurs granules (qui, libérées, vont lyser les cellules cibles), et expriment des récepteurs qui reconnaissent les signaux de stress. Elles sont activées lorsqu'elles sont confrontées à un signal cytotoxique.

Leur cytotoxicité globale est réduite : elles sont peu cytotoxiques vis-à-vis des trophoblastes, qui mettent en place plusieurs stratégies pour se protéger. Ceci entraîne des anomalies fonctionnelles des cellules NK, comme une incapacité à former des synapses avec leur cible, ou un blocage de la dégranulation de perforine. En plus de cela, les cellules stromales déciduales vont sécréter des substances inhibitrices de la cytotoxicité ces cellules NK (TGF β et VEGF) (Hanssens et al., 2012).

Il existe aussi, à leur surface, des récepteurs qui activent ou inhibent leur réponse cytotoxique (Houser, 2012). Plus les récepteurs inhibiteurs sont nombreux, plus la cellule NK permettra la reconnaissance des molécules du Non-Soi, et la disparition des cellules étrangères. Alors que trop peu de récepteurs inhibiteurs entraînera une forte mobilisation des cellules NK en réponse à une infection.

Instauration de l'immunosurveillance :

Les trophoblastes se protègent de la cytotoxicité NK par l'expression à leur surface de molécules du complexe HLA : HLA-C, HLA-E et HLA-G. En effet, HLA-G inhibe l'activité cytotoxique des cellules NK en se liant à leurs récepteurs inhibiteurs. La molécule HLA-E, elle, stabilise l'expression HLA-G et facilite son interaction avec les récepteurs des cellules NK.

L'expression des complexes HLA non classiques, et la sécrétion de molécules suppressives par les trophoblastes permettent de supprimer localement la réponse immunitaire et d'éviter un rejet du fœtus (Yagel, 2009).

Participation à l'angiogénèse, à l'invasion trophoblastique et au remodelage vasculaire :

Les cellules NK déciduales (dNK) secrètent des chémokines qui vont permettre l'attraction des trophoblastes au niveau des artères spiralées utérines, où ils vont pouvoir envahir les vaisseaux et participer à leur remodelage.

Ils produisent également des facteurs angiogéniques et vasculogéniques (VEGF et PlGF, angiopoïétin 1 et 2), et participent donc à l'angiogénèse des vaisseaux maternels et à la vasculogénèse* des vaisseaux fœtaux. Mais ils ont également l'effet inverse, et peuvent inhiber l'invasion trophoblastique (Yagel, 2009).

Ils sont donc étroitement associés avec les vaisseaux endothéliaux, et sont source de cytokines et de médiateurs vasoactifs induisant le remodelage vasculaire décidual et placentaire (dissociation des cellules musculaires lisses des artères spiralées sous l'effet des cellules NK) (Hanssens et al., 2012 ; Barrientos et al., 2009).

Ils sont enfin étroitement associés aux trophoblastes, par la production de chémokines qui vont attirer les trophoblastes à proximité des artères spiralées (Erlebacher, 2013).

L'existence de cellules NK régulatrices (Shigeru et al., 2008) :

Différents profils de cytokines vont définir plusieurs types de cellules NK :

- les cellules NK1, qui sont les cellules NK du sang périphérique d'une femme non enceinte
- les cellules Nkr1, qui sont les cellules NK du sang périphérique d'une femme en début de grossesse
- les cellules NK3, qui sont les cellules NK dans la décidua d'une femme en début de grossesse.

Il existe 2 hypothèses quant à leur origine : elles proviennent soit d'un précurseur hématopoïétique distinct, soit de la maturation de cellules NK du sang périphérique sous l'effet du microenvironnement décidual.

Les cellules NK sont donc des cellules à caractère transitoire pendant la grossesse. Elles jouent un rôle crucial dans la tolérance immunitaire : elles participent à l'angiogénèse placentaire, instaurent une immunosurveillance à l'interface fœto-maternelle, et leur cytotoxicité réduite leur permet de détecter et combattre une infection sans risque pour le développement de l'enfant à naître.

b) Les Macrophages

Ces sont les cellules immunitaires les plus abondantes à l'IFM après les cellules NK ; elles représentent 20% des cellules immunitaires présentes dans la décidua (Erlebacher, 2013).

Ils participent à la mise en place de la tolérance immunitaire, et au remodelage tissulaire au niveau de l'IFM. Ils ont également un rôle dans la reconnaissance et l'élimination des agents infectieux, dans l'adaptation de la réponse inflammatoire à une agression placentaire, et enfin dans l'élimination des cellules apoptotiques (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015 ; Erlebacher, 2013).

Leurs origines sont diverses : ce sont soit des macrophages endométriaux qui se différencient et prolifèrent, soit des macrophages recrutés dans le sang périphérique et qui vont maturer dans la décidua sous contrôle du microenvironnement local (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015).

Le recrutement, la prolifération et la différenciation en macrophages déciduaux se fait grâce à des molécules secrétées par les cellules stromales, les cellules NK, et les trophoblastes (Hanssens et al., 2012).

Ce sont des cellules d'une grande plasticité, qui vont se polariser différemment selon le microenvironnement (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015 ; Houser, 2012 ; Shakhawat et al., 2010).

Cette polarisation peut être de 2 types (Brown et al., 2014) :

- la polarisation M1 : les macrophages présentent les antigènes aux cellules T naïves, produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-23, ...), et dirigent la réponse T vers un type Th1 pro-inflammatoire (réponse adaptative à médiation cellulaire). Les stimuli externes de type pro-inflammatoire (agonistes des TLR, IFN γ , TNF α , GM-CSF*, ...) sont responsables de cette polarisation.

- La polarisation M2 : les macrophages participent au remodelage tissulaire, ont des qualités immunosuppressives, et la réponse T est dirigée vers une réponse de type Th2 (réponse immunitaire adaptative à médiation humorale). Des stimuli externes de type anti-inflammatoire (IL-4, IL-10, IL-13, IL-33, TGF β , G-CSF*, ...) induisent l'apparition de ce phénotype. Contrairement aux cellules M1, les agonistes M2 induisent la différenciation de plusieurs sous-types de macrophages M2 (Brown et al., 2014 ; Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015) :

- M2a : induit par l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-33, avec un phénotype impliqué dans les allergies et l'élimination des parasites

- M2b : induit par les complexes immuns et les lipopolysaccharides, avec un phénotype induisant une réponse Th2 humorale, et la production de cytokines pro et anti-inflammatoires

- M2c : induit par de nombreux agents anti-inflammatoires, avec un profil particulier produisant de l'IL-10, du TGF β , et des composants de la matrice extracellulaire, et promouvant l'homéostasie et le remodelage tissulaire.

Les macrophages M2 et leurs sous-types M2a et M2c sont les phénotypes prédominants pendant la grossesse, avec une plus petite population de macrophages M1 ou M2b.

Tolérance et activité immunomodulatoire des macrophages :

Les macrophages ont une activité immunosuppressive par la production de molécules anti-inflammatoires, comme l'IL-10 ou les prostaglandines E2. Ils ont également une activité enzymatique du type indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)*, promotrice de tolérance, qui va inhiber l'activation des lymphocytes T et la cytotoxicité des cellules NK (Hanssens et al., 2012).

Ils participent de plus à la mise en place de l'homéostasie à l'interface foeto-maternelle, en créant une partie de l'environnement homéostatique global, en régulant la réponse inflammatoire et en maintenant l'environnement tolérogène (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015).

Remodelage tissulaire et développement placentaire :

Les macrophages participent à l'angiogénèse et aux phénomènes de remodelage tissulaire. En effet, il y a une accumulation de macrophages et de cellules NK autour des vaisseaux au moment de l'implantation : les macrophages vont alors produire des métalloprotéases qui vont dégrader la matrice extracellulaire. Cette action est précurseur à l'invasion des artères dégradées par les trophoblastes. On a donc un remodelage des artères spiralées grâce au remplacement des cellules endothéliales et musculaires lisses apoptotiques par des trophoblastes extravilleux.

Les macrophages et les cellules NK sont là pour "préparer le terrain" et initier l'interruption de la continuité des cellules musculaires lisses et endothéliales dont ont besoin les trophoblastes pour envahir les vaisseaux (Brown et al., 2014).

Les macrophages secrètent ainsi de nombreuses substances pro-angiogéniques (de la famille du VEGF) et anti-angiogéniques (Hanssens et al., 2012), ainsi que des substances de remodelage de la matrice extracellulaire (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015).

Ils ont de plus un pouvoir de phagocytose des débris cellulaires issus de l'apoptose (cellules trophoblastiques, endothéliales, musculaires lisses, ...)(Shakhawat et al., 2010). Les macrophages phagocytent aussi des débris cellulaires potentiellement pro-inflammatoires, ce qui permet le contrôle d'une éventuelle inflammation, et la sécurité du fœtus (Brown et al., 2014).

Protection du fœtus contre les infections :

L'induction de l'inflammation locale est entre autres sous le contrôle des macrophages : ils augmentent simultanément le taux de cytokines pro et anti-inflammatoires, ce qui va leur permettre, à terme, de phagocyter l'agent pathogène sans mettre en danger le fœtus (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015).

Production de cytokines, chémokines et facteurs de croissance :

Il existe un phénomène d'inflammation transitoire de la décidua au tout début de la grossesse, pour permettre l'implantation, puis, lors de la phase de croissance fœto-placentaire, l'environnement devient immunosuppresseur.

Les gènes codant pour le phénotype anti-inflammatoire M2 sont surexprimés alors que ceux codant pour phénotype pro-inflammatoire M1 (exprimés au moment de l'implantation) sont devenus silencieux. Les macrophages déciduaux vont donc avoir un profil cytokinique anti-inflammatoire durant toute cette période (voie de l'IDO, sécrétion d'IL-10, ...)

A l'accouchement, on observe une nouvelle augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, ...), ainsi que l'accumulation de leucocytes dans le col, la décidua et le myomètre (Brown et al., 2014). Il y a donc de nouveau un contexte d'inflammation et un influx important de macrophages dans le myomètre et la décidua, afin de déclencher le travail.

Enfin, la production de cytokines et de chémokines des macrophages leur permet d'interagir avec les cellules NK (Houser, 2012) et de diminuer leurs propriétés cytotoxiques (Svensson-Arvelund et Ernerudh, 2015). Les macrophages déciduaux sont donc de potentiels médiateurs et régulateurs des cellules NK (Houser, 2012).

Les macrophages sont donc elles aussi des cellules immunitaires transitoires aux rôles multiples. Elles participent à la mise en place de la tolérance immunitaire, au remodelage tissulaire et au développement placentaire, tout en protégeant le fœtus contre les infections.

c) Les cellules dendritiques (DC)

Les cellules dendritiques sont les sentinelles de la réponse immunitaire adaptative, elles sont rares à l'IFM (Erlebacher, 2013). Ce sont des cellules présentatrices d'antigène : suite à leur exposition à un pathogène, elles vont migrer dans les ganglions lymphatiques afin de présenter l'antigène présent à leur surface aux cellules T naïves. Cela va entraîner l'activation, l'expansion et la polarisation des cellules T (Erlebacher, 2013).

Les cellules dendritiques (DC) peuvent être myéloïdes ou plasmacytoïdes dans le sang périphérique. Les DC myéloïdes périphériques jouent un rôle dans la mise en place de la tolérance pendant la grossesse en activant les lymphocytes T régulateurs (par la sécrétion d'IDO), qui produiront de l'IL-10 et du TGF β (Leno-Durán et al., 2014). Les lymphocytes T régulateurs sont des cellules à fonction immunosuppressive, qui participent au maintien de la tolérance spécifique vis-à-vis des autoantigènes, et de la tolérance vis-à-vis des alloantigènes. Elles représentent 20% cellules T dans la décidua, et expriment le récepteur de surface Foxp3+. Leur nombre augmente dès le début de la grossesse, et atteint son maximum au 2ème trimestre, puis diminue progressivement ensuite (Hanssens et al., 2012). Ils sont aussi induits par les macrophages déciduaux (qui ont aussi un rôle dans leur prolifération, avec la sécrétion d'IDO ou de TGF β) et par les trophoblastes (Svensson-Arvelund et al., 2015).

Il existe 2 types de DC myéloïdes au 1er trimestre : les DC myéloïdes de type I et de type II. Ces dernières sont induites par la sécrétion d'IL-10, et ne reconnaissent pas les antigènes fœtaux sur les trophoblastes, d'où une augmentation du climat tolérogène.

Les cellules dendritiques sont retenues dans l'endomètre à un stade immature : la décidualisation est associée à une augmentation des DC immatures (iDC) et à une diminution des DC matures.

Le danger réside dans le contact avec un antigène fœtal : il y aurait alors transformation des iDC en DC matures, qui migreraient secondairement dans les organes lymphatiques pour présenter l'antigène aux cellules T, et activer une réponse adaptative* (Leno-Durán et al., 2014).

Cette immaturité est maintenue grâce aux trophoblastes, à la progestérone, et à des molécules produites par les cellules déciduales (Hanssens et al., 2012).

Les cellules dendritiques immatures (iDC) sont des cellules tolérogènes, qui peuvent être générées en absence de stimuli, ou sous l'effet d'un milieu anti-inflammatoire (IL-10, progesterone, HCG, estradiol, ...). Elles vont par la suite produire des cytokines anti-inflammatoires et développer un phénotype inhibiteur, qui va prévenir l'activation des cellules T. Certaines DC produisent de l'IL-10, et participent donc à l'établissement de la tolérance et au maintien de la grossesse (Leno-Durán et al., 2014). Mais elles peuvent aussi exprimer des récepteurs Toll-Like (TLR) et participer à l'élaboration du milieu pro-inflammatoire nécessaire à la mise en place de la grossesse (Young et al., 2014).

De plus, les iDC sont d'importants médiateurs de la réponse immunitaire en participant par exemple à la régulation du développement vasculaire (Barrientos et al., 2009). Elles peuvent libérer des concentrations importantes de VEGF, et donc promouvoir et réguler l'angiogénèse (Barrientos et al., 2009). Elles produisent pour cela 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 (Barrientos et al., 2009).

Elles vont donc réguler la réponse angiogénique en sécrétant à la fois des molécules stimulantes et inhibitrices (Hanssens et al., 2012).

Enfin, les DC sont en contact étroit avec les cellules NK (cNK). Elles vont promouvoir la différenciation des cNK, et induire leur prolifération et leur cytotoxicité par la sécrétion de cytokines (Leno-Durán et al., 2014). Elles jouent un rôle dans le recrutement, la prolifération et l'expression des récepteurs inhibiteurs à la surface des cNK (Leno-Durán et al., 2014).

De plus, la différenciation et la prolifération des cellules stromales utérines sont fortement dépendantes des interactions entre les cellules Natural Killer et les cellules dendritiques (Leno-Durán and al., 2014). A noter le rôle de l'IL-15, qui est sécrété par les iDC pendant la décidualisation et l'implantation, et qui permet le recrutement des dNK dans l'endomètre (Leno-Durán et al., 2014).

Les cellules dendritiques participent donc, sous leur forme immature, à la mise en place de la tolérance immunitaire, avec entre autres un rôle dans l'activation des cellules T régulatrices, dans l'angiogénèse, et dans la création d'un microenvironnement anti-inflammatoire à l'interface fœto-maternelle.

d) Autres acteurs : les cytokines et les chémokines

Ce sont des molécules multifonctionnelles, qui interviennent dans la migration, la différenciation, ou encore le trafic des leucocytes. La liaison avec leur récepteur joue un rôle dans quasiment toutes les interactions cellulaires à l'interface fœto-maternelle (Du et al., 2014).

Les chémokines font parties de la superfamille des petites cytokines chimiotactiques, et sont subdivisées en 4 sous-familles (les CXC, les CC, les CXC3 et les C). Leur fonction première est la stimulation directionnelle de l'adhésion et de la migration des cellules du système immunitaire. Elles sont exprimées, ainsi que leurs récepteurs, par une grande majorité de cellules à l'interface fœto-maternelle (trophoblastes, cellules déciduales stromales, endothéliales, immunitaires, ...). Elles ont pour rôle l'enrichissement de la décidua en cellule de l'immunité pendant la grossesse :

- le recrutement des cellules NK (expression de chémokines par les trophoblastes et les cellules déciduales qui vont se lier au récepteur se trouvant sur la surface des cellules NK),
- le recrutement des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques),
- le recrutement des cellules T et la stimulation de leur activité Th2 (immunosuppressive), afin d'assurer la mise en place d'un environnement protecteur .

Elles sont notamment sécrétées par les cellules immunitaires déciduales (promotion du développement placentaire, interactions avec d'autres cellules de l'environnement, ...), participent au phénomène de placentation (différenciation et prolifération du cytotrophoblaste, recrutement des cellules immunitaires dans la décidua ...), ainsi qu'à l'angiogénèse (Du et al., 2014).

C'est donc une immunité innée transitoire qui se met en place en début de grossesse. Elle va permettre, en plus de son rôle protecteur contre les infections, d'instaurer un climat de tolérance à l'interface fœto-maternelle, nécessaire au bon développement de l'enfant à naître.

II . Recherche en Maïeutique et Biologie

Ce travail résulte des questionnements sur les liens unissant les sages-femmes et la recherche, et plus précisément la recherche biologique. Les réflexions issues de ce travail serviront de fondements au deuxième objectif de recherche du mémoire, à savoir réfléchir sur l'impact et la place de la recherche en immunologie sur la recherche et la pratique de la maïeutique à l'heure actuelle, et inversement.

Il faut tout d'abord rappeler que, de part ses compétences médicales, et donc scientifiques, la sage-femme a toute sa place au sein du monde de la recherche. Ses compétences scientifiques sont développées dès le début de la formation initiale, avec l'initiation à la démarche de recherche, la lecture et le travail sur des publications de revues internationales, et l'élaboration d'un mémoire de fin d'étude sous la forme de mémoire-article. Tout ceci est complété par l'obligation de formation continue et d'entretien de ses connaissances professionnelles.

En effet, comme le rappelle le Référentiel Métier des Sages-Femmes de 2010, les maïeuticiens doivent, tout au long de leur parcours professionnel, développer un esprit de recherche dans leur domaine de compétence ou en interdisciplinarité, et être à la recherche de données conformes à la science concernant leur pratique (Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes, 2010). Tout ceci a pour but de toujours réactualiser leurs savoirs et de développer leur esprit critique vis-à-vis des pratiques professionnelles qu'ils rencontrent (Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes, 2010).

Un état des lieux a été dressé lors d'une rencontre sur les sages-femmes et la recherche durant la Journée Nationale des Etudiants Sages-Femmes de février 2013, rappelant l'autonomie de la profession de sage-femme, et la constante remise en question de leurs pratiques professionnelles.

L'importance d'acquérir une autonomie de production des savoirs propres à la maïeutique a ainsi été soulignée.

Avec la mise en place, à la rentrée 2010, du cursus Licence Master Doctorat (LMD) en Sciences Maïeutiques, et l'ouverture aux étudiants sages-femmes d'Unités d'Enseignements (UE) jusqu'à lors réservées aux étudiants en médecine, un premier pas en avant a été fait dans l'intégration des sages-femmes à la recherche.

Par exemple, à Marseille, les étudiants sages-femmes ont accès, depuis 2010, à une UE d'initiation à la recherche, qui les amène à étudier des publications scientifiques et des travaux dans de nombreux domaines, à découvrir le grand panel de disciplines dans lesquelles ils peuvent être amenés à collaborer, mais aussi à effectuer des stages au sein d'Unités de Recherche sur le site de la Faculté de Médecine, au même titre que les futurs médecins.

Il faut savoir qu'avant la réforme, les étudiants sages-femmes étaient obligés de payer une inscription supplémentaire pour avoir accès à de tels masters, en plus de celle effectuée pour leur année d'étude à l'école de sage-femme, ce qui pouvait réduire le nombre de personnes motivées.

Comme il l'a été rappelé lors d'une autre rencontre sur la place de la sage-femme dans la recherche, durant le Xème Congrès Annuel de l'Association Nationale des Etudiants Sages-Femmes (ANESF) de juillet 2013 (dont le thème général était "l'Enseignement Supérieur et la Recherche en Maïeutique : un petit pas de sages-femmes, un grand pas pour les femmes"), le passage au cursus LMD a permis une harmonisation des études, avec un arrêté Master permettant l'organisation de parcours pré-professionnels pour les étudiants, ainsi qu'une réuniformisation des mémoires de fin d'étude.

Il a également été rappelé lors d'un autre module de ce Congrès, dédié à l'avenir de la recherche en maïeutique, que la sage-femme est un praticien pluriel : elle est vecteur d'une pluridisciplinarité, en croisant et pratiquant différentes disciplines sur lesquelles elle peut porter un certain regard, et avoir un certain recul.

La recherche en maïeutique est donc elle aussi nécessairement pluridisciplinaire, avec de très vastes champs d'action : les sciences humaines et sociales, la santé publique, la pédagogie, la recherche scientifique et clinique, la biologie, ...

La question qui peut se poser est donc : quelle recherche pour les sages-femmes ? Elle peut être aussi bien fondamentale (théorique ou expérimentale), qu'usant d'enquêtes ou d'études descriptives, ... Tous ces domaines et toutes ces possibilités permettent l'enrichissement constant de la profession, des pratiques, et de la recherche en maïeutique, et la diversification des savoirs par l'apport de multiples points de vue.

Mais alors, pourquoi y-a-t-il encore si peu de sages-femmes investies dans des projets de recherche dans certains de ces domaines ?

Il est important de rappeler qu'il est primordial pour toute sage-femme chercheur de maîtriser la clinique, comme le soulignait Christine Morin (Présidente de la Confédération Nationale des Enseignantes en Maïeutique) lors du Xème Congrès de l'ANESF (juillet 2013) : "il faut conserver la maîtrise de la clinique lorsque l'on fait des travaux de recherche, car elle permet le questionnement permanent, et la remise en question des professionnels".

Elle a, de plus, insisté sur l'importance de constituer, et de travailler en réseau : les publications sont en effet un travail d'équipe, fruit de la réflexion d'un groupe de personnes qui ont travaillé à un projet commun. Elle a néanmoins souhaité rappeler à l'assemblée qu'il faut toujours veiller à ce que les travaux de sages-femmes soient reconnus, ce qui permettrait leur plus grande visibilité, et leur mise en valeur.

Deux types de profils de sages-femmes chercheurs peuvent être identifiés :

- le premier est celui d'un professionnel se lançant directement dans la recherche (ce qui est assez peu pratiqué),

- et le second est celui d'un professionnel s'investissant dans la recherche à la suite, ou en même temps qu'une pratique clinique. Celle-ci va soulever des questionnements, et l'amener à formuler des interrogations qui vont lui permettre d'établir son (voire ses) projet(s) de recherche.

La recherche nécessite donc qu'on lui consacre tout à la fois : du temps, qui parfois vient se surajouter à la pratique d'une activité clinique, mais aussi de la rigueur scientifique, et enfin l'intégration des professionnels à des équipes pluridisciplinaires.

Tout cela met donc en exergue les contradictions et les limites matérielles de l'accès des sages-femmes à la recherche : le temps (la pratique clinique et celle d'une activité de recherche étant toutes deux chronophages), mais aussi les financements, avec la question de l'obtention d'une allocation de thèse, par exemple.

Se pose aussi la question de la place donnée par les maïeuticiens à la recherche aujourd'hui. Quelles sont leurs motivations à l'idée de s'investir dans un projet de recherche, leur perception de cette place qu'ils peuvent occuper en tant que sage-femme au sein de la recherche, ou encore les intérêts qu'ils y voient dans l'enrichissement de leur pratique clinique quotidienne ?

Sur le terrain, force est de constater que les réactions des sages-femmes sont parfois mitigées, avec par exemple des remarques comme "Ah, mais tu ne veux pas vraiment être sage-femme alors !", ou bien encore "[après énoncé d'un sujet de mémoire axé recherche] Oui, donc c'est pas un mémoire de sage-femme en fait.". Elles posent aussi beaucoup de questions sur la manière dont il serait possible de concilier vie de sage-femme hospitalière "active" et pratique de la recherche par la suite.

Mais si les esprits ont tant de mal à évoluer vers une banalisation et une normalisation du duo sage-femme/recherche, n'est-ce pas alors que le problème est plus général ?

Des disparités sont en effet notées au sein du continent Européen en matière de recherche en maïeutique, et de visibilité des publications.

Comme l'a mis en évidence Maëlle Colon dans son mémoire "Quelle recherche en maïeutique par les sages-femmes françaises ? Réflexion à propos de deux modèles européens existants. Etude descriptive.", il existe déjà, au niveau des écoles de sages-femmes, des différences dans l'abord de la recherche.

En Suisse et en Grande Bretagne, qui étaient les deux pays comparés à la France dans son travail, les écoles de maïeutique collaborent étroitement avec des unités de recherche, ce qui est encore peu, voire pas le cas en France.

Les écoles de maïeutiques helvétiques participent aussi au lien entre les sages-femmes et les hôpitaux en les aidant à monter des dossiers de projets de recherche, dans le but de les soumettre au FNS : Fonds National Suisse (qui permettent déjà le financement de nombreux projets dans le domaine des sciences maïeutiques.).

En France, les possibilités de financement sont présentes, variées, mais peu exploitées par les professionnels, peut-être en partie à cause d'une méconnaissance de leur existence.

En ce qui concerne les publications, la Suisse ne publie ses travaux qu'à l'international, avec une vulgarisation des sujets abordés dans le magazine Sagefemme.ch.

La Grande Bretagne, quant à elle, effectue ses publications dans la revue Midwifery, dont l'Impact Factor était égal à 1,707 en 2014). A noter la visibilité des sages-femmes dans les travaux publiés dans cette revue, le titre "sage-femme" apparaissant dans les publications.

En France, en revanche, le nombre de sages-femmes publiant leurs travaux reste encore indéfini, et de nombreux travaux sont publiés dans des revues qui n'ont pas d'Impact Factor, avec donc une moindre visibilité de ces publications, et par conséquent des sages-femmes françaises.

En effet, les revues les plus reconnues au niveau international sont respectivement anglaise (Midwifery) et américaine (Births), et la visibilité des travaux menés par les sages-femmes françaises à l'international passe non pas par des revues françaises, mais par l'International Confederation of Midwives et son congrès (qui a lieu tous les 3 ans - le dernier s'étant tenu à Prague en 2014), et par l'European Midwives Association (EMA), et ses EMA Education Conferences.

Tout ceci questionne donc l'encouragement et la promotion de la recherche en maïeutique en France, ainsi que le manque de visibilité des travaux auxquels des sages-femmes ont contribué (que ce soit auprès des professionnels de santé, ou de l'ensemble de la communauté scientifique).

Et si les sages-femmes collaboraient à plus de projets de recherche scientifiques, au sein par exemple d'unités de recherches en biologie, cela leur permettrait-il de gagner en visibilité, et de donner à la recherche en maïeutique plus de poids dans le monde vaste qu'est celui de la recherche ?

Est-ce que cela permettrait à la recherche en maïeutique de gagner encore plus de crédibilité auprès du reste de la communauté scientifique, mais aussi au sein de la communauté médicale, en réaffirmant le caractère médical et scientifique de la profession ?

Comme l'affirmaient Christine Morin et F. Loegodec lors de la formation sur l'avenir de la recherche en maïeutique (Xème Congrès de l'ANESF, 2013), "les sciences maïeutiques sont des sciences médicales qui allient et mêlent la médecine aux sciences humaines, avec par conséquent le problème de la reconnaissance par le reste de la communauté médicale et scientifique de la maïeutique comme une vraie discipline (absence de chaire en maïeutique, difficulté d'accès aux écoles doctorales, ...)".

Elles avançaient comme moteur de développement de la recherche en maïeutique, la réaffirmation de l'autonomie de la profession ; et si cette affirmation passait par un plus grand investissement des sages-femmes dans la recherche fondamentale, et à fortiori en biologie humaine et de la reproduction ?

La biologie tient en effet une place importante au sein du métier de sage-femme, depuis le début de la formation initiale jusqu'à la pratique quotidienne des maïeuticiens.

Les phénomènes biologiques et immunologiques de la grossesse sont au coeur de la pratique, et à la base des connaissances de tous, sage-femme ou étudiant sage-femme, acquise dès le début de leurs études.

De même, la physiopathologie de toutes les maladies de la grossesse est enseignée, et connue par tous les praticiens, qu'ils soient ou non diplômés, et a pour origine des connaissances en biologie et en immunologie.

Enfin, tout sage-femme peut-être amené, à un moment ou à un autre de son parcours professionnel, à participer directement ou indirectement à une étude ou un projet de recherche, avec par exemple la collaboration entre l'équipe Genre et Grossesse de l'Unité de Recherche des Maladies Infectieuses, Tropicales et Emergentes (basée à la Faculté de Médecine de la Timone) avec la maternité de la Conception à Marseille (des placentas y sont récupérés par l'équipe à des fins scientifiques).

Mais alors, pourquoi si peu de sages-femmes se lancent-elles dans des projets de recherche dans ce domaine ?

Il est vrai que le niveau de technicité et la précision des connaissances sollicitées peuvent être intimidantes pour les sages-femmes, mais de nombreux professionnels de la santé (et en particuliers les médecins et étudiants en médecine), ont déjà intégré et acquis la pratique d'une activité de recherche dans ce domaine au sein de leur pratique professionnelle.

Il est même obligatoire, pour tout médecin souhaitant postuler à un poste d'assistant à l'hôpital, d'être détenteur d'un Master 2 de recherche.

Ainsi, peut-être que les sages-femmes pourraient arriver, par leur participation à des projets de recherche en immunologie par exemple, ou par la réalisation d'un master ou d'une thèse dans ce domaine, à réaffirmer le caractère scientifique de la profession de maïeutique.

Elles pourraient ainsi, par leur positionnement scientifique et médical, donner plus de crédibilité, plus de poids, et plus de légitimité à la maïeutique en tant que discipline de recherche, mais aussi à la profession de sage-femme en tant que profession médicale à part entière.

A titre d'exemple, un maïeuticien originaire de Belgique contacté via la mailing "Recherche" de l'ANESF, a effectué son travail de fin d'étude sur "l'impact des pratiques soignantes en périnatalité sur la mise en place de la flore intestinale du nouveau-né".

Il a pour cela lu un grand nombre d'articles sur le site de l'Institut National de la Recherche Agronomique afin de mieux maîtriser son sujet, et explique que "cela a été passionnant, et [lui] a beaucoup apporté, à [lui], à [sa] pratique professionnelle, ainsi qu'à celle de [ses] consœurs".

Puisqu'il est acquis aux yeux de tous que les médecins fassent de la recherche, pourquoi n'en serait-il pas de même pour les sages-femmes ?

Une augmentation du nombre de sages-femmes titulaires de master ou de thèses en biologie, prenant par la suite part à la vie et aux projets d'un laboratoire, permettrait peut-être à la profession de gagner une plus grande place, et une véritable autonomie dans la discipline.

Elle étofferait aussi le panel de sujets accessibles aux sages-femmes chercheurs, et, peut-être, permettrait à plus d'étudiants de se lancer tôt dans une démarche de recherche.

Se mettrait alors en place un cercle vertueux qui pousserait les jeunes générations et les étudiants à s'y intéresser, et à poursuivre ensuite leur parcours plus avant, au sein d'unités de recherche en parallèle de leur activité hospitalière ou libérale.

L'exemple de Paris peut être pris : une des sages-femmes enseignantes de l'école de sage-femme de Beudelocque a été jointe par mail puis par téléphone. Au cours de ce bref entretien, elle a mis en avant le nombre croissant d'étudiants et de sages-femmes commençant à l'investir dans la recherche en biologie, avec une ouverture importante des unités de recherche en biologies aux maïeuticiens.

L'exemple le plus marquant qu'elle ait donné est celui des "Années Recherche", mises en place par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, en partenariat avec l'Institut National de Santé Et de Recherche Médicale. Elles accueillent chaque année des étudiants en médecine, pharmacie, dentaire et vétérinaire, et débloquent des financements à ceux présentant les meilleurs dossiers, pour réaliser leur projet de recherche. Jusqu'à maintenant, les étudiants sages-femmes n'y avaient pas accès, et ce n'est que cette année qu'ils l'ont ouvert à une sage-femme, qui y a présenté son dossier. La décision de financer ou non son projet ne sera prise que plus tard cette année, mais le fait qu'elle ait pu déposer sa candidature marque une grande avancée pour la recherche maïeutique en biologie.

Il est aussi intéressant de noter les conclusions de la Commission "Enseignement Supérieur" de l'ANESF dans son rapport de 2014**, sur les pistes de réflexion autour de la mise en place d'un troisième cycle d'études de maïeutique.

Il y est question de créer un cycle Doctorat de maïeutique, avec notamment la création de diplômes d'études spécialisées (DES), dont un DES de recherche en maïeutique.

*** En l'absence d'indications sur la possibilité de rendre ce document public, il a été décidé de ne pas le mettre en annexe. Il reste néanmoins à la disponibilité des membres du jury s'ils le désirent.*

Un projet qui serait donc dans le prolongement de l'alignement des études sur le cursus Licence-Master-Doctorat depuis la rentrée 2010, et qui permettrait peut-être aux sages-femmes de réellement trouver leur place au sein de la recherche.

Enfin, il peut être intéressant de se demander si le fait que peu de sages-femmes s'engagent pour le moment dans des travaux de recherche translationnelle ne serait pas entre autres la conséquence d'une carence en unités de recherche qui travaillent sur des thèmes utiles à la maïeutique.

En effet, le manque de lien entre l'immunologie et la réalité du terrain est peut-être un frein à l'attrait des sages-femmes pour ce domaine de recherche.

Peut-être qu'en confrontant un peu plus l'immunologie à la réalité, les sages-femmes arriveraient à faire plus de lien entre les deux disciplines, et seraient plus nombreuses à s'intéresser à ce domaine.

Par exemple, relier d'avantage l'immunologie à la pratique clinique, ou rendre plus concrets les projets de recherche auprès des équipes soignantes qui y prennent part (par la collecte d'échantillons de sang, ou de placentas par exemple) permettrait peut-être d'attirer plus de sages-femmes vers des travaux de recherche translationnelle.

Conclusions de l'étude

Il fallait, pour répondre au premier objectif du projet de recherche, identifier les principaux mécanismes mis en jeu par les composants du système immunitaire inné maternel afin de tolérer et protéger la grossesse. Un état des lieux des connaissances sur le sujet par une revue de la littérature était donc indispensable.

On assiste ainsi à la mise en place d'une immunité transitoire pendant la grossesse, avec un profil de réponse tourné vers la tolérance, tout en assurant une protection suffisante du fœtus contre les agents pathogènes.

Les cellules du système immunitaire participent à la mise en place de la tolérance fœtale : elles maintiennent une homéostasie cellulaire et tissulaire à l'interface fœto-maternelle, nécessaire au bon déroulement de la grossesse.

Leur implication dans l'angiogénèse placentaire, et les nombreux rôles joués dans le remodelage tissulaire et vasculaire local (comme par exemple la régulation de l'invasion trophoblastique dans les artères spiralées), sont le témoignage de l'association Immunité/Placenta.

Mais elles jouent aussi un rôle essentiel de protection du fœtus contre les agents pathogènes, en induisant une réponse inflammatoire suffisante pour tuer l'organisme pathogène sans perturber le bon déroulement de la grossesse.

Enfin, certaines d'entre elles assurent, par leur activité phagocytaire, le maintien de la tolérance immunitaire en éliminant les débris issus du renouvellement tissulaire et de l'apoptose.

Elles sont donc au cœur de la réussite de la grossesse, et participent activement à son maintien et à sa protection.

Le second objectif de recherche amenait quant à lui à réfléchir à l'impact et à la place de la recherche en immunologie, et plus généralement de la recherche biologique, sur la recherche et la pratique de la médecine à l'heure actuelle.

Les questionnements soulevés dans ce travail ont tenté de mieux cerner les liens unissant les sages-femmes au domaine de la Recherche, et d'avancer des pistes de réflexion sur la nature des liens pouvant les relier.

Ainsi, de nombreux sujets, et tout un pan de la recherche s'ouvrent à la maïeutique, qui pourrait elle aussi apporter sa vision globale et pluridisciplinaire à la recherche biologique.

La place de la recherche en maïeutique dans la recherche en biologie est donc un sujet ambitieux qui reste encore à explorer. Une réflexion plus poussée sur le sujet pourrait inaugurer un rapprochement, et initier un décroisement de ces deux disciplines.

Il paraît dès lors essentiel qu'une nouvelle génération de sages-femmes s'ouvre à la recherche en biologie, engageant par là même de nouvelles perspectives d'évolution pour la pratique de Sage-Femme.

La contribution des sages-femmes à la recherche translationnelle va implanter la maïeutique au sein de la réflexion des laboratoires de recherche.

Bibliographie

- ASSIM (Association des Enseignants d'immunologie de langue française), (1989) *Immunologie Générale*, MEDSI/Mc Graw-Hill, p282-294
- Barrientos G., Tirado-González I., Klapp B.F., Karimi K., Arck P.C., Garcia M.G., Blois S.M. (2009) « The impact of dendritic cells on angiogenic responses at the fetal-maternal interface », *Journal of Reproductive Immunology*, 83, p85-94
- 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
- Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes (2010). *Référentiel Métier et Compétances des Sages-Femmes*, Collectif des Associations et Syndicats de Sages-Femmes, Référentiel en ligne.
- Du M.R., Wang S.C., Li D.J., (2014) « The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy », *Cellular & molecular immunology*, 11, 5, p438-448
- Erlebacher A. (2013), « Immunology of the Fetal-Maternal Interface », *The Annual Review of Immunology*, 31, p387-411
- Haute Autorité de Santé (ex Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), (2000), *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*, Service des Recommandations Professionnelles, Guide en ligne
- Hanssens S., Salzert M., Vinatier D., (2012) « Aspects immunologiques de la grossesse ». *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 41, 7, p595- 611
- Houser B.L., (2012), « Decidual macrophages and their roles at the maternal-fetal interface », *The Yale Journal of Biology & Medicine*, 85, 1, p105-118

- Leno-Durán E., Muños-Fernández R., Garcíá Olivares E., Tirado-González I., (2014) « Liaison between natural killer cells and dendritic cells in human gestation ». *Cellular & Molecular Immunology*, 11, 5, p449-455

- Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, article 60

- Roitt I., Brostoff J., Male D., (1985), *Immunologie fondamentale et appliquée*, 2ème édition, MEDSI/Mc Graw-Hill, p12.1-12.12

- Schminkey D., Groer M., (2014) « Imitating a stress response: A new hypothesis about the innate immune system's role in pregnancy », *Medical Hypotheses*, 82, 6, p721-729

- Shakhawat A., Shaikly V., Essam E., Mavrakos E., Jabeen A., Fernández N., (2010), « Interaction between HLA-G and monocyte/macrophages in human pregnancy », *Journal of Reproductive Immunology*, 85, 1, p40-46

- Shigeru S., Akitoshi N., Subaru M.H., Shiozaki A., (2008), « The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy », *Journal of Reproductive Immunology*, 77, 1, p14-22

- 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

- Svensson- Arvelund J., Ernerudh J., (2015), « The role of macrophage in promoting and maintaining homeostasis at the foetal-maternal interface », *American Journal of Reproductive Immunology*, 72, p1-10

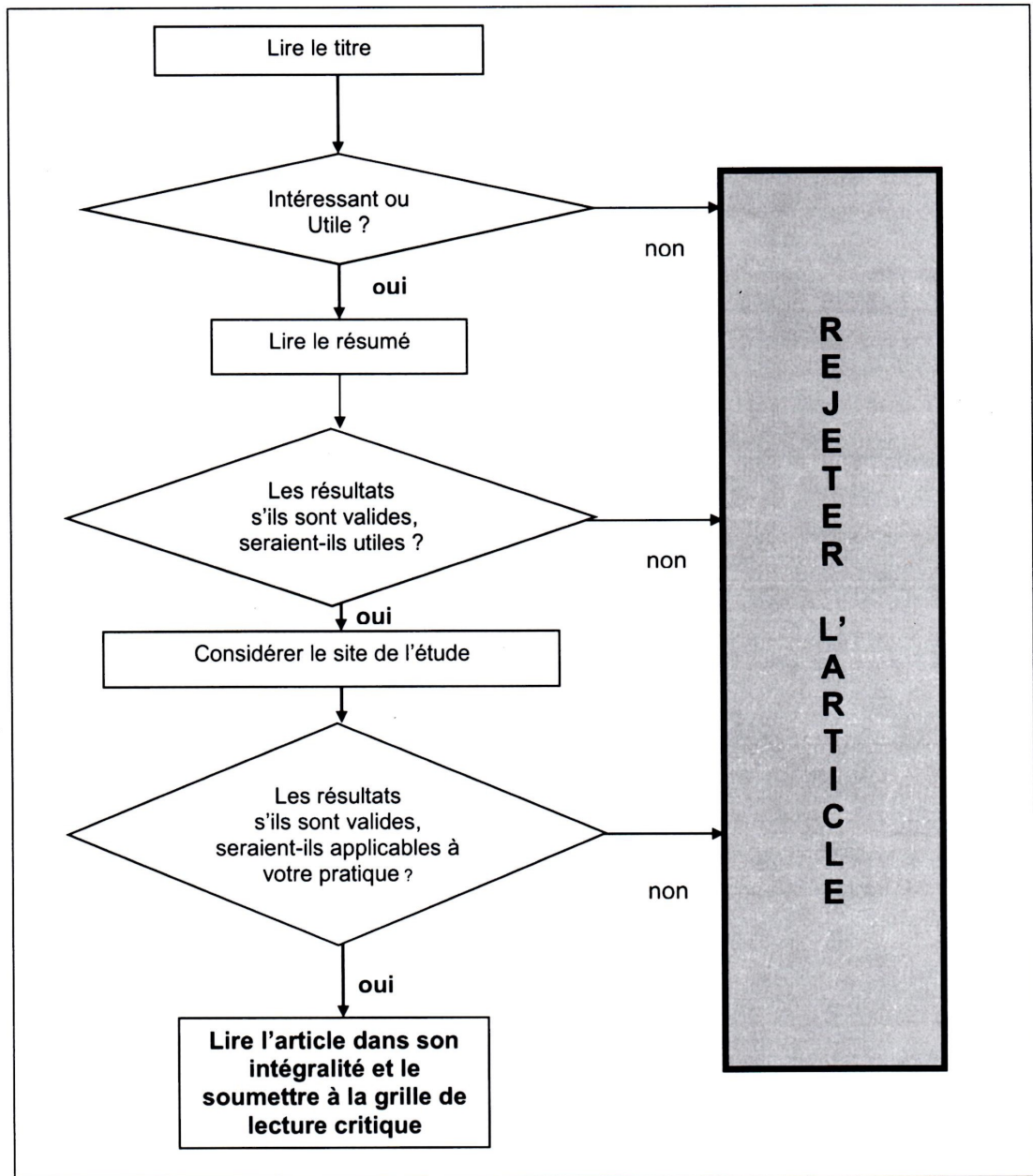
- Svensson- Arvelund J., Mehta R.B., Lindau R., Mirrasekhian E., Rodriguez-Martinez H., Berg G., Lash G.E., Jenmalm M.C., Ernerudh J., (2015), « The human fetal placenta promotes tolerance against the semiallogeneic fetus by inducing regulatory T cells and homeostatic M2 macrophages », *The Journal of Immunology*, 194, 4, p1534-1544

- 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

- Young B., Stanic A.K., Panda B., Rueda B.R., Panda A., (2014), « Longitudinal expression of Toll-like receptors on dendritic cells in uncomplicated pregnancy and postpartum », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210, 5, p445.e1-445.e6

Annexes

Annexe I – Grille de lecture pour la première sélection - HAS



Annexe II – Grille de lecture pour les articles de synthèse

Grille de lecture– Article de synthèse

Titre et Auteur :

Revue/année/volume/pages :

Thème :

	Oui	Partiellement	Non
<u>Objectif(s):</u>			
- sont-ils clairement exposé(s) ?	☐	☐	☐
<u>Revue :</u>			
La (les) cellule(s) étudiée(s) et son/ses rôle(s) dans la physiologie de la grossesse sont clairement définis ?	☐	☐	☐
La physiologie de son/ses action(s) pendant la grossesse est expliquée de façon claire et compréhensible ?	☐	☐	☐
Les informations avancées dans la revue s'appuient sur de la littérature récente ?	☐	☐	☐
<u>Conclusion :</u>			
- répond-elle à la question posée ?	☐	☐	☐

Annexe III – Grille de lecture pour les articles originaux

Grille de lecture – Article original

Titre et Auteur :

Revue/année/volume/pages :

Thème :

	Oui	Partiellement	Non
<u>Objectif(s) :</u>			
– sont-ils clairement exposé(s) ?	☐	☐	☐
<u>Méthodologie :</u>			
– Les modalités de récupération et d'analyse des échantillons sont bien définies	☐	☐	☐
– Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	☐	☐	☐
– Les manipulations effectuées sont expliquées de façon claire et reproductibles	☐	☐	☐
– Les résultats sont exposés de façon claire et précise	☐	☐	☐
– Leur interprétation est objective et compréhensible	☐	☐	☐
<u>Conclusion :</u>			
– répond avec objectivité aux objectifs exposés en introduction	☐	☐	☐

Annexe IV – Grille de lecture pour l'analyse des revues de synthèse - HAS – Utilisée pour la construction de la grille de lecture des revues de synthèse

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHESE

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totale	Partielle	Pas du tout
	ment	ment	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	☐	☐	☐
2. Méthodologie			
2.1. <i>Procédures de sélection</i>			
• L'auteur décrit ses sources de données	☐	☐	☐
• Les critères de sélection des études sont pertinents	☐	☐	☐
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	☐	☐	☐
• Les études non publiées sont prises en compte	☐	☐	☐
2.2. <i>Méthode d'analyse</i>			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	☐	☐	☐
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	☐	☐	☐
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	☐	☐	☐
• L'auteur commente la validité des études choisies	☐	☐	☐
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	☐	☐	☐
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	☐	☐	☐

Commentaires :

Annexe V – Grille de lecture pour l'analyse d'article de causalité - HAS – Utilisée pour la construction de la grille de lecture des articles originaux

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE CAUSALITE
--

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. La formulation des objectifs est clairement exprimée			
2. Méthodologie			
• L'étude est comparative	☐	☐	☐
• Les populations exposées et témoins prises en compte sont bien définies (caractéristiques, critères d'inclusion et d'exclusion)	☐	☐	☐
• Les facteurs de risque et d'exposition sont bien définis	☐	☐	☐
3. Résultats			
• Les groupes sont comparés	☐	☐	☐
• L'existence d'une association est prouvée et la force de l'association est testée	☐	☐	☐
• La causalité de l'association est étudiée	☐	☐	☐
• Les biais sont décrits et pris en compte	☐	☐	☐

Commentaires :

Annexe VI – Grille de lecture pour l'analyse d'article de cohorte - HAS – Utilisée pour la construction de la grille de lecture des articles originaux

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC (ANALYSE DE COHORTE)

Titre et auteur de l'article: _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	☐	☐	☐
2. Méthodologie	☐	☐	☐
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	☐	☐	☐
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	☐	☐	☐
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	☐	☐	☐
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	☐	☐	☐
• Le suivi est complet et correctement réalisé	☐	☐	☐
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	☐	☐	☐
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	☐	☐	☐
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	☐	☐	☐

Commentaires :

Annexe VII – Graduation des recommandations - HAS

TABEAU 3. GRADE DES RECOMMANDATIONS.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 - Études cas-témoin	C
Niveau 4 - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	Faible niveau de preuve scientifique

Glossaire

- *Acide ribonucléique (ARN)* : Acide nucléique utilisant l'information héréditaire portée par l'acide désoxyribonucéique (ADN) pour synthétiser les protéines.
- *Angiogénèse* : formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux pré-existants ou de précurseurs des cellules endothéliales.
- *Apoptose* : Mécanisme de mort cellulaire programmée, intervenant pendant le développement de l'embryon et permettant la différenciation des organes définitifs à partir des structures embryonnaires.
- *Blastocyste* : Embryon entre le 5e et le 7e jour après la fécondation, au moment de son implantation utérine.
- *Cellule stromale déciduale* : cellule provenant de la transformation, dès l'implantation de l'oeuf fécondé, de la cellule stromale de l'endomètre ou cellule du chorion cytogène.
- *Cytokines* : petites protéines sécrétées par différents types de cellules, qui ont une action régulatrice et stimulatrice dans de nombreux systèmes, dont le système immunitaire.
- *Cytotrophoblaste (CTB)* : Couche interne du trophoblaste, appelé aussi trophoblaste cellulaire. facteur de
- *Fibroblast Growth Factor-2 (FGF2)* : protéines qui activent la migration et la multiplication de cellules cibles.
- *Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)* : facteur destiné à stimuler la multiplication des globules blancs.
- *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)* : facteur qui stimule le développement des séries monocytaires et myéloïdes. Il est aussi produit par les cellules du système immunitaire et stimule l'attaques des cellules étrangères.
- *Hormone Chorionique Gonadotrope (hCG)* : Hormone sécrétée principalement par le placenta durant les premiers mois de la grossesse.
- *Human Leucocyte Antigen (HLA)* : système de molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire.
- *Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO)* : enzyme immunomodulatrice impliquée dans la régulation des cellules de l'immunité.

- *Interféron (IFN)* : Substance de l'organisme dotée de propriétés antivirales, anticancéreuses et modulatrices du fonctionnement immunitaire.
- *Interlukine (IL-chiffre)* : Molécule sécrétée par les lymphocytes ou par les macrophages et servant de messenger dans les communications entre les cellules du système immunitaire.
- *Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)* : facteur destiné à stimuler la multiplication des macrophages.
- *Placenta Growth Factor (PIGF)* : facteur de croissance exprimé par le CTB et le STB.
- *Réponse immunitaire adaptative* : réponse spécifique à une aggrésion par de strictes molécules de petite taille.
- *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* : L'amplification en chaîne par polymérase ou réaction en chaîne par polymérase, est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique in vitro, qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une faible quantité d'acide nucléique.
- *Syncytiotrophoblaste (STB)* : Couche externe du trophoblaste, appelé aussi trophoblaste syncytial.
- *Trophoblaste* : Couche cellulaire périphérique de l'œuf, formée lorsque celui-ci est encore au stade de blastocyste (du 5e au 7e jour après la fécondation) et qui est à l'origine du placenta.
- *Transforming Growth Factor (TGF)* : cytokine contrôlant entre autres la prolifération et la différenciation cellulaire dans de nombreuses cellules
- *Vasculogénèse* : migration, différenciation et association des cellules progénitrices vasculaires pour former des vaisseaux sanguins primitifs.
- *Tumor Necrosis Factor (TNF)* : cytokine produite par le système immunitaire, et impliquée dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.
- *Récepteur Toll-Like (TLR)* : récepteur intervenant au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des "motifs moléculaires conservés" chez de nombreux pathogènes.
- *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* : protéine déclenchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins

L'immunité innée pendant la grossesse :

Revue de la littérature et réflexions autour de la recherche maïeutique en Biologie.

CABAN Léonor

Résumé :

Introduction de l'étude : De nombreuses études ont été menées pour comprendre les enjeux de l'adaptation de l'immunité innée chez la mère lors d'une grossesse. Et ces connaissances, étroitement intriquées aux savoirs des sages-femmes, posent la question de la place de la maïeutique dans la recherche en biologie. Quelle est donc l'état actuel des connaissances sur l'adaptation des cellules de l'immunité innée à une grossesse, et quelle place pour la recherche en biologie en maïeutique à l'heure actuelle ?

Matériels et méthode : L'étude bibliographique s'est étendue d'août 2014 à janvier 2015. Les bases de données utilisées ont été : Pubmed, Science Direct, Pascal et Nature. Trois grilles de lecture ont été utilisées au total, dont deux construites à partir des grilles de lecture de l'HAS. Quatre personnes et une mailing de l'ANESF ont été sollicitées par mail pour étayer la réflexion sur la recherche en biologie et la maïeutique

Résultats : 14 documents ont été conservés à l'issue des différentes étapes de sélection. Trois portent sur l'immunité pendant la grossesse de manière globale, 4 portent sur les macrophages, 2 sur les cellules Natural Killer, 1 sur l'interaction entre les cellules dendritiques et les cellules Natural Killer, 1 sur le rôle des cellules dendritiques dans l'angiogénèse, 1 sur le rôle des chémokines pendant la grossesse, 1 sur les récepteurs Toll-Like, et enfin 1 sur l'interaction entre les monocytes/macrophages placentaires et le complexe HLA-G. Trois réponses ont été reçues suite à l'envoi des mails, dont une qui n'a pas eu de suite

Conclusion : La grossesse entraîne la mise en place d'un système immunitaire transitoire, dont le profil de réponse est tourné vers la tolérance, tout en assurant une protection suffisante au fœtus pour son développement. En participant à l'amélioration continue de ces savoirs, les sages-femmes pourraient contribuer à l'implantation de la maïeutique au sein de la réflexion des unités de recherche translationnelles.

Mots clés : Système Immunitaire Inné, Grossesse, Tolérance Immunitaire, Sage-femme, Recherche

Abstract

:

Introduction : To understand the maternal innate immune system's adaptation during pregnancy, a lot of studies had already been done. And all this knowledge, very close of the midwives insights, highlight and interrogates the place of maieutics in the Biology research. So what is the current state of knowledge about the innate immune system adaptation during pregnancy, and the current place of maieutics in the translational research ?

Materials and methods : A bibliographical study has been done from august 2014 to january 2015. The databases Pubmed, Pascal, ScienceDirect and Nature have been used for the documents research. Three reading grids have been used, one of the HAS, and two built from others HAS reading grids. Emails have been sent to four persons and a mailing to support the reflection about research in Biology and maieutics.

Results : 14 documents have been selected : 3 about the all innate immune system, 4 about macrophages, 2 about Natural Killer cells, 1 about the dendritic cells and natural killer cells interactions, 1 about the dendritic cells roles in angiogenesis, 1 about the chemokines roles in pregnancy, 1 about Toll-Like receptors, and 1 about monocytes/macrophages and the HLA-G molecule. Three email answers have been obtained, of which one didn't succeed.

Conclusions : During pregnancy, a transitory immune system is set up : it promotes tolerance at the fetal-maternal interface, and protect the fetus against infections and pathogens attacks. Taking part on this knowledge ongoing update, midwives could help the maieutics implantation within the considerations of the translational research units.

Keywords : Innate Immune System, Pregnancy, Immune Tolerance, Midwifery, Research