

CONFÉRENCE INVITÉE

Le passage placentaire des immunoglobulines

MOTS-CLÉS : PLACENTA. IMMUNOGLOBULINES. GROSSESSE. IMMUNITÉ. FŒTUS

Placental immunoglobulin transfer

KEY-WORDS (Index medicus): PLACENTA. IMMUNOGLOBULINS. PREGNANCY. IMMUNITY. FETUS

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Élisabeth ELEFANT *

RÉSUMÉ

Le passage placentaire des immunoglobulines est un processus actif, particulièrement intense dans le dernier trimestre de la grossesse, qui implique le récepteur FcRn. Ce passage permet l'obtention d'une immunité passive protégeant l'enfant pendant ses premiers mois de vie grâce à un répertoire d'anticorps qui reflète l'expérience immunologique de la mère. Le transfert des anticorps de la mère à l'enfant est d'autant plus protecteur que l'enfant est à terme, que le taux d'immunoglobulines totales de la mère est normal, que son taux d'anticorps spécifiques est suffisant, que l'antigène est immunogène et que le placenta est intact. La protection de l'enfant peut être accrue par une vaccination maternelle en fin de grossesse dans des cas de pathologies graves chez le jeune enfant et/ou si une vaccination n'est pas possible dans les premiers mois de vie. La connaissance du mécanisme de transfert placentaire des immunoglobulines permet d'adapter les nouvelles thérapeutiques maternelles (biothérapies) afin d'en réduire l'impact fœtal et néonatal.

SUMMARY

Placental immunoglobulin transfer is an active process that involves the FcRn receptor and is particularly intense during the last trimester. The transferred immunoglobulins reflect the mother's immunological experience, and allow passive immunity to the fetus and to the newborn during the first months of life. The neonatal protection conferred by placental

* Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Groupe Hospitalier Est Parisien. Hôpital Armand Trousseau. 26 avenue du Dr Arnold Netter — 75571 Paris cedex 12 ; e-mail : elisabeth.elefant@trs.aphp.fr

Tirés à part : Docteur Élisabeth ELEFANT

Article reçu le 23 mai 2013

immunoglobulins transfer is optimized by term delivery, normal maternal titers of total immunoglobulins, adequate maternal specific immunoglobulin titers, antigen immunogenicity, and a healthy placenta. The infant's protection can be reinforced by maternal vaccination, especially if there is a threat of life-threatening infantile disease and/or if vaccination during the first few months after birth is contraindicated. Better knowledge of placental immunoglobulin transfer mechanisms allow a more accurate management of biotherapies during pregnancy.

INTRODUCTION

Tout au long de la vie intra-utérine, les mécanismes de protection anti-infectieuse du fœtus sont multiples et mettent en jeu des systèmes complémentaires impliquant l'immunité innée au sein de la cavité utérine, ainsi que divers dispositifs biochimiques présents au niveau du tractus vaginal maternel (bouchon cervical, APPs — *antimicrobial peptides and proteins* — : lactoferrine, et α -défensines) et du liquide amniotique (CD14 soluble, lipopolysaccharides (LPS)-binding protein). En ce qui concerne l'immunité acquise, un nouveau-né normal, même à terme, présente une susceptibilité accrue aux infections en raison d'une relative immaturité fonctionnelle de son système immunitaire, en particulier pour la production d'immunoglobulines. Cet état persiste jusqu'à 2-3 mois de vie, période nécessaire à la maturation de ses effecteurs immunologiques propres. Jusqu'à cette date, le transfert passif d'anticorps maternels qui s'est tenu pendant la grossesse lui assure une certaine protection.

PLACENTA

Le placenta, interface complexe entre la mère et le fœtus, constitue le lien essentiel au développement et à la protection de ce dernier.

Barrière placentaire

Le placenta humain est de type hémochorial à trophoblaste vilieux, c'est-à-dire caractérisé par une séparation complète entre les circulations maternelle et fœtale grâce à une interface tissulaire, la « barrière placentaire ». L'histologie de la « barrière » placentaire évolue tout au long de la grossesse. Elle est constituée par le trophoblaste (syncytiotrophoblaste multinucléé en surface et cytotrophoblaste en couche continue sous-jacente, qui va disparaître progressivement), le mésenchyme intravillositaire (qui contient fibroblastes et cellules de Hofbauer) et l'endothélium des capillaires fœtaux [1]. La notion de « barrière » souligne l'étanchéité entre les deux circulations sanguines et non l'absence de passage de substances à travers cette membrane. Le lieu des échanges se situe à la surface du syncytiotrophoblaste, dont les cellules polarisées ont leur pôle apical équipé de microvillosités au contact du sang maternel et leur pôle opposé (basal) en contact avec les capillaires fœtaux. La moyenne de la surface d'échange (c'est à dire la surface villositaire) varie de 3,4 m²

à 28 semaines d'aménorrhée à 12,6 m² à terme, et l'épaisseur de la barrière diminue de 50-100 µm au 2^e mois à 4-5 µm à terme. La combinaison de l'augmentation de la surface d'échange et de la diminution de l'épaisseur de la barrière placentaire durant la grossesse permet d'assurer les besoins nutritionnels et énergétiques croissants du fœtus. Ces échanges ont lieu dans les deux directions, permettant ainsi également au fœtus de transférer dans le compartiment maternel des produits issus de son métabolisme.

Passage placentaire

Le passage des substances à travers le placenta s'effectue grâce à différents mécanismes : le transport passif (diffusion passive et diffusion facilitée), le transport actif et la pinocytose (endocytose-exocytose). La diffusion passive est la forme prédominante des échanges au niveau placentaire. Elle favorise le passage de molécules ayant un faible poids moléculaire (< 500 Da), très liposolubles et non ionisées [3]. Ces caractéristiques sont communes à la plupart des médicaments. En revanche, compte tenu de leur poids moléculaire élevé (environ 160 kDa), les immunoglobulines ne peuvent traverser le placenta par ce mode de transfert. La pinocytose (endocytose/exocytose) qui est un mode de passage placentaire tout à fait restreint, est impliquée dans le transfert de particules microbiologiques et de certaines macromolécules, dont les immunoglobulines.

IMMUNOGLOBULINES

Structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines humaines sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes, douées de la fonction d'anticorps, présentes soit sous forme soluble dans le sang et les sécrétions, soit sous forme membranaire. La structure de base commune à toutes les immunoglobulines repose sur l'assemblage de quatre chaînes glycoprotéiques (deux lourdes et deux légères) sièges de boucles peptidiques contenant des ponts disulfures intra-caténares (domaines), et reliées entre elles par leurs domaines complémentaires et des ponts disulfures inter-caténares. L'assemblage final constitue une forme de Y ayant un poids moléculaire d'environ 160 kDa. La nature des chaînes lourdes (γ , μ , α , δ ,) détermine les classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgD et IgE. Les bras courts du Y ou fragments Fab (antigen binding) et le bras long du Y, ou fragment Fc (fragment cristallisable), sont réunis par une zone charnière siège de ponts disulfures, de longueur variable en fonction des classes d'immunoglobulines. L'extrémité des bras courts des anticorps (NH₂-terminale) est la région variable (siège de la liaison à l'antigène) et l'extrémité du bras long (COOH-terminale) est le siège de la région constante, zone effectrice (par fixation aux récepteurs cellulaires ou par activation du complément). Chaque type d'immunoglobuline est caractérisé entre autres par la longueur de ses chaînes (qui est

déterminée par le nombre de domaines constants), par la longueur de sa zone charnière, ainsi que l'emplacement et le nombre de ses ponts disulfures.

Spécificités des classes d'immunoglobulines

Dans le sang circulant, 80 % des immunoglobulines sont des IgG. Elles sont réparties en quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4). Leur demi-vie est de vingt-trois jours en moyenne, hormis pour les IgG3 dont la demi-vie est de sept jours environ. Les IgG1 viennent en tête (66 %), suivent les IgG2 (23 %), les IgG3 (7 %) et les IgG4 (4 %). Les IgGA (10 à 15 % des immunoglobulines circulantes, demi-vie plasmatique de six jours) sont présentes essentiellement dans les sécrétions exocri- nes (bronchiques, digestives, lait, etc.) sous forme de dimères liés par une chaîne J. Leur spécificité repose sur leur transcytose épithéliale, assurant un rôle protecteur au niveau des sécrétions (immunité locale). Les autres immunoglobulines (M, D et E) représentent respectivement 6, 0.1 et 0.002 % des immunoglobulines circulantes. Leur demi-vie plasmatique est de quelques jours. Seule la structure des IgM est particulière, puisque constituée de cinq structures élémentaires. Ces immunoglobu- lines sont impliquées dans la réponse primaire, et sont les seuls anticorps produits par des antigènes thymo-indépendants. Les IgD ont un rôle moins bien connu, et les IgE, très fortement liés aux basophiles et aux mastocytes, sont essentiellement impliquées dans l'hypersensibilité de type I dite immédiate (allergie, anaphylaxie) par dégranulation cellulaire et histamino-libération [4].

PASSAGE PLACENTAIRE DES IMMUNOGLOBULINES

Parmi les cinq classes d'immunoglobulines, seules les IgG franchissent normale- ment le placenta. Les concentrations fœtales d'IgA augmentent en cours de gros- sesse mais elles restent très faibles puisqu'elles s'élèvent à la naissance au millième des taux maternels [5]. Les IgE restent localisées sur les cellules de Hofbauer du stroma villositaire [6], et, comme les IgM et les IgD, ne passent pas dans le compartiment fœtal [5]. En conséquence, l'étude du passage placentaire des immu- noglobulines concerne essentiellement celle les IgG.

Mise en évidence du passage placentaire des IgG

Rôle du fragment Fc

La digestion par la papaïne d'une immunoglobuline G libère trois fragments : deux fragments Fab et un fragment Fc. Ceux-ci, radiomarqués et injectés à des lapines en fin de gestation, passent très différemment le placenta : les deux fragments Fab (reconnaissance de l'antigène) passent environ six à dix fois moins que le fragment Fc (activité immunologique), lequel passe pour sa part au moins aussi bien que la molécule intacte [7]. Cette observation a été reproduite chez l'humain, puisque

Gitlin *et al.*, après avoir injecté des immunoglobulines radiomarquées par de l'I¹³¹ et lysées par la papaïne à cent trente-trois femmes enceintes avant leur accouchement, observe un passage placentaire des fragments Fab quatre à dix fois moindre par rapport à celui du fragment Fc ou de la molécule entière [8].

Hypothèse d'un récepteur placentaire spécifique du fragment Fc

Ces observations ont permis de suggérer que la partie immunologiquement active des IgG (portée par le fragment Fc) était impliquée dans leur passage placentaire. L'hypothèse de l'existence d'un récepteur placentaire spécifique a donc été avancée. En effet, différents récepteurs membranaires des IgG (Fc γ Rs — Fc γ RI, Fc γ RIIa-c, Fc γ RIII) avaient déjà été identifiés dans différents tissus (puis dans le placenta), où leur fonction est d'assurer une modulation des effecteurs de la réponse immune [9]. Selon Simister, parmi tous les récepteurs Fc γ Rs présents au sein du placenta, FcRn, récepteur du fragment Fc des IgG découvert initialement dans le plateau strié d'entérocytes de rats nouveau-nés pouvait être l'effecteur déterminant [10].

Identification du récepteur placentaire spécifique des IgG : FcRn

L'équipe de Firan *et al.* [11] a confirmé en 2001 l'hypothèse de Simister. Une IgG1 radiomarquée, qui à l'état natif se fixe sur FcRn et passe bien le placenta, a été mutée sur une histidine ce qui l'empêche de se fixer sur FcRn. Sur un modèle de cotylédon humain perfusé *in vitro*, cette IgG1 ne passe plus le placenta comparé à l'IgG1 native. Les auteurs déduisent de ces résultats le rôle primordial de FcRn dans le passage placentaire des IgG, et ils notent par ailleurs sur ce modèle, que FcRn est saturable.

FcRn

Fonctions

Le récepteur FcRn est présent à la surface de nombreuses cellules de l'organisme : cellules endothéliales, hématopoïétiques et épithéliales (intestin, foie, reins, poumon, barrière hémato-encéphalique, glande mammaire et placenta). D'une manière générale, il intervient dans l'homéostasie et le transport transépithélial/transendothélial des IgG [12] et joue également un rôle important de recyclage des IgG, ce qui diminue leur catabolisme et augmente leur demi-vie [13].

Caractéristiques

FcRn est une protéine membranaire hétérodimère, composée d'une chaîne α transmembranaire de 40-45 kDa, associée de façon non covalente à une β 2-microglobuline. Sa structure est proche du complexe d'histocompatibilité de classe I [14]. Ses ligands principaux sont les immunoglobulines et l'albumine. Contrairement aux

autres récepteurs Fc γ Rs, sa particularité repose sur une pH-dépendance, l'affinité pour son ligand étant cent fois plus faible à pH neutre (7,4) qu'à pH acide (6).

Mécanisme de transfert placentaire des IgG par FcRn

Selon les hypothèses les plus récentes, le mécanisme de transfert des immunoglobulines G serait le suivant : après une phase de pinocytose par la membrane plasmique du syncytiotrophoblaste, l'IgG est liée à FcRn au sein de vésicules d'endocytose en phase liquide et à pH acide, et transportée sous cette forme à travers le syncytiotrophoblaste, ce qui la protège d'une dégradation lysosomale. Une fois le transit de la vésicule achevé au pôle basal du syncytiotrophoblaste, le complexe FcRn-IgG est relargué et l'immunoglobuline dissociée du récepteur FcRn en raison du pH neutre de la membrane basale. L'IgG franchit la lame basale du syncytiotrophoblaste puis passe à travers les capillaires fœtaux directement (au niveau des villosités terminales), ou après un transit dans le stroma (au niveau des villosités intermédiaires ou primaires). Ce mécanisme de transfert peut en théorie également s'effectuer du fœtus vers la mère, assurant une bidirectionnalité aux échanges materno-fœtaux [15]. Ce mécanisme assure un transfert « actif » des IgG vers le compartiment fœtal et évite leur dégradation au sein du placenta.

Localisation placentaire de FcRn

La détection du mRNA ou des chaînes α de FcRn sur du placenta *in situ* ou *in vitro*, permet de localiser le récepteur dans les différentes structures placentaires. Dans le cytotrophoblaste on retrouve peu de FcRn, et son expression augmente parallèlement à la différenciation du cyto- en syncytiotrophoblaste [16]. Dans ce dernier, FcRn est présent à partir de la 14^e semaine d'aménorrhée où il est plus exprimé dans les endosomes que sur la membrane apicale [16, 17]. On ne le retrouve pas sur les cellules de Hofbauer du stroma villositaire [18], mais il est présent en grandes quantités sur les cellules endothéliales des capillaires fœtaux [15].

PASSAGE PLACENTAIRE DES IgG ET ÂGE GESTATIONNEL

Le transport placentaire des IgG commence vers 13 semaines d'aménorrhée (SA) dans l'espèce humaine [9]. Ce transport progresse de façon linéaire en cours de grossesse. Entre 17 et 22 SA le fœtus dispose de 5 à 10 % des taux maternels. Vers 28-32 SA, ces taux s'élèvent à 50 %, et la majorité des IgG fœtales est acquise au-delà de 36 SA, puisqu'à terme le nouveau-né dispose de 120 à 130 % des concentrations maternelles, preuve de son transfert actif [5]. Sur le plan qualitatif, la nature des anticorps transmis à l'enfant dépend étroitement de l'expérience immunologique de la mère qui transmet son propre répertoire d'anticorps (au moins pour les antigènes protéiques thymo-dépendants) [19].

Il ne semble pas que l'âge maternel, la parité, le mode d'accouchement, le poids ou la taille de la mère aient une influence sur le transfert des anticorps [20]. En revanche, l'âge gestationnel est un facteur déterminant pour le niveau de protection néonatale, les prématurés disposant d'une quantité significativement réduite d'immunoglobulines totales et spécifiques à la naissance, en particulier pour des antigènes dont la prévention est possible par une vaccination (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* type b (Hib), méningocoque C, etc.) [20, 21, 22, 23].

PASSAGE PLACENTAIRE DES SOUS-CLASSES D'IgG

Pour des raisons non élucidées (peut-être liées à des affinités différentes pour les récepteurs), les différentes sous-classes d'IgG passent le placenta dans des proportions assez différentes. Ce sont les IgG1 qui passent le plus. En règle générale, elles sont suivies par les IgG4, les IgG3 puis les IgG2 [19, 23, 24]. Ces résultats peuvent varier en fonction des populations étudiées, la corrélation entre les taux maternels et néonataux restant toujours positive [25, 26]. Le passage placentaire des immunoglobulines dirigées contre des antigènes thymo-dépendants (protéiques), semble donc a priori plus important que celui des immunoglobulines d'antigènes thymo-indépendants de type I et II (lipopolysaccharides et polysaccharides) [19, 27]. Ceci pourrait peut-être en partie expliquer la relative sensibilité des nouveau-nés aux agents pathogènes encapsulés (du type streptocoque B), et en particulier les prématurés [24]. Enfin, les enfants nés à terme avec un retard de croissance intra utérin, ont moins d'IgG, au détriment principal des IgG1 et des IgG2 [28].

TAUX MATERNELS D'IgG ET PASSAGE PLACENTAIRE

Bien que FcRn soit saturable, en règle générale le taux d'anticorps chez un enfant à la naissance est positivement corrélé à celui de sa mère [22]. La quantité d'IgG transmise au fœtus dépend du nombre de récepteurs FcRn à la surface du syncytiotrophoblaste, dans la mesure où toute IgG non liée à FcRn est détruite par les enzymes lysosomales intravésiculaires cytoplasmiques. Dans certaines conditions maternelles, où le taux d'IgG totales est particulièrement élevé, le ratio cordon/mère diminue, indiquant une réduction du transfert actif des immunoglobulines totales vers le compartiment fœtal par saturation des récepteurs placentaires. Michaux *et al.* [29] a estimé qu'à partir d'un taux d'immunoglobulines maternelles totales de 15 g/L, le ratio cordon/mère s'inversait. Le nouveau-né dont la mère a un taux d'anticorps élevé (supérieur à 15g/L) a des concentrations d'IgG inférieures à celle-ci, phénomène qui s'inverse lorsque le taux d'anticorps maternels est moyen (inférieur à 15g/L). Ceci corrobore le caractère saturable de FcRn et est décrite dans des populations très distinctes (Afrique, Europe, Amérique latine, etc.) [26, 30, 31]. Cette corrélation négative, s'observe également pour le transfert d'IgG spécifiques. En Afrique, plus le taux d'IgG totales maternelles est élevé, plus le taux d'anticorps

spécifiques (tétanos, rougeole, etc.) est bas chez les nouveau-nés, voire non protecteurs, malgré l'existence de taux protecteurs chez la mère [32, 33]. Il ne semble pas s'agir d'un problème ethnique, mais bien la conséquence d'une stimulation immunologique maternelle importante liée à l'environnement, puisque chez les mères africaines vivant en France le passage placentaire des IgG est identique à celui des mères européennes.

PATHOLOGIES MATERNELLES ET TRANSPORT PLACENTAIRE DES IgG

Si l'impact de certaines pathologies maternelles chroniques ou gravidiques courantes (HTA, diabète, pré-éclampsie, etc.) sur le passage placentaire des IgG n'est pas connu, le rôle du contexte maternel infectieux (VIH) et des lésions placentaires (paludisme) a été décrit. Dans le cas du paludisme, on observe une chute de 50 % des anticorps antitétaniques, antiherpétiques et antivarielleux à la naissance chez les enfants dont le placenta est très infecté (plus de 35 parasites pour 200 globules blancs) [34, 35, 36], et ce de façon indépendante d'une hyper-gammaglobulinémie maternelle. Environ 10 % des enfants dans ce contexte ont des taux d'anticorps antitétaniques non protecteurs à la naissance en dépit d'une protection maternelle adéquate [34]. Chez les mères infectées par le VIH, dont le taux d'IgG totales est généralement élevé, les anticorps spécifiques contre la rougeole, le tétanos, le Hib, la coqueluche et le pneumocoque sont considérablement diminués, entraînant une chute proportionnelle de ces immunoglobulines spécifiques chez les nouveau-nés, même séronégatifs pour le VIH [37, 38].

RÔLE DE L'IMMUNISATION MATERNELLE SUR LE PASSAGE DES IgG

Une des applications cliniques majeures de l'étude du passage placentaire des IgG, concerne la protection du nouveau-né et du nourrisson contre les infections, le temps que ses propres capacités immunologiques soient matures. Afin d'améliorer cette protection passive, des programmes de vaccination maternelle ont été entrepris en fin de grossesse. Leur efficacité dépend étroitement du délai entre la vaccination et l'accouchement, de l'âge gestationnel à la naissance, du taux d'IgG maternelles totales et du taux d'IgG spécifiques post-vaccinales. Le bénéfice néonatal a été clairement démontré pour le tétanos et a été récemment illustré par des campagnes de vaccination contre la grippe et la coqueluche en cours de grossesse. Pour la grippe saisonnière, les conclusions de plusieurs études, dont une étude prospective contre placebo avec un suivi clinique et biologique des enfants jusqu'à l'âge de 24 semaines, sont les suivantes : la réponse immunitaire des femmes enceintes est identique à celle des autres femmes et le nombre d'infections respiratoires avec fièvre est significativement diminué chez elles. Chez les enfants, des anticorps spécifiques sont présents à taux protecteurs jusqu'à l'âge de 2 à 3 mois, et, dans les 6 premiers mois de vie, ils

présentent 50 à 60 % moins de grippez, 50 à 90 % moins d'hospitalisations pour grippe et 40 % moins d'infections respiratoires avec fièvre [39-43]. Ces résultats ont conduit le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) à recommander la vaccination contre la grippe saisonnière 2012-2013 en France à toutes les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse [44]. Pour la coqueluche, à la lumière de résultats similaires, la vaccination est recommandée aux USA entre 27 et 36 SA [45].

TRANSFERT PLACENTAIRE ET BIOTHÉRAPIES

Le recours à des thérapeutiques élaborées pour tout ou partie à partir d'immunoglobulines humaines est effectif depuis quelques années. Les biothérapies immunomodulatrices sont des traitements obtenus par génie biologique. Il s'agit pour l'essentiel d'anticorps monoclonaux ou de fractions protéiques actives fusionnées à un fragment Fc d'immunoglobuline [46]. Au sein d'une classe spécifique de biothérapies, la connaissance de la structure des molécules et de leur passage placentaire, permet d'adapter au mieux le choix thérapeutique afin de préserver l'efficacité maternelle tout en protégeant au mieux le fœtus des conséquences éventuelles du passage du traitement (immunosuppression). Ainsi, parmi la classe des anti-TNF α , traitements de pathologies inflammatoires rhumatismales et digestives, l'approche comparative des molécules permet, en cours de grossesse, à la lumière des connaissances sur le mécanisme du passage placentaire des IgG, de privilégier l'éta nercept (protéine de fusion avec un fragment Fc remanié d'IgG1) ou le certolizumab (fragment Fab pégylé) dont le passage placentaire est en toute logique réduit (environ 8 % et < 3 % respectivement) [47, 48], par rapport à l'infliximab et à l'adalimumab (plus de 100 %), qui sont des IgG1 entières [48-50].

CONCLUSION

Le passage placentaire des immunoglobulines G est un processus actif, particulièrement intense dans le dernier trimestre de la grossesse, qui implique le récepteur FcRn au niveau du syncytiotrophoblaste. Il permet l'obtention d'une immunité passive qui protège l'enfant avant qu'il soit en âge d'être vacciné, grâce à un répertoire d'anticorps qui reflète l'expérience immunologique de sa mère. Le transfert des anticorps de la mère à l'enfant est d'autant plus protecteur que l'enfant est à terme, que le taux d'immunoglobulines totales de la mère est normal, que son taux d'anticorps spécifiques est suffisant, que l'antigène est immunogène et que le placenta est intact. Une meilleure connaissance des mécanismes du passage placentaire des IgG permet d'ouvrir des perspectives bénéfiques pour le nouveau-né. La vaccination maternelle en fin de grossesse en est un exemple déjà mis en œuvre dans certains pays sous la forme de recommandations de vaccination contre le tétanos, la grippe saisonnière et la coqueluche en fin de grossesse. La connaissance de la

structure de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives obtenues par génie biologique (biothérapies) à partir de tout ou parties d'IgG permet également de prévoir, en fonction des parties impliquées, leur passage placentaire et donc leurs possibilités d'utilisation en cours de grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GUDE N.M., ROBERTS C.T., KALIONIS B., KING R.G. — Growth and function of the normal human placenta. *Thromb. Res.*, 2004, 114, 397-407.
- [2] AHERNE W., DUNNILL M.S. — Morphometry of the human placenta. *Br. Med. Bull.*, 1966, 22, 5-8.
- [3] ELEFANT E., BEGHIN D. — Placental transfer of drugs. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 2009, 193, 1043-54.
- [4] KOLOPP-SARDA M.N. — Les immunoglobulines et leurs fonctions. [En ligne]. Disponible sur : <http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf> (consulté le 24 mai 2013).
- [5] MALEK A., SAGER R., KUHN P. *et al.* — Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996, 36, 248-55.
- [6] RINDSJÖ E., JOERINK M., PAPADOGIANNAKIS N., SCHEYNIUS A. — IgE in the human placenta: why there? *Allergy*, 2010, 65, 554-60.
- [7] BRAMBELL F.W., HEMMINGS W.A., OAKLEY C.L., PORTER R.R. — The relative transmission of the fractions of papain hydrolyzed homologous gamma-globulin from the uterine cavity to the fetal circulation in the rabbit. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1960, Mar 1, 151, 478-82.
- [8] GITLIN D., KUMATE J., URRUSTI J., MORALES C. — The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 1938-51.
- [9] SIMISTER N.E., REES A.R. — Isolation and characterization of an Fc receptor from neonatal rat small intestine. *Eur. J. Immunol.*, 1985, 15, 733-8.
- [10] FIRAN M., BAWDON R., RADU C. *et al* — The MHC class I-related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of gamma-globulin in humans. *Int. Immunol.*, 2001, 13, 1993-1002.
- [11] KANE S.V., ACQUAH L.A. — Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104, 228-33.
- [12] SUZUKI T., ISHII-WATABE A., TADA M. *et al* — Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J. Immunol.*, 2010, 184, 1968-76.
- [13] SIMISTER N.E., MOSTOV K.E. — An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature*, 1989, 337, 84-7.
- [14] ELLINGER I., FUCHS R. — hFcRn-mediated transplacental immunoglobulin G transport: protection of and threat to the human fetus and newborn. *Wien. Med. Wochenschr.*, 2012, 162, 207-13.
- [15] SZLAUER R., ELLINGER I., HAIDER S. *et al* — Functional expression of the human neonatal Fc-receptor, hFcRn, in isolated cultured human syncytiotrophoblasts. *Placenta*, 2009, 30, 507-15.

- [16] KRISTOFFERSEN E.K. — Human placental Fc gamma-binding proteins in the maternofetal transfer of IgG. *APMIS Suppl.*, 1996, 64, 5-36.
- [17] DESESSO J.M., WILLIAMS A.L., AHUJA A. *et al* — The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2012, 42, 185-210.
- [18] SAJI F., SAMEJIMA Y., KAMIURA S., KOYAMA M. — Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev. Reprod.*, 1999, 4, 81-9.
- [19] PALMEIRA P., QUINELLO C., SILVEIRA-LESSA A.L. *et al* — IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, 2012, 985646.
- [20] VAN DEN BERG J.P., WESTERBEEK E.A., BERBERS G.A. *et al* — Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and Neisseria meningitidis serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, 29, 801-5.
- [21] SILVEIRA LESSA A.L., KREBS V.L., BRASIL T.B. *et al* — Preterm and term neonates transplacentally acquire IgG antibodies specific to LPS from Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2011, 62, 236-43.
- [22] VAN DEN BERG J.P., WESTERBEEK E.A., VAN DER KLIS F.R. *et al* — Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum. Dev.*, 2011, 87, 67-72.
- [23] COSTA-CARVALHO B.T., VIERIA H.M., DIMANTAS R.B., ARSLANIAN C. *et al* — Transfer of IgG subclasses across placenta in term and preterm newborns. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1996, 29, 201-4.
- [24] GARTY B.Z., LUDOMIRSKY A., DANON Y.L. *et al* — Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1994, 1, 667-9.
- [25] HASHIRA S., OKITSU-NEGISHI S., YOSHINO K. — Placental transfer of IgG subclasses in a Japanese population. *Pediatr. Int.*, 2000, 42, 337-42.
- [26] OKOKO B.J., WESUPERUMA L.H., OTA M.O. *et al* — Influence of placental malaria infection and maternal hypergammaglobulinaemia on materno-fœtal transfer of measles and tetanus antibodies in a rural west African population. *J. Health Popul. Nutr.*, 2001, 19, 59-65.
- [27] DE VOER R.M., VAN DER KLIS F.R., NOOIGEDAGT J.E. *et al* — Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for Neisseria meningitidis serogroup C, Haemophilus influenzae type B, diphtheria, tetanus, and pertussis. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 49, 58-64.
- [28] OKOKO B.J., WESUPERUMA H.L., FERN J. *et al* — The transplacental transfer of IgG subclasses: influence of prematurity and low birthweight in the Gambian population. *Ann. Trop. Paediatr.*, 2002, 22, 325-32.
- [29] MICHAUX J.L., HEREMANS J.F., HITZIG W.H. — Immunoglobulin levels in cord-blood serum of negroes and Caucasians. *Trop. Geogr. Med.*, 1966, 18, 10-4.
- [30] HARTTER H.K., OYEDELE O.I., DIETZ K., KREIS S. *et al* — Placental transfer and decay of maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, 19, 635-41.
- [31] MÄNTYJÄRVI R., HIRVONEN T., TOIVANEN P. — Maternal antibodies in human neonatal sera. *Immunology*, 1970, 18, 449-51.
- [32] GENDREL D., RICHARD-LENOBLE D., BLOT P., FRIBOURG-BLANC A. — Transfer of measles immunoglobulins and antibodies from mother to child in Africa and Europe. *Presse Med.*, 1988, 24, 17, 1633-6.
- [33] GENDREL D., RICHARD-LENOBLE D., MASSAMBA M.B. *et al* — Placental transfer of tetanus antibodies and protection of the newborn. *J. Trop. Paediatr.*, 1990, 36, 279-82.

- [34] BRAIR M.E., BRABIN B.J., MILLIGAN P. *et al* — Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet*, 1994, 343, 208-9.
- [35] OKOKO B.J., WESUMPERUMA L.H., OTA M.O. *et al* — The influence of placental malaria infection and maternal hypergammaglobulinemia on transplacental transfer of antibodies and IgG subclasses in a rural West African population. *J. Infect. Dis.*, 2001, 184, 627-32.
- [36] CUMBERLAND P., SHULMAN C.E., MAPLE P.A. *et al* — Maternal HIV infection and placental malaria reduce transplacental antibody transfer and tetanus antibody levels in newborns in Kenya. *J. Infect. Dis.*, 2007, 196, 550-7.
- [37] JONES C.E., NAIDOO S., DE BEER C. *et al* — Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants. *JAMA*, 2011, 305, 576-84.
- [38] SCOTT S., CUMBERLAND P., SHULMAN C.E. *et al* — Neonatal measles immunity in rural Kenya: the influence of HIV and placental malaria infections on placental transfer of antibodies and levels of antibody in maternal and cord serum samples. *J. Infect. Dis.*, 2005, 191, 1854-60.
- [39] ZAMAN K., ROY E., ARIFEEN S.E. *et al* — Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 1555-64.
- [40] STEINHOFF M.C., OMER S.B., ROY E. *et al.* — Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1644-6.
- [41] BENOWITZ I., ESPOSITO D.B., GRACEY K.D. *et al* — Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, 51, 1355-61.
- [42] EICK A.A., UUEKI T.M., KLIMOV A. *et al* — Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2011, 165, 104-11.
- [43] POEHLING K.A., SZILAGYI P.G., STAAT M.A. *et al.* — New Vaccine Surveillance Network. — Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011, 204, S141-8.
- [44] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ — Vaccination contre la grippe — saison 2012-2013 : Questions / Réponses — Professionnels de santé [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.sante.gouv.fr/vaccination-contre-la-grippe-saison-2012-2013-questions-reponses-professionnels-de-sante.html>> (consulté le 24 mai 2013).
- [45] ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP), 2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). — Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2013, 62, 131-5
- [46] ARNAUD L., HAROCHE J., PIETTE J.C., AMOURA Z. — Biotherapy of auto-immune diseases: past, present, and future perspectives. *Presse Med.*, 2009, 38, 749-60.
- [47] MURASHIMA A., WATANABE N., OZAWA N. — Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, 1793-4.
- [48] MAHADEVAN U., WOLF D.C., DUBINSKY M. *et al* — Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, 11, 286-92.
- [49] ZELINKOVA Z., DE HAAR C., DE RIDDER L. *et al.* — High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 1053-8.
- [50] STEENHOLDT C., AL-KHALAF M., AINSWORTH M.A., BRYNSKOV J. — Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31. *J. Crohns Colitis.*, 2012, 6, 358-61.