

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Microchimérisme et cancer

G. DUBERNARD ^{1, 2}, O. PARANT ^{1, 3}, R. ROUZIER ^{1, 4},
S. UZAN ^{1, 3}, S. ARACTINGI ^{1, 5}, K. KHOSROTEHRANI ^{1, 5}
(Paris, Lyon, Toulouse)

INTRODUCTION

Durant la vie fœtale, il existe un échange de cellules entre la mère et le fœtus permettant le passage et la persistance à long terme de cellules fœtales pluripotentes dans le sang maternel et au sein de différents tissus. Ce phénomène appelé microchimérisme (MC) fœtal a été décrit par Liégeois en 1977. Il se définit comme la présence chez un individu d'un faible nombre de cellules provenant d'un autre individu génétiquement différent [1].

Le MC se caractérise par une très faible concentration de cellules transmises, mais il n'y a pas dans la littérature de limite quantitative

- 1 - Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, EA 4053 - Laboratoire de Physiopathologie et du Développement - 184 rue du Faubourg St Antoine - 75012 Paris
- 2 - Service de Gynécologie Obstétrique - Hôpital de la Croix-Rousse - 103 Grande Rue de la Croix-Rousse - 69317 Lyon cedex 04
- 3 - Service de Gynécologie-Obstétrique - Hôpital Paule-de-Viguier - CHU de Toulouse - 330 avenue de Grande-Bretagne - Toulouse cedex 9
- 4 - Service de Gynécologie Obstétrique - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
- 5 - Service de Dermatologie - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

précise à la notion de microchimérisme [1]. Il s'oppose au chimérisme complet tel qu'il est observé dans le sang circulant après greffe de moelle osseuse allogénique où la quasi-totalité de la reconstitution hématopoïétique se fait à partir de cellules du donneur. Il s'oppose également au chimérisme partiel lorsque plusieurs millions de cellules progénitrices sont greffées en même temps qu'un organe solide, mais sans conditionnement myéloablatif, aboutissant à la présence stable dans le sang circulant de deux populations cellulaires.

SOURCES DU MICROCHIMÉRISME

Les transfusions sanguines sont à l'origine d'un MC. Lee et al. ont retrouvé, 18 mois après une transfusion sanguine, un taux de 10 à 100 cell/ml provenant de sang du donneur [2]. Mais ce phénomène ne concerne que les patients polytransfusés ayant reçu de grandes quantités de produits sanguins. Les greffes d'organes solides (rein, foie ou cœur) sont également à l'origine d'un MC et des cellules du donneur sont fréquemment détectées dans le sang circulant [3, 4]. C'est ainsi que des tumeurs malignes cutanées chez le receveur après greffe de rein ont été décrites ; les cellules tumorales émanaient du donneur [5, 6].

Mais la première source de MC est la grossesse. Il a été montré par diverses techniques qu'il existait pendant la grossesse un échange cellulaire bidirectionnel fœto-maternel et materno-fœtal. Les transferts cellulaires fœto-maternels ont été les plus étudiés. Dans l'étude de Gänshirt et al., des cellules fœtales étaient détectées par PCR ou FISH (Fluorescence in situ Hybridization) chez 30 % des femmes dès la 4^e semaine de gestation pour atteindre 90 % après la 34^e semaine de gestation [7]. En utilisant des techniques de Real Time PCR, Ariga et al. ont précisé la cinétique des échanges cellulaires materno-fœtaux [8]. La recherche systématique de cellules fœtales chez 20 femmes enceintes, sur des prélèvements sanguins obtenus toutes les 2 à 4 semaines, a permis de mettre en évidence chez 12 % des femmes enceintes et ce, dès la 4^e semaine de gestation, un nombre moyen de 0-2 cellules par 0,5 ml de sang maternel. Ce taux atteignait 75 % à la 12^e semaine de gestation et 93 % à la 28^e semaine de gestation. Le nombre moyen de cellules retrouvées dans le sang était de 2 à 40 cellules fœtales par ml de sang total maternel. Le taux de cellules fœtales diminuait ensuite rapidement après l'accouchement pour atteindre 11 % après 4 mois.

Mais certaines cellules peuvent persister de manière très prolongée dans le sang maternel ou certains tissus. Bianchi et al. ont été les premiers à décrire la présence de cellules fœtales dans le sang maternel jusqu'à 27 ans après la dernière grossesse [9]. Ces données ont, depuis, été confirmées par d'autres études retrouvant des cellules fœtales de la lignée leucocytaire dans le sang périphérique jusqu'à 38 ans après l'accouchement [10] et de la lignée mésenchymateuse dans la moelle osseuse et les tissus osseux jusqu'à 51 ans après l'accouchement [11].

Il existe également un MC au sein des enfants d'une même fratrie en cas de grossesses multiples. Van Dijk et al. ont pu mettre en évidence des cellules d'un jumeau chez l'autre jumeau dans 8 % des cas et dans 21 % des cas pour les grossesses triples [12].

IDENTIFICATION DES CELLULES FŒTALES

Les cellules fœtales sont détectées grâce à leur différence de sexe avec les cellules maternelles. Deux méthodes différentes et complémentaires sont employées : l'amplification par PCR des séquences spécifiques du chromosome Y (DYS1), et l'hybridation in situ (FISH) en utilisant des sondes fluorescentes reconnaissant des microsatellites spécifiques des chromosomes X et Y.

Ces deux techniques sont globalement aussi sensibles l'une que l'autre et permettent d'identifier environ 1 cellule fœtale par million de cellules maternelles. La FISH a l'avantage de pouvoir être couplée à des techniques d'immunohistochimie permettant de caractériser la nature de ces cellules. Différents anticorps peuvent être utilisés : anti-cytokératine, anti-vimentine, anti-CD45, anti-CD34, anti-Von Willebrand, permettant de préciser respectivement la nature épithéliale, mésenchymateuse, leucocytaire, hématopoïétique et endothéliale de ces cellules.

FACTEURS INFLUENÇANT LE MICROCHIMÉRISME FŒTO-MATERNEL

Le placenta, par l'intermédiaire des villosités choriales, est le site des échanges entre la mère et le fœtus. C'est à ce niveau que les

circulations fœtale et maternelle sont les plus proches l'une de l'autre. Tout événement traumatique amenant à rompre les compartiments maternels et fœtaux est susceptible de conduire à un passage accru des cellules dans la circulation maternelle. Khosrotehrani et al., dans une revue de la littérature incluant 124 patientes sélectionnées à partir de 11 articles, ont démontré que le nombre de gestations, le nombre de parturitions, ainsi que le nombre de garçons n'avaient pas d'influence sur la persistance des cellules fœtales [13]. Par contre, la présence d'un antécédent d'avortement était fortement associé au microchimérisme fœtal au long cours (Odds Ratio : 2,4, avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1,2 et 6) [13]. De façon similaire, les pré-éclampsies [14], les amniocentèses, les fœtus ayant des anomalies cytogénétiques aboutissent également à un transfert de cellules fœtales plus important chez la mère [15].

Par contre, il ne semble pas qu'une grande proximité du système HLA entre la mère et son fœtus augmente le MC. Cette hypothèse avait été évoquée sur des modèles murins [16]. Mais ces résultats n'ont pas été confirmés chez l'homme. Evans et coll. ont montré, dans une étude incluant des femmes saines et des patientes atteintes de sclérodermie systémique, qu'il n'y avait pas d'association entre la présence d'un microchimérisme fœtal et une meilleure compatibilité des HLA de classe II [10].

NATURE DES CELLULES FŒTALES TRANSFÉRÉES

Les cellules trophoblastiques ont donc été les premières cellules fœtales à avoir été isolées dans la circulation maternelle [17]. Les villosités « crampons » qui permettent l'ancrage du placenta dans la décidue sont formées d'un axe villositaire, doublé du cytotrophoblaste villositaire, lui-même doublé du syncytiotrophoblaste en contact avec la chambre intervillieuse où circule le sang maternel. Cet ensemble constitue la barrière intervillieuse. À l'extrémité de certaines villosités, le cytotrophoblaste va proliférer pour constituer le cytotrophoblaste extravillieux capable d'envahir la décidue, et la paroi des branches terminales des artères spiralées. Ce phénomène s'accompagne d'un transfert de cellules trophoblastiques dans la circulation sanguine maternelle et parfois par la constitution de véritables bouchons trophoblastiques « plug » obstruant la lumière de ces artères.

Les érythrocytes nucléés sont les premières cellules fœtales hématopoïétiques à apparaître durant le développement embryonnaire. Ces hématies fœtales sont retrouvées dans le sang maternel, notamment en post-partum immédiat [18]. Pendant la grossesse, les érythroblastes nucléés ont également été retrouvés dans la circulation maternelle par des techniques d'hybridation *in situ* ou par des techniques de PCR [19, 20].

Différents types de cellules souches ont également été identifiés dans le sang maternel. Les cellules souches hématopoïétiques sont formées dans divers compartiments du fœtus : sac vitellin, région de l'aorte-gonade-mésonephros et cordon ombilical. Ces cellules fortement associées à des progéniteurs vasculaires mettent en place la circulation sanguine fœtale [21]. Le placenta est également un tissu hématopoïétique important. Par des méthodes de cultures cellulaires, les cellules souches hématopoïétiques fœtales ont été isolées dans la circulation maternelle. Ainsi, à partir de 10 ml de sang maternel obtenu immédiatement et jusqu'à un mois après l'accouchement, des colonies d'érythroblastes et de granulocytes ou de monocytes d'origine fœtale ont pu être observées en culture [22, 23].

À partir de sang circulant maternel obtenu après avortement chirurgical, des cellules souches mésenchymateuses fœtales ont pu être mises en évidence par culture cellulaire [24]. Ces cellules fœtales permettaient d'obtenir *in vitro* des colonies d'adipocytes et d'ostéocytes confirmant bien qu'il s'agissait de progéniteurs mésenchymateux. O'Donoghue et al. ont également retrouvé, chez 100 % des patientes testées, la présence de cellules souches mésenchymales dans la moelle osseuse de patientes opérées d'une thoracotomie plusieurs années après la grossesse [11].

CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU MICROCHIMÉRISME FŒTO-MATERNEL

La présence et le maintien au long cours de cellules semi-allogéniques chez un individu ont initialement fait émettre l'hypothèse que ces cellules pouvaient être à l'origine de réactions immunitaires, soit de la mère contre les cellules semi-allogéniques de son fœtus, soit des cellules fœtales contre les cellules maternelles, réalisant ainsi un

aspect de maladie du greffon contre l'hôte. Les mécanismes de tolérance immunitaire présents pendant la grossesse : délétion des lymphocytes T reconnaissant les antigènes paternels non partagés [25], présence de lymphocytes T régulateurs [26], présence de modulateurs de la réponse immunitaire innée comme HLA-G [27], disparaissant après la grossesse, pourraient donc contribuer au développement de réactions immunitaires. Ainsi, certains auteurs se sont intéressés aux pathologies inflammatoires connues pour se développer chez les femmes jeunes au décours des grossesses avec un tableau clinique compatible avec une maladie du greffon contre l'hôte.

C'est le cas de la sclérodermie, qui est une maladie qui atteint essentiellement les femmes à l'âge moyen de la vie et qui possède des similarités cliniques avec la réaction du greffon contre l'hôte dans sa forme chronique. Les premières études ont montré que le taux de cellules mâles circulantes était significativement plus élevé chez les femmes ayant une sclérodermie par rapport aux groupes témoins ($p = 0,0007$) [28-32]. Mais des études plus récentes, utilisant des techniques de PCR Elisa quantitative et de PCR en temps réel, n'ont pas retrouvé de différences significatives entre les patientes et les groupes contrôles [33-35].

La recherche de cellules fœtales dans d'autres pathologies dys-immunitaires telles que la cirrhose biliaire primitive [36-40], la maladie de Sjögren [41-44], les thyroïdites [45-47] et le lupus [35, 48] montrent également des résultats discordants.

Les résultats de ces différentes études, et plus récemment la démonstration par Koopmans et al. de la présence de cellules microchimériques au niveau thyroïdien, pulmonaire, cutané et lymphatique chez des femmes indemnes de toute pathologie, ont fait remettre en question le rôle des cellules fœtales microchimériques dans le déclenchement de pathologies auto-immunes [49]. Khosrotehrani et al. ont émis l'hypothèse d'une transmission par le fœtus de cellules souches fœtales capables de persister de manière prolongée dans le sang maternel ou la moelle osseuse, de migrer vers les tissus lésés et de s'y différencier en adoptant le phénotype des cellules du tissu hôte [50]. Les cellules fœtales transmises seraient des progéniteurs capables de se diriger préférentiellement vers les tissus maternels lésés et ainsi contribuer à la réparation tissulaire. Ils ont appelé ces cellules les « Progenitor Associated Pregnancy Cells (PAPCs) » [51]. Ils ont également démontré un adressage spécifique des cellules fœtales vers des tissus maternels lésés (foie) dans un modèle de régénérescence hépatique impliquant les cellules souches [52]. Tan et al. ont également démontré la migration des cellules fœtales après lésions cérébrales

sur un modèle murin, traduisant un passage à travers la barrière hémato-méningée et une différenciation en cellules neuronales, avec un immunomarquage compatible avec des cellules neuronales des cellules fœtales [53].

Donc, ces études montrent une migration spécifique des PAPCs vers les tissus maternels lésés et une différenciation spécifique de ces cellules en fonction du tissu lésé avec des caractéristiques à la fois morphologiques et immunohistochimiques communes au tissu hôte. Nous nous sommes intéressés à l'étude du MC fœtal dans les cancers car ces pathologies peuvent être considérées comme des lésions tissulaires.

MICROCHIMÉRISME ET CANCER

Le MC fœto-maternel a été étudié dans différentes pathologies tumorales, notamment chez les sujets greffés. Barrozi et al. ont montré, chez huit patients greffés rénaux, des sarcomes de Kaposi avec la présence de cellules mâles exprimant des marqueurs des donneurs [5]. Ils concluaient que la présence de cellules provenant du donneur au sein de ce type de pathologies était un phénomène fréquent. Aractingi et al. ont analysé l'incidence des cellules mâles au niveau de 48 lésions cutanées prélevées chez 14 patientes greffées du rein et dont le greffon provenait de donneurs de sexe masculin [6]. La quantification des cellules mâles par PCR a montré la présence de cellules mâles chez 40 des 48 lésions biopsiées (83 %) et ce, quel que soit le type de lésions (5/15 carcinomes épidermoïdes et maladie de Bowen, 3/5 carcinomes baso-cellulaires, 6/11 kératoses actiniques, 2/4 kératoacanthomes et 2/5 lésions bénignes). Parmi les carcinomes baso-cellulaires, une présentait une concentration particulièrement élevée d'ADN masculin pouvant faire suspecter une tumeur dont l'origine était le donneur. La réalisation de FISH spécifiques des chromosomes X et Y a confirmé que la tumeur était constituée quasi exclusivement de cellules mâles. Parmi les autres spécimens analysés, aucune autre tumeur ne provenait d'une prolifération clonale de cellules microchimériques. Cha et al., dans une étude évaluant le MC fœtal au sein de patientes ayant eu un cancer du col de l'utérus et des grossesses antérieures, ont démontré la présence de cellules fœtales chez 6 des 8 patientes ayant un cancer du col de l'utérus contre aucune chez les témoins [54]. La caractérisation par immuno-FISH de ces cellules a permis de démontrer que 44 % des cellules étaient CD45+ et 24 % des cellules cytotkératine+.

Plus récemment, O'Donoghue et al. ont publié une étude évaluant le MC fœto-maternel chez des patientes présentant un cancer du poumon [55]. Toutes les patientes ayant eu une grossesse avec un enfant de sexe masculin avaient des cellules microchimériques au sein des tumeurs. Aucune cellule microchimérique n'a été identifiée chez les patientes nulligestes ou ayant eu des enfants de sexe féminin (4/4 *versus* 0/3, $P < 0,03$). Ils retrouvaient une concentration de cellules fœtales significativement plus élevée au niveau tumoral par rapport au tissu sain avoisinant ($P < 0,0001$).

Ces études portaient sur des tumeurs avec une incidence assez rare, soit chez des sujets greffés immunodéprimés, soit chez des femmes mais toujours à distance de la grossesse. Nous avons étudié le MC fœto-maternel chez des patientes présentant un cancer du sein associé à la grossesse ou dans les six mois qui l'ont suivie, c'est-à-dire la période où les échanges cellulaires fœto-maternels sont à leur maximum.

CAS PARTICULIER DU MICROCHIMÉRISME DANS LES CANCERS DU SEIN SURVENANT PENDANT OU AU DECOURS DE LA GROSSESSE, ET HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Nous avons évalué et caractérisé les cellules microchimériques chez 10 patientes ayant un cancer du sein associé à une grossesse de fœtus de sexe masculin (5 tumeurs développées pendant la grossesse et 5 tumeurs développées dans le post-partum). Nous avons comparé ces patientes avec 4 patientes ayant eu des lésions bénignes du sein biopsiées au cours de la grossesse. La recherche de cellules fœtales a été réalisée par FISH et nous avons ensuite caractérisé ces cellules par des techniques d'immuno-FISH.

Nous avons démontré la présence de cellules fœtales chez neuf des dix patientes ayant un cancer du sein contre aucune dans le groupe témoin ($P < 0,01$). L'incidence des cellules fœtales dans notre étude était de 36 cellules par million de cellules maternelles (0-165). Cette incidence est en accord avec les différentes études publiées dans la littérature [54-56]. Les cellules microchimériques étaient toujours des cellules isolées réparties sur l'ensemble du prélèvement, avec une localisation préférentielle des cellules MC au niveau des zones tumorales, comme dans l'étude de O'Donoghue et al. [55]. Le nombre de cellules fœtales était inférieur chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante par rapport

aux patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (23 *versus* 56 cellules fœtales/million de cellules maternelles), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. De même, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'incidence du MC et le statut hormonal des tumeurs, l'envahissement ganglionnaire.

Parmi les 135 cellules fœtales identifiées, 40 % ont pu être caractérisées par immuno-marquage. Parmi les cellules caractérisées, 22 % (2/9) étaient vimentine+ et 16 % (12/74) cytokératine+, traduisant une origine mésenchymateuse et épithéliale de ces cellules. Ces cellules n'étaient pas des leucocytes (CD45-) et seule une cellule était CD34+, traduisant un phénotype hématopoïétique. Le transfert de cellules souches mésenchymateuses a été décrit par O'Donoghue et al. au niveau de la moelle osseuse mais n'avait jamais été décrit au niveau des tissus mammaires [11].

Nous avons ensuite utilisé un modèle murin de MC pour valider nos résultats, en utilisant des souris transgéniques MMTV-Ras développant des tumeurs mammaires et salivaires pendant ou au décours de la grossesse [57]. Le modèle murin nous a permis également de comparer le MC dans des organes autologues sains de ces souris (foie). Dix femelles MMTV-Ras ont présenté des tumeurs et une gestation. L'ensemble des tumeurs mammaires présentait des cellules fœtales. La seule tumeur négative était une tumeur d'une glande salivaire. Le phénotypage des cellules fœtales par FISH a confirmé la présence constante de cellules cytokératine+, traduisant une différenciation épithéliale (18/30 cellules, 60 %) et l'absence de cellules CD45+. Nous n'avons pas retrouvé de cellules endothéliales. Enfin, nous avons noté que le MC était significativement plus élevé dans les tumeurs de haut grade par rapport aux tumeurs de bas grade nucléaire avec une incidence des cellules fœtales de 29/million de cellules maternelles dans les tumeurs de haut grade contre 13 dans les tumeurs de bas grade ($P = 0,032$).

HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Dans ces deux études, il semble que des cellules fœtales acquises durant la gestation peuvent infiltrer électivement le tissu carcinomateux mammaire et ce, d'autant plus que le grade nucléaire de la tumeur est élevé. Ces cellules semblent participer au stroma de ces tumeurs en exprimant des marqueurs cellulaires mésenchymateux.

La constatation dans les lésions tumorales de cellules mésenchymateuse d'origine fœtale est tout à fait intéressante dans le processus de carcinogénèse. En effet, au niveau des tissus tumoraux, il est décrit un accroissement du *turn-over* des cellules stromales, support indispensable de la croissance et la prolifération tumorale [58-60]. Pittenger et al. ont démontré que lors de lésions tissulaires, les cellules souches mésenchymateuses contribuaient au maintien et au renouvellement de nombreux tissus conjonctifs tels que les tissus osseux, adipeux, cartilagineux et musculaires [61]. De plus, Studeny et al. ont ainsi démontré dans un modèle murin d'oncogénèse, un adressage spécifique des cellules souches mésenchymateuses à partir du sang circulant vers les tumeurs avec une extravasation de ces cellules [62].

Les cellules souches mésenchymateuses semblent avoir une action directe sur la croissance et la prolifération tumorale. Karnoub et al. ont montré que la greffe concomitante de cellules souches mésenchymateuses et de cellules tumorales mammaires aboutissait à une croissance tumorale plus importante et à un taux de métastases pulmonaires plus élevé [63]. Cette stimulation de la prolifération tumorale par les cellules mésenchymateuses s'expliquait par la sécrétion, au contact des cellules de la tumeur primitive par les cellules souches mésenchymateuses, de CCL5. L'action du CCL5 sur les cellules tumorales se faisait selon un mode autocrine ou paracrine, et uniquement au niveau de la tumeur primitive.

Donc les cellules fœtales présentes dans le tissu stromal des tumeurs mammaires sont susceptibles d'influencer et de stimuler la prolifération tumorale. Récemment, deux équipes ont rapporté, chez des patientes ayant des cancers du sein et dans leurs antécédents une grossesse, une diminution du nombre des cellules fœtales circulantes comparées à des patientes n'ayant pas eu de cancer du sein [64-66]. Les différents auteurs concluaient que les cellules fœtales pouvaient avoir un rôle protecteur contre le cancer du sein par l'intermédiaire d'une réaction du type « maladie du greffon contre l'hôte ». Ce phénomène a été évoqué lors des greffes de moelle, où les cellules allogéniques seraient responsables d'une veille immunologique capable de neutraliser les cellules pré-cancéreuses ou cancéreuses [67-69]. Yu et al. ont également démontré le bénéfice, en termes de survie chez des patientes métastatiques, d'une allo-greffe de cellules souches chez les patientes ayant un MC par rapport aux patientes sans MC [70].

Nous ne partageons pas cette hypothèse car dans nos deux études, nous retrouvons un nombre accru de cellules fœtales dans les tumeurs par rapport aux groupes témoins. Cette observation directement sur le site tumoral pourrait expliquer la diminution des cellules fœtales au

niveau du sang périphérique par un recrutement préférentiel de ces cellules au sein des tissus lésés ou tumoraux [54, 55]. De plus, et à l'inverse de l'étude de Cha et al. [54], aucune des cellules fœtales que nous avons caractérisées n'avait un immuno-marquage leucocytaire (CD45+) pouvant faire suspecter la présence de lymphocytes impliqués dans une réaction du greffon contre l'hôte.

Le fait que ces cellules fœtales semi-allogéniques, vraisemblablement porteuses de molécules d'HLA-G et compte tenu de leur origine, soient présentes au contact des cellules tumorales, pourrait également expliquer en partie la tolérance immunologique maternelle vis-à-vis des cellules tumorales, et ainsi expliquer le sur-risque des cancers du sein dans les années qui suivent une grossesse. En effet, les molécules d'HLA-G sont capables d'inhiber l'activation de lymphocytes T ou NK contre des cellules tumorales [71].

CONCLUSION

Le microchimérisme fœtal est un phénomène fréquent au cours de toutes les grossesses et les cellules fœtales se dirigent préférentiellement vers les tissus maternels lésés. Nous avons démontré qu'il existait un chimérisme significativement plus important dans les cancers du sein par rapport aux témoins et que le chimérisme augmentait avec le grade de la tumeur. La caractérisation de ces cellules a montré qu'il s'agissait essentiellement de cellules stromales dérivant potentiellement de cellules souches mésenchymateuses.

Il est à ce jour difficile de savoir si le cancer crée l'environnement nécessaire au recrutement des cellules souches fœtales, mais nous pensons que la présence de ces cellules fœtales dans les tumeurs du sein joue un rôle dans la prolifération tumorale. En effet, en cas de survenue d'un cancer du sein pendant ou au décours de la grossesse, ces cellules fœtales présentes au contact de la tumeur vont être responsables, de par leur caractère semi-allogénique exprimant des molécules d'HLA-G et leur nature mésenchymateuse, d'une tolérance immunitaire et d'une stimulation de la prolifération tumorale de ces cellules pouvant ainsi expliquer cette majoration du risque de cancer dans les années qui suivent une grossesse.

Résumé

Le microchimérisme fœtal se définit comme la présence chez un individu d'un faible nombre de cellules provenant d'un autre individu génétiquement différent. La grossesse est une des sources de microchimérisme car au cours de chaque grossesse, il existe un échange de cellules entre la mère et le fœtus permettant le passage et la persistance à long terme de cellules fœtales pluripotentes dans le sang maternel et au sein de différents tissus. Au niveau des tissus maternels, les cellules fœtales peuvent être facilement identifiées par la présence d'un chromosome Y en cas de fœtus de sexe masculin en utilisant, soit des techniques de PCR, soit des techniques de FISH. En combinant des techniques d'immunohistochimie avec des techniques de FISH, il est également possible de caractériser ces cellules fœtales.

Différentes études ont démontré que les cellules souches fœtales migraient préférentiellement vers les tissus maternels lésés et qu'elles avaient la capacité de se différencier en cellules du tissu lésé et éventuellement contribuer au processus de réparation tissulaire. Nous avons étudié l'incidence du microchimérisme fœto-maternel dans les cancers du sein développés pendant et au décours de la grossesse (période où le microchimérisme est à son maximum) chez 10 femmes, puis nous avons caractérisé ces cellules. Nous avons retrouvé une migration significativement plus importante des cellules fœtales dans les tumeurs du sein par rapport à des tumeurs bénignes du sein ($P < 0,01$). Ces cellules étaient de nature épithéliale ou mésenchymateuse. Ces résultats ont été confirmés sur un modèle murin et nous avons également démontré une augmentation significative de l'incidence du microchimérisme fœtal avec l'augmentation du grade de la tumeur ($P < 0,05$).

Dans ce chapitre, nous avons brièvement exposé les données de la littérature sur le microchimérisme et cancer et nous avons comparé nos résultats aux autres études publiées. Enfin, nous avons émis des hypothèses physiopathologiques sur le rôle de ces cellules fœtales sur le développement du cancer.

Mots clés : cancers gynécologiques, cancer du sein, microchimérisme

Bibliographie

- [1] Aractingi S et al. Microchimerism in human diseases. *Immunol Today* 2000;21(3):116-8.
- [2] Lee TH et al. Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients. *Blood* 1999;93(9):3127-39.
- [3] Suberbielle C et al. Peripheral microchimerism in long-term cadaveric-kidney allograft recipients. *Lancet* 1994;343(8911):1468-9.
- [4] Starzl TE et al. Systemic chimerism in human female recipients of male livers. *Lancet* 1992;340(8824):876-7.
- [5] Barozzi P et al. Post-transplant Kaposi sarcoma originates from the seeding of donor-derived progenitors. *Nat Med* 2003;9(5):554-61.
- [6] Aractingi S et al. Skin carcinoma arising from donor cells in a kidney transplant recipient. *Cancer Res* 2005;65(5):1755-60.
- [7] Ganshirt D, Garritsen HS, Holzgreve W. Fetal cells in maternal blood. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7(2):103-8.
- [8] Ariga H et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion* 2001;41(12):1524-30.
- [9] Bianchi DW et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(2):705-8.
- [10] Evans PC et al. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999;93(6):2033-7.
- [11] O'Donoghue K et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004;364(9429):179-82.
- [12] Van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *Am J Med Genet* 1996.61(3):264-8.
- [13] Khosrotehrani K et al. The influence of fetal loss on the presence of fetal cell microchimerism: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3237-41.
- [14] Holzgreve W et al. Disturbed fetomaternal cell traffic in preclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 1):669-72.
- [15] Bianchi DW et al. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997;61(4):822-9.
- [16] Bonney EA, Matzinger P. The maternal immune system's interaction with circulating fetal cells. *J Immunol* 1997;158(1):40-7.
- [17] Schmorl G. Pathologische-anatomische untersuchungen uber puerperal-eklampsie. 1893, Leipzig: Vogel.
- [18] Medearis AL et al. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(3):290-5.
- [19] Bianchi DW et al. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(9):3279-83.
- [20] Bohmer RM, Zhen D, Bianchi DW. Differential development of fetal and adult haemoglobin profiles in colony culture: isolation of fetal nucleated red cells by two-colour fluorescence labelling. *Br J Haematol* 1998;103(2):351-60.
- [21] Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis and stem cells: plasticity versus developmental heterogeneity. *Nat Immunol* 2002;3(4):323-8.
- [22] Osada H et al. Detection of fetal HPCs in maternal circulation after delivery. *Transfusion* 2001;41(4):499-503.
- [23] Guetta E et al. Hematopoietic progenitor cells as targets for non-invasive prenatal diagnosis: detection of fetal CD34+ cells and assessment of post-delivery persistence in the maternal circulation. *Blood Cells Mol Dis* 2003;30(1):13-21.
- [24] O'Donoghue K et al. Identification of fetal mesenchymal stem cells in maternal blood: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Mol Hum Reprod* 2003;9(8):497-502.
- [25] Tafuri A et al. T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science* 1995;270(5236):630-3.
- [26] Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004;5(3):266-71.
- [27] Hunt JS et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *Faseb J* 2005;19(7):681-93.
- [28] Nelson JL et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351(9102):559-62.

- [29] Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338(17):1186-91.
- [30] Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000;43(5):1062-7.
- [31] Johnson KL et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1848-54.
- [32] Ohtsuka T et al. Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Arch Dermatol Res* 2001;293(8):387-91.
- [33] Murata H, Nakauchi H, Sumida T. Microchimerism in Japanese women patients with systemic sclerosis. *Lancet* 1999;354(9174):220.
- [34] Lambert NC et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood* 2002;100(8):2845-51.
- [35] Gannage M et al. Feto-maternal microchimerism in connective tissue diseases. *Eur J Immunol* 2002;32(12):3405-13.
- [36] Rubbia-Brandt L et al. FISH for Y chromosome in women with primary biliary cirrhosis: lack of evidence for leukocyte microchimerism. *Hepatology* 1999;30(3):821-2.
- [37] Tanaka A et al. Fetal microchimerism alone does not contribute to the induction of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30(4):833-8.
- [38] Fanning PA et al. Detection of male DNA in the liver of female patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33(5):690-5.
- [39] Corpechot C et al. Fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33(5):696-700.
- [40] Schoniger-Hekele M et al. Lack of evidence for involvement of fetal microchimerism in pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):1909-14.
- [41] Carlucci F et al. Y chromosome microchimerism in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):1078-9.
- [42] Mijares-Boeckh-Behrens T et al. Fetal microchimerism in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(9):897-8.
- [43] Toda I et al. Lack of evidence for an increased microchimerism in the circulation of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):248-53.
- [44] Aractingi S et al. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):1039-43.
- [45] Klintschar M et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2494-8.
- [46] Ando T et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3315-20.
- [47] Renne C et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5810-4.
- [48] Mosca M et al. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):651-4.
- [49] Koopmans M et al. Chimerism occurs in thyroid, lung, skin and lymph nodes of women with sons. *J Reprod Immunol* 2008;78(1):p.68-75.
- [50] Khosrotehrani K, Bianchi DW. Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 8):1559-63.
- [51] Khosrotehrani K, Bianchi DW. Fetal cell microchimerism: helpful or harmful to the parous woman? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(2):195-9.
- [52] Khosrotehrani K et al. Fetal cells participate over time in the response to specific types of murine maternal hepatic injury. *Hum Reprod* 2007;22(3):654-61.
- [53] Tan XW et al. Fetal microchimerism in the maternal mouse brain: a novel population of fetal progenitor or stem cells able to cross the blood-brain barrier? *Stem Cells* 2005;23(10):1443-52.
- [54] Cha D et al. Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):774-81.
- [55] O'Donoghue K et al. Microchimeric fetal cells cluster at sites of tissue injury in lung decades after pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2008;16(3):382-90.
- [56] Nguyen Huu S et al. Maternal neoangiogenesis during pregnancy partly derives from fetal endothelial progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(6):1871-6.

- [57] Andres AC et al. Ha-ras oncogene expression directed by a milk protein gene promoter: tissue specificity, hormonal regulation, and tumor induction in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(5):1299-303.
- [58] Hasebe T et al. Highly proliferative intratumoral fibroblasts and a high proliferative microvessel index are significant predictors of tumor metastasis in T3 ulcerative-type colorectal cancer. *Hum Pathol* 2001;32(4):401-9.
- [59] Kuniyasu H et al. Induction of ductal and stromal hyperplasia by basic fibroblast growth factor produced by human pancreatic carcinoma. *Int J Oncol* 2001;19(4):681-5.
- [60] Hall B, Andreeff M, Marini F. The participation of mesenchymal stem cells in tumor stroma formation and their application as targeted-gene delivery vehicles. *Handb Exp Pharmacol* 2007;(180):263-83.
- [61] Pittenger MF et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-7.
- [62] Studeny M et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(21):1593-603.
- [63] Karnoub AE et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557-63.
- [64] Gadi VK, Nelson JL. Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res* 2007;67(19):9035-8.
- [65] Gadi VK et al. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. *PLoS ONE* 2008;3(3):1706.
- [66] Gilmore GL et al. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients. *Exp Hematol* 2008 Sept;36(9):1073-7. Epub 2008 May 27.
- [67] Weiden PL et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300(19):1068-73.
- [68] Weiden PL et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304(25):1529-33.
- [69] Tykodi SS et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for metastatic renal cell carcinoma after nonmyeloablative conditioning: toxicity, clinical response, and immunological response to minor histocompatibility antigens. *Clin Cancer Res* 2004;10(23):7799-811.
- [70] Yu J et al. Beneficial effects of fetal-maternal microchimerism on the activated haplo-identical peripheral blood stem cell treatment for cancer. *Cytotherapy* 2008;10(4):331-9.
- [71] Bahri RHF et al. Soluble HLA-G inhibits cell cycle progression in human alloreactive T lymphocytes. *J Immunol* 2006;176(3):1331-9. *Roentgenol* 2004;183(4):1149-1157.
- [83] Fischer U et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14(10):1725-31. Epub 2004 Jul 10.
- [84] Solin LJ et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26(3):386-391.
- [85] Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;28(3):289-94.
- [86] Lee JM et al. Underestimation of DCIS at MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(2):468-74.
- [87] Prat X et al. European quadricentric evaluation of a breast MR biopsy and localization device: technical improvements based on phase-I evaluation. *Eur Radiol* 2002;12(7):1720-7. Epub 2002 Mar 23.
- [88] Perlet C et al. Multicenter study for the evaluation of a dedicated biopsy device for MR-guided vacuum biopsy of the breast. *Eur Radiol* 2002;12(6):1463-70. Epub 2002 Apr 24.