



**HAL**  
open science

## Le microchimérisme foetal et son maintien Revue de la littérature

Camille Sollier

► **To cite this version:**

Camille Sollier. Le microchimérisme foetal et son maintien Revue de la littérature. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01218759

**HAL Id: dumas-01218759**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01218759v1>**

Submitted on 5 Dec 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**AIX MARSEILLE UNIVERSITE**

*Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée*

**LE MICROCHIMERISME FŒTAL  
ET SON MAINTIEN  
Revue de la littérature**

Présenté et publiquement soutenu

Le 22 Avril 2015

Par

SOLLIER Camille  
Née le 01.12.1991

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme  
Année universitaire 2014/2015

Membres du jury :

- Balzing Marie-Pierre, Sage-femme cadre enseignante
- Grulier Adeline, Sage-femme
- Lambert Nathalie, PhD INSERM UMRs1097  
(Directrice de mémoire)



# AIX MARSEILLE UNIVERSITE

*Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée*

## **LE MICROCHIMERISME FŒTAL ET SON MAINTIEN Revue de la littérature**

**SOLLIER Camille**

**01.12.1991**

**Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de  
Sage-Femme**

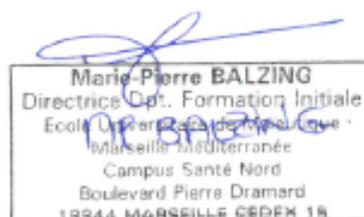
**Année universitaire 2014-2015**

**Validation 1<sup>ère</sup> session 2015 : Oui**

Mention : Félicitations du jury

**Validation 2<sup>ème</sup> session 2015 :**

**Visa et tampon de l'école**



LE MICROCHIMERISME FŒTAL

ET SON MAINTIEN

Revue de la littérature

# *REMERCIEMENTS*

Je tiens à adresser mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce mémoire et en particulier :

Ma directrice de mémoire, Nathalie LAMBERT, d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir consacré tant de temps et guidé pendant ces recherches.

L'ensemble des enseignants de l'Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée.

Mes parents pour tout le soutien qu'ils m'apportent, autant moral que matériel.

Sans oublier Océane et Marion mes acolytes, sans qui ces 4 années d'études n'auraient pas été les mêmes.

Et Arnaud, présent depuis le début.

# *SOMMAIRE*

Introduction à l'étude .....	page 1
Matériels et méthode .....	page 5
Résultats .....	page 7
Analyse et Discussion .....	page 23
Conclusion .....	page 37
Glossaire .....	page 38
Bibliographie .....	page 39
Annexes .....	page 46

# *INTRODUCTION*

Une chimère dans le domaine de la génétique est définie comme un organisme issu de deux populations ou plus de cellules génétiquement distinctes ; par opposition au mosaïcisme, où les différentes populations de cellules dérivent d'un seul et même individu et constituent chez cette personne une variation épigénétique (Annexe I). Chacune des populations de cellules possède ses propres caractéristiques génétiques, l'organisme en résultant est une combinaison équilibrée de tissus et d'organes de différentes origines et pourtant compatibles. En ce qui concerne le microchimérisme (Mc), il est défini comme l'échange transplacentaire réciproque et donc bidirectionnel [1] entre la mère et son fœtus de matériel génétique semi-allogénique (Annexe II).

Chez la femme porteuse d'un fœtus masculin, ce Mc est plus facile à identifier puisque le matériel génétique étranger est masculin donc porteur de l'ensemble des gènes du chromosome Y, chromosome absent chez l'hôte.

La découverte du Mc est attribuée à Christian G. Schmorl (1861-1932) [2], pathologiste allemand qui, en 1893, suppose pour la première fois l'existence de matériel génétique reconnu comme étranger à son hôte dans les poumons d'une femme enceinte décédée des suites d'une éclampsie. Il ne put cependant pas vérifier cette suggestion et ce n'est que plusieurs décennies plus tard que Herzenberg, 1979 [3] met en évidence la présence de cellules fœtales dans le sang maternel [4].

Il est important de rappeler que cet échange de cellules est bidirectionnel entre mère et fœtus. Ainsi tout individu, de par son passage in utéro a reçu des cellules appartenant au capital génétique de sa génitrice.

Cette découverte a tout d'abord été attribuée à un contexte pathologique. De la sorte, seuls les patients immunodéficients et n'ayant donc pas les moyens physiologiques d'éliminer naturellement ces cellules étrangères présentaient du

Mc maternel [5]. Cependant Nelson et al.,1999 [6] démontre la présence d'ADN d'origine maternelle chez des sujets de différents âges ayant un système immunitaire fonctionnel.

De nombreuses sources de Mc sont distinguables. En effet l'échange cellulaire mère-fœtus n'est pas la source unique de Mc chez un individu. Les grossesses multiples sont des situations particulières où s'opèrent des échanges de cellules transplacentaires mère-fœtus, ainsi qu'un transfert de cellules entre fœtus. On peut également observer d'autres sources de Mc non naturelles, lors de transplantations d'organes [7] où les cellules du donneur génétiquement différentes de l'hôte persistent chez celui-ci. Il en est de même lors de transfusions sanguines.

Ces différentes sources expliquent en partie que l'on puisse retrouver de l'ADN masculin chez des femmes n'ayant jamais eu d'enfant mâle. D'autres explications peuvent justifier la présence d'ADN masculin comme l'existence d'antécédents obstétricaux tels que des fausses couches spontanées (FCS) précoces ou des interruptions volontaires de grossesse (IVG) où l'embryon était de sexe masculin ; ou encore la possible existence d'un jumeau évanescent non répertorié [8]. Malgré tout, chez la femme la source la plus probable de Mc reste celle issue de la grossesse.

Les apports du Mc furent d'abord dépeints comme néfastes pour leur hôte, pouvant être responsables du déclenchement de certaines maladies auto-immunes (MAI) chez les femmes, telles que la sclérodémie [9]. Cette hypothèse était fondée sur les quantités plus importantes de Mc fœtal retrouvées chez les sujets atteints comparés aux sujets sains. Cependant la présence de Mc issu de la grossesse est un phénomène commun à toute femme ayant été enceinte, sans nécessairement entraîner de conséquences néfastes pour la santé. Ce constat a amorcé un pan de recherches sur les possibles effets bénéfiques de ce transfert de cellules entre mère et fœtus. Ce passage fœto-maternel serait indispensable à la bonne tolérance immunologique envers le fœtus pendant la grossesse et permettrait le bon déroulement de celle-ci. De plus, parmi les cellules fœtales (CF) identifiées persistant à long terme, certaines d'entre elles sont des progéniteurs, des cellules souches mésenchymateuses [10, 11,12].

Ces cellules persistent chez l'hôte dans des niches biologiques telles que la moelle osseuse [13] et seraient capables de réagir si nécessaire.

Le fait que ces CF soient des cellules souches, signifie qu'elles possèdent la capacité de se différencier, de participer à la réparation tissulaire et d'accélérer le processus de cicatrisation chez leur hôte grâce à l'intervention de signaux spécifiques de recrutement diffusés lors de la lésion d'un tissu ou organe [11, 12]. Cela a été bien démontré dans des modèles murins où les CF participent à la réparation cellulaire plutôt qu'à la pathogénèse de la maladie [14].

Plus récemment le rôle du Mc dans la cancérologie a été investigué. En effet, certaines recherches actuelles établissent un lien entre la présence de CF et le développement de cancer [15, 16]. Les études sont contradictoires quant aux rôles bénéfiques ou néfastes du Mc. Certaines établissent dès lors un rôle bénéfique protecteur, notamment pour le cancer du sein et expliquerait les faibles quantités de Mc fœtal retrouvés dans le sang périphérique de femmes atteintes de carcinome mammaire in situ [11, 15]. Cependant, le rôle précis dans cette action protectrice reste à évaluer, puisque l'équipe de Khosrotehrani retrouve plus de matériel génétique fœtal au niveau des tissus lésés par le cancer du sein, tel un site d'attraction pour ces cellules, qui pourrait influencer en bien ou en mal l'évolution de la tumeur.

Chan et al., 2012 [17] réamorce le dialogue sur l'implication des CF sur la santé. L'étude menée par son équipe retrouve chez 63% de la population étudiée (cohorte de 59 sujets) de l'ADN masculin supposé fœtal dans différentes régions du cerveau. Cependant ce Mc est retrouvé avec une prévalence et une concentration moindre chez les patientes atteintes de la maladie d'Alzheimer incluses dans la population, conférant encore au Mc un rôle protecteur. Cependant une extension de cette étude sur une plus grande population permettrait de définir les enjeux précis de cette découverte.

En 2013 l'Hôpital Américain de Paris avec la collaboration du laboratoire d'analyse américain *Sequemom Laboratories* propose pour la première fois le diagnostic prénatal non invasif, technique de dépistage prénatal basée entièrement sur le passage de CF chez la femme enceinte et donc sur le Mc fœtal.

Grâce à la précocité d'apparition de cet échange transplacentaire dès 5 à 6 semaines d'aménorrhée (SA) [18], un prélèvement sanguin maternel permet l'étude de l'ADN du fœtus porté. Ce dépistage est réservé aux femmes ayant un risque accru de trisomie. Cette nouvelle technique de dépistage prénatal naissante est à l'origine de la question de départ de cette revue de la bibliographie. En effet, la persistance plusieurs années après la grossesse de l'ADN fœtal au cours de la vie de la femme a été de nombreuses fois évoquée dans la littérature [10]. Ainsi une femme ayant eu plusieurs grossesses est porteuse du matériel génétique de tous ses enfants et cela pourrait remettre en cause la fiabilité de ce dépistage non invasif. Néanmoins les auteurs conservent des avis divergents quant au maintien du Mc fœtal chez la mère ce qui ajoute un vif intérêt au sujet.

Le but du sujet est d'évaluer le maintien post-partum du Mc fœtal, dont l'existence pendant la grossesse n'est plus à démontrer [3]. L'ADN fœtal et/ou les CF sont-ils maintenus après l'accouchement d'une femme et ce dans quelle proportion (quantification), pendant combien de temps, sous quelle forme (ADN fœtal circulant libre, CF mononuclées de différents sous-types) et dans quel compartiment de l'organisme sont-ils retrouvés.

La question de recherche est la suivante :

Quelle est la cinétique et l'évolution du microchimérisme fœtal dans la vie d'une femme après une grossesse menée ou non à son terme ?

L'objectif de cette étude est d'évaluer, au travers d'une revue de la bibliographie, dans quelle mesure une femme conserve de l'ADN fœtal dans son organisme et en quelle quantité, cet ADN est-il retrouvé chez toutes les femmes ayant eu une grossesse qu'elle ait été menée à son terme ou non, qu'elle ait été physiologique ou au contraire pathologique. Il a également été choisi d'étudier sous quelle forme l'ADN fœtal était retrouvé (ADN circulant ou CF) et quels étaient les possibles facteurs de variation de ce Mc fœtal.

# *MATÉRIEL ET MÉTHODES*

Afin de répondre à l'objectif principal de recherche, à savoir étudier la cinétique d'évolution du Mc fœtal chez la mère dans le post-partum (PP) immédiat, tardif et jusqu'à quelques décennies après l'accouchement, une revue de la littérature a été effectuée de Décembre 2013 à Juillet 2014.

Ainsi un moteur de recherche de données bibliographiques a été interrogé, la limitation à une seule base de donnée a été délibérée : Medline (Pubmed).

Différentes séries de mots clés validés par le Catalogue et Index des Sites Médicaux de langues Françaises (Cismef) traduits ensuite du français à l'anglais afin d'améliorer la pertinence et l'étendue de la recherche, ont été nécessaires :

- . « **fetal** » AND « **chimérism** » AND « **delivery** »
- . « **fetal** » AND « **chimerism** » AND « **persistence OR post- partum** »
- . « **fetal** » AND « **chimerism OR microchimerism** »

Ces mots clés ont été choisis volontairement larges pour que la recherche soit la plus exhaustive possible, étant donné que le Mc est un sujet très vaste, et les articles en traitant extrêmement spécifiques. Le fait que ce soit un sujet relativement récent et en pleine expansion a également compté dans l'élaboration de ces séries.

Dans un souci de précision des critères d'inclusion et de non inclusion ont été définis.

Les critères d'inclusion étaient :

- . Articles traitant du Mc fœtal retrouvés chez la mère
- . Articles portant sur la quantification du Mc fœtal dans les années suivant un accouchement voie basse (VB) à terme ou pas, après une césarienne, un IVG ou une fausse couche)
- . Études prospectives, rétrospectives ou essais cliniques
- . Articles en anglais ou français
- . Articles portant sur l'étude des MAI dont la méthodologie incluait une population de contrôle de femmes saines appelée

« Healthy women »

- . Année de publication comprise entre 1990 et 2014

Une limite de date de publication a été posée car il a été estimé plus concordant de consacrer cette revue de la bibliographie sur des articles relativement récents, quand bien même les articles publiés avant cette date ont permis de poser les bases de celle-ci en terme de compréhension, et afin de corroborer la discussion qui en découle.

Les critères de non-inclusion étaient :

- . Méta-analyses et revues de la littérature
- . Etudes réalisées sur une cohorte animale
- . Etudes parues avant 1990
- . Articles parus dans une langue autre que l'anglais ou le français

L'ensemble des articles retrouvés dans les bases de données a été soumis à une procédure de sélection rapide décrite dans *Le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (ANAES, 2000) (Annexe III), établissant ainsi la première étape de sélection. Les articles ne remplissant pas les critères d'inclusion ou rassemblant des critères de non inclusion furent aussi évincés de la recherche. La seconde étape de sélection consistait en une lecture critique des articles issus de la première étape, analysés à l'aide d'une grille de lecture issue également du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (ANAES, 2000) (Annexe IV).

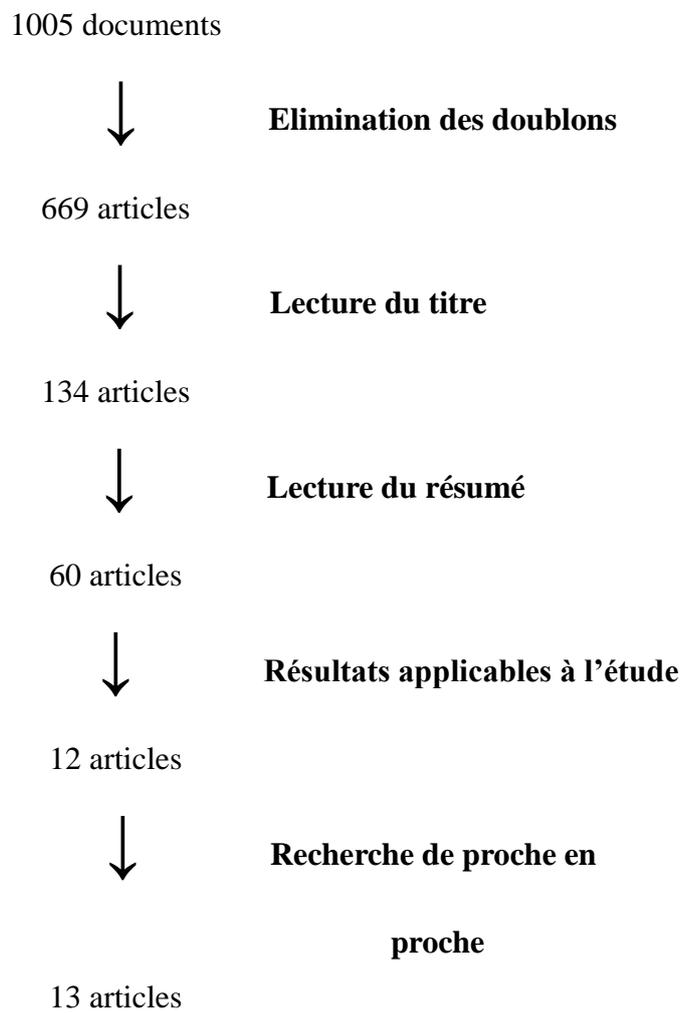
Pour chaque article a été retenu :

- La référence de publication comprenant le nom de l'auteur principal, le nom de la revue et l'année de publication
- Les objectifs et sous objectifs de l'étude
- Le type d'étude en question, les caractéristiques de la population étudiée et le type de méthode d'analyse de l'ADN foetal masculin
- Les résultats principaux de l'étude
- Les biais retrouvés

Il a également été évalué pour chaque article le niveau de preuve scientifique de l'article à l'aide du grade des recommandations soumis par l'ANAES issue *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* (Annexe V), intégré à la lecture du tableau.

L'intégration du type de méthode d'analyse de l'ADN masculin supposé fœtal dans les tableaux récapitulatifs est un choix fait afin d'enrichir la discussion. En effet il existe plusieurs méthodes différentes de détection telles que *la réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction PCR)* qui évalue la présence d'ADN étranger, de façon qualitative par PCR classique ou de *PCR nichée (nested-PCR)* ou quantitative par PCR *Real time* par exemple, enfin *l'hybridation in situ en fluorescence (FISH)* qui évalue la présence et la quantité de cellules microchimériques au sein d'une population de cellules isolées du sang périphérique ou de tissus.

La technique de la PCR est expliquée en schéma en Annexe VI, la technique de FISH est expliquée en schéma en Annexe VII.



*Figure1 : Etapes de sélection des articles de la revue*

# RÉSULTATS

A l'issue de l'interrogation des bases de données par les 3 séries de mots clés, un grand nombre d'occurrences ont été retrouvées.

Ainsi :

. « **fetal** » AND « **chimérism** » AND « **delivery** »

41 occurrences retrouvées

. « **fetal** » AND « **chimerism** » AND « **persistence OR post-partum** »

137 occurrences retrouvées

. « **fetal** » AND « **chimerism OR microchimerism** »

827 occurrences retrouvées

Après élimination des doublons obtenus, 669 articles sont restés. A l'issue de la procédure de sélection rapide, première étape de sélection, 134 articles ont subsisté après lecture du titre, 60 après lecture du résumé. Enfin 12 articles présentaient des résultats utilisables à l'étude menée, auxquels est venu s'ajouter un article obtenu par l'intermédiaire d'une source scientifique, soit 13 articles au total.

- Présentation des résultats :

Les 13 articles finalement conservés pour l'analyse se présentent sous forme de tableaux récapitulatifs en vue de faciliter la compréhension, chaque tableau étant attribué à un article, présenté de la page 10 à 22.

Par souci de logique les articles ont été rangés en deux catégories, et non classés en fonction de leur niveau de preuve, les articles portant sur l'étude du Mc fœtal à court terme dans une première catégorie et les études portant sur l'étude du Mc fœtal à plus long terme dans la seconde catégorie. Le court terme est alors défini comme les 6 mois qui suivent l'accouchement par distinction au long terme qui correspond à la période qui suit après les 6 premiers mois post-partum.





<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Hamada.H, 1995 Obstetricians and Gynecology</b></p> <p>[20]</p>	<p>Déterminer combien de temps après un accouchement en cas d'hémorragie Fœto- maternelle les cellules nucléées fœtales peuvent être détectées dans le <i>sang maternel total</i></p>	<p>Etude prospective descriptive</p> <p>N= 15 primipares ayant donné naissance à un garçon suite à une hémorragie Fœto- maternelle à l'hôpital universitaire de Tsu kuba au Japon</p> <p>PCR quantitative FISH</p>	<p><b>-à 7 jours PP</b> → 9/15 échantillons présentaient toujours des cellules Fœtales nucléées</p> <p><b>-à 1 mois du PP</b> → 4/15 échantillons étaient positifs pour la présence de CF nucléées masculines</p> <p><b>- à partir de 3 mois du PP</b> → aucun échantillon ne contenait de cellules fœtales nucléées dans le sang périphérique maternel</p>	<p><i>FE</i></p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Bianchi.D.W, 1996</b></p> <p><b>Proceedings of the national academy of sciences</b></p> <p>[10]</p>	<p>Déterminer si les cellules souches d'origine fœtale retrouvées chez les femmes enceintes de la population proviennent de la grossesse actuelle ou d'une grossesse précédente</p>	<p>Etude prospective descriptive 2 groupes : N = 32 femmes gestantes N = 8 Femmes non gestantes âgées de 30 à 65 ans ayant donné naissance à un enfant de sexe masculin, âgé de 6 mois à 27 ans</p> <p><i>(Sang périphérique PBMC)</i></p> <p>PCR quantitative FISH</p>	<p><b>Première démonstration de la persistance PP de cellules fœtales progénitrices (CD34+ ou CD34+/CD38+) d'une grossesse antérieure.</b></p> <p>-<b>17/32 échantillons</b> étaient positifs à l'amplification du chromosome Y → potentiellement 17 fœtus mâles, après contrôle échographique 13 fœtus mâles et 4 fœtus féminins. Parmi ces 4 parturientes enceintes de fœtus féminins, 2 ont déjà eu un enfant mâle et 2 ont eu de 2 à 4 IVG.</p> <p>- <b>6/8 échantillons</b> des femmes non parturientes étaient positifs pour l'ADN masculin. Les 2 échantillons négatifs concernaient des femmes dont les enfants mâles avaient moins de 1 an</p> <p>→ chez 4 femmes enceintes de filles et 6 femmes qui n'étaient pas enceintes démonstration d'une circulation continue de cellules CD34+/CD38+ masculines d'une précédente grossesse</p>	<p><i>NI</i></p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Lo.DYM, 1999</b></p> <p><b>American journal of human genetics</b></p> <p>[21]</p>	<p><b>Objectif principal</b> Analyser la vitesse d'élimination de l'ADN fœtal du <i>plasma maternel</i> après l'accouchement</p> <p><b>Sous-objectif</b> Etudier le rôle des nucléases dans cette clairance</p>	<p>Etude prospective descriptive</p> <p><b>Objectif principal :</b> <i>groupe VB</i> N = 12 femmes enceintes de fœtus mâle <i>groupe Césarienne</i> N = 8 femmes enceintes de fœtus mâles ayant une césarienne programmée</p> <p><b>Sous-objectif :</b> N = 10 femmes enceintes de fœtus mâles</p> <p>PCR quantitative</p>	<p><b>- Pour le groupe VB :</b> Avant la délivrance ADN fœtal présent dans chacun des échantillons, pas de détection d'ADN fœtal dans les échantillons entre 1 et 42 jours après la délivrance</p> <p><b>- Pour le groupe Césarienne :</b> Dans 3/8 échantillons augmentation de la concentration d'ADN fœtal entre 0 et 5 min après la délivrance 7/8 échantillons ne contenaient plus d'ADN fœtal à 120 min PP immédiat Le temps moyen pour réduire la concentration maximale d'ADN fœtal dans le sang de 50% est de 16 minutes</p> <p><b>- Pour le sous-objectif :</b> à 2 heures de la délivrance 9/10 des femmes n'avaient plus d'ADN fœtal circulant</p>	<p>Biais d'information important</p>	<p>4</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Ariga.H, 2001</b></p> <p><b>Transfusion médecine</b></p> <p>[22]</p>	<p>Caractériser la cinétique des CF et de l'ADN fœtal dans la circulation de femmes saines, durant et après une grossesse non compliquée</p>	<p>Étude prospective descriptive</p> <p>N = 25 femmes portant un fœtus, fœtus masculin N=20, féminin N=5 et 5 portant un fœtus féminin</p> <p>(<i>échantillons de plasma</i> )</p> <p>PCR quantitative</p>	<p>- CF détectées <b>à partir de 6SA jusqu'à 39 jours après l'accouchement</b> pour 5 femmes /25</p> <p>- pendant la grossesse, quantités absolues d'ADN fœtal circulant (plasma) supérieures aux quantités d'ADN du compartiment cellulaire</p> <p>-ADN fœtal circulant disparaît immédiatement après la naissance</p> <p>-ADN cellulaire environ 1 mois après la naissance</p> <p>- 1-2 jours PP 11/18 femmes Mc positives 4-7 jours PP 4/19 femmes Mc positives 25-36 jours PP 2/14 femmes Mc positives</p>	<p>Biais d'information</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Kolialexi.A, 2004</b></p> <p><b>New-York Academy of Sciences</b></p> <p>[23]</p>	<p>Connaitre la proportion de CF qui entre en apoptose dans le sang maternel post-partum et étudier le rôle de l'apoptose dans l'élimination des CF</p>	<p>Étude prospective descriptive</p> <p>N = 15 femmes enceintes 60 échantillons de sang prélevés à l'accouchement, 30 min, 12h, 24h et 48 h après</p> <p><i>(Sang total)</i></p> <p>FISH</p>	<p>- Présence d'ADN fœtal libre circulant dû à l'apoptose des CF</p> <p>- à 30 min du PP ↑ du taux d'apoptose en comparaison à juste avant l'accouchement (25% versus 12,5%), ↑ de la proportion de CF apoptotiques</p> <p>- Diminution de l'apoptose des CF à 24h (6%) puis quasi-disparition à 48h (2%)</p> <p>- Démonstration du rôle de l'apoptose dans la clairance des CF mononuclées</p> <p>- Echappement à l'apoptose de certaines CF expliquerait la persistance à long terme</p>	<p>FE</p> <p>Biais de sélection : étude non randomisée</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à court terme</b></p> <p><b>Sato.T, 2008</b></p> <p><b>Obstetrics and Gynecology</b></p> <p>[24]</p>	<p>Estimer l'incidence de la persistance du Mc fœtal après une interruption de grossesse spontanée (FCS) ou induite (IVG)</p>	<p>Etude prospective descriptive</p> <p>N = 76 femmes saines n'ayant jamais avorté ou eu d'enfant mâle précédemment (62 IVG, 14 FCS)</p> <p>36 chorions de phénotype masculin et 40 féminins</p> <p><i>Echantillons sanguins</i> prélevés : avant interruption de grossesse, 7 et 30 jours après</p> <p>PCR nichée</p>	<p>-ADN fœtal masculin retrouvé chez 52,8% des femmes porteuses d'un fœtus mâle avant IVG</p> <p>-ADN fœtal masculin retrouvé chez 5,6% des femmes porteuses d'un fœtus mâle 7 jours après avortement</p> <p>- à 30 jours post-IVG aucune trace d'ADN fœtal masculin retrouvée</p> <p>-Aucune des femmes porteuses d'un fœtus féminin ne présentait d'ADN fœtal mâle</p> <p>-Hypothèse soulevée → Les cellules fœtales seraient probablement hébergées dans certains organes maternels</p>	<p>Biais d'information</p> <p>Biais de sélection : Etude non randomisée</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<b>Recherche Microchimérisme à long terme</b>  <b>Evans.C,</b>  <b>1999</b>  <b>Blood</b>  <b>[25]</b>	Mettre en évidence l'existence de microchimérisme fœtal (masculin) dans les sous populations des cellules mononucléaires du <i>sang</i> <i>périphérique maternel</i> <i>PBMC</i>	Etude comparative non randomisée  N = 48 femmes saines dont 13 dont la sœur est atteinte de sclérodémie, ayant toute eu au moins un fils N = 20 femmes atteintes de sclérodémie, ayant eu au moins un fils <b>N = 24 femmes contrôles n'ayant jamais eu d'enfant (2) ou n'ayant jamais eu de fils (22)</b>  PCR nichée	-11/35 femmes saines excluant les sœurs de femmes atteintes de sclérodémie, <b>31%</b> , positives à l'ADN masculin  -12/20 femmes atteintes de sclérodémie, <b>60%</b> , positives à l'ADN masculin  -Moyenne d'âge post-partum → 15 ans (0- 45 ans)  -2 femmes n'ayant pas de fils, positives à l'ADN masculin, avec ATCD de FCS et/ou transfusion  -Mc fœtal masculin dans différents types cellulaire : Lymphocytes T (CD3), Lymphocytes B (CD19), Lymphocytes <i>natural killer T</i> , Monocytes (CD14)	FE  Biais de sélection : étude non randomisée	2

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à long terme</b></p> <p><b>Invernizzi.P,</b></p> <p><b>2002</b></p> <p><b>Human Genetic</b></p> <p><b>[26]</b></p>	<p>Établir la présence d'ADN fœtal libre et de CF mononuclées dans le sang maternel plusieurs années après un accouchement</p>	<p>Étude prospective Descriptive</p> <p>N = 160 femmes saines ayant eu au moins un enfant mâle</p> <p>PCR quantitative</p>	<p>- ADN fœtal masculin retrouvé chez <b>35 femmes / 160 (22%)</b>, majorité de ces femmes ont eu au moins 2 grossesses</p> <p>- + d'ADN fœtal chez les femmes dont les enfants étaient les plus âgés</p> <p>- CF mononuclées masculines <b>retrouvées chez 10%</b> de la population</p> <p>- Présence D'ADN fœtal libre serait attribuée à la <b>dégradation des cellules fœtales nucléées</b> qui persistent des années après l'accouchement</p>	<p>NI</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à long terme</b></p> <p><b>O'Donoghue.K, 2004 The Lancet</b></p> <p>[13]</p>	<p>Tester l'hypothèse de la persistance de cellules fœtales mésenchymateuses dans <i>les organes maternels</i></p>	<p>Etude prospective descriptive</p> <p>N = 16 femmes subissant une chirurgie cardio-pulmonaire</p> <p>Antécédents (ATCD) obstétricaux et de transfusion/transplantation connus</p> <p>Echantillons de moelle et sections de côtes</p> <p>FISH</p>	<p>-Cellules masculines d'origine fœtales retrouvées dans les échantillons de toutes les femmes ayant eu au moins un garçon</p> <p>-Ces cellules transférées pendant la grossesse greffent la moelle et l'os, persistance durant des décennies</p>	<p>Biais de sélection : Etude non randomisée</p> <p>FE</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à long terme</b></p> <p><b>Yan.Z,</b></p> <p><b>2005</b></p> <p><b>The American Journal of Medicine</b></p> <p>[27]</p>	<p>Analyser le microchimérisme fœtal masculin chez des femmes n'ayant pas d'enfant mâle et le corréler à d'éventuelles grossesses antérieures</p>	<p>Etude comparative non randomisée</p> <p>N = 49 femmes saines sans enfant mâle</p> <p><i>Sang périphérique PBMC</i></p> <p>PCR quantitative du chromosome Y</p>	<p>-24% des femmes saines Mc fœtal mâle positive</p> <p>-Classement des femmes en 4 catégories en fonction des antécédents obstétricaux : A → Enfant uniquement féminin B → FCS C → IVG D → Nullipare</p> <p>-Groupe A : 8% des femmes positives pour Mc fœtal masculin Groupe B : 22% des femmes positives pour Mc fœtal masculin Groupe C : 57% des femmes positives pour Mc fœtal masculin Groupe D : 10% des femmes positives Mc fœtal masculin</p>	<p>Biais de sélection : étude non randomisée</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à long terme</b></p> <p><b>Kekow.M,</b></p> <p><b>2013</b></p> <p><b>BMC Musculoskeletal Disorders</b></p> <p><b>[28]</b></p>	<p>Analyser la prévalence du Mc fœtal chez les patientes avec une maladie rhumatismale inflammatoire</p> <p>Examiner l'association de Mc avec le début de maladie et le statut actuel</p>	<p>Etude comparative non randomisée</p> <p>N = 140 femmes ayant au moins un enfant mâle, sans ATCD d'IVG/FCS/transfusion</p> <p>72 avec de l'arthrite rhumatoïde 16 avec lupus érythémateux systémique <b>54 femmes saines</b></p> <p><i>Sang périphérique PBMC</i></p> <p>PCR nichée</p>	<p>- La fréquence globale de microchimérisme fœtal est de 3,7% chez les contrôles sains</p> <p>- Cette prévalence est plus élevée chez les patientes atteintes d'arthrite rhumatoïde et de lupus, respectivement 18,1% et 31,3%</p> <p>- Moyenne d'âge de 26 ans après la naissance du dernier fils, donc environ 26 ans post-partum</p>	<p>Biais de sélection</p> <p>FE</p>	<p>2</p>

<i>Premier auteur année titre de la revue</i>	<i>Objectifs et sous objectifs</i>	<i>Type d'étude, caractéristiques de la population, technique d'analyse</i>	<i>Résultats principaux</i>	<i>Biais</i>	<i>Niveau de preuve</i>
<p><b>Recherche Microchimérisme à long terme</b></p> <p><b>Eun.JK, 2013 Scientific Reports</b></p> <p><b>[16]</b></p>	<p>Déterminer si les femmes atteintes d'un cancer du sein in situ sont déficientes en microchimérisme fœtal</p>	<p>Etude comparative non randomisée</p> <p>N = 88 contrôles sains N = 89 femmes atteintes d'un cancer du sein</p> <p><i>Sang périphérique PBMC</i></p> <p>PCR nichée</p>	<p>-85% des contrôles sains positives à l'ADN fœtal masculin</p> <p>-Parmi les femmes saines ayant des enfants (64), celles qui avaient donné naissance à leur premier enfant avant l'âge de 30 ans étaient à 93% positives à l'ADN fœtal masculin contre 60% pour celles qui avaient donné naissance à leur premier enfant après ou à l'âge de 30 ans</p> <p>-Fluctuation du pourcentage de microchimérisme fœtal masculin en fonction du nombre d'enfant chez les femmes saines qui en ont  → 1 enfant 73% Mc fœtal mâle positive  → 2 enfants 95% Mc fœtal mâle positive  → ≥ 3 enfants 88% Mc fœtal mâle positive</p>	<p>Biais de sélection</p>	<p>2</p>

# *ANALYSE ET DISCUSSION*

## *I. Validité interne de l'étude*

### *1. Limites liées au sujet*

Le Mc constitue, malgré, sa date de découverte relativement lointaine [2] un sujet scientifique d'expansion récente et d'une particulière complexité, établissant ainsi les principales limites de cette revue bibliographique. En effet de nombreuses connaissances supplémentaires et recherches additionnelles ont été utiles pour améliorer la compréhension, affiner cette étude et apporter des informations exactes et fidèles au sujet.

Un certain nombre de difficultés ont été rencontrées au cours de la réalisation de ce travail de recherche, notamment la maîtrise de la langue anglaise appliquée à la médecine, la grande majorité des articles étant des publications anglophones. L'établissement des limites du sujet et la définition des objectifs précis d'étude composaient également une complexité, le Mc étant un sujet vaste touchant différents domaines de la médecine comme la médecine prénatale, la médecine interne, l'obstétrique, l'immunologie et aussi la cancérologie.

### *2. Biais*

Certains biais ont été relevés, remettant en cause l'exhaustivité de cette étude. En premier lieu, un biais de publication retrouvé dans la majorité des revues de la littérature du fait que seules les études ayant des résultats statistiquement significatifs sont publiées en anglais et donc accessibles, alors que celles qui ne présentent pas de résultats probants sont publiées seulement dans leur langue et pays d'origine et donc moins facilement accessibles. On peut également évoquer un biais linguistique étant donné que seuls les articles publiés en anglais et en français ont été sélectionnés pour cette revue.

On a également un biais de sélection des mots clefs en ne choisissant que le mot « chimerism » combiné à « fetal ». En effet le mot « cell » combiné à « fetal » aurait ajouté d'autres publications mais aurait aussi révélé de très nombreux articles non liés au chimérisme et compliqué la tâche.

Enfin un biais de sélection, une seule base de données *Pubmed*, fût consultée lors de cette recherche, cette base de données n'étant pas exhaustive sur le sujet cela restreint donc le nombre d'article disponible existant, même si, pour palier à ce biais la sélection a pu être affinée par une recherche de « proche en proche ».

## ***II. Validité interne des articles***

Il est intéressant de constater que parmi les treize publications sélectionnées, onze ont un niveau de preuve scientifique 2 et deux un niveau de preuve 4, correspondant à un faible niveau de preuve scientifique.

Les articles sélectionnés avaient tous pour objectif, entre autre, la mesure du Mc fœtal masculin, grâce à la recherche d'ADN masculin dans le sang maternel et dans les organes maternels (échantillons de moelle et section de côtes) [13]. Cependant il convient de noter que rien ne garantissait dans ces études que l'ADN masculin retrouvé avait pour origine un fœtus masculin d'une grossesse actuelle ou précédente. Cet ADN pourrait avoir comme origine un jumeau évanescent, non connu dans l'histoire médicale de la femme, pouvant ainsi fausser les résultats de l'étude menée.

Il a également été noté que dans certaines études comparatives entre cohorte de femmes saines et cohorte de femmes atteintes de MAI, certaines méthodologies incluait parmi les contrôles sains les sœurs de femmes atteintes de MAI ce qui correspondrait à une confusion. En effet, il est reconnu que chez les femmes ayant une MAI [29] il est retrouvé des quantités de Mc supposé fœtal plus importantes que dans une population saine, ainsi que dans leur fratrie [28]. Il serait donc normal que la cinétique d'évolution

des quantités de Mc au cours du temps ne soit pas la même que chez des femmes saines n'ayant aucun lien de parenté avec un sujet atteint de MAI. C'est donc une approche différente et ce groupe de femme ne constituerait pas un groupe contrôle.

On note également des biais d'informations souvent fréquents dans les études. En effet de nombreux protocoles de recherche incluait dans leur méthodologie des populations de femmes sur seul critère qu'elles aient eu ou pas une grossesse sans renseigner les autres antécédents obstétricaux, médicaux, familiaux et chirurgicaux. Or il a été reconnu que de nombreux facteurs intervenaient dans l'apparition et la modulation du Mc, notamment les gestes transfusionnels, le déroulement de la grossesse ou la présence dans l'histoire familiale de personne atteinte de MAI.

### ***III. Discussion de l'étude***

L'ensemble des études sélectionnées aux fins de cette recherche bibliographique avait pour finalité d'évaluer les quantités de Mc fœtal, par la recherche d'ADN masculin XY chez une patiente de sexe féminin XX.

#### *1. Analyse des résultats : Présence de Microchimérisme*

Concernant les recherches à court terme [10, 19, 20, 21, 22, 23, 24], les équipes s'accordent à dire qu'il y a une clairance, élimination de l'ADN fœtal masculin relativement rapidement après un accouchement qu'il soit mené par voie basse ou par césarienne [21].

Quatre des études admettaient la disparition d'ADN fœtal à un mois, post-abortum pour l'équipe de Sato [24] et post-partum pour les trois autres publications [21, 22, 23]. L'équipe d'Hamada et al., 1995 [20] identifiaient toujours du matériel génétique masculin, cellules fœtales nucléées, à plus d'un mois après un accouchement mais n'en n'identifiaient plus à 3 mois.

Dans la publication de Hsieh et al [19] il est rapporté jusqu'à 8 mois après l'accouchement la présence de cellules fœtales masculines.

On peut conclure au vu de ces premiers résultats, que la disparition de l'ADN fœtal circulant libre dans le sang périphérique maternel est relativement contemporaine des suites de l'accouchement établissant ainsi une ébauche de cinétique à court terme. Cette élimination semblerait également se dérouler en 2 phases chronologiques l'une rapide et l'autre plus lente supposant qu'il y ait plus qu'un seul mécanisme impliqué dans ce procédé [15].

A contrario les CF nucléées restent détectables plus longtemps, ce phénomène reste encore inexpliqué. L'étude de Kolialexi et al., 2004 [23] attribue ce processus de clairance aux mécanismes moléculaires de l'apoptose. Peut-on parler de réelle disparition par élimination du matériel étranger de l'hôte, ou comme le montre O'Donogue [13] d'un stockage des cellules fœtales au niveau de niches biologiques. Ces cellules resteraient ainsi disponibles pour une éventuelle intervention à bon ou mauvais escient.

Depuis la découverte de la persistance des CF dans l'organisme maternel de nombreuses investigations ont été menées, afin de quantifier et d'évaluer dans le temps ce phénomène. Les premières expériences se contentèrent de rechercher l'ADN fœtal dans les suites proches de l'accouchement pensant dans un premier temps que ces cellules ne pouvaient se conserver dans la longévité. Les études se concentraient alors dans les 5 premières années après la mise au monde d'un enfant. Ce n'est qu'en 1996 à travers les travaux menés par l'équipe de Bianchi, 17 ans après la mise en évidence certaine de cellules fœtales dans le sang maternel par Herzenberg [3], qu'une persistance à long terme a été objectivée. La persévérance de cellules CD34+ et CD38+ mâle fut démontrée chez des femmes dont le dernier enfant masculin avait 27 ans, ayant alors une ancienneté présumée d'au moins 27 ans, à noter que néanmoins ces quantités étaient faibles, de l'ordre d'une cellule par million de cellules de l'hôte. Cette découverte fut fortuite et inattendue, et fut à l'origine de l'émergence de multiples hypothèses sur le devenir des CF, qui ne seraient vraisemblablement pas éliminées du système maternel comme supposé en première intention, mais au contraire stockées dans des compartiments organiques.

Masseyeff et al., 1983 [30] avait d'ores et déjà envisagé les organes lymphoïdes comme compartiment biologique d'archivage après l'accouchement.

Il y a donc bien persistance au long terme du matériel génétique fœtal hérité de la maternité au cours de la vie d'une femme, O'Donoghue et al., 2004 [13] affirme, après son expérimentation sur les prélèvements de moelle osseuse, la persévérance de cellules mâles plus de 50 ans après un accouchement. Ces quantités fluctueraient au cours du temps et en fonction des événements biologiques pouvant survenir : grossesses pathologiques, cancer et lésions tissulaires, elles ne seraient donc pas les mêmes selon les femmes et leurs antécédents personnels. La présence d'ADN fœtal n'est pas à tout instant détectable dans le sang maternel et en cela suggère qu'il existe un phénomène de réserve mis en jeu pour la conservation des cellules fœtales.

Grâce au croisement de ces différentes données une ébauche de schéma récapitulatif représentant la cinétique de concentration de ce microchimérisme au cours du temps a pu aboutir.

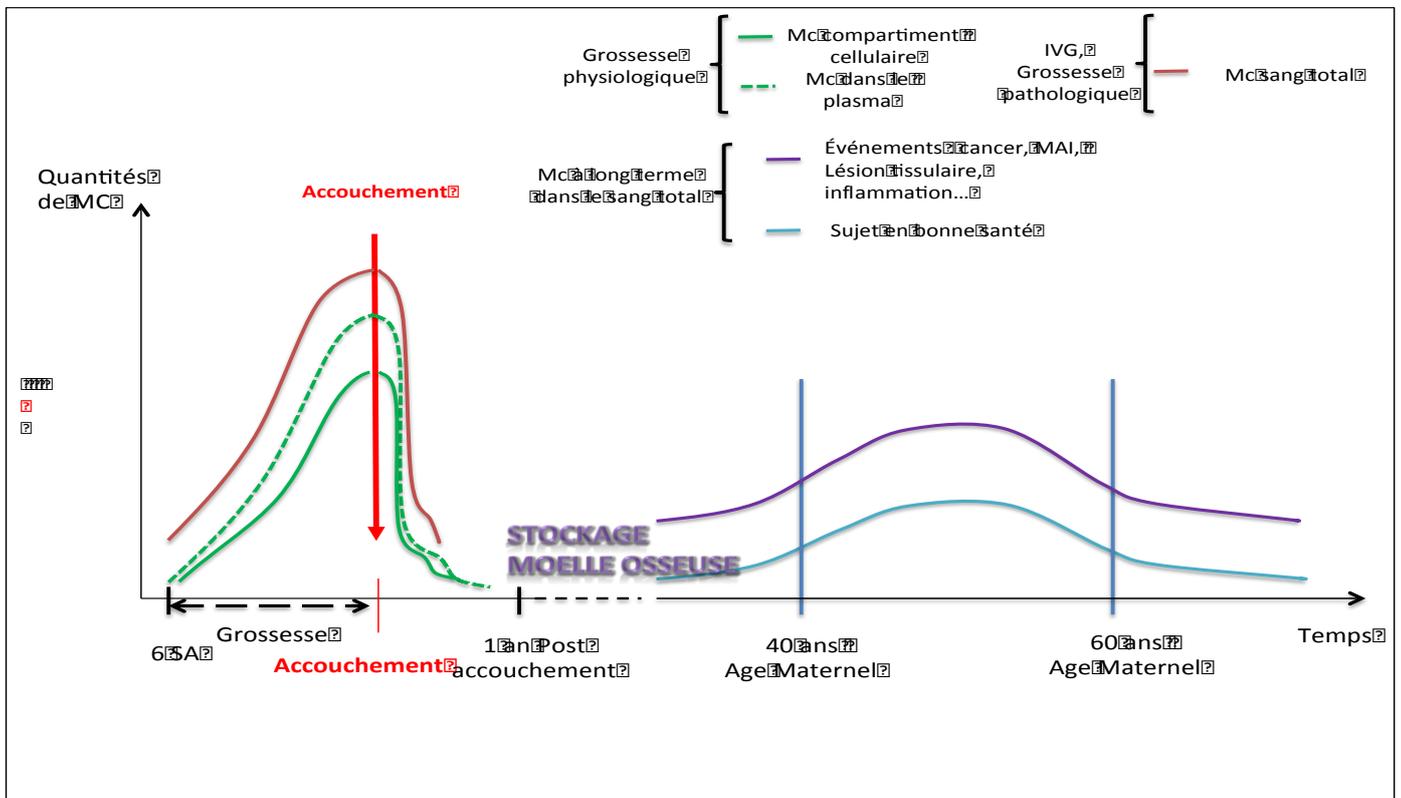


Figure 2 : Cinétique d'évolution du microchimérisme fœtal

## 2. *Techniques d'analyse*

Il a été retrouvé parmi la sélection des treize articles, trois types de méthodes distinctes de mesure de la quantité d'ADN XY, chez des femmes qui furent porteuses d'un fœtus mâle. Sept d'entre elles utilisèrent pour atteindre leur objectif la technique d'amplification par réaction en chaîne par polymérase de l'ADN (PCR). La PCR est une méthode de biologie moléculaire qui permet la duplication en grand nombre d'une séquence d'ADN, en l'occurrence d'une séquence d'ADN spécifique du chromosome Y, elle représente la technique la plus simple pour détecter le Mc fœtal (Annexe VI).

Une autre technique dérivée de la PCR fut utilisée par certains essais [16, 19, 24, 28], la PCR nichée ou Nested PCR, celle-ci permet d'augmenter la sensibilité mais augmente considérablement les risques de contamination lors des manipulations, puisqu'il faut prendre un fragment d'ADN déjà amplifié et le ré-amplifier avec un second jeu d'amorces internes.

L'hybridation *in situ* en fluorescence FISH, relève de la biologie moléculaire cytogénétique utilisant des sondes fluorescentes afin de marquer des éléments se situant à l'intérieur même d'une cellule (cf. Annexe VII). Elle sera donc la méthode idéale pour détecter des cellules souches fœtales masculines restant intactes.

La méthodologie choisie par certains articles combinait plusieurs de ces procédés d'analyse, afin d'être plus exhaustifs dans la recherche de Mc fœtal, de pouvoir faire preuve d'une sensibilité la plus haute possible ou afin de répondre à une interrogation spécifique posée en objectif d'étude concernant l'éventuelle présence d'ADN libre circulant ou de CF ce qui nécessiterait l'utilisation de deux analyses distinctes. De nombreuses équipes de travail n'eurent pas d'alternative concernant la méthode d'analyse en raison de l'année où ils publièrent leur étude. Par exemple, la PCR quantitative s'est développée essentiellement fin des années 90.

Il a été ainsi intéressant d'étudier les types de méthodes utilisées car elles pourraient représenter un facteur de variation induit, dans la recherche de Mc fœtal. Là où une technique échoue dans la détection, une autre méthode aurait pu être plus concluante, et cela peut expliquer les résultats contradictoires des études. Il a été noté que la PCR nichée semblerait plus efficace quant à la

recherche d'ADN fœtal à long terme comme le montrent Eun et coll., 2013 [16]. Etude dans laquelle la majorité de la population féminine étudiée est porteuse de Mc fœtal.

La PCR quantitative est la plus performante dans l'analyse du Mc mais ne met en évidence que la présence d'ADN et pas de cellules.

La FISH est la méthode idoine pour prouver la présence de CF entières, mais leur faible fréquence dans le sang maternel rend leur recherche sous microscope très laborieuse.

En définitive, il semble juste de se demander si lorsque qu'il n'est pas retrouvé de matériel génétique fœtal chez la mère cela représente une réalité, un défaut ou une limite de mesure inhérente au choix de la méthode d'analyse fait dans le cadre du protocole de recherche. Ce choix doit donc être réfléchi en fonction du temps écoulé après un accouchement, de l'objectif de recherche et de la sensibilité souhaitée pour l'étude.

Le compartiment sanguin étudié entrerait également dans la catégorie des facteurs de variations induits. Ainsi une différence de résultat serait à noter lorsqu'il est étudié le sang total, le plasma ou les cellules mononuclées du sang périphériques (PBMC). Dans cela on peut trouver une hypothèse explicative des différences de résultats retrouvées, car de nombreuses disparités de mesures sont relevées dans la bibliographie.

### *3. Types de cellules microchimériques*

Non seulement de l'ADN fœtal est retrouvé dans les différents compartiments sanguins maternels, mais la mise en évidence de véritables cellules nucléées intactes est désormais incontestable. Ces cellules ont cependant une identité qui reste difficile à déterminer. Le fait qu'elles aient une origine embryonnaire puis fœtale et qu'elles persistent à long terme suggère qu'elles soient des cellules souches multipotentes. Se rajoute à cela l'hétérogénéité des populations cellulaires dans lesquelles on les retrouve : hématopoïétique, lymphocytaires, monocytaires [25], mésenchymateuses. Le type cellulaire varie également selon le tissu étudié : derme [31], compartiment sanguin, os [13] et organes comme le cœur [32], le foie [33], les poumons [2] mais aussi le cerveau [17]. Leur persistance dans le temps devrait être l'expression d'une aptitude de renouvellement acquise par leur nature même,

associée à cela leur capacité à rester quiescentes jusqu'à leur recrutement par des signaux spécifiques non découverts encore à ce jour. Le tissu dans lequel elles vont migrer va déterminer vers quelles lignées cellulaires elles vont s'orienter. L'équipe de Khosrotehrani a convenu d'une appellation particulière pour refléter cette faculté : *pregnancy-associated progenitor cells* [34].

#### 4. Facteurs mis en jeu dans la fluctuation des taux de microchimérisme

Le type de grossesse menée va influencer les quantités conservées de Mc fœtal. L'échange de cellules entre la mère et le fœtus peut également s'opérer dans le cas de grossesse interrompue comme l'IVG ou la FCS [35]. Des taux plus élevés de Mc fœtal seraient associés aux IVG par rapport aux FCS, avec une différence marquée entre IVG médicamenteuse et chirurgicale [36]. En effet lors d'une IVG chirurgicale, des lésions de la muqueuse utérine peuvent être engendrées, cette brèche favoriserait le transfert de cellules embryonnaires vers la circulation utérine maternelle.

De plus 80% des FCS sont dues à la présence d'une anomalie chromosomique sévère non compatible avec la vie. Or il a été observé que les quantités de Mc étaient plus élevées lors de grossesses avec un fœtus porteur d'anomalies chromosomiques [37, 38]. La mère recevrait donc des quantités plus importantes d'ADN fœtal d'une grossesse aneuploïde que d'une grossesse physiologique. Le rôle sur la santé de cet ADN aneuploïde persistant chez la mère qui le conserve est à ce jour évoqué, appuyé par des études démontrant un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer chez des mères d'enfants porteurs de trisomie 21 [39, 40].

Concernant le mode d'accouchement, Lo et al., 1999 [21] démontrèrent grâce à leur étude comparant l'accouchement par voie basse et l'accouchement par césarienne programmée, une hausse de la proportion d'ADN fœtal circulant dans le sang périphérique maternel suite à l'extraction fœtale, élévation non retrouvée lors d'une voie basse. La méthode de délivrance du placenta, traction douce sur le cordon ou extraction manuelle, serait à l'origine de l'accroissement de circulation de cellules à travers le placenta avant son évulsion.

Ainsi logiquement toute pathologie intéressant l'organe placentaire aurait des conséquences sur le trafic de cellules entre la mère et son fœtus et

donc sur le Mc. Les femmes ayant développé une pré-éclampsie pendant leur grossesse, pathologie induite par un défaut de placentation, sont plus souvent positives à la présence de microchimérisme et en des quantités supérieures que les femmes ayant une grossesse physiologique [41]. Partant de ces constatations on pourrait présager que dans le cadre d'une anomalie d'insertion placentaire telle que le placenta accreta<sup>1</sup>, un trafic plus important de cellules entre mère et fœtus s'opère et s'attendre à une augmentation du Mc fœtal et du Mc maternel.

Cela se retrouve également dans les menaces d'accouchement prématuré (MAP), où l'équipe de Leung a retrouvé des quantités significativement plus importantes de Mc chez des parturientes ayant échappé à un traitement tocolytique et accouché prématurément entre 26 et 34 semaines de gestation. La mesure des quantités d'ADN fœtal dans le sang maternel dans des cas de MAP avait alors été proposée comme test pronostic, l'ADN fœtal serait considéré comme un marqueur sanguin de l'accouchement prématuré. Il faudrait pour cela établir un seuil de cellules microchimériques, si ce seuil n'est pas dépassé cela écarterait le risque d'accouchement prématuré [42].

Les ponctions amniotiques et les biopsies trophoblastiques faisant l'objet d'une prévention ciblée par administration d'immunoglobuline anti-D pour palier au risque d'allo-immunisation érythrocytaire dans le cadre d'une hémorragie fœto-maternelle suggère que ces gestes seraient favorables à un passage plus important de cellules à travers le placenta et donc favoriserait le Mc [20].

De plus l'histocompatibilité entre mère et fœtus serait un des nombreux facteurs propices à l'échange de cellules microchimériques pendant la grossesse [43].

---

<sup>1</sup> Anomalie d'insertion placentaire par invasion trophoblastique du myomètre, plusieurs types anatomiques existent fonction de la profondeur de pénétration des villosités dans le muscle utérin.

## 5. Influence sur la santé

Depuis quelques années l'effet au long terme de la pérennité de ces CF sur la santé cherche à être apprécié. Le fait que toutes les femmes gardent de leur grossesse des traces génétiques est un fait avéré. De nombreuses études démontrent que certaines femmes atteintes de maladie auto-immune, notamment la sclérodermie<sup>2</sup>, possèdent des quantités supérieures de Mc [44]. La sémiologie des maladies auto-immunes est assimilée à une réaction du greffon contre l'hôte *GVHD*<sup>3</sup>, ce qui conforte l'implication de Mc dans le déclenchement d'une telle pathologie.

Les femmes atteintes de cancer du sein quant à elles recensent un nombre moins important de CF circulantes, mais retrouvées en plus grandes quantités au niveau des tissus tumoraux. Pour Kamper-Jørgensen et al., 2012 [45] la diminution du microchimérisme fœtal serait associée à un risque plus élevé de cancer du sein, et au contraire beaucoup de Mc fœtal augmenterait le risque de développer un cancer du colon. De nombreux avis divergent entre effet protecteur anti-cancérogène et action stimulatrice néoplasique.

Le Mc a d'abord été incriminé et désigné comme responsable de l'apparition de ces maladies avec comme arguments principaux le fait que les femmes soient plus touchées et que le moment d'apparition de ces troubles apparaisse après la période reproductible des femmes. O'Donoghue concluait en 2004 sur deux théories opposées : les cellules progénitrices fœtales<sup>4</sup> quiescentes pourraient induire des maladies en altérant le système immunitaire maternel [13], ou expliqueraient pourquoi les femmes ont une espérance de vie supérieure aux hommes.

En ce qui concerne le cancer du sein, deux courants de pensées s'affrontent toujours [46]. Les cellules souches fœtales seraient captées par l'intermédiaire de signaux spécifiques au niveau des tissus tumoraux afin de

---

<sup>2</sup> « Affection rare caractérisée par des lésions de fibrose et par une hyperactivité vasculaire » selon l'association des Sclérodermiques de France

<sup>3</sup> GVHD : graft versus host disease , attaque de l'hôte par les lymphocytes du donneur

<sup>4</sup>Cellules souches fœtales

réparer les tissus lésés. Cela expliquerait les faibles taux de Mc fœtal circulant dans le sang de ces femmes malades. Ou bien les cellules souches, acquises pendant la gestation, nichées au niveau du tissu mammaire, permettraient l'invasion du tissu glandulaire en se différenciant en cellules endothéliales, formant de nouveaux vaisseaux [47].

En termes de bénéfices, plusieurs expérimentations sur des modèles animaux sont arrivées à la conclusion que le Mc d'origine fœtal aurait une capacité régénératrice au niveau d'un organe lésé vers lequel les cellules seraient recrutées grâce à l'intervention de signaux spécifiques. Johnson et al., 2002 [48] et Khosrotehrani et al., 2003 [49] renforcèrent ce postulat en examinant le foie de patientes atteintes d'hépatite C, dont la majorité des cellules étaient phénotypées XY, héritées du Mc fœtal. De nombreuses études animales corroborèrent cette théorie [50]. Les recherches contemporaines ont pour but de découvrir la nature de ces signaux de recrutement afin de pouvoir les reproduire à volonté et avoir un moyen de réparation tissulaire physiologique à disposition.

La barrière hémato-encéphalique, filtre protégeant le cerveau, laisse présager que le cerveau resterait une zone dépourvue de Mc. Or récemment Chan et son équipe prouvèrent le contraire [51]. Le débat fut alors réamorcé sur les conséquences de cette présence, et plus précisément sur l'implication qu'elle pourrait avoir sur la maladie d'Alzheimer, touchant moins les hommes que les femmes surtout si celles-ci sont multipares [52]. Les expérimentations menées jusqu'à ce jour retrouvèrent des quantités plus faibles de Mc fœtal dans les cerveaux de patientes Alzheimer, particulièrement dans les zones les plus touchées par la maladie. Cependant le rôle joué par ces cellules reste controversé et nécessite d'autres études sur le sujet [17].

Le Mc issus de la grossesse peut également influencer le devenir des greffes. En effet les femmes sembleraient être de piètres candidates en ce qui concerne le don d'organe et la réception de greffe [53].

#### *IV. Perspective d'ouverture*

Ainsi la persévérance du matériel génétique hérité de chaque grossesse chez une femme pendant des décennies est un fait avéré qui a soulevé de nombreuses interrogations, et ouvert de nouvelles perspectives.

Les équipes de travail sur le thème du Mc fœtal s'accordent à dire qu'il est nécessaire de poursuivre les études sur les conséquences de sa persistance à long terme sur la santé de la femme.

En effet, que le rôle de ces cellules soit bénéfique ou néfaste, les taux de Mc fœtal pourraient être un facteur prédictif au développement d'une maladie pour laquelle les femmes ont une susceptibilité particulière. Ils pourraient permettre le dépistage précoce d'une maladie et sa prise en charge effective, offrant ainsi de meilleure chance de guérison.

Leung proposait en 1998 le dosage de l'ADN fœtal dans le sang pour prédire le risque d'accouchement prématuré pour les patientes à risque, au même titre que le dosage immuno-enzymatique de la fibronectine fœtale sur prélèvement vaginal. Dans ce cas des taux importants d'ADN fœtal seraient un facteur pronostic d'accouchement prématuré dans un groupe à risque.

Concernant le diagnostic prénatal, test de dépistage fondé sur les bases du passage du Mc fœtal dans la circulation maternelle, la persistance d'ADN fœtal de précédentes grossesses y compris celles non menées jusqu'au terme, remet en cause la fiabilité de celui-ci. Lors de ce diagnostic prénatal non invasif, réservé pour l'instant aux grossesses présentant un risque accru de trisomie en remplacement d'une amniocentèse ou d'une biopsie de trophoblaste, il pourrait s'agir de l'étude de l'ADN d'un autre fœtus d'une précédente grossesse et non de l'ADN du fœtus porté. Le risque serait d'écarter une trisomie à tort, ou au contraire d'étiqueter trisomique un fœtus sain. Comme l'illustre Bianchi qui en 1996 [10] cherchait à déterminer le sexe de fœtus sur prélèvement de sang maternel pendant la grossesse. Sur les 32 parturientes incluses dans l'étude, il a été retrouvé de l'ADN fœtal masculin chez 17

d'entre-elles supposant ainsi que 17 des fœtus étaient de sexe masculin. Finalement seulement 13 fœtus parmi les 17 prédits étaient des fœtus mâles, et les 4 restants des fœtus de sexe féminin. Ces 4 « faux positifs » s'expliquèrent par la présence résiduelle d'ADN fœtal masculin, 2 de ces femmes enceintes avaient déjà eu un garçon lors d'une précédente grossesse et les 2 autres avaient eu entre 2 et 4 IVG.

La précocité du transfert bidirectionnel de cellules entre mère et fœtus, pourrait également apporter de nouvelles données à la politique actuelle de prévention de l'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle. Cela pourrait amener à réfléchir sur le terme de la prévention systématique qui a lieu actuellement entre 27 et 29 SA. On pourrait penser que celle-ci est tardive sachant que le trafic placentaire de cellules s'opère dès la 6 SA.

Des études sur les facteurs influençant la conservation de cellules microchimériques longtemps après un accouchement sont nécessaires afin de déterminer ce qui fait qu'une femme conserve de l'ADN fœtal plus qu'une autre, et si elle sera plus ou moins susceptible de manifester plus tard une maladie auto-immune ou un cancer. Ainsi il serait intéressant d'investiguer les effets de l'allaitement maternel sur le maintien du Mc fœtal. Le transfert de cellules fœtales pendant la grossesse suit la même cinétique que celle des hormones de la grossesse (œstrogènes, progestérones, HCS<sup>5</sup>, prolactine) *Figure 3*. A la naissance, la concentration de ces hormones chute, excepté celle de la prolactine en cas d'allaitement maternel.

Cette hormone pourrait-elle maintenir des taux de Mc fœtal plus important et plus longtemps chez les femmes ayant allaité leur enfant ?

---

<sup>5</sup> *Human Chorionic Somatomammotrophin* : hormone de croissance hypophysaire

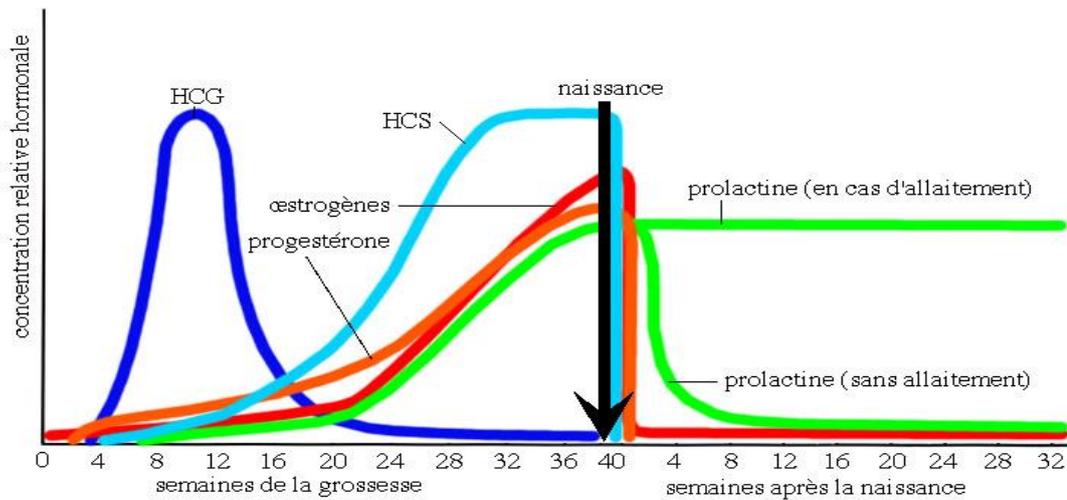


Figure 3 : Concentration des hormones dans le sang maternel au cours de la grossesse et après l'accouchement

La profession de Sage-femme reste tout à fait concernée par ce sujet, dans le dépistage et la prévention de la MAP situation fréquemment rencontrée en obstétrique, dans la prévention du risque d'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle. La sage-femme prend place également dans les centres de diagnostic prénatal, où le diagnostic prénatal non invasif est réalisé. Si la place du Mc dans la santé de la femme est finalement déterminée, la sage-femme dotée de compétences en prévention et éducation à la santé aura un rôle important à jouer.

# CONCLUSION

Evaluer dans quelle proportion et sous quelle forme une femme conservait dans son organisme de l'ADN fœtal hérité d'une précédente grossesse physiologique ou pathologique, menée ou non à son terme et les facteurs pouvant influencer les quantités de Mc fœtal, représentait l'objectif principal de cette revue de la littérature.

L'étude a décrit que chaque femme conserve des traces génétiques de ses antécédents obstétricaux, de l'ADN fœtal sous forme libre circulante ou sous forme de cellules intactes appelées *pregnancy-associated progenitor cells*.

Ce Mc fœtal n'est pas détectable à tout moment dans le sang maternel, cela varie en fonction du temps écoulé après un accouchement et de sa conservation dans des niches biologiques.

Le Mc pourrait avoir de nombreux enjeux sur la santé, et il n'est pas possible de conclure à ce jour sur son rôle précis dans l'apparition d'une maladie pour laquelle les femmes ont une susceptibilité particulière, maladies auto-immunes, cancers du sein, maladie d'Alzheimer, cela sera peut-être un jour le cas. Et cela pourra permettre d'envisager un éventuel traitement.

# *GLOSSAIRE*

ATCD : antécédent

ADN : acide désoxyribonucléique

CF : cellule fœtale

FCS : Fausse couche spontanée

FE : faible effectif

IVG : interruption volontaire de grossesse

MAI : maladie auto-immune

MAP : menace d'accouchement prématuré

Mc : microchimérisme

NI : non identifiable

PCR : polymerase chain reaction

PP : post-partum

SA : semaine d'aménorrhée

VB : voie basse

# *BIBLIOGRAPHIE*

[1] **Lo Y, Lau M, Chan TK, Leung LY, Chang AM.** Quantitative analysis of the bidirectional fetomaternal transfert of nucleated cells and plasma DNA. *Clin Chem* 2000;46:1301—9

[2] **Schmorl G.** Pathologisch-Anatomische Untersuchungen Über Puerperal-Eklampsie. Leipzig: Verlag FCW Vogel; 1893

[3] **Herzenberg LA, Bianchi DW, Schröder J, Cann HM, Iverson GM.** Fetal cells in the blood of pregnant woman: detection and enrichment by fluorescence activated cell sorting. *Proc Natl Acad Sci USA* 76 1979:1453–1455

[4] **Iverson GM, Bianchi DW, Cann HM, Herzenberg LA.** Detection and isolation of fetal cells from maternal blood using the fluorescence-activated cell sorter (FACS). *Prenat Diagn* 1981 1:61- 73

[5] **Pollack MS, Kapoor N, Sorell M, Kim SJ, Christiansen FT, Silver DM, et al.** Dr-positive maternal engrafted T cells in a severe combined immunodeficiency patient without graft-versus-host disease. *Transplantation* 1980; 30: 331-34

[6] **Maloney S, Smith AG, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, Nelson JL.** Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999 ;104:41-47

[7] **Eikmans M, van Halteren AG, van Besien K, van Rood JJ, Drabbels JJ, Claas FH.** Naturally acquired microchimerism: Implications for transplantation outcome and novel methodologies for detection. *Chimerism* 2014; 5: 24–39

[8] **Dierselhuis MP, Goulmy E.** We are all born as microchimera. *Chimerism* 2013; 4:18 – 9

- [9] **Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al.** Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998 351:559–562
- [10] **Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA.** Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:705–708
- [11] **Boyon C, Vinatier D.** Fetal microchimerism: self and non-self, finally who are we? *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction.* 2011;40(5):387-98
- [12] **Nguyen Huu S, Dubernard G, Aractingi S, Khosrotehrani K.** Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev.* 2006;2:111–116.63
- [13] **O’Donoghue K, Chan J, de laFuente J, Kennea N, Sandison A, Anderson JR, et al.** Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet.*2004;364:179–182
- [14] **Khosrotehrani, K., Reyes RR, Johnson JL, Freeman RB, Salomon RN, Peters I, et al.** Fetal cells participate over time in the response to specific types of murine maternal hepatic injury. *Hum. Reprod.* 2007 22: 654–661
- [15] **Gadi VK, Nelson JL.** Fetal microchimerism in women with breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67:9035–9038
- [16] **Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G, Gadi VK.** In situ breast cancer and microchimerism. *Sci Rep.* 2013;3:2192
- [17] **Chan WF, Gurnot C, Montine TJ, Sonnen JA, Guthrie KA, Nelson JL.** “Male microchimerism in the human female brain,” *PLoS One*, vol. 7, no. 9, Article ID e45592, 2012.

- [18] **Gänhirst D., Garritsen H.S.P., Holzgreve W.** Fetal cells in maternal blood. *Curr Op Gynecol Obstetr* 7 1995: 103-108
- [19] **Hsieh TT, Pao CC, Hor JJ, Kao SM.** Presence of fetal cells in maternal circulation after delivery. *Hum Genet* 92 1993: 204–205
- [20] **Hamada H, Arinami T, Hamaguchi H, Kubo T.** Fetal nucleated cells in maternal peripheral blood after delivery in cases of fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1995;85:449-51
- [21] **Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AMZ, Hjelm NM.** Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999;64:218 –24.
- [22] **Ariga H, Ohto H, Busch MP, Imamura S, Watson R, Reed W, 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;41:1524-1530
- [23] **Kolialexi, A., Tsangaris, G.T., Antsaklis, A. and Mavroua, A.** Rapid Clearance of Fetal Cells from Maternal Circulation after Delivery. *Ann N Y Acad Sci* 2004 1022: 113-118
- [24] **Sato T, Fujimori K, Sato A, Ohto H.** Microchimerism after induced or spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2008 112: 593–597
- [25] **Evans PC, Lambert N, Maloney S, Furst DE, Moore JM, Nelson JL.** Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999. 93:2033-2037
- [26] **Invernizzi P, Biondi ML, Battezzati PM, Perego F, Selmi C, Cecchini F, Podda M, Simoni G.** Presence of fetal DNA in maternal plasma decades after pregnancy. *Hum Genet* 2002;110:587 – 591

- [27] **Yan Z, Lambert NC, Guthrie KA, Porter AJ, Loubiere LS, et al.** Male microchimerism in women without sons : quantitative assessment and correlation with pregnancy history. *Am J Med* 2005 118 :899-90
- [28] **Kekow M, Barleben M, Drynda S, Jakubiczka S, Kekow J, Brune T.** Long-term persistence and effects of fetal microchimerisms on disease onset and status in a cohort of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:325
- [29] **Lambert NC, Erickson TD, Yan Z, Pang JM, Guthrie KA, Furst BE, et al.** Quantification of maternal microchimerism by HLA-specific real-time polymerase chain reaction: studies of healthy women and women with scleroderma. *Arthritic Rheum* 2004;50:906e14
- [30] **Masseyeff R, Soubiran P, Philip PJM, Ayraud N.** *Immunologie de la reproduction humaine*, eds. Edelman, P. & Sureau, C. Edition Boz, Paris ;1983, pp. 93-96
- [31] **Khosrotehrani K, Bianchi DW.** Multi-lineage potential of fetal cells in maternal tissue: a legacy in reverse. *J Cell Sci* 2005;118:1559—63
- [32] **Bayes-Genis A, Bellosillo B, de la Calle O, et al.** Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 2179—83
- [33] **Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell MdWM, Bianchi DW.** Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology* 2002;36:1295—7
- [34] **Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, R. Salomon RN, Bianchi DW.** Transfer of fetal cells with multi-lineage potential to maternal tissue. *JAMA*, 292 2004, pp. 75—80

- [35] **Bianchi DW, Farina A, Weber W, Delli-Bovi LC, DeRiso M, Williams JM et al.** Significant fetal-maternal hemorrhage after termination of pregnancy: implications for development of fetal cell microchimerism. *Am J Obstet Gynecol.*2001;184:703-706
- [36] **Peterson SE, Nelson JL, Gadi VK, Gammill HS.** Fetal cellular microchimerism in miscarriage and pregnancy termination. *Chimerism.*2013;44:136–138
- [37] **Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP.** PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997; 61:822-9
- [38] **Lo YM, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al.** Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin Chem* 1999; 45:1747-51
- [39] **Schupf N, Kapell D, Lee JH, Ottman R, Mayeux R.** Increased risk of Alzheimer’s disease in mothers of adults with Down’s syndrome. *Lancet* 1994; 344:353-6
- [40] **Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Lee JH, Mohlenhoff J, Bewley S, et al.** Specificity of the fivefold increase in AD in mothers of adults with Down syndrome. *Neurology* 2001; 57:979-84
- [41] **Gammill HS, Aydelotte TM, Guthrie KA, Nkwopara EC, Nelson JL.** Cellular fetal microchimerism in preeclampsia. *Hypertension.* 2013;62:1062–1067
- [42] **Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YMD.** Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour [Letter]. *Lancet* 1998; 352:1904–5

- [43] **Adams Waldorf, K.M., Gammill, H.S., Lucas, J., Aydelotte, T.M., Leisenring, W.M., Lambert, N.C. et al.** Dynamic changes in fetal microchimerism in maternal peripheral blood mononuclear cells, CD4+ and CD8+ cells in normal pregnancy. *Placenta* 2010 ;31, 589–594.
- [44] **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;338:1186- 1191
- [45] **Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, Hjalgrim H, Kroman N, Rostgaard K, et al.** Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48:2227–35
- [46] **Khosrotehrani K, Aractingi S.** Fetal cell microchimerism in cancer: a meaningful event? *Future Oncol* 2009; 5: 1441-1448
- [47] **Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P.** Fetal microchimerism as an explanation of disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:89e97
- [48] **Johnson KL, Samura O, Nelson JL, McDonnell WM, Bianchi DW.** Significant fetal cell microchimerism in a nontransfused woman with hepatitis C: Evidence of long-term survival and expansion. *Hepatology* 2002; 36:1295–7
- [49] **Khosrotehrani K, Bianchi DW.** Fetal cell microchimerism: helpful or harmful to the parous woman? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:195—9.
- [50] **Wang Y, Iwatani H, Ito T, Horimoto N, Yamato M, Matsui I et al.** Fetal cells in mother rats contribute to the remodelling of liver and kidney after injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;325:961—7
- [51] **Chan WF, Nelson JL.** Microchimerism in the human brain: more questions than answers. *Chimerism* 2013; 4 :1,32-33

[52] **Ptok U, Barkow K, Heun R.** Fertility and number of children in patients with Alzheimer's disease. *Arch Womens Ment Health* 2002 5: 83–8

[53] **Adams KM, Lambert NC, Heimfeld S, Tylee TS, Pang JM, Erickson TD. et al.** Male DNA in female donor apheresis and CD34-enriched products. *Blood* **102** 2003, 3845-3847.

# *Annexes*

Annexe I : Schémas comparatifs Mosaïcisme et Chimère

Annexe II : Trafic bidirectionnel de cellules microchimérique

Annexe III : Grille de lecture rapide de première sélection

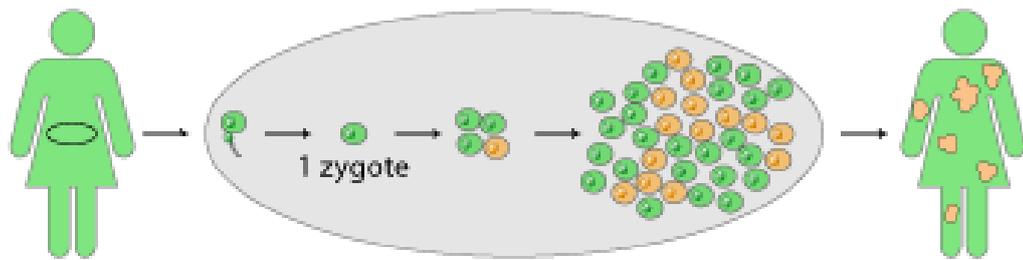
Annexe IV : Grille de lecture d'un article épidémiologique

Annexe V : Niveaux de preuves scientifiques

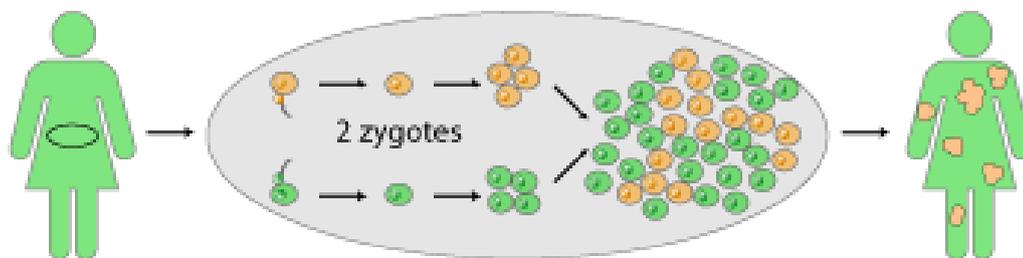
Annexe VI : Schéma explicatif de la technique de PCR

Annexe VII : Schéma explicatif de la méthode FISH

## ANNEXE I

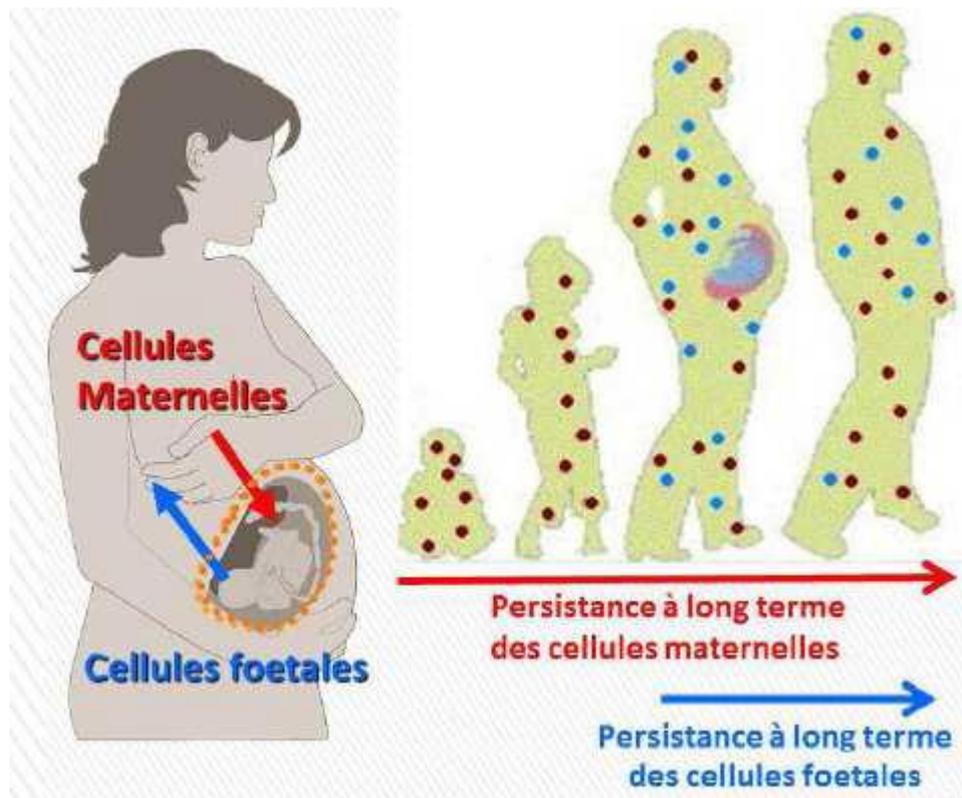


Annexe I : Illustration d'un cas de mosaïcisme



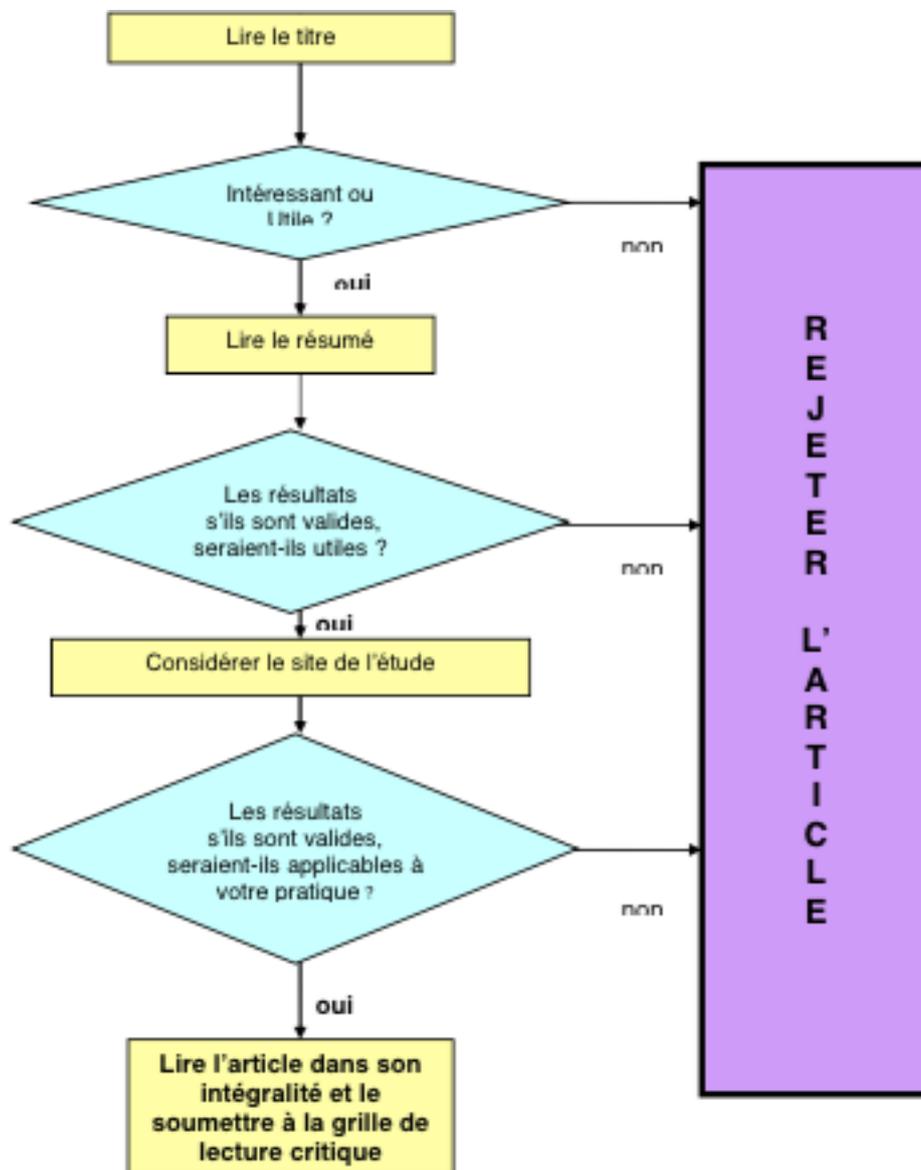
Annexe I Bis : Illustration d'un cas de chimère

## ANNEXE II



Annexe II : Echange bidirectionnel de cellules microchimériques à travers le placenta

### ANNEXE III



Annexe III: Grille de lecture rapide de première sélection extrait du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*, ANAES 2000

## ANNEXE IV

<b>GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE EPIDEMIOLOGIQUE</b>
---

**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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les caractéristiques de la population sont décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés et adéquats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les qualités et les modalités de recueil des données sont précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Analyse des résultats			
• L'analyse statistique est adaptée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les facteurs de confusion et les biais sont pris en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les résultats sont vérifiables à partir des données brutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires**

Annexe IV : grille de lecture d'un article épidémiologique extrait du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*, ANAES 2000

## ANNEXE V

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

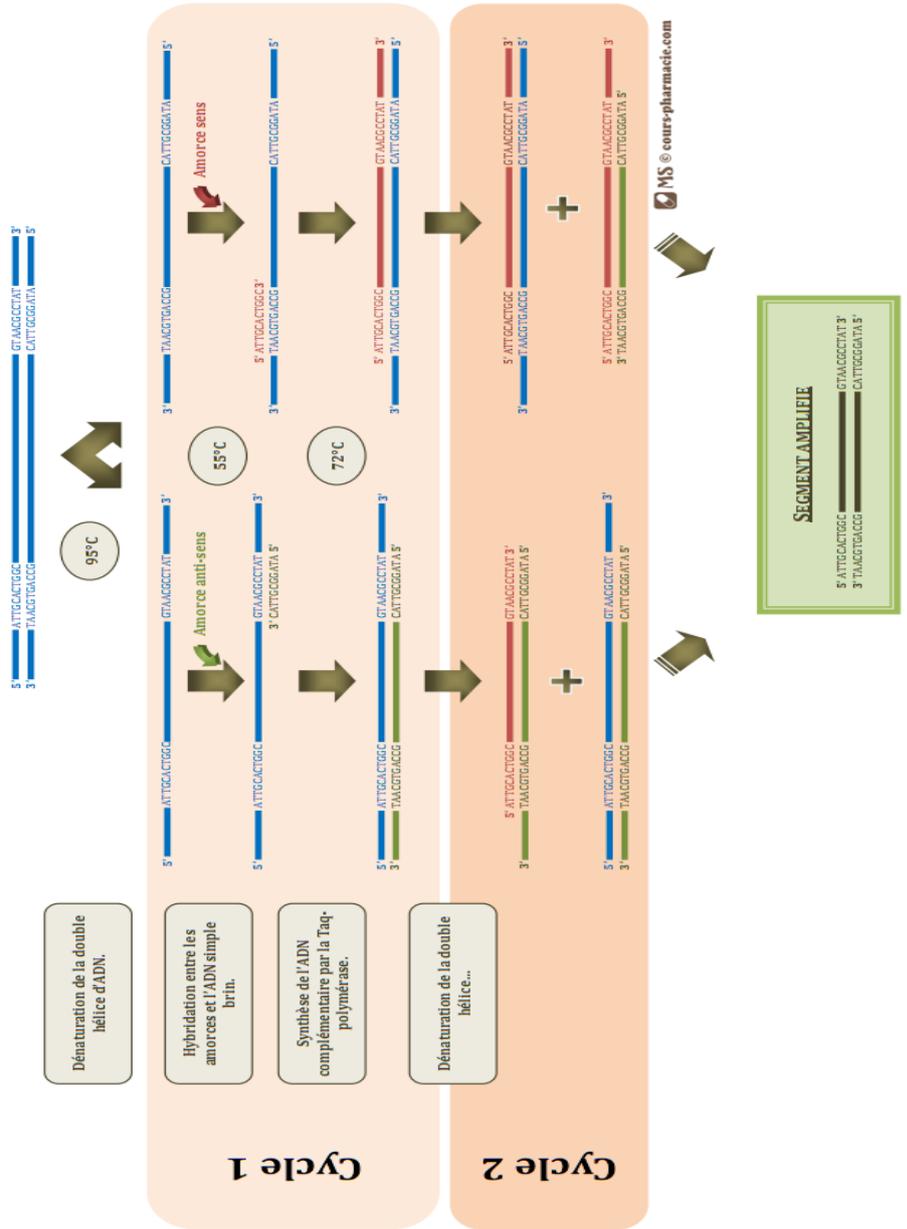
Annexe V : Grade des recommandations extrait du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*, ANAES 2000

# ANNEXE VI

**PCR**

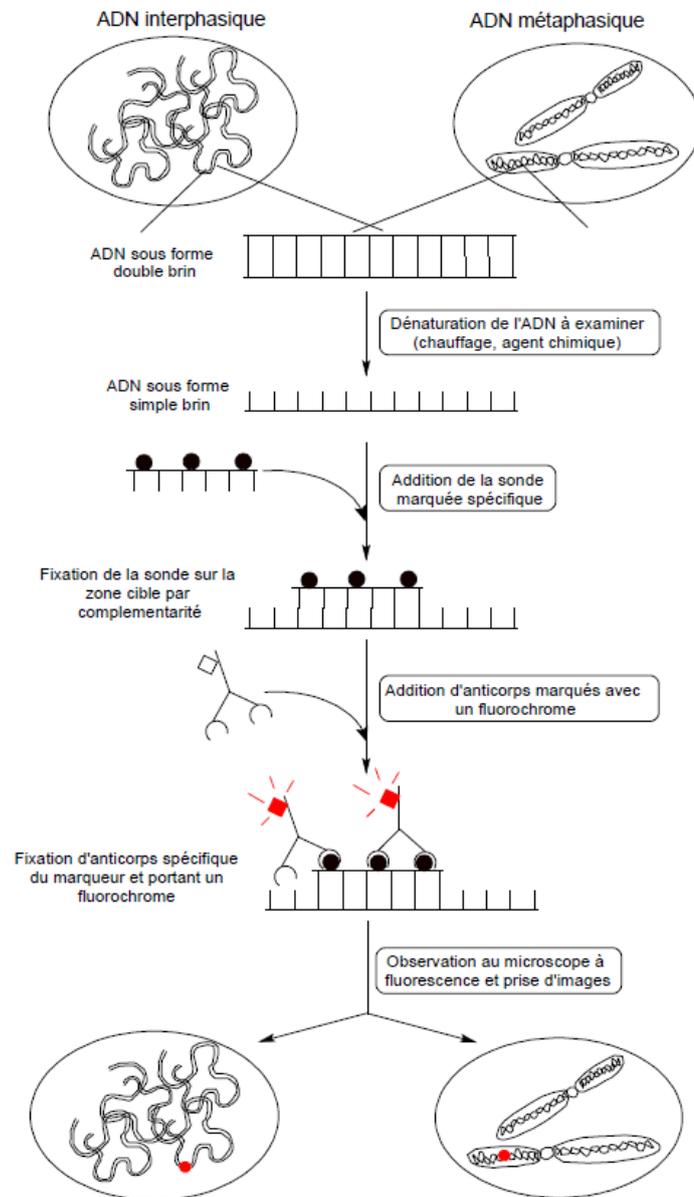
La technique de PCR (pour « Polymerase Chain Reaction ») permet l'amplification de séquences d'ADN. Elle se fait en différentes étapes :

- Ajout dans le milieu réactionnel de l'ADN à amplifier, des amorces correspondantes, des désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP) et des ADN-polymérase (Taq-polymérase).
- A ce moment là, les molécules d'ADN à amplifier sont associées brins à brins de manière complémentaire. Pour dissocier ces brins il sera nécessaire d'augmenter la température jusqu'à une température suffisante (95°C), afin de s'assurer que toutes les molécules sont entièrement dénaturées.
- La température est ensuite diminuée jusqu'à  $T_m - 5^\circ\text{C}$  afin de permettre l'hybridation entre les amorces et l'ADN simple brin.  $T_m$  est la température à laquelle 50% de l'ADN est dénaturé.
- Une fois les amorces liées, l'ADN complémentaire est synthétisé par la Taq-polymérase.
- Le cycle recommence ensuite en dénaturant les deux brins à  $95^\circ\text{C}$  ... et ainsi de suite jusqu'à obtenir des millions de copies.



Annexe VI : Tableau explicatif de la PCR

# ANNEXE VII



Annexe VII : Schéma explicatif de la FISH



# RÉSUMÉ

**Le Microchimérisme fœtal et son maintien.** Revue de la littérature.

**Objectif :** Evaluer au travers d'une revue de la bibliographie dans quelle mesure et quelle quantité une femme conserve de l'ADN fœtal dans son organisme, après une grossesse menée ou non à son terme, qu'elle ait été physiologique ou pathologique. Et ainsi déterminer quels sont les possibles facteurs de variation de ce microchimérisme fœtal.

**Matériels et méthode :** Revue de la littérature menée de Décembre 2013 à Juillet 2014 grâce à l'interrogation d'une base de données bibliographiques *PUBMED* à partir de mots clés. De cette recherche 13 articles ont été sélectionnés.

**Résultats :** Le fait que chaque femme conserve des traces génétiques de ses antécédents obstétricaux est avéré, de l'ADN fœtal circulant et sous forme de cellules intactes appelées *pregnancy-associated progenitor cells*. Ce microchimérisme fœtal varie en fonction du temps écoulé après un accouchement et de sa conservation dans des niches biologiques.

**Conclusion :** Le microchimérisme pourrait avoir de nombreux enjeux pour la santé, il faudra cependant de nouvelles expérimentations pour conclure sur le rôle précis de celui-ci sur l'apparition ou non d'une maladie chez la femme, cela pourrait permettre d'envisager un éventuel traitement.

# ABSTRACT

**Fetal microchimerism and its long term maintenance.** Literature review.

**Objective :** To estimate through a review of the bibliography to what extent and which quantities a woman

holds fetal cells or DNA in her body, after physiological or pathological pregnancy, at term or not. To determine what are the possible factors influencing passage and maintenance of fetal microchimerism.

**Materials and methods :** Literature review conducted from december 2013 to July 2014 allowed a selection of 13 articles with the Keywords "fetal", "chimerism", "microchimerism", "post-partum", "delivery" and "persistence" in the *PUBMED* database. The 13 articles are detailed and analyzed in the current study.

**Results :** Any woman who has experienced pregnancy holds genetic tracks from her obstetric history. Either circulating fetal DNA and/or intact cells called *pregnancy-associated progenitor cells* can be found in the maternal circulation. Fetal microchimerism is kept in biological niches long term post-delivery and its levels observed in maternal peripheral blood vary according to post-delivery time and to particular prior events such as interruption of pregnancy or to events happening post-delivery such as cancer, inflammation, etc.

**Conclusion :** Microchimerism may play a role on health. Further studies are needed to precise its function and the reasons of its re-appearance long term after delivery. Could its monitoring be a predictive factor for disease diagnosis?

