الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس، سطيف1
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N°...../SNV/**2025**

Mémoire

Présenté par

KHATIMI Mouna

LEBOUACHERA Asma

Pour l'obtention du diplôme de

Master

Filière : Biologie

Spécialité : Immunologie

Thème

Aspects moléculaires et fonctionnels des cellules NK et relation des NK déciduales avec l'avortement

Soutenue le : 30 /06/2025

Devant le Jury

Présidente	**BOUDOUKHA Chahra**	**MCA UFA Sétif 1**
Promotrice	**MESSAOUDI Dalila**	**MCA UFA Sétif 1**
Examinatrice	**KERNOUF Nassima**	**MCB UFA Sétif 1**

Laboratoire de Biochimie appliquée (2024/2025)

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu de nous avoir donné la force et la patience pour compléter ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent particulièrement à notre encadreur Dr.MESSAOUDI Dalila. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour son encadrement de qualité, sa patience, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse ainsi que pour le temps qu'elle a consacré à la réalisation de ce travail.

Nous remercions également Dr. KERNOUF Nassima d'avoir accepté d'examiner ce travail ainsi que Dr. BOUDOUKHA CHAHRA d'avoir accepté de présider le jury d e notre soutenance.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à CHENOUFI AMINA pour ses précieux conseils et son orientation. Chaque fois que nous frappions à sa porte, elle nous accueillait toujours avec bienveillance et ne nous refusait jamais son aide.

Nous remercions également KHATIMI TAYEB qui, après avoir terminé son propre mémoire, a veillé avec nous pour nous assister dans la réalisation de notre mémoire. Son dévouement et son soutien ont été inestimables.

Mouna et Asma

إهداء

الحمد لله أولاً وآخراً، ظاهراً وباطناً، الذي لولاه ما خطّ القلم، ولا تحقق الحُلم

إلى روح أبي الطاهرة، زداملبواشرة، رحمه الله وأسكنه فسيح جناته، الذي كان سندي وقدوتي، وما زال نور دعائه يحفّني

إلى أمي العزيزة، الزهرة بلوط، نبع الحنان والصبر، التي بثباتها وقلبها الكبير وصلتُ إلى ما أنا عليه

إلى أخواتي الغاليات: إكرام، وصال، رحمة، ريمة، صبرينة، وحياة، وإلى زوجة أخي صباح... لكنّكنّ النبع الدافئ الذي لا ينضب، والسند الذي لا يخذل

إلى إخوتي الأعزاء: شعيب، بوزيد، عيسى، نور الدين، وإلى ابن أخي محمد... أنتم قوتي ومصدر اعتزازي

إلى بنات خالتي الحبيبتين: سندس وحنين... لكنّ كل المحبة والتقدير لمؤازرتكنّ ودعواتكنّ

إلى خطيبي حسام، رفيق الدرب القادم، الداعم والملهم... أشكرك على وجودك وثقتك

ولا أنسى أصدقائي الأوفياء: منار، منى، نعيم، صلاح، وإنصاف... أنتم الزهرات التي نبتت في حديقة أيامي، فأضفتم لها بهجة لا تُنسى

لكم جميعاً، أهدي هذا العمل، عرفاناً وحباً وامتناناً

أسماء

إهداء

الحمد لله الذي بنعمته تتمّ الصالحات، وله الفضل أولًا وآخرًا على ما أنعم به من توفيق وتيسير، فلك الحمد يا رب عدد ما كان وعدد ما يكون وعدد الحركات والسكون.

بكل فخر وامتنان، أنا ابنة الخمس سنوات التي حلمت، وتحدّت، وسعت رغم كل شيء لتحقيق أهدافها... اليوم، ألوّح بشهادتي التي أعتز بها، فهي ليست فقط ثمرة جهد، بل انعكاس لرغباتي وميولاتي واختياراتي.

من الصعب أن أجد كلمات تفي حجم الامتنان الذي يغمرني اليوم. هذا العمل هو ثمرة مسار طويل، مليء بالتحديات والشكوك، ولكنه كان أيضًا مليئًا باللقاءات الجميلة والدعم الثمين الذي لا يُقدّر بثمن.

إلى والديّ العزيزين،

أنتم من آمن بي دائمًا، رغم العراقيل والصعوبات. شكرًا على حبكم غير المشروط، وتشجيعكم الصامت، وتضحياتكم التي أزداد وعيًا بقيمتها يومًا بعد يوم. وجودكما في حياتي كان، ولا يزال، أعظم قوة وسند.

أنتما فخري واعتزازي.

إلى جدي الحبيب،

أشكرك من أعماق قلبي على صبرك ودعمك الثابت. نصائحك وجهودك كانت أساس هذا الإنجاز. أحبك كثيرًا، وأهديك تخرّجي هذا، داعية الله أن يطيل في عمرك ويحفظك.

إلى إخوتي الأعزاء: لعياشي، مريم، أيوب، وفراس،

كنتم دائمًا سندي الثابت، وأماني في الأوقات الصعبة. شكرًا لدعمكم ومساندتكم. سعيدة وفخورة بوجودكم في حياتي.

إلى رفيق دربي (ع)،

قلتَ لي "أنتِ قادرة"، وها أنا أثبت ذلك. شكرًا لإصغائك، ونصائحك، ودعمك الصادق.

كما لا يسعني إلا أن أتوجه بخالص الشكر لعائلتي:

جدتي، عمتي بسّباسة، عماتي وخالاتي، خالتي راضية، عمي حسام، عمي جمال، أخوالي، وابنة عمتي دنيا.

كلماتكم الدافئة ووجودكم المُطمئن جعل هذه الرحلة ألطف .

وأخيرًا، إلى صديقات عمري، رفيقاتي في المواقف الصعبة، وإلى كل من دعمني من قريب أو بعيد في هذا الإنجاز...

هذا البحث ليس مجهودًا فرديًا فقط، بل هو تجسيد للحب والثقة والدعم الذي غمرني من أحبتي.

شكرًا من أعماق قلبي.

منى

Table des matières

الملخص i
Résumé ii
Abstract iii
Liste d'abréviation iv
Liste de figures et de tableaux v

Introduction 1

Chapitre 1 : Ontogenèse et sous type de cellules NK

1. Ontogenèse et sous types de cellules tueuses naturelles 2
1.1. Ontogenèse des cellules NK 2
1.2.1. Développement des cellules NK 2
a) Cellules pro-NK 2
b) Précurseurs NK 3
c) Cellules NK immatures 3
d) Cellules NK $CD56^{bright}$ 4
e) Cellules NK $CD56^{dim}$ 4
1.2.2. Maturation des cellules NK et sa régulation 4
1.2.3. Education des cellules NK 6
1.3. Sous populations des cellules NK 7
1.3.1. NK $CD56^{dim}$ 7
1.3.2. NK $CD56^{bright}$ 8
1.4. Fonctions des cellules NK 8
1.4.1. Fonction cytotoxique des NK 9
a) Formation de la synapse immunologique 9
b) Cytotoxicité dépendante des anticorps 10
c) Molécules cytotoxiques 11
d) Récepteurs de mort cellulaire 11
1.4.2. Fonction de sécrétion 12
1.4.3. Fonction de régulation 12
a) Régulation des cellules dendritiques 12
b) Régulation des lymphocytes T 13

Chapitre 2 : Récepteurs des cellules NK et voies de signalisation

2.1. Récepteurs des cellules NK 14
2.1.1. Récepteurs de la superfamille des immunoglobulines 14
a) Récepteurs KIR (Killer-cellImmunoglobulin-like Receptor) 14
b) Récepteurs LILR(Leucocyte Immunoglobulin-like Receptor) 14
c) Récepteurs de la cytotoxicité naturelle 16
d) CD16 17
2.1.2. Récepteurs de la superfamille des lectines de type C 17
a) CD94/NKG2 18

b) NKG2D 18
c) CD161 19
2.1.3. Récepteurs aux cytokines, chimiokines et facteurs de croissance 19
2.1.4. Récepteur de signaux de danger 20
2.2. Voies de signalisation intracellulaire 20
2.2.1. Récepteurs activateurs 20
2.2.2. Récepteurs inhibiteurs 21

Chapitre 3 : Cellules NK déciduales et avortement

3. Cellules déciduales 23
3.1. Cellules trophoblastiques extravillositaires 23
3.2. Cellules NK déciduales 25
3.2.1. Origine des cellules NK déciduales 25
3.2.2. Principaux sous-types de NK déciduales 26
3.2.3. Profil phénotypique des cellules NK déciduales 27
3.3. Principales fonctions des cellules dNK au cours de la grossesse 29
3.3.1. Décidualisation de l'endomètre et détection embryonnaire 29
3.3.2. Invasion trophoblastique 30
3.3.3. Remodelage des artères spiralées 31
3.3.4. Mémoire des cellules dNK et maintien de la grossesse 33
3.4. Complications de la grossesse liées aux cellules 34
3.4.1. Fausses couches à répétition (RPL) 34
3.4.2. Pré-éclampsie 34
3.4.3. Echecs d'implantation répétés (RIF) 36
3.4.4. Retard de croissance fœtale 36

Conclusion 37
Références bibliographiques 38

الملخص

تلعب الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) دوراً مهماً في المناعة. و توجد في شكلين: الخلايا القاتلة الطبيعية المحيطية و الخلايا القاتلة الطبيعية المتساقطة. يوجد النوع الأول في الدم وله قدرة سامة خلوية قوية ، و يتميز بمستقبلات تنشيطية و مثبطة مختلفة. أما النوع الثاني، فتتواجد فقط في بطانة الرحم المتحولة أثناء الحمل. تتسم هذه الخلايا بسمية خلوية منخفضة، ولكنها تساهم بشكل أساسي في التقدم السلس للحمل من خلال تعزيز نمو و غزو المشيمة و تحسينا لأوعية الدموية و إعادة تشكيل الشرايين الحلزونية و الحفاظ على الحمل. و يعكس الاختلاف الوظيفي بين نوعي الخلايا القاتلة الطبيعية تكيفاً مناعياً خاصاً بالحمل، وفهمه أمر بالغا لأهمية في تفسير بعض مضاعفات الحمل مثل الإجهاض المتكرر و تسمم الحمل وتأخر نمو الجنين.

الكلمات المفتاحية : الإجهاض، خلايا قاتلة طبيعية، بطانة الرحم، مستقبلات منشطة، مستقبلات مثبطة، تسمم الحمل.

Résumé

Les cellules tueuses naturelles (NK) jouent un rôle important dans l'immunité. Elles existent sous deux formes : les cellules NK périphériques et les cellules NK déciduales. Le premier type est présent dans le sang et possède une forte capacité cytotoxique et se caractérisent par différents récepteurs activateur et inhibiteur de toxicité. Tandis que, le deuxième type : les NK déciduales sont présentes uniquement dans l'endomètre utérin transformé en décidua pendant la grossesse. Les NK déciduales présentent une cytotoxicité réduite, mais contribuent de manière essentielle au bon déroulement de la grossesse en favorisant le développement et l'invasion du trophoblaste et du placenta, l'amélioration de la vascularisation et le remodelage des artères spiralées, ainsi que le maintien de la grossesse. La différence fonctionnelle entre les deux types de cellules NK reflète une adaptation immunitaire spécifique à la grossesse, dont la compréhension est cruciale pour expliquer certaines complications gestationnelles telles que les fausses couches à répétition, la pré-éclampsie et le retard de croissance fœtale.

Mots clés : avortement, cellule NK, décidua, grossesse, récepteurs activateur, récepteur inhibiteur, pré-éclampsie.

Abstrat

Natural killer (NK) cells play an important role in immunity. They exist in two forms: peripheral NK cells and decidual NK cells. The first type is present in the blood and has a strong cytotoxic capacity, characterized by different activating and inhibitory receptors. The second type, decidual NK cells, are found only in the uterine endometrium, which is transformed into a decidua during pregnancy. Decidual NKs have reduced cytotoxicity, but make an essential contribution to pregnancy, promoting trophoblast and placental development and invasion, improved vascularization and remodeling of spiral arteries, and maintenance of pregnancy. The functional difference between the two NK cell types reflects a pregnancy-specific immune adaptation, the understanding of which is crucial to explain certain gestational complications such as recurrent miscarriage, pre-eclampsia and fetal growth delay.

Key words : abortion, NK cell, decidua, pregnancy, activating receptors, inhibitory receptor, pre-eclampsia.

Liste des abréviations

ADCC : antibody dependant cell cytotoxicity

AKT/PKB : Protein kinase B

Ang-1 : Angiopoietin-1

cNK :circulating Natural Killer cells (cellules NK circulantes)

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CTB : Cytotrophoblasts (Cytotrophoblastes)

CTL : Lymphocytes T Cytotoxiques

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte associatedprotein 4

DAP : Days After Pregnancy (jours après la grossesse)

DC : Cellule Dendritique

dDC : Cellule Dendritique déciduale

DNAM-1 : DNAX Accessory Molecule-1 (Récepteur activateur exprimé sur les cellules NK et T)

dNK :decidual Natural Killer cells (cellules NK déciduales)

DSC :decidual stromal cells (cellules stromales déciduales)

E4BP4 :E4-binding protein 4

ECM : Extracellular Matrix (Matrice extracellulaire)

EMT : Epithelial-to-Mesenchymal Transition (Transition épithélio-mésenchymateuse)

ESCs : Endometrial Stromal Cells (Cellules stromales endométriales)

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

EVT : ExtravillousTrophoblasts (Cellules trophoblastiques extravillositaires)

FADD : Fas-Associated proteinwithDeath Domain

FGR : FetalGrowth Restriction (équivalent anglais du RCF)

FIV : Fécondation In Vitro

FLT3L :Fms-Like Tyrosine kinase 3 Ligand

Gal-9 : Galectin-9 (Galectine-9)

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

Gzm : Granzyme

HA : Hyaluronic Acid (Acide hyaluronique)

HMWHA : High MolecularWeightHyaluronic Acid (Acide hyaluronique de haut poids moléculaire)

HYAL2 : Hyaluronidase 2 (Enzyme dégradant l'acide hyaluronique)

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IFN : Interféron

IL :interleukine

ILT2 : Immunoglobulin-like transcript 2 (récepteur inhibiteur, aussi appelé LILRB1)

iNK : Cellule NK immature