

Le développement placentaire

■ J.M. FOIDART^{1, 2}, F. GOFFIN^{1, 2}, E. MAQUOI² ■

L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE ET LE DEVELOPPEMENT PLACENTAIRE - DONNEES HISTOLOGIQUES

Le processus de placentation répond à deux besoins essentiels de l'embryon en développement : (1) l'attachement de ce dernier à l'utérus maternel et (2) le rapprochement des circulations maternelle et fœtale de façon à permettre les échanges de gaz et de nutriments (pour une revue détaillée du processus de placentation, voir Kaufmann et Burton, 1994). Dans l'espèce humaine, la formation du placenta débute dès le 6^e jour suivant l'ovulation, lors de l'implantation du blasto-

cyste au sein de l'endomètre maternel. A ce stade, le blastocyste est limité par une assise cellulaire d'origine épithéliale nommée le tropho-ectoderme. Au contact de l'épithélium utérin, ce tropho-ectoderme se différencie en une assise externe syncytiale, le syncytiotrophoblaste, et une assise interne constituée de cellules présentant un important potentiel de prolifération, le cytotrophoblaste (*fig. 1A*).

Au 8^e jour, grâce à son activité protéolytique, le syncytiotrophoblaste pénètre l'épithélium utérin et infiltre le tissu conjonctif sous-jacent, la prolifération et la différenciation continue de l'assise cytotrophoblastique assurant l'expansion du syncytium (*fig. 1B*).

Dès le 9^e jour, le syncytium se perce de lacunes dont l'extension et la fusion conduisent à la formation d'un réseau de cavités limitant des travées syncytiales, vestiges du syncytiotrophoblaste primaire (*fig. 1C*).

Au 12^e jour, l'implantation est achevée, l'embryon est désormais complètement inclus au sein de la caduque utérine. Suite à cette phase initiale de nidation, les cytotrophoblastes se différencient selon deux voies distinctes : la voie villeuse et la voie extravilleuse (Loke et King, 1995 ; Pijnenborg, 1996).

1. - Les trophoblastes villex

Le signe le plus précoce du développement du système villex est l'apparition, dès la 2^e semaine de la grossesse, de "bourgeonnements" cytotrophoblastiques pénétrant les travées syncytiales, constituant ainsi les villosités primaires (*fig. 1D*).

Celles-ci sont rapidement transformées en villosités secondaires suite à l'infiltration des

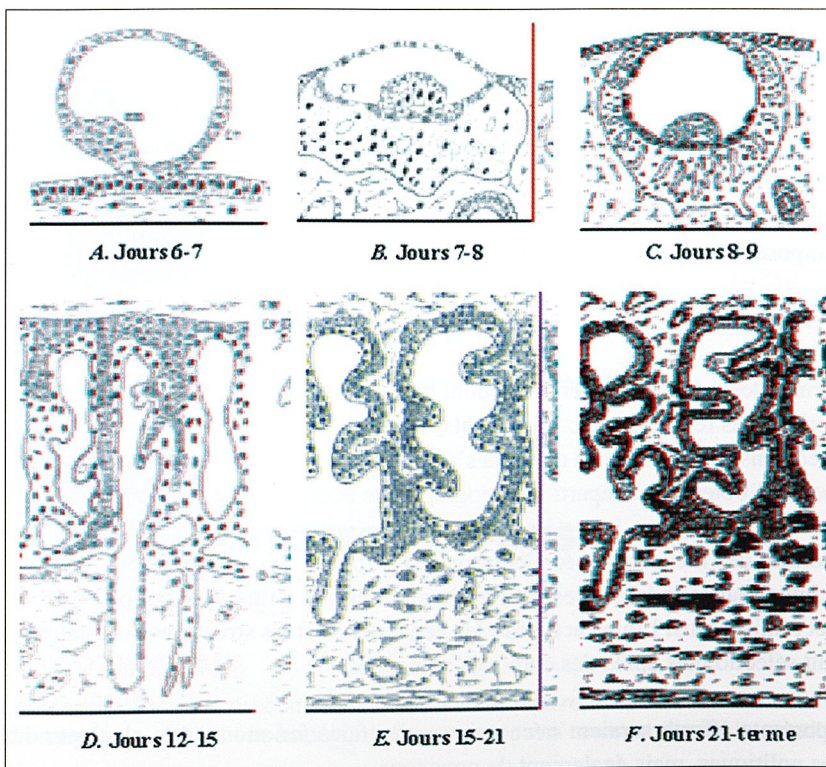


Fig. 1 : Principales étapes de l'implantation et du développement placentaire humain. A : Implantation du blastocyste. B : Infiltration du conjonctif utérin par le blastocyste. C : Formation des travées syncytiales. D : Formation des villosités primaires. E : Formation des villosités secondaires. F : Formation des villosités tertiaires. D'après Kaufmann & Burton (1994), modifié.

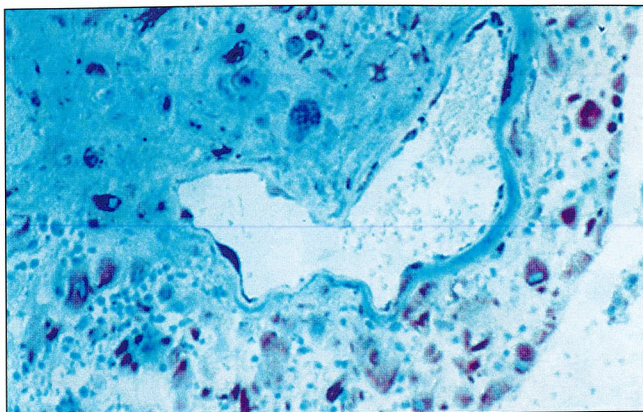


Fig. 2 : Mise en évidence de cellules trophoblastiques à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique. On détecte la présence de cellules trophoblastiques interstitielles dans la paroi des vaisseaux et dans la lumière. Des cellules trophoblastiques remplacent les cellules endothéliales qui bordent la paroi vasculaire (13^e semaine de grossesse).

bourgeons cytotrophoblastiques par du mésenchyme extra-embryonnaire (*fig. 1E*). Enfin, l'apparition de capillaires fœtaux dans l'axe mésenchymateux caractérise l'émergence des villosités tertiaires (*fig. 1F*). Ainsi, dès la fin de la 4^e semaine, la circulation fœto-placentaire est établie.

Au cours des 2^e et 3^e mois de la grossesse, l'extension rapide ainsi que la ramification des villosités conduisent au développement de "l'arbre villeux" caractéristique du placenta mature.

2. – Les trophoblastes extravilleux

Au cours du développement villeux, les bases des villosités primaires accolées à la caduque utérine sont pénétrées par les bourgeonnements cytotrophoblastiques. Ces protrusions trophoblastiques, organisées en structures pluristratifiées, constituent les colonnes trophoblastiques, caractéristiques des villosités crampon (*fig. 2*). L'extension latérale de ces colonnes conduit à la formation d'une "coquille trophoblastique" qui constitue une enveloppe complète autour de l'embryon. C'est à partir de cette coquille trophoblastique que s'individualisent, durant les deux premiers trimestres de la grossesse, les trophoblastes interstitiels. Cette sous-population de trophoblastes extravilleux infiltre la caduque utérine sous-jacente, migrant de préférence en direction des artères spiralées maternelles (*fig. 2*).

C'est en effet à ce niveau que s'observent les plus fortes densités de trophoblastes interstitiels. Ces trophoblastes entraînent de profonds remaniements de la physiologie de ces artères. Ainsi, seules les artères entourées de trophoblastes interstitiels

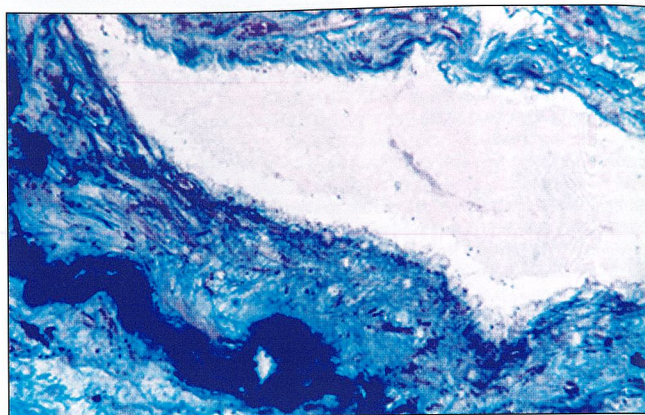


Fig. 3 : Artère utéroplacentaire (22^e semaine de grossesse). Artère utéroplacentaire normale. On ne distingue plus une membrane limitante élastique interne mais uniquement une limitante élastique externe. Les cellules musculaires lisses de la média ont disparu et sont remplacées par un tissu fibreux.

montrent d'importantes altérations de leurs structures. Celles-ci se caractérisent par un œdème, une disparition de l'endothélium et la destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes, remplacées par un matériel fibreux et fibrinoïde. Ces remaniements structuraux permettent ainsi à ces artères d'échapper aux mécanismes normaux de contrôle neurovasculaire et aux médiateurs locaux du tonus vasculaire (prostaglandines, endothélines, NO...), assurant ainsi un important flux sanguin en direction du placenta.

Dès la 8^e semaine de la grossesse, les trophoblastes interstitiels ont colonisé la totalité de la muqueuse utérine et atteignent désormais le myomètre. A ce niveau, les trophoblastes se différencient en cellules plurinucléées connues sous le nom de cellules géantes du placenta et correspondant à la forme de différenciation terminale de la voie extravilleuse (*fig. 1F et 2*). Au cours du second trimestre, le premier tiers du myomètre subit également l'invasion trophoblastique, engendrant un remaniement similaire des segments intramyométriaux des artères spiralées. La coquille trophoblastique constitue également l'origine d'une autre sous-population de trophoblastes extravilleux : les trophoblastes endovasculaires (*fig. 2*).

En effet, là où la coquille recouvre l'embouchure des artères spiralées (précédemment érodées lors de la pénétration du syncytiotrophoblaste primaire), les trophoblastes s'organisent en "bouchons" trophoblastiques intravasculaires, obstruant ainsi les terminaisons de ces artères. C'est à partir de ces bouchons que les trophoblastes endovasculaires progressent de façon rétrograde le long des artères spiralées.

Au cours de cette progression, ces trophoblastes remplacent progressivement l'endothélium maternel (préalablement modifié par l'invasion des trophoblastes interstitiels) dans un processus de "pseudo-vasculogénèse" (Damsky et Fisher, 1998) (*fig. 2*). Au cours du premier trimestre de la grossesse, cette migration endovasculaire affecte la quasi-totalité des artères spiralées présentes dans l'épaisseur de la caduque. Au cours du second trimestre, une seconde vague de migration endovasculaire affecte les segments intramyométriaux de ces artères, remplaçant partiellement l'assise endothéliale.

La conséquence physiologique majeure de ce remaniement des artères spiralées maternelles par les trophoblastes endovasculaires est la transformation de vaisseaux de petit calibre présentant une forte résistance au flux sanguin en des vaisseaux de plus gros calibre présentant une résistance moindre et permettant l'afflux de volumes sanguins croissants au niveau des cavités intervilleuses (*fig. 3*).

Les branches des artères utérines qui irriguent le placenta (artères utéroplacentaires) sont obturées jusqu'à la 13^e semaine de grossesse par les bouchons trophoblastiques. Ces derniers laissent toutefois percoler du plasma qui seul pénètre la chambre intervilleuse (*fig. 4*). La circulation placentaire du 1^{er} trimestre de la gestation est donc une circulation plasmato-choriale et non hémochoriale.

3. - L'endomètre maternel

Parallèlement à ces phases de différenciation affectant le compartiment fœtal du placenta, d'autres modifications remanient fondamentalement la muqueuse utérine. Ainsi, dès l'initiation de l'implantation, l'endomètre maternel est le siège d'importantes modifications physiologiques connues sous le terme de décidualisation.

Ce processus se caractérise schématiquement par l'infiltration de nombreux leucocytes (polynucléaires, macrophages et lymphocytes *Natural Killer*) d'origine maternelle et par le profond remaniement de la composition et de l'organisation des matrices extracellulaires (MECs) endométriales (Aplin et Jones, 1989). Ainsi, les cellules stromales de l'endomètre synthétisent autour d'elles une membrane basale typique, constituée d'un réseau de collagène de type IV, de laminine, de protéoglycan à héparan sulfate, d'entactine et de fibronectine. De plus, le conjonctif endométrial voit sa structure complètement modifiée par la réduction de la densité en collagènes fibrillaires, rendant ce tissu plus "perméable" à l'infiltration trophoblastique.

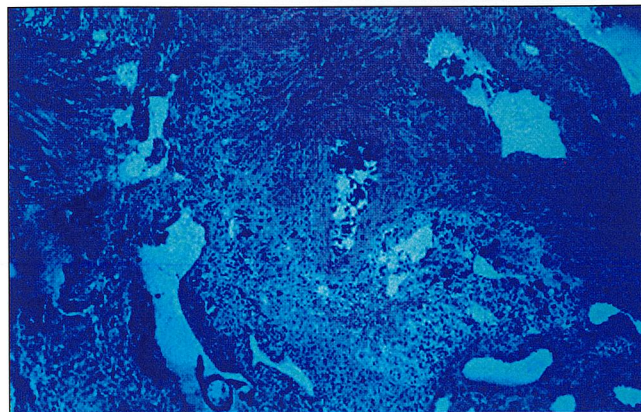


Fig. 4 : Mise en évidence à faible grossissement d'un réseau vasculaire de large calibre présentant une faible résistance au débit et conditionnant l'augmentation du débit sanguin intraplacentaire (16^e semaine de gestation).

Il apparaît donc que le développement du placenta présente de nombreuses similitudes avec la progression tumorale. En effet, tout deux impliquent des processus de prolifération et de migration cellulaire, d'importants remaniements des MECs, ainsi que de multiples interactions entre des cellules d'origine épithéliale (trophoblastes) et mésenchymateuse (cellules déciduales). De telles similitudes ont abouti au concept selon lequel la progression tumorale serait la conséquence d'une réactivation non contrôlée de différents processus embryonnaires (Sutherland *et al.*, 1990).

REGULATION DE LA MIGRATION DES CELLULES TROPHOBLASTIQUES

La migration des trophoblastes au sein de l'endomètre maternel est soumise à un strict contrôle spatio-temporel. En effet, la dérégulation des mécanismes de contrôle peut engendrer des placentations anormales allant de la prééclampsie, caractérisée par une sous-invasion des trophoblastes endovasculaires, au placenta accreta et choriocarcinomes, caractérisés par une invasion trophoblastique excessive.

Les données récentes indiquent que la régulation de l'infiltration trophoblastique repose sur l'établissement d'un dialogue complexe entre les cellules trophoblastiques et les tissus maternels infiltrés. Ce dialogue implique des "messagers" aussi divers que les cytokines, les chimiokines et les facteurs de croissance, les cellules du système immunitaire maternel et les composants des matrices extracellulaires (Damsky *et al.*, 1992 ; Haimovici et Anderson, 1993 ; Cross *et al.*, 1994). Ces derniers seront principalement considérés dans la suite de ce travail.

1. – Interactions avec les composants des MECs

Au cours de leur progression, les trophoblastes établissent des interactions complexes avec les divers constituants des membranes basales et des MECs. En effet, ces matrices constituent à la fois des sites d'ancrage permettant l'adhésion cellulaire et un réseau fibrillaire dense au travers duquel les trophoblastes doivent s'infiltrer afin d'atteindre les artères spiralées maternelles. Cette infiltration nécessite la mise en œuvre de mécanismes permettant aux trophoblastes d'adhérer à ces matrices, de les dégrader localement et de migrer à travers les zones digérées, la répétition de ces trois étapes fondamentales assurant la progression continue du trophoblaste au sein de la caduque.

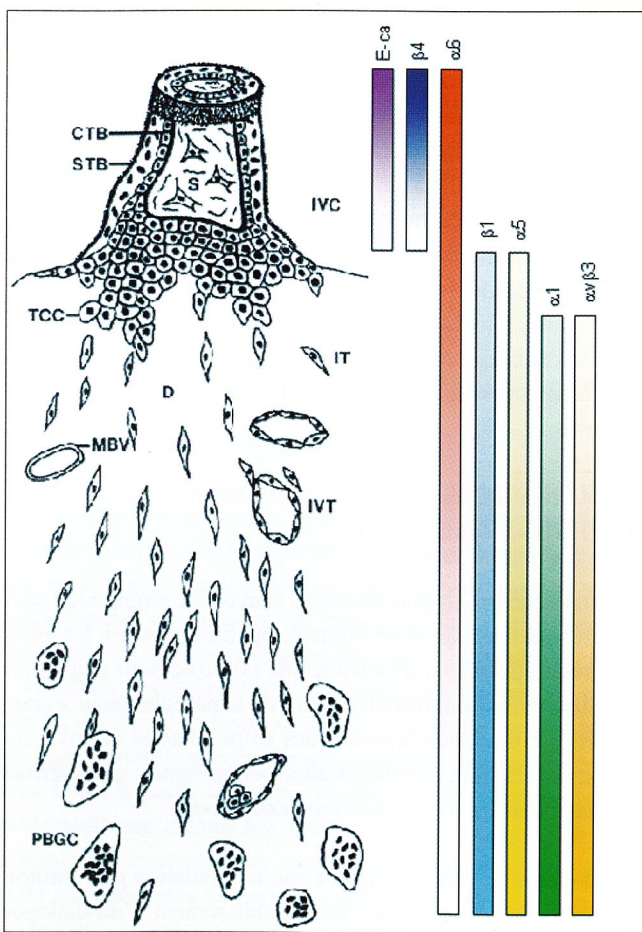


Fig. 5 : Structure schématique d'un lit placentaire au premier trimestre de la grossesse. L'évolution de l'expression des principales intégrines et de la E-cadherine (E-ca) au sein des différentes populations trophoblastiques est représentée sous forme d'histogrammes. CTB, cytotrophoblastes; IT, trophoblastes intermédiaires; IVC, chambre intervillieuse; IVT, trophoblastes intravasculaires; MBV, vaisseau sanguin maternel; PBGC, cellules géantes du placenta; S, tissu conjonctif villositaire; STB, syncytiotrophoblaste; TCC, colonne trophoblastique.

2. – Adhésion aux matrices extracellulaires

L'adhésion des trophoblastes aux composants des MECs nécessite l'intervention de récepteurs présents au niveau de la membrane plasmique et permettant à la cellule "d'identifier" et de se lier aux matrices environnantes. Parmi les nombreux types de molécules d'adhésion décrites à ce jour, les intégrines représentent la famille la plus étudiée.

Durant leur différenciation en trophoblastes interstitiels, les cytotrophoblastes montrent un profond remaniement de l'expression de leurs intégrines (Damsky *et al.*, 1992, 1994). Ainsi, au niveau des villosités, l'assise mono-cellulaire proliférative de cytotrophoblastes repose sur une membrane basale typique et exprime exclusivement l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ [récepteur de la laminine et impliquée également dans les processus d'adhésion intercellulaires homotypiques (Aplin, 1993)] et la E-cadherine [molécule impliquée dans les jonctions cellulaires homotypiques (Damsky et Fisher, 1998)]. Au niveau des colonnes trophoblastiques des villosités crampons, ces cytotrophoblastes modifient à la fois leurs interactions cellules-cellules et cellules-matrices. En effet, dans un premier temps, ces cellules perdent contact avec la membrane basale sous-jacente et, dans un second temps, s'organisent en colonnes pluristratifiées entrant progressivement en contact avec les composants de la MEC sécrétée par la caduque utérine (fig. 5).

Ces modifications structurales s'accompagnent d'une réduction progressive de l'expression de l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et de la E-cadherine, associée à l'apparition et à l'accroissement progressif de l'expression de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ (récepteur à la fibronectine) et de la VE-cadherine [une cadherine spécifiquement exprimée au niveau des cellules endothéliales vasculaires (Zhou *et al.*, 1997)]. Plus avant dans leur différenciation, lorsque ces cellules s'individualisent de la coquille trophoblastique pour donner naissance aux trophoblastes interstitiels, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ disparaît, l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ est maintenue et l'expression des intégrines $\alpha 1 \beta 1$ (récepteur à la laminine et aux collagènes de type I et IV), $\alpha v \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$ (récepteurs à la vitronectine) est induite (Damsky *et al.*, 1994).

Il apparaît donc que le changement graduel de l'expression de récepteur à la membrane basale ($\alpha 6 \beta 4$) à des récepteurs des MECs ($\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha v \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$), phénomène connu sous le terme de "switch" des intégrines, marque la transition d'un phénotype prolifératif à un phénotype invasif caractéristique des trophoblastes interstitiels (Damsky *et al.*, 1992). L'analyse, dans des modèles *in vitro*, des interactions

entre cellules trophoblastiques et composants des MECs indique que la liaison de l'intégrine $\alpha 1\beta 1$ avec son ligand (laminine, collagène) stimule l'invasivité, alors que la liaison de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$ avec son ligand (fibronectine) l'inhibe (Damsky *et al.*, 1992). Les implications physiologiques de ces différentes observations suggèrent l'existence de mécanismes de contrôle de l'invasivité trophoblastique *via* l'interaction de certains composants des MECs et de leurs récepteurs cellulaires respectifs.

Dans cette perspective, il est intéressant de noter que, chez les patientes souffrant de prééclampsie, syndrome caractérisé par un déficit d'invasion trophoblastique (Pijnenborg *et al.*, 1992), les trophoblastes interstitiels montrent une altération du "switch" des intégrines. En effet, ces sujets ne présentent ni la diminution de l'expression de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$, ni l'apparition de l'intégrine $\alpha 1\beta 1$, classiquement observées lors des grossesses normales (Zhou *et al.*, 1993). Cette observation renforce ainsi le concept de l'implication potentielle des relations trophoblastes-MECs dans la régulation de l'invasion trophoblastique. Cependant, il est important de noter que les données reliant la régulation de l'expression des intégrines et la prééclampsie restent, à l'heure actuelle, très controversées, d'autres équipes n'ont en effet constaté aucune altération de ces intégrines chez les sujets prééclampsiques (Divers *et al.*, 1995).

3. - Dégradation des matrices extracellulaires

L'adhésion des trophoblastes aux composants des MECs et des membranes basales représente une étape nécessaire mais non suffisante au bon déroulement de l'invasion trophoblastique. En effet, ces matrices s'organisent schématiquement en un réseau tridimensionnel ne permettant pas une migration cellulaire "passive". Ainsi, pour migrer au travers de ces réseaux, le trophoblaste doit être capable d'en dégrader les principaux constituants. Parmi les divers systèmes protéolytiques existants, les protéinases à sérine et les métalloprotéases (MMPs) représentent les deux familles les plus étudiées au cours du développement placentaire. Ainsi, l'expression de ces protéinases et de leurs inhibiteurs a fait l'objet de nombreuses études tant *in vivo* qu'*in vitro*.

De ces travaux, il ressort qu'au cours du premier trimestre de la grossesse (lorsque l'invasivité trophoblastique est maximale), les trophoblastes interstitiels synthétisent les principaux éléments du système d'activation du plasminogène : l'uPA, son récepteur membranaire (l'uPAR), ainsi que ses inhibiteurs (PAI-1 et -2) (Sherman *et al.*, 1976 ; Strickland *et*

al., 1976 ; Feinberg *et al.*, 1989 ; Sappino *et al.*, 1989 ; Behrendtsen *et al.*, 1992 ; Zini *et al.*, 1992 ; Hofmann *et al.*, 1994). Outre les protéinases à sérine, ces trophoblastes sécrètent également un large "arsenal" de MMPs incluant la MMP-1 (Yagel *et al.*, 1988 ; Moll et Lane, 1990), la MMP-2 (Bischof *et al.*, 1991 ; Autio-Harminen *et al.*, 1992 ; Fernandez *et al.*, 1992 ; Blankenship et King, 1994), la MMP-9 (Fisher *et al.*, 1985 ; Emonard *et al.*, 1990 ; Bischof *et al.*, 1991 ; Librach *et al.*, 1991 ; Behrendtsen *et al.*, 1992 ; Emonard *et al.*, 1993), les MMP-3 et -10 (Brenner *et al.*, 1989), ainsi que les TIMP- 1, -2 et -3 (Hurskainen *et al.*, 1996 ; Bass *et al.*, 1997).

Afin de compléter l'analyse de l'expression des MMPs au cours du développement placentaire, nous avons étudié, par des techniques d'immunohistochimie et d'hybridation *in situ*, la distribution tissulaire des MMP-2, MMP-9 (Polette *et al.*, 1994), MMP-14 (Nawrocki *et al.*, 1996), ainsi que des TIMP-1 et -2 (Polette *et al.*, 1994) dans des biopsies de placentas et de lits placentaires du premier et troisième trimestre de la grossesse.

Les principales données de ces études sont résumées dans le **tableau 1**. Il apparaît ainsi que les trophoblastes invasifs coexpriment la MMP-2, la MMP-14 (MTI-MMP) et le TIMP-2, suggérant que ces cellules sont capables d'activer la pro-MMP-2 et, par conséquent, de jouer un rôle actif dans le remaniement des MECs observé au cours du processus de placentation. En plus de ce système d'activation de la pro-MMP-2, ces cellules synthétisent également la MMP-9, une MMP semblant jouer un rôle central dans le contrôle de l'invasion trophoblastique. En effet, *in vitro*, son inhibition par un anticorps bloquant abolit complètement l'invasivité de ces cellules (Librach *et al.*, 1991).

Il est intéressant de noter que l'expression de ces MMPs et de leurs inhibiteurs n'est pas confinée aux seules cellules invasives (trophoblastes intermédiaires), mais est aussi observée dans les cellules déciduales maternelles. En effet, cette observation va à l'encontre d'un concept ancien considérant l'endomètre décidualisé comme un tissu subissant l'invasion trophoblastique et dont la fonction essentielle est de limiter cette dernière (Kirby, 1960 et 1965). Nos résultats suggèrent au contraire que, de par leur capacité à synthétiser diverses protéinases, les cellules déciduales jouent un rôle actif dans l'invasion, visant à faciliter la progression des trophoblastes. Cette hypothèse a été récemment confirmée *in vivo*, dans différents modèles murins (Alexander *et al.*, 1996 ; Rinkenberger *et al.*, 1997).

	MMP-2	MMP-14	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Villosités					
Trophoblastes (cyto- et/ou syncytiotrophoblastes)	+ (prot.) - (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	- (prot.) - (ARN)	+ (prot.) + (ARN)
Stroma	+ (prot.) + (ARN)	(prot.) (ARN)	- (prot.) - (ARN)	+ (prot.) (ARN)	- (prot.) - (ARN)
Lits Placentaires					
Colonnes trophoblastiques	+++ (prot.) +++ (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	++ (prot.) ++ (ARN)
Trophoblastes intermédiaires	++ (prot.) ++ (ARN)	+++ (prot.) +++ (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)
Trophoblastes endovasculaires	++ (prot.) ++ (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	?	?	?
Cellules trophoblastiques géantes	++ (prot.) ++ (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	?	?	?
Cellules déciduales	++ (prot.) ++ (ARN)	+++ (prot.) +++ (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)	+ (prot.) + (ARN)

Tableau 1 : Localisation des MMP-2, MMP-9, MMP-14 et TIMP-1 et -2 au niveau des villosités et lits placentaires au premier trimestre de la grossesse. L'expression de la protéine (prot.) et de l'ARN messager (ARN) correspondant est évaluée comme suit : +/- : peu ou pas d'expression, + à +++ : expression d'intensité croissante.

Une telle coopération entre éléments envahissants et envahis est également observée dans de nombreux types de cancers (Crawford et Matrisian, 1994; Noël et Foidart, 1998). Ces différentes localisations *in vivo* ont été récemment confirmées par d'autres groupes (Hurskainen *et al.*, 1996; Bjorn *et al.*, 1997; Hurskainen *et al.*, 1998).

L'analyse par *Northern blotting* du niveau d'expression de ces MMPs et TIMPs au niveau des lits placentaires nous a permis d'étudier la modulation de leur expression au cours de la gestation (*fig. 6*).

Alors que les niveaux d'expression de la MMP-2 et du TIMP-2 restent stables, l'expression de la MMP-9, maxi-

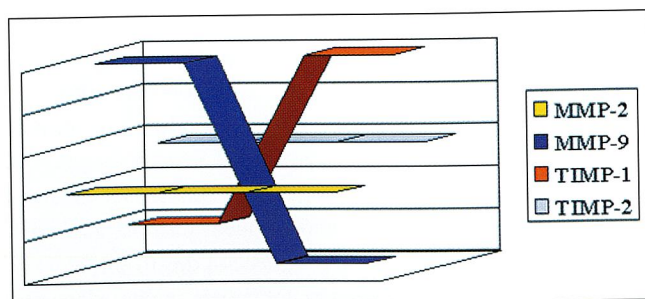


Fig. 6 : Evolution de l'expression des ARN messagers des MMP-2 et -9 et des TIMP-1 et -2 au cours de la grossesse.

male durant le premier trimestre (période durant laquelle l'invasivité trophoblastique est maximale), est fortement réduite à terme. Inversement, l'expression du TIMP-1 est maximale à terme, lorsque les trophoblastes ont perdu toute capacité invasive.

L'évolution opposée de l'abondance de la MMP-9 et du TIMP-1 suggère que l'équilibre entre cette protéinase et cet inhibiteur constitue un mécanisme clé de la régulation du potentiel invasif des trophoblastes. Cette hypothèse est étayée par l'observation qu'*in vitro* l'invasion trophoblastique est inhibée par le TIMP-1 (Graham et Lala, 1991; Librach *et al.*, 1991).

Enfin, la présence de différentes protéinases (MMP-1, -2, -9, uPA) et de leurs inhibiteurs (TIMP-1 et -2, PAI-1 et -2) au niveau des cyto- et/ou syncytiotrophoblastes villositaires (Feinberg *et al.*, 1989; Moll et Lanc, 1990; Fernandez *et al.*, 1992; Hofmann *et al.*, 1994; Polette *et al.*, 1994) suggère leur implication dans divers processus nécessitant un remaniement des MECs tels que, par exemple, la croissance et la ramification des villosités, la vascularisation, ainsi que dans des mécanismes protéolytiques visant à prévenir la formation de dépôts de fibrine à la surface des villosités, assurant ainsi les échanges gazeux et de nutriments entre le système circulatoire maternel et fœtal.

CONCLUSION

Les mécanismes cellulaires et moléculaires liés à l'implantation embryonnaire et à la formation du placenta humain sont actuellement en cours d'élucidation. Ils font apparaître l'existence de "dialogues" complexes entre, d'une part, les cellules trophoblastiques fœtales et, d'autre part, les tissus maternels (cellules déciduales et cellules du système immunitaire).

Ces "conversations" cellulaires utilisent divers médiateurs tels que les protéinases et leurs inhibiteurs, les composants des MECs, les molécules d'adhésion (intégrines, galectines, cadhérines...), les cytokines, facteurs de croissances et les hormones (fig. 7).

1. Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, Université de Liège, CHU de Liège - LIEGE (Belgique).
2. Département de Gynécologie-Obstétrique, Université de Liège, CHR de la Citadelle - LIEGE (Belgique).

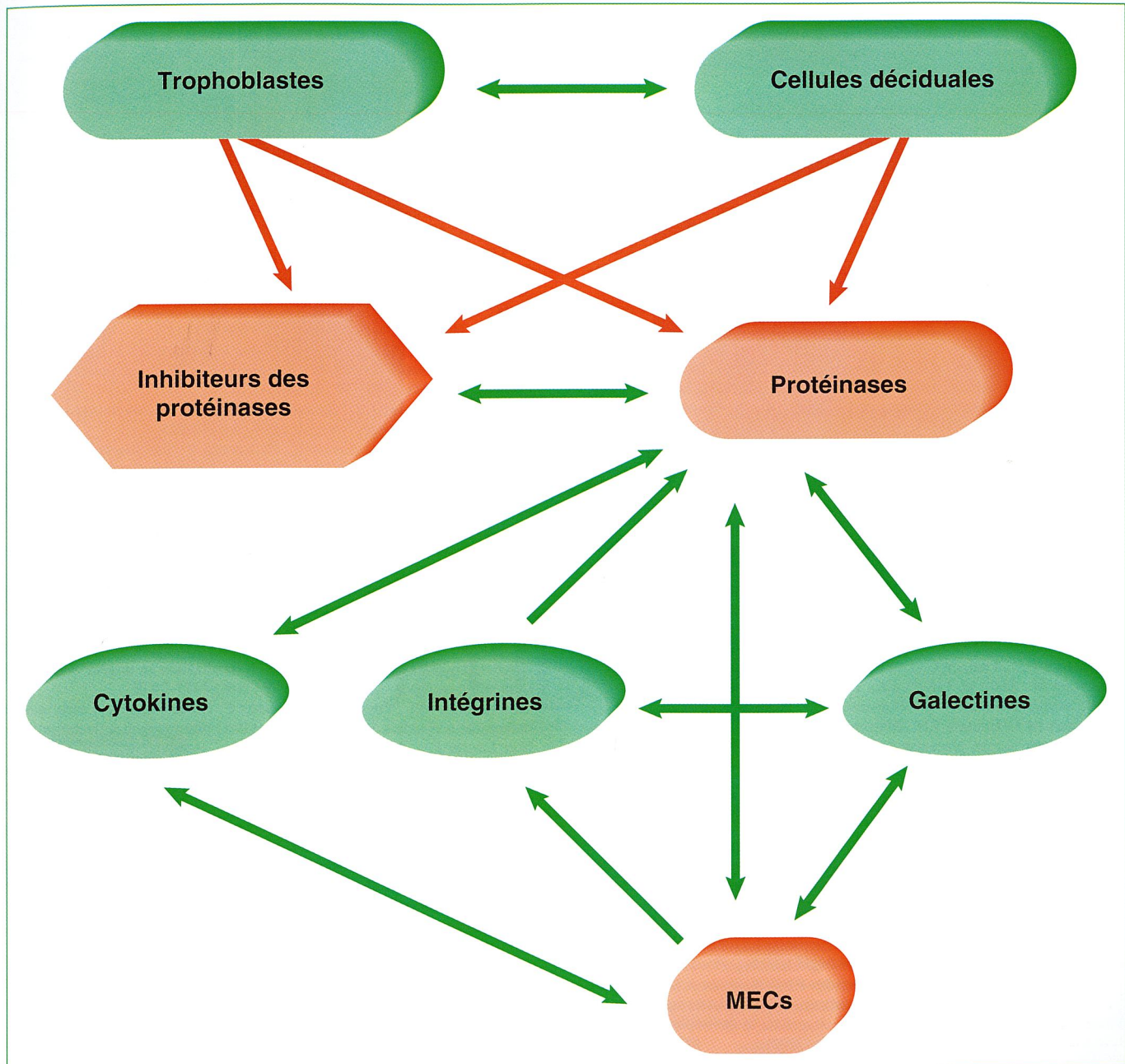


Fig. 7 : Schéma illustrant les principales interactions impliquées dans le contrôle du développement placentaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER C.M., HANSELL E.J., BEHRENDTSEN O., FLANNERY M.L., KISHANI N.S., HAWEDS S.P., WERB Z. Expression and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors at the maternal-embryonic boundary during mouse embryo implantation. *Development*, 1996; 122 : 1723-1736.
2. APLIN J.D., JONES C.J.P. Extracellular matrix in endometrium and decidua. In : Placenta as a model and a source (ed.) Genbacev O., Klopfer A., pp. 115-128. Plenum Publishing Corporation, New York (1989).
3. APLIN J.D. Expression of integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human trophoblast and its loss from extravillous cells. *Placenta*, 1993; 14 : 203-215.
4. AUTIO-HARMEINEN H., HURKAINEN T., NISKASAARI K., HÖYHTYÄ M., TRYGGVASON K. Simultaneous expression of 70 kilodalton type IV collagenase and type IV collagen alpha 1 (IV) chain genes by cells of early human placenta and gestational endometrium. *Lab. Invest.*, 1992; 67 : 191-200.
5. BASS K.E., LI H., HAWKES S.P., HOWARD E., BULLEN E., VU T.K., MCMASTER M., JANATPOUR M., FISHER S.J. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 expression is upregulated during human cytotrophoblast invasion *in vitro*. *Dev. Genet.*, 1997; 21 : 61-67.
6. BEHRENDTSEN O., ALEXANDER C.M., WERB Z. Metalloproteinases mediate extracellular matrix degradation by cells from mouse blastocyst outgrowths. *Development*, 1992; 94 : 555-560.
7. BISCHOF P., FRIEDLI E., MARTELLI M., CAMPANA A. Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured human cytotrophoblast cells : effects of cell adhesion and immunopurification. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991; 165 : 1791-1801.
8. BJORN S.F., HASTRUP N., LUND L.R., DANO K., LARSEN J.F., PYKE C. Coordinated expression of MMP-2 and its putative activator, MT1-MMP, in human placentation. *Mol. Hum. Reprod.*, 1997; 3 : 713-723.
9. BLANKENSHIP T.N., KING B.F. Identification of 72-kilodalton type IV collagenase at sites of trophoblastic invasion of macaque spiral arteries. *Placenta*, 1994; 15 : 177-187.
10. BRENNER C.A., ADLER R.R., RAPPOLEE D.A., PEDERSEN R.A., WERB Z. Genes for extracellular matrix-degrading metalloproteinases and their inhibitor, TIMP, are expressed during early mammalian development. *Genes. Develop.*, 1989; 3 : 848-859.
11. CRAWFORD H.C., MATRISIAN L.M. Tumor and stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. *Invasion Metast.*, 1994; 14 : 234-245.
12. CROSS J.C., WERB Z., FISHER S.J. Implantation and placenta : key pieces of the development puzzle. *Science*, 1994; 166 : 1508-1518.
13. DAMSKY C.H., FISHER S.J. Trophoblast pseudo-vasculogenesis : faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998; 10 : 660-666.
14. DAMSKY C.H., FITZGERALD M.L., FISHER S.J. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 1992; 89 : 210-222.
15. DAMSKY C.H., LIBRACH C., LIM K.H., FITZGERALD M.L., MACMASTER M.T., JANATPOUR M., ZHOU Y., LOGAN S.K., FISHER S.J. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development*, 1994; 120 : 3657-3666.
16. DIVERS M.J., BULMER J.N., MILLER D., LILFORD R.J. Beta 1 integrins in third trimester human placentae : no differential expression in pathological pregnancy. *Placenta*, 1995; 16 : 245-260.
17. EMONARD H., CHRISTIANE Y., MUNAUT C., FOIDART J.M. Reconstituted basement membrane matrix stimulates interstitial procollagenase synthesis by human fibroblast in culture. *Matrix*, 1990; 10 : 373-377.
18. EMONARD H., AGHAYAN M., SMET M., SCHAAPS J.P., GRIMAUD J.A., CHRISTIANE Y., FOIDART J.M. Role of extracellular matrix in regulation of type IV collagenase synthesis by human trophoblast cells and their malignant counterparts. *Trophoblast Res.*, 1993; 7 : 201-210.
19. FEINBERG R.F., KAO L.C., HAIMOWITZ J.E., QUEENAN J.T., WUN T.C., STRAUSS J.F. III, KLIMAN H.J. Plasminogen activator inhibitor type 1 and 2 in human trophoblasts. *Lab. Invest.*, 1989; 61 : 20-26.
20. FERNANDEZ P.L., MERINO M.J., NOGALES F.F., CHARONIS A.S., STETLER-STEVENSON W.G., LIOTTA L. Immunohistochemical profile of basement membrane proteins and 72 kilodalton type IV collagenase in the implantation placental site. *Lab. Invest.*, 1992; 66 : 572-579.
21. FISHER S.J., LEITCH M.S., KANTOR M.S., BASBAU C.B., KRAMER R.H. Degradation of extracellular matrix by the trophoblastic cells of first trimester human placentas. *J. Cell. Biochem.*, 1985; 27 : 31-41.
22. GRAHAM C.H., LALA P.K. Mechanisms of control of trophoblast invasion *in situ*. *J. Cell Physiol.*, 1991; 148 : 228-234.
23. HAIMOVICI F., ANDERSON D.J. Cytokines and growth factors in implantation. *Micr. Res. Techn.*, 1993; 25 : 201-207.
24. HOFMAN G.E., GLATSTEIN I., SCHATZ F., HELLER D., DELIGDISH L. Immunohistochemical localization of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitors 1 and 2 in early human implantation sites. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994; 170 : 671-676.
25. HURSKAINEN T., HÖYSTYÄ M., TUUTTILA A., OIKARINEN A., AUTIO-HARMAINEN H. mRNA expressions of TIMP-1, -2, and -3 and 92-kD type IV collagenase in early human placenta and decidua membrane as studied by *in situ* hybridization. *J. Histochem. Cytochem.*, 1996; 44 : 1379-1388.
26. HURSKAINEN T., SEIKI M., APTE S.S., SYRJÄKALLIO-YLITALO M., SORSA T., OIKARINEN A., AUTIO-HARMAINEN H. Production of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT-MMP-1) in early human placenta. A possible role in placental implantation? *J. Histochem. Cytochem.*, 1998; 46 : 221-229.
27. KAUFMAN P., BURTON G. Anatomy and genesis of the placenta. In : The physiology of reproduction, second edition. (Eds) Knobil E., Neill J.D., Raven Press, Ltd., New York, pp. 441-484 (1994).
28. KIRBY D.R. The development of mouse eggs beneath the kidney capsule. *Nature*, 1960; 187 : 707-708.
29. KIRBY D.R. The invasiveness of the trophoblast. In : The early conceptus normal and abnormal. Park, W.W. (ed.), pp. 68-74 (1965).
30. LIBRACH C.L., WERB Z., FITZGERALD M.L., CHIU K., CORWIN N.M., ESTEVES R., GROBELNY D., GALARDY R., DAMSKY C.H., FISHER S.J. 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. *J. Cell Biol.*, 1991; 113 : 437-449.
31. LOKE Y.W., KING A. Human implantation : cell biology and immunology. Cambridge University Press, Cambridge (1995).
32. MOLL U.M., LANE B.L. Proteolytic activity of first trimester human placenta : localization of interstitial collagenase in villous and extravillous trophoblast. *Histochemistry*, 1990; 94 : 555-560.
33. NAWROCKI B., POLETTE M., MARCHAND V., MAQUOI E., FOURNIER J., FOIDART J.M., BIREMBAUT P. MT-MMP expression in the development of human placenta. *Placenta*, 1996; 17 : 565-572.
34. NOEL A., FOIDART J.M. The role of stroma in breast carcinoma growth *in vivo*. *J. Mamm. Gland Biol. Neopl.*, 1998; 3 : 215-225.
35. PIJNENBORG R., VERCRUYSSSE L., BALLEGEER V. The distribution of fibronectin in the placental bed in normotensive and hypertensive human pregnancies. *Troph. Res.*, 1992; 6 : 343-350.
36. PIJNENBORG R. The placental bed. *Hyper. Pregn.*, 1996; 15 : 7-23.
37. POLETTE M., NAWROCKI B., PINTIAUX A., MASSENET C., MAQUOI E., VOLLEERS L., SCHAAPS J.P., BIREMBAUT P., FOIDART J.M. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium. *Lab. Invest.*, 1994; 71 : 838-846.
38. RINKENBERGER J.L., CROSS J.C., WERB Z. Molecular genetics of implantation in the mouse. *Dev. Genet.*, 1997; 21 : 6-20.
39. SAPPINO A.P., HUARTE J., BELIN D., VASSALL J.D. Plasminogen activator in tissue remodeling and invasion : mRNA localization in mouse ovaries and implanting embryos. *J. Cell Biol.*, 1989; 109 : 2471-2479.
40. SHERMAN M.I., STRICKLAND S., REICH E. Differentiation in early mouse embryonic and teratocarcinoma cells *in vitro* : plasminogen activator production. *Cancer Res.*, 1976; 36 : 4208-4216.
41. STRICKLAND S., REICH E., SHERMAN M.I. Plasminogen activator in early embryogenesis : enzyme production by trophoblast and parietal endoderm. *Cell*, 1976; 9 : 231-240.
42. SUTHERLAND H., DOUGHERTY G., DEDHAR S. Development biology and oncology : two sides to the same coin. *New Biologist*, 1990; 2 : 970-973.
43. YAGEL S., PARHAR R.S., JEFFREY J.J., LALA P.K. Normal non-metastatic trophoblast cells share *in vitro* invasive properties of malignant cells. *J. Cell. Physiol.*, 1988; 136 : 455-464.
44. ZHOU Y., DAMSKY C.H., CKU K., ROBERTS J.M., FISHER S.J. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J. Clin. Invest.*, 1993; 91 : 950-960.
45. ZHOU Y., DAMSKY C.H., FISHER S.J. Preeclampsia is associated with failure of human trophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of the defective endothelial invasion in this syndrome? *J. Clin. Invest.*, 1997; 99 : 2152-2164.
46. ZINI J.M., MURRAY S.C., GRAHAM C.H., LALA P.K., KARIKO K., BARNATHAN E.S. Characterization of urokinase receptor expression by human placental trophoblasts. *Blood*, 1992; 79 : 2917-2929.