

## **Le cytotrophoblaste humain, un casse-tête pour le biologiste**

**Éliane Alsat  
André Malassiné  
Anne Tarrade  
Philippe Merviel  
Danièle Évain-Brion**

Le cytotrophoblaste est l'élément-clé du placenta humain. Cette cellule, d'origine embryonnaire, est directement impliquée dans les processus biologiques indispensables à l'établissement, au maintien et au développement d'une grossesse, que sont l'implantation du blastocyste dans la paroi utérine, la tolérance immunitaire de l'allogreffe, le développement et la croissance fœto-placentaire. Il apparaît essentiel de comprendre les mécanismes réglant les diverses activités du cytotrophoblaste au cours de ces processus, faisant intervenir notamment, prolifération, migration, invasion, différenciation par fusion cellulaire et coopérativité intercellulaire. Leur dysfonctionnement peut, en effet, être responsable de certaines maladies majeures de la grossesse, telles que la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin.

**L**e placenta humain est un organe fascinant par la complexité de son développement et la diversité de ses fonctions, toutes indispensables au déroulement de la grossesse et à la croissance fœtale. Pour les immunologistes, il forme l'interface entre les tissus maternels et fœtaux et permet la tolérance des antigènes fœto-paternels par l'organisme maternel. Pour les généticiens, ce tissu d'origine embryonnaire présente bien des particularités telles que l'inactivation du chromosome X paternel. Pour les physiologistes, il est à la fois poumon, rein, intestin et systèmes neuroendocrine et endocrine complexes. Pour les virologistes il est le lieu privilégié d'expression de certains rétrovirus. Enfin, pour les biologistes cellulaires, il réalise un

modèle unique d'invasion pseudotumorale limitée et dûment contrôlée, et il constitue par ailleurs l'un des rares modèles en biologie humaine de fusion cellulaire aboutissant à la formation d'un syncytium. C'est plus particulièrement à ces deux grandes questions de biologie cellulaire que nous nous intéresserons dans cette revue.

### **Implantation du blastocyste et développement de la villosité choriale**

L'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain est la villosité choriale [1]. Au tout début de la grossesse, la couche de cytotrophoblastes, dérivée du trophoctoderme, en regard de la muqueuse utérine, se

#### **ADRESSES**

E. Alsat, A. Tarrade, D. Évain-Brion: Inserm U. 427, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France. A. Malassiné: Université de Poitiers, UMR 6558, Faculté des sciences, 40, avenue du Recteur-Pineau, 86022 Poitiers Cedex, France. P. Merviel: Hôpital Tenon, 4, rue de Chine, 75020 Paris, France.

différencie en un syncytiotrophoblaste (figure 1A). Ce syncytiotrophoblaste, très invasif, permet l'ancrage puis l'enfouissement complet du blastocyste dans la muqueuse utérine réalisant l'implantation (figure 1B) [2-4]. De larges lacunes apparaissent alors dans la masse syncytiale (figure 1C). Une première vague proliférative de cytotrophoblastes colonise le syncytiotrophoblaste interlacunaire, formant l'ébauche de la villosité chorale ancrée dans l'utérus et à ce stade uniquement composée de cellules trophoblastiques: cytotrophoblastes mononucléés et syncytiotrophoblaste multinucléé (figure 1D). Puis, les colonnes de cytotrophoblastes sont à leur tour envahies par une prolifération mésenchymateuse d'origine embryonnaire, permettant la croissance de la villosité qui arborise (figure 1E). Simultanément, grâce à une vasculogénèse à partir des angioblastes et à une angiogénèse active, les vaisseaux fœtaux se développent au sein de l'axe mésenchymateux nouvellement formé.

La villosité chorale apparaît dans sa constitution définitive vers la troisième semaine après la fécondation (figure 1F). Elle est soit ancrée dans l'utérus maternel et appelée alors villosité crampon, soit flottante dans la chambre intervilluse. Cette chambre intervilluse dérivée des lacunes intervillositaires est irriguée progressivement par le sang maternel, au contact de sinus formés par les capillaires sanguins utérins. La communication directe avec les artères spirales maternelles n'est établie qu'à partir de la huitième semaine de grossesse. Dans sa structure définitive, la villosité chorale est formée d'un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux. Elle est recouverte d'une couche interne de cellules épithéliales mononucléées, les cytotrophoblastes, reposant sur une membrane basale. Ces cytotrophoblastes, dénommés villex dans la villosité flottante, fusionnent et engendrant le syncytiotrophoblaste constituant la couche cellulaire externe de la villosité. Ainsi, les circulations maternelle et fœtale sont séparées par une structure d'origine fœtale, la « barrière placentaire » constituée par l'endothélium des capillaires placentaires, le mésenchyme qui les entoure et le tropho-

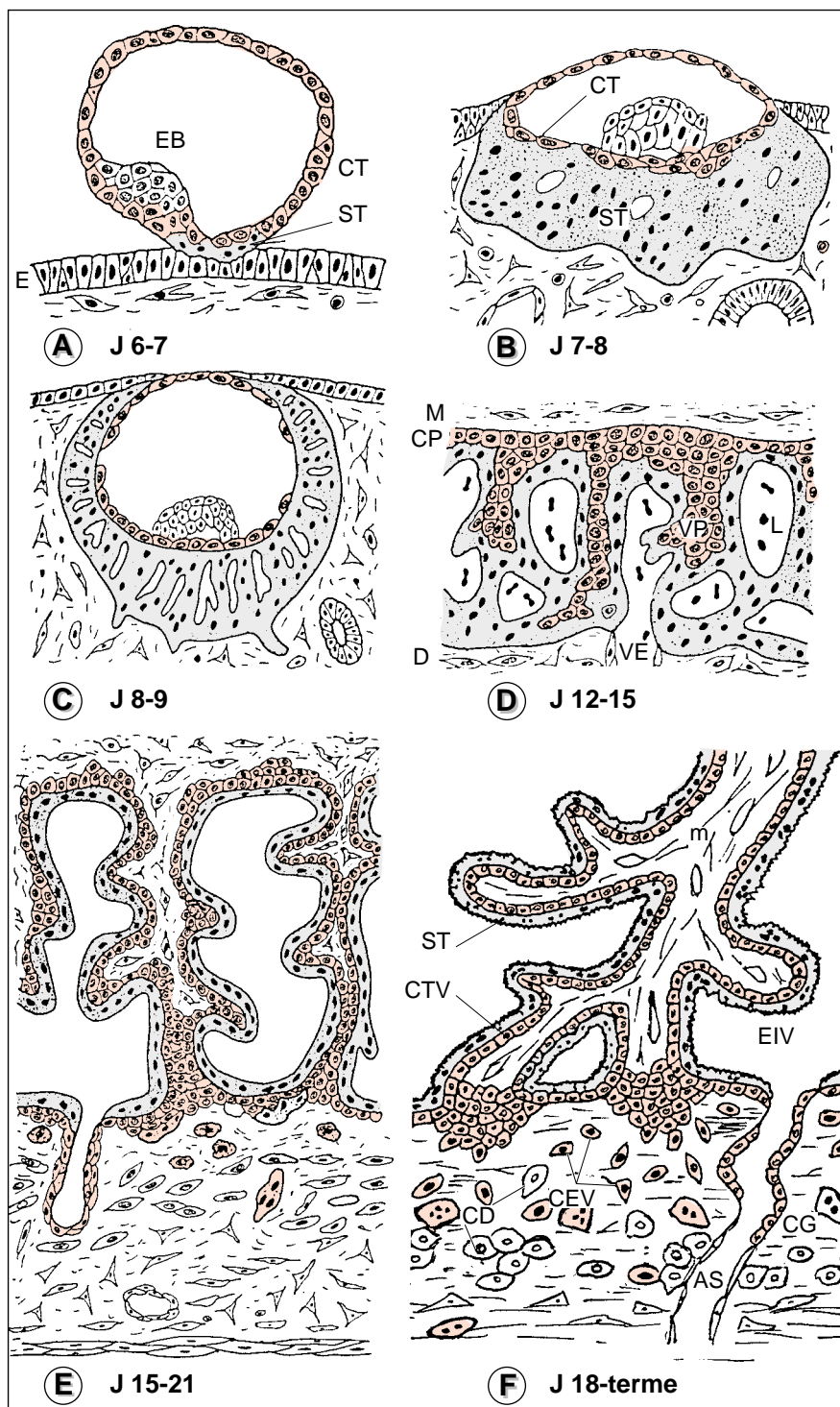


Figure 1. **Schéma simplifié des principaux stades du développement placentaire humain.** A et B: stades pré-lacunaires; C: stade lacunaire; D: stade de transition entre les stades lacunaire et villex primaire; E: stade villex secondaire; F: stade villex tertiaire. E: épithélium endométrial; EB: embryoblaste; CT: cytotrophoblaste; ST: syncytiotrophoblaste; M: méso-derme; CP: plaque chorale; L: lacune; VP: villosité primaire; VE: vaisseau endométrial; D: décidue; m: mésenchyme; CTV: CT villex; CEV: CT extra-villex; EIV: espace intervilloux; CD: cellule déciduale; CG: cellule géante; AS: artère spiralee. (Schéma modifié de [4].)

blaste, cytotrophoblastes (en couche discontinue en fin de grossesse) et syncytiotrophoblaste. Elles se juxtaposent sans jamais se mélanger et définissent le type hémomonochorial à trophoblaste vilieux du placenta humain, caractéristique propre à l'espèce humaine et aux primates supérieurs. Le syncytiotrophoblaste, en contact direct avec le sang maternel, est différencié vers des fonctions d'échange, sécrétrices, endocrines et d'hémostase. Il présente à sa surface un tapis de microvillosités qui favorise les échanges entre le sang maternel et le sang fœtal. Les cytotrophoblastes des colonnes à la base de la villosité crampon sont capables de proliférer puis de migrer dans l'endomètre où les cellules stromales sont différenciées sous l'effet des œstrogènes et de la progestérone en cellules déciduales. Ces cytotropho-

blastes vont alors soit persister dans la paroi utérine et se différencier, éventuellement de façon terminale, en cellules géantes bi- ou trinuéclées, mais ils vont surtout migrer de façon spécifique vers la paroi des artères utérines et devenir endovasculaires avec des caractéristiques de cellules endothéliales. Ces différents cytotrophoblastes sont pour certains auteurs dénommés intermédiaires dans leur état prolifératif à la base de la villosité crampon, et extravilleux dans leur parcours invasif utérin. Pour d'autres, ils sont appelés extravilleux dès lors qu'ils sont situés à la base ou à l'extérieur des villosités, quel que soit leur phénotype prolifératif ou invasif. Dans cette revue, nous avons opté pour la première dénomination. En effet, en début de grossesse, les cytotrophoblastes intermédiaires, hautement prolifératifs, peuvent éga-

lement participer à l'allongement de la villosité crampon en formant le syncytiotrophoblaste de cette villosité.

La cellule essentielle au cours du développement placentaire est donc le cytotrophoblaste, cellule pluripotentielle, dont les différentes voies de différenciation sont résumées dans la figure 2. L'aspect morphologique *in situ* et *in vitro*, des cytotrophoblastes intermédiaires de la villosité crampon et des cytotrophoblastes vilieux de la villosité flottante, est illustré dans la figure 3.

### Migration invasive des cytotrophoblastes extravilleux

À la base des villosités crampons, les cytotrophoblastes vont passer d'un stade de cellules épithéliales, polarisées, adhérentes à une matrice de laminine et les unes aux autres avec expression de E-cadhérine, à un état prolifératif avec perte de leur polarité [5]. Ces cellules sont groupées en colonne à la partie proximale de la villosité. Elles vont ensuite migrer et envahir l'endomètre maternel en interagissant avec les cellules déciduales et les cellules immunocompétentes intradéciduales, telles que les macrophages et les cellules NK (*natural killer*) [6]. L'absence de rejet des cytotrophoblastes par ces cellules de l'organisme maternel est liée à l'existence à leur surface d'antigènes de classe I particuliers (HLA-G) et à la sécrétion de nombreuses cytokines et de facteurs immunomodulateurs qui ne seront pas abordés ici [6, 7]. Les cytotrophoblastes extravilleux invasifs poursuivent leur migration dans la décidue et le premier tiers du myomètre, réalisant l'invasion interstitielle. Ils migrent notamment de façon spécifique vers les parois des artères utérines qu'ils vont éroder dans leur tiers supérieur. Ils transforment ainsi la tunique élastique artérielle en une paroi fibreuse atone, n'offrant que peu de résistance au flux sanguin maternel, et ils remplacent les cellules endothéliales maternelles dans le conduit artériel [8]. Les mécanismes qui règlent ces fonctions sont encore mal connus; ils sont essentiellement décryptés par immuno-histochimie à partir de l'étude *in situ* de la zone d'implanta-

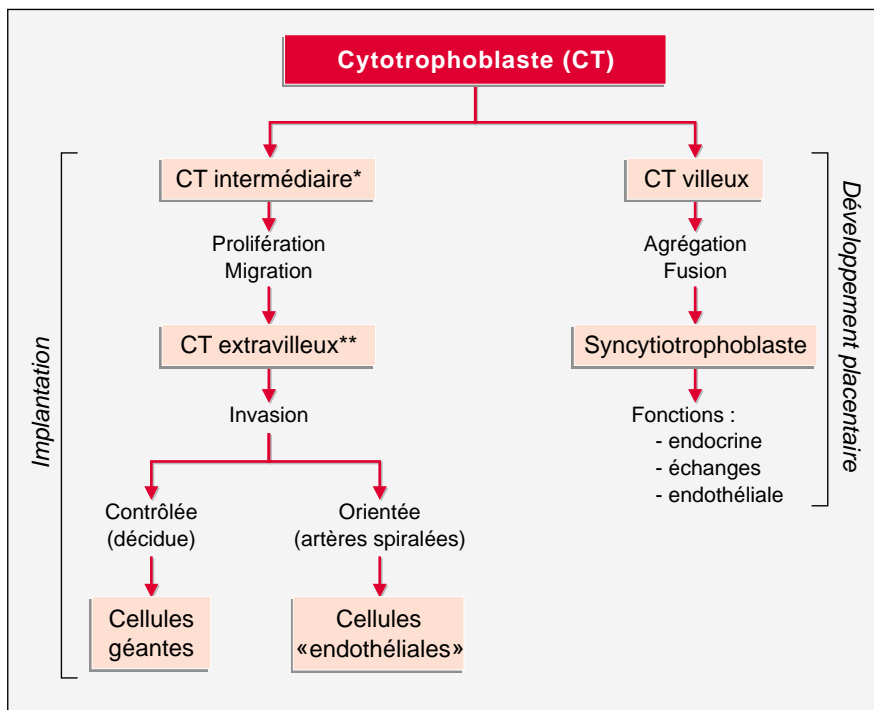
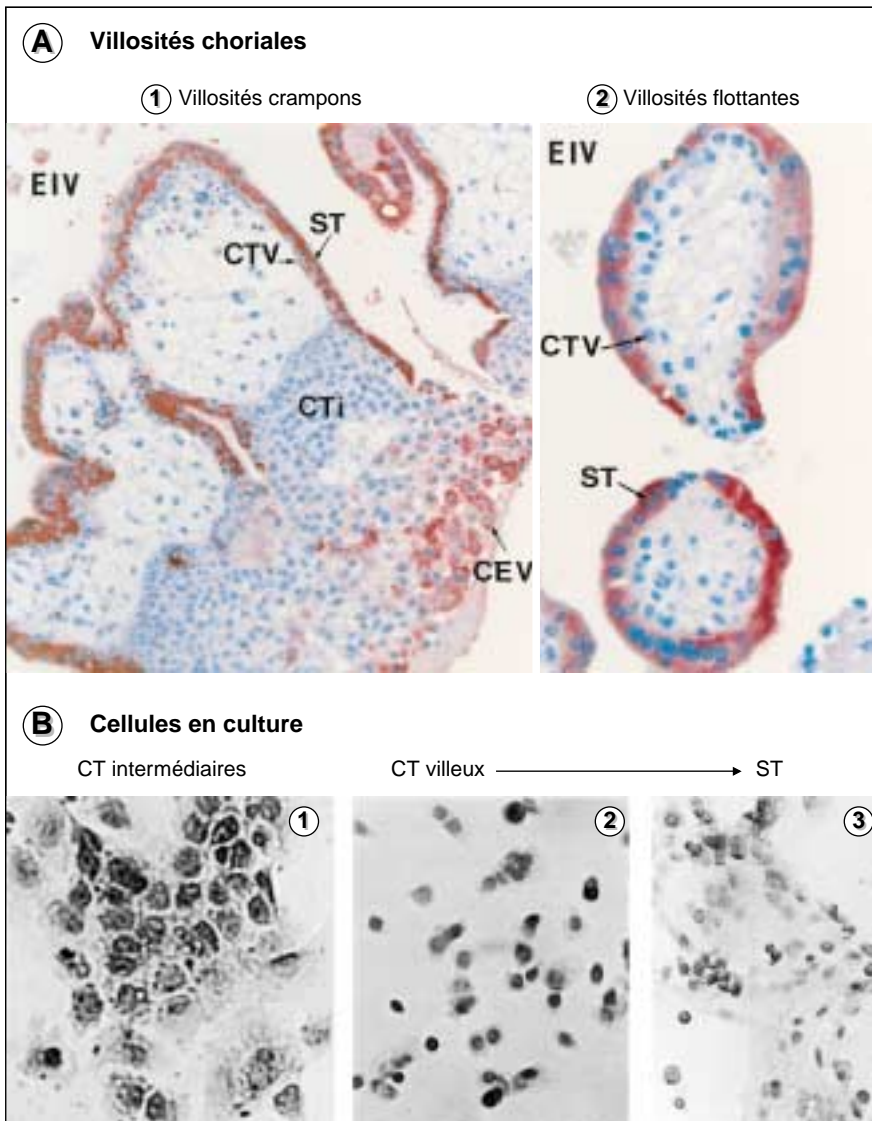


Figure 2. **Principales voies de différenciation du cytotrophoblaste (CT).** Dans la zone d'implantation du blastocyste le CT des colonnes, dit intermédiaire (\* ou extravilleux prolifératif) prolifère, puis il migre vers l'endomètre maternel et devient extravilleux (\*\* ou extravilleux invasif). Ce CT extravilleux colonise la décidue et le premier tiers du myomètre. Au cours de sa différenciation terminale, il remplace les cellules endothéliales des artères de l'endomètre maternel, ou il se (dé)différencie en cellules géantes bi- ou trinuéclées au sein de la décidue. Cette invasion est contrôlée et orientée par de multiples interactions avec les cellules environnantes. Au cœur du placenta, les CT vilieux créent par fusion cellulaire le syncytiotrophoblaste qui constitue la principale interface fœto-maternelle et possède de nombreuses fonctions indispensables au développement fœto-placentaire.



**Figure 3. Aspect morphologique des villosités choriales d'un placenta humain du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (A) et des cellules trophoblastiques en culture (B).** A. Le placenta humain comporte deux types de villosités : (1) des villosités crampons, ancrées dans l'endomètre maternel par des colonnes de cytotrophoblastes intermédiaires (CTi ou cytotrophoblastes prolifératifs) qui vont migrer et envahir l'endomètre, devenant les cytotrophoblastes extravilloux invasifs (CEV); (2) des villosités flottantes dans les espaces intervilloux (EIV) remplis de sang maternel. Ces villosités flottantes sont constituées d'un axe mésenchymateux contenant les vaisseaux fœtaux, recouvert d'une couche interne de cytotrophoblastes vilieux (CTV) et d'une couche externe multinucléée, le syncytiotrophoblaste (ST). Le ST et les CEV sont marqués ici spécifiquement par un anticorps anti-hPL (human placental lactogen). B. Les CTi isolés (1) et cultivés sur Matrigel ont un aspect pavimenteux; les CTV isolés (2) et mis en culture s'agrègent, fusionnent et forment du ST (3).

tion, appelée lit placentaire. Cependant, le rôle primordial des intégrines de surface, exprimées par ces cellules au cours de leur migration, est bien établi [9, 10]. Sous l'effet de signaux non encore élucidés, cer-

taines cellules cytotrophoblastiques échangent l'intégrine de surface  $\alpha 6 \beta 4$ , récepteur de la laminine, polarisant les cellules et permettant leur attachement à la membrane basale, contre l'intégrine  $\alpha 5 \beta 1$ , récepteur de

la fibronectine, permettant leur migration dans une matrice s'étant enrichie en fibronectine. Au fur et à mesure de leur progression dans la décidue maternelle, elles acquièrent l'intégrine  $\alpha 1 \beta 1$ , récepteur du collagène et de la laminine (figure 4) [5, 10]. De plus, ces cytotrophoblastes extravilloux, dont le devenir est de remplacer les cellules endothéliales artérielles, expriment des intégrines de surface spécifiques de ces dernières [11]. Ainsi, au cours de leur migration, ils expriment l'intégrine  $\alpha \nu \beta 3$  puis, devenus endovasculaires, ils ajoutent à leur surface des molécules d'adhérence intercellulaire propres aux cellules endothéliales : VE-cadhérine, VCAM-1 et PECAM-1. L'implication directe de ces molécules de surface est suggérée tout d'abord par des expériences *in vitro* d'inhibition d'invasion par des anticorps bloquants. Par ailleurs, le profil de ces molécules à la surface des cytotrophoblastes est anormal dans les biopsies de lit placentaire réalisées en cas de prééclampsie, maladie pour laquelle un défaut d'invasion cytotrophoblastique a été décrit [12]. On constate en effet une augmentation de l'intégrine  $\alpha 5 \beta 1$ , une absence d'apparition de l'intégrine  $\alpha 1 \beta 1$  [12] et des intégrines et molécules spécifiques des cellules endothéliales,  $\alpha \nu \beta 3$ , VE-cadhérine, VCAM-1 et PECAM-1 [13].

Un certain nombre de signaux diffusibles viennent régler cette invasion. Le cytotrophoblaste module ses récepteurs à certains facteurs de croissance lors de sa migration avec perte du récepteur de l'EGF au profit de l'oncogène *c-erb B2* [14]. La migration trophoblastique semble également modulée par la tension en oxygène dans l'environnement cellulaire [15]. Comme toute cellule invasive, les cytotrophoblastes extravilloux sécrètent des protéases qui dégradent la matrice extracellulaire. Ce sont des métalloprotéases : collagénases, gélatinases, stromélysines, et une sérine protéase, l'uPA ou activateur du plasminogène de type urokinase [16, 17]. Des inhibiteurs spécifiques de ces protéases, TIMP et PAI sont également synthétisés par les cytotrophoblastes extravilloux, réalisant un mécanisme d'autorégulation par lequel une protéolyse excessive peut être empêchée.

	Type de cytotrophoblastes (CT)	Intégrines				CAM			autres molécules	
		$\alpha 6 \beta 4$	$\alpha 5 \beta 1$	$\alpha 1 \beta 1$	$\alpha v \beta 3$	E cadh	VE cadh	N CAM	R-EGF	c erb B2
Placenta Villosité crampon	CT intermédiaires des colonnes prolifératifs	[Barres rouges]				[Barres rouges]			[Barres rouges]	
		Interface foeto-maternelle								
Endomètre maternel Décidue	CT extravilleux invasifs	[Barres rouges]				[Barres rouges]			[Barres rouges]	
	CT intravasculaires	[Barres rouges]				[Barres rouges]			[Barres rouges]	

Figure 4. Principales molécules exprimées à la surface des cytotrophoblastes au cours de leur différenciation en cellule invasive. CAM : molécules d'adhérence cellulaire; E cadh : E-cadhérine; VE cadh : VE-cadhérine; c erb B2 : proto-oncogène c-erb B2; R-EGF : récepteur de l'épidermal growth factor.

Enfin, le cytotrophoblaste a un partenaire essentiel au cours de l'implantation : la décidue. La décidualisation de l'endomètre est intense chez la femme, chez laquelle elle a lieu dans toute la cavité utérine [18]. Le rôle essentiel de la décidue dans la régulation de l'invasion trophoblastique est suggéré par l'invasion non contrôlée des cytotrophoblastes en cas d'implantation ectopique dans la trompe ou dans les placentas accretas, où le trophoblaste pénètre profondément dans le myomètre. La décidue intervient pour guider la cellule trophoblastique par des mécanismes de reconnaissance cellule-matrice. Il faut noter que la décidue exprime l'IGFBP1 dont une séquence RGD, présente également dans la fibronectine, peut se fixer à l'intégrine  $\alpha 5 \beta 1$  exprimée par le cytotrophoblaste extravilleux et jouer un rôle dans la migration du cytotrophoblaste [19]. La décidue sécrète aussi des facteurs solubles, stimulant ou inhibant l'invasion trophoblastique en modulant les synthèses des protéines matricielles, des protéases et de leurs inhibiteurs. La réussite de l'implantation dépendra de l'équilibre existant entre ces différentes molécules. Ainsi, à titre d'exemple, la cellule déciduale sécrète notamment du TGF $\beta$ 1 capable de stimuler la sécrétion d'un certain nombre d'inhibiteurs de protéases, dont le TIMP1 [20]. Il en résulte une augmentation des protéines de la matrice qui lorsqu'elles sont en

excès, peuvent à leur tour, régler négativement la sécrétion du TGF $\beta$ 1.

### Différenciation des cytotrophoblastes villex en syncytiotrophoblaste

Le syncytiotrophoblaste qui résulte de la fusion des cytotrophoblastes recouvre les villosités chorales, établissant la principale interface foeto-maternelle. Baignant dans le sang maternel, il est en effet, capable d'assurer les fonctions d'échange entre la mère et le fœtus par divers mécanismes : simple diffusion, transfert facilité (grâce à une molécule porteuse), transfert actif (nécessitant une dépense d'énergie) et endocytose relayée par des récepteurs [21]. Par ailleurs, le syncytiotrophoblaste est « la » cellule endocrine du placenta, capable de sécréter des hormones stéroïdes (progestérone, œstrogènes) [22, 23], des hormones polypeptidiques (hCG, *human chorionic gonadotropin*; hPL, *human placental lactogen* ou hCS; PGH, hormone de croissance placentaire...) [24, 25]. Ces hormones jouent un rôle déterminant dans le maintien et le développement de la grossesse. Ainsi, l'hCG permet, entre autres, le maintien du corps jaune gestationnel en début de grossesse et stimule la différenciation du trophoblaste. La progestérone agit essentiellement sur la relaxation du muscle utérin. Le rôle exact de l'hPL, qui est sécrété à des

concentrations très élevées (de l'ordre du g/j, à terme), reste à déterminer. La PGH, sécrétée de façon continue, remplace progressivement l'hormone de croissance hypophysaire dans la circulation maternelle et semble jouer un rôle métabolique chez la mère [26]. Par ailleurs, le syncytiotrophoblaste sécrète un grand nombre de facteurs de croissance, cytokines, et neuropeptides impliqués dans la croissance foeto-placentaire [27-29]. Enfin, la localisation du syncytiotrophoblaste au contact du sang maternel lui confère des caractéristiques de cellules endothéliales, exprimant certains facteurs réglant l'hémostase dans la chambre intervillieuse, notamment l'eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) [30], l'endothéline [31] et la thrombomoduline [32, 33]. La compréhension des mécanismes impliqués dans la différenciation du cytotrophoblaste villex en syncytiotrophoblaste a largement bénéficié de la possibilité d'isoler, de purifier et de maintenir ces cellules en culture. En effet, *in vivo* et *in vitro*, le syncytiotrophoblaste se forme à partir de l'agrégation puis de la fusion cellulaire des cytotrophoblastes villex [1, 34]. Cette différenciation morphologique des cytotrophoblastes villex est associée à une différenciation fonctionnelle avec activation de certains gènes exprimés spécifiquement dans le syncytiotrophoblaste [35] et codant pour des hormones sécrétées, telles que l'hCG, l'hPL, la PGH et la progestérone (figure 5). Les mécanismes impliqués dans ce processus de fusion cellulaire sont encore mal connus. La présence de protéines ou de particules rétrovirales dans le syncytiotrophoblaste a suggéré une implication possible de celles-ci [36]. Cette fusion cellulaire des cytotrophoblastes villex est stimulée par l'AMP cyclique [37, 38], par certains facteurs de croissance tels l'EGF [39, 40], le CSF-1 et le MCSF [41], des hormones polypeptidiques ou stéroïdes telles l'hCG [42, 43] et la dexaméthasone [44]. La présence de jonctions communicantes fonctionnelles impliquant la connexine 43 est indispensable à la formation du syncytiotrophoblaste [43]. Cette formation syncytiale est à l'inverse inhibée par le TGF $\beta$  [45, 46], le LIF [47] et l'hypoxie [48]

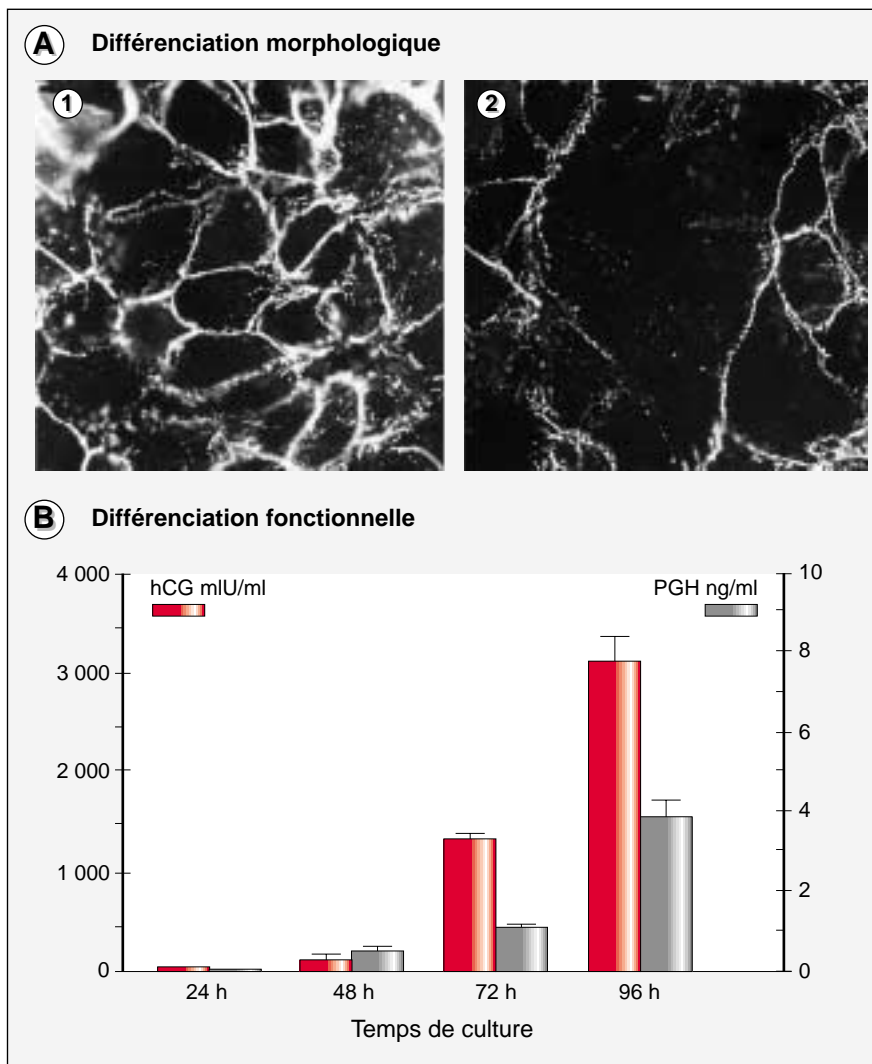


Figure 5. **Différenciation morphologique (A) et fonctionnelle (B) des cytotrophoblastes de placenta humain à terme en syncytiotrophoblaste.** A. Les cytotrophoblastes s'agrègent (1) et fusionnent (2) pour former du syncytiotrophoblaste, à partir de 48 h de culture. Cette différenciation est mise en évidence ici par marquage d'une protéine desmosomiale, la desmoplakine, qui disparaît lors de la fusion. B. La formation du syncytiotrophoblaste est associée à une importante fonction endocrine. Elle est illustrée ici par l'augmentation de la production d'hormone gonadotrope chorionique (hCG) et d'hormone de croissance placentaire (PGH) déterminée dans le milieu de culture, respectivement par dosages ELISA et IRMA (1 mIU d'hCG correspond à 0,11 ng).

(Tableau 1). De plus, le syncytiotrophoblaste, qui est hautement polarisé, possède à sa membrane apicale de nombreuses microvillosités qui augmentent sa surface d'échange. Ces microvillosités sont le site de nombreux récepteurs, en particulier, le récepteur de l'EGF [49] et les récepteurs des LDL, lipoprotéines de basse densité, indispensables à l'apport du cholestérol maternel au placenta [50].

### La cellule de choriocarcinome

Diverses lignées de choriocarcinome ont été établies à partir de tumeur placentaire. Ces cellules aneuploïdes ont gardé certaines des propriétés de la cellule trophoblastique, telles une sécrétion hormonale d'hCG, hPL et de progestérone pour les lignées JAR, JEG, BeWo, la présence de microvillosités et la possibilité de

fusionner *in vitro* pour la lignée BeWo en présence d'AMP cyclique. Cependant, si elles constituent un modèle facilement accessible, elles ne permettent pas une approche exacte des fonctions physiologiques du cytotrophoblaste.

### Conclusions et perspectives

Le cytotrophoblaste apparaît comme l'acteur essentiel du développement du placenta. L'hypothèse d'une population homogène de cellules souches trophoblastiques est maintenant admise chez l'homme et a été démontrée récemment chez la souris à partir d'un blastocyste, en présence de FGF4 [51]. Ce cytotrophoblaste « souche » va, dans le placenta humain, s'engager vers des phénotypes cellulaires totalement différents selon son environnement. Différencié en cytotrophoblaste extravilleux, il interagit avec de nombreux partenaires maternels, cellules déciduales, cellules immunocompétentes, cellules endothéliales artérielles, adoptant un phénotype invasif nécessaire au remodelage de l'endomètre gestatif et de sa vascularisation. Différencié en cytotrophoblaste vilieux puis en syncytiotrophoblaste, il interagit avec les cellules embryonnaires, cellules mésenchymateuses et macrophages (cellules de Hofbauer) de la villosité chorionale, et avec les leucocytes et hématies du sang maternel. Il est alors impliqué dans les échanges, l'absorption, l'hémostase et les fonctions endocrines. De cette coopération cellulaire, dépend une implantation et un développement normal du placenta.

La prééclampsie, qui associe hypertension et protéinurie maternelle, est la complication majeure de la grossesse. Le *primum movens* de cette maladie semble être un défaut d'invasion des cytotrophoblastes extravilleux [12, 13]. Nul ne sait actuellement si ce défaut d'invasion trophoblastique est intrinsèque au cytotrophoblaste, lié à une anomalie déciduale, à une anomalie immunitaire ou à une particularité des artères utérines maternelles. De même, la compréhension des mécanismes impliqués dans la fusion cellulaire des cytotrophoblastes pour former le syncytiotrophoblaste permettra d'aborder la patho-

Tableau I

PRINCIPAUX FACTEURS RÉGLANT LA FORMATION DU SYNCYTIOTROPHOBLASTE, *IN VITRO*

<b>Action stimulante :</b>	
• EGF/TGF $\alpha$	[39, 40]
• AMPc	[37, 38]
• hCG	[42, 43]
• Dexaméthasone	[44]
• M-CSF, CSF-1	[41]
<b>Action inhibitrice :</b>	
• TGF $\beta$ 1	[45, 46]
• Hypoxie	[48]
• LIF	[47]

logie du retard de croissance intra-utérin, lié le plus souvent à un défaut d'apport nutritionnel au fœtus par diminution de la masse syncytiale et donc des échanges fœto-maternels et des sécrétions hormonales nécessaires à la croissance fœtale. Il faut également souligner que le placenta est le siège d'une angiogenèse et d'une vasculogenèse importantes dont les anomalies contribuent également au retard de croissance intra-utérin. Le trophoblaste exprime notamment des gènes codant pour des facteurs angiogéniques tels le VEGF et le PlGF, et pour leurs récepteurs. Leur expression varie selon le type et l'état de différenciation des cellules trophoblastiques [52]. Elle présente en outre, la particularité d'être réglée différemment par l'hypoxie [53]. Par ailleurs, le cytotrophoblaste est d'origine embryonnaire et son capital génétique est le reflet de celui de l'embryon. Outre l'inactivation du chromosome X paternel, cette cellule peut être le siège d'un mosaïcisme chromosomique sans anomalie fœtale. Ce mosaïcisme confiné à la cellule cytotrophoblastique est fréquent, et s'associe à un risque augmenté d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérin et de morbidité périnatale. L'enfant petit en poids et/ou en taille pour son terme pose en effet un problème majeur de santé publique non seulement en période néonatale mais aussi parce qu'il est plus exposé à l'âge adulte à des problèmes métaboliques et à des accidents cardiovasculaires [54].

Enfin, l'importance de la différenciation du cytotrophoblaste sur l'implanta-

tion et le développement embryonnaire et fœtal est largement révélée par des expériences récentes de manipulation génétique réalisées chez la souris [55]. Chez l'homme, l'étude de l'expression spécifique de certains gènes par les différentes cellules du trophoblaste en est au stade de l'identification. L'ensemble de ces données devrait aboutir à la compréhension des mécanismes moléculaires spécifiquement impliqués dans l'implantation du trophoblaste humain ■

## \* GLOSSAIRE \*

**CSF-1** : colony stimulating factor 1.  
**EGF** : epidermal growth factor.  
**FGF** : fibroblast growth factor.  
**IGFBP1** : insulin-like growth factor binding protein 1.  
**LIF** : leukemia inhibitory factor.  
**LDL** : low density lipoproteins.  
**M-CSF** : macrophage-colony stimulating factor.  
**PAI** : plasminogen activator inhibitor.  
**PECAM-1** : platelet endothelial cell adhesion molecule.  
**PlGF** : placental growth factor.  
**RGD** : arginine-glycine-acide aspartique.  
**TGF $\beta$ 1** : transforming growth factor  $\beta$ 1.  
**TIMP** : tissue inhibitor metalloprotease.  
**VCAM-1** : vascular cell adhesion molecule.  
**VE-cadherine** : vascular endothelial cadherine.  
**VEGF** : vascular endothelial growth factor.

## RÉFÉRENCES

- Benirschke K, Kaufmann P. Basic structure of the villous tree. In: Benirschke K, Kaufmann P, eds. *Pathology of the human placenta*. New York: Springer-Verlag, 1990: 22-70.
- Aplin JD. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation: mechanistic evidence *in vivo* and *in vitro*. *J Cell Sci* 1991; 99: 681-92.
- Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta; key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 226: 1508-18.
- Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. In: Polin R, Fox W, eds. *Neonatal and fetal medicine-physiology and pathophysiology*. Orlando: Saunders, 1990.
- Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. *Trophoblast Res* 1997; 10: 21-65.
- Loke YW, King A. Cytokines and their receptors in implantation. In: Loke YW, King A, eds. *Human implantation: cell biology and immunology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 130-50.
- Le Bouteiller P, Lenfant F. Gène *HLA-G*: le plus classique des non-classiques. *Med Sci* 1997; 13: 1436-44.
- Redman CWG. Cytotrophoblasts: masters of disguise. *Nat Med* 1997; 3: 610-1.
- Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. 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: 210-22.
- Damsky CH, Librach C, Lim KH, et al. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development* 1994; 120: 3657-66.
- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-51.
- Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-60.
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.
- Mülhauser J, Crescimano C, Kaufmann P, Höfler H, Zaccheo D, Castellucci M. Differentiation and proliferation patterns in human trophoblast revealed by *c-erb B-2* oncogene product and EGF-R. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 165-73.
- Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997; 277: 1669-72.

## RÉFÉRENCES

16. Bischof P, Haeggeli L, Campana A. Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1995; 10: 734-42.
17. Maquoi E, Polette M, Nawrocki B, et al. Expression of stromelysin-3 in the human placenta and placental bed. *Placenta* 1997; 18: 277-85.
18. Pijnenborg R. The human decidua as a passage-way for trophoblast invasion. *Trophoblast Res* 1998; 11: 229-41.
19. Jones JI, Gockerman A, Busby WH, Wright G, Clemmons DR. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the  $\alpha_5\beta_1$  integrin by means of its arg-gly-asp sequence. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 90: 10553-7.
20. Lala PK, Hamilton GS. Growth factors, proteases and protease inhibitors in the maternal-fetal dialogue. *Placenta* 1996; 17: 545-55.
21. Morriss FH, Boyd RDH, Mahendran D. Placental transport. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1994: 813-61.
22. Albrecht ED, Pepe GJ. Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy. *Endocrinol Rev* 1990; 11: 124-50.
23. Martal J, Cedard L. Endocrinologie placentaire. In: Thibault C, Lévasseur MC, eds. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Paris: INRA-Ellipses, 1991: 423-45.
24. Ogren L, Talamantes F. The placenta as an endocrine organ: polypeptides. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1994: 875-945.
25. Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J, Igout A, Hennen G. Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 15-8.
26. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Évain-Brion D. Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1526-34.
27. Évain-Brion D. Growth factors and trophoblast differentiation. *Trophoblast Res* 1992; 6: 1-18.
28. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes; autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 156-86.
29. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4.
30. Myatt L, Eis ALW, Brockman DE, Kosjenjans W, Greer I, Lyall F. Inducible (Type II) nitric oxide synthase in human placental villous tissue of normotensive, pre-eclamptic and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Placenta* 1997; 18: 261-8.
31. Malassiné A, Cronier L, Mondon F, Mignot TM, Ferré F. Localization and production of immunoreactive endothelin-1 in the trophoblast of human placenta. *Cell Tissue Res* 1993; 271: 491-7.
32. Salem HH, Maruyama I, Ishii H, Majerus PW. Isolation and characterisation of thrombomodulin from human placenta. *J Biol Chem* 1984; 259: 12246-51.
33. Fazel A, Vincenot A, Malassiné A, et al. Increase in expression and activity of thrombomodulin in term human syncytiotrophoblast microvilli. *Placenta* 1998; 19: 261-8.
34. Kliman HJ, Nestler JE, Sermasi E, Sanger JM, Strauss JF. Purification, characterisation and *in vitro* differentiation of cytotrophoblasts from human term placenta. *Endocrinology* 1996; 118: 1567-82.
35. Jacquemin P, Alsat E, Oury C, et al. The enhancers of the human placental lactogen B, A, and L genes: progressive activation during *in vitro* trophoblast differentiation and importance of the DF-3 element in determining their respective activities. *DNA Cell Biol* 1996; 15: 845-54.
36. Löwer R, Löwer J, Kurth R. The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5177-84.
37. Cronier L, Hervé JC, Délèze J, Malassiné A. Regulation of gap junctional communication during human trophoblast differentiation. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 21-8.
38. Kerver G, Alsat E, Taskén K, Évain-Brion D. Cyclic AMP-dependent protein kinases and human trophoblast cell differentiation *in vitro*. *J Cell Sci* 1998; 111: 995-1004.
39. Morrish DW, Bhardwaj D, Dabbagh IK, Marusyk H, Siy O. Epidermal growth factor induces differentiation and secretion of human chorionic gonadotropin and placental lactogen in normal human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1282-90.
40. Alsat E, Haziza J, Évain-Brion D. Increase in epidermal growth factor receptor and its messenger ribonucleic acid levels with differentiation of human trophoblast cells in culture. *J Cell Physiol* 1993; 154: 122-8.
41. Saito S, Saito M, Enomoto M, et al. Human macrophage colony-stimulating factor induces the differentiation of trophoblast. *Growth Factors* 1993; 9: 11-9.
42. Shi QJ, Lei ZM, Rao ChV, Lin L. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinology* 1993; 132: 1387-95.
43. Cronier L, Bastide B, Hervé JC, Délèze J, Malassiné A. Gap junctional communication during trophoblast differentiation: influence of human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1994; 135: 402-8.
44. Cronier L, Alsat E, Hervé JC, Délèze J, Malassiné A. Dexamethasone stimulates Gap junctional communication, peptide hormone production and differentiation in human term trophoblast. *Trophoblast Res* 1998; 11: 35-49.
45. Morrish DW, Bhardwaj D, Paras MTT. Transforming growth factor  $\beta 1$  inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and human placental lactogen secretion. *Endocrinology* 1991; 129: 22-6.
46. Cronier L, Alsat E, Hervé JC, Délèze J, Malassiné A. Transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) inhibits Gap junctional communication during human trophoblast differentiation. *Trophoblast Res* 1997; 10: 377-91.
47. Nachtigall MJ, Kliman HJ, Feinberg RF, Olive DL, Engin O, Arici A. The effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 801-6.
48. Alsat E, Wyplosz P, Malassiné A, et al. Hypoxia impairs cell fusion and differentiation process in human cytotrophoblast, *in vitro*. *J Cell Physiol* 1996; 168: 346-53.
49. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R, Blot Ph, Nessmann C, Évain-Brion D. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. *J Clin Invest* 1994; 93: 1149-55.
50. Alsat E, Malassiné A, Cedard L. Low density lipoprotein receptor function. *Trophoblast Res* 1991; 5: 127-49.
51. Tanaka S, Kunath T, Hadjantonakis AK, Nagy A, Rossant J. Promotion of trophoblast stem cell proliferation by FGF4. *Science* 1998; 282: 2072-5.
52. Clark DE, Smith SK, Licence C, Evans AL, Charnock-Jones DS. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol* 1998; 159: 459-67.
53. Khaliq A, Dunk C, Jiang J, et al. Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression: molecular evidence for «placental hyperoxia» in intrauterine growth restriction. *Lab Invest* 1999; 79: 151-70.
54. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
55. Rinkenberger JL, Cross JC, Werb Z. Molecular genetics of implantation in the mouse. *Dev Genet* 1997; 21: 6-20.

## Summary

### The human cytotrophoblast: an overview of recent data

The cytotrophoblast is the key cell of human placenta. This cell, of embryonic origin, is directly involved in the blastocyst implantation, in the immune tolerance of the allograft and in the fetoplacental growth and development. These biological processes involve cytotrophoblast proliferation, migration, invasion, differentiation by cell fusion and intercellular cooperativity. A failure of cytotrophoblast invasion and differentiation is associated with some major pregnancy disorders, such as preeclampsia and intrauterine growth retardation.

## TIRÉS À PART

E. Alsat.