

Le placenta

André Malassiné
Anne Tarrade
Jean Guibourdenche
Cécile Rochette-Égly
Danièle Évain-Brion

A. Malassiné: Faculté des sciences, Université de Poitiers, 40, avenue du Recteur-Pineau, 86022 Poitiers Cedex, France. A. Tarrade, J. Guibourdenche: Service d'hormonologie, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris Cedex 19, France. C. Rochette-Égly: IGBC, 1, rue Laurent-Fries, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, France. D. Évain-Brion: Inserm U. 427, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France.

► Le placenta est un organe multifonctionnel indispensable au développement embryonnaire chez les mammifères. Dans l'espèce humaine, le placenta se distingue de celui des autres mammifères par une intense stéroïdogenèse du trophoblaste villositaire. De plus, la prééclampsie, qui constitue une des principales complications de la grossesse, souvent associée à un retard de croissance intra-utérin, est d'origine placentaire. Toutefois, malgré le rôle essentiel joué par cet organe au cours du développement fœtal, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui président à son développement restent largement méconnus. Nous décrivons dans cette revue les différents types de placentation existants chez les mammifères puis nous nous concentrerons sur les particularités qui caractérisent le placenta humain. ◀

Chez les mammifères, le blastocyste définit, par un processus d'implantation dans l'organisme maternel, une structure qui va permettre le développement embryonnaire au cours de la gestation: le placenta.

Organe autonome et transitoire, le placenta cumule des fonctions qui, chez l'adulte, sont assurées par le poumon, les reins et l'intestin. Il nourrit, oxygène et épure l'embryon, puis le fœtus, tout au long de la vie intra-utérine. En outre, chez certaines espèces, le placenta possède une fonction endocrine indispensable à la gestation et à la croissance fœtale. Il est intéressant de constater que le placenta présente une extrême diversité structurale et endocrine parmi les espèces. L'efficacité des fonctions placentaires doit être adaptée à la taille de l'espèce, aux disponibilités maternelles, au régime alimentaire et cela pour des gestations très courtes (18 jours) ou très longues (2 ans).

Les différents types de placentation

Pour remplir ces multiples fonctions, des structures placentaires extraordi-

nairement variées ont été élaborées chez les mammifères. Cette variabilité concerne la forme de l'organe, l'arrangement géométrique des interdigitations présentes sur les surfaces maternelles et fœtales et le nombre des couches cellulaires impliquées dans les échanges. C'est ainsi que, chez les ruminants, la simple apposition du chorion fœtal (recouvert par le trophoblaste) à la muqueuse utérine définit la placentation épithéliochoriale. Chez d'autres espèces, parmi lesquelles les carnivores, l'invasion du trophoblaste entraîne une destruction de l'épithélium utérin et conduit à la placentation endothéliochoriale. Enfin, chez les rongeurs et les primates, la destruction de l'endomètre et des vaisseaux maternels par le trophoblaste entraîne la formation du placenta hémochorial, où le trophoblaste établit un contact direct avec le sang maternel. La *figure 1* illustre l'évolution structurale de l'interface fœto-maternelle dans ces différents types de placentation.

Le rôle endocrine du placenta fait également l'objet d'une extrême variabilité temporelle et est en outre spécifique pour chaque espèce. La capacité du placenta de maintenir la gestation après hypophysectomie ou

TIRÉS À PART

D. Évain-Brion.

ovariectomie souligne l'importance de cette fonction. Le *Tableau 1* illustre, à travers quelques exemples, la grande diversité des fonctions endocrines placentaires.

La spécificité du placenta humain hémomonochorial

Chez la femme, au moment de la nidation, la grossesse se caractérise par une décidualisation intense de toute la cavité utérine. Sous l'effet de l'imprégnation œstro-progestative maternelle, les cellules stromales de l'endomètre utérin se différencient en cellules déciduales volumineuses. Celles-ci jouent un rôle majeur dans le contrôle du potentiel invasif du trophoblaste; elles ont également un rôle immunomodulateur [1]. Après la nidation, le trophoblaste se différencie suivant deux voies décrites précédemment [2]: celle du syncytiotrophoblaste villositéux (ST) et celle du trophoblaste extravilleux. Le ST

sécrète l'hCG (*human chorionic gonadotropin*), hormone indispensable au déroulement de la grossesse chez la femme, puisqu'elle permet la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique. Celui-ci assure le maintien de la sécrétion de progestérone ovarienne durant les 6 premières semaines de la grossesse. A cette date, la stéroïdogénèse de l'unité fœto-placentaire supplée aux fonctions ovariennes, illustrant ainsi l'indépendance du système endocrine placentaire vis-à-vis de l'organisme maternel [2]. Outre son rôle dans la stimulation de la stéroïdogénèse, l'hCG joue un rôle important dans la différenciation du trophoblaste, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Le placenta humain est également caractérisé par l'intensité de l'activité endocrine du ST villositéux. Les hormones stéroïdiennes (progestérone, œstrogènes) et polypeptidiques (hPL [hormone lactogène placentaire], PGH [hormone de croissance placentaire]...) sont sécré-

tées en quantité beaucoup plus importante que chez les autres mammifères. La compréhension des mécanismes réglant ces sécrétions hormonales représente l'un des défis à relever pour les années à venir. Le ST déverse plus de 99% de ses sécrétions peptidiques dans la circulation maternelle. Ces hormones peptidiques placentaires constituent donc des marqueurs sériques pour la détection de maladies génétiques fœto-placentaires, notamment dans le cas de la trisomie 21 (*voir l'article de F. Muller et L. Dallaire, p. 373 de ce numéro*). Le placenta humain est enfin caractérisé par l'invasion maximale du trophoblaste extravilleux jusqu'à la paroi des artères utérines du myomètre [2]. Un défaut d'invasion du trophoblaste extravilleux est à l'origine de la prééclampsie, l'une des complications majeures de la grossesse, propre à l'espèce humaine, qui associe une hypertension artérielle et une protéinurie maternelle [3, 4].

Le placenta humain: un organe multifonctionnel

La fonction fondamentale du placenta est de permettre les échanges. Dans l'espèce humaine, ceux-ci impliquent divers mécanismes, et sont favorisés par la présence de nombreuses microvillosités à la surface du ST [5]. De fait, on imagine aisément que les altérations – d'origine génétique ou environnementale (tabac, alcool, drogue...) – du développement et/ou des fonctions du ST vont interférer sur cette fonction indispensable à la croissance fœtale. Le placenta est par ailleurs un tissu évolutif à forte croissance et dont le métabolisme est très actif. A titre d'exemple, 60 % du glucose extrait de la circulation maternelle par un mécanisme de diffusion facilitée (transporteurs GLUT...) sont utilisés par le placenta pour son propre métabolisme. Un équilibre complexe est donc nécessaire entre un métabolisme orienté vers la survie et le développement du placenta et un métabolisme orienté vers la nutrition du fœtus. Des conditions pathologiques, telles que l'hypoxie, le jeûne maternel, certains agents toxiques, etc., peuvent altérer cet équilibre au profit de la survie pla-

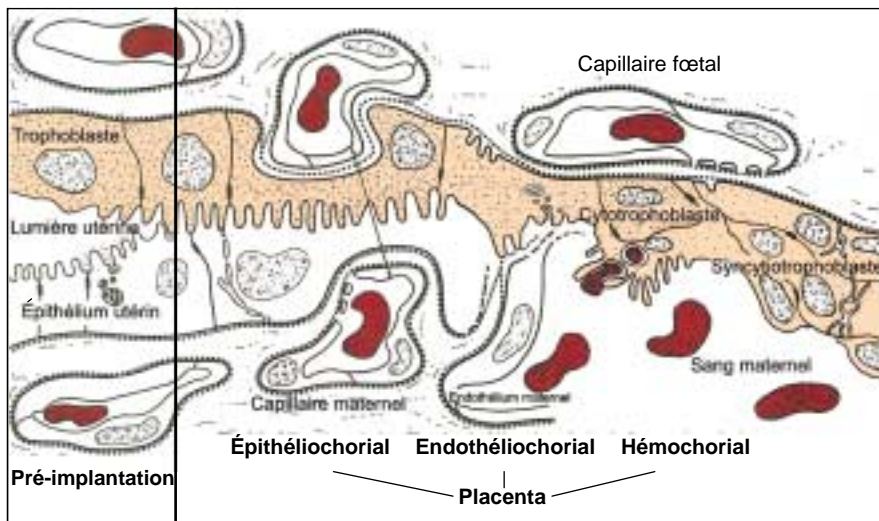


Figure 1. **Schéma des différents types de placentation.** La placentation épithéliochoriale (ruminants) se caractérise par la simple apposition de l'épithélium trophoblastique du chorion fœtal à l'épithélium utérin. L'invagination des capillaires dans les épithéliums trophoblastique et maternel réduit la distance entre les circulations fœtales et maternelles. Lors de la placentation endothéliochoriale (carnivores), l'invasion du trophoblaste entraîne une destruction de l'épithélium utérin. Le trophoblaste se différencie souvent en cytotrophoblaste et en syncytiotrophoblaste. Enfin, la destruction par le trophoblaste de l'épithélium utérin et des vaisseaux maternels entraîne la formation du placenta hémochorial (rongeurs, primates), où le trophoblaste est directement baigné par le sang maternel. Suivant les espèces, le trophoblaste se présente sous la forme d'une structure à trois couches différenciées en cyto- et/ou syncytiotrophoblaste.

Tableau I
VARIABILITÉ DES FONCTIONS ENDOCRINES PLACENTAIRES DES MAMMIFÈRES

Type de placentation	Polypeptides	Fonctions endocrines	Stéroïdes
Épithéliochoriale		Progestérone	Œstradiol
Brebis	<i>ovine chorionic somatomammotropin</i> (oCS) interféron tau (trophoblastine) <i>placental growth hormone</i>	++++	+
Endothéliochoriale			
Chatte	absence d'hormone <i>chorionic somatomammotropin</i> (CS)	+++	-
Hémochoriale			
Lapine	absence de CS	-	-
Ratte	<i>rat placental lactogen 1</i> <i>rat placental lactogen variant</i> <i>rat placental lactogen 2</i> (activités lutéotrophiques et lactogéniques) Absence de leptine	+	-
Primates	<i>monkey chorionic gonadotropin</i> (mCS)	+++++	+++++
Babouins			
Rhésus	<i>monkey chorionic somatomammotropin</i> (mCG) <i>placental growth hormone</i>		
Espèce humaine	<i>human chorionic gonadotropin</i> (hCG) <i>human chorionic somatomammotropin</i> (hCS) <i>placental growth hormone</i> Leptine	+++++	+++++

Si des hormones chorioniques somatomammotrophiques sont présentes chez de nombreuses espèces, elles sont cependant absentes chez la lapine et la chatte. Absentes ou présentes à de faibles concentrations non physiologiques chez les rongeurs, les hormones stéroïdes sont en revanche produites en grandes quantités chez les primates. Les hormones chorioniques gonadotrophiques sont spécifiques des primates.

centaire et au détriment de la croissance fœtale [6].

Si le placenta humain est un organe endocrine extrêmement actif [5], il n'est cependant pas totalement fonctionnel en ce qui concerne les mécanismes de la stéroïdogenèse. En effet, il est dépourvu du complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/17-20-lyase, une enzyme nécessaire à la conversion de la prégnénolone en androgènes, eux-mêmes substrats de la synthèse des œstrogènes. Cette étape est réalisée par les glandes surrénales fœtales et maternelles. Il existe donc, pour la synthèse des œstrogènes, une parfaite coopération entre le placenta et le fœtus, d'où le concept classique d'unité fœto-placentaire. Une autre particularité du trophoblaste est la possibilité d'inactiver le cortisol mater-

nel ou fœtal en cortisone, ce qui permet un contrôle précis de la quantité de glucocorticoïdes actifs qui parvient au fœtus. La régulation transcriptionnelle des différentes enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse placentaire ou le métabolisme des stéroïdes est encore mal connue. Le placenta humain sécrète également de nombreuses hormones polypeptidiques; certaines comme l'hPL, aussi appelée hCS (hormone chorionique somatomammotrophique) sont connues depuis de nombreuses années mais leurs rôles physiologiques restent totalement inconnus. Des études plus récentes soulignent le rôle important de la PGH. Enfin, la production de neuropeptides a été mise en évidence dans le placenta, bien que celui-ci soit dépourvu d'innervation. On attribue à

ces neuropeptides, analogues à ceux retrouvés dans l'axe hypothalamo-hypophysaire (TRH, GnRH, CRH, somatostatine, inhibine, activine...), un rôle régulateur sur les sécrétions hormonales placentaires, qui interviendrait par un mécanisme autocrine ou paracrine. Récemment, la production de leptine a été mise en évidence dans le ST, et la concentration sérique de leptine augmente au cours de la grossesse chez la femme [8]. La synthèse de leptine est également augmentée en cas de prééclampsie sévère et de diabète maternel insulinodépendant. Malgré ces observations, le rôle de cette hormone au cours de la gestation demeure inconnu. Enfin, de nombreux facteurs de croissance et des cytokines sont synthétisés par le placenta. Ceux-ci jouent, par des mécanismes auto-

crines ou paracrines, un rôle dans son développement et dans le maintien de ses fonctions différenciées.

L'approche de la physiopathologie fœto-placentaire devrait maintenant pouvoir bénéficier d'une analyse menée au niveau moléculaire. Cependant, en raison des multiples composantes cellulaires et du caractère multifonctionnel du placenta, de telles approches rendent indispensable l'utilisation de banques d'expression spécifiquement élaborées à partir des différents types cellulaires placentaires. Celles-ci permettront l'analyse des profils des différents gènes et protéines exprimés dans ces cellules, qui pourront être isolées par des techniques classiques de culture cellulaire ou par microdissection au laser.

Le placenta humain : un modèle de biologie cellulaire

Des raisons éthiques évidentes, ainsi que l'accès difficile au placenta humain en son site naturel, limitent fortement l'exploration du placenta *in vivo*. Bien que la gestation de certains primates présente des similitudes

avec la grossesse humaine, l'essentiel des connaissances résulte d'études réalisées *in vitro*. L'obtention de cellules de trophoblaste hautement purifiées a permis de préciser la complexité des mécanismes de différenciation de ce type cellulaire [2]. La différenciation du trophoblaste vilieux implique un phénomène de fusion cellulaire, qui représente une étape limitante de la formation du ST [9, 10]. Une différenciation fonctionnelle, marquée par l'expression de certains gènes spécifiques du ST (hPL, PGH, cytochrome P450 aromatasé...), est associée à cette syncytialisation. La présence de jonctions communicantes fonctionnelles, impliquant la connexine 43, est indispensable à la formation du ST. Cette fusion cellulaire est modulée par l'AMP cyclique [11], certains facteurs de croissance ainsi que par le statut oxydatif de la cellule [12]. Dans la trisomie 21, cette syncytialisation est ainsi altérée en raison de l'augmentation de l'expression de la CuZn superoxyde dismutase, dont le gène est localisé sur le chromosome 21 [13]. Lors de maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux disséminé, la présence d'anticorps anti-phospholipides

maternels est associée à une thrombose placentaire mais aussi à une anomalie de la formation du syncytium [14]. En outre, il est intéressant de souligner la présence de protéines ou de particules rétrovirales retrouvées en majorité dans le ST, ce qui suggère leur implication éventuelle dans la formation du syncytium. Cette hypothèse a été récemment renforcée par la mise en évidence de séquences rétrovirales dans le promoteur d'un grand nombre de gènes spécifiquement exprimés dans le ST humain [1]. Les caractéristiques du ST en font une cible privilégiée pour une thérapie génique du trophoblaste. En effet, le ST est facilement accessible aux vecteurs viraux en raison de sa situation au contact du sang maternel et de la grande surface d'échange de sa membrane microvillositaire. De plus, l'absence d'antigènes majeurs d'histocompatibilité permet d'éviter une réaction immunitaire qui pourrait limiter cette approche thérapeutique [15]. Enfin, le modèle de formation *in vitro* du ST est un outil fondamental pour des études de toxicologie prédictive.

Le caractère essentiel du trophoblaste extravilleux est son potentiel invasif. La cellule de trophoblaste extravilleuse représente un modèle complexe de transition entre l'épithélium et le mésenchyme [16], caractérisée par une modulation de l'expression des intégrines de surface et des connexines (figure 3). Cette invasion cellulaire est contrôlée par la décidua et s'achève soit par la formation de cellules multinucléées, soit par la colonisation de la paroi artérielle. La compréhension des mécanismes responsables du défaut d'invasion du trophoblaste devrait permettre une approche thérapeutique de la pré-éclampsie. *Primum movens* de cette maladie complexe, ce défaut d'invasion peut être expliqué par divers facteurs. Il existe probablement une composante maternelle génétique, ainsi que des anomalies immunitaires de l'interface fœto-maternelle. Ces différents facteurs résultent en anomalies placentaires et maternelles importantes, notamment sur le plan vasculaire et endothélial, qui peuvent avoir dans certains cas un retentissement majeur sur la croissance fœtale. Enfin, le placenta demeure une énigme sur le plan immunologique

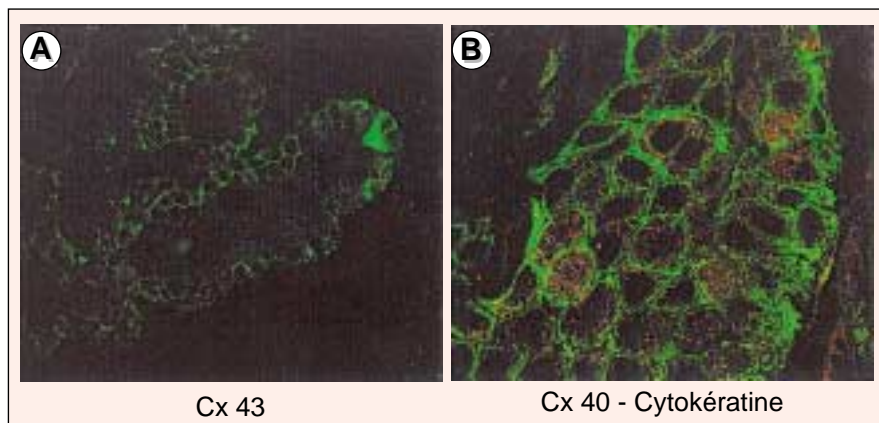


Figure 2. **Variations du phénotype trophoblastique.** Constituées de connexines, les jonctions communicantes permettent l'échange de petites molécules entre les cellules adjacentes et sont impliquées dans les processus de différenciation et de prolifération. Dans la villosité chorionique (trophoblaste vilieux), seule la connexine 43 est exprimée et permet la communication intercellulaire lors de la différenciation de ce phénotype. Dans les colonnes de cytotrophoblastes extravilleux, seule la connexine 40 est exprimée et la communication intercellulaire est alors extrêmement faible. **A.** Marquage de Cx 43 par immunofluorescence (vert) sur une villosité chorionique du trophoblaste au cours du premier trimestre de grossesse. **B.** Double marquage par immunofluorescence de Cx 40 (rouge) et de cytokératine (vert). Le marquage de la cytokératine permet de caractériser les cytotrophoblastes extravilleux des colonnes trophoblastiques.

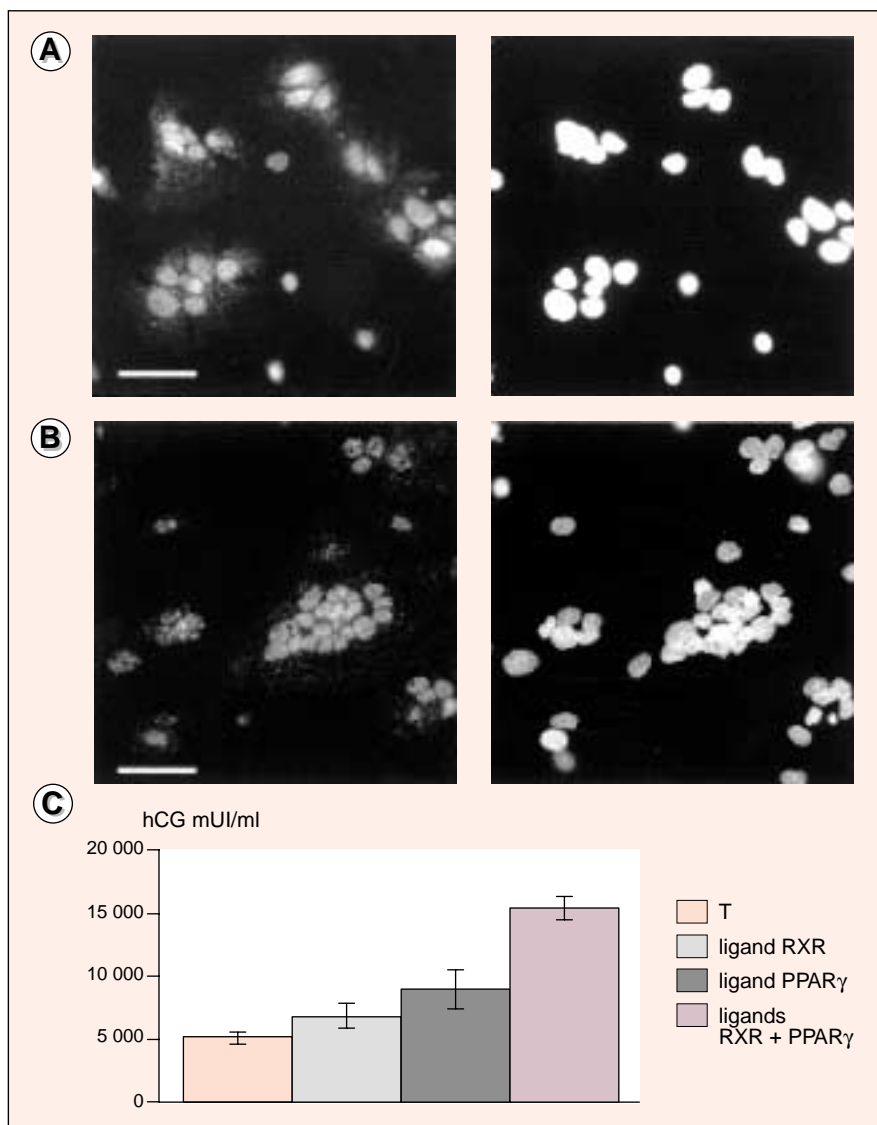


Figure 3. Expression de $RXR\alpha$ et $PPAR\gamma$ dans les cellules trophoblastiques humaines en culture et effet de leurs ligands spécifiques sur la sécrétion d'hCG. Les cytotrophoblastes villosus isolés de placenta à terme se différencient *in vitro* en syncytiotrophoblaste, caractérisé par un amas de plusieurs noyaux au sein d'un même cytoplasme. Ce syncytiotrophoblaste sécrète les hormones spécifiques de la grossesse telles que l'hCG. **A.** Marquage par immunofluorescence de $RXR\alpha$ (à gauche). Contre-coloration des noyaux au DAPI dans le syncytiotrophoblaste en culture, révélant la localisation spécifiquement nucléaire de $RXR\alpha$ (à droite). **B.** Marquage par immunofluorescence de $PPAR\gamma$ (à gauche) et contre-coloration des noyaux au DAPI (à gauche) dans le syncytiotrophoblaste en culture. **C.** Sécrétion d'hCG par des cellules trophoblastiques humaines cultivées durant 72 h en présence d'un ligand synthétique spécifique des RXR ou de $PPAR\gamma$. Le ligand est ajouté à la concentration de 10^{-7} M.

puisqu'il survit dans un organisme qui lui est partiellement étranger. La tolérance observée vis-à-vis des antigènes fœto-paternels présents dans le trophoblaste est en effet l'un des paradoxes observés lors de la grossesse. Au cours de ces dernières

années, le rôle de certaines molécules HLA de classe I a été étudié et partiellement élucidé [17]. Ainsi, la molécule HLA-G présente une expression limitée au trophoblaste et à l'épithélium thymique. Elle est impliquée dans la défense antivirale

du trophoblaste, notamment contre le VIH et le cytomégalovirus. Elle présente en effet le peptide antigénique aux cellules cytotoxiques $CD8^+$ et module l'expression d'un ligand des récepteurs des cellules *natural killer* (NK), HLA-E. La présence de cellules NK exprimant des récepteurs de HLA-G dans la décidua suggère que cette molécule pourrait stimuler la sécrétion de cytokines déciduales et favoriser ainsi la tolérance maternelle.

Les particularités génétiques du placenta humain

Récemment, divers modèles murins, fondés sur des invalidations de gènes, ont permis de mettre en évidence l'implication directe de certaines protéines dans le développement placentaire (Tableau II). Ces expériences ont clairement démontré qu'un défaut de développement du placenta, ou d'une des fonctions placentaires, a un retentissement délétère sur le développement embryonnaire. Ainsi, les animaux mutants nuls pour la connexine 26 meurent *in utero* en raison d'une diminution de passage du glucose et des nutriments du sang maternel vers l'embryon [18]. Les rôles essentiels des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque 9-*cis*, les RXR [19, 20] et de $PPAR\gamma$ [21], dans la placentation murine, ont également pu être révélés par ces approches. Ces résultats ont permis de suggérer que les RXR joueraient un rôle majeur dans la placentogenèse murine par le biais d'une hétérodimérisation avec $PPAR$, puisque le phénotype placentaire des mutants nuls pour $RXR\alpha$ ressemble beaucoup à celui des mutants nuls pour $PPAR\gamma$ [19-21]. De façon similaire, nous avons observé que le trophoblaste humain exprime essentiellement deux types de récepteurs des rétinoïdes, $RAR\alpha$ et $RXR\alpha$ [22], ainsi que $PPAR\gamma$ (figure 3). Alors que les ligands de $RAR\alpha$ n'ont aucun effet sur la différenciation du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblaste, les ligands de RXR et de $PPAR\gamma$ stimulent la synthèse de l'hCG. En outre, lorsqu'ils sont combinés, ces deux types de ligands agissent en synergie. La présence de plusieurs éléments de réponse de type PPRE (*peroxysome proliferator responsive element*) et

RARE [24], liant des complexes renfermant RXR γ [25] au sein du promoteur de la sous-unité de l'hCG [23], a d'ailleurs été confirmée par des expériences de « retard sur gel ». Il reste à déterminer si ces complexes sont formés par des homodimères RXR/RXR ou par des hétérodimères de type RAR/RXR et/ou PPAR/RXR. Néanmoins, ces résultats soulignent le rôle

clé de RXR α et de PPAR γ dans l'expression de l'hCG, hormone indispensable à la grossesse chez la femme, et directement impliquée dans la différenciation du trophoblaste. De plus, ils mettent en lumière le rôle de RXR α sous forme d'homotet/ou d'hétérodimères dans le développement du placenta humain. Le rôle primordial du placenta dans

le développement fœtal est également illustré par les résultats des expériences de clonage. En effet, le faible taux d'animaux viables obtenu est en partie lié à des anomalies placentaires (J.P. Renard, P. Chavatte, communication personnelle). Il est également possible qu'il y ait formation dans le placenta d'une « mosaïque » chromosomique, sans anomalie caryotypique fœtale. Cette particularité est fréquemment associée à un retard de croissance intra-utérin [26].

Conclusions

Malgré son rôle essentiel dans la gestation, le placenta demeure un organe mal connu. Il faut cependant noter que la prééclampsie est la complication majeure de la grossesse, et que son étiologie est placentaire. Le retard de croissance intra-utérin, souvent associé à la prééclampsie, entraîne des troubles métaboliques et une plus grande fréquence des anomalies cardiovasculaires à l'âge adulte, et pose donc un véritable problème de santé publique. L'étiologie des marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 demeure inconnue, mais ils sont en partie d'origine placentaire. La croissance fœtale est tributaire de la qualité du développement placentaire. Il est donc indispensable que toute étude menée sur la physiopathologie de la croissance fœtale inclue l'étude des fonctions placentaires ■

Tableau II		
GÈNES DIRECTEMENT IMPLIQUÉS DANS LE DÉVELOPPEMENT PLACENTAIRE DE LA SOURIS		
Gènes	Principales anomalies placentaires	Références
<i>Mash 2</i> facteur de transcription	Absence de spongioblaste	[27]
<i>IGF₂</i> facteur de croissance	Diminution de la taille du placenta Diminution du glycogène	[28] [29]
<i>ERR-β</i> récepteur nucléaire	Hyperplasie des cellules géantes	[30]
<i>Ets 2</i> facteur de transcription	Défaut d'expression des métalloprotéases (MMP9-gélatinase B)	[31]
<i>Laminine chaîne $\alpha 5$</i> matrice extracellulaire	Anomalie du labyrinthe	[32]
<i>I-mfa</i>	Diminution des cellules géantes trophoblastiques	[33]
<i>Esx-1</i> gène homéotique	Augmentation de la taille du placenta Anomalie labyrinthique Anomalie vasculaire	[34]
<i>Connexine 26</i>	Absence de jonctions communicantes trophoblastiques	[35]
<i>Jun B</i> facteur de transcription	Défaut d'expression des métalloprotéases Anomalies vasculaires	[36]
<i>Mr j</i>	Défaut de fusion chorio-allantoïdienne	[37]
<i>RXRα</i> récepteur nucléaire	Anomalies vasculaires	[38]
<i>PPARγ</i> récepteur nucléaire	Anomalies de différenciation du trophoblaste Anomalies vasculaires	[39]

Plusieurs modèles utilisant les approches de ciblage de gènes et la recombinaison homologue chez la souris ont permis d'identifier un certain nombre de molécules dont l'invalidation aboutit à des anomalies placentaires majeures responsables d'avortement et/ou d'un défaut de développement embryonnaire ou fœtal.

RÉFÉRENCES

- Loke YW, King A. Human implantation: cell biology and immunology. In: Loke YW, King A, eds. Cambridge: Cambridge University press, 1993: 130-50.
- Alsat E, Malassiné A, Tarrade A, Merviel P, Évain-Brion D. Le cytotrophoblaste humain, un casse-tête pour le biologiste. *Med Sci* 1999; 15: 1236-43.
- Zhou Y, H. DC, 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.
- 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.

RÉFÉRENCES

5. Alsat E, Évain-Brion D. Le placenta humain: neuf mois d'une intense activité encore méconnue. *Med Ter Pediatr* 1998; 4: 825-35.
6. Kamrin MA, Carney EW, Chou K, et al. Female reproductive and developmental toxicology: overview and current approaches. *Toxicol Lett* 1994; 74: 99-119.
7. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Franckenne F, Évain-Brion D. Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1526-34.
8. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 1997: 1029-33.
9. Cronier L, Bastide B, Herve JC, Deleze J, Malassiné A. Gap junctional communication during human trophoblast differentiation: influence of human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1994; 135: 402-8.
10. Cronier L, Guibourdenche J, Niger C, Malassiné A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast. *Placenta* 1999; 20: 669-76.
11. Keryer G, Alsat E, Tasken K, Évain-Brion D. Cyclic AMP-dependent protein kinases and human trophoblast cell differentiation *in vitro*. *J Cell Sci* 1998; 111: 995-1004.
12. 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.
13. Frendo JL, Vidaud M, Guibourdenche J, et al. Failure of trophoblast differentiation in Down syndrome. 2000 (sous presse).
14. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 41133-52.
15. Parry S, Koi H, Strauss III JF. Transplacental drug delivery: gene and virus delivery to the trophoblast. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 38: 69-80.
16. Vicovac L, Aplin JD. Epithelial-Mesenchymal transition during trophoblast differentiation. *Acta Anat* 1996; 156: 202-16.
17. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev* 1999; 167: 233-44.
18. Gabriel HD, Jung D, Bützler C, Temme A, Traub O, Winterhager E. Transplacental uptake of glucose is decreased in embryonic lethal connexin26-deficient mice. *J Cell Biol* 1998; 140: 1453-61.
19. Wendling O, Chambon P, Mark M. Retinoid X receptors are essential for early mouse development and placentogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 547-51.
20. Wendling O, Chambon P, Mark M. Un rôle essentiel des récepteurs de rétinoïdes X au cours du développement embryonnaire précoce et de la placentogenèse. *Med Sci* 1999; 15: 885-7.
21. Barak Y, Nelson M, Ong E, et al. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-95.
22. Guibourdenche J, Alsat E, Soncin F, Rochette-Egly C, Évain-Brion D. Retinoid receptors expression in human term placenta: involvement of RXR α in retinoid induced-hCG secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1384-7.
23. Taldmage K, Vamvakopoulos N, Fiddes J. Evolution of the genes for the beta subunits of human chorionic gonadotropin and luteneizing hormone. *Nature* 1984; 307: 37-40.
24. Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors. A nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 335-63.
25. Tarrade A, Guibourdenche J, Vidaud M, Rochette-Egly C, Évain-Brion D. Human trophoblastic cells differentiation and hCG synthesis and secretion involves PPAR γ /RXR α heterodimers 2000 (sous presse).
26. Lestou V, Kalousek D. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 1998; 79: 223-6.
27. Guillemot F, Nagy A, Auerbach A, Rossant J, Joyner AL. Essential role of Mash-2 in extraembryonic development. *Nature* 1994; 37: 333-6.
28. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345: 78-80.
29. Lopez MF, Dikkes P, Zurakowski D, Villa-Komaroff L. Insulin-like growth factor II affects the appearance and glycogen content of glycogen cells in the murine placenta. *Endocrinology* 1996; 137: 2100-8.
30. Luo J, Sladek R, Bader JA, Matthyssen A, Rossant J, Giguere V. Placental abnormalities in mouse embryos lacking the orphan nuclear receptor ERR-beta. *Nature* 1997; 338: 778-82.
31. Yamamoto H, Flannery ML, Kupriyanov S, et al. Defective trophoblast function in mice with a targeted mutation of Ets2. *Genes Dev* 1998; 12: 1315-28.
32. Miner JH, Cunningham J, Sanes JR. Roles for laminin in embryogenesis: exencephaly, syndactyly, and placental pathology in mice lacking the laminin alpha 5 chain. *J Cell Biol* 1998; 143: 1713-23.
33. Kraut N, Snider L, Chen CM, Tapscott SJ, Groudine M. Requirement of the mouse I-mfa gene for placental development and skeletal patterning. *EMBO J* 1998; 17: 6276-88.
34. Li Y, Behringer RR. Esx1 is an X-chromosome-imprinted regulator of placental development and fetal growth. *Nat Genet* 1998; 20: 309-11.
35. Gabriel HD, Jung D, Bützler C, Temme A, Traub O, Winterhager E. Transplacental uptake of glucose is decreased in embryonic lethal connexin 26-deficient mice. *J Cell Biol* 1998; 140: 1453-61.
36. Schorpp-Kistner M, Wang Z, Angel P, Wagner EF. JunB is essential for mammalian placentation. *EMBO J* 1999; 18: 934-48.
37. Hunter PJ, Swanson BJ, Haendel MA, Lyons GE, Cross JC. Mrj encodes a DnaJ-related co-chaperone that is essential for murine placental development. *Development* 1999; 126: 1247-58.
38. Wendling O, Chambon P, Mark M. Retinoid X receptors are essential for early mouse development and placentogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 547-51.
39. Barak Y, Nelson M, Ong E, et al. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999; 4: 585-95.

MS2000

Summary

The placenta

In mammals, the blastocyst defines with the maternal organism, a structure which allows embryonic development during gestation: the placenta. The placenta is a multifunctional organ, the role of which in fetal growth can be paralleled to that of the lungs, the kidneys and the intestine during adult life. In this review, we briefly describe the different types of placentation before focusing on the specificities of the human placenta. Human pregnancy is indeed characterized by a total decidualization of the uterus, a major invasiveness of the extravillous trophoblast. In addition, in human placenta, steroid and protein hormones are produced by the villous trophoblast in great amounts, unparalleled in placentae of other mammals. The major complication of pregnancy is preeclampsia, which is often associated with fetal intrauterine growth retardation, and is of placental origin. However, despite the key role of the placenta in fetal development, the molecular and cellular mechanisms involved in its development remain poorly known.