



## Mise à jour

### La fenêtre implantatoire

S. Perrier d'Hauterive\*, C. Charlet-Renard\*, F. Goffin\*\*, M. Foidart\*\*, V. Geenen\*

\* Centre d'Immunologie, Université de Liège, Institut de Pathologie CHU B-23, 4000 Liège-Sart Tilman, Belgique.

\*\* Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, Université de Liège, Institut de Pathologie CHU-B23, 4000 Liège-Sart Tilman, Belgique.

#### RÉSUMÉ

**Objectifs.** L'implantation constitue un processus complexe au cours duquel le blastocyste s'appose à l'endomètre maternel, y adhère puis l'envahit. Alors que l'implantation peut se produire dans n'importe quel tissu du corps humain, l'endomètre est le seul dans lequel l'embryon ne peut pas s'implanter, excepté pendant une période limitée appelée *fenêtre implantatoire*. Au cours de cette période, il offre une réceptivité maximale à l'embryon.

**Matériel et méthode.** Une revue de la littérature a permis de comprendre le rôle joué par les principaux acteurs intervenant dans la réceptivité endométriale et l'implantation embryonnaire.

**Résultats.** L'existence de cette fenêtre est requise pour l'établissement d'un dialogue entre la mère et l'embryon. La réceptivité de l'endomètre pourrait résulter de l'acquisition de ligands ou de récepteurs facilitant l'apposition ou l'adhésion embryonnaire ou en la perte de composants les empêchant. Il n'existe pas de définition moléculaire précise de cette fenêtre de réceptivité.

**Conclusion.** Malgré les progrès de la procréation médicalement assistée (PMA), l'absence de contrôle de l'implantation reste un obstacle majeur au succès de la grossesse. Il est donc primordial de déterminer les caractéristiques d'un endomètre réceptif et, parmi les nombreux marqueurs proposés par les études *in vitro*, d'analyser l'action dans l'espèce humaine de ceux qui jouent un rôle crucial chez la souris révélé par les techniques d'inactivation génétique ciblée.

**Mots-clés :** *Implantation • Réceptivité utérine • Angiogenèse.*

#### SUMMARY: The implantation window.

**Background.** Embryo implantation is a complex event involving apposition followed by adhesion of the blastocyst to the maternal endometrium, and finally invasion of this endometrium. Though implantation could occur in any human tissue, the endometrium is the only tissue where embryo implantation cannot occur except during a restricted period called the *implantation window*. During this window, the endometrium is highly receptive to the embryo.

**Material and methods.** We reviewed the literature concerning the different factors involved in improved endometrial receptivity and implantation.

**Results.** Maternal - embryo crosstalk is favored by the implantation window. Endometrial receptivity results from the acquisition of ligands or receptors facilitating apposition, then adhesion of the embryo, or from the loss of components preventing it. The molecular basis of the implantation window remains to be defined.

**Conclusion.** Despite progress in assisted reproduction technologies, the lack of control of implantation remains a major obstacle to successful pregnancy. It is of prime importance to determine the characteristic features of a receptive endometrium and, among the many markers proposed by *in vitro* studies, to analyze in humans those demonstrated by knock-out experiments to play a crucial role in mice.

**Key words:** *Implantation • Uterine receptivity • Angiogenesis.*

L'implantation embryonnaire est un processus complexe au cours duquel l'embryon humain s'appose d'abord à l'endomètre maternel, y adhère, puis finalement y pénètre et l'envahit [1]. Alors que l'implantation peut se produire dans n'importe quel tissu du corps humain, l'endomètre est pratiquement le seul dans lequel l'embryon ne peut pas s'implanter, excepté pendant une période très limitée appelée

*fenêtre implantatoire* [2]. Au cours de cette période, il offre une réceptivité maximale à l'embryon [3, 4]. L'existence d'une fenêtre implantatoire est requise pour l'établissement d'un dialogue paracrine complexe entre la mère et l'embryon [5]. Chez la femme, on pense que cette fenêtre dure à peu près 4 jours, du jour 20 au jour 24 d'un cycle menstruel normal et donc de LH+7 à LH+11 [6].

**Tirés à part :** S. Perrier d'Hauterive, à l'adresse ci-dessus. **E-mail :** sperrier@ulg.ac.be

Reçu le 13 décembre 2001. Avis du Comité de Lecture le 31 janvier 2002. Définitivement accepté le 13 mai 2002.

Le succès de l'implantation dans l'endomètre maternel résulte de la synchronisation de deux événements biologiques. Le premier se fait indépendamment de la présence de l'embryon et débute à l'ovulation, quand la production de stéroïdes dans l'ovaire passe d'une sécrétion œstrogénique pure à une sécrétion mixte œstro-progestative. Sous l'effet de la progestérone, l'endomètre subit des modifications structurales et moléculaires permettant à un embryon compétent de s'implanter. Le deuxième événement biologique se produit avec la fertilisation et le développement du blastocyste qui s'engage dans un dialogue avec l'endomètre maternel et participe activement à son implantation [7]. Lorsque les deux événements biologiques sont synchronisés et que le dialogue est cohérent, l'implantation se produit à la mi-phase sécrétoire. En termes moléculaires, la réceptivité de l'endomètre semble résulter à la fois de l'acquisition de ligands ou de récepteurs facilitant l'apposition, l'adhésion, puis l'invasion, et de la perte de composants faisant barrière à l'embryon en voie d'apposition [1, 7]. L'étude de la fenêtre implantatoire est grevée de difficultés, la première étant que l'étude de modèles humains *in vivo* est difficile à réaliser et discutable sur le plan éthique. Jusqu'à présent, il n'existe aucune définition moléculaire précise de la fenêtre implantatoire et aucune théorie élaborée sur des études réalisées *in vitro* ne peut donner une idée satisfaisante sur la cascade exacte d'événements, sur le rôle des nombreux et redondants facteurs de croissance, cytokines, chimiokines ou molécules d'adhésion à l'interface materno-fœtale, ni même sur les mécanismes régissant la tolérance à l'allogreffe fœtale [8]. De nombreux marqueurs ont été proposés, participant au processus implantatoire de façon positive (permissifs) ou négative (inhibiteurs). Certains de ces facteurs sont présents à la surface de l'épithélium endométrial et jouent un rôle significatif dans les phases d'apposition et d'adhésion du blastocyste. D'autres, par contre, ont été décrits au niveau de la matrice extracellulaire du stroma de l'endomètre et semblent importants au moment de l'invasion trophoblastique [9].

## ■ LES ACTEURS DE L'IMPLANTATION (fig. 1)

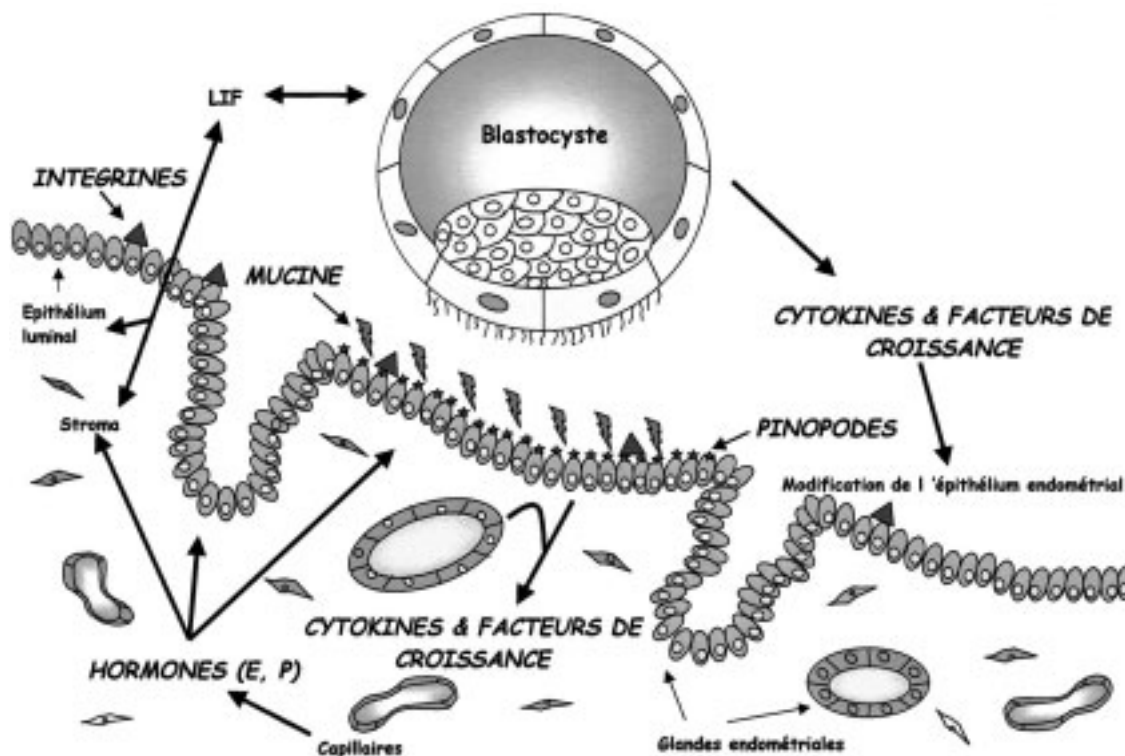
### L'endomètre

Au cours de la période péri-implantatoire, le microscope optique ne révèle aucune différence entre les patientes fertiles et les patientes qui ne le sont pas. La microscopie optique ne peut définir un endomètre

réceptif et c'est au niveau des événements moléculaires et biochimiques de l'endomètre que la recherche doit s'orienter pour obtenir des informations sur la réceptivité endométriale et l'implantation embryonnaire [3]. La microscopie électronique et l'étude de l'ultrastructure de l'endomètre ont révélé l'apparition de *pinopodes*, protrusions apicales des cellules épithéliales de l'endomètre aux propriétés de pinocytose. Chez une femme normalement réglée, ces pinopodes apparaissent entre les jours 19 à 21 du cycle menstruel, c'est à dire au moment présumé de la fenêtre implantatoire [3, 8]. Ils ouvriraient cette fenêtre mais ne sont pas présents pendant toute sa durée. Leur apparition dépend de la progestérone et leur demi-vie est de moins de 48 h. Il existe, par ailleurs, une corrélation entre le nombre de pinopodes et le taux d'implantation après transfert d'embryon. Le rôle exact des pinopodes n'est pas encore bien défini mais ils interviendraient dans les mécanismes de transduction et d'échanges de fluides et de protéines de faible poids moléculaire à la surface de l'épithélium [10]. Le développement des pinopodes paraît aussi lié à l'apposition du blastocyste à l'épithélium luminal de l'endomètre [11]. Il faut noter que les traitements hormonaux en PMA accélèrent l'apparition des pinopodes [12]. La corrélation entre le moment de leur apparition dans le cycle et la fenêtre d'implantation, leur localisation spatiale à la surface luminale de l'endomètre, et les études *in vitro* ayant révélé leurs interactions avec l'embryon [13] sont autant d'arguments en faveur d'un rôle de ces structures dans la réceptivité endométriale.

### Les hormones

Les stéroïdes sexuels sont essentiels pour la prolifération et la décidualisation de l'endomètre, le préparant ainsi à l'implantation [14]. Après l'ovulation, la progestérone transforme l'endomètre en une structure sécrétoire essentielle à l'implantation et au développement du blastocyste. La décidualisation de l'endomètre s'accompagne d'une cascade orchestrée d'expressions de gènes qui facilitent ou limitent l'implantation [15]. Par exemple, l'ovulation est suivie d'une modification de l'expression des récepteurs des stéroïdes. Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont brutalement perdus au moment de l'implantation [16] et cette régulation négative semble dépendre de la progestérone. La diminution des récepteurs des stéroïdes pourrait déclencher la production par l'endomètre de protéines spécifiques de l'implantation. Les stéroïdes ovariens, et leurs récepteurs, sont des médiateurs importants du dialogue



**Figure 1** Schéma récapitulatif des différents acteurs de l'implantation.  
Schematic summary of factors involved in implantation.

embryo-utérin, par l'intermédiaire de molécules paracrine [5]. Le rôle primordial des œstrogènes et de la progestérone nous est connu grâce aux modèles *in vivo* de PMA. Dans le cadre des dons d'ovocytes, tout d'abord, où les taux de grossesse sont généralement plus élevés qu'en fécondation *in vitro* classique (FIV) et où l'enjeu principal est de synchroniser maturation embryonnaire et développement endométrial de la patiente receveuse. Plusieurs protocoles de cycles artificiels œstro-progestatifs ont été testés. Il ressort de ces travaux qu'une exposition œstrogénique de 5 jours est suffisante pour induire une prolifération endométriale, permettre l'expression des récepteurs à la progestérone et la transformation sécrétoire normale de l'endomètre. Par ailleurs, un traitement prolongé d'œstrogènes à fortes doses n'est pas non plus délétère pour la maturation et la décidualisation de l'endomètre par la progestérone [17]. De plus, les œstrogènes, en phase lutéale cette fois, ne sont pas nécessaires pour la transformation sécrétoire de l'endomètre par la progestérone mais bien pour la suppression des gonadotrophines en deuxième partie de cycle [18]. En FIV classique par contre, les protocoles thérapeutiques sont basés sur l'hyper-

stimulation ovarienne contrôlée (COH) et sont plus délétères à la réceptivité endométriale que les cycles artificiels utilisés dans le cadre des dons d'ovocytes. Ces cycles sont caractérisés par une phase folliculaire raccourcie, un avancement histologique de l'endomètre en phase sécrétoire avec notamment une apparition prématurée des pinopodes. Ainsi, la réduction de la réceptivité endométriale et des taux d'implantation serait due à la lutéinisation précoce de l'endomètre et à l'avancement de la fenêtre implantatoire causés par une sécrétion prématurée et supraphysiologique de progestérone en phase lutéale précoce [19]. Le succès de l'implantation et de la réceptivité endométriale résultent donc d'un parfait équilibre du climat hormonal œstro-progestatif tout au long du cycle menstruel naturel mais aussi artificiel.

Une hormone produite par les adipocytes (adipokine), la leptine, est un acteur récent du dialogue entre le blastocyste et l'utérus. La leptine est le produit de l'expression du gène *ob* et agit via l'hypothalamus sur la masse grasseuse du corps humain. Cependant, elle joue également un rôle en physiologie de la reproduction. En effet, une étude récente [20] a démontré que les souris mutantes *ob*<sup>-/-</sup> sont infertiles. Leur fertilité

est cependant restaurée par l'injection de leptine recombinante [21]. L'effet de la leptine en physiologie de la reproduction est dû à son interaction avec l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien [22]. Chez la femme, les taux plasmatiques de leptine sont plus importants que chez l'homme [23] et sont maximaux durant la phase lutéale [24]. Par ailleurs, la leptine et son récepteur sont produits par l'endomètre maternel et par le placenta [25]. La leptine est donc une nouvelle hormone placentaire participant au contrôle de la croissance fœtale et au développement embryonnaire. Elle modulerait également le caractère invasif du cytotrophoblaste [26]. Une étude récente a également révélé que la leptine joue un rôle de prévention de la fausse couche. Les taux plasmatiques de leptine sont plus faibles dans le groupe de patientes à fausses couches récurrentes qui présentent une nouvelle fausse-couche par rapport à celles qui cette fois ont une grossesse évolutive. Cependant, les grandes variations d'une patiente à l'autre dans les deux groupes ne permettent pas encore d'utiliser la leptine comme marqueur de prédiction de bonne évolution d'une grossesse [27].

### Les cytokines et les facteurs de croissance

Les cytokines sont des glycopeptides régulateurs produits par la plupart des cellules nucléées. Ces peptides ont des effets pleiotropes, qu'ils exercent au niveau local de façon paracrine, juxtacrine ou autocrine sur un très grand nombre de types cellulaires. Des cytokines sont exprimées, produites et actives au niveau de l'endomètre humain [28-30]. La fenêtre implantatoire peut être ouverte par toute une série de cytokines. Il apparaît de plus en plus que le succès de l'implantation dépend aussi d'un dialogue cohérent entre les cytokines du blastocyste et celles des tissus maternels. Dans l'endomètre, l'origine cellulaire de ces cytokines est très variable mais prédomine au niveau de l'épithélium glandulaire ou dans les cellules stromales décidualisées [28, 31, 32]. Les études réalisées chez la souris ont révélé que les cytokines jouent un rôle important, voire crucial [33], dans l'implantation mais aussi dans l'immunorégulation à l'interface materno-fœtale.

#### *Immunologie de l'implantation et de la grossesse (fig. 2)*

Le processus de l'implantation est étroitement lié à la question fondamentale de la tolérance du système immunitaire maternel vis-à-vis de l'allogreffe embryonnaire. La plupart des phénomènes de tolérance prennent place au niveau de l'interface materno-

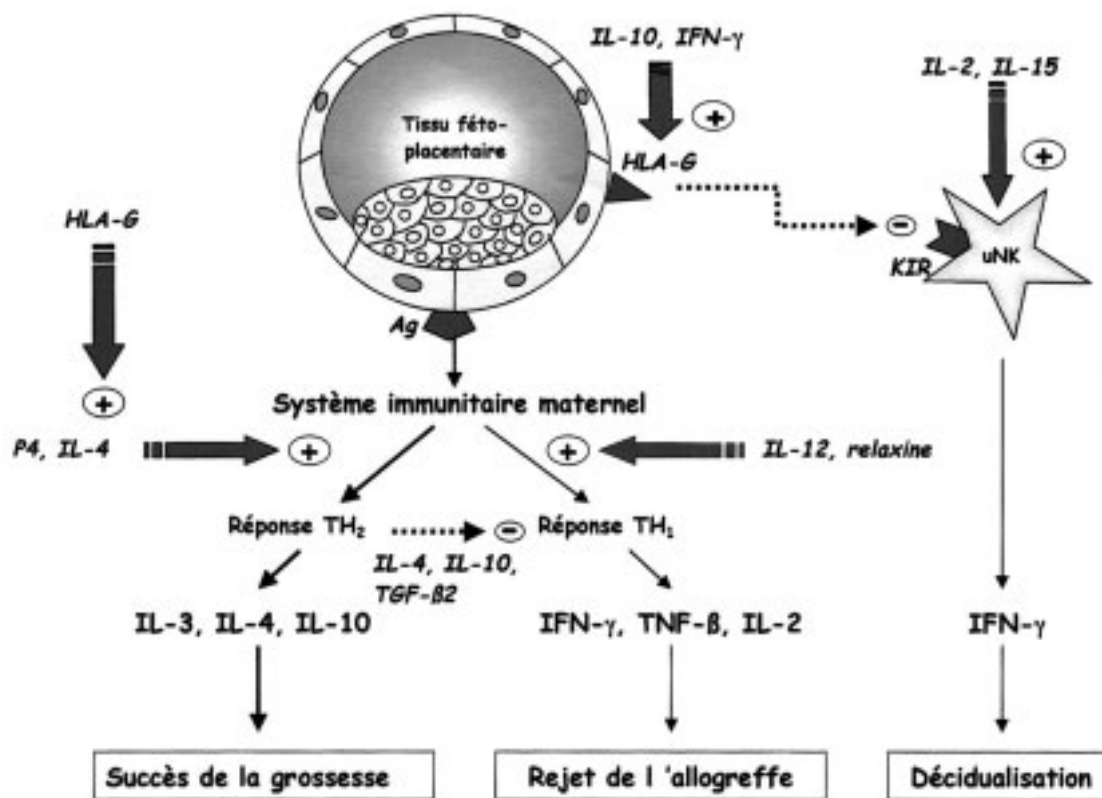
fœtale et dans le placenta. Plusieurs mécanismes contribuent à l'induction de cette tolérance. Ainsi, l'environnement hormonal de la grossesse et le rapport progestérone/œstrogène en particulier, augmentent le seuil de réactivité du système immunitaire de la mère sans qu'il existe néanmoins d'immunosuppression générale. La progestérone favorise la polarisation *in vitro* des lymphocytes T en effecteurs  $T_{H2}$  qui, comme nous le verrons ci-dessous, sont favorables au succès de la grossesse [34]. Les bases moléculaires et cellulaires des interactions immunitaires locales entre le placenta et l'utérus maternel sont le centre d'intérêt de nombreux chercheurs. Chez la femme, les fausses couches précoces après implantation sont estimées à environ 30 % et ne sont pas toujours diagnostiquées. Près de 70 % de ces fausses couches sont d'étiologie inconnue. Les études sur les patientes présentant des avortements spontanés à répétition laissent penser que des fausses couches pourraient provenir d'un déséquilibre de la tolérance maternelle vis-à-vis de l'embryon. La compréhension des mécanismes tolérogènes de l'implantation permettra une meilleure connaissance de ces entités pathologiques, mais également des retards de croissance intra-utérins et de la pré-éclampsie dont les fondements immunologiques sont de plus en plus évoqués [35]. Revoyons brièvement ces mécanismes tolérogènes développés par la mère (et l'embryon) durant la grossesse.

#### LE PROFIL DES CYTOKINES DURANT LA GROSSESSE

En fonction du type de cytokines qu'ils produisent, les lymphocytes T  $CD4^+$  sont répartis en trois catégories :

- les  $T_{H1}$  (CD30 -) qui produisent l'interleukine 2 (IL-2) et l'interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), intervenant dans la réponse immunitaire cellulaire et activant les macrophages ;
- les  $T_{H2}$  (CD30 +) qui produisent l'interleukine 4 (IL-4), l'interleukine 5 (IL-5) et l'interleukine 10 (IL-10), intervenant dans la réponse immunitaire humorale et l'inhibition des clones  $T_{H1}$  ;
- les  $T_{H0}$  qui combinent le profil de sécrétion des deux clones précédents.

Les raisons pour lesquelles certaines réponses immunitaires sont dominées par les clones  $T_{H1}$  ou  $T_{H2}$  alors que d'autres sont dépourvues d'une polarisation en l'un ou l'autre clone sont encore mal établies.  $T_{H1}$ ,  $T_{H2}$  et  $T_{H0}$  proviennent des cellules T précurseurs qui peuvent se différencier en l'un ou l'autre sous-type en fonction des influences environnementales. L'interleukine 12 (IL-12), l'IFN- $\gamma$  et l'IFN- $\alpha$  promeuvent sélectivement le développement des clones  $T_{H1}$ , tandis que l'IL-4 promeut la polarisation  $T_{H2}$



**Figure 2** Schéma récapitulatif de l'immunologie de l'implantation et de la grossesse.  
Schematic summary of immune processes involved in implantation and pregnancy.

[36]. L'équilibre entre la production d'IL-4 et celle d'IL-12 assure donc la polarisation de la réponse en  $T_{H1}$  ou  $T_{H2}$ . La différenciation des cellules T naïves en  $T_{H1}$  ou  $T_{H2}$  est également sous contrôle hormonal puisque la progestérone favorise la polarisation  $T_{H2}$  [34] tandis que la relaxine favorise la différenciation en  $T_{H1}$  [37]. Depuis les observations faites par Lin, Wegmann et leurs collègues en 1993 [38, 39], on sait qu'un environnement prédominant en cytokines  $T_{H2}$  est favorable à la bonne évolution d'une grossesse tandis qu'une polarisation  $T_{H1}$  est délétère [40, 41]. En effet, on peut observer chez les patientes présentant des fausses couches à répétition, une prédominance de la réponse immunitaire de type  $T_{H1}$  [41] et une réduction de la production des cytokines  $T_{H2}$  (IL-4 et IL-10). Sur base d'études chez la souris, les cytokines  $T_{H2}$  produites à l'interface materno-fœtale murine inhiberaient la réponse aiguë  $T_{H1}$ , permettant la survie de l'allogreffe embryonnaire [39]. Parmi les cytokines  $T_{H2}$ , l'IL-10 est une cytokine immunorégulatrice qui semble jouer un rôle primordial dans la tolérance maternelle à l'allogreffe fœtale. Les souches murines CBA X DBA/2, prédisposées à la

résorption fœtale, présentent un déficit local de production d'IL-10 et d'IL-4 par le trophoblaste. L'administration systémique d'IL-10 à ces souris prévient la perte, tandis que l'administration d'anti-corps anti-IL-10 augmente leur taux de fausses couches [42]. L'IL-10 est un dimère composé de deux chaînes polypeptidiques unies par deux ponts disulfures. Elle est produite principalement par les monocytes, les lymphocytes B ou  $T_{H2}$  activés. Elle joue un rôle anti-inflammatoire et immunosuppresseur, par l'inhibition de la production des cytokines par les cellules  $T_{H1}$  [43] et via l'inactivation des fonctions des monocytes/macrophages et des cellules *natural killer* (NK) [44, 45]. L'IL-10 interfère également avec la présentation antigénique et inhibe directement ou indirectement les cellules T CD8+ [44]. Elle favorise donc le maintien d'une prépondérance  $T_{H2}$  par rapport à  $T_{H1}$ , favorable à la grossesse [41]. Le cytotrophoblaste humain produit de l'IL-10 *in vitro*. Elle est également produite *in vivo* comme le suggère la détection d'ARN messagers dans les biopsies de placenta et d'utérus contenant du cytotrophoblaste invasif [46]. Cette production augmente au cours de la grossesse pour être

maximale au troisième trimestre. Par ailleurs, l'IL-10 affecte directement ou indirectement les fonctions cytotoxiques des cellules NK. L'endomètre maternel et la décidua sont également des sites de production de l'IL-10 [47]. Chez les femmes présentant des fausses couches spontanées idiopathiques, on retrouve des taux de production d'IL-10 et d'IL-4 moindres que chez les patientes à fertilité normale [48].

Ainsi, sur la base des nombreuses études réalisées chez l'animal, on pourrait réaliser une classification rigoureuse séparant les cytokines délétères des cytokines bénéfiques pour l'implantation embryonnaire [35, 49]. Cependant, des études récentes réalisées chez la souris tempèrent cette classification. En effet, elles démontrent que les cellules NK utérines (uNK), dont le rôle sur le développement de la décidua sera décrit ci-dessous, sont la source principale de production d'une cytokine  $T_{H1}$  : l'IFN- $\gamma$ , au site d'implantation et que les souris IFN- $\gamma^{-/-}$  femelles présentent des taux largement augmentés de fausses couches du premier trimestre [50]. Par ailleurs, les souris IL-4 $^{-/-}$  et IL-10 $^{-/-}$  ne présentent pas de déficits reproductifs [51].

#### LA PRÉSENTATION ANTIGÉNIQUE PAR L'EMBRYON

Avant de pénétrer dans la cavité utérine, le blastocyste est entouré de la zone pellucide qui n'exprime pas de protéine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ainsi, aucun antigène embryonnaire n'est présenté au système immunitaire maternel durant la migration de la morula, puis du blastocyste, à travers les trompes. Suite à l'éclosion dans la cavité utérine, le trophoblaste embryonnaire entre en contact avec l'endomètre et avec les cellules immunitaires de la mère présentes dans l'endomètre comme les cellules uNK, les cellules T et les macrophages. Les cellules trophoblastiques n'expriment pas les molécules hautement polymorphes du CMH de classe II, ni celles de classe I classiques (excepté HLA-C) mais bien les non-classiques (CMH classe Ib) comme HLA-G et HLA-E [52]. C'est surtout le trophoblaste extravilleux qui exprime ces molécules et non le trophoblaste villeux. Le fait que HLA-G ne soit exprimé presque exclusivement que par les cellules cytotrophoblastiques différenciées laisse présager de leur intérêt en immunologie de l'implantation [53]. Cette molécule est également exprimée par l'endothélium chorionique du placenta du premier trimestre, les cellules épithéliales de l'amnios, les cellules épithéliales thymiques et les monocytes activés [54, 55]. En comparaison avec le CMH-I classique, HLA-G est très peu polymorphe (5 allèles dans la population caucasienne). Elle comporte sept isoformes : quatre formes fixées à la membrane (HLA-G1 à -G4), deux

formes solubles (HLA-G5 et G6) et une forme soluble tronquée (HLA-G7) [56-58]. Un rôle important de ces molécules est leur capacité d'inhiber l'activité cytotoxique des cellules uNK par interaction avec certains types de récepteurs inhibiteurs comme les *Killer Inhibitory Receptors* (KIR) [59, 60], contribuant ainsi fortement à l'immunorégulation à l'interface materno-fœtale. La fonction de lyse des cellules NK est restaurée lorsqu'on bloque les HLA-G par des anticorps spécifiques [59]. Par ailleurs, la forme soluble de HLA-G peut induire l'apoptose des cellules T-CD8 $^{+}$  activées par induction du Fas Ligand CD95-L et par interaction avec la molécule CD8 [61]. Finalement, HLA-G induit une polarisation de la réponse cytokinique vers un profil  $T_{H2}$  en stimulant la production d'IL-4 et en modulant négativement celle d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  [58]. L'IL-10 augmente l'expression de HLA-G dans le trophoblaste du premier trimestre [62], alors qu'elle inhibe celle des CMH classiques de classe I et II. L'IFN- $\gamma$  augmente aussi l'expression de HLA-G à la surface du trophoblaste [63]. L'inhibition des cellules T-CD8 $^{+}$  et des cellules uNK par les molécules du CMH-Ib semble donc jouer un rôle crucial dans l'implantation embryonnaire et dans la tolérance du fœtus par le système immunitaire maternel [58, 64, 65].

#### LE RÔLE DES CELLULES uNK

Dans l'endomètre maternel, les lymphocytes représentent 15 % des cellules déciduales et la plupart expriment un phénotype NK fœtal (CD56 $^{+++}$ , CD94 $^{+++}$ , CD16 $^{-}$ , CD3 $^{-}$ , cytoplasme granuleux, et production d'IFN- $\gamma$ ). Les fonctions et la différenciation des cellules uNK dépendent de la décidualisation du stroma utérin et varient au cours du cycle menstruel [66]. En effet, on observe une augmentation importante des cellules uNK durant la décidualisation par recrutement massif des précurseurs à partir de leur site de génération (ganglions et rate) [67]. Ces variations suggèrent une régulation hormono-dépendante des uNK. Cependant, les uNK n'expriment ni des récepteurs aux œstrogènes ni à la progestérone à leur surface [68, 69]. L'IL-15 possède une structure moléculaire et des fonctions proches de celles de l'IL-2. Ainsi, IL-15 stimule la prolifération de toutes les populations lymphocytaires, en particulier des cellules NK [70, 71]. La production de l'IL-15 augmente au cours du cycle menstruel et est maximale au cours de la phase sécrétoire. L'expression de l'IL-15 est corrélée aux variations des cellules uNK et est régulée par les hormones sexuelles, notamment la progestérone [72]. Le rôle primordial des cellules uNK dans le développement de la décidua a été mis en évidence

par les études chez l'animal. En effet, les souris uNK Tg $\epsilon$ 26 (déficientes en cellules NK et T) et les souris Rag-2<sup>-/-</sup>/ $\gamma$ <sub>c</sub><sup>-/-</sup> (déficientes en cellules NK, T et B) ne produisent pas de cellules uNK [73]. Leurs grossesses sont caractérisées par une hypocellularité de la décidua, la formation de placentas de petite taille et une impossibilité, pour les artères déciduales, de subir les modifications induites par la grossesse [74]. De plus, ces défauts s'accompagnent d'un taux élevé (> 50%) de mort fœtale en milieu de gestation. La reconstitution chez ces souris mutantes d'une population de cellules uNK à partir de la moelle de souris SCID (déficientes en cellules B et T) corrige largement les déficits ; ce qui prouve bien que seul le déficit de cellules uNK est responsable de la pathologie [75]. Finalement, comme déjà mentionné ci-dessus, les HLA-G présents à la surface du cytotrophoblaste, inhibent l'activité cytotoxique des uNK par interaction avec leurs récepteurs KIR.

#### *Autres cytokines d'intérêt dans l'implantation embryonnaire*

À côté des cytokines T<sub>H1</sub> et T<sub>H2</sub>, d'autres cytokines jouent un rôle primordial durant la grossesse. Ce rôle est fortement suggéré par une série d'études réalisées chez l'animal dont le modèle des souris *knock-out* est un exemple élégant. Parmi ces molécules, on retrouve les membres de la famille de l'interleukine 6 (IL-6), la famille de l'interleukine 1 (IL-1), le *colony-stimulating factor 1* (CSF-1) et la famille du *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

#### LE SYSTÈME LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR (LIF)

Le LIF est une glycoprotéine qui fait partie de la famille de l'IL-6. Son gène est exprimé sous forme de trois transcrits : le LIF-D, LIF-M et LIF-T [76, 77]. Le récepteur du LIF (LIFR) est un complexe membranaire qui comprend une chaîne  $\beta$  et la gp130 nécessaire à la transduction du signal [78]. Le LIF est exprimé au niveau de la granulosa, de l'endomètre humain, de la décidua et du cytotrophoblaste mais pas au niveau du syncytiotrophoblaste qui exprime plutôt de l'IL-6 [78]. Chez la souris, Bhatt *et al.* ont démontré que l'épithélium de l'endomètre contient une grande quantité d'ARN messager codant le LIF au J4 post-ovulatoire, correspondant au jour de l'implantation chez la souris [79]. Par ailleurs, Stewart *et al.* ont démontré que la production utérine de LIF chez la souris est indispensable pour l'implantation embryonnaire. En effet, les souris LIF<sup>-/-</sup> sont fécondes mais l'implantation ne se produit pas. L'administration de LIF exogène à ces mêmes souris restaure une implantation correcte. Il semblerait par ailleurs que le LIF

est essentiel pour la décidualisation étant donné que les tentatives de décidualisation *in vitro* chez les souris LIF<sup>-/-</sup> ont échoué [80]. Les études réalisées chez la femme tendent à confirmer l'importance du LIF dans l'implantation de l'embryon humain. Cependant, son rôle n'est pas encore élucidé. Il a été démontré que la production endométriale de LIF varie au cours du cycle menstruel [81] et cette expression est maximale au moment supposé de la fenêtre implantaire [82-84]. Dans le cadre de la PMA, il est possible que cette cinétique de production soit modifiée, étant donné que la maturation de l'endomètre, en cycle stimulé, semble avancée [85]. Le taux des transcrits du LIF sont trois fois plus élevés dans les glandes de l'endomètre que dans le stroma. Les lymphocytes T<sub>H2</sub> endométriaux produisent également du LIF. Le contrôle de cette production est en partie assuré par certaines cytokines comme l'IL-4 et par la progestérone. Elles promeuvent la transformation des cellules T en T<sub>H2</sub> et en stimulent la production de cytokines tandis que les cytokines inductrices des T<sub>H1</sub> (IL-12, IFN- $\gamma$  et IFN- $\alpha$ ) inhibent la production de LIF [48, 84]. Par ailleurs, des transcrits du LIFR sont présents au niveau du blastocyste, et leur expression varie en fonction du stade de développement [86]. Le traitement d'embryons avec du LIF semble avoir un effet bénéfique sur la qualité de l'embryon et augmenter le nombre d'entre eux qui vont progresser jusqu'au stade blastocyste [87]. Enfin, LIF semble moduler *in vitro* la différenciation du placenta [88] d'un cytotrophoblaste villositaire à invasif. Ainsi, le fait que le LIF endométrial soit produit de façon maximale au moment de l'implantation et que l'embryon soit capable de répondre à ce signal suggère l'importance de cette cytokine dans l'implantation de l'embryon humain. Cette importance est également mise en évidence en clinique. En effet, on peut observer un déficit de production du LIF chez les femmes infertiles [89]. Une étude basée sur la comparaison des taux de LIF obtenus sur le liquide de lavage de la cavité utérine de patientes fertiles et de patientes présentant une infertilité d'étiologie inconnue a démontré des taux réduits chez les patientes infertiles [89]. Nous avons étudié le profil de sécrétion du LIF par l'épithélium endométrial humain en culture et nous avons testé l'hypothèse que des signaux embryonnaires pourraient contrôler la sécrétion du LIF endométrial. Des signaux embryonnaires précoces — tels que l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) ou des facteurs de croissance (IGF-1 et surtout IGF-2) — stimulent de façon dose-dépendante la sécrétion de LIF alors que ces différents facteurs ont peu d'effet sur la pro-

duction d'IL-6 (*Fertility and Sterility*, 70-3, suppl. 1, O-166, 1998).

#### L'INTERLEUKINE 6

L'IL-6 est une glycoprotéine sécrétée par une grande variété de cellules immunitaires et non immunitaires. Elle partage avec le LIF le même signal de transduction gp130 [90]. Cependant, les souris IL6<sup>-/-</sup> présentent une implantation embryonnaire normale [91]. Chez la souris, l'IL-6 est donc utile mais non indispensable. Chez l'humain, l'IL-6 est exprimé au niveau de l'endomètre et sa production varie au cours du cycle menstruel : faible en phase proliférative, l'expression augmente en phase sécrétoire [92]. Les cellules épithéliales et stromales produisent de l'IL-6 aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* [93]. Le trophoblaste produit également de l'IL-6 et cette production se fait principalement au niveau du syncytiotrophoblaste [94]. Quant au récepteur à l'IL-6, on le retrouve au niveau de l'endomètre, du trophoblaste et de l'embryon [86]. Ainsi, de nombreuses études concordent pour dire que l'IL-6 aussi joue un rôle dans la période péri-implantatoire.

#### L'INTERLEUKINE 11 (IL-11)

L'IL-11 fait également partie de la famille de l'IL-6. Elle se fixe à un récepteur de haute affinité : l'IL-11R $\alpha$ , dont le signal de transduction est le même que pour les autres membres de la famille IL-6 : le gp130 [95, 96]. L'IL-11 est une cytokine pleiotrope. Des études récentes réalisées chez la souris ont révélé l'importance de cette cytokine et surtout de son récepteur dans la décidualisation du stroma utérin [97]. En effet, les femelles IL-11R $\alpha$ <sup>-/-</sup> sont infertiles par défaut de décidualisation [98]. Le rôle exact joué par l'IL-11 dans l'implantation humaine est encore méconnu. L'IL-11 est produit au cours du cycle menstruel humain, aussi bien par les cellules épithéliales que par les cellules stromales [95]. Cette production varie au cours de cycle menstruel et une augmentation est particulièrement observée dans le compartiment stromal au cours de la phase sécrétoire. La production d'IL-11 est stimulée par l'IL-1 $\alpha$ , le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$  [95]. IL-11R $\alpha$  et le gp130 sont également exprimés par l'endomètre humain [99], ce qui suggère que l'IL-11 est capable d'agir sur l'endomètre maternel via le système IL-11R $\alpha$ -gp130 et éventuellement de remplir le même rôle sur la décidualisation tel qu'il a été démontré chez la souris.

#### LE SYSTÈME INTERLEUKINE 1

La famille de l'IL-1 comprend 3 peptides : l'IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et un antagoniste des récepteurs de type I appelé IL-1ra. L'IL-1 joue aussi un rôle important

dans le processus implantatoire. En effet, l'administration à des souris de l'IL-1ra bloque l'implantation embryonnaire [100] en empêchant l'adhésion de l'embryon à l'épithélium. Cette inhibition de l'implantation est due à un effet direct de l'IL-1ra sur la transformation de la membrane plasmique des cellules épithéliales au moment de l'implantation, notamment par régulation négative de l'expression des sous-unités  $\alpha 4$ ,  $\alpha v$  et  $\beta 3$  des intégrines [101]. IL-1 est produit au niveau de l'endomètre principalement par les cellules stromales et la décidua, de façon cycle dépendante avec un maximum d'expression au cours de la phase lutéale [102]. Il y aurait comme rôle de moduler les fonctions épithéliales. Les macrophages utérins, l'ovocyte et l'embryon produisent également de l'IL-1. Les récepteurs à l'IL-1 sont de deux types : IL-1RtI et IL-1RtII. Ils sont exprimés au niveau de l'endomètre humain, principalement au niveau de l'épithélium, avec un maximum au cours de la phase lutéale. Ils sont également exprimés au niveau du trophoblaste (syncytiotrophoblaste) où IL-1 stimule la production d'hCG. Chez l'homme, le rôle exact de l'IL-1 n'est pas encore bien établi. Entre autres fonctions, on sait qu'IL-1 induit l'expression de certains gènes dont ceux de la famille de l'IL-6 (LIF et IL-6) [5]. Ainsi, le pattern d'expression de l'IL-1 au cours du cycle menstruel et l'existence de plus en plus évidente d'un dialogue entre le blastocyste et l'endomètre par le biais de l'IL-1 suggèrent que l'embryon puisse jouer un rôle dans l'expression des différentes protéines clés de l'endomètre réceptif [4].

#### LE COLONY STIMULATING FACTOR

Le CSF-1 est abondamment exprimé par les cellules épithéliales et stromales de l'endomètre et par le trophoblaste surtout du premier trimestre. Quant à son récepteur, le proto-oncogène c-fms, il est exprimé sur l'embryon et le trophoblaste [103]. La souris ostéopétreuse (op<sup>-/-</sup>) est une souris mutante chez qui le gène du CSF-1 manque. Il a été démontré que ces souris présentent de faibles taux de grossesse [104], probablement par perturbation de la fréquence et de leur taux d'ovulation [105] plus que par perturbation même de l'implantation. Chez la femme, l'expression du CSF-1 et c-fms augmente dès le 22<sup>e</sup> jour du cycle et est maximale en fin de phase sécrétoire et en début de grossesse [106]. Ces informations portent à croire que cette cytokine est importante dans l'implantation.

#### LE TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta$

La famille du TGF- $\beta$  comprend plusieurs membres dont le TGF- $\beta 1$ , - $\beta 2$ , - $\beta 3$  et  $\beta 4$ , le *müllerian inhibitory factor*, l'inhibine et l'activine. Le TGF- $\beta$  présente des fonctions immunosuppressives. Une des premières



sources de purification du TGF- $\beta$  a été le placenta. L'importance du TGF- $\beta$  en biologie de la reproduction résulte également de l'étude chez la souris. En effet, l'administration d'anti-TGF $\beta$  à des souris en inhibe l'implantation [107]. Dans l'endomètre humain, les 4 isoformes du TGF- $\beta$  sont également exprimées par les cellules épithéliales et stromales et cette expression est maximale en phase sécrétoire et au niveau de la décidua. À côté de son rôle bien connu en tant qu'inducteur du mésoderme embryonnaire, le TGF- $\beta$  semble également jouer un rôle important dans l'immunorégulation à l'interface materno-fœtale.

### *Les facteurs de croissance*

#### L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR

La famille de l'*epidermal growth factor* comprend l'EGF, le TGF- $\alpha$ , l'*heparin-binding-EGF* (HB-EGF) et d'autres molécules apparentées à l'EGF comme l'*amphireguline* ou la *betacellulene*. Les EGF se lient à des récepteurs spécifiques, les ErbB, dont il existe plusieurs isoformes : ErbB 1-4 [15]. EGF est présent dans l'endomètre humain au cours du cycle menstruel, dans la décidua et dans le placenta [108], ce qui suggère un rôle pour ce facteur de croissance dans le processus de l'implantation. Tout comme le LIF, un des rôles de EGF semble être la stimulation du développement embryonnaire. EGF et TGF- $\alpha$  semblent également stimuler la croissance du trophoblaste *in vitro* [109], d'autant plus que leurs récepteurs ont été retrouvés sur le placenta [110] et sur l'embryon préimplantatoire [111]. Récemment, un intérêt plus particulier a été manifesté pour le HB-EGF. En effet, chez la souris, il est exprimé concomitamment à l'implantation [112], de même que les récepteurs aux EGF [113]. Dans l'épithélium humain, HB-EGF est exprimé de façon maximale au moment de la réceptivité utérine [114]. Sur base d'études récentes, on peut penser que HB-EGF joue un rôle dans la phase d'adhésion de l'embryon à l'endomètre maternel. Il semble également intervenir dans la croissance embryonnaire comme le suggèrent les études *in vitro* qui montrent que HB-EGF améliore le développement et la qualité des embryons *in vitro*. Finalement, HB-EGF se fixe au blastocyste humain, ce qui conduit à une augmentation de production de hCG [115].

#### LA GLYCODÉLINE (PP-14)

La glycodéline (ou protéine placentaire-14) fait partie de la famille des lipocalines. Il existe deux formes glycosylées de la protéine :

— *Glycodéline A (GdA)* : il s'agit d'une des plus abondantes glycoprotéines retrouvées dans l'endomètre sécrétoire et décidualisé. En effet, dans l'endomètre humain, on ne détecte pas de GdA durant les jours 5 à 17 d'un cycle menstruel normal mais l'épithélium glandulaire commence à en produire seulement 4 à 5 jours après l'ovulation et ce jusqu'aux menstruations [116]. En cas de grossesse, la production de GdA continue à augmenter dans la décidua, le placenta et le fluide amniotique ; la concentration la plus importante étant observée entre la 10<sup>e</sup> et la 18<sup>e</sup> semaine de gestation [117]. Les trompes de Fallope synthétisent également la PP14 [118]. La progestérone, la relaxine et la hCG sont les principaux stimulateurs physiologiques de la production de GdA [116]. Le rôle exact de la GdA dans le processus implantatoire est encore inconnu. Son absence au moment de l'ovulation pourrait faciliter la fertilisation. De plus, on pense qu'elle a des propriétés immunorégulatrices comme l'inhibition de la prolifération des cellules T, facilitant ainsi l'implantation et le maintien de la grossesse en réduisant la réponse inflammatoire locale développée par la mère contre l'allogreffe fœtale [119, 120]. Dans les cycles stimulés, on observe une augmentation significative de l'expression de GdA durant la fenêtre implantatoire, en comparaison avec un cycle non stimulé. Cette augmentation d'expression est en concordance avec le fait que la stimulation ovarienne induit un avancement de la maturation de l'endomètre [121].

— *Glycodéline S (GdS)* : cette isoforme est synthétisée principalement dans le système reproducteur masculin où elle est sécrétée par les vésicules séminales.

### **Molécules d'adhésion cellulaire**

#### *Les intégrines*

Les intégrines sont des hétérodimères transmembranaires composés de 2 sous-unités :  $\alpha$  et  $\beta$ . Comme dans tous les tissus, il existe, dans l'endomètre, des intégrines présentes de façon constitutive et notamment :  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 1$ ,  $\alpha 6\beta 4$  et  $\alpha 5\beta 1$  [122]. De plus, certaines autres intégrines endométriales sont sous dépendance hormonale. Les intégrines  $\alpha 1\beta 1$  (récepteur au collagène) et  $\alpha 4\beta 1$  (récepteur à la fibronectine) sont modulées par la progestérone : elles apparaissent en même temps que la production de progestérone et lorsque les récepteurs de la progestérone (PR) sont à leur plus grande concentration [123]. Par contre, les intégrines  $\alpha v\beta 3$  (récepteur de la vitronectine) apparaissent quand la sécrétion de progesté-

rone est à son maximum mais quand les PR sont à leur plus faible concentration. Ces 3 intégrines ne sont conjointement exprimées que lors de la fenêtre implantatoire, du j20 au j24 du cycle menstruel. Il a été démontré qu'une modification de ce pattern d'expression des intégrines endométriales est associée à une infertilité par défaut de réceptivité de l'endomètre [124, 125]. Un intérêt plus particulier est porté sur  $\alpha v \beta 3$ , dont l'expression, comme on l'a mentionné ci-dessus, débute sur les glandes endométriales au moment où l'embryon s'implante et perdure jusqu'en début de grossesse.  $\alpha v \beta 3$  sert de récepteur à des ligands de la matrice extracellulaire et semble moduler les fonctions endométriales et embryonnaires. Il apparaît qu'une expression aberrante ou retardée de  $\alpha v \beta 3$  est responsable de la faible réceptivité endométriale observée dans plusieurs situations pathologiques comme l'endométriose ou l'hydrosalpinx [126, 127]. Il semblerait également que l'embryon humain est capable de stimuler l'expression de  $\alpha v \beta 3$  sur les cellules épithéliales de l'endomètre en culture et ce, par l'intermédiaire entre autres de l'IL-1 [128]. De plus, le ligand principal de  $\alpha v \beta 3$ , l'ostéopontine, est également exprimée dans l'endomètre humain de façon cycle-dépendant avec un maximum d'expression durant la mi-phase lutéale. Cependant, le rôle exact joué par les intégrines dans l'implantation embryonnaire et le début de grossesse n'est pas encore élucidé. Il semblerait qu'elles interviennent dans les interactions entre l'embryon et l'endomètre au moment de l'implantation et de la placentation [129].

### Les mucines

Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire présentes à la surface des cellules épithéliales humaines [6]. Parmi elles, MUC-1 est particulièrement étudiée dans l'épithélium endométrial. MUC-1 existe sous deux isoformes : MUC-1/SEC qui est la forme sécrétée et MUC-1/Y. MUC-1/SEC se lie spécifiquement au domaine extracellulaire de MUC-1/Y [6]. Classiquement, on pense que MUC-1 agit comme molécule d'anti-adhésion lors de l'implantation embryonnaire en empêchant les interactions entre l'embryon et l'épithélium endométrial [130]. Cependant, ce rôle ne semble pas aussi bien établi et est même controversé. En effet, les études chez l'animal ont montré que l'expression de MUC-1 est minimale au moment de l'implantation et les souris MUC-1<sup>-/-</sup> ont un endomètre très réceptif. Par contre, lorsque les cellules endométriales de souris sur-expriment MUC-1, l'attachement du blastocyste murin est franchement

inhibé. Chez l'animal donc, tout porte à croire que MUC-1 empêche l'implantation [129]. Chez l'humain, au contraire, l'expression de MUC-1 par l'épithélium endométrial est dépendante de la progestérone et augmente dès la fin de la phase proliférative pour être maximale à la mi-phase sécrétoire [130]. De plus, le blastocyste pré-adhésif exprime MUC-1/SEC et MUC-1/Y. En présence d'un embryon en voie d'apposition, l'épithélium exprime plus de MUC-1 à sa surface. Ainsi, puisque la progestérone augmente l'expression épithéliale de MUC-1 en phase sécrétoire, que la présence d'un embryon compétent augmente également cette expression et que ce même embryon est capable d'interagir avec MUC-1/SEC via le récepteur MUC-1/Y, on peut se demander si, chez l'humain, MUC-1 est réellement un obstacle aux interactions entre l'embryon et l'endomètre ou si, au contraire, il ne serait pas un site privilégié d'attachement du blastocyste sur l'épithélium [3, 5]. Tout n'est pas si simple. Les récentes études *in vitro* de co-culture de cellules épithéliales et d'embryons humains ont révélé que, lorsque le blastocyste adhère aux cellules épithéliales, il induit une inhibition paracrine de MUC-1 au site d'implantation. Ainsi, lors de la phase *d'apposition*, la présence de l'embryon augmente l'expression de MUC-1 au niveau des cellules épithéliales, et lors de la phase *d'adhésion*, ce même embryon est capable de cliver MUC-1 au site d'implantation. Ces récents résultats suggèrent donc que MUC-1 est donc une molécule anti-adhésive qui peut être localement clivée par le blastocyste humain compétent en phase d'adhésion [131].

### Implications cliniques

L'infertilité peut résulter d'un défaut de la fertilisation ou d'un défaut de l'implantation. Le but principal de la recherche actuelle est de comprendre, au niveau moléculaire, le processus complexe de l'implantation afin d'améliorer le diagnostic et le traitement de l'infertilité. Malgré les progrès indéniables de la PMA, l'absence de contrôle de l'implantation reste un obstacle majeur au succès de la grossesse. Ces défauts d'implantation peuvent résulter d'une qualité oocytaire ou embryonnaire médiocre, d'une mauvaise réceptivité endométriale, d'un dysfonctionnement hormonal, immunologique ou angiogénique. En PMA, pour pallier le faible taux d'implantation après transfert d'embryons (28 %) et augmenter les taux de grossesse, le recours actuel est de transférer un plus grand nombre d'embryons au prix d'un risque accru de grossesses multiples et de toutes les conséquences cliniques et économiques qu'elles entraînent. Ainsi, à

côté des techniques développées pour améliorer la fécondation *in vitro* et la qualité des embryons maintenus en culture pour la PMA, il est aussi primordial de mieux comprendre le processus implantatoire au niveau moléculaire et de déterminer le plus précisément possible les caractéristiques d'un endomètre réceptif afin de cibler le moment adéquat de la réimplantation embryonnaire dans les programmes de PMA, de diagnostiquer et de traiter les causes d'avortement spontané à répétitions.

## ■ ANGIOGÈNESE ET IMPLANTATION

L'angiogenèse consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux déjà existants, ce qui requiert la dégradation de la matrice extracellulaire. Le système reproducteur est un site actif d'angiogenèse où le processus se produit physiologiquement et de façon cyclique [132]. En effet, dans l'endomètre, l'angiogenèse est requise pour reconstruire l'endomètre après les menstruations et le transformer en une muqueuse vascularisée et réceptive à l'implantation et la placentation [133, 134]. Après les menstruations et durant la phase proliférative, les artérioles spiralées s'allongent et se transforment et un système de capillaires se forme, tout particulièrement sous l'épithélium. Au moment de l'implantation, les artérioles spiralées sont constituées d'un endothélium entouré par une gaine de muscle lisse. Dans l'endomètre, c'est l'angiogenèse par intussusception et par élongation qui prédomine. Le contrôle de l'angiogenèse utérine résulte d'un équilibre entre des facteurs activateurs et des facteurs inhibiteurs.

### Le *vascular endothelial growth factor*

La famille des *vascular endothelial growth factors* (VEGF) comprend six membres : VEGF-A, B, C, D, E et le *placental growth factor* (PlGF) [135]. Les VEGF semblent être les facteurs les plus importants dans le contrôle de l'angiogenèse, dans les modifications vasculaires permettant à l'endomètre de devenir réceptif à l'implantation embryonnaire et dans le processus même de l'implantation [136]. VEGF-A est le plus étudié des membres de la famille. Il est un puissant agent mitogène au niveau des cellules endothéliales. Il est exprimé dans l'endomètre en phase proliférative, aussi bien au niveau de l'épithélium qu'au niveau du stroma [137]. Par contre, après l'ovulation, son expression au niveau des cellules stromales diminue fortement et il n'est plus exprimé qu'au

niveau de l'épithélium. La fécondation chez les souris VEGF-A<sup>-/-</sup> est létale pour les embryons et on observe des défauts de placentation. VEGF-B n'est pas exprimé au niveau de l'endomètre tandis que l'expression de VEGF-C augmente au cours de la phase sécrétoire du cycle menstruel, la production étant principalement due aux cellules NK qui envahissent l'endomètre et y prolifèrent au cours de la phase sécrétoire. VEGF-D est aussi exprimé de façon cycle-dépendant dans l'épithélium et le stroma endométriaux. L'expression des différents VEGF dans l'endomètre peut être induite par une série de facteurs de croissance et de cytokines comme le TNF- $\alpha$ , le TGF- $\beta$ , l'IL-1 $\beta$ , les EGF, l'IGF-1. L'hypoxie et l'hypoglycémie sont également d'importants stimulateurs de la production de VEGF. La plupart des études ont montré qu'il existe une expression de VEGF plus importante au niveau de l'épithélium par rapport au stroma et plus importante au cours de la phase sécrétoire par rapport à la phase proliférative, période correspondant à une haute activité angiogénique [138]. Il existe trois récepteurs aux VEGF : VEGF-R1-2 et -3. Ils font partie de la famille des récepteurs à protéine kinase. VEGF R1 et R2 se fixent au VEGF-A avec haute affinité et sont des régulateurs majeurs de l'angiogenèse [139]. Les cellules endothéliales situées au niveau de l'endomètre en phase proliférative expriment fortement le VEGF-R2. Après l'ovulation, elles expriment surtout le VEGF-R1. Cela est important car, suivant le type de récepteur auquel il se fixe, le VEGF-A aura des fonctions différentes. Quand il se fixe au récepteur de type 2, il induit une prolifération des cellules endothéliales et quand c'est au type 1, il induit une migration de ces cellules [132]. Les VEGF-R3 sont présents uniquement sur les cellules NK.

### Le *fibroblast growth factor*

La famille des *fibroblast growth factors* (FGF) comprend huit membres dont seulement trois (FGF-1, 2 et 4) sont exprimés au niveau de l'endomètre et plus particulièrement l'épithélium. Les FGF stimulent l'angiogenèse, en synergie avec les VEGF, en augmentant l'expression des VEGF-R2 [140]. Par ailleurs, VEGF facilite la libération de FGF par la matrice extra-cellulaire [141]. Il existe deux types de récepteurs aux FGF : FGF-R1 et -2, qui sont exprimés surtout en phase sécrétoire.

### L'angiopoïétine

Cette famille comporte trois membres : Ang-1, -2 et -3. Ang-1 est exprimé au niveau des muscles lisses

des parois vasculaires et se lie à son récepteur R-Tie 2 situé au niveau de l'endothélium. Ang-1 permet donc de stabiliser la structure endothélium-gaine musculaire. En se fixant à son récepteur, Ang-1 dilate les vaisseaux et en diminue la perméabilité. Il prévient également l'apoptose des cellules endothéliales [132]. Ang-2 est exprimé en phase sécrétoire, principalement par les cellules NK. Ang-2 se fixe également au récepteur Tie-2 pour lequel il entre en compétition avec Ang-1 [139]. Cependant, quand Ang-2 se fixe au récepteur, il n'y a pas de signal transmis et l'apoptose se fait au niveau de l'endothélium.

### La thrombospondine-1

Thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire inhibitrice de l'angiogénèse. Elle est exprimée par les cellules stromales de l'endomètre de façon cycle-dépendante avec un maximum en phase sécrétoire [132] au cours de laquelle elle inhiberait la formation de micro vaisseaux.

### ■ CONCLUSION

L'implantation embryonnaire est une étape clé du processus de la reproduction dans de nombreuses espèces. La notion de fenêtre implantatoire reste à caractériser en termes moléculaires tant du côté de l'endomètre que du côté de l'embryon. Le fait que le blastocyste des mammifères s'implante toujours du côté du pôle animal (où se trouve la masse cellulaire interne des cellules souches embryonnaires) suggère l'expression à ce niveau d'un profil spécifique de molécules d'adhésion, différent du pôle végétatif constitué du seul trophoblaste.

Parmi les nombreux acteurs répertoriés ici, il importe d'analyser en profondeur l'action dans l'espèce humaine de ceux qui jouent un rôle crucial révélé chez la souris par les techniques d'inactivation génétique ciblée. La notion de dialogue entre l'épithélium endométrial et le blastocyste est fondamentale et il conviendra d'étudier aussi le rôle actif au sein de ce dialogue de signaux embryonnaires précoces comme l'hCG et l'IGF-2. Enfin, la placentation prolonge directement l'implantation et il est évident que l'angiogénèse est la caractéristique essentielle de cette autre grande étape du développement embryonnaire et du processus de reproduction.

### Remerciements

Sophie Perrier d'Hauterive et Frédéric Goffin sont aspirants au *Fonds National de la Recherche Scientifique*. Sophie Perrier d'Hauterive est supportée par la *Fondation Léon Fredericq*. Vincent Geenen est Directeur de Recherches au *Fonds National de la Recherche Scientifique*.

### ■ RÉFÉRENCES

1. Norwitz E, Schust D, Fisher S. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1400-8.
2. Psychoyos A. Hormonal control of ovoidimplantation. *Vitam Horm* 1973; **31**: 201-56.
3. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 789-800.
4. Lessey BA. The use of biomarkers for assessment of uterine receptivity. In: *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, 2000, p. 352-56.
5. Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 815-26.
6. de Pablo JLM, Simon MC. Embryonic regulation in the process of implantation. In: *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*. 2000, 341-52.
7. Aplin J D. The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 757-64.
8. Bentin-Ley U. Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. *Hum Reprod* 2000; **15** (suppl 6): 67-73.
9. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, Calamera JC, Chemes H, Doncel GF, et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril* 2000; **73**: 788-98.
10. Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Skoufari C, Koumantakis E, Michalas S, et al. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. *Hum Reprod* 1995; **10**: 1208-13.
11. Psychoyos A. Uterine receptivity for nidation. *Ann N Y Acad Sci* 1986; **476**: 36-42.
12. Nikas G, Develioglu OH, Toner JP, Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999; **14**: 787-92.
13. Bentin-Ley U, Lopata A. In vitro models of human blastocyst implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 765-74.
14. Finn CA, Martin L. The control of implantation. *J Reprod Fertil* 1974; **39**: 195-206.
15. Lessey BA. The role of the endometrium during embryo implantation. *Human Reprod* 2000; **15** (suppl 6): 39-50.
16. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS, Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 334-40.
17. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 408-14.
18. de Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie DA, Massai MR, Milgrom E, et al. Effects of luteal estradiol on the secretory

- transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 322-31.
19. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Potential enhancement of endometrial receptivity in cycles using controlled ovarian hyperstimulation with antiprogestins: a hypothesis. *Fertil Steril* 1997; 67: 321-5.
  20. Chehab FF. A broader role for leptin. *Nat Med* 1996; 2: 723-4.
  21. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12: 318-20.
  22. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann S. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023-8.
  23. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL, et al. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 1-6.
  24. Quinton ND, Laird SM, Okon MA, Li TC, Smith RF, Ross RJ, et al. Serum leptin levels during the menstrual cycle of healthy fertile women. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 16-9.
  25. Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4883-8.
  26. Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P, Norman R, Chardonnens D, Devoto L, et al. Leptin and reproduction. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 290-300.
  27. Laird SM, Quinton ND, Anstie B, Li TC, Blakemore AI. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001; 16: 2008-13.
  28. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocrine Reviews* 1991; 12: 272-90.
  29. Tabibzadeh S, Sun XZ. Cytokine expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7: 1214-21.
  30. Lim KJ, Odukoya OA, Aijan RA, Li TC, Weetman AP, Cooke ID. Profile of cytokine mRNA expression in peri-implantation human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 77-81.
  31. Salamonsen LA, Dimitriadis E, Robb L. Cytokines in implantation. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 299-310.
  32. von Wolff M, Thaler CJ, Strowitzki T, Broome J, Stolz W, Tabibzadeh S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 627-34.
  33. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Köntgen F, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor [see comments]. *Nature* 1992; 359: 76-9.
  34. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-33.
  35. Mellor AL, Munn DH. Immunology at the maternal-fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 367-91.
  36. Imboden JB. T lymphocytes & Natural killer cells, in: Basic & Clinical Immunology-eight edition, A.T.a.T.P. Daniel Stites, Editor. 1994, Appelton & Lange: San Francisco. p. 94-104.
  37. Piccinni MP, Bani D, Beloni L, Manuelli C, Mavilia C, Vocioni F, et al. Relaxin favors the development of activated human T cells into Th1-like effectors. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2241-7.
  38. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151: 4562-73.
  39. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353-6.
  40. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Hassan N, Al-Azemi M, Al-Shamali E. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999; 196: 122-30.
  41. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16: 2219-26.
  42. Chaouat G, Assal Meliani A, Martal J, Raghupathy R, Elliot J, Mosmann T, et al. IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J Immunol* 1995; 154: 4261-8.
  43. Grunig G, Corry DB, MW Leach, Seymour BW, Kurup VP, Rennick DM. Interleukin-10 is a natural suppressor of cytokine production and inflammation in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Exp Med* 1997; 185: 1089-99.
  44. Wang L, Goillot E, Tepper RI. IL-10 inhibits alloreactive cytotoxic T lymphocyte generation in vivo. *Cell Immunol* 1994; 159: 152-69.
  45. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
  46. Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abrams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 1996; 184: 539-48.
  47. Trautman MS, Collmer D, Edwin SS, White W, Mitchell MD, Dudley DJ. Expression of interleukin-10 in human gestational tissues. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4: 247-53.
  48. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-3.
  49. Martal J, Chene N, Camous S, Huynh L, Lantier F, Hermier P, et al. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy. *Reprod Fertil Dev* 1997; 9: 355-80.
  50. Ashkar AA, Croy BA. Interferon-gamma contributes to the normalcy of murine pregnancy. *Biol Reprod* 1999; 61: 493-502.
  51. Svensson L, Arvola M, Sallstrom MA, Holmdahl R, Mattsson R. The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice. *J Reprod Immunol* 2001; 51: 3-7.
  52. Loke YW, A King. Immunological aspects of human implantation. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55: 83-90.
  53. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990; 248: 220-3.
  54. Crisa L, McMaster MT, Ishii JK, Fisher SJ, Salomon DR. Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. *J Exp Med* 1997; 186: 289-98.
  55. Blaschitz A, Lenfant V, Mallet V, Hartmann M, Bensussan A, Geraghty DE, et al. Endothelial cells in chorionic fetal vessels of first trimester placenta express HLA-G. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3380-8.
  56. Le Bouteiller P, Rodriguez AM, Mallet V, Girr M, Guillaudeux T, Lenfant F. Placental expression of HLA class I genes. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 216-25.
  57. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev* 1999; 167: 233-44.

58. Carosella ED, Paul P, Moreau P, Rouas-Freiss N. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. *Immunol Today* 2000; 21: 532-4.
59. Rouas-Freiss N, Goncalves RM, Menier C, Dausset J, ED Carosella. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11520-5.
60. Munz C, Nickolaus P, Lammert E, Pascolo S, Stevanovic S, Rammensee HG. The role of peptide presentation in the physiological function of HLA-G. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 47-54.
61. Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, et al. Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 2000; 164: 6100-4.
62. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999; 11: 803-11.
63. Lefebvre S, Moreau P, Guiard V, Ibrahim EC, Adrian-Cabestre F, Menier C, et al. Molecular mechanisms controlling constitutive and IFN-gamma-inducible HLA-G expression in various cell types. *J Reprod Immunol* 1999; 43: 213-24.
64. Lefebvre S, Adrian F, Moreau P, Gourand L, Dausset J, Berrh-Aknin S, et al. Modulation of HLA-G expression in human thymic and amniotic epithelial cells. *Hum Immunol* 2000; 61: 1095-101.
65. Jurisicova A, Casper RF, McLusky NJ, Mills GB, Librach CL. HLA-G expression during preimplantation human embryo development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 161-5.
66. King A, Burrows T, Loke YW. Human uterine natural killer cells. *Nat Immun* 1996; 15: 41-52.
67. Chantakru S, Miller C, Roach LE, Kuziel WA, Maeda N, Wang WC, et al. Contributions from self-renewal and trafficking to the uterine NK cell population of early pregnancy. *J Immunol* 2002; 168: 22-8.
68. King A, Gardner L, Loke YW. Evaluation of oestrogen and progesterone receptor expression in uterine mucosal lymphocytes. *Hum Reprod* 1996; 11: 1079-82.
69. Stewart JA, Bulmer JN, Murdoch AP. Endometrial leucocytes: expression of steroid hormone receptors. *J Clin Pathol* 1998; 51: 121-6.
70. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, Rauch C, Srinivasan S, Fung V, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994; 264: 965-8.
71. Armitage RJ, Macduff BM, Eisenman J, Paxton R, Grabstein KH. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *J Immunol* 1995; 154: 483-90.
72. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, Tada Y, Fushiki S, Honjo H. IL-15 expression at human endometrium and decidua. *Biol Reprod* 2000; 63: 683-7.
73. Guimond MJ, Luross JA, Wang B, Terhorst C, Danial S, Croy BA. Absence of natural killer cells during murine pregnancy is associated with reproductive compromise in TgE26 mice. *Biol Reprod* 1997; 56: 169-79.
74. Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med* 2000; 192: 259-70.
75. Guimond MJ, Wang B, Croy BA. Engraftment of bone marrow from severe combined immunodeficient (SCID) mice reverses the reproductive deficits in natural killer cell-deficient tg epsilon 26 mice. *J Exp Med* 1998; 187: 217-23.
76. Haines BP, Voyle RB, Pelton TA, Forrest R, Rathjen PD. Complex conserved organization of the mammalian leukemia inhibitory factor gene: regulated expression of intracellular and extracellular cytokines. *J Immunol* 1999; 162: 4637-46.
77. Voyle RB, Haines BP, Pera MF, Forrest R, Rathjen PD. Human germ cell tumor cell lines express novel leukemia inhibitory factor transcripts encoding differentially localized proteins. *Exp Cell Res* 1999; 249: 199-211.
78. Lass A, Weiser W, Munafo A, Loumaye E. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril* 2001; 76: 1091-6.
79. Bhatt H, Brunet LJ, Stewart CL. Uterine expression of leukemia inhibitory factor coincides with the onset of blastocyst implantation. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 1991; 88: 11408-12.
80. Stewart CL. Leukaemia inhibitory factor and the regulation of pre-implantation development of the mammalian embryo. *Mol Reprod Dev* 1994; 39: 233-8.
81. Vogliagis D, Marsh MM, Fry RC, Salamonsen LA. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Endocrinol* 1996; 148: 95-102.
82. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Fenwick P, Smith SK. Leukaemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 421-6.
83. Kojima K, Kanzaki H, Iwai M, Hatayama H, Fujimoto M, Inoue T, et al. Expression of leukemia inhibitory factor in human endometrium and placenta. *Biol Reprod* 1994; 50: 882-7.
84. Arici A, Engin O, Attar E, Olive DL. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1908-15.
85. Garcia J E, Acosta AA, Hsiu JG, Jones HW, Jr. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 41: 31-5.
86. Sharkey AM, Dellow K, Blayney M, Macnamee M, Charnock-Jones S, Smith SK. Stage-specific expression of cytokine and receptor messenger ribonucleic acids in human preimplantation embryos. *Biol Reprod* 1995; 53: 974-81.
87. Dungleon GF, Barlow DH, Sargent IL. Leukaemia inhibitory factor significantly enhances the blastocyst formation rates of human embryos cultured in serum-free medium. *Hum Reprod* 1996; 11: 191-6.
88. 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.
89. Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC, Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. *Hum Reprod* 1997; 12: 569-74.
90. Murakami M, Hibi M, Nakagawa N, Nakagawa T, Yasukawa K, Yamanishi K, et al. IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* 1993; 260: 1808-10.
91. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 1994; 368: 339-42.
92. Tabibzadeh S, Kong QF, Babaknia A, May LT. Progressive rise in the expression of interleukin-6 in human endometrium during menstrual cycle is initiated during the implantation window. *Hum Reprod* 1995; 10: 2793-9.
93. Vandermolen DT, Gu Y. Human endometrial interleukin-6 (IL-6): in vivo messenger ribonucleic acid expression, in vitro protein production, and stimulation thereof by IL-1 beta. *Fertil Steril* 1996; 66: 741-7.
94. Sawai K, Matsuzaki N, Kameda T, Hashimoto K, Okada T, Shimoya K, et al. Leukemia inhibitory factor produced at the fetomaternal interface stimulates chorionic gonadotropin production: its

- possible implication during pregnancy, including implantation period. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1449-56.
95. Cork BA, Li TC, Warren MA, Laird SM. Interleukin-11 (IL-11) in human endometrium: expression throughout the menstrual cycle and the effects of cytokines on endometrial IL-11 production in vitro. *J Reprod Immunol* 2001; 50: 3-17.
  96. Sanchez-Cuenca J, Martin JC, Pellicer A, Simon C. Cytokine pleiotropy and redundancy--gp130 cytokines in human implantation. *Immunol Today* 1999; 20: 57-9.
  97. Bilinski P, Roopenian D, Gossler A. Maternal IL-11/Ralpha function is required for normal decidua and fetoplacental development in mice. *Genes Dev* 1998; 12: 2234-43.
  98. Robb L, Li R, Hartley L, Nandurkar HH, Koentgen F, Begley CG. Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nat Med* 1998; 4: 303-8.
  99. Dimitriadis E, Salamonsen LA, Robb L. Expression of interleukin-11 during the human menstrual cycle: coincidence with stromal cell decidualization and relationship to leukaemia inhibitory factor and prolactin. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 907-14.
  100. Simon C, Frances A, Piquette GN, el Danasouri I, Zurawski G, Dang W, et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist [see comments]. *Endocrinol* 1994; 134: 521-8.
  101. Simon C, Valbuena D, Krussel J, Bernal A, Murphy CR, Shaw T, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents embryonic implantation by a direct effect on the endometrial epithelium. *Fertil Steril* 1998; 70: 896-906.
  102. Simon C, Pellicer A, Polan ML. Interleukin-1 system crosstalk between embryo and endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1995; 10 (suppl 2): 43-54.
  103. Pampfer S, Arceci RJ, Pollard JW. Role of colony stimulating factor-1 (CSF-1) and other lympho-hematopoietic growth factors in mouse pre-implantation development. *Bioessays* 1991; 13: 535-40.
  104. Pollard JW, Hunt JS, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER. A pregnancy defect in the osteopetrotic (op/op) mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility. *Dev Biol* 1991; 148: 273-83.
  105. Cohen PE, Zhu L, Pollard JW. Absence of colony stimulating factor-1 in osteopetrotic (csfmp/op) mice disrupts estrous cycles and ovulation. *Biol Reprod* 1997; 56: 110-8.
  106. Kauma SW, Aukerman SL, Eierman D, Turner T. Colony-stimulating factor-1 and c-fms expression in human endometrial tissues and placenta during the menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 746-51.
  107. Slager HG, Van Inzen W, Freund E, Van den Eijnden-Van Raaij AJ, Mummery CL. Transforming growth factor-beta in the early mouse embryo: implications for the regulation of muscle formation and implantation. *Dev Genet* 1993; 14: 212-24.
  108. Hofmann GE, Scott RT, Jr, Bergh PA, Deligdisch L. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human endometrium, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 882-7.
  109. Machida T, Taga M, Minaguchi H. Effects of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha on the mouse trophoblast outgrowth in vitro. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 741-6.
  110. Duello TM, Bertics PJ, Fulgham DL, Van Ess PJ. Localization of epidermal growth factor receptors in first- and third- trimester human placentas. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 907-15.
  111. Paria BC, Das SK, Mead RA, Dey SK. Expression of epidermal growth factor receptor in the preimplantation uterus and blastocyst of the western spotted skunk. *Biol Reprod* 1994; 51: 205-13.
  112. Das SK, Wang XN, Paria BC, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development* 1994; 120: 1071-83.
  113. Lim H, Das SK, Dey SK. erbB genes in the mouse uterus: cell-specific signaling by epidermal growth factor (EGF) family of growth factors during implantation. *Dev Biol* 1998; 204: 97-110.
  114. Leach RE, Khalifa R, Ramirez ND, Das SK, Wang J, Dey SK, et al. Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor are suggested by its cell-specific expression during the human endometrial cycle and early placentation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3355-63.
  115. Martin KL, Barlow DH, Sargent IL. Heparin-binding epidermal growth factor significantly improves human blastocyst development and hatching in serum-free medium. *Hum Reprod* 1998; 13: 1645-52.
  116. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R. Glycodelins. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 111-7.
  117. Julkunen M, Koistinen R, Sjoberg J, Rutanen EM, Wahlstrom T, Seppala M. Secretory endometrium synthesizes placental protein 14. *Endocrinol* 1986; 118: 1782-6.
  118. Julkunen M, Wahlstrom T, Seppala M. Human fallopian tube contains placental protein 14. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1076-9.
  119. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R, Dell A, Morris HR, Oehninger S, et al. Glycodelins as regulators of early events of reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 381-6.
  120. Vigne JL, Hornung D, Mueller MD, Taylor RN. Purification and characterization of an immunomodulatory endometrial protein, glycodelin. *J Biol Chemistry* 2001; 276: 17101-5.
  121. Brown SE, Mandelin E, Oehninger S, Toner JP, Seppala M, Jones HW. Endometrial glycodelin-A expression in the luteal phase of stimulated ovarian cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 130-3.
  122. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-95.
  123. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniewski P, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996; 65: 477-83.
  124. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995; 63: 535-42.
  125. Gonzalez RR, Palomino A, Boric A, Vega M, Devoto L. A quantitative evaluation of alpha1, alpha4, alphaV and beta3 endometrial integrins of fertile and unexplained infertile women during the menstrual cycle. A flow cytometric appraisal. *Hum Reprod* 1999; 14: 2485-92.
  126. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 643-9.
  127. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12: 1393-8.
  128. Simon C, Martin JC, Meseguer M, Caballero-Campo P, Valbuena D, Pellicer A. Embryonic regulation of endometrial molecules in human implantation. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55: 43-53.
  129. Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, Ferre F. Embryo-maternal interactions at the implantation site: a delicate equilibrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 85-100.
  130. Hey NA, Graham RA, Seif MW, Aplin JD. The polymorphic epithelial mucin MUC1 in human endometrium is regulated with maximal expression in the implantation phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 337-42.

131. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, O'Connor JE, Martin JC, Remohi J, *et al.* Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 2001; **64**: 590-601.
132. Smith SK. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinol Metab* 2001; **12**: 147-51.
133. Torry DS, Holt VJ, Keenan JA, Harris G, Caudle MR, Torry RJ. Vascular endothelial growth factor expression in cycling human endometrium. *Fertil Steril* 1996; **66**: 72-80.
134. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Boudier HA, Evers JL. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2001; **16**: 1557-61.
135. Amoroso A, Del Porto F, Di Monaco C, Manfredini P, Afeltra A. Vascular endothelial growth factor: a key mediator of neoangiogenesis. A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1997; **1**: 17-25.
136. Smith SK. Angiogenesis and implantation. *Hum Reprod* 2000; **15** (suppl 6): 59-66.
137. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, *et al.* Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod* 1993; **48**: 1120-8.
138. Meduri G, Bausero P, Perrot-Applanat M. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium: modulation during the menstrual cycle. *Biol Reprod* 2000; **62**: 439-47.
139. Weston G, Rogers PA. Endometrial angiogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; **14**: 919-36.
140. Pepper MS, Mandriota SJ. Regulation of vascular endothelial growth factor receptor-2 (Flk-1) expression in vascular endothelial cells. *Exp Cell Res* 1998; **241**: 414-25.
141. Poltorak Z, Cohen T, Sivan R, Kandelis Y, Spira G, Vlodavsky I, *et al.* VEGF145, a secreted vascular endothelial growth factor isoform that binds to extracellular matrix. *J Biol Chem* 1997; **272**: 7151-8.142.



## Information

### Séminaire – Techniques de chirurgie gynécologique carcinologique

**DATE** : 12 au 14 septembre 2002 (le 14 matinée)

**LIEU** : Institut Gustave-Roussy – 39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif

**RENSEIGNEMENTS ET INSCRIPTIONS :**

Laurence Denéchère

Département de Chirurgie

Tél. : 01 42 11 44 39 – Fax : 01 42 11 52 13

E-mail : denecher@igr.fr



## Information

### XXIV<sup>es</sup> Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

**DATE** : 13, 14 et 15 novembre 2002

**LIEU** : Palais des congrès « Le Corum », Montpellier

**COORDONNATEURS** : Professeur François Laffargue – Coordonnateur de la Fédération de Cancérologie du CHU de Montpellier. Professeur Jean-Bernard Dubois – Directeur du CRLCC de Montpellier

**INSCRIPTIONS ET HÉBERGEMENT :**

Claire Morel – Alpha Visa Congrès, 624, rue des Grèzes – 34070 Montpellier.

Tél. : 04 67 03 03 00 – Fax : 04 67 45 57 97

N° Formation Médicale Continue : 11 75 07549 75