

Le dialogue materno-fœtal : l'hCG, un intermédiaire incontournable

*Dialogue between mother and embryo:
hCG, a very essential intermediary*

S. Perrier d'Hauterive*, J.M. Foidart*

Dans le processus de reproduction humaine, l'implantation de l'embryon dans l'endomètre maternel découle d'une cascade de trois étapes clés finement contrôlées : l'apposition, l'adhésion et l'invasion du blastocyste dans la paroi utérine. Une grossesse correctement évolutive requiert un dialogue parfaitement synchronisé entre un endomètre réceptif et un embryon de bonne qualité, parfaitement fonctionnel.

Même si les stéroïdes contrôlent le processus global, de nombreuses cytokines jouent les médiateurs paracrines du dialogue à l'interface mère-embryon, et l'implantation ne peut avoir lieu dans l'endomètre qu'au cours d'une période bien définie, la "fenêtre implantatoire" (1). Pendant ce moment particulier, l'endomètre, hautement réceptif à l'embryon, permet l'établissement d'une tolérance immunitaire à la greffe fœtale et orchestre le remaniement vasculaire indispensable à la placentation. La fenêtre implantatoire est définie comme survenant entre le 6^e et le 10^e jour du cycle après le pic de LH, soit débutant entre le 19^e et le 21^e jour, et se prolongeant jusqu'au 24^e jour d'un cycle normal (1).

L'hCG pourrait être l'un des marqueurs décisifs de ce processus, car c'est le principal médiateur identifié à ce jour grâce auquel l'embryon indique sa présence à l'organisme maternel.

l'interface materno-fœtale. On dénombre les pinopodes, les intégrines, les mucines, les facteurs de croissance, les récepteurs aux stéroïdes et les stéroïdes eux-mêmes, et bon nombre de cellules immunitaires (1). Tous ont été étudiés, aucun facteur n'a été identifié en tant que marqueur universel de la réceptivité utérine.

Les pinopodes

Les pinopodes sont des extensions apicales des cellules épithéliales qui se forment et apparaissent au début de la fenêtre implantatoire (2) sous le contrôle de la progestérone. L'adhérence du trophocytoderme à la membrane des pinopodes se fait probablement *via* des molécules d'adhésion comme les E-cadhérines, présentes sur la surface cellulaire des pinopodes épithéliaux (2). Si les pinopodes jouent probablement un rôle – encore controversé – dans la réceptivité endométriale, la nécessité de pratiquer une biopsie puis une observation sous microscope électronique limite la possibilité de leur exploration en pratique courante.

Les molécules d'adhésion

Les interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire se font par des contacts apicaux cellulaires étroits qui sont relayés par les molécules d'adhésion, les molécules de la matrice extracellulaire et leurs enzymes protéolytiques de remodelage tissulaire, comme les métalloprotéases (2).

La réceptivité utérine : l'acteur endomètre

Au cours de la fenêtre implantatoire, un grand nombre de facteurs et d'effecteurs coexistent à

* Département de gynécologie
obstétrique (CPMA) et centre
d'immunologie, laboratoire
d'embryologie, université de Liège.

Résumé

L'implantation de l'embryon dans l'endomètre maternel est une étape primordiale. Un nouveau défi pourrait révolutionner la pratique clinique dans le domaine de l'infertilité et des pathologies propres à l'implantation : l'identification d'un ou plusieurs biomarqueurs incontournables, facilement mesurables de façon non invasive, afin d'augmenter les taux d'implantation.

L'hCG pourrait être un de ces marqueurs décisifs, puisque c'est le médiateur primordial du dialogue materno-fœtal.

Parmi les molécules d'adhésion, on dénombre les intégrines, qui sont des récepteurs transmembranaires constitués de deux sous-unités α et β (3). Certaines intégrines sont constitutives, d'autres sont sous contrôle hormonal ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 4$ et $\alpha v\beta 3$) [4]. Après activation des intégrines, la L-sélectine est une molécule d'adhésion qui s'exprime au début de la fenêtre implantatoire au niveau de la paroi vasculaire où elle fixe les leucocytes et les concentre dans le site où ils sont requis (5).

Autres molécules d'adhésion, les trophines peuvent être détectées à la fois dans l'épithélium endométrial et le trophoblaste, et sont impliquées dans l'attachement du blastocyste *via* la formation d'un complexe multimoléculaire de protéines d'adhésion cellulaire (2). Enfin, les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire capables d'intervenir dans la constitution du glycocalix à la surface des cellules épithéliales de l'endomètre (2). Pour MUC-1, la mieux étudiée des mucines, on sait que c'est la présence d'un embryon proche qui déclenche son expression et que son clivage permet l'adhésion de l'embryon à l'endomètre (6).

Les cytokines et le système interleukine

Plusieurs cytokines et leurs récepteurs ont une expression maximale dans l'endomètre au cours de la fenêtre implantatoire ou jouent un rôle important dans la cascade de communication intercellulaire de l'interface materno-fœtale : le système LIF (*leukemia inhibitory factor*) [2], le système interleukine (2) avec les IL-1, IL-11, IL-12, IL-15, IL-18, et des cytokines comme le M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*). Une corrélation entre échecs répétés de l'implantation et anomalies de l'expression des interleukines IL-12, IL-15, et IL-18 a été décelée chez certaines patientes (7, 8).

Les facteurs de croissance

L'expression de quelques facteurs de croissance est modifiée au cours de la fenêtre implantatoire. Ce sont des facteurs impliqués dans les processus d'angiogenèse, comme le VEGF (*vascular endothelial*

growth factor) [9], ou dans les processus de maturation de l'épiderme, comme l'HB-EGF (*heparin-binding epidermal growth factor*) qui régule la prolifération de l'endomètre et la décidualisation (2).

La qualité embryonnaire : l'acteur embryon

Pour s'implanter dans l'endomètre maternel, l'embryon doit se développer correctement jusqu'au stade blastocyste. Cela implique un développement folliculaire adéquat, l'ovulation d'un ovocyte mature de bonne qualité, la fécondation par un spermatozoïde de morphologie normale à l'ADN peu fragmenté, et un développement embryonnaire précoce harmonieux (10).

Depuis une décennie, des critères ont été développés qui donnent une information morphologique mais non fonctionnelle des embryons, sans grande valeur prédictive de leur potentiel de développement (11). D'autres méthodes d'évaluation sont en cours de développement, afin d'améliorer la sélection du ou des embryons à transférer et accroître les taux de grossesse après assistance médicale à la procréation (AMP), comme par exemple la sélection d'ovules de bonne qualité sur base du dosage du G-CSF folliculaire (12).

Le dialogue à l'interface materno-fœtale : rôle de l'hCG

Les prérequis d'une implantation réussie font intervenir les trois étapes décrites ci-dessous (figure 1) [10] :

◆ L'apposition

C'est le premier stade de communication materno-fœtale *via* des médiateurs solubles (11), sans qu'aucun contact physique direct existe encore réellement.

◆ L'adhésion

Cette phase implique des connexions physiques entre trophoblaste et endomètre par l'intermédiaire des molécules d'adhésion, sélectines, intégrines et trophines (2). L'adhésion induit une apoptose endométriale massive au site d'implantation, une modification importante du phénotype des cellules

Mots-clés

hCG
Implantation
Réceptivité utérine

Keywords

hCG
Implantation
Uterine receptivity

Références bibliographiques

1. Perrier d'Hauterive S, Charlet-Renard C, Goffin F et al. La fenêtre implantatoire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:440-55.
2. Staun-Ram E, Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:56-67.
3. Reddy K, Mangale S. Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function. *Tissue Cell* 2003;35:260-73.
4. Chen QJ, Sun XX, Li L et al. Effects of ovarian stimulation on endometrial integrin $\beta 3$ and leukemia inhibitory factor expression in the peri-implantation phase. *Fertil Steril* 2008;89:1357-63.
5. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003;299:405-8.
6. Meseguer M, Aplín JD, Caballero-Campo P et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyste. *Biol Reprod* 2001;64:590-601.
7. Lédée-Bataille N, Bonnet-Cheak, Hosny G et al. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure. *Fertil Steril* 2005;83:598.
8. Petitbarat M, Serazin V, Dubanchet S et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor inducible-14 might regulate the effects of interleukin-18 and 15 in the human endometrium. *Fertil Steril* 2010 (Epub ahead of print).
9. Staureus-Evers A, Aghajanova L, Brismar H et al. Coexistence of heparin-binding epidermal growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod* 2002;8:765-9.

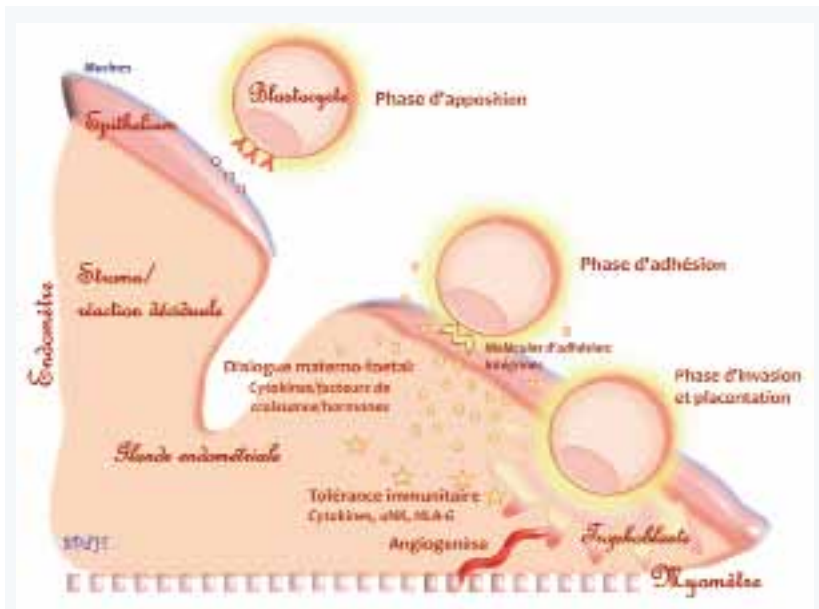


Figure 1. Les étapes du processus implantatoire (d'après 10).

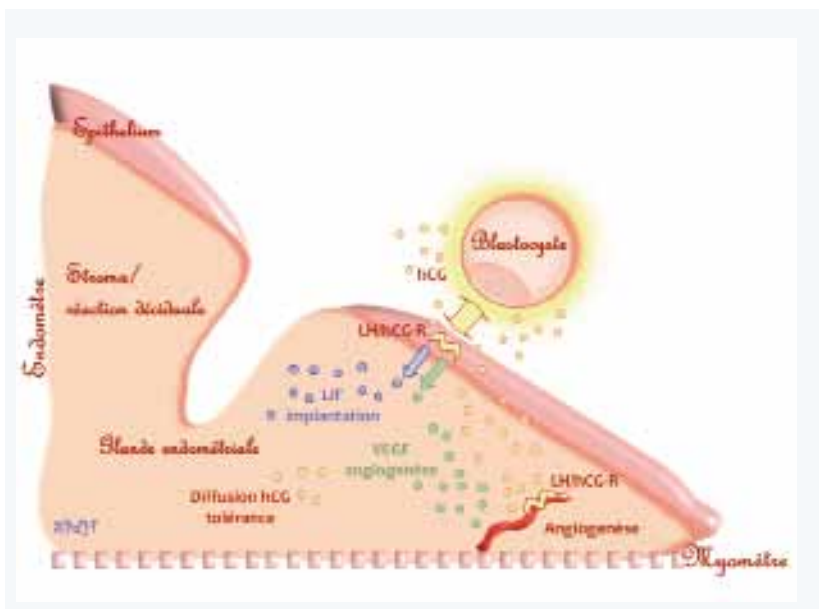


Figure 2. Principaux rôles de l'hCG trophoblastique dans l'implantation (d'après 17).

◆ **L'invasion et le développement trophoblastiques**

Les cellules syncytio-trophoblastiques, qui constitueront le placenta, prolifèrent, migrent et envahissent l'utérus et sa vascularisation (10), pour permettre l'implantation d'un placenta apte à survenir aux besoins de l'embryon puis du fœtus pendant 9 mois.

L'hCG

Parmi les médiateurs principaux de ces cascades, l'hCG (*human chorionic gonadotropin*) trophoblastique est le facteur le plus spécifiquement produit par l'embryon et le plus précocement exprimé à l'interface materno-fœtale (10). La présence des récepteurs de l'hCG à la surface de l'endomètre permet à ce dernier de répondre au signal envoyé par l'embryon et d'entamer une cascade de réaction paracrine en aval, au niveau du site implantaire. Le relais ultérieur de cette action pourrait avoir lieu *via* une forme hyperglycosylée de l'hCG (13) ou *via* d'autres types de récepteur (14).

L'hCG est une hormone glycoprotéique, tout comme la LH (hormone lutéinisante), la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la TSH (thyroestimuline), composée de deux sous-unités reliées par une liaison non-covalente (15). La sous-unité α est commune à tous les membres de la famille. La sous-unité β , différente pour chaque hormone, est codée par des gènes distincts et comprend une importante glycosylation. Cette partie glycosylée confère à l'hCG une stabilité accrue et assure sa sécrétion rapide. Les sous-unités β de l'hCG et de la LH ont 96 % de similitudes (16), ce qui leur permet de partager le même récepteur : LH/hCG-R (16).

◆ **Le rôle implantaire de l'hCG**

L'administration exogène d'hCG par microdialyse dans un utérus humain provoque d'importants effets paracrine (18) :

- sur le remodelage tissulaire, *via* l'augmentation de l'expression de la métalloprotéase MMP-9 (18) ;
 - sur l'implantation, *via* les modifications de l'expression de LIF, de l'IL-6 et de M-CSF (figure 2) ;
- en interagissant avec son récepteur LH/hCG-R au niveau des cellules épithéliales endométriales, l'hCG induit une augmentation importante de LIF et une réduction conjointe de l'IL-6 pro-inflammatoire. Le M-CSF maintient la croissance et le développement de l'embryon en voie d'implantation :

épithéliales et surtout stromales de l'endomètre, un développement de la vascularisation locale et, enfin, la modification de la population de cellules immunitaires utérines ; on parle ainsi de "décidualisation", qui se poursuivra tout au long des premières étapes de la grossesse (10).

– sur l'angiogenèse, via l'augmentation d'expression du VEGF et une action pro-angiogène directe (18) ;
– sur l'expression de la protéine COX-2 (2), via la voie de signalisation AMPc/PKA, protéine COX-2 essentielle qui catalyse la formation des prostaglandines (dont PGE2, qui participe à la différenciation des cellules du stroma).

Des études récentes ont montré que les cellules trophoblastiques envahissant le site d'implantation étaient de gros producteurs d'hCG hyperglycosylée, et que cette molécule différente de l'hCG rétrocontrôle l'invasion même (19). Des exemples d'une invasion trophoblastique défectueuse se retrouvent dans diverses pathologies obstétricales de la placentation, comme le placenta accreta/percreta (invasion excessive) et la prééclampsie (invasion insuffisante).

◆ Rôle de l'hCG dans l'angiogenèse

Les cellules endothéliales des vaisseaux utérins expriment à leur surface le récepteur LH/hCG-R (20). Des auteurs ont montré que l'administration exogène d'hCG avait la capacité de réduire la résistance vasculaire de l'utérus (20). Notre équipe a récemment montré que l'épithélium endométrial était capable de répondre aux signaux envoyés par l'embryon en augmentant la production de VEGF (figure 2), stimulant alors l'angiogenèse à proximité de l'implantation (21). L'hCG décuple également directement la formation des vaisseaux, et assure leur maturation et leur stabilisation en augmentant la prolifération et la migration des péricytes endothéliaux (22).

◆ Rôle de l'hCG dans l'immuno-tolérance de l'allogreffe

En plus de son action directe sur l'endomètre, l'épithélium et le stroma, l'hCG contribue aussi à la tolérance de l'embryon implanté dans les tissus maternels (10). Cette fonction, qui démontre les relations étroites entre les systèmes immunitaires et endocrines, s'appuie sur divers mécanismes. En effet, l'hCG augmente le nombre de cellules "natural killer" utérines (uNK) [figure 2], cellules qui jouent un rôle clé dans l'établissement de la grossesse. Elle module également la balance des cytokines Th1/Th2 au profit d'un profil propice à la grossesse et agit sur les facteurs C3 et C4A/B du complément pour moduler l'immunité déciduale.

Conclusion

L'AMP évolue : le nouveau défi est d'élucider le tableau complet des différents effecteurs, acteurs du dialogue materno-foetal, et d'identifier un ou plusieurs biomarqueurs fiables, incontournables, facilement mesurables en clinique, de préférence de façon non invasive, afin d'augmenter les taux d'implantation.

À ce jour, aucun effecteur n'a révélé sa valeur pronostique et prédictive. Dans ce contexte, l'hCG pourrait constituer le signal embryonnaire spécifique, responsable de nombreuses cascades moléculaires, transduites dans l'endomètre par l'intermédiaire de son récepteur LH/hCG-R.

L'hCG orchestre la placentation, l'angiogenèse et la tolérance immunitaire de l'allogreffe, qui sont les prérequis d'une implantation réussie. ■

Références bibliographiques

- Perrier d'Hauterive S, Tsampalás M, Foidart JM et al. Y a-t-il un marqueur décisif de l'implantation embryonnaire ? *Médecine de la Reproduction* 2007;9:389-98.
- Gueriff F, le Gouge A, Giraudeau B et al. Limited value of morphological assessment at day 1 and 2 to predict blastocyst development potential: a prospective study based on 4 042 embryos. *Hum Reprod* 2007;22:1973-81.
- Lédée N, Frydman R, Osipova A et al. Levels of follicular G-CSF and interleukin-15 appear as non-invasive biomarkers of subsequent successful birth in modified natural in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2010 Apr.16. [Epub ahead of print].
- Cole LA. hCG and hyperglycosylated hCG in the establishment and evolution of hemochorial placentation. *Reprod Immunol* 2009;82:112-8.
- Kane N, Kelly R, Saunders PT et al. Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology* 2009;150:2882-8.
- Quang NT. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysé-gonadique. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée* 2003;18:35-40.
- Perrier d'Hauterive S, Charlet-Renard C, Dubois M et al. What's new at the maternal-foetal interface: role of the hCG/LH-receptor couple during embryo implantation? *Rev Med Liege* 2006;61:705-12.
- Perrier d'Hauterive S, Berndt S, Tsampalás M et al. Dialogue between blastocyst hCG and endometrial LH/hCG receptor: which role in implantation? *Gynecol Obstet Invest* 2007;64:156-60.
- Licht P, Russu V, Lehmeyer S et al. Intra-uterine microdialysis reveals cycle-dependent regulation of endometrial insulin-like growth factor binding protein-1 secretion by human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2002;78:252-8.
- Cole LA. News discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:8-45.
- Toth P. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors – a review. *Reprod Biol* 2001;1:5-11.
- Berndt S, Perrier d'Hauterive S, Blacher S et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of endometrium. *FASEB J* 2006;20:2630-2.
- Berndt S, Blacher S, Perrier d'Hauterive S et al. Chorionic gonadotropin stimulation of angiogenesis and pericyte recruitment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4567-74.