

La formation du placenta

Quatre ou cinq jours après une fécondation, le préembryon, constitué d'une centaine de cellules, flotte dans l'utérus. La substance, nommée zone pellucide, qui le recouvre commence à se dégrader et laisse s'échapper le blastocyste, une sphère remplie de liquide et formée de grosses cellules aplaties (les cellules du trophoblaste) et d'un amas de cellules arrondies, nommé embryoblaste. Les cellules trophoblastiques prendront part à la formation du placenta, et l'embryoblaste donnera l'embryon.

Environ six jours après la fécondation, l'implantation commence, généralement dans le haut de l'utérus, là où sont émis les signaux chimiques appropriés. Les cellules trophoblastiques situées à l'extérieur de l'embryoblaste adhèrent à l'endomètre, la paroi interne de l'utérus, et se mettent à sécréter des enzymes qui agissent sur la surface de l'endomètre. Le trophoblaste commence à proliférer et forme deux couches distinctes. La couche interne

est constituée de cellules mononucléées, les cytotrophoblastes ; la couche externe est formée d'un syncytium (le syncytiotrophoblaste) qui résulte de la fusion de certaines cellules trophoblastiques qui ont perdu leur capacité de se diviser. Le syncytiotrophoblaste envahit l'endomètre, tandis que le blastocyste s'enfonce dans la paroi utérine.

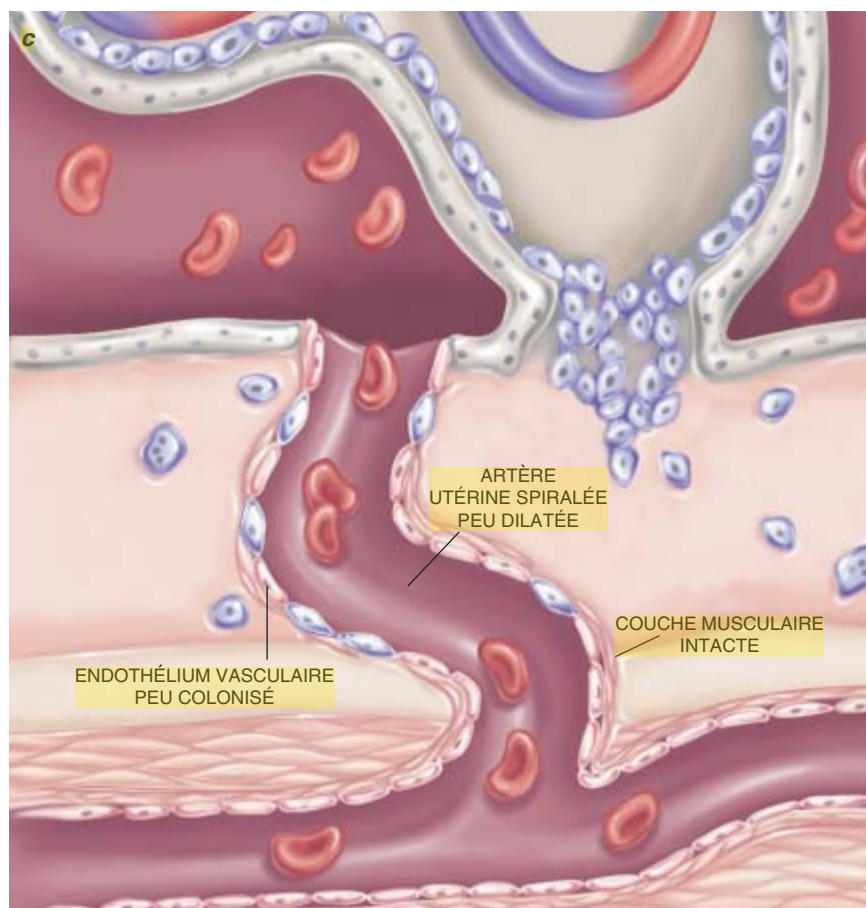
L'implantation est généralement terminée le quatorzième jour après l'ovulation, c'est-à-dire le jour où l'endomètre commencerait normalement à desquamer. Si la menstruation commençait, elle délogerait l'embryon, et ce serait la fin de la grossesse. Durant les premières semaines, l'embryon implanté se nourrit essentiellement de ses propres réserves. Ensuite, le placenta commence à lui fournir activement des nutriments et de l'oxygène, et à éliminer ses déchets métaboliques. En plus de ce rôle essentiel dans les échanges fœto-maternels, le placenta protège le fœtus contre un rejet maternel. Il produit des hormones et une grande variété de substances biologiquement actives.

La structure du placenta se modifie sans cesse au cours de la gestation. À partir du neuvième jour, des fentes, puis des lacunes se créent dans la structure trophoblastique (le syncytiotrophoblaste et le trophoblaste), préluant à la formation des villosités primaires. Par ailleurs, l'endomètre subit une érosion qui crée des cavités, les lacunes maternelles. Vers le vingt-deuxième jour, ces lacunes maternelles fusionnent avec les lacunes trophoblastiques. Dans les travées qui les séparent, les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et finissent par former des villosités chorionales secondaires, dotées de propriétés dites angiogéniques, qui leur permettent d'acquérir leurs propres vaisseaux sanguins. Ces villosités constituent les unités structurales et fonctionnelles du placenta, qui baignent dans les espaces intervilloux, où se déverse le sang maternel (voir la figure 1).

C'est vers le vingtième jour de la gestation que le réseau vasculaire du placenta se raccorde aux vaisseaux ombilicaux. Ce réseau vasculaire



une dilatation maximale des artères maternelles, de sorte que l'afflux du sang nourricier vers le fœtus est maximal. Chez une femme prééclampsique (c), les cellules trophoblastiques n'assurent pas correctement leur fonction : elles ne détruisent pas la couche musculaire lisse et ne colonisent pas totalement l'endothélium vasculaire



maternel. Les artères maternelles sont peu dilatées, l'apport d'oxygène au fœtus est insuffisant et des réactions moléculaires locales anormales responsables de l'hypertension maternelle se mettent en place. On admet aujourd'hui que la prééclampsie résulte d'anomalies du placenta.

foeto-placentaire conditionne, par son développement, la croissance et la maturation des villosités chorionales.

Ainsi, des divisions successives des villosités aboutissent, par un mécanisme de type fractal, à un réseau vasculaire foeto-placentaire extrêmement ramifié, au troisième trimestre de la grossesse. Les circulations maternelle et foetale sont indépendantes. Elles sont séparées par la «barrière placentaire» constituée de trois structures : le trophoblaste villositaire qui borde l'espace sanguin intervilloux, le tissu conjonctif interstitiel, et la paroi des capillaires de la circulation foeto-placentaire. À terme, cette surface d'échanges atteint près de 11 mètres carrés.

Du côté de la mère, on constate, au début de la grossesse, des modifications des vaisseaux sanguins utérins proches du site d'implantation. Les cellules trophoblastiques du placenta prolifèrent et certaines, qui deviennent invasives, franchissent la couche du syncytiotrophoblaste et forment des colonnes cellulaires qui s'enfoncent dans l'endomètre, et jusque dans la couche interne du muscle utérin. Ces cellules migrent également vers les vaisseaux utérins maternels les plus proches.

Au cours de leur progression dans les structures utérines maternelles, les trophoblastes établissent des interactions complexes avec les différents types cellulaires et avec la matrice extracellulaire. Après leur multiplication dans la lumière des artères utérines spiralées, les cellules trophoblastiques se substituent aux cellules endothéliales, aux cellules musculaires lisses et aux fibres élastiques qui les entourent (voir la figure 2a). Ces remaniements conduisent à des artères utérines maternelles dilatées (constituant le système vasculaire utéro-placentaire), insensibles aux agents vasoconstricteurs : le débit du sang maternel vers les espaces intervilloux est alors maximal. Cette infiltration met en œuvre de mécanismes permettant aux trophoblastes d'adhérer aux membranes cellulaires, de les dégrader localement et de migrer au travers des zones digérées.

L'adhésion des trophoblastes aux composants de la matrice extracellulaire nécessite l'expression de molécules d'adhérence dont les intégrines représentent une des principales familles. Cette progression est contrôlée par un ensemble d'enzymes et d'inhibiteurs enzymatiques dont l'équilibre garantit un déroulement harmonieux de l'implantation

et l'établissement réussi d'un premier dialogue de la mère et de l'embryon, ou plutôt des cellules trophoblastiques et des cellules de l'endomètre maternel.

Dans l'espèce humaine, l'implantation de l'œuf dans la paroi utérine maternelle est un mécanisme délicat. Des lésions initiales précoces, lors de la placentation, seraient à l'origine de diverses pathologies, de l'avortement précoce jusqu'à la prééclampsie. De nombreux arguments en faveur du rôle du placenta dans la prééclampsie ont été rassemblés. Ainsi, dans certaines grossesses pathologiques, le placenta se développe, les hormones sont sécrétées... mais il n'y a pas d'embryon. Ce type de «grossesse», nommée môle hydatiforme, s'accompagne parfois de prééclampsies très précoces. Dans les mûles hydatiformes, le fœtus est absent, de sorte qu'il ne peut être incriminé ; en revanche le placenta, présent, peut être mis en cause.

L'utérus ne semble pas responsable, car la prééclampsie apparaît parfois dans les grossesses abdominales. Lorsqu'un ovocyte progresse de l'ovaire vers l'une des trompes pour gagner l'utérus, il peut être fécondé par un spermatozoïde dans le petit espace qui sépare les ovaires des trompes. Il arrive alors que l'œuf fécondé ne retrouve pas le chemin de la trompe utérine, mais qu'il se perde dans l'abdomen. Parfois, cet œuf fécondé s'implante sur le péritoine des anses intestinales. Le placenta se développe, le système vasculaire nécessaire aux échanges foeto-maternels aussi, et la grossesse peut aboutir à la naissance d'un enfant.

Le placenta incriminé

Ces preuves indirectes du rôle du placenta ont été renforcées par la visualisation par échographie, par exemple, des remaniements cellulaires à l'interface foeto-maternelle. Au début de la grossesse, les échanges entre la mère et l'embryon sont quasi inexistantes, et l'embryon utilise ses propres réserves. Il se trouve dans un état de relative hypoxie, c'est-à-dire dans un environnement où la pression d'oxygène est faible. Pendant cette période, qui dure quelques semaines, le débit sanguin maternel dans l'espace intervilloux serait extrêmement réduit. En revanche, à partir de la fin du premier trimestre, la croissance et le bien-être du fœtus dépendent de plus en plus des flux sanguins utéro-

et foeto-placentaires. Le système artériel utéro-placentaire a acquis, comme nous l'avons indiqué, une faible résistance, ce qui assure un débit sanguin élevé dans les espaces intervilloux.

Les échanges doivent être suffisants pour assurer, via la «barrière placentaire», l'apport en nutriments et en oxygène, de la mère vers le fœtus et, inversement, l'élimination du dioxyde de carbone et des déchets du fœtus vers la circulation maternelle. Ces échanges ont lieu par diffusion passive lorsqu'il s'agit, par exemple, des gaz, et par transport actif par des protéines spécialisées pour les nutriments. Les réseaux d'échanges entre le fœtus, le placenta et l'utérus sont de plus en plus denses pour répondre correctement aux besoins toujours croissants de l'unité foeto-placentaire. Le développement de ces réseaux de molécules biologiquement actives est précisément orchestré.

Lors d'une prééclampsie, contrairement à ce qui se passe lors d'une grossesse normale, les trophoblastes n'envahissent pas (ou pas assez) les parois des artères spiralées utérines, de sorte que ces artères conservent une résistance élevée (voir la figure 2c). Il s'ensuit une baisse du débit sanguin dans les espaces intervilloux et l'apparition de lésions ischémiques à l'interface foeto-maternelle (l'oxygène n'est pas apporté en quantité suffisante). La perfusion des villosités placentaires est insuffisante, de sorte que leur structure et leurs fonctions sont perturbées. Ces anomalies vasculaires à l'interface du fœtus et de la mère seraient à l'origine de l'hypertension maternelle.



3. LE PLACENTA est un organe temporaire issu du trophoblaste embryonnaire et de quelques cellules de l'endomètre maternel.