

IMPLICATION DES MÉTALLOPROTÉASES MATRICIELLES EN OBSTÉRIQUE : de la nidation à l'accouchement

Y. CHRISTIANE (1), V. EMONARD (2), H. EMONARD (3)

RÉSUMÉ : Les métalloprotéases matricielles, qui remodelent la matrice extracellulaire, sont impliquées dans tous les processus physiologiques et physiopathologiques. En particulier, elles contribuent au bon déroulement d'une grossesse : de l'implantation embryonnaire dans l'endomètre à la dilatation du col de l'utérus puis l'involution utérine. Une désrégulation de leur expression et/ou de leur activité est observée dans deux pathologies majeures de la grossesse que sont l'avortement spontané précoce et la prééclampsie.

MOTS-CLÉS : *Métalloprotéases matricielles - Endomètre - Implantation embryonnaire - Maturation du col utérin - Involution utérine*

INVOLVEMENT OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN OBSTETRICS :
FROM IMPLANTATION TO DELIVERY

SUMMARY : Matrix metalloproteinases, which remodel the extracellular matrix, are involved in all physiological and pathophysiological processes. In particular, they contribute to the success of a pregnancy : from embryo implantation in the endometrium to uterine cervical ripening and uterine involution. A misregulation of their expression and/or of their activity is observed in two major diseases in pregnancy such as spontaneous abortion and preeclampsia.

KEYWORDS : *Matrix metalloproteinases - Endometrium - Embryo implantation - Uterine cervical ripening - Uterine involution*

INTRODUCTION

La matrice extracellulaire, support dynamique important dans la physiologie cellulaire, fournit un environnement adapté régulant la migration des cellules, leur division, différenciation et adhésion (1). La dégradation de la matrice extracellulaire (MEC), suivie de son renouvellement, est un processus physiologique normal et indispensable. Les métalloprotéases matricielles (MMPs) jouent un rôle clé dans la protéolyse des composants de la MEC et leur expression ainsi que leur activité sont strictement régulées. Des cycles récurrents de synthèse-dépôt-dégradation de la MEC permettent à l'ensemble des tissus de se former, se modifier et s'adapter au cours du développement embryonnaire, la morphogenèse, l'angiogenèse, la croissance osseuse et la réparation tissulaire en général. Un remodelage non contrôlé de la MEC intervient dans de nombreux processus physiopathologiques tels que l'arthrite, l'athérosclérose, la cirrhose hépatique et l'endométriose ainsi que dans l'invasion tumorale et les processus métastatiques (2).

Les MMPs exercent également un rôle important au cours de la période reproductive de la femme : de la préparation de la muqueuse endométriale pour une nidation de qualité à la dilatation du col de l'utérus en vue de l'accou-

tement et la résorption utérine lors du post-partum.

LES MÉTALLOPROTÉASES MATRICIELLES

Les MMPs sont des protéases extracellulaires capables d'hydrolyser la totalité des composants protéiques de la MEC. Elles sont également impliquées dans la maturation de nombreux facteurs solubles tels des cytokines, facteurs de croissance et chimiokines (3).

Les MMPs ont une structure de base similaire, composée de trois domaines principaux : le peptide signal ou «pré-peptide» N-terminal servant à l'acheminement de la MMP vers la voie sécrétoire ou la membrane plasmique, le «prodomaine» responsable de la latence des formes zymogènes et contenant un site de clivage activateur, et le domaine catalytique contenant un ion de zinc, nécessaire à leur activité. La plupart des MMPs possèdent en plus un quatrième domaine C-terminal variable ressemblant à l'hémopexine, stabilisé par un ion Ca^{2+} , qui est impliqué dans la reconnaissance des substrats. L'ion Zn^{2+} est coordonné dans la poche catalytique par des groupements -SH de 4 cystéines, dont 3 appartenant au domaine catalytique et une au prodomaine. Le clivage activateur de celui-ci abolit cette dernière liaison de coordination du Zn^{2+} et libère ainsi le site catalytique pour l'attaque du substrat. Les MMPs sont généralement classées en six groupes selon leur spécificité de substrats et l'organisation de leurs domaines : les collagénases, les gélatinases, les stromélysines, les matrilysines, les MMPs de type membranaire (MT-MMPs) et les MMPs non classées (tableau I).

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHPLT, Verviers.

(2) Etudiante en Master de Médecine, Université de Liège.

(3) Unité CNRS-URCA FRE 3481, Reims, France.

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES MMPs HUMAINES

Protéases	MMP	Composition en domaines	Principaux substrats de la matrice extracellulaire
SOLUBLES			
<i>collagénases</i>			
collagénase 1	MMP-1	Pro / Cat / Charn / Hem	collagènes fibrillaires (III > I, II)
collagénase 2	MMP-8	Pro / Cat / Charn / Hem	collagènes fibrillaires (I > II, III)
collagénase 3	MMP-13	Pro / Cat / Charn / Hem	collagènes fibrillaires, IV, X, XI, fibronectine, vitronectine, laminine
<i>gélatinases</i>			
gélatinase A	MMP-2	Pro / Cat+FN2 / Hem	gélatines, collagènes IV, VII, X, XI, fibronectine, laminine, élastine
gélatinase B	MMP-9	Pro / Cat+FN2 / Charn+CollV / Hem	gélatines, collagènes IV, V, élastine, entactine, vitronectine
<i>stromélysin</i>			
stromélysin 1	MMP-3	Pro / Cat / Charn / Hem	protoglycans, fibronectine, laminine, collagènes IV, V, IX, X
stromélysin 2	MMP-10	Pro / Cat / Charn / Hem	protoglycans, fibronectine, laminine, collagènes IV, V, IX, X
<i>matrilysines</i>			
matrilysine 1	MMP-7	Pro / Cat	protoglycans, collagène IV, fibronectine, laminine, entactine
matrilysine 2	MMP-26	Pro / Cat	protoglycans, collagène IV, fibronectine, laminine, entactine
DE TYPE MEMBRANAIRE			
<i>trans-membranaires</i>			
MT1-MMP	MMP-14	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / TM / Cyt	collagènes I, II, III, fibronectine, vitronectine, laminine
MT2-MMP	MMP-15	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / TM / Cyt	?
MT3-MMP	MMP-16	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / TM / Cyt	?
MT5-MMP	MMP-24	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / TM / Cyt	?
à ancre GPI			
MT4-MMP	MMP-17	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / GPI	?
MT6-MMP	MMP-25	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem / GPI	?
AUTRES			
stromélysin 3	MMP-11	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem	collagène VI
métalloélastase	MMP-12	Pro / Cat / Charn / Hem	élastine, fibronectine
-	MMP-19	Pro / Cat / Charn / Hem	?
énamélysin	MMP-20	Pro / Cat / Charn / Hem	amélogénine
-	MMP-21	Pro+Fu / Cat / Hem	?
-	MMP-23	Pro+Fu / Cat / Cyst-Ig	?
-	MMP-27	Pro / Cat / Charn / Hem	?
épilysine	MMP-28	Pro+Fu / Cat / Charn / Hem	?

Pro, prodomaine; +Fu, incluant un site de reconnaissance des séries protéases à furine intracellulaires; Cat, domaine catalytique; +FN2, incluant un domaine similaire aux séquences répétées de type II de la fibronectine; Charn, région charnière; +CollV, incluant un domaine similaire au collagène de type V; Hem, domaine similaire à l'hémostine; TM, domaine transmembranaire; Cyt, domaine cytoplasmique; GPI, glycosylphosphatidylinositol; Cyst-Ig, domaine riche en cystéine et similaire à l'immunoglobuline.

De leur synthèse à leur élimination, les MMPs sont strictement régulées (3) :

- Transcription, traduction et sécrétion : les MMPs sont synthétisées, puis sécrétées sous forme zymogène, inactive, ou proMMPs.
- Activation : pour être fonctionnelles, les proMMPs sont activées par clivage protéolytique (élimination du prodomaine N-terminal, responsable de la latence des formes zymogènes, par la plasmine et d'autres MMPs). Particulièrement, la MT1-MMP active les proMMP-2 et proMMP-13.
- Compartimentation : stockage dans des vésicules (granules des neutrophiles par exemple) ou recrutement à la membrane plasmique des MMPs sécrétées.
- Inhibition de l'activité enzymatique par leurs inhibiteurs naturels, les TIMPs («Tissue

Inhibitors of MetalloProteinases»), ou l' α 2-macroglobuline.

- Clairance de MMPs par des récepteurs d'endocytose tels que LRP-1, suivie de leur dégradation intracellulaire lysosomiale (4).

L'ENDOMÈTRE ET LE CYCLE MENSTRUEL

L'endomètre est le tissu muqueux qui tapisse la cavité utérine. Il est composé d'une partie conjonctive vascularisée, dite stroma et d'une partie épithéliale formant les glandes et la surface bordant la lumière de l'utérus. On distingue la couche basale, dite résiduelle, qui est relativement stable et la couche superficielle, dite fonctionnelle, qui est éliminée et renouvelée après chaque cycle menstruel (fig. 1). L'endomètre humain au cours du cycle menstruel est un exemple unique d'une régulation spatio-

temporelle extrêmement fine des phénomènes cycliques de la dégradation de la matrice extracellulaire par les MMPs (5) suivie de sa régénération immédiate (6). Certaines MMPs sont exprimées tout au long du cycle menstruel telles les MMP-2, MT1-MMP, MT2-MMP et MMP-19 alors que les MMP-7, MMP-11, MMP-26, et MT3-MMP sont principalement exprimées au cours de la phase proliférative (7). En l'absence de fécondation, la chute de la concentration hormonale (estrogènes et progestérone) (E+P) en fin de phase sécrétatoire du cycle menstruel induit/stimule l'expression et l'activation de MMPs, qui initient collectivement la protéolyse de la MEC, résultant en l'élimination de la couche fonctionnelle de l'endomètre lors de la menstruation (8). En revanche, une fois fécondé par un spermatozoïde, l'ovule commence sa migration vers la cavité utérine et 7 à 9 jours après la fécondation, le futur embryon (appelé blastocyste à ce stade de développement) s'implante dans l'endomètre, devenu réceptif sous l'action notamment des estrogènes et progestérone (fig. 1, fenêtre d'implantation).

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

Telle une graine végétale pénétrant dans la terre pour s'y développer, l'embryon doit s'implanter dans un environnement particulier, l'endomètre, qui doit lui être favorable; ce mécanisme mime en partie les étapes de la théorie dite de la «seed and soil» élaborée il y a plus d'un siècle par Stephen Paget (9) pour expliquer la distribution des métastases vers des cibles préférentielles. Ainsi, pour qu'une implantation embryonnaire soit un succès, doivent s'établir des interactions entre le blastocyste (la «graine») et l'endomètre (le «sol»), à chacune des étapes que sont (i) l'apposition du blastocyste à la muqueuse utérine, (ii) l'adhésion du blastocyste à l'endomètre et (iii) l'invasion du trophoblaste et son enfouissement.

LES MMPs DANS L'INVASION TROPHOBLASTIQUE

L'apposition, puis l'adhésion du blastocyste à l'épithélium utérin impliquent de nombreux échanges de signaux solubles, représentés notamment par l'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de croissance épithéial (EGF) (10). Les MMPs ne semblent pas jouer un rôle prépondérant dans ces deux premières étapes de l'implantation.

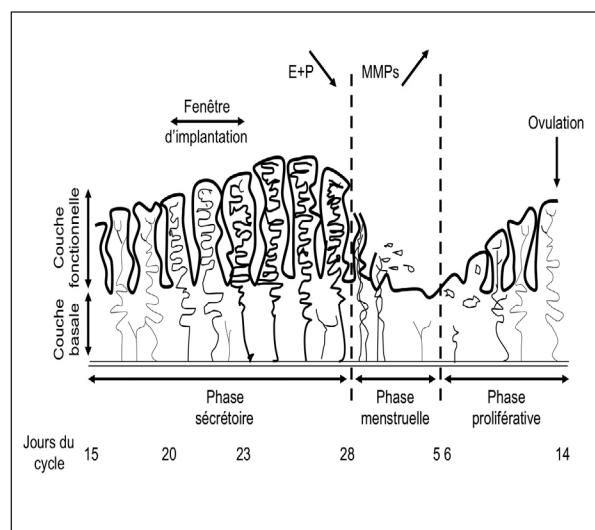


Figure 1. Cycle menstruel théorique de 28 jours chez la femme.
E : estrogènes; P : progestérone; MMPs : métalloprotéases matricielles.

En revanche, les cellules trophoblastiques bordant le blastocyste sécrètent de nombreuses MMPs dégradant la MEC, facilitant ainsi son invasion (11). Les cellules trophoblastiques normales voient leur expression de MMP-2 strictement régulée par l'environnement matriciel, contrairement à leurs homologues tumoraux (12). À la différence de l'invasion tumorale, l'invasion trophoblastique est limitée dans le temps et l'espace (premier trimestre de la grossesse, premier tiers du myomètre), les facteurs régulant l'expression des MMPs étant d'origines maternelle et fœtale. Le franchissement de l'épithélium utérin, suivi de la protéolyse de la lame basale, permet à l'embryon d'atteindre le stroma conjonctif sous-jacent décidualisé au sein duquel il se développera, après avoir établi de nombreux contacts avec son environnement (13, 14). Le trophoblaste migre vers les artères spirales utérines et provoque d'importantes modifications de leurs structures (dilatation, perte de l'endothélium, ...). Celles-ci permettent une augmentation importante du débit sanguin nécessaire au bon développement du placenta. La MT1-MMP (15) contribue activement à ces différentes étapes incluant migration et prolifération cellulaire. Il faut noter que des concentrations sériques élevées de MMP-9 (160 vs 58 ng/ml) ou de MMP-2 lié à son inhibiteur TIMP-2 (1084 vs 912 ng/ml) sont associées aux avortements spontanés précoces (16). À l'opposé, l'expression des MMP-1, -2, -7, -9 et -12 est fortement diminuée dans les cellules cytotrophoblastiques issues de placentas prééclamptiques (17), de même que celle de la

MMP-3 (18). Ces données cliniques éclairent l'importance des MMPs dans le développement d'une grossesse normale.

LES MMPs ET LA PRÉPARATION À L'ACCOUCHEMENT

Le développement de l'embryon puis du fœtus reprend l'ensemble des fonctions biologiques que sont la croissance, la différenciation, la survie et mort des cellules, ainsi que la migration cellulaire. Toutes ces fonctions sont influencées de manière dynamique par la composition de la MEC qui les environne, les MMPs, ainsi que par toute une série de médiateurs chimiques que sont les cytokines, chimokines et facteurs de croissance (19).

Au terme de la grossesse, les MMPs auront encore un rôle essentiel à tenir : en particulier, les collagénases contribueront à la maturation et dilatation du col de l'utérus, riche en fibres de collagène interstitiel de type I, notamment les MMP-8 et -9 (20). De manière intéressante, des fibroblastes issus de col de l'utérus de lapine augmentent de manière significative leur production de collagénase interstitielle, MMP-1 sous traitement de prosta-glandines E2 (PGE2) et PGF2 (21). Les PGE2, utilisées couramment pour l'induction de l'accouchement, reproduisent ce phénomène qui permet la maturation du col utérin.

LES MMPs ET LE POSTPARTUM

Environ 2 semaines après l'accouchement, le pic de résorption du tissu utérin est maximal, permettant à l'utérus de retrouver sa taille non gravide dans les 6 semaines du postpartum. Différentes études sur des modèles animaux ont montré l'importance des MMPs dans ce phénomène. En particulier, l'expression des MMP-7, -10 et -13 augmentent au début de l'involution de l'utérus de souris (22), de même que la MMP-8 (23). L'expression de ces MMPs est remarquablement contrôlée dans le temps et leur activité est strictement régulée par les inhibiteurs TIMP-1 et -2, dont le profil d'expression est l'image en miroir de celui des MMPs (24). Bien que ces études ne soient pas directement transposables à l'espèce humaine, elles pointent l'importance de ces enzymes (et de leur contrôle) dans l'involution utérine au cours du postpartum.

CONCLUSION

Les MMPs jouent un rôle capital à différentes étapes de la reproduction humaine : de la préparation endométriale à la nidation jusqu'à l'accou-

rement et à la résorption du tissu utérin lors du postpartum. L'obstétricien, dans sa pratique quotidienne, ne peut ignorer les phénomènes cellulaires et protéolytiques qui conduisent à une implantation embryonnaire de bonne qualité. En effet, celle-ci conditionne l'avenir de la grossesse. La dérégulation des phénomènes cellulaires et matriciels lors de l'implantation embryonnaire entraîne inéluctablement des effets pathologiques à court terme (avortement spontané précoce) et à long terme (prééclampsie).

A l'heure actuelle, nous ne disposons pas de moyens thérapeutiques permettant d'agir sur la qualité de l'implantation embryonnaire. En revanche, le praticien dispose d'outils pharmacologiques permettant d'induire l'activité des MMPs lors de la préparation du col de l'utérus en vue de la parturition.

La compréhension du rôle des prostaglandines utilisées fréquemment pour l'induction du travail chez une patiente en fin de grossesse ne peut que permettre à l'obstétricien de mieux cibler celles qui répondront avec succès à cette thérapeutique. Il est clair qu'un col long et dur réclamera pour sa maturation un temps nettement supérieur, comparé à un col mou et effacé. Chez ce type de patientes (col long et dur), si une induction du travail est décidée pour raison médicale, en l'absence de souffrance fœtale et de tout autre urgence, la maturation du col pourra prendre plus de 24 heures. Une césarienne effectuée trop rapidement pour «échec de mise en travail» traduirait ainsi une méconnaissance par l'obstétricien des phénomènes physiologiques sous-tendant à la maturation du col utérin.

En clinique, le score de Bishop (25) (tableau II) traduit cette éligibilité à une induction qui sera vraisemblablement couronnée de succès, c'est-à-dire se terminant par un accouchement eutocique.

TABLEAU II. SCORE DE BISHOP

Paramètres à évaluer	Score de Bishop		
	0	1	2
dilatation	col fermé	1-2 cm	3-4 cm
effacement	0-30% long	40-50% mi-long	60-70% court
consistance	ferme	moyenne	molle
position	postérieure	centrale	antérieure
présentation	mobile	amorcée	fixée

BIBLIOGRAPHIE

1. Lukashev ME, Werb Z.— ECM signalling : orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends Cell Biol*, 1998, **8**, 437-441.
2. Lu P, Weaver VM, Werb Z.— The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol*, 2012, **196**, 395-406.
3. Zitka O, Kukacka J, Krizkova S, et al.— Matrix metalloproteinases. *Curr Med Chem*, 2010, **17**, 3751-3768.
4. Emonard H, Bellon G, de Diesbach Ph, et al.— Regulation of matrix metalloproteinase (MMP) activity by the low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP). A new function for an “old friend”. *Biochimie*, 2005, **87**, 369-376.
5. Zhang X, Nothnick WB.— The role and regulation of the uterine matrix metalloproteinase system in menstruating and non-menstruating species. *Front Biosci*, 2005, **10**, 353-366.
6. Gaide Chevronnay HP, Selvais C, Emonard H, et al.— Regulation of matrix metalloproteinases activity studied in human endometrium as a paradigm of cyclic tissue breakdown and regeneration. *BBA-Proteins Proteomics*, 2012, **1824**, 146-156.
7. Goffin F, Munaut C, Frankenne F, et al.— Expression pattern of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases in cycling human endometrium. *Biol Reprod*, 2003, **69**, 976-984.
8. Henriet P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E.— The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **358**, 197-207.
9. Paget S.— The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889, **1**, 571-573.
10. Hammer A.— Immunological regulation of trophoblast invasion. *J Reprod Immunol*, 2011, **90**, 21-28.
11. Cohen M, Bischof P.— Factors regulating trophoblast invasion. *Gynecol Obstet Invest*, 2007, **64**, 126-130.
12. Emonard H, Aghayan M, Christiane Y, et al.— Role of extracellular matrix in regulation of type IV collagenase synthesis by human trophoblast cells and their malignant counterparts. In : Trophoblast Res, vol. 7: Fetal Growth and the Placenta/from Implantation to Delivery. Schneider H, Bischof P, Leiser R (eds). *University of Rochester Press*, Rochester. 1993, 201-210.
13. Foidart JM, Christiane Y, Emonard H.— Interactions between the human trophoblast cells and the extracellular matrix of the endometrium. Specific expression of α-galactose residues by invasive human trophoblastic cells. In: Trophoblast Res, vol. 4: Trophoblast Invasion and Endometrial Receptivity/Novel Aspects of the Cell Biology of Embryo Implantation. Denker HW, Aplin JD (eds). *Plenum Press*, New York. 1990, 159-177.
14. Dimitriadis E, Menkhorst E, Salamonsen LA, et al.— Review : LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta*, 2010, **31**, S99-S104.
15. Hiden U, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, et al.— Membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) regulates trophoblast functions and is reduced in fetal growth restriction. *Am J Pathol*, 2013, **182**, 1563-1571.
16. Nissi R, Talvensaari-Mattila A, Kotila V, et al.— Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013, **11**, 2.
17. Cohen M, Ribaux P, Epiney M, et al.— Expression of metalloproteinases 1, 2, 7, 9, and 12 in human cytotrophoblastic cells from normal and preeclamptic placentas. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, **33**, 406-411.
18. Husslein H, Haider S, Meinhardt G, et al.— Expression, regulation and functional characterization of matrix metalloproteinase-3 of human trophoblast. *Placenta*, 2009, **30**, 284-291.
19. Gilbert SF, Rolin S, Brachet E.— Biologie du développement. Deuxième édition. De Boeck. Bruxelles, 2011.
20. Winkler M, Oberpichler A, Tschesche H, et al.— Collagenolysis in the lower uterine segment during parturition at term: correlations with stage of cervical dilatation and duration of labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **181**, 153-158.
21. Goshawaki H, Ito A, Mori Y.— Effects of prostaglandins on the production of collagenase by rabbit uterine cervical fibroblasts. *Prostaglandins*, 1988, **36**, 107-114.
22. Rudolph-Owen LA, Hulboy DL, Wilson CL, et al.— Coordinate expression of matrix metalloproteinase family members in the uterus of normal, matrilysin-deficient, and stromelysin-1-deficient mice. *Endocrinology*, 1997, **138**, 4902-4911.
23. Balbín M, Fueyo A, Knäuper V, et al.— Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 23959-23968.
24. Manase K, Endo T, Chida M, et al.— Coordinated elevation of membrane type 1-matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase-2 expression in rat uterus during postpartum involution. *Reprod Biol Endocrinol*, 2006, **4**, 32.
25. Bishop EH.— Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol*, 1964, **24**, 266-268.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Y. Christiane, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHPLT, 29 rue du Parc, 4800 Verviers, Belgique.
E-mail: yolande.christiane@gmail.com