



**HAL**  
open science

## Pregnancy bioengineering: getting rid of the uterus?

Olivier Sandra, Emmanuelle Motte-Signoret, Alice Jouneau

► **To cite this version:**

Olivier Sandra, Emmanuelle Motte-Signoret, Alice Jouneau. Pregnancy bioengineering: getting rid of the uterus?. *Médecine de la Reproduction*, 2022, 24 (2), pp.152-157. 10.1684/mte.2022.0891 . hal-04002423

**HAL Id: hal-04002423**

**<https://hal.inrae.fr/hal-04002423>**

Submitted on 23 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Bio-ingénierie de la gestation : vers la fin de l'utérus ?

Pregnancy bioengineering : getting rid of the uterus?

Olivier Sandra PhD<sup>1</sup>, Emmanuelle Motte-Signoret MD<sup>1,2</sup>, PhD, Alice Jouneau<sup>1</sup> PhD

1. Université Paris-Saclay, UVSQ, INRAE, BREED, 78350, Jouy-en-Josas, France.

2. Médecine et réanimation néonatales, CHI Poissy St Germain en Laye, Poissy, France

[olivier.sandra@inrae.fr](mailto:olivier.sandra@inrae.fr); [Emmanuelle.MotteSignoret@ght-yvelinesnord.fr](mailto:Emmanuelle.MotteSignoret@ght-yvelinesnord.fr), [alice.jouneau@inrae.fr](mailto:alice.jouneau@inrae.fr);

### **Correspondance**

Olivier Sandra

INRAE - UMR BREED

Domaine de Vilvert 78350 Jouy-en-Josas

France

[mél: olivier.sandra@inrae.fr](mailto:olivier.sandra@inrae.fr)

## Résumé

L'utérus est l'organe femelle spécialisé permettant qu'une grossesse aboutisse à une naissance. Afin de traiter ou de contourner les infertilités d'origine utérine, diverses stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui appliquées. Cette revue présente et discute les avancées récentes réalisées dans les domaines du développement péri-implantatoire de l'embryon *in vitro*, des dispositifs biotechnologiques mimant la fonction placentaire et de médecine régénérative de l'utérus. A ce jour, aucune des approches disponibles ne permet de s'affranchir de l'utérus pour assurer le développement de l'embryon de l'implantation jusqu'à terme, hors de l'organisme maternel.

The uterus is the specialised female organ that enables a pregnancy to result in a birth. In order to treat or circumvent uterine infertility, various therapeutic strategies are currently used. This review presents and discusses recent advances in the fields of *in vitro* development of peri-implantation embryo, biotechnological devices that mimic placental function and regenerative medicine applied to the uterus. To date, none of the available approaches allows the uterus to be bypassed in order to ensure the development of the embryo from implantation to term, outside the maternal body.

## Mots clés

Embryon, placenta artificiel, utérus, bioingénierie

Embryo, artificial placenta, uterus, bioengineering

## INTRODUCTION

Dans nos sociétés industrialisées, la prise en charge des pathologies liées à l'infertilité représente un enjeu sociétal et de santé publique majeur [1]. En l'espace de quelques décennies, les traitements de l'infertilité humaine ont bénéficié des apports de l'insémination artificielle, de la congélation des gamètes et de l'embryon, de la fécondation *in vitro* (FIV) associée au transfert d'embryons, ainsi que du développement d'approches expérimentales telles que la transplantation utérine [2, 3]. Par le recours aux cohortes de patients, aux modèles impliquant les animaux et les approches *in vitro*, la recherche vise à améliorer de façon continue l'assistance médicale à la procréation pour (i) la prise en charge de nouvelles situations d'infertilité, (ii) accroître le taux de réussite et diminuer les effets potentiellement préjudiciables à long terme sur la descendance associés à l'utilisation des biotechnologies de l'embryon [4], et développer de nouvelles approches thérapeutiques ou chirurgicales pour des patientes infertiles afin de diminuer la mortalité et morbidité de la descendance.

Au-delà de la phase pré-implantatoire, le déroulement et le succès de la grossesse requiert l'utérus, organe maternel indispensable et irremplaçable pour assurer le développement post-implantatoire de l'embryon puis de l'unité foeto-placentaire. Pour que ces étapes mènent à la naissance de nouveau-nés vivants et en bonne santé, il est essentiel que cet utérus soit fonctionnel, réceptif et synchronisé avec le stade de développement de l'embryon [5]. Les approches liées au développement préimplantatoire *ex vivo* de l'embryon atteignent un niveau de maîtrise déjà élevé chez les mammifères, avec un développement *ex vivo* pouvant atteindre 14 jours chez plusieurs espèces, humain compris. Il n'existe à ce jour aucune solution biotechnologique permettant de pallier une absence d'utérus ou une déficience ne pouvant être prise en charge par des approches cliniques et chirurgicales. Toutefois, des données récentes mettent en évidence de réelles avancées en terme de durée de développement *in vitro* de l'embryon, de développement *ex vivo* du fœtus et de bio-ingénierie de l'utérus, qui font l'objet de cette revue.

### A. Développement de l'embryon : le plafond de verre des 14 jours

Pendant la période peri-implantatoire, l'embryon se transforme radicalement pour s'implanter dans l'utérus et se préparer à la gastrulation (**Figure 1**). La séquence d'événements n'est connue que grâce à des planches

histologiques réalisées au siècle dernier. La ligne primitive, qui se forme au jour 14 (J14) chez l'Homme, marque le début de la gastrulation, avec l'apparition des trois lignages primordiaux, et les précurseurs des cellules germinales. Afin d'explorer plus avant cette période péri-implantatoire si critique, diverses conditions de culture ont été essayées *ex vivo* dans le modèle murin, permettant de reproduire avec une relative efficacité (25 à 30%), soit la période depuis le blastocyste jusqu'à la formation de l'épiblaste avec un début de polarisation antéro-postérieure (stade « œuf cylindre ») [6]; soit la période depuis la gastrulation jusqu'à l'organogenèse. L'étude moléculaire de ces embryons cultivés six jours et de leurs homologues développés *in vivo* montre une grande similitude, ce qui valide ces conditions *ex vivo* [7]. En fin de culture, l'embryon meurt avec des symptômes proches de l'hydrops fœtal, par insuffisance de nutriments et d'oxygène, indiquant la nécessité d'une circulation foeto-placentaire.

Chez l'homme, en utilisant le même protocole, il est également possible de maintenir des blastocystes pendant une semaine *ex vivo*, soit de J6 à J12, avec une efficacité d'environ 15%, et un développement retardé [8, 9]. La plupart, si ce n'est tous les pays qui autorisent la recherche sur l'embryon humain, ont adopté la règle des 14 jours, comme limite maximale de la durée de culture. Chez le macaque, la succession temporelle des étapes depuis l'implantation jusqu'à la mise en place de la gastrulation semblent proches de celle dans l'embryon humain. Chez cette espèce, la culture a pu être poursuivie pendant 20 jours, ce qui a permis d'atteindre le stade du début de la gastrulation, avec l'apparition de cellules qui ressemblent à des précurseurs des cellules germinales [10].

Dans ces différents protocoles, l'embryon est cultivé sur support simple sur lequel il demeure attaché. Les contraintes liées à ce type de développement artificiel contribuent au retard de développement observé. Chez la souris [11] et l'homme [12]. Deux études récentes montrent une cinétique de développement plus proche de la normale et une meilleure efficacité lorsque les embryons sont cultivés en matrice 3D, donc sans contact avec le support. Dans ces conditions, les embryons humains se sont développés jusqu'à J14. Ce type de matrices permet de maintenir la forme de l'embryon mais ne permet pas de mimer le processus d'implantation. Chez la souris, des embryons ont été inclus dans un hydrogel plus complexe et relié à des canaux colonisés par des cellules endothéliales [13]. Cette approche a permis de modéliser le processus de

l'implantation, comprenant l'invasion des cellules du trophoctoderme et leurs interactions avec les capillaires maternels.

Ces différentes études *ex vivo* permettent d'analyser de façon fine, au niveau cellulaire comme moléculaire, les étapes du développement au-delà du stade blastocyste. Des analyses de transcriptome sur cellules uniques, générées à partir d'embryons cultivés *ex vivo*, ont montré l'apparition progressive des différents lignages [12, 14] qui ne peuvent être directement comparés aux stades équivalents d'embryons développés *in vivo*, ces stades n'étant connus chez l'homme qu'au travers de planches histologiques. Observer le processus de gastrulation *in vitro*, valider l'efficacité de la culture, et au niveau moléculaire, permettrait ainsi la comparaison avec les analyses de transcriptome récemment obtenues à partir d'un embryon humain au stade J19/20, consécutivement à un avortement [15]. Cela nécessiterait de remettre en question la règle des 14 jours. Quoi qu'il en soit, des comparaisons *vitro/vivo* sont d'ores et déjà possibles pour les modèles de primates non humains ainsi que la souris et seront informatives, comme le sont les comparaisons inter-espèces, qui renseignent sur le degré de conservation évolutive des phénomènes observés.

Enfin il n'est pas possible de ne pas évoquer les modèles émergents d'embryogenèse dite synthétique, qui reposent sur la capacité intrinsèque à s'auto-organiser des cellules embryonnaires. Des cellules souches pluripotentes humaines, cultivées dans des conditions qui révèlent un potentiel étendu de différenciation, s'organisent en ciste qui, soumis à des signaux différentiels, peut ensuite former un épiblaste et un amnios. Les possibilités sans limites qu'offrent ces modèles cellulaires ouvrent la voie aux tests de milieux séquentiels, matrices complexes, systèmes de microfluidiques, qui pourront ensuite bénéficier aux cultures d'embryons *ex vivo*.

### **Bioingénierie de l'utérus : les prémices d'un utérus artificiel**

Le rôle de l'utérus est central pour le succès de la grossesse. Lorsque cet organe est absent ou que des déficiences fonctionnelles ne peuvent être restaurées par des approches thérapeutiques, la transplantation utérine représente l'unique option actuelle pour traiter ce type d'infertilité. Les travaux pionniers du groupe de Pr Brännström [16] ont ouvert la voie au développement de cette chirurgie, complexe et expérimentale,

qui a récemment abouti à l'hôpital Foch à la naissance du premier enfant issu d'une transplantation utérine en France [3].

En l'absence d'utérus artificiel et pour contourner des difficultés liées à la transplantation utérine (nécessité d'un donneur et de traitements immunosuppresseurs), les approches d'ingénierie tissulaire se sont développées avec l'objectif de remplacer une partie d'un utérus dysfonctionnel pour le rendre compatible avec la grossesse [17]. En s'appuyant sur des modèles rongeurs, diverses approches ont été publiées, qui font ou non appel à des matrices de biomatériaux souvent recolonisées par des cellules [18]. Le recours aux biomatériaux vise à générer des structures tri-dimensionnelles dépourvus d'immunogénicité, non toxiques, biocompatibles, biodégradables et dotées de propriétés biomécaniques pertinentes. On distingue les matrices synthétiques (polymères, céramiques, métalliques ou graphène) de celles constituées de composants naturels présents dans les matrices extra-cellulaires (ex : collagène, gélatine acide hyaluronique) ou générées par la déplétion des cellules de l'organe tout en conservant les structures de la matrice extracellulaire. Dans les deux derniers cas, les points de vigilance portent respectivement sur des risques d'infection (collagène) ou de réponse immunitaire de la femelle receveuse.

Au-delà des espèces modèles, plusieurs groupes ont travaillé sur des modèles animaux de taille plus importante, afin de tester divers protocoles de chirurgie reconstructrice sur des lésions de grande taille. Chez la brebis, modèle préclinique dont la taille est proche de celle de l'utérus humain, ont été testés plusieurs protocoles de décellularisation de l'utérus. Le groupe de M. Brannström est parvenu à générer des matrices décellularisées, potentiellement utilisables dans des protocoles de bioingénierie tissulaire appliqués à l'utérus. La question de la recellularisation reste toutefois entière et nécessite de nouvelles investigations [19]. Chez le lapin, une matrice artificielle recolonisée avec des cellules utérines primaires autologues a été insérée dans une corne utérine excisée sur plus de trois-quarts de sa circonférence. L'utérus ainsi reconstruit a conduit à la différenciation de toute ses composantes (endomètre et myomètre), similaire au tissu natif. Ce néo-utérus fonctionnel a permis la naissance de lapereaux bien formés, après fécondation naturelle [20]. Dans tous les cas de médecine régénérative appliquée à l'utérus, il paraît indispensable de procéder à l'évaluation fonctionnelle de l'organe par la gestation.

## **Du développement fœtal *ex vivo* au placenta artificiel**

Le développement des embryons post-implantatoires en dehors de l'organisme maternel représente un sérieux défi. Chez les rongeurs, les premières tentatives datent des années 1930, avec des embryons en gastrulation cultivés dans des milieux liquides similaires au plasma, en conditions statiques, sous agitation ou en recirculation. Les différents procédés, associés à des temps de survie courts (24 à 48 heures), conduisent à des développements anormaux de ces embryons en gastrulation. En 2021, l'équipe de Hanna [7] a publié un protocole permettant de cultiver *ex vivo* des embryons murins prélevés à J7,5 de développement (stade pré-gastrulation) jusqu'à 11,5 j de développement, un stade qui correspond à la mi-gestation chez la souris.

Chez l'homme, dans certaines situations initialement physiologiques, la grossesse ne peut pas se poursuivre jusqu'au terme attendu, que les causes soient d'origine placentaire, maternelle et/ou fœtale. Ceci a pour conséquence une naissance prématurée qui peut avoir un impact négatif sur le développement ultérieur de l'enfant, d'autant plus important que l'accouchement a lieu précocement [21]. Aujourd'hui, si l'optimisation des techniques de réanimation néonatale a permis d'améliorer de façon importante le pronostic pour ces enfants, le devenir des enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée (6 mois de grossesse) reste grevé de complications sévères, en raison d'atteintes cérébrales, pulmonaires et digestives [22].

En arguant de la possibilité de retombées thérapeutiques, des systèmes de développement fœtal extra-utérin ont été publiés, en alternative à la réanimation néonatale conventionnelle pour la période 22-26 SA. Une équipe américaine [23, 24] et une équipe australo-nippone [25] ont déjà prouvé la faisabilité d'un tel système, dans un modèle ovin alliant un placenta et une cavité amniotique artificiels avec installation du fœtus dans un environnement contrôlé pendant les dernières semaines de la gestation. Ce dispositif vise à se rapprocher au plus près de la physiologie du développement intra-utérin, à l'opposé de ce que doivent supporter les extrêmes prématurés à l'heure actuelle. Les échanges gazeux sont assurés par un système d'oxygénation et décarboxylation par perfusion ombilicale, qui couvre également les apports énergétiques et nutritionnels. Le fœtus est placé dans une « poche » amniotique hermétique, avec un système de circulation constante du liquide amniotique synthétique. Les constantes vitales sont monitorées en continu et la surveillance des paramètres biologiques notamment sanguins est facilitée. Ce dispositif permet ainsi pendant plusieurs



semaines une maturation « suboptimale » du fœtus, notamment au niveau cérébral, pulmonaire et intestinal, en minimisant l'impact des éléments environnementaux inhérents à une prise en charge classique extra-utérine sur le développement post-natal immédiat. Ce dispositif pourrait aussi permettre de créer un modèle physiopathologique unique permettant d'étudier le développement fœtal en fonction de l'environnement et de ses variations (métaboliques, hormonales, hémodynamiques, inflammatoires, thérapeutiques...). Il demeure nécessaire d'améliorer le taux de survie des fœtus d'agneaux au moment de la canulation et la durée de tenue opérationnelles des abords vasculaires ombilicaux pour permettre un relais dans de bonnes conditions entre le système de développement foetal *ex-vivo* et la réanimation néonatale classique au-delà de 28 semaines d'aménorrhée, quand le pronostic neuro-développemental et pulmonaire devient plus favorable pour le nouveau-né.

## CONCLUSION

Depuis les premières tentatives visant à expérimenter l'implantation d'un embryon en-dehors du corps humain (**Buletti et al., 1988**), la question de la substitution de l'utérus dans les cas d'infertilité absolue liée à cet organe a pris de l'ampleur. Au-delà de l'enjeu de produire un embryon de qualité suffisante pour être transféré et assurer la naissance d'un nouvel individu vivant, l'organogénèse en dehors de l'organisme maternel représente un défi considérable [27]. L'essor d'approches innovantes permet d'envisager le développement *ex vivo* d'un embryon de la conception jusqu'à un stade de développement fœtal compatible avec sa survie, au travers de la mise au point et de la validation (i) de nouveaux milieux de culture permettant de répondre aux besoins de l'embryon au cours des stades du développement post-implantatoire puis du fœtus au cours de l'organogénèse, (ii) de modèles *in vitro* de complexité croissante associant embryon (ou embryoides), organoïdes endométriaux composés des divers types cellulaires composant l'endomètre (dont les cellules immunitaires et vasculaires) et microfluidique sur puce afin de mimer la période péri-implantatoire chez l'humain et comprendre la succession d'événements moléculaires et cellulaires qui y est associée (iii) de dispositifs alliant des liquides physiologiques spécifiques des différents stades du développement fœtal, des biomatériaux et de la mécanique des fluides capables de simuler le fonctionnement d'un placenta artificiel (iv) de biomatériaux colonisés par des cellules souches pluripotentes d'origine utérine afin de procéder à la

réparation partielle d'un utérus défectueux. Au-delà de la capacité à pouvoir s'affranchir de l'utérus pour l'une ou l'autre des étapes du développement post-implantatoire, le recours à ces approches associées aux modifications de génome ciblées aura un impact biomédical important pour la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cadre de la médecine personnalisée.

En permettant le développement d'un embryon à terme sans environnement maternel, l'utérus artificiel pourrait fournir une alternative à la transplantation utérine et à la gestation pour autrui. A ce stade, il est important de noter qu'une vigilance s'impose. Les travaux menés chez plusieurs espèces animales ont démontré l'origine développementale de la santé et des maladies de l'adulte, concept initialement proposé dans l'espèce humaine [28]. La mise en évidence des propriétés dynamiques de l'endomètre a conforté le fait que les biotechnologies de l'embryon et les modifications pré- et post-conceptionnelles de l'environnement maternel sont relayées par ce tissu et influencent, dès l'initiation de la gestation, le développement embryonnaire avec de potentielles conséquences post-natales [29]. Ainsi, au-delà de l'objectif de faire naître un enfant vivant, le recours à des approches impliquant biotechnologies et ingénierie pour restaurer la fonction utérine ou la remplacer sous la forme d'une grossesse extracorporelle partielle voire totale doit s'accompagner d'une évaluation approfondie et rigoureuse des conséquences de leurs applications sur le développement post-natal et la santé à long terme des nouveau-nés.

## **REMERCIEMENTS**

Les auteurs remercient le Prof François Vialard pour sa lecture approfondie du manuscrit et ses suggestions.

## Références bibliographiques

1. Hamamah S, Berlioux S. Ministère des Solidarités et de la Santé. Rapport sur les causes d'infertilité - Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. 21 Février 2022
2. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, *et al.* Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018 ; 110 : 185-324.
3. Ayoubi JM. Transplantation uterine. *Bull Acad Natl Med* 2021 ; 205 : 1137—1145
4. Duranthon V, Chavatte-Palmer P. Long term effects of ART: What do animals tell us? *Mol Reprod Dev* 2018 ; 85 : 348-368.
5. Sehring J, Beltsos A, Jeelani R. Human implantation: The complex interplay between endometrial receptivity, inflammation, and the microbiome. *Placenta* 2022 ; 117 : 179-186.
6. Bedzhov I, Zernicka-Goetz M. Self-Organizing Properties of Mouse Pluripotent Cells Initiate Morphogenesis upon Implantation. *Cell* 2014 ; 156, 1032–1044.
7. Aguilera-Castrejon A, Oldak B, Shani T *et al.* Ex utero mouse embryogenesis from pre-gastrulation to late organogenesis. *Nature* 2021 ; 593 : 119-124
8. Deglincerti A, Croft GF, Pietila LN, Zernicka-Goetz M, Siggia ED, Brivanlou AH. Self-organization of the in vitro attached human embryo. *Nature* 2016 ; 533 : 251-4.
9. Shahbazi MN, Jedrusik A, Vuoristo S *et al.* Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nat Cell Biol* 2016 ; 18 : 700-708.
10. Niu Y, Sun N, Li C *et al.* Dissecting primate early post-implantation development using long-term in vitro embryo culture. *Science* 2019 ; 366 : eaaw5754.
11. Ichikawa T, Zhang HT, Panavaite L. *et al.* An ex vivo system to study cellular dynamics underlying mouse peri-implantation development. *Dev Cell* 2022 ; 57 : 373-386.
12. Xiang L, Yin Y, Zheng Y *et al.* A developmental landscape of 3D-cultured human pre-gastrulation embryos. *Nature* 2020 ; 577 : 537-542.
13. Govindasamy N, Long H, Jeong HW *et al.* 3D biomimetic platform reveals the first interactions of the embryo and the maternal blood vessels. *Dev Cell* 2021 ; 56 : 3276-3287.
14. Molè MA, Coorens THH, Shahbazi MN *et al.* A single cell characterisation of human embryogenesis identifies pluripotency transitions and putative anterior hypoblast centre. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 3679.
15. Tyser RCV, Mahammadov E, Nakanoh S, Vallier L, Scialdone A, Srinivas S. Single-cell transcriptomic characterization of a gastrulating human embryo. *Nature* 2021 ; 600 : 285-289.
16. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, *et al.* Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015 ; 385 : 607-616.
17. Yoshimasa Y, Maruyama T. Bioengineering of the Uterus. *Reprod Sci* 2021 ; 28 : 1596-1611.
18. Matoba Y, Kisu I, Sera A, Yanokura M, Banno K, Aoki D. Current status of uterine regenerative medicine for absolute uterine factor infertility. *Biomed Rep* 2019 ; 10 : 79-86.
19. Tiemann TT, Padma AM, Sehic E *et al.* Towards uterus tissue engineering: a comparative study of sheep uterus decellularisation. *Mol Hum Reprod* 2020 ; 26 : 167-178.
20. Magalhaes RS, Williams JK, Yoo KW, Yoo JJ, Atala A. A tissue-engineered uterus supports live births in rabbits. *Nat Biotechnol* 2020 ; 38 : 1280-1287.
21. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group *et al.* Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015 ; 169 : 230-8.
22. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S *et al.* Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2021 ; 373 : n741.
23. Partridge EA, Davey MG, Hornick MA *et al.* An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 15112.

24. Hornick MA, Davey MG, Partridge EA et al. Umbilical cannulation optimizes circuit flows in premature lambs supported by the EXTra-uterine Environment for Neonatal Development (EXTEND). *J Physiol* 2018 ; 596 : 1575-1585.
25. Usuda H, Watanabe S, Saito M *et al.* Successful use of an artificial placenta to support extremely preterm ovine fetuses at the border of viability. *Am J Obstet Gynecol* 2019 ; 221 : 69.
26. Bulletti C, Jasonni VM, Tabanelli S, et al. Early human pregnancy in vitro utilizing an artificially perfused uterus. *Fertil Steril* 1988 ; 49 : 991–996.
27. Atlan H. *L'utérus artificiel*, Paris : Seuil, 2005.
28. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993 ; 341 : 938-41.
29. Sandra O, Mansouri-Attia N, Lea RG. Novel aspects of endometrial function: a biological sensor of embryo quality and driver of pregnancy success. *Reprod Fertil Dev* 2011 ; 24 : 68-79.

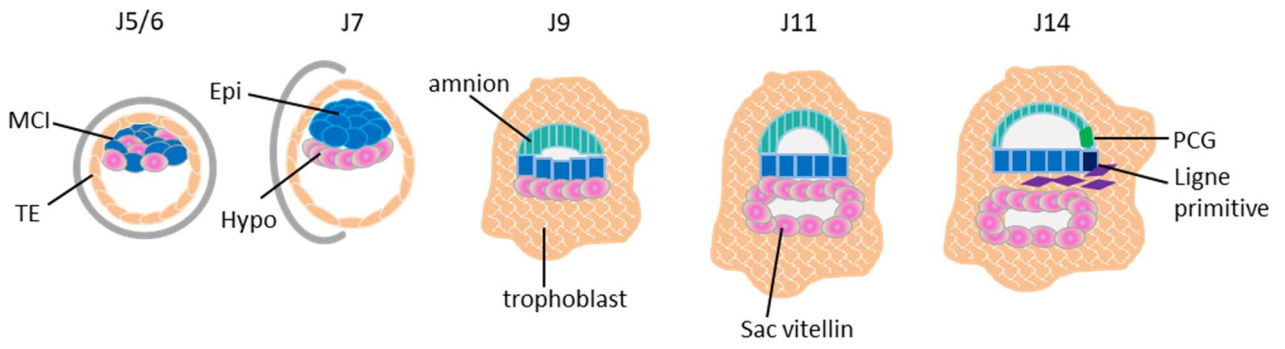


Figure 1. Principales étapes du développement post-implantatoire humain ex vivo.

J : jour ; MCI= masse cellulaire interne ; TE=trophectoderme ; Epi=épiblaste ; Hypo=hypoblaste; PCG=précurseurs des cellules germinales.