

PLACENTATION, IMPLANTATION ET ENDOCRINOLOGIE DE LA GESTATION

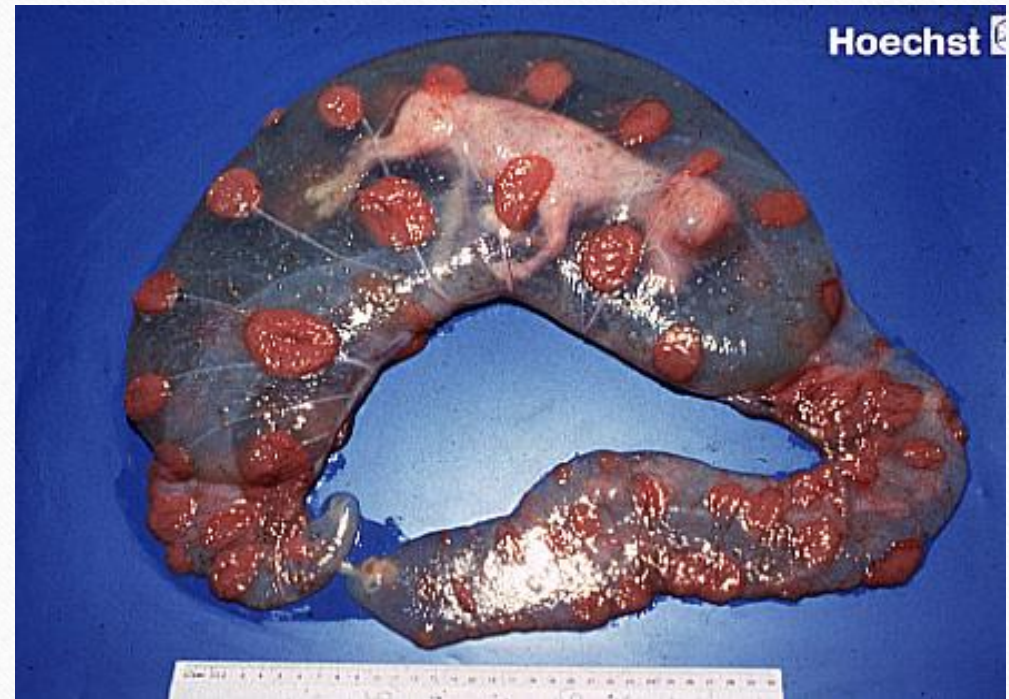
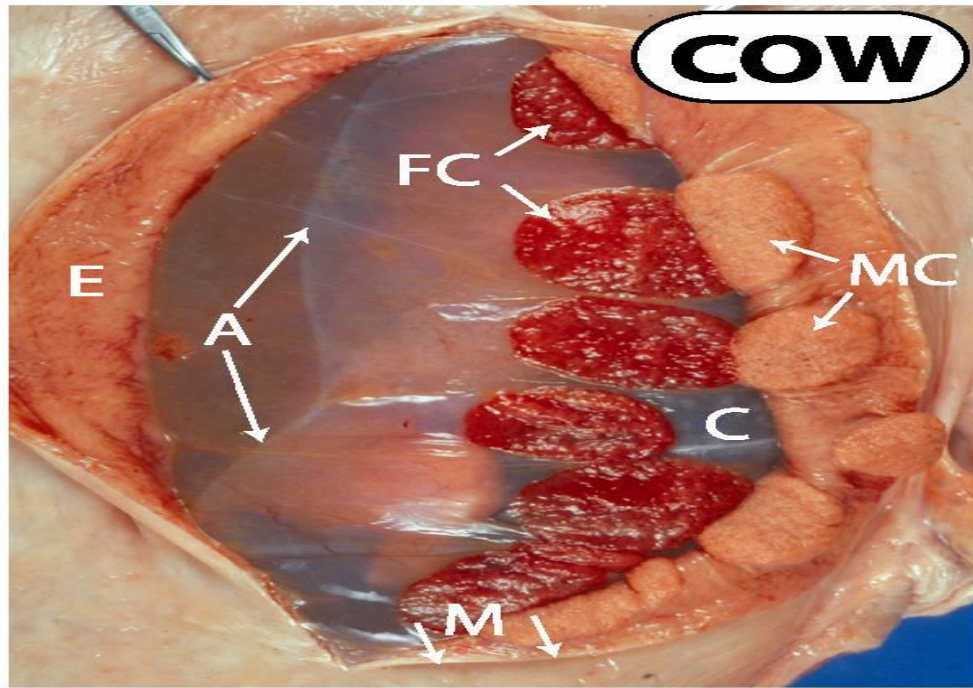
Prof. Sana HIRECHE

2023 – 2024

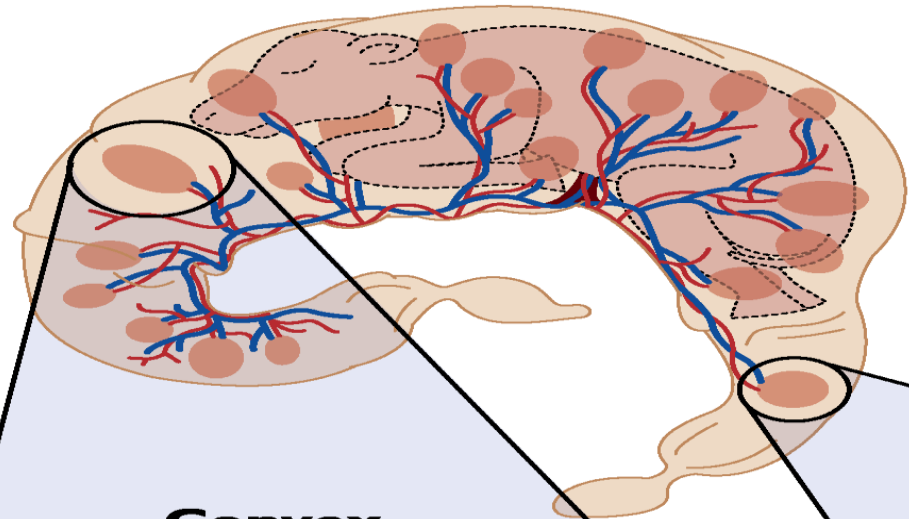
Classification de la placentation d'un point de vue anatomique

- Placenta diffus (Equidés, Suidés)
- Placenta localisé :
 - Cotylédonnaire (Bovins, Petits ruminants, Cervidés, Girafe)
 - Zonaire (Carnivores)
 - Discoïde (Lapins, Primates, Rongeurs)

Placenta cotylédonnaire

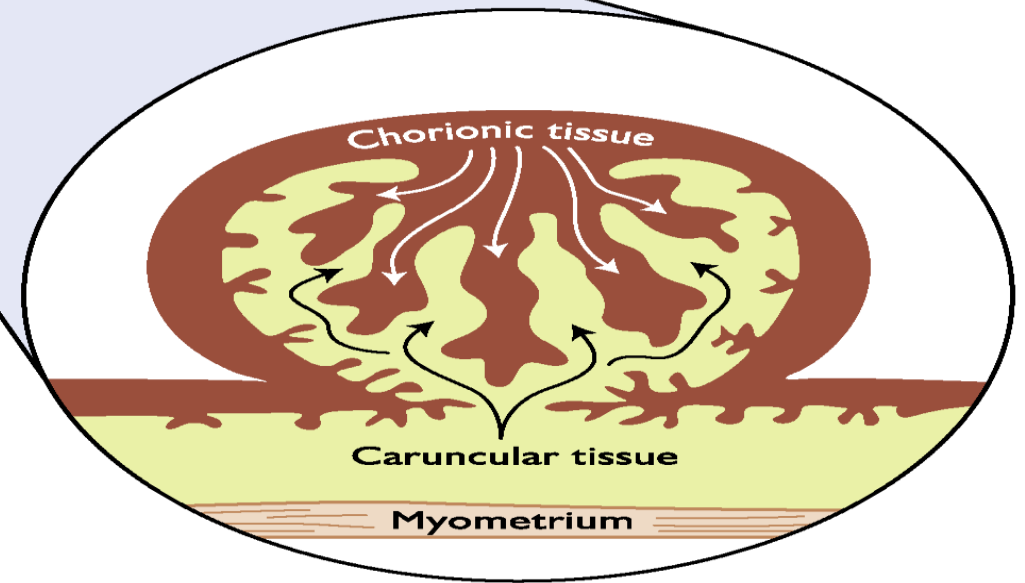
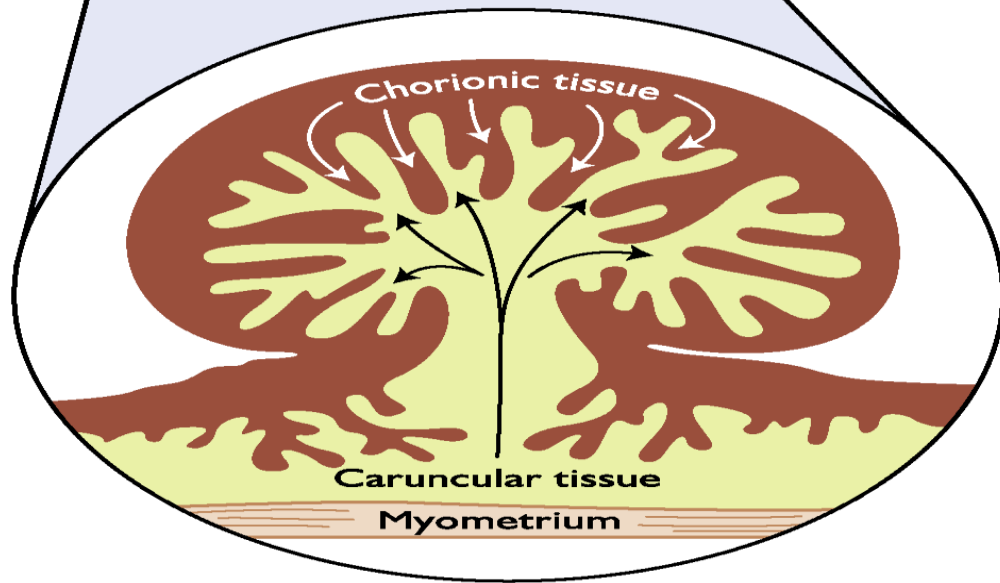


(A: Amnios, C: Chorion, E: Endomètre, FC: Cotylédon foetal, MC: Caroncule maternel, M: Myomètre)

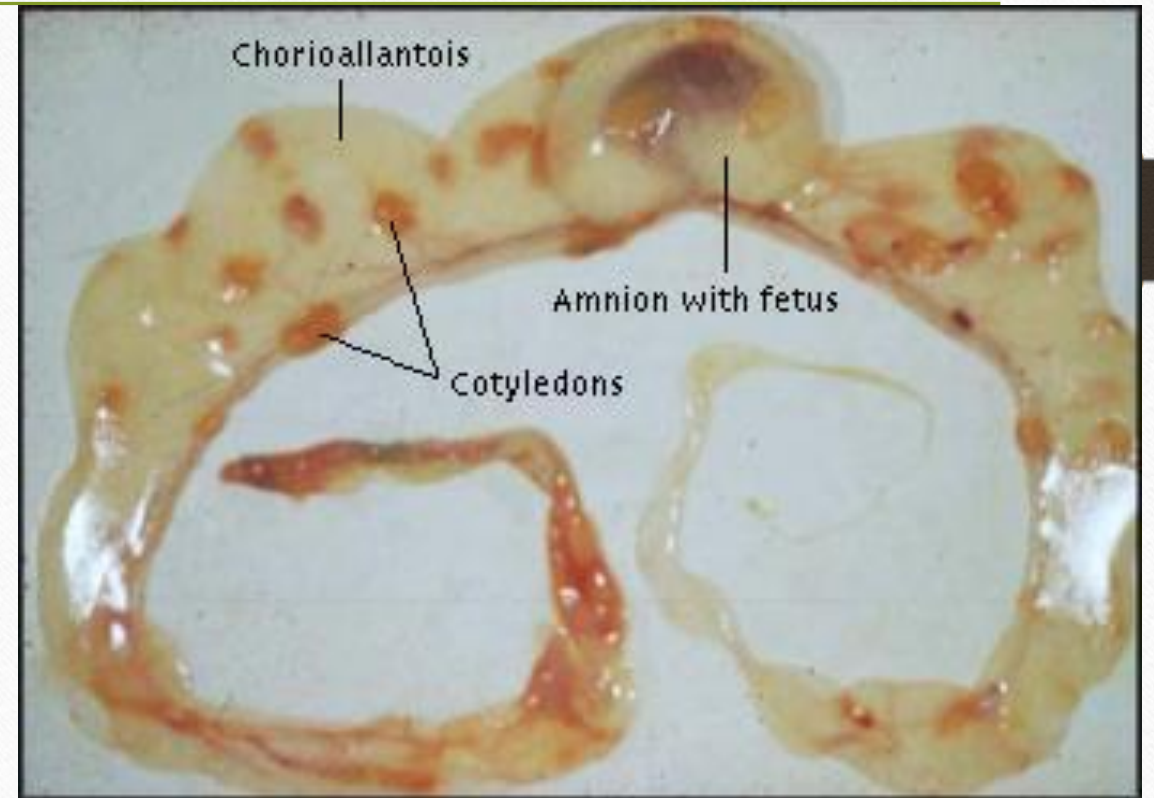
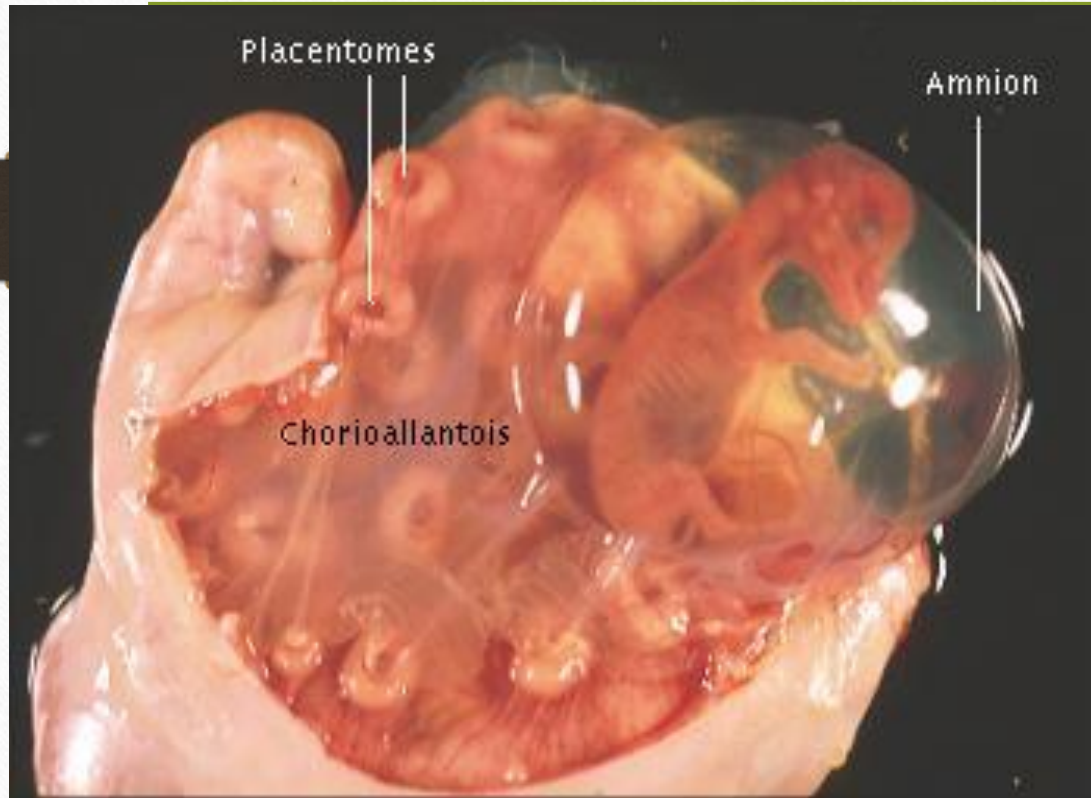


Convex
(cow, giraffe)

Concave
(sheep, goat)



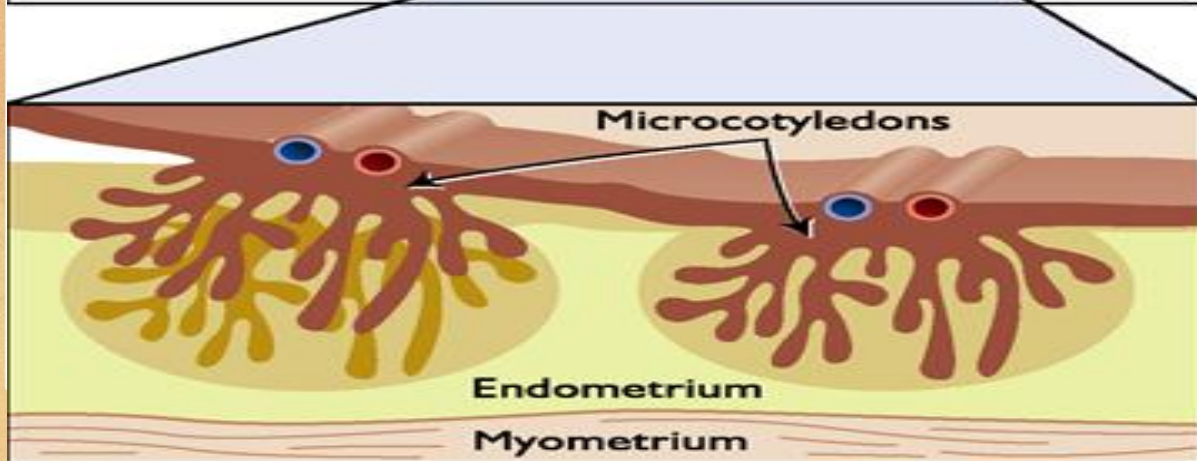
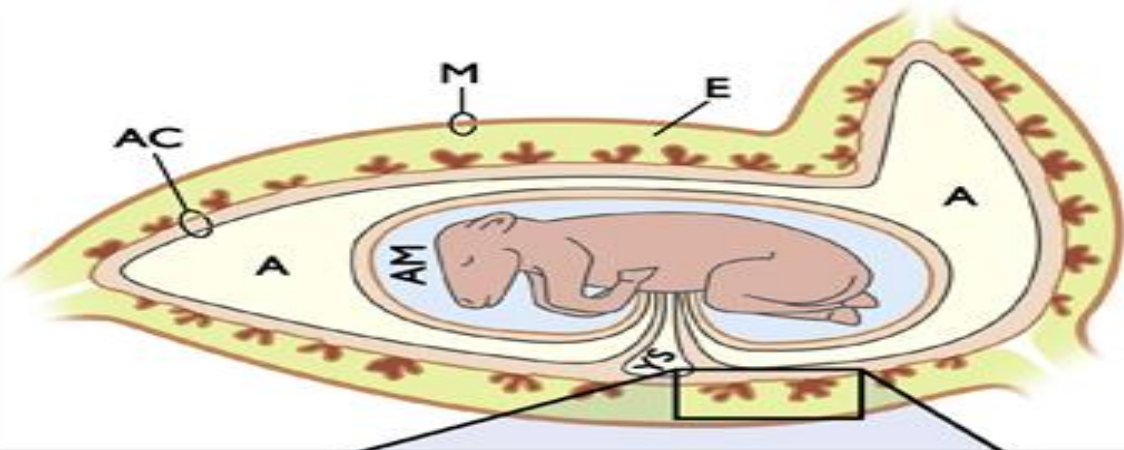
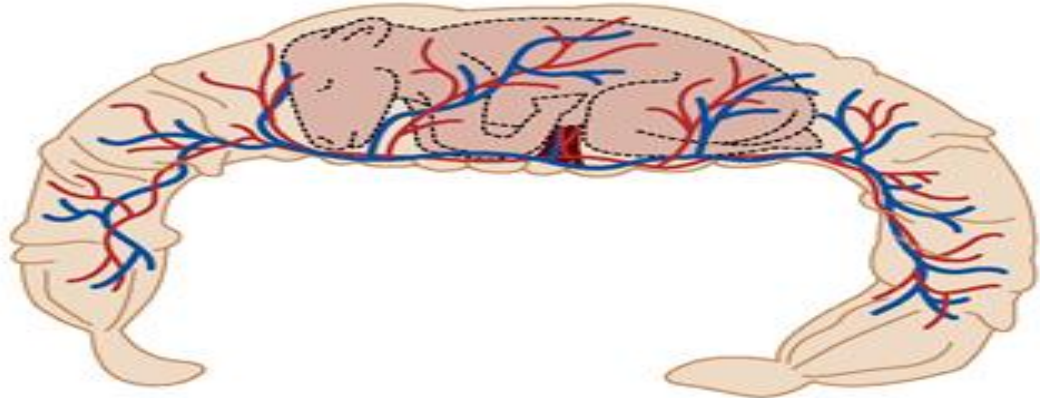
Placenta cotylédonnaire de la vache



Placenta cotylédonnaire d'une brebis



Mare



A: Allantoïde

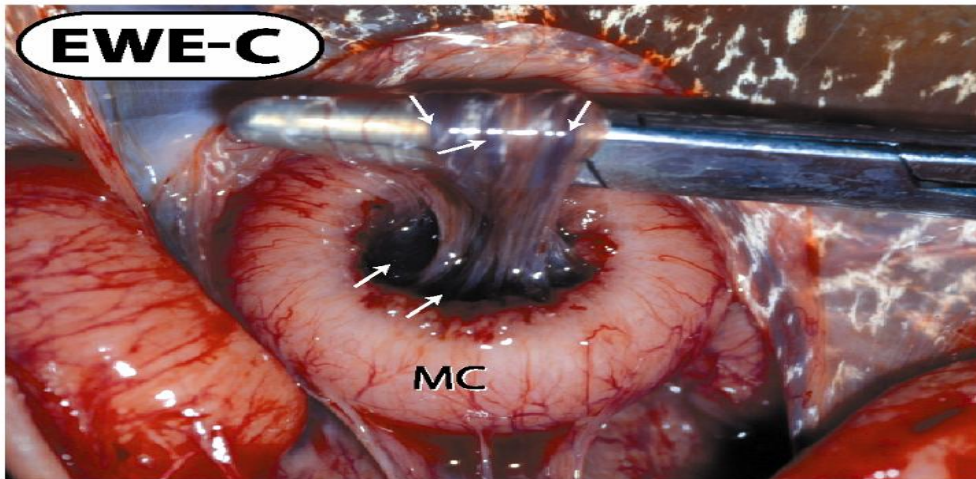
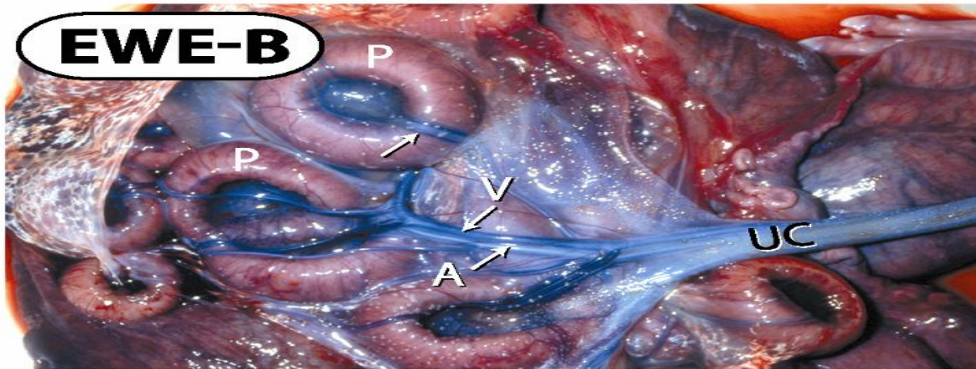
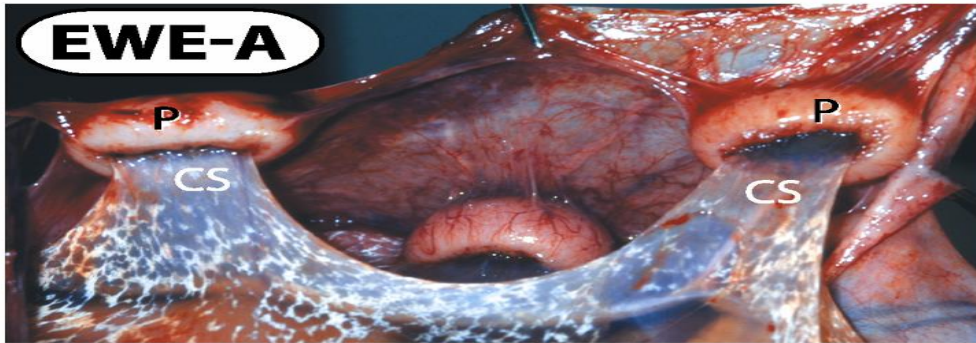
AC: Allantochorion

AM: Cavité amniotique

E: Endomètre

M: Myomètre

YS: Sac vitellin



Placenta cotylédonnaire de la brebis

A: Artère ombilicale

CS: Tige chorionique,

FC : Cotylédon foetal,

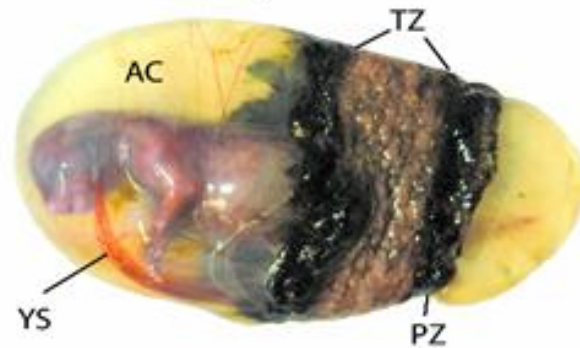
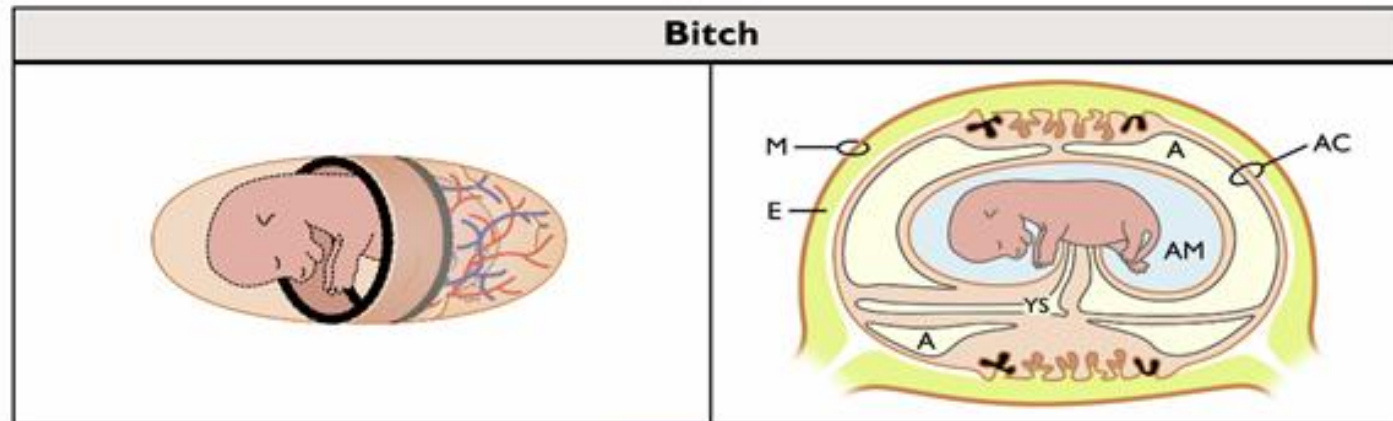
MC: Caroncule maternel,

P: Placentome,

UC: Cordon ombilical,

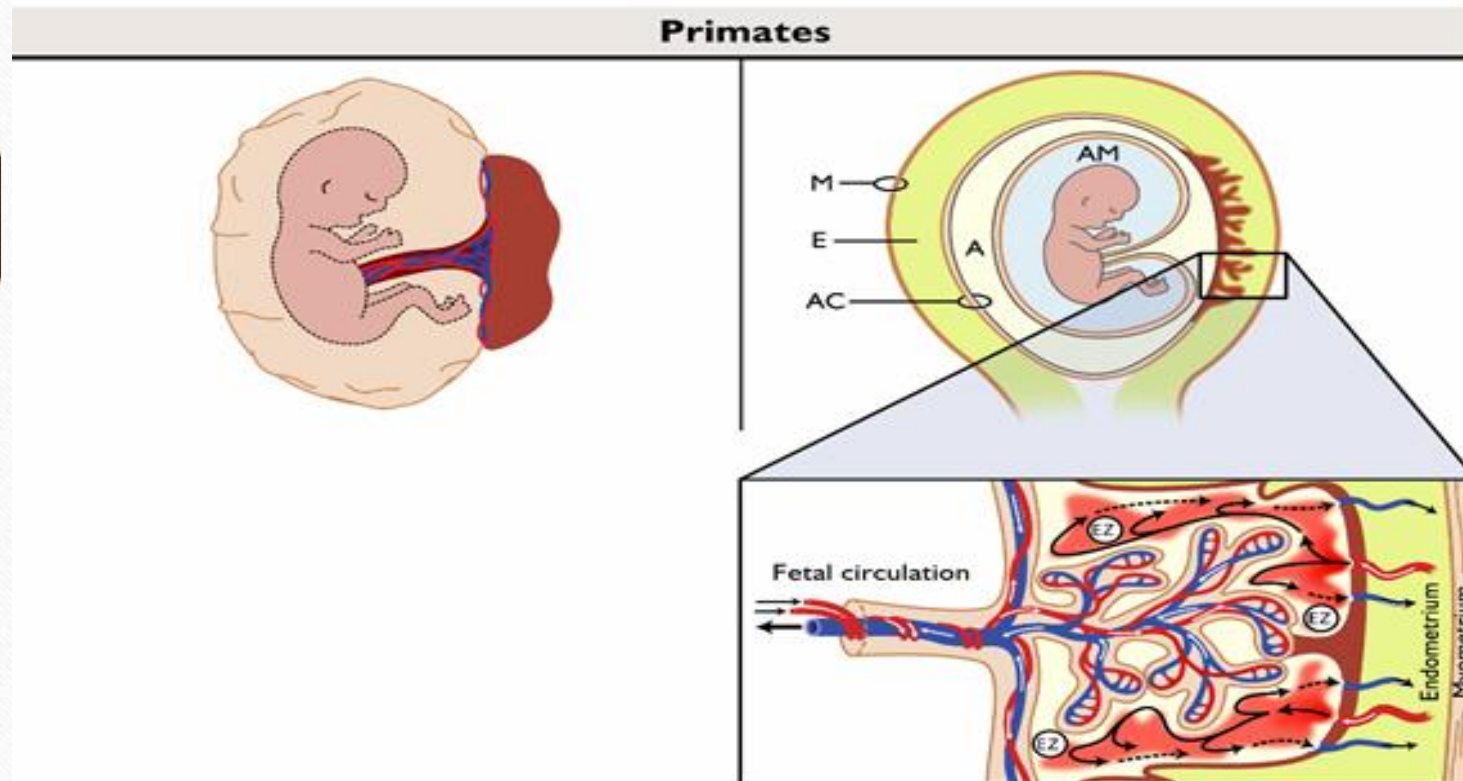
V: Veine ombilicale

Placenta zonaire de la chienne



A: Allantoïde,
AC: Allantochorion,
AM: Cavité amniotique,
E: Endomètre
M: Myomètre,
PZ: Zone pigmentée,
TZ: Zone de transfert,
YS: Sac vitellin

Placenta discoïde des primates



A: Allantoïde,
AC: Allantochorion,
AM: Cavité amniotique,
E: Endomètre
M: Myomètre,
EZ: zone d'échanges

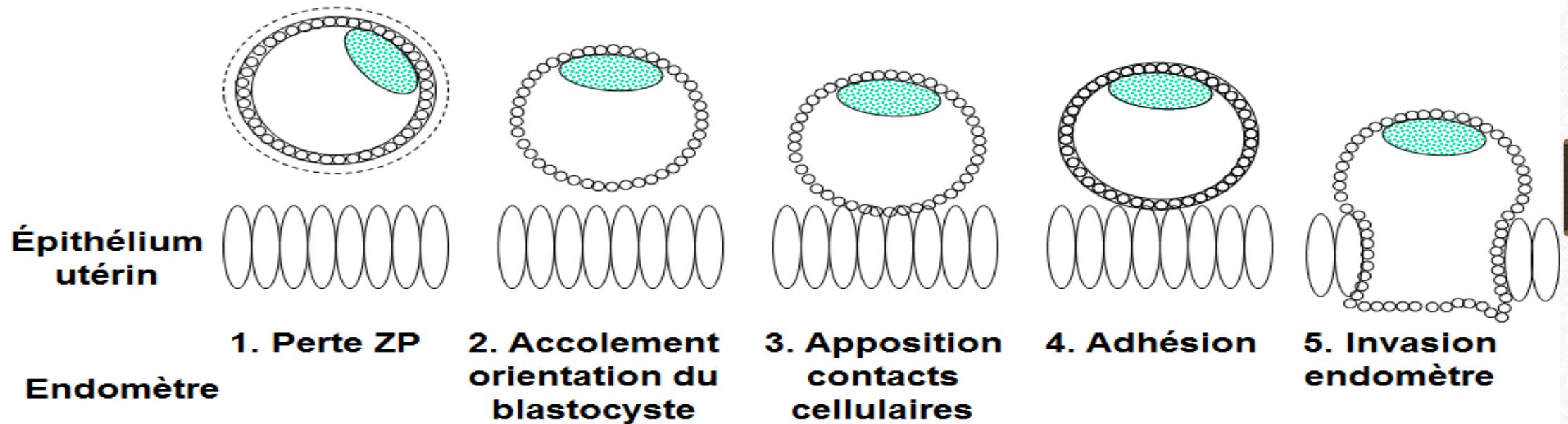
Types de placentation d'un point de vue gynécologique

- Espèces adéциdues (indéциdués) :
 - Equins, bovins, porcins. Les placentas ne provoquent pas de changements de la paroi utérine (réaction déциduale) et l'expulsion fœtale se fera sans hémorragie.
 - Les glandes utérines sécrètent le lait utérin qui s'accumule entre les villosités choriales et maternelles et est absorbé par le syncytiotrophoblaste.
 - La nutrition du fœtus est dite histotrophique.

Types de placentation d'un point de vue gynécologique

- **Espèces décidues : Chat, chien, lapine, femme.**
- Le tissu trophoblastique envoie des villosités choriales plus ou moins profondément dans l'endomètre maternel.
- L'expulsion fœtale provoquera une hémorragie par le détachement d'une partie de l'endomètre qui sera rejetée et qu'on nomme *décidue ou caduque* (la *décidue ou caduque* représente les régions de la muqueuse utérine éliminées lors de l'expulsion du placenta).
- La nutrition du fœtus est dite hémotrophique.

Les différentes étapes de l'implantation



Placenta EPITHELIO-CHORIAL

Placenta ENDOTHELIO ou HEMOCHORIAL

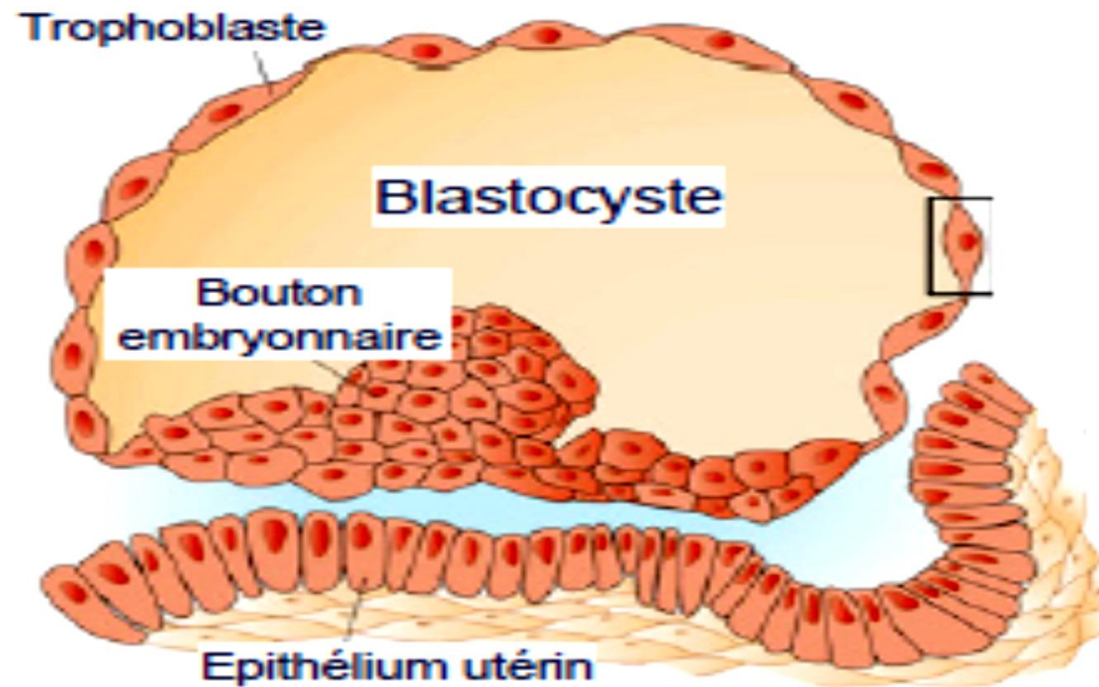
1. Perte de la zone pellucide

- La perte de la ZP se fait par rupture et éclosion
- L'élimination de la ZP permet un contact direct entre les cellules trophoblastiques et les cellules de l'épithélium utérin.
- L'éclosion du blastocyste se produit par :
 - Protéolyse de la ZP
 - Augmentation de la taille du blastocyste
 - Amincissement de la ZP

2. Accolement et orientation du blastocyste

- Caractérisé par la position du disque embryonnaire, groupes de cellules présents sous le trophoblaste au stade blastocyste
- Le blastocyste se positionne en face du (ou des) site (s) d'implantation dès son arrivée dans l'utérus
- En fonction de la position du blastocyste l'implantation peut être :
 - Centrale (ruminants, cheval, carnivores, porc)
 - Excentrée (rat, souris)
 - Latérale (homme, singes)

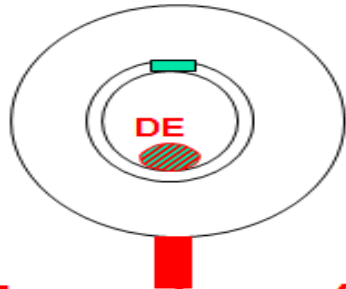
Accolement et orientation du blastocyste



Position du blastocyste

Chambre d'implantation

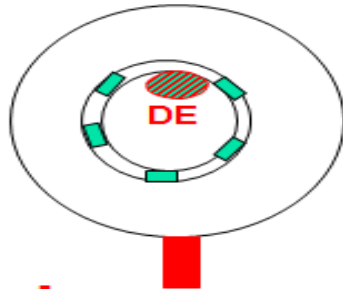
antimésométrial



Plan mésométrial

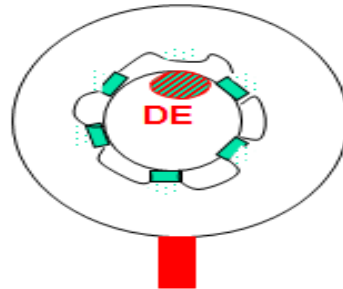
lapine

diffus

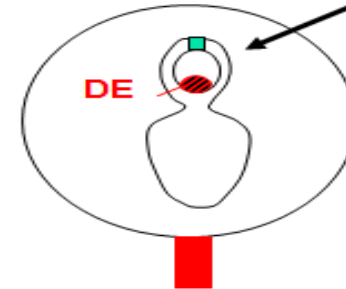


jument
truie

cotylédonnaire antimésométrial

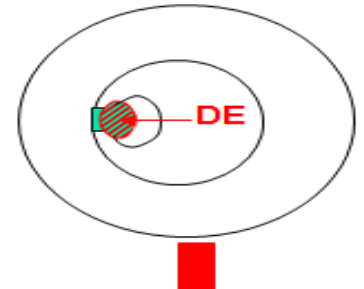


vache
brebis



ratte
souris

latéral



femme

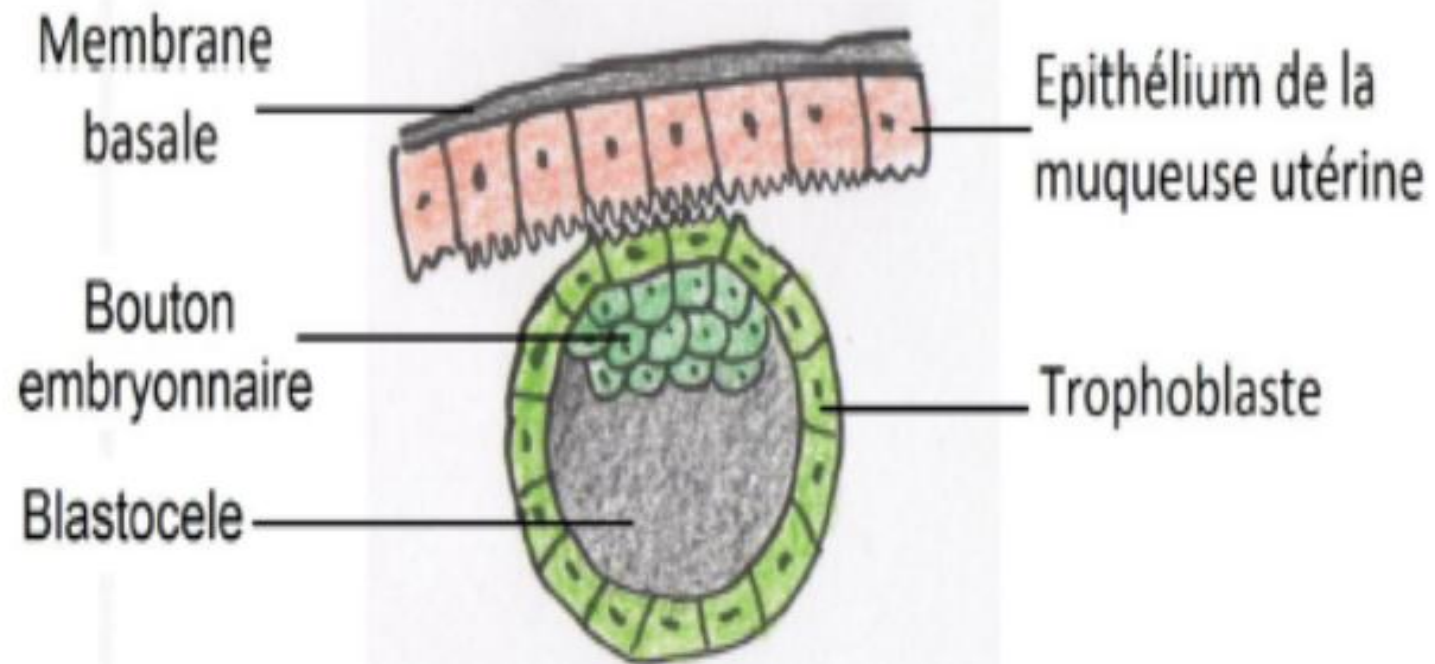
Position centrale

Position excentrée

Apposition entre le trophoblaste et l'épithélium utérin

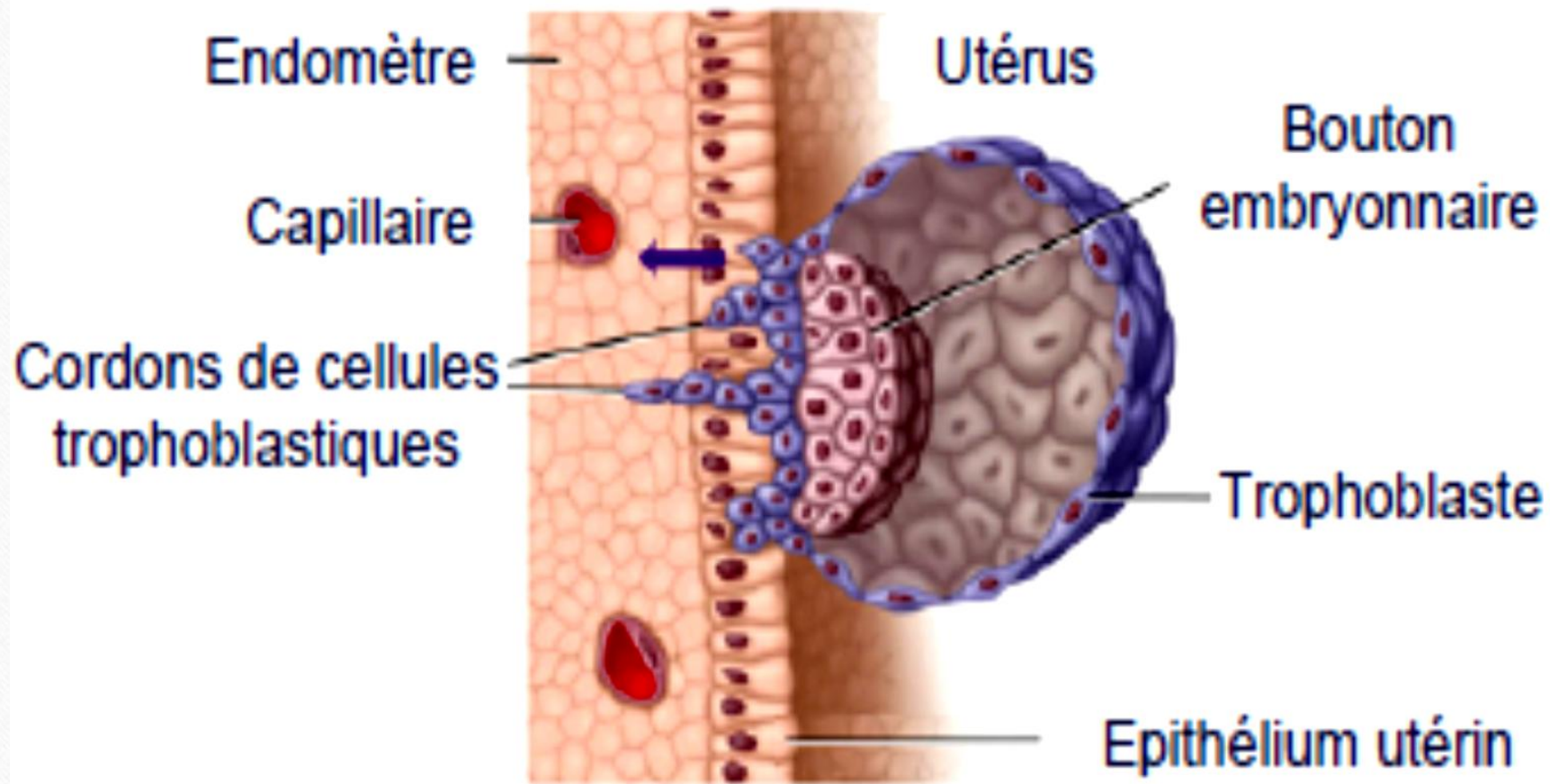
- Les proliférations des villosités du chorion envahissent les canaux glandulaires et immobilisent ainsi le conceptus dans la lumière utérine
- Le blastocyste est plaqué sur l'épithélium utérin
- Il y a établissement de contacts cellulaires étroits par modification des surfaces cellulaires utérines et trophoblastiques
- Sous contrôle des stéroïdes ovariens

Apposition

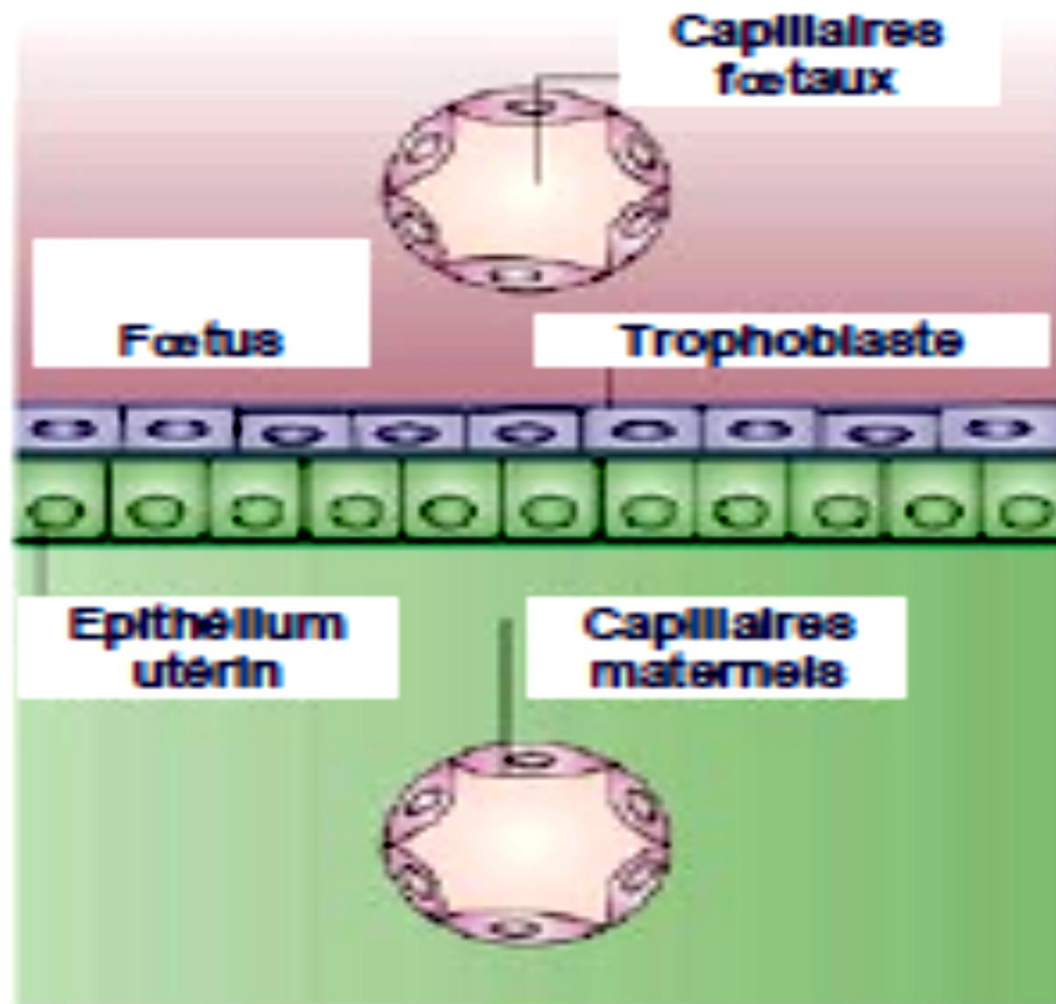


Adhésion

- Les contacts membranaires entre le trophoblaste et les cellules utérines sont de plus en plus serrés, arrivant à un encrage définitif du blastocyste à l'endomètre
- Cette phase constitue la phase ultime de l'implantation chez les espèces à placentation épithéliochoriale



Epithéliochorial



6 couches

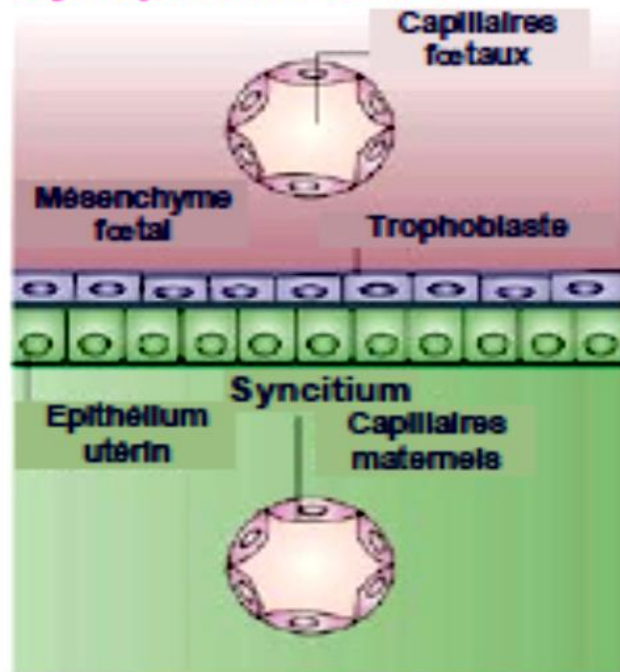
Invasion de l'endomètre

- Une effraction de l'endomètre se produit, sous la forme d'une érosion de l'épithélium utérin suivie de la traversée de la membrane basale.

Invasion de l'endomètre

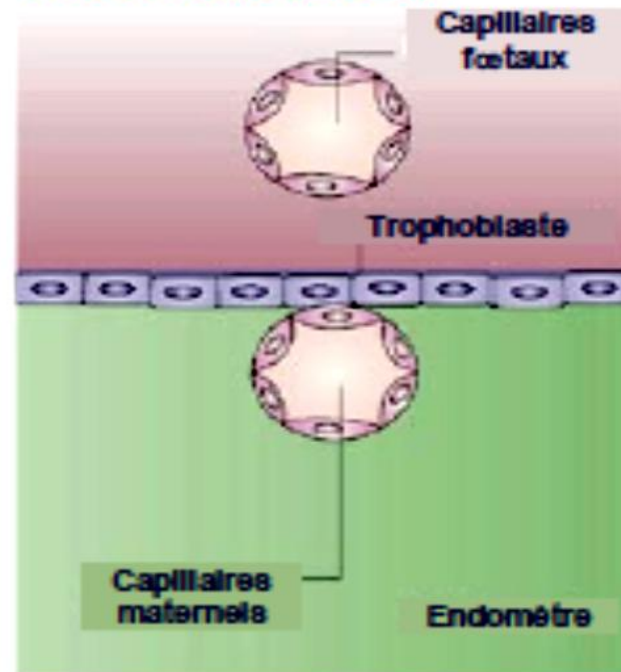
- Le tissu trophoblastique s'insinue dans le stroma conjonctif utérin:
 - Jusqu'à la paroi des vaisseaux sanguins (phase ultime chez les espèces à placentation de type endothéliochoriale avec apparition d'une caduque)
 - Jusque dans les vaisseaux sanguins (espèces à placentation hémochoriale)

Ponctuelle et limitée
Synépithéliochorial



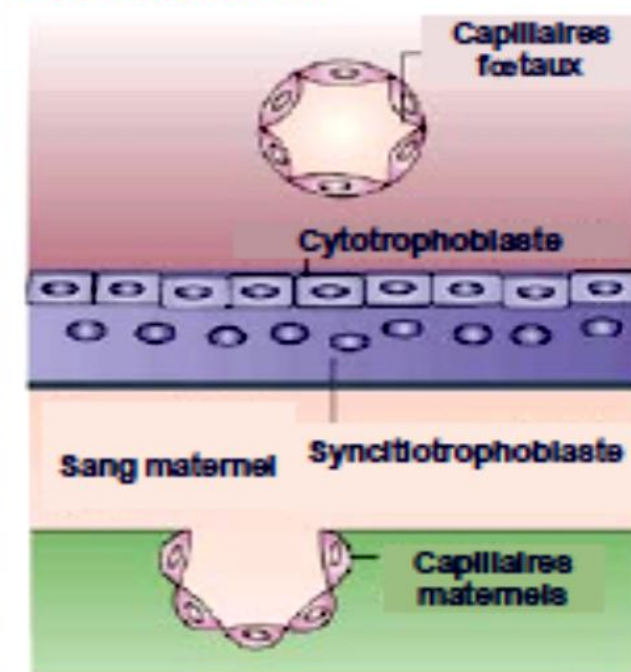
5-6 couches
Ruminants

Partielle
Endothéliochorial



4 couches
Carnivores

Maximale
Hémochorial



3 couches
Homme, Rongeurs,
Lagomorphes

Invasion de l'endomètre

- Chez les bovins, la fixation est définitivement établie vers les 52 - 55^e jours.
- Chez la femme et les rongeurs, l'implantation est profonde ou interstitielle, l'épithélium utérin se reforme et recouvre le conceptus. On évoque dès lors le terme de « nidation »

Invasion de l'endomètre

- Chez les petits ruminants, il y a fusion entre les cellules binucléées du trophoblaste et quelques cellules utérines, apparition d'un syncytium qui alterne avec l'épithélium utérin ; on qualifie cela de **placenta syndesmochorial**

Mécanisme cellulaire de l'implantation

- L'invasion de l'endomètre par le trophoblaste débute par liaison aux cellules utérines à l'aide des **intégrines**

Mécanisme cellulaire de l'implantation

- Le trophoblaste progresse dans le stroma utérin par lyse des composants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire de l'utérus par activation de **protéases**

Mécanisme cellulaire de l'implantation

- Les cellules trophoblastiques migrent en s'ancrant sur des protéines de la matrice extracellulaire et/ou de protéines déciduales via des **intégrines**

Réussite de l'implantation

- Chez la plupart des espèces, seule la partie du trophoblaste qui participe au placenta envahit l'endomètre.
- Chez l'homme, le chimpanzé, le gorille et le cobaye, il y a pénétration complète du blastocyste dans le stroma utérin, c'est ce qu'on appelle l'implantation interstitielle ou la nidation.

Réussite de l'implantation

- La réussite de l'implantation du trophoblaste permet le développement du placenta ; zone de contact abondamment irriguée au niveau de l'endomètre entre la mère et le conceptus

Réussite de l'implantation

- Le mode de nutrition du fœtus devient de type hémotrophique (histotrophique lors de la phase pré-implantaire)

Réussite de l'implantation

- Le transport du matériel métabolique entre la circulation maternelle et fœtale peut alors avoir lieu sans difficulté

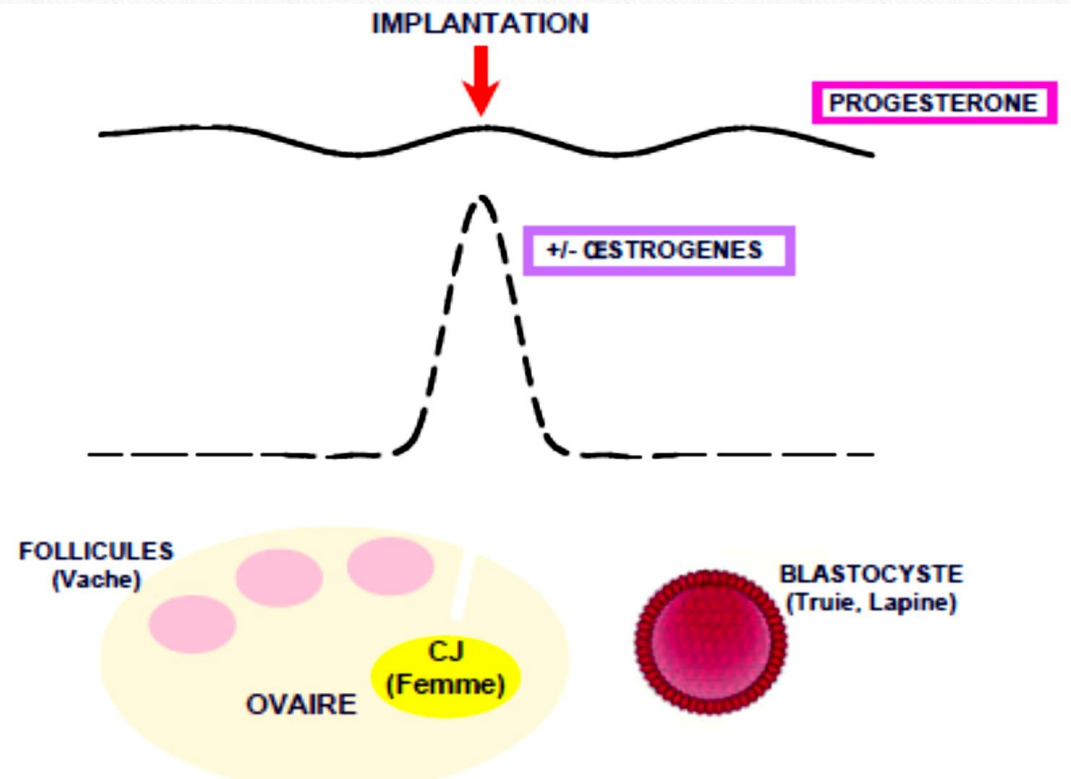
Après la réussite de l'implantation !

- Il se produit une libération basale de **noradrénaline** par les fibres nerveuses sympathiques:
 - Participe au maintien de la gestation (utérus quiescent ou tocolyse) : en raison de la prédominance des récepteurs bêta-adrénergiques dans le myomètre
- La quiescence de l'utérus est également assurée par la **progestérone**

Influence du climat hormonal sur le déroulement de l'implantation

Influence du climat hormonal sur le déroulement de l'implantation

- Vague d'œstrogènes venant des follicules ovariens avant l'implantation pour maturation endométriale
- Production de **progestérone** par le corps jaune pendant la nidation



Mécanismes chimiques et moléculaires de l'implantation

Mécanismes chimiques et moléculaires de l'implantation

1. Protéines trophoblastiques
2. Métalloprotéases
3. Trophinine et Tastine

Protéines trophoblastiques

- Au cours de l'implantation, il y a prédominance des protéines embryonnaires à savoir les protéines trophoblastiques possédant un rôle antilutéolytique.

Protéines trophoblastiques

- Chez les mammifères, le bon déroulement de la gestation est conditionné par la persistance du corps jaune. La progestérone produite par ce dernier inhibe les contractions utérines et assure un maintien de l'activité sécrétoire au niveau de l'endomètre.

Protéines trophoblastiques

- L'embryon secrète des interférons dont le rôle est d'inhiber l'apparition des récepteurs de l'ocytocine et la sécrétion de PGF2alpha par l'endomètre et stimulerait aussi la sécrétion de protéines endométriales spécifiques.

Les métalloprotéases

- Le pouvoir invasif du trophoblaste dans l'endomètre est différent selon les espèces.
- Les primates à placentation hémochoriale, présentent des cellules trophoblastiques migrant jusqu'aux vaisseaux sanguins, détruisant les cellules endothéliales et pénétrant dans les capillaires contrairement aux ruminants chez qui, seules les cellules binucléées sont douées d'une capacité invasive.

Les métalloprotéases

- La capacité invasive des cellules est en relation avec leur activité protéolytique, c'est-à-dire à leur capacité de sécréter des **protéases** : **collagénase, gélatinase et stromélysin.**

Les métalloprotéases

- La migration des cellules s'effectuerait selon un processus comprenant trois étapes.

Les métalloprotéases

- 1. Les cellules trophoblastiques se lient par leurs récepteurs spécifiques appelés **intégrines**, à la fibronectine et la laminine qui sont des glycoprotéines de la membrane basale (intégrines L6 et B4 pour la laminine et intégrines L5 pour la fibronectine).

Les métalloprotéases

- 2. L'activation des protéases :
- Les intégrines en se liant aux glycoprotéines induisent l'activation des métalloprotéases qui se trouvent dans la cellule sous forme de proenzymes.
- Ces protéases sont abondamment sécrétées par les cellules du trophoctoderme et les cellules de la muqueuse utérine.

Les métalloprotéases

- 3. Le détachement de la membrane : Il y a expression d'oligosaccharides β 1-6 capables de moduler les interactions entre les glycoprotéines et leur récepteur.

Les métalloprotéases

- Outre l'oligosaccharide β 1-6, d'autres facteurs interviennent dans le contrôle de l'invasion trophoblastique à savoir :
- Le TIMP (inhibiteur tissulaire de métalloprotéases) ;
- Le PAI : (Inhibiteur de l'activateur du plasminogène) synthétisé par l'endomètre ;

Les métalloprotéases

- Le facteur de croissance $TGF\beta$ agissant de différentes manières :
 - Il stimule les gènes codant pour les sous-unités α et β des intégrines,
 - Il diminue la production de métalloprotéases,
 - Il stimule des inhibiteurs de protéases au niveau de l'endomètre,
 - Il stimule des gènes responsables de la synthèse de protéines à partir d'acides aminés.

Les métalloprotéases

- Tout ces facteurs de contrôle, empêchent toute migration anarchique des cellules trophoblastiques.

Trophinine et Tastine

- L'implantation est un processus particulier dans le sens où l'adhésion se fait par le pôle apical des cellules, alors qu'en général, ce pôle n'a pas de propriétés adhésives.
- Une hypothèse selon laquelle la surface apicale des cellules trophoblastiques et endométriales exprimerait une molécule provoquant l'adhésion de ces cellules a donc été émise.

Trophinine et Tastine

- L'étude de deux lignées cellulaires humaines présentant la même caractéristique a permis de mettre en évidence deux molécules, la **tastine** et la **trophinine**, intervenant dans l'adhésion.

Trophinine et Tastine

- La **trophinine** est une protéine intrinsèque associée au cytoplasme par son domaine cytoplasmique. Plus de 90 % de sa structure est formée de répétitions en tandem (de séquence de 10 peptides) à l'intérieur desquelles on trouve trois domaines hydrophiles venant se placer à la surface de la cellule et qui seraient responsables de la propriété adhésive de la membrane.

Trophinine et Tastine

- La **tastine** est une protéine cytoplasmique également associée au cytosquelette cellulaire.
- Elle agit d'une manière indirecte sur l'adhésion en permettant à la **trophinine** d'exercer sa fonction de protéine adhésive.

Trophinine et Tastine

- L'association **trophinine-tastine-cytosquelette (+protéines cytoplasmiques)** limite la distribution des molécules de trophinine dans la membrane cytoplasmique, créant ainsi des compartiments hautement concentrés fonctionnant comme de véritables sites d'adhésion efficaces.

Trophinine et Tastine

- Ces molécules ne sont normalement exprimées que par les macrophages et les cellules de l'épithélium endométrial et l'épithélium trophoblastique, mais dans ce cas, uniquement pendant un laps de temps très limité

Trophinine et Tastine

- La trophinine est localisée au niveau de l'épithélium utérin humain aux 16 – 17^{ème} jours de gestation, puis au niveau du mucus vers les 20 – 28^{ème} jours ;
- La trophinine est également exprimée par le trophoblaste à un stade précoce puis disparaît rapidement de la surface des cellules dans les premières semaines de gestation.
- L'expression de la tastine suit le même profil que celui de la trophinine.

Durée de gestation en fonction des espèces

Espèce (* nidation différée possible)	Durée
Anesse	365 J (12 mois)
Belette *	5 – 6 semaines
Biche*	240 J (8 mois)
Bison	270 à 276 J (9 mois)
Brebis	140 – 159 J (5 mois)
Buflesse	314 J
Chamelle	335 – 365 J (11 à 12 mois)
Chatte	56 – 65 J
Chatte Siamoise	63 – 69 J
Chèvre	140 – 159 J (5 mois)
Chevreuril*	285 J (9,5 mois)
Chienne	58 – 63 J

Chinchilla	111 – 128 J
Cobaye	63 – 70 J
Daine*	235 J
Dromadaire	335 – 365 J (11 – 12 mois)
Eléphante (Afrique)	660 J (22 mois)
Eléphante (Asie)	625 J (21 mois)
Fouine*	60 J (2 mois)
Furette*	42 J
Guenon	159 – 174 J
Hamster	19 – 20 J
Hase « variable »	50 J
Hase « brun »	42 J
Hérissonne*	38 J
Hermine*	20 – 28 J

Jument	339 – 345 J (11 mois)
Kangourou*	38 – 40 J
Laie	114 – 120 J (4 mois)
Lapin américain	28 J
Lapine	30 – 32 J (1 mois)
Lionne	105 – 112 J
Louve	63 J (2 mois)
Martre*	60 J
Ours*	208 – 240 J
Putois*	42 J
Rate	21 J
Rate musquée	29 – 30 J

Renarde	51 – 52 J
Souris	10 – 20 J
Tétras Lyre	22 – 28 J
Tigresse	105 – 113 J
Truie	114 J (3M, 3S, 3J)
Vache	270 – 280 J (9 mois)
BBB	279 – 282 J
Brune-Suisse	290 J
Frisonne	276 J
Hereford	285 J
Holstein-Frisonne	279 J
Jersey	279 J
Zébu-Brahman	285 J
Visonne*	42– 52 J

Table 14-1. Gestational Length and Time of Placental Takeover for Progesterone Production in Various Species

<u>SPECIES</u>	<u>GESTATION LENGTH</u>	<u>TIME OF PLACENTAL TAKEOVER</u>
Alpaca	11.4 mo	11.4 mo (none)
Bitch	2 mo (65 days)	2 mo (none)
Camel	12.3 mo	12.3 mo (none)
Cow	9 mo	6-8 mo
Ewe	5 mo	50 days
Goat	5 mo	5 mo (none)
Llama	11.3 mo	11.3 mo (none)
Mare	11 mo	70 days
Queen	2 mo (65 days)	2 mo (none)
Rabbit	1 mo	1 mo (none)
Sow	3.8 mo	3.8 mo (none)
Woman	9 mo	60-70 days

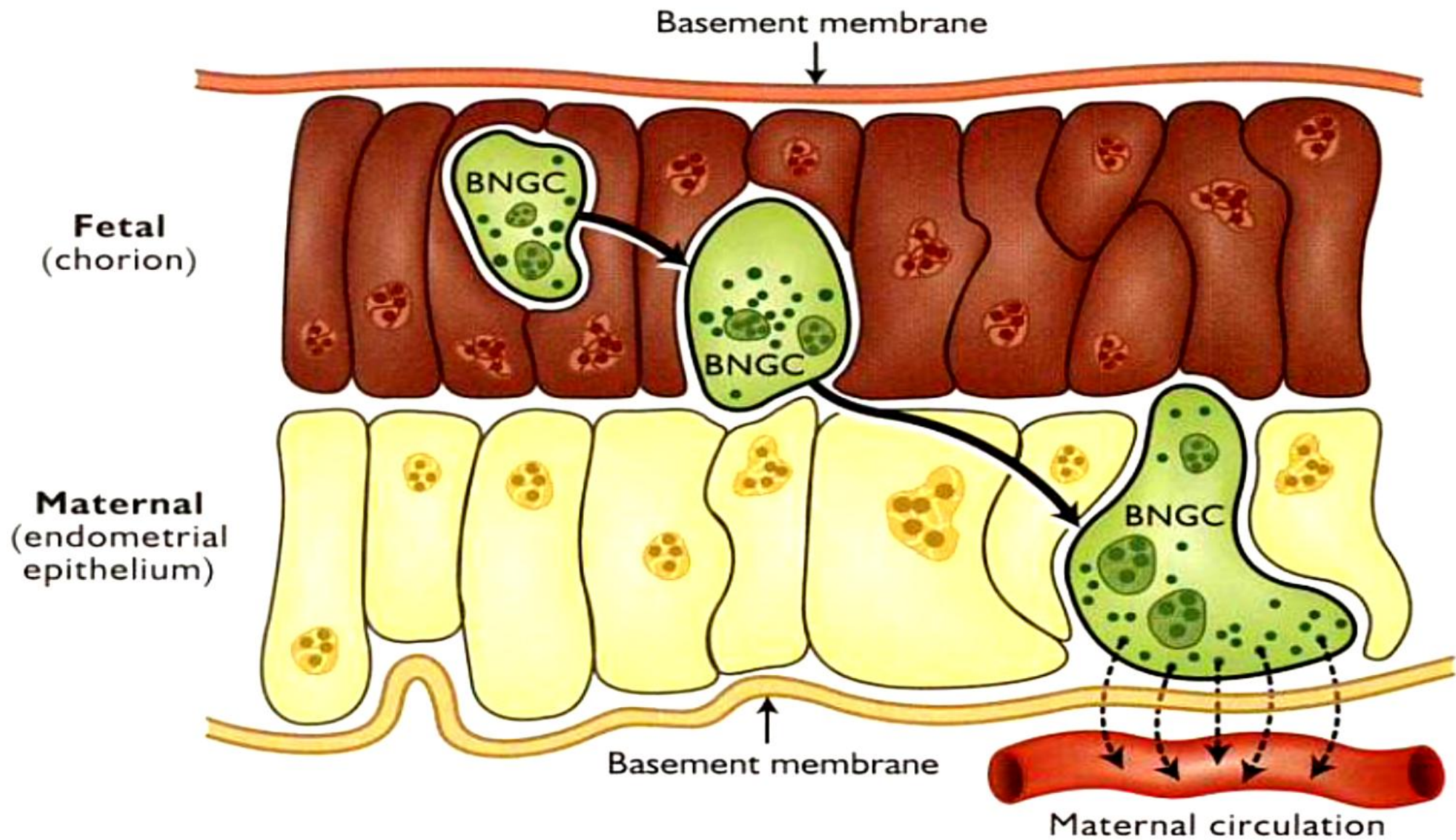
Moment de prise du relais placentaire pour la sécrétion de progestérone chez différentes espèces

Espèce	Moment de prise du relais placentaire
Chienne	N'existe pas
Chamelle	N'existe pas
Vache	6 – 8 mois
Brebis	50 jours
Chèvre	N'existe pas
Jument	70 jours
Chatte	N'existe pas
Lapine	N'existe pas
Truie	N'existe pas
Femme	60 – 70 jours

ENDOCRINOLOGIE DE LA GESTATION

Hormones produites par le placenta

- eCG.
- hCG.
- Progestérone.
- Œstrogène.
- Hormone lactogène placentaire (brebis : oPL).
- Relaxine.



eCG

- Le placenta de la jument produit l'eCG (equine chorionic gonadotropin) (= PMSG : Pregnant Mare Serum Gonadotropin).
- Synthétisée par les **cupules endométriales** (entre 35 et 60 jours).
- Les cupules endométriales sont des glandes placentaires endocrines transitoires.
- Elles commencent à synthétiser l'eCG au moment de l'implantation du conceptus (36-38 jours).

eCG

- Cette hormone agit en tant que lutéotrope et stimule le maintien du corps jaune primaire.
- Elle contrôle la formation et le maintien des corps jaunes accessoires : stimule des ovulations multiples entre 40 et 70 jours de la gestation générant ainsi la formation de corps jaunes accessoires.

eCG

- L'eCG provoque la lutéinisation des follicules non ovulatoires et agit directement sur la capacité de l'ovaire à produire la progestérone.
- Il existe une relation étroite entre les concentrations de P4 et la production de CJ accessoires.

eCG

- L'eCG possède aussi une activité FSH : elle est utilisée dans les traitements de super ovulation (vache, brebis, lapine).

hCG

- hCG : human chorionic gonadotropin.
- Origine : Cellules trophoblastiques du chorion (primates).

hCG

- La hCG est sécrétée après éclosion du blastocyste de la ZP. Elle peut être détectée à partir de 8 à 10 jours de la gestation.
- Les taux de la hCG augmentent rapidement dans l'urine de la femme enceinte : un pic à 2,5 mois (employé dans les kits de diagnostic).

hCG

- La hCG possède un rôle lutéotrope : elle stimule le corps jaune primaire, maintien la production de progestérone (les récepteurs de LH lient aussi la hCG).
- Elle provoque aussi l'ovulation chez les non-primates (hormone employée dans les traitements de super ovulation).

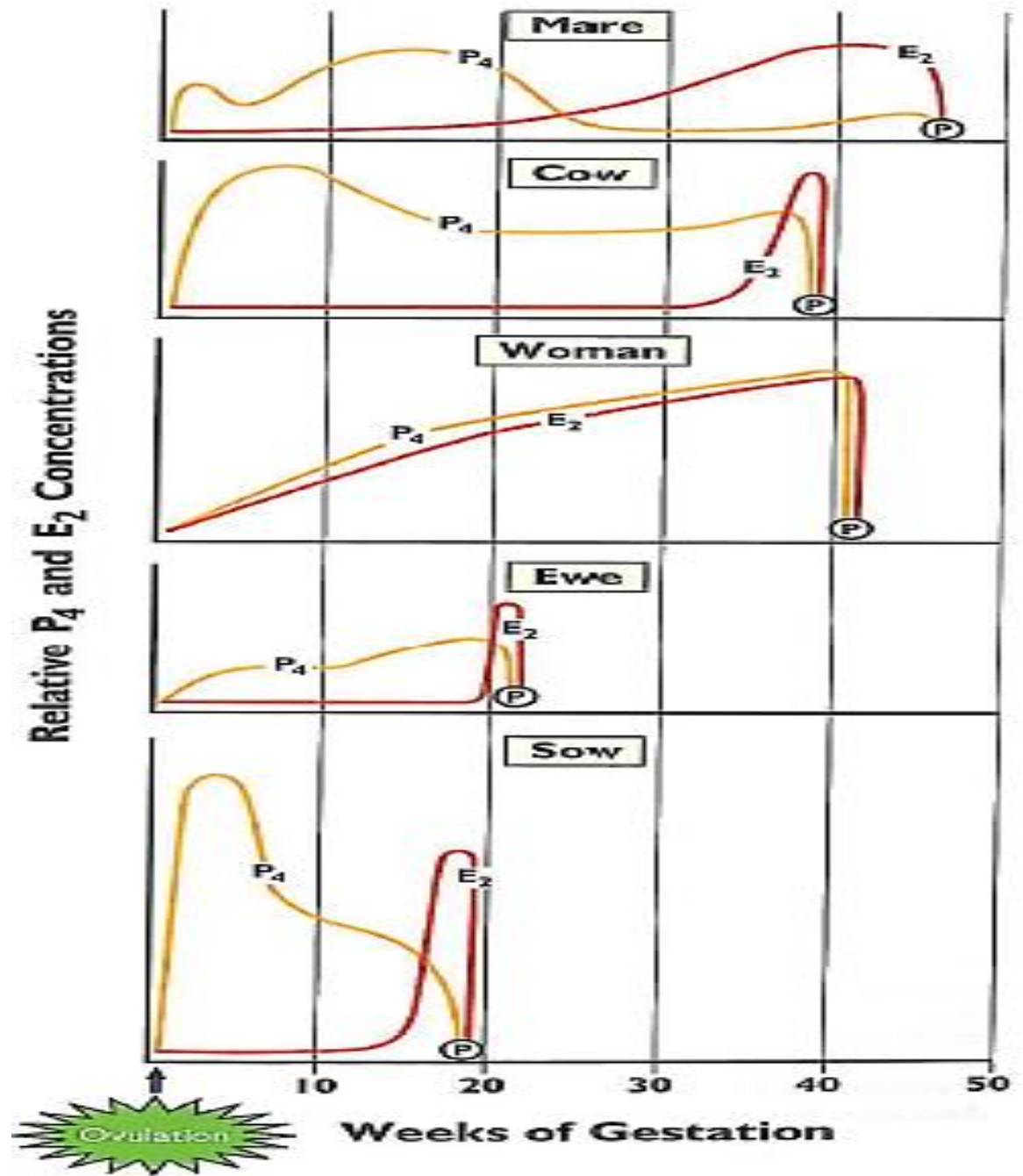
Progestérone

- Pendant le développement embryonnaire, la progestérone stimule les glandes endométriales et inhibe les contractions myométriales « progesterone block ».

Progestérone

- Les taux plasmatiques de progestérone augmentent chez les femelles gestantes avec des pics aux différents stades de la gestation.
- Alors qu'elle est toujours produite par le corps jaune au premier stade de la gestation, son rôle dans le maintien de la gestation varie selon les espèces
 - Brebis : le placenta assure la production de progestérone après 50 jours de la gestation.
 - Truie, lapine : l'ovariectomie provoque l'avortement à tous les stades.
 - Vache : l'ovariectomie jusqu'à 8 mois de gestation provoque l'avortement.

Relative P₄ and E₂ Concentrations



Weeks of Gestation

Œstrogènes

- En plus de la progestérone, les œstrogènes sont aussi un produit important du placenta particulièrement au dernier stade de la gestation.
- En effet, le pic d'œstrogène chez la plupart des espèces signale le début de la période pre-partum.

Hormone placentaire lactogène = somatomammotropin

- Synthétisée par les cellules géantes binucléées du placenta, les sécrétions de ces cellules sont déversées dans le sang maternel.
- L'hormone placentaire lactogène possède une activité somatotrope (croissance fœtale) et une activité lactogène (développement des glandes mammaires).

Relaxine

- La relaxine est un produit du placenta de femme, jument, chatte, chienne, truie, guenon et lapine.
- Elle est synthétisée aussi par l'ovaire. A l'exception de la lapine chez qui l'hormone est synthétisée uniquement par le placenta.
- Elle est libérée avant la parturition à partir de **l'ovaire** et du **placenta**.
- Chez la vache, la relaxine n'est nullement présente dans le placenta à aucun stade de la gestation. Il semble que l'ovariectomie chez la vache ne conduit à aucune difficulté de vêlage.
- **Les taux sanguins de relaxine sont la base de kits de diagnostic de gestation à 30 jours chez la chienne.**