



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

P. BISCHOF, PHD

RÔLES
PHYSIOLOGIQUES
DE L'hCG EN
REPRODUCTION
ET AU COURS DE
LA GROSSESSE



CONTENU

HISTOIRE

STRUCTURE

SECRETION

LE RECEPTEUR CG/LH

LES EFFETS BIOLOGIQUES

Dogme
Endomètre
Ovaire
Placenta

CONCLUSIONS

HISTOIRE



Selmer Aschheim (1878-1965)



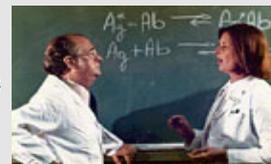
Bernhard Zondek (1891-1966)

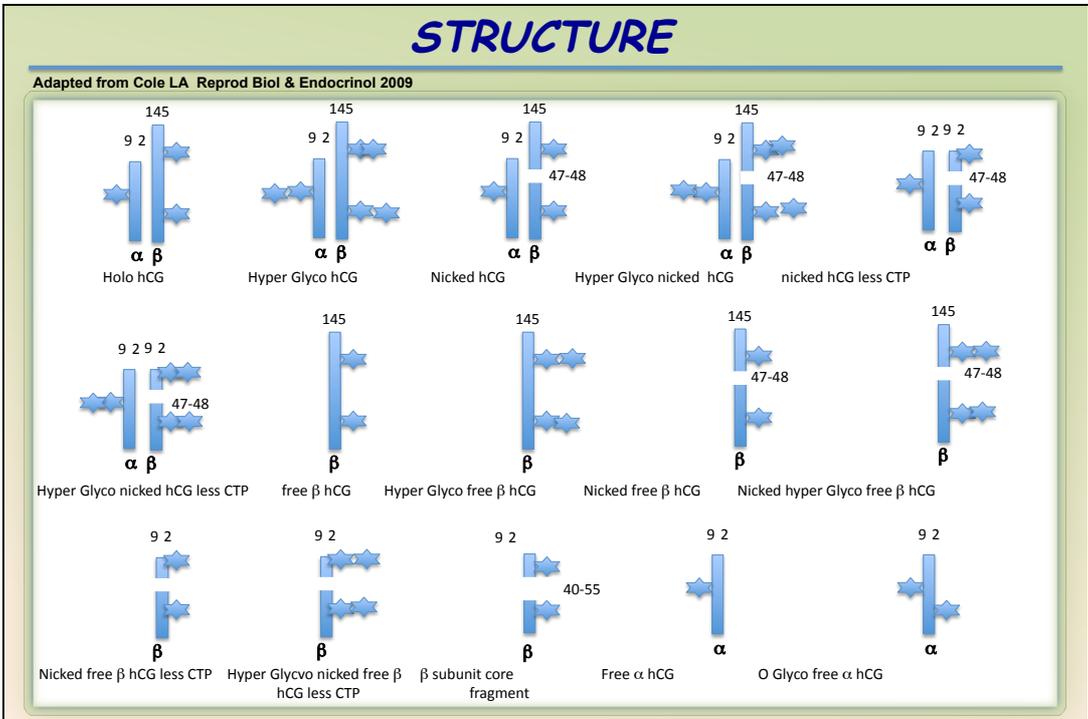
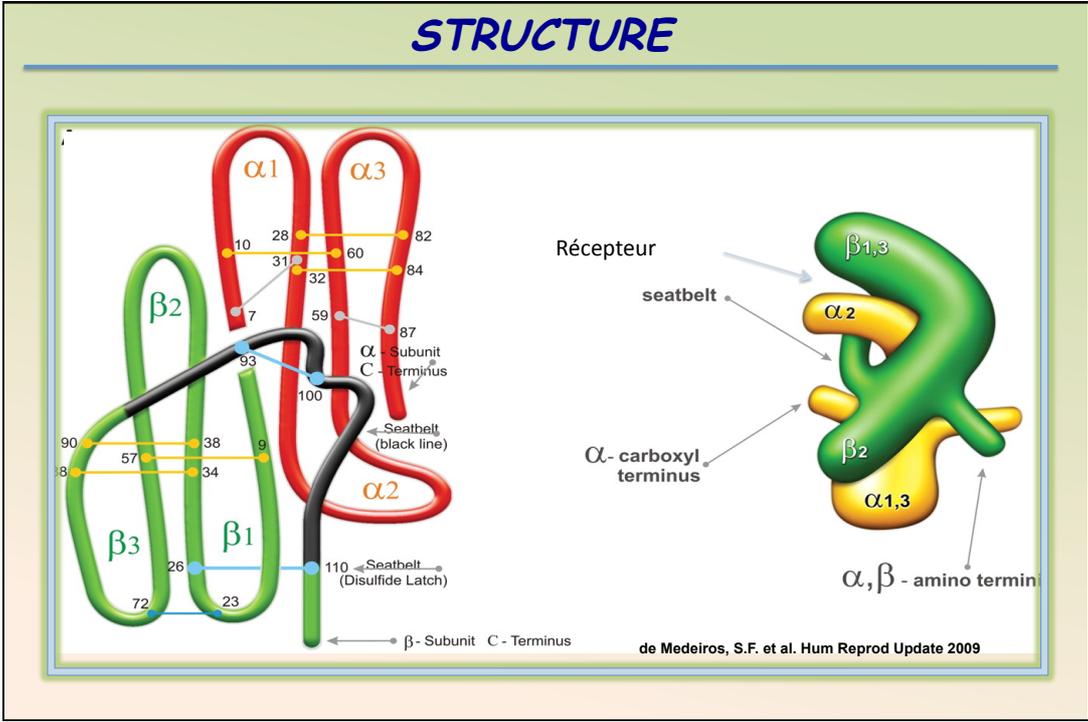
Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wschr. 6; 1927; 13-21

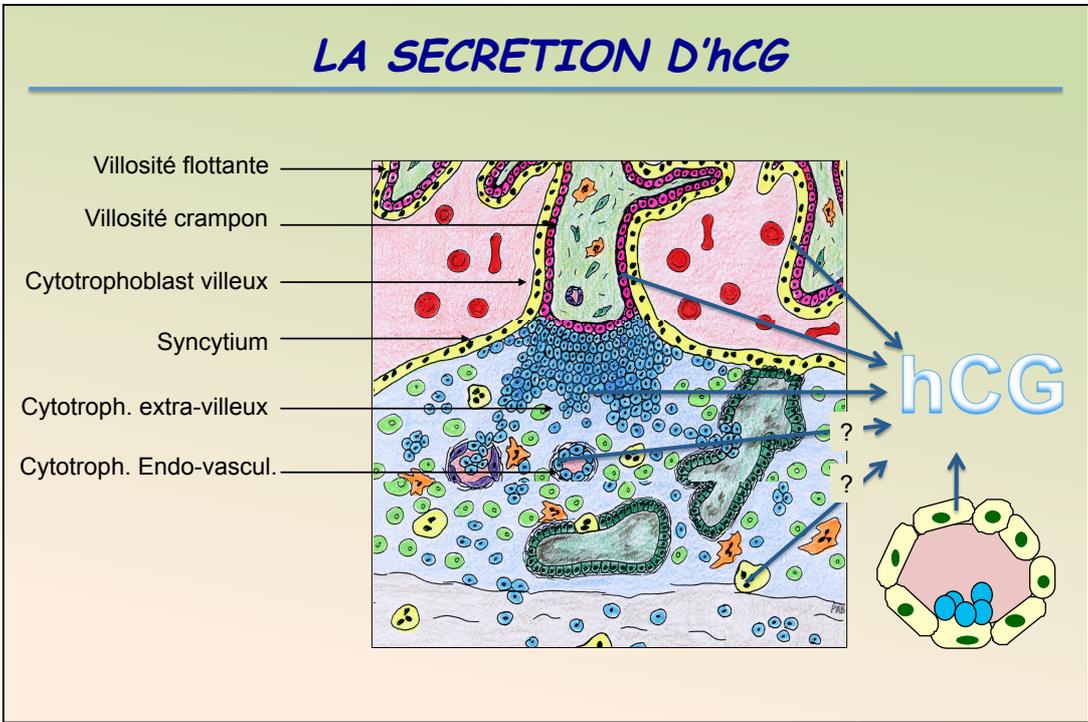
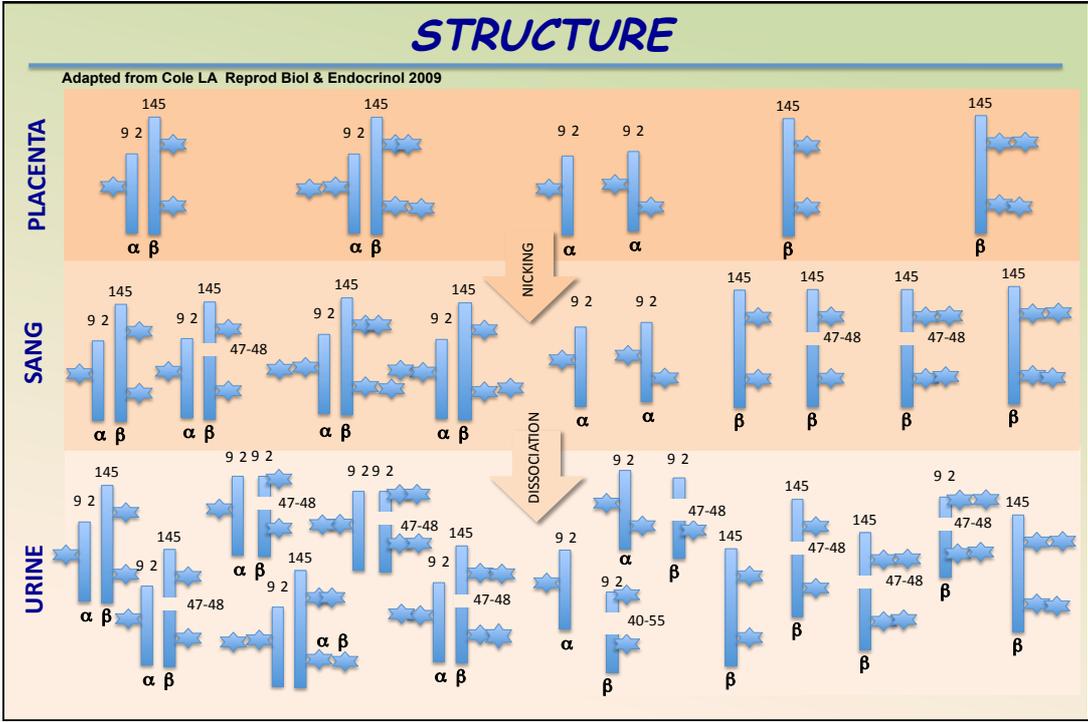
L'urine de femmes enceintes induit l'ovulation et la formation du CJ chez la souris immature. .

HISTOIRE

- 1913 **Aschner B.** Ovulation et formation de CJ chez des cobayes traités par des extraits placentaires.
- 1920 **Hirose T.** Ovulation et formation de CJ chez des lapines injectées avec des extraits placentaires.
- 1927 Ovulation et formation de CJ chez des souris injectées avec des extraits d'urine de femmes enceintes.
- 1928 Test de grossesse nommé AZ induction de l'ovulation chez la souris (5 jours).
- 1932 Organon met sur le marché un extrait placentaire le *Pregnyl* utilisé pour stimuler les ovaires chez femmes infertiles.
- 1960 **Gemzell CA** Premiers antiserum anti hCG.
- 1970 **Bahl O** Structure dimérique de l'hCG
- 1972 **Vaitukaitis J & Ross G** Premier RIA spécifique pour hCG
- 1981 **Boime I** clonage de la sous unité alpha hCG
- 1983 **Talmadge K** clonage de la sous unité beta hCG

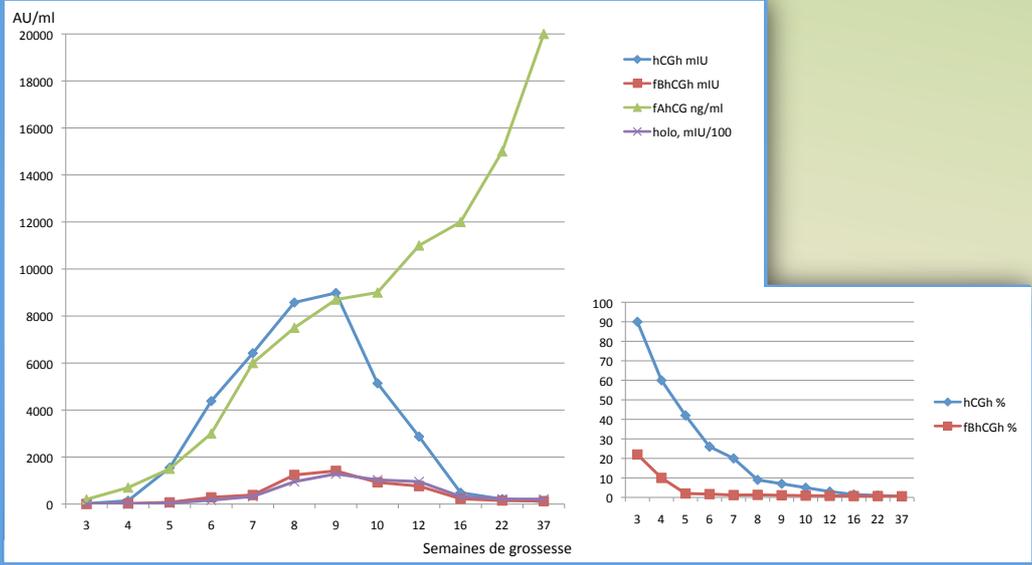






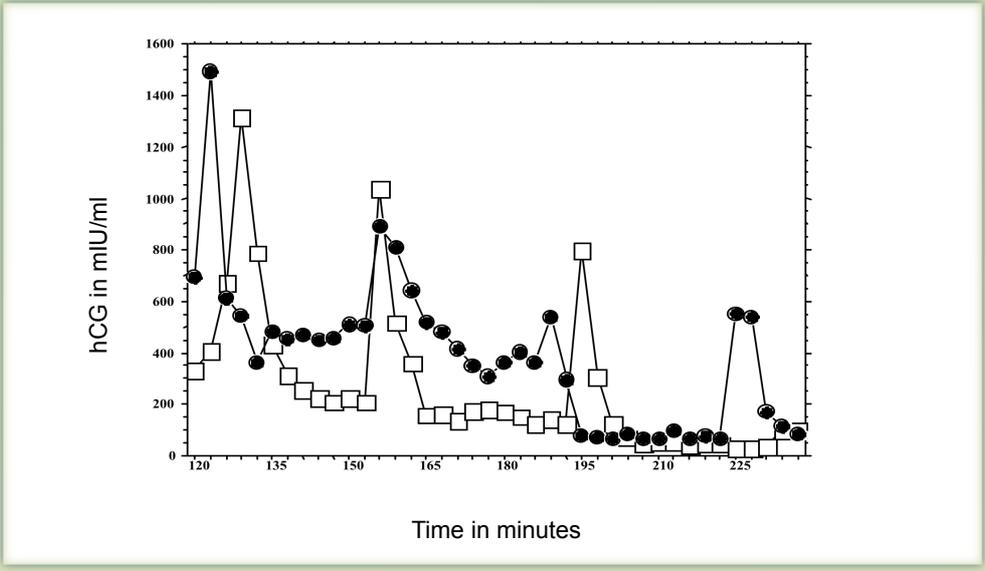
LA SECRETION D'hCG

Adapted from Cole LA Reprod Biol & Endocrinol 2009



LA SECRETION D'hCG

Explants de trophoblastes du 1er trim. en perfusion, prélèvement/5 min Islami et al 2001



LA SECRETION D'hCG

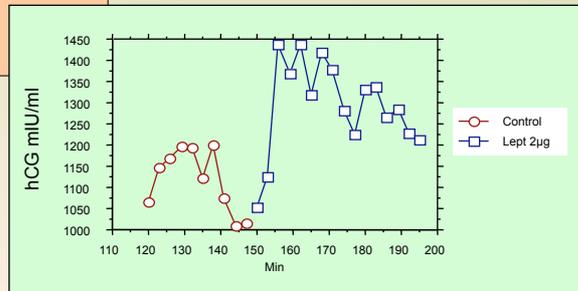
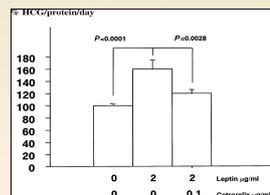
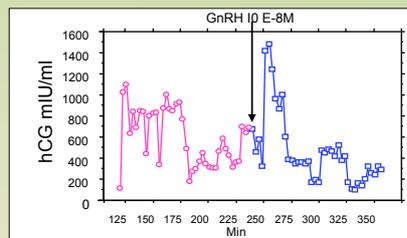
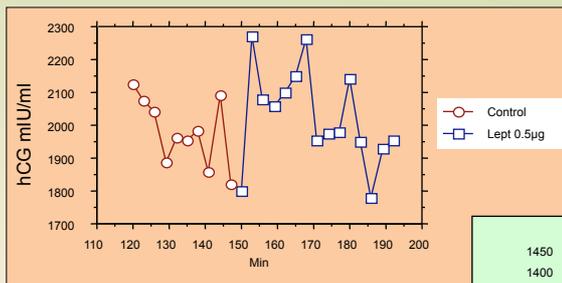
- Oestradiol
- GnRH
- hCG
- cAMP
- Agonistes β -adrénergiques
- Dexaméthasone
- Activine
- EGF
- TNF α
- TSH
- Insuline
- Corticoïdes
- Il-1.
- Il-6

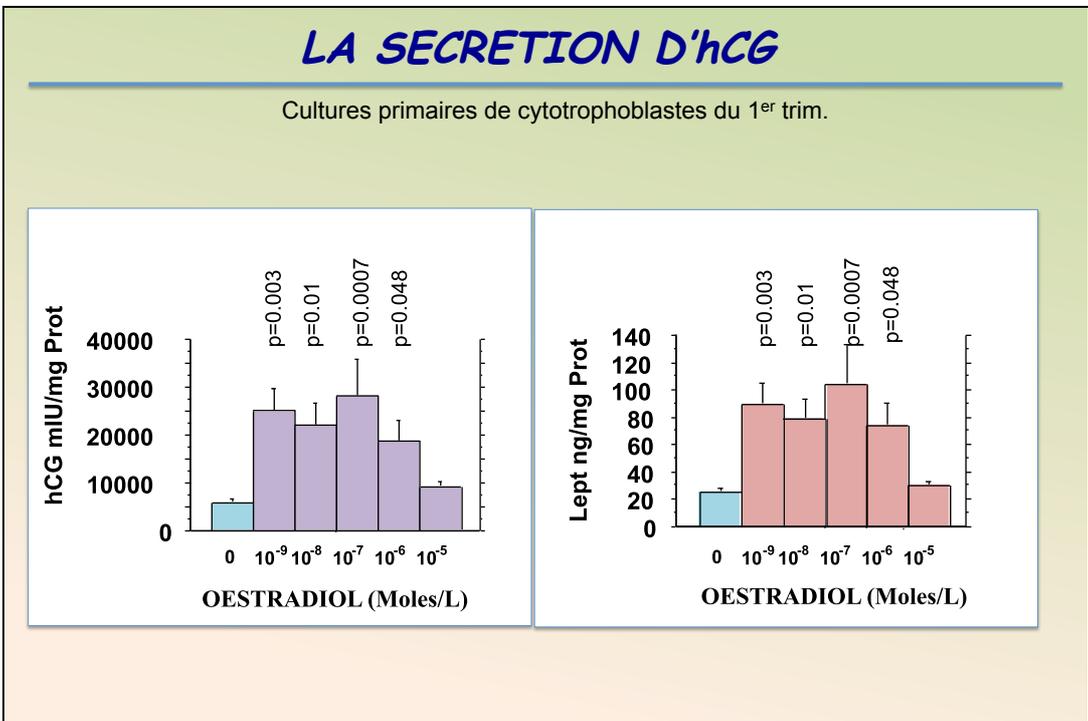
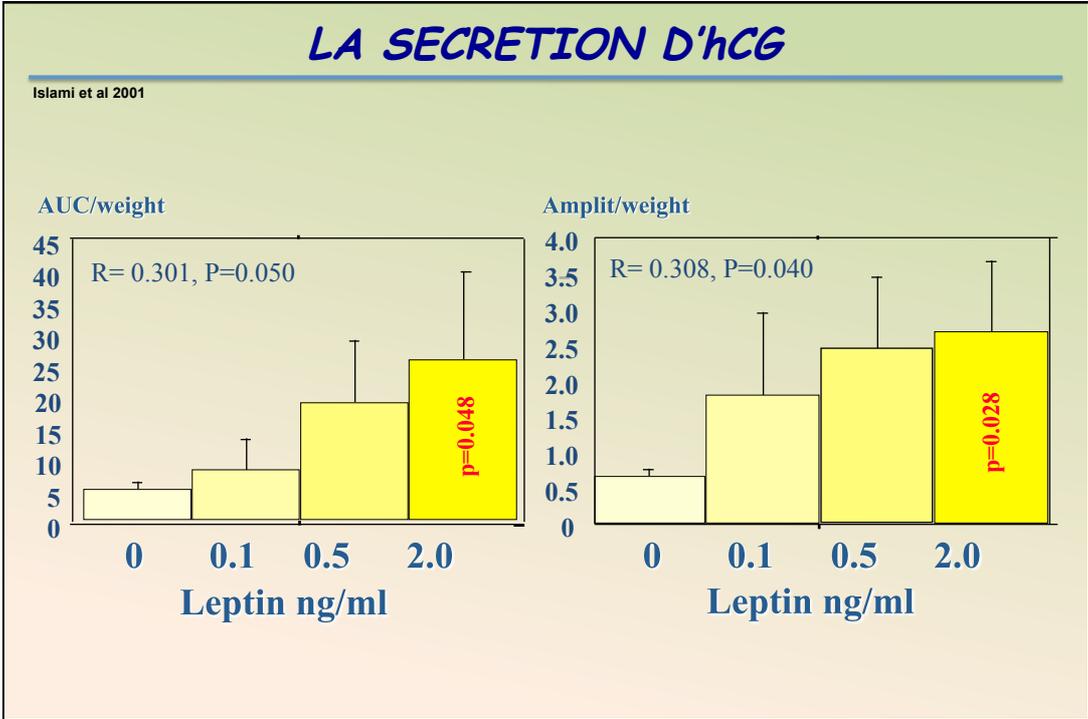


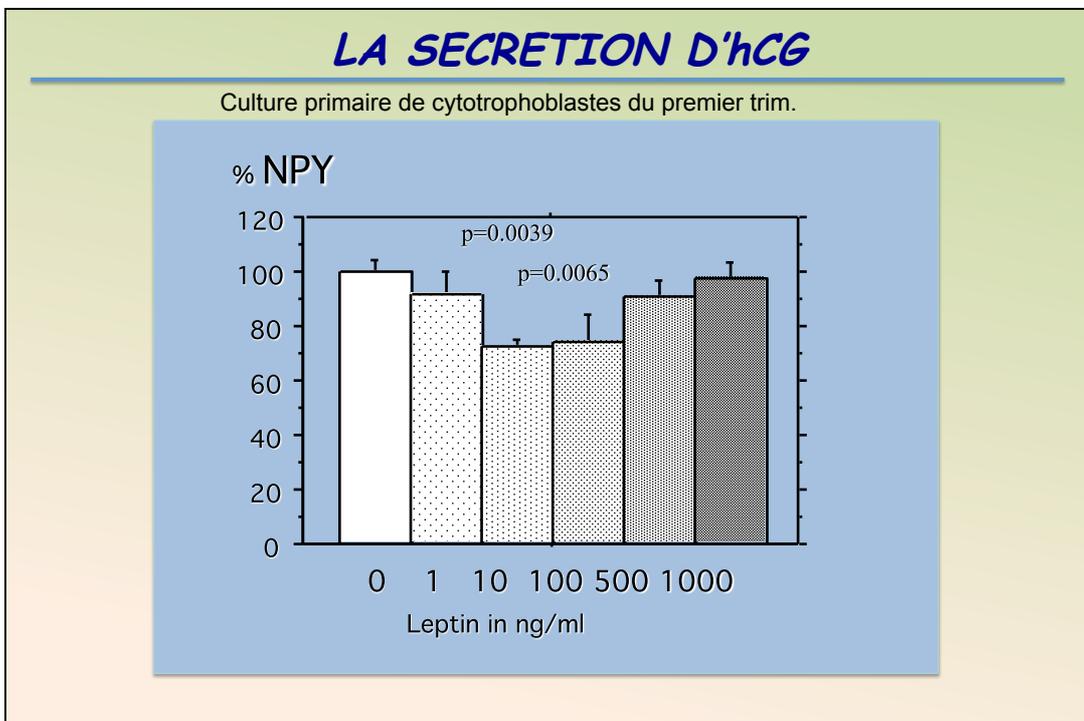
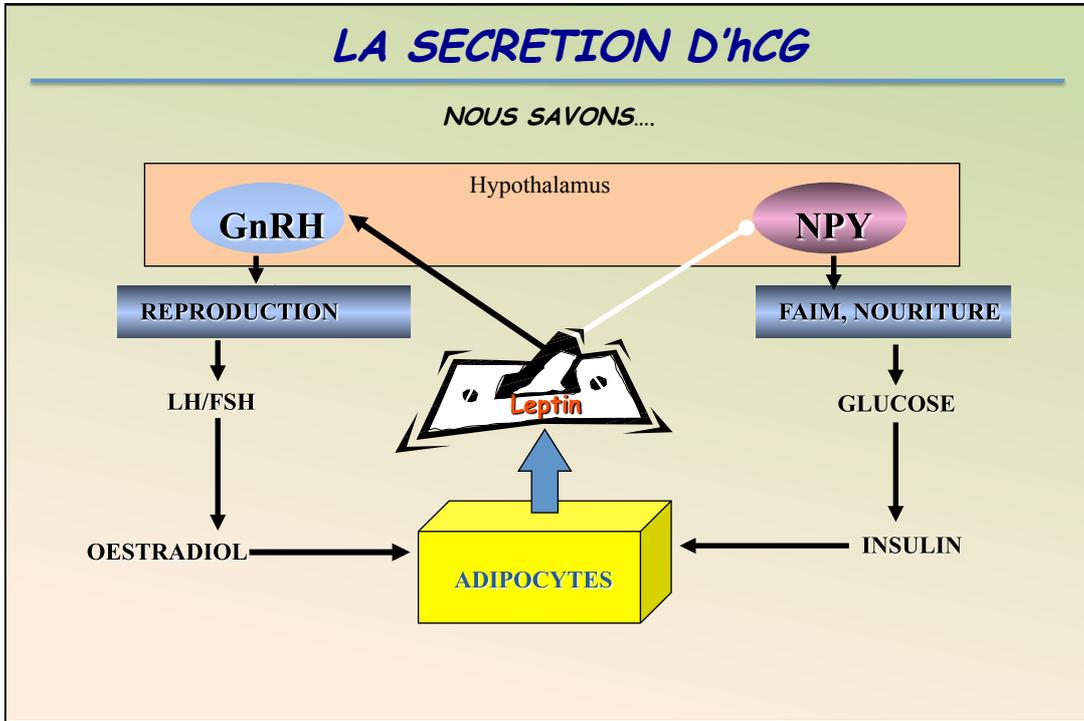
- Progestérone
- Prolactine
- Inhibine
- Protéines déciduales
- LIF
- TGF β

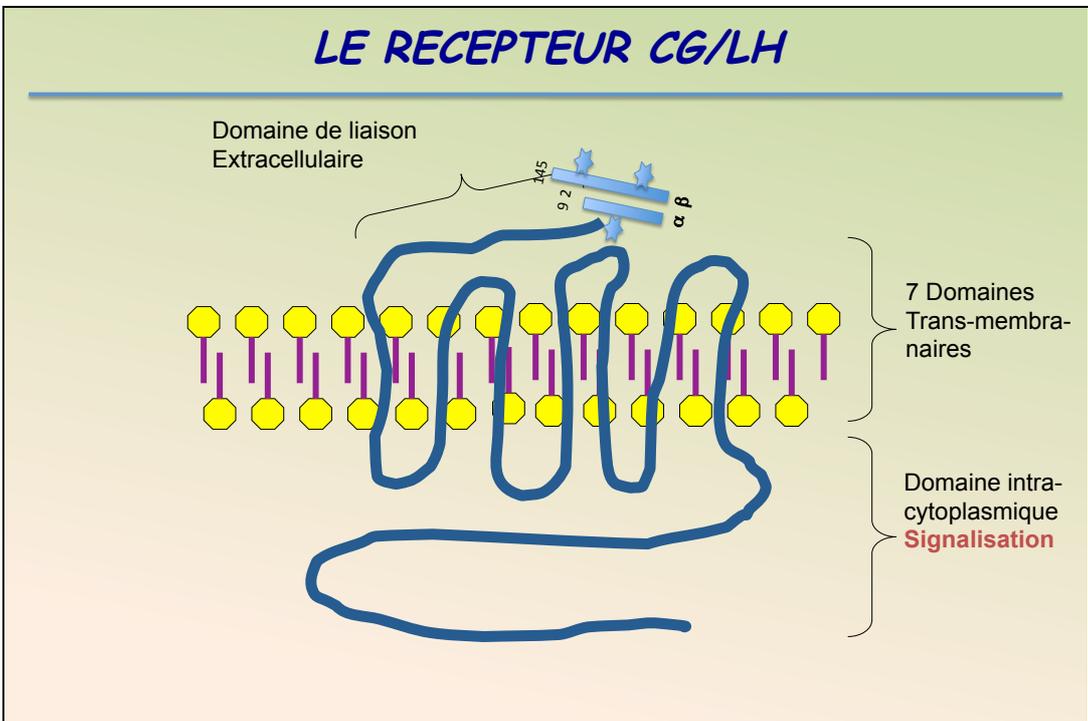
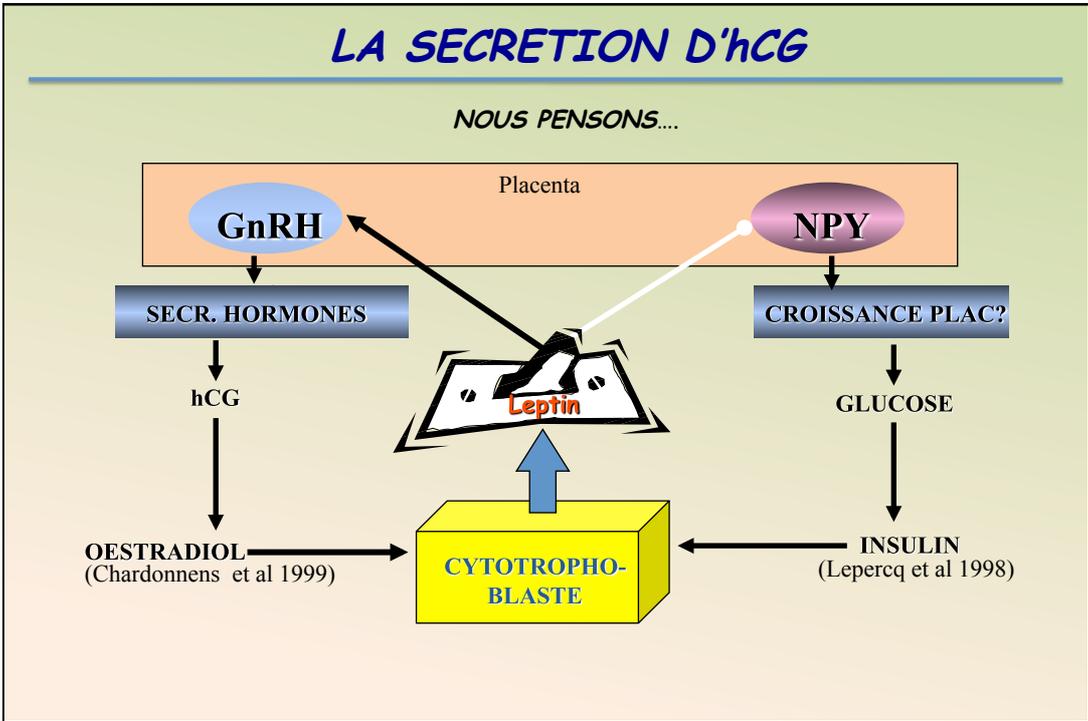
LA SECRETION D'hCG

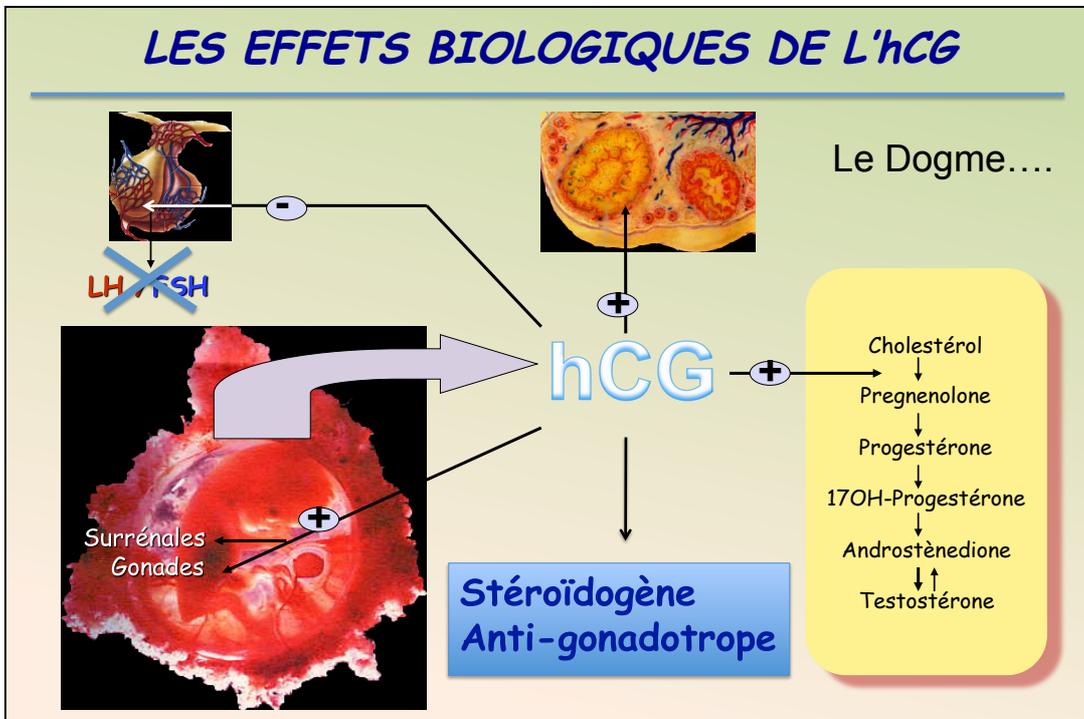
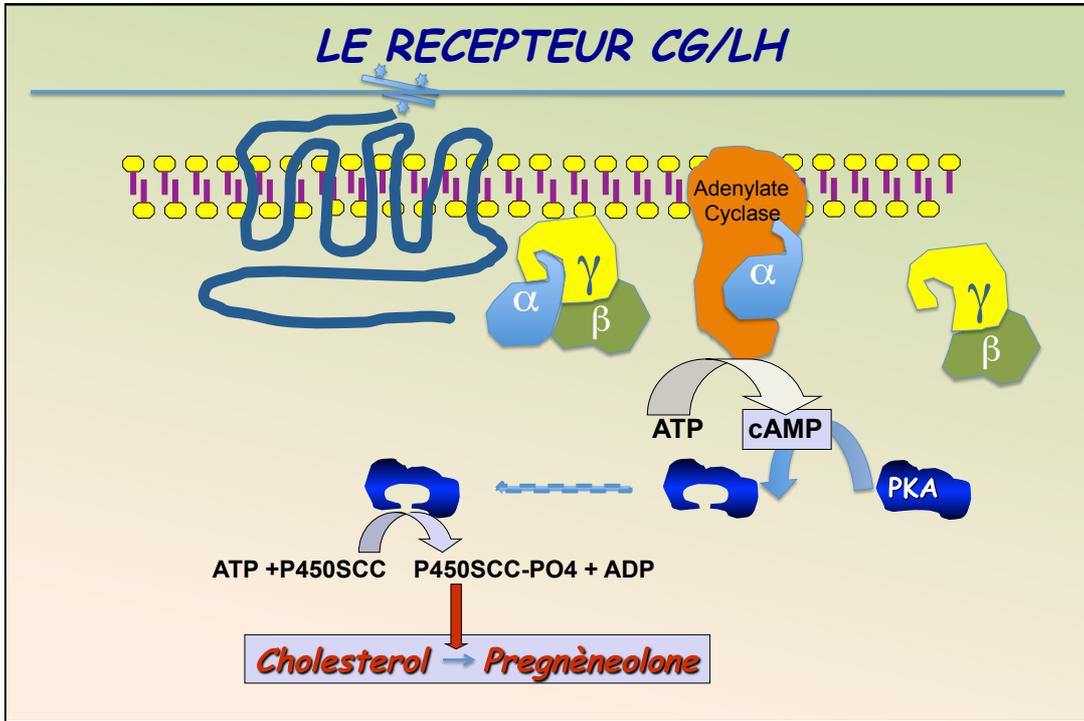
Explants de trophoblastes du 1er trim. en perfusion, prélèvement/5 min
Chardonens, et al.1999; Islami et al 2001



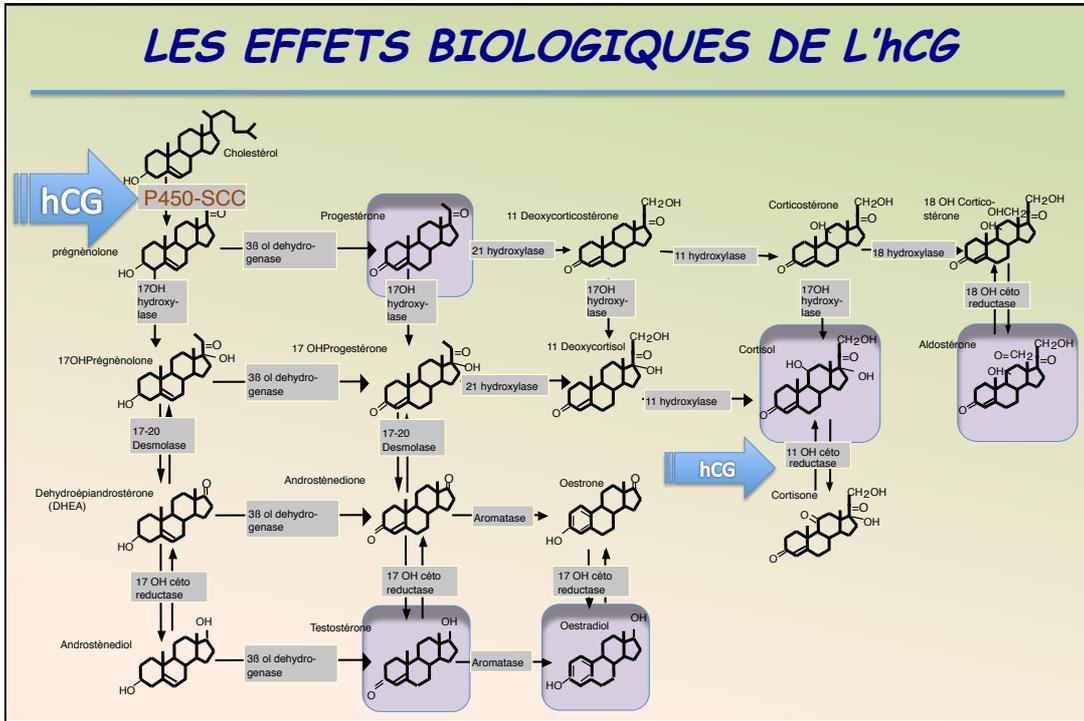




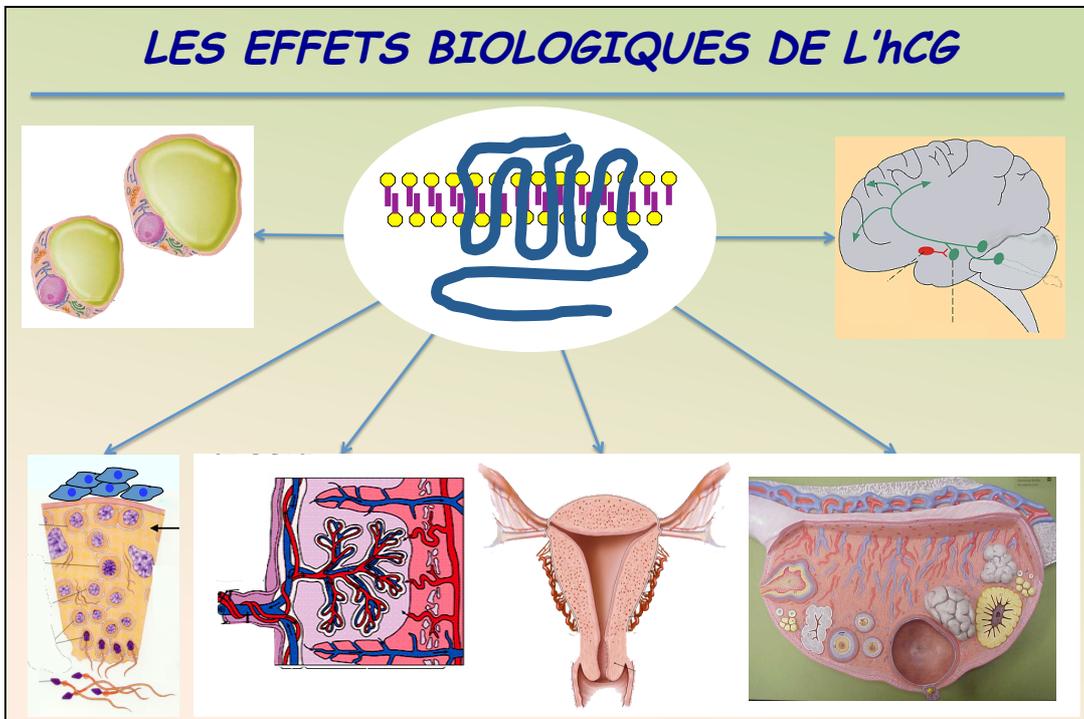




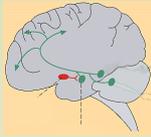
LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG



LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG



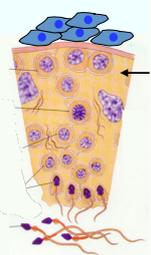
LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG



Rôle de l'hCG dans la régénération du système nerveux.
Amélioration de la survie des cultures primaires de neurones.
Lei et al 1993; Meng et al 2007



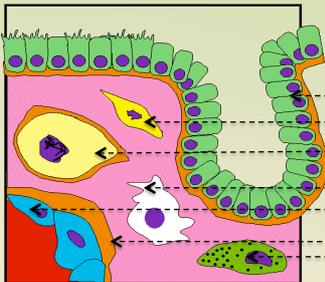
La croissance des pré adipocytes et la sécrétion de Leptine est stimulée par hCG.
Dos Santos et al 2007



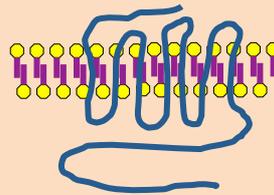
L'hCG stimule la synthèse des androgènes dans le testicule et est utilisée comme traitement de la cryptorchidie. *Slaunwhite et al 1962*

L'hCG est sécrétée par certaines tumeurs testiculaire et est considérée aujourd'hui comme un bon marqueur de cette pathologie.
Vaitukaitis 1974

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Endomètre



Epith.
Lympho.
Strom.
Macro.
Endoth.
Musc. lisse
Cellule NK



IMPLANTATION



L'hCG ajouté in-vitro aux cultures de cellules épithéliales endométriales inhibe l'IL-6 mais stimule la sécrétion de LIF.
Perier d'Hauterive 2004

L'hCG infusé in utéro (effets paracrine) inhibe la sécrétions d'IGFBP-1 mais augmente celles de LIF, VEGF et MMP-9.
Licht et al 2007

L'embryon contrôlerait donc son implantation via l'hCG

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Endomètre

IMMUNOLOGIQUE

L'hCG induit la prolifération des NK de l'endomètre. **Kane et al 2009**

Récepteurs CG/LH présent dans les lymphocytes endométriaux. **Lin et al 1995**

L'hCG inhibe la prolifération des cellules effectrice de type Th1, les lymphocytes CD8⁺ et les macrophages **Khil et al 2007**



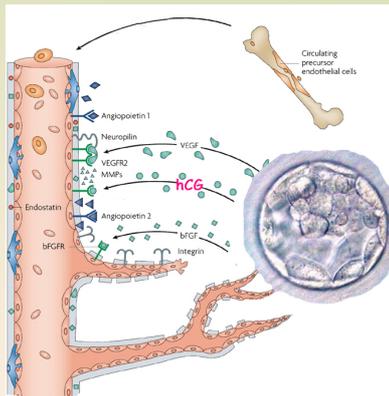
L'hCG augmente la tolérance maternelle aux antigènes paternels en nihibant l'effet stimulateur qu'exercent les cellules dendritiques sur les lymphocytes T4. **Wan et al 2008**

L'hCG est un chimiomoattractant des lymphocytes T4 à l'interface foeto-maternelle. **Schumacher et al 2009**

Le système immunologique « inné » protège la mère et l'enfant contre les infections tout en garantissant une tolérance vis à vis des antigènes paternels, l'activité de ce système est stimulée par l'hCG. **Wan et al 2007**

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Endomètre

ANGIOGENIQUE



L'hCG est angiogénique sur les artères spiralée de l'endomètre où il stimule l'activité de la COX2 et inhibe la PGE2. **Toth et al 1994, 2001**

Les cellules endothéliales utérines en culture tri-dimensionnelles migrent et forment des capillaires en présence d'hCG. **Zygmunt et al 2002**

Les effets angiogéniques de l'hCG (VEGF) s'exercent par l'intermédiaire de l'AMP cyclique et la PKA **Berndt et al 2006**

In vitro, l'hCG stimule la prolifération, le bourgeonnement des péricytes, leur migration, leur recouvrement par des cellules endothéliales. **Berndt et al 2009**

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Ovaire

STEROIDOGENE ET ANGIOGENIQUE

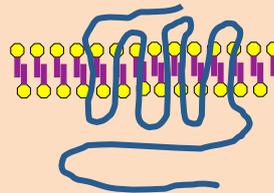


Lutéales

Endothéliales

Thécales

Granulosa



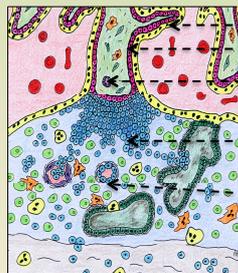
L'hCG stimule l'ovulation, maintien le CJ et stimule la production de progestérone. **Aschner 1913**

Le VEGF produit par les cellules de la granulosa (\pm lutéinisée) est stimulé par hCG **Neulen et al 1998**

L'hCG est le régulateur principal de l'angiogenèse du CJ de grossesse en stimulant la synthèse de plusieurs facteurs angiogéniques dans les cellules de la granulosa. **Phan et al 2006**

La sécrétion de tPA et PAI-1 par les cellules de la granulosa est stimulée par l'hCG. **Markosyan & Duffy 2009**

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta



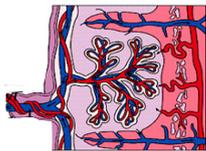
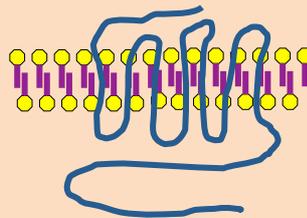
STB

vCTB

Endoth.

evCTB

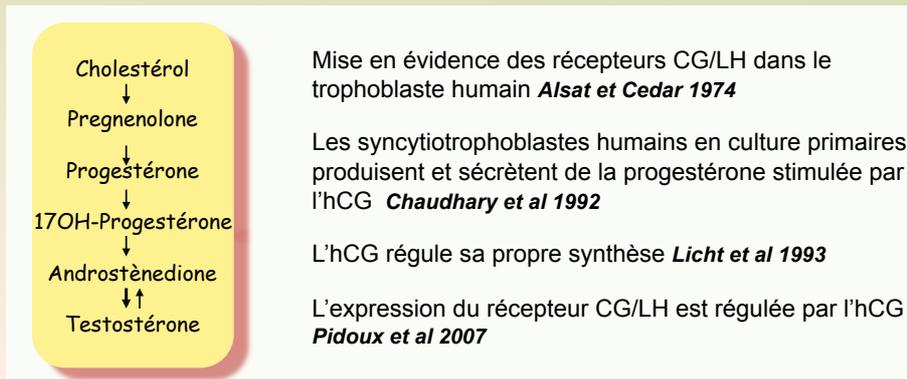
endoCTB



**ENDOCRINE
ANGIOGENIQUE
FUSIOGENE
PRO-INVASIF**

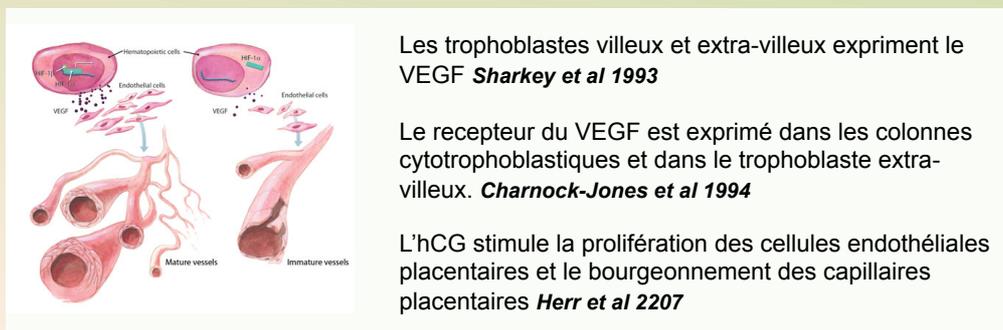
LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta

ENDOCRINE

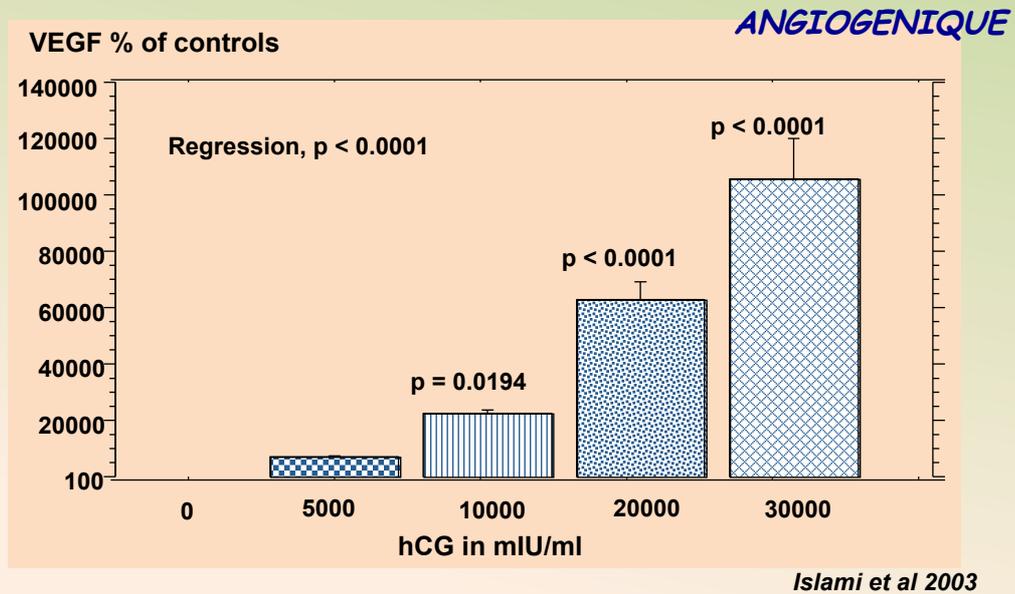


LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta

ANGIOGENIQUE

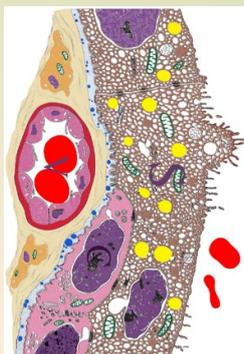


LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta



LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta

FUSIOGENIQUE



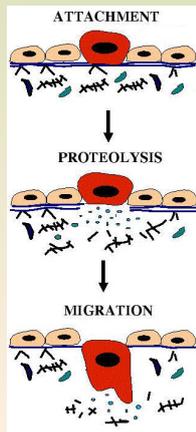
L'hCG induit l'agrégation des cytotrophoblastes, la sécrétion de cadherine et l'augmentation des récepteur CG/LH *Shi et al 1993*

La formation des jonctions communicantes, prélude de la syncytialisation, est stimulée par l'hCG. *Cronier et al 1994, 1997*

L'inhibition dans les cellules cytotrophoblastiques en culture de l'expression des récepteurs CG/LH par des oligonucléotides anti-senses inhibe la formation de syncytium. *Yang et al 2003*

LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta

PROINVASIVE



Lors d'une grossesse extra-utérine, la profondeur de l'invasion trophoblastique est proportionnelle aux taux circulants d'hCG
Klein et al 1995

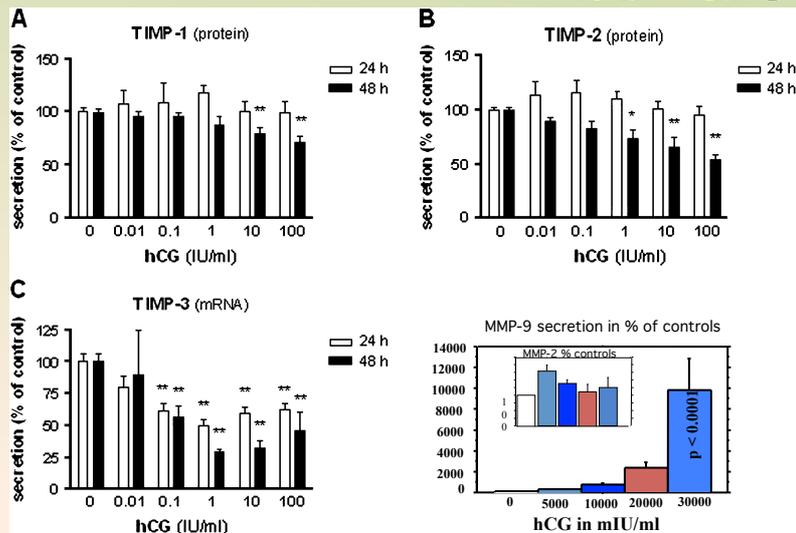
In vitro, la migration et l'invasion des cellules Jeg-3 dans le Matrigel sont fortement stimulées par l'hCG. *Zygmunt et al 1998*

L'invasion trophoblastique est fortement stimulée par l'hCG produite par les cytotrophoblastes extravilloux mais pas par l'hCG produite par le syncytiotrophoblast. *Handschuh et al 2007*

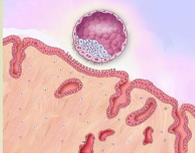
LES EFFETS BIOLOGIQUES DE L'hCG: Placenta

Fluhr et al 2008

PROINVASIVE



CONCLUSIONS

	<p>BLASTOCYSTE</p>	<p><i>ANGIOGENIQUE SUR L'ENDOMETRE FAVORISE L'IMPLANTATION</i></p>	<p>hCG-H Diffusion juxtacrine</p>
	<p>IMPLANTATION</p>	<p><i>STEROIDOGENE ET PRO INVASIF</i></p>	<p>Sécrétion Maximale d'hCG dans la circulation</p>
	<p>9^{ème} SEMAINE Recepteur full length</p>	<p><i>FUSIOGENE ET ENDOCRINE</i></p>	<p>hCG Facteur de croissance</p>
	<p>TERME</p>		

