

Jacak, de l'Université de Stony Brook. Bientôt les détecteurs qui commenceront le comptage des particules feront le tri parmi les hypothèses.

Rien n'échappe à STAR

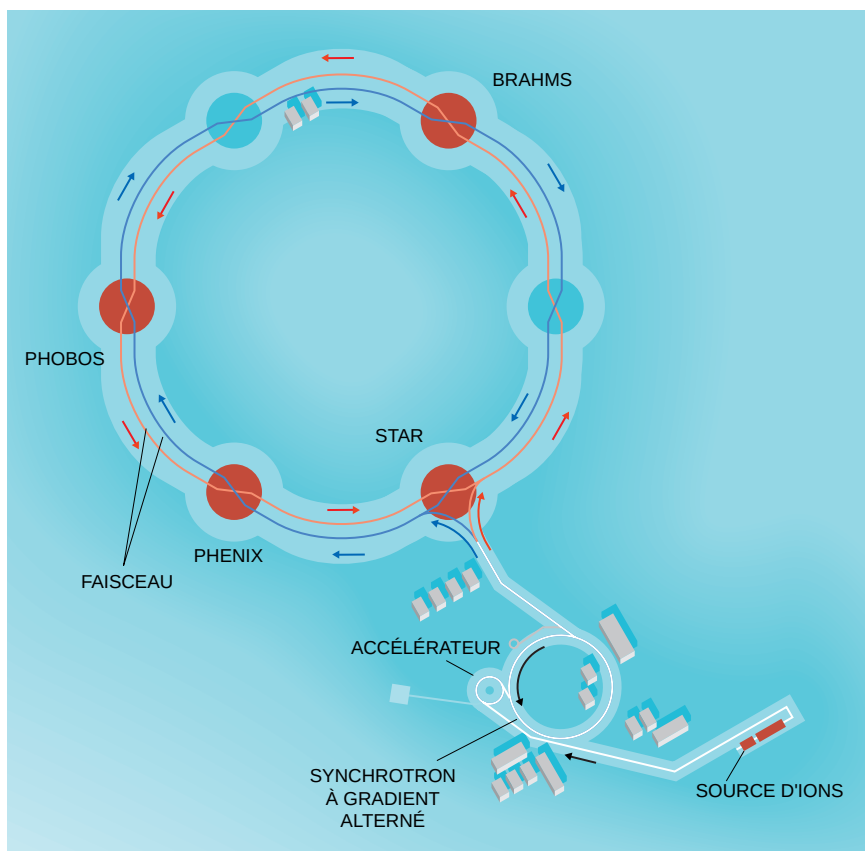
Le tunnel plonge sous plusieurs faisceaux de câbles avant d'arriver à l'énorme détecteur *STAR*, un ensemble de cylindres concentriques, de même axe que le faisceau. L'instrument principal, un dispositif massif aux reflets argentés, couverte de fils métalliques, localisera la trajectoire de chaque particule chargée qui y entrera, et il l'enregistrera assez vite pour suivre 1 000 collisions par seconde. Ce cylindre est entouré de plusieurs autres instruments, dont un calorimètre, qui mesurera l'énergie de chaque particule.

STAR est remarquablement puissant : il mesurera la quantité de mouvement, l'énergie et d'autres caractéristiques pour environ 6 000 des 10 000 particules (surtout des pions) issues de chaque collision qui se propageront dans des directions trop proches de l'axe du faisceau. Ainsi le détecteur donnera accès à des quantités globales, telles la température et la densité d'énergie du plasma.

PHENIX est un autre détecteur, encore plus gros, ainsi nommé parce qu'il est né des cendres de trois autres projets qui n'ont jamais été réalisés, faute d'argent et de personnel. Il s'élève à plus de 12 mètres et il déploie ses ailes le long des lignes de faisceaux afin d'attraper les muons.

La taille de *PHENIX* découle de sa mission : la capture et l'identification des particules légères. La quantité de mouvement d'un électron, par exemple, sera déterminée par la courbure de sa trajectoire dans un champ magnétique intense, et son identité sera déterminée par la pluie de photons caractéristiques qu'il émettra. Plus la distance de propagation est grande, plus la mesure de ces deux paramètres est précise. À terme, *PHENIX* devrait discerner si les électrons et les muons produits trahissent la présence de mésons dont la masse est inférieure à la masse normale, et qui se seraient donc formés dans des conditions où la symétrie chirale était rétablie.

Le collisionneur est équipé de deux autres détecteurs, plus petits. Le détecteur *BRAHMS* comptera la proportion de nucléons qui ne sont que faiblement perturbés par l'impact, et le détecteur



7. LE COLLISIONNEUR D'IONS LOURDS RELATIVISTES RHIC permettra aux expérimentateurs de fusionner, par des collisions, des noyaux se déplaçant à des vitesses proches de celle de la lumière, afin d'observer le comportement de la matière à haute température et à forte densité. Les atomes, auxquels on aura enlevé une partie des électrons dans l'ionisateur, entreront dans un petit anneau d'accélération, où ils seront modérément accélérés. Ils seront complètement ionisés à la sortie, puis encore accélérés jusqu'à 10,8 milliards d'électronvolts par proton ou par neutron dans le Synchrotron à gradient alterné, et ils seront ensuite injectés dans le collisionneur. Des paquets de noyaux circuleront en sens contraire dans les deux lignes de faisceau, et ils seront accélérés jusqu'à un maximum de 100 milliards d'électronvolts par proton ou neutron, jusqu'à leur collision dans les détecteurs PHENIX, PHOBOS, BRAHMS et STAR.

PHOBOS piégera les particules émises dans toutes les directions, particulièrement celles dont l'énergie est trop faible pour qu'elles atteignent les gros détecteurs. Des emplacements restent libres pour l'installation de deux détecteurs supplémentaires.

Après le démarrage initial du RHIC en juin 1999, les opérateurs arrêteront la machine pour régler finement les détecteurs et résoudre tous les petits problèmes qui seraient survenus. C'est en novembre que les expériences commenceront pour de bon. La polyvalence du RHIC laisse espérer qu'il permettra d'élucider de nombreux aspects de la collision. Par exemple, on pourra augmenter l'énergie d'un faisceau de noyaux d'or et guetter un changement : une brusque augmentation du nombre de particules émises à partir d'une certaine énergie signalerait un changement du comportement des quarks et des gluons. Dans le

meilleur des cas, le plasma de quarks et de gluons se manifestera par plusieurs phénomènes simultanés.

En outre, on pourra créer des faisceaux de divers noyaux atomiques, tels l'or et le soufre. Si le seuil observé était absent lors des collisions de noyaux de soufre, ce serait une indication supplémentaire que des phénomènes physiques nouveaux se déroulent dans les collisions d'or : le soufre ne serait pas assez lourd pour produire le plasma. Des collisions décentrées donneront aussi d'autres informations que les collisions frontales.

On pourra ainsi étudier des collisions très variées, et pas seulement celles qui devraient engendrer un plasma de quarks et de gluons. Selon H. Stöcker, une multitude de phénomènes fascinants pourraient apparaître. Quelques-uns nous feront-ils mieux comprendre la naissance brûlante de l'Univers ?

Le déclenchement de l'accouchement

ROGER SMITH

Le placenta humain sécrète une hormone qui participe au déclenchement de l'accouchement. Les endocrinologues cherchent s'ils pourraient l'utiliser pour éviter les naissances prématurées.

Au cours des 30 dernières années, les pédiatres ont appris à sauver de plus en plus de prématurés, ces bébés qui naissent avant la 37^e semaine de gestation, au lieu des 40 enregistrées en moyenne (aux États-Unis, on considère comme prématurés les bébés nés avant la 38^e semaine de gestation). Quelle que soit la limite admise, ce sont surtout les grands prématurés qui risquent d'avoir des difficultés respiratoires, des troubles du langage ou de la motricité, voire des retards mentaux.

Six à huit pour cent des enfants naissent avant terme, la moitié d'entre eux en raison d'un déclenchement spontané prématuré du travail (l'autre moitié par suite d'un déclenchement volontaire du travail, pour raisons médicales). Si l'on savait bloquer ce travail spontané précoce, on épargnerait un grand nombre de vies et l'on éviterait beaucoup d'invalidités.

Jusqu'à présent, toutes les méthodes préventives ont échoué, notamment parce que les biologistes connaissent mal les mécanismes qui commandent l'accouchement. Grâce aux avancées des dernières années, nous commençons à savoir comment on pourrait éviter un travail prématuré et retarder l'accouchement jusqu'à ce que l'enfant soit assez développé pour naître.

Nous pensons que le mécanisme découvert récemment ne détermine pas seulement le moment de la naissance ; il commanderait aussi les modifications de l'utérus et du col, qui déclenchent le travail. On sait aujourd'hui que, si le travail atteint son paroxysme au moment de

l'accouchement, il commence plusieurs semaines avant.

Si l'on comprend mieux aujourd'hui comment se déclenche l'accouchement, c'est que les connaissances sur la grossesse elle-même ont également progressé. On sait qu'au cours de la majeure partie de la grossesse, l'utérus est une sorte de sac relâché, constitué de cellules de muscle lisse indépendantes les unes des autres ; ce sac est scellé, à son extrémité inférieure, par un anneau hermétiquement fermé (le col) que de solides fibres de collagène rigidifient. Ces caractéristiques structurales sont dues à la progestérone, une hormone de la famille des stéroïdes que le placenta sécrète dans le sang de la mère, au début de la grossesse. Simultanément, le placenta sécrète des estrogènes, des hormones stéroïdes antagonistes de la progestérone, dont on admet qu'elles facilitent la contraction musculaire.

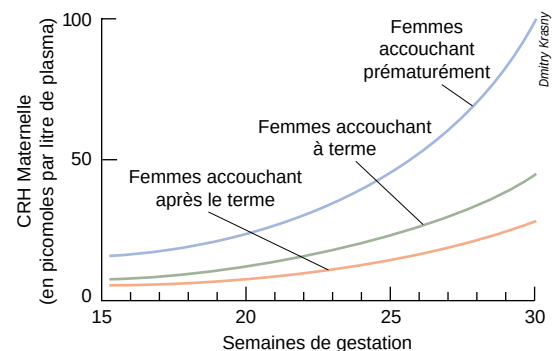
Les concentrations en estrogènes maternels, d'abord assez faibles, augmentent progressivement. Le travail commence quand les estrogènes et les autres forces qui favorisent les contractions de l'utérus l'emportent sur celles qui les inhibent.

Quand les concentrations en estrogènes maternels augmentent au cours de la grossesse, les cellules du muscle utérin (le myomètre) synthétisent une protéine, la connexine. Les molécules de connexine se propagent jusqu'à

la membrane cellulaire et forment des jonctions qui relient (électriquement et chimiquement) les cellules musculaires.

Ainsi reliées, les cellules musculaires peuvent se contracter en phase. Simultanément, sous l'action des estrogènes, les cellules du myomètre produisent de nombreux récepteurs de l'ocytocine, une hormone synthétisée dans le cerveau, qui augmente les contractions utérines.

Tandis que l'utérus se prépare au travail, les membranes fœtales recouvrant le col se mettent à fabriquer des prostaglandines, qui déclenchent la production d'enzymes digérant les fibres de collagène du col ; ce dernier devient une structure malléable, qui se dilate progressivement et finit par s'ouvrir lorsque la tête de l'enfant appuie dessus, pendant le travail.



1. LE MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT semble fonction, chez la femme, de la vitesse à laquelle le placenta libère l'hormone CRH dans le sang de la mère et dans celui du fœtus. On a découvert cette «horloge placentaire» en mesurant les concentrations sanguines en CRH chez 500 femmes environ, tout au long de leur grossesse : la plupart des femmes qui avaient des concentrations en CRH élevées vers la seizième semaine de grossesse avaient les horloges les plus rapides et, souvent, elles accouchaient prématurément.

Simultanément, une autre hormone, le cortisol (fabriqué par les glandes surrénales du fœtus), assure la maturation finale des poumons du bébé, pour qu'il puisse respirer. Des concentrations élevées en cortisol entraînent la production de substances qui éliminent l'eau des poumons et leur permettent de se dilater.

Alors qu'ils exploraient le rôle des estrogènes dans le déclenchement de l'accouchement, les biologistes ne réussaient pas à identifier le signal (fœtal ou maternel) qui déclenche la sécrétion des estrogènes placentaires. Pour des raisons pratiques et éthiques, on explore difficilement les modifications biochimiques qui se produisent dans le fœtus, dans le placenta et chez la femme enceinte. Les biologistes ont alors étudié d'autres mammifères, notamment le mouton, et ils ont découvert de nombreuses informations sur la régulation de l'accouchement.

Vers le milieu des années 1980, les premières études avaient révélé le mécanisme de régulation chez le mouton. On sait aujourd'hui qu'il s'applique à certains mammifères. Au milieu de la gestation, l'hypothalamus, dans le cerveau du fœtus, commence à sécréter une hormone, la CRH (d'après l'anglais *Corticotropin-Releasing Hormone*,

l'hormone de libération de la corticotropine), qui déclenche la libération d'ACTH (d'après l'anglais *Adrenocorticotropin Hormone*, hormone corticotropine) par l'hypophyse. L'ACTH circule dans le sang du fœtus et commande à ses glandes surrénales de fabriquer du cortisol. Cette hormone, ensuite, active les enzymes placentaires qui transforment la progestérone en estrogènes. De ce fait, la concentration en progestérone diminue dans le sang de la mère, tandis que la concentration en estrogènes augmente. De surcroît, une concentration fœtale élevée en cortisol facilite la maturation des poumons.

Chez les femmes qui ne sont pas enceintes, le cortisol fait partie d'un système de rétroaction négative : son action sur l'hypothalamus et sur l'hypophyse limite la production d'ACTH et de cortisol, de sorte que sa concentration reste stable, au lieu d'augmenter sans cesse. Au contraire, chez les femmes enceintes, vers la fin de la grossesse, le cortisol fœtal perd cet effet inhibiteur. En étudiant des brebis gravides, on avait montré que les concentrations en ACTH et en cortisol

fœtaux, ainsi que les concentrations en estrogènes maternels, augmentent au cours de la gestation. La concentration en estrogènes finit par être suffisamment élevée et celle en progestérone suffisamment basse pour que le travail commence.

Puis les biologistes découvrirent qu'une des principales étapes n'a pas lieu chez la femme : le cortisol n'a aucun effet sur le déclenchement du travail ou de l'accouchement chez les femmes enceintes (en revanche, il semble faciliter la maturation des poumons puisque l'administration d'analogues du cortisol à une femme dont le travail commence avant terme diminue les difficultés respiratoires chez le nouveau-né).

Une « horloge » placentaire humaine

Dans l'espèce humaine, c'est la CRH qui semble commander la production du cortisol fœtal et la fabrication des estrogènes placentaires – donc le déclenchement de l'accouchement (c'est le cas aussi chez la brebis). Chez



la femme, l'essentiel de la CRH est libérée par le placenta, et non par le cerveau fœtal. De plus, elle ne déclenche pas la sécrétion des estrogènes placentaires de la même façon que chez la brebis ou chez la plupart des mammifères (à l'exception des primates).

Une «horloge» placentaire humaine

L'importance de la CRH placentaire dans le déclenchement de l'accouchement chez la femme est apparue dans les années 1980 : Tamotsu Shibasaki et ses collègues de Tokyo ont d'abord découvert que le placenta humain contient de la CRH. La découverte était surprenante, car on pensait alors que le cerveau en était l'unique source.

Plusieurs équipes montrèrent alors que la CRH placentaire s'accumule dans le sang maternel vers la fin de la grossesse, et qu'elle disparaît ensuite (elle est bien d'origine placentaire).

Enfin, on observa que des femmes qui accouchent prématurément ont, au moment de l'accouchement, des concentrations sanguines en CRH supérieures à celles des femmes testées au même moment de leur grossesse, mais qui n'accouchent pas avant terme.

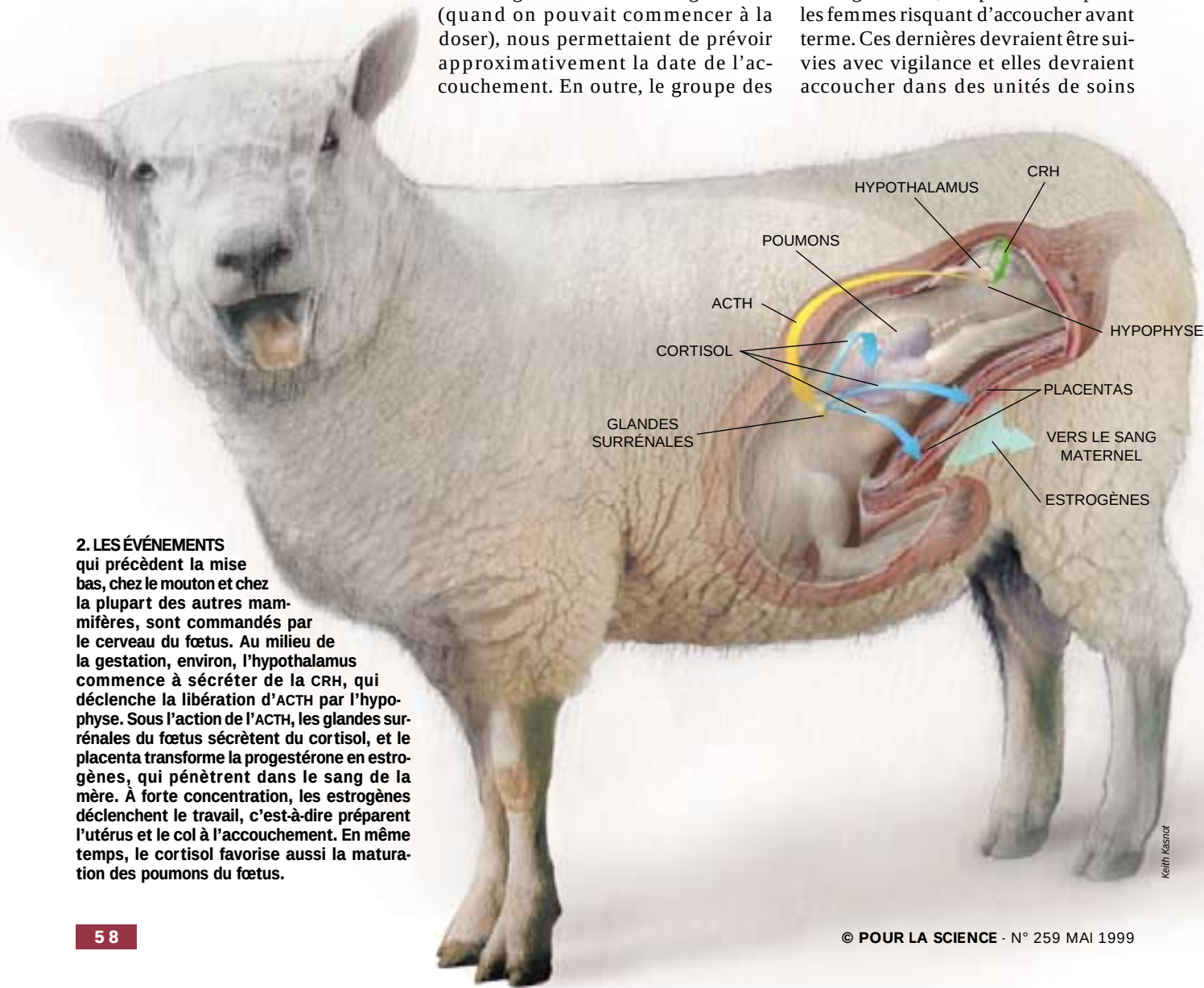
Mon collègue Mark McLean rechercha alors un lien éventuel entre la CRH et le déclenchement de l'accouchement. Il rassembla des prélèvements sanguins de près de 500 femmes, recueillis tout au long de leur grossesse, mesura la concentration en CRH pour savoir si le moment de l'accouchement dépendait de ces concentrations. Ce travail dura plusieurs années, mais l'étude s'acheva au milieu des années 1990.

À première vue, les résultats ne surprennent pas : les concentrations en CRH augmentent dans le sang maternel au cours de la grossesse, et cela de façon exponentielle. Toutefois, en y regardant de plus près, nous observâmes que les concentrations en CRH, entre la seizième et la vingtième semaine de grossesse (quand on pouvait commencer à la doser), nous permettaient de prévoir approximativement la date de l'accouchement. En outre, le groupe des

femmes qui avaient les concentrations les plus élevées était celui où la proportion d'accouchements prématurés était supérieur, tandis que le groupe des femmes à faibles concentrations en CRH était celui où l'accouchement était plus fréquent après le terme.

Autrement dit, M. McLean avait découvert une «horloge», qui se met en place au début de la grossesse et qui en commande la vitesse de progression ; cette horloge est – grossièrement – étalonnée sur la concentration en CRH dans le sang maternel. En fait, on pense aujourd'hui que la synthèse de CRH commande en partie la durée de la grossesse (à l'époque, on croyait que la CRH placentaire n'était qu'un produit dérivé d'un autre mécanisme orchestrant effectivement le travail et l'accouchement).

Les résultats étaient très satisfaisants, d'une part parce qu'ils éclairaient les mécanismes de déclenchement de l'accouchement et, d'autre part, parce que, en dosant la CRH assez tôt au cours de la grossesse, on pourrait dépister les femmes risquant d'accoucher avant terme. Ces dernières devraient être suivies avec vigilance et elles devraient accoucher dans des unités de soins



2. LES ÉVÉNEMENTS qui précèdent la mise bas, chez le mouton et chez la plupart des autres mammifères, sont commandés par le cerveau du fœtus. Au milieu de la gestation, environ, l'hypothalamus commence à sécréter de la CRH, qui déclenche la libération d'ACTH par l'hypophyse. Sous l'action de l'ACTH, les glandes surrénales du fœtus sécrètent du cortisol, et le placenta transforme la progestérone en estrogènes, qui pénètrent dans le sang de la mère. À forte concentration, les estrogènes déclenchent le travail, c'est-à-dire préparent l'utérus et le col à l'accouchement. En même temps, le cortisol favorise aussi la maturation des poumons du fœtus.

intensifs, spécialisées en néonatalogie. En outre, l'identification des femmes à risque permettrait le test de nouveaux traitements préventifs.

Les dosages de la CRH ne sont pas encore pratiqués en routine, notamment parce que l'on n'a pas encore déterminé les meilleures méthodes de dosage et le meilleur moment pour pratiquer le test. De surcroît, on sait que les concentrations en CRH varient notablement d'une femme à une autre, et que des concentrations normales ou faibles ne garantissent pas un accouchement à terme : une infection touchant le bébé, par exemple, déclenche un accouchement prématuré, même quand les concentrations en CRH ne sont pas trop élevées.

Pourtant, certains biologistes pensent aujourd'hui que la CRH placentaire joue un rôle essentiel dans la régulation du déclenchement de l'accouchement chez la femme et qu'elle n'est pas un simple marqueur d'un mécanisme de régulation encore plus complexe. Les résultats obtenus au cours des dix dernières années ont mis en évidence une cascade moléculaire déclenchée par cette hormone, qui fait augmenter la concentration des estrogènes nécessaires au déclenchement du travail.

Quand on eut compris que le déclenchement de l'accouchement chez la femme diffère de celui de la brebis, plusieurs équipes se mirent à étudier les primates. Les expériences sur les grands singes sont plus difficiles que sur les moutons, mais les femelles des espèces de primates sont les seules, avec les femmes, dont le placenta sécrète de la CRH.

CRH et déclenchement du travail

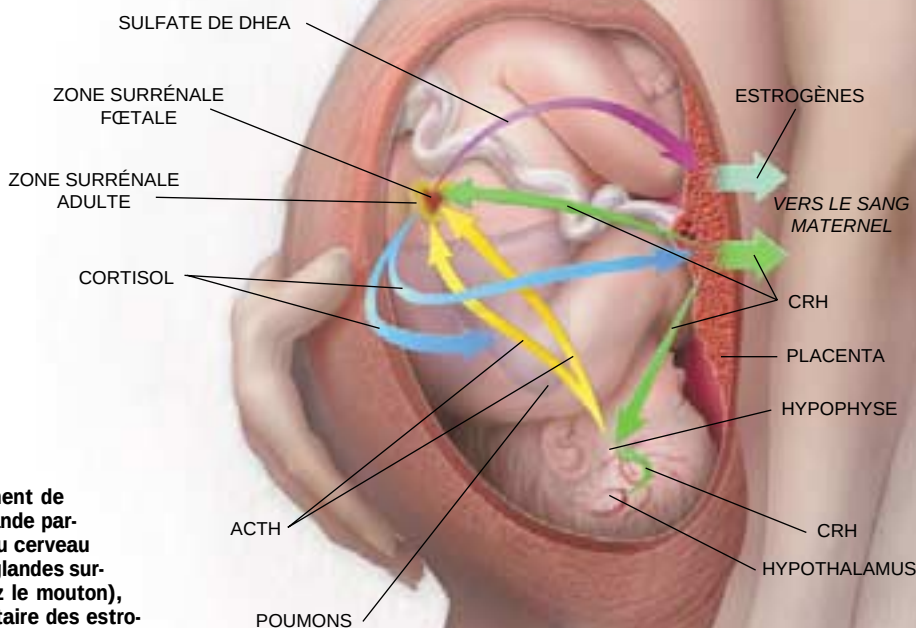
Vers la fin des années 1980, notre équipe et celle de Robin Goland, à l'Université de Columbia, ont commencé l'étude des babouins. Alors que les concentrations en CRH ne cessent d'augmenter chez les femmes enceintes, elles ont des variations différentes chez les femelles

babouins gravides : elles augmentent d'abord rapidement, puis diminuent à des valeurs supérieures à la normale, mais constantes jusqu'à la mise bas. Ce résultat nous laissa perplexes jusqu'à ce que j'assiste, en 1996, à une conférence sur le développement des glandes surrénales chez le fœtus, lors d'un congrès international d'endocrinologie.

Les spécialistes de la reproduction savaient que les glandes surrénales des fœtus de primate diffèrent de celles des fœtus de mouton et de celles des moutons ou des primates adultes : au lieu d'avoir une médulla centrale et un cortex externe qui sécrète le cortisol, les glandes surrénales des fœtus de primate n'ont pas de médulla, mais un cortex en deux parties, dont l'essentiel est constitué de la zone surrénale fœtale interne. La partie la plus petite, la zone externe du cortex, synthétise du cortisol, tandis que la zone surrénale fœtale fabrique une hormone stéroïde, le sulfate de DHEA (de déhydroépiandrosterone).

Contrairement au placenta de brebis, celui des primates est dépourvu des enzymes sensibles au cortisol, nécessaires pour transformer la progestérone en estrogènes ; en revanche, le placenta élabore les estrogènes indispensables au déclenchement de l'accouchement à partir du sulfate de DHEA (cela explique pourquoi, à la fin des grossesses humaines, les concentrations en

3. CHEZ LA FEMME, les mécanismes de déclenchement de l'accouchement diffèrent de ceux du mouton : une grande partie de la CRH provient du placenta, et pas seulement du cerveau du fœtus. La CRH agit sur l'hypophyse du fœtus, et les glandes surrénales fœtales synthétisent du cortisol (comme chez le mouton), mais ce cortisol ne déclenche pas la synthèse placentaire des estrogènes nécessaires à l'accouchement. Il favorise la maturation des poumons du fœtus et entretient la synthèse placentaire de la CRH. Lorsque la CRH placentaire et l'ACTH provenant de l'hypophyse du fœtus stimulent les glandes surrénales fœtales, ces dernières produisent du sulfate de déhydroépiandrosterone (sulfate de DHEA), que le placenta transforme en estrogènes.



progestérone ne diminuent pas comme chez la brebis ; le placenta humain ne consommant pas de progestérone pour fabriquer des estrogènes, la progestérone persiste dans le sang de la mère).

La taille relative de la zone surrénale fœtale par rapport à celle du fœtus lui-même augmente de façon différente selon les espèces : tandis que le rapport est maximal vers la fin de la gestation chez la femme et chez le singe rhésus, celui du babouin est maximal au milieu de la gestation. Ensuite cette zone surrénale fœtale grossit moins

vite, et elle finit par disparaître après l'accouchement.

Pendant que j'assistais ainsi à la conférence qui relatait ces phénomènes, je remarquai un parallèle entre l'évolution de sécrétion du sulfate de DHEA et celle de la concentration en CRH placentaire chez les femelles babouins en cours de gestation. Il me semblait que, chez le babouin, la CRH placentaire réglait (directement ou indirectement) la sécrétion du sulfate de DHEA de la zone surrénale fœtale. En était-il de même chez la femme ? Dans cette hypothèse, on aurait

compris l'augmentation tardive de la sécrétion d'estrogènes par le placenta.

De retour au laboratoire, j'ai testé cette hypothèse, et nous avons effectivement montré que le tissu surrénal du fœtus humain contient des récepteurs de la CRH : il est bien sensible à cette hormone. Puis nous avons montré, *in vitro*, que les cellules de la zone surrénale fœtale humaine fabriquent, sous l'action de la CRH, du sulfate de DHEA, et non du cortisol (elles produisent également du sulfate de DHEA sous l'action de l'ACTH produit par l'hypophyse).

L'accouchement : la CRH et les autres

À la naissance, tous les jeunes mammifères n'ont pas atteint le même achèvement. Dans l'espèce humaine, les nouveau-nés abordent la vie extra-utérine dans un état de relative immaturité et de dépendance ; pourtant leur survie dépend de leur degré de maturation. L'organisme maternel sait-il quand le fœtus est prêt à naître et commande-t-il le moment de l'accouchement ? Le fœtus lui-même émet-il un signal qui déclenche la parturition ? Quel est le rôle du placenta et des membranes qui entourent le fœtus ?

Les mécanismes complexes de la parturition humaine ont, pour le moment, échappé à toute tentative simplificatrice. À l'évidence, de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux interagissent. C'est pourquoi l'hypothèse de Roger Smith, selon laquelle la CRH placentaire aurait un rôle prédominant dans le déclenchement physiologique de l'accouchement, si elle paraît attrayante, est sans doute réductrice.

Un des arguments en faveur de la notion d'horloge placentaire serait l'action de l'enzyme placentaire 11 bêta-hydroxystéroïde deshydrogénase qui, à partir de la mi-gestation, inactive – de façon croissante à mesure que la grossesse progresse – le cortisol d'origine maternelle en cortisone. En fin de grossesse, la diminution du cortisol placentaire a pour conséquence d'activer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (les voies qui relient l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales) du fœtus et, par là même, la synthèse de cortisol fœtal, dont une des actions serait de stimuler la production de CRH placentaire.

Le placenta humain, partenaire à part entière dans le système mère-fœtus, a une forte autonomie dans le contrôle de ses propres fonctions. Ainsi, la synthèse de CRH placentaire ne serait pas uniquement sous la dépendance du cortisol fœtal, mais serait aussi sous celle de divers facteurs également d'origine placentaire. En effet, cette synthèse est activée par des neurotransmetteurs et des neuropeptides, des cytokines (des facteurs du système immunitaires) ou encore des prostaglandines. En revanche, elle est inhibée par le monoxyde d'azote (qui a divers rôles notamment celui d'un neuromédiateur et d'un vasodilatateur) et la progestérone. De même, si la CRH augmente la sécrétion, par les glandes surrénales fœtales, de sulfate de déhydroépiandrostérone (le précurseur des estrogènes produits par le placenta), d'autres substances d'origine

placentaire interviennent localement pour contrôler cette synthèse.

Les mécanismes de déclenchement de la parturition diffèrent notablement d'une espèce à l'autre ; cette diversité est-elle liée à la diversité structurale et fonctionnelle du placenta, selon les espèces, et à la formidable capacité du trophoblaste (un tissu placentaire) à produire une variété considérable de substances biologiquement actives ? Comme la CRH, certaines de ces substances présentent une étroite homologie avec leurs correspondants de l'axe hypothalamo-hypophysaire ; elles contrôlèrent, dans le placenta, la synthèse et la sécrétion de nombreux facteurs de signalisation qui ont, à des degrés divers, des propriétés «facteurs de croissance», immunomodulatrices et contractiles. Ces signaux placentaires, également produits par les autres types cellulaires de l'interface fœto-maternelle, participeraient au développement de l'unité fœto-placentaire et à l'adaptation de l'organisme maternel, notamment de l'utérus, à l'état gestationnel et à la parturition.

Plusieurs équipes, dont la nôtre, travaillent aujourd'hui sur le contrôle de la synthèse de ces facteurs de signalisation et sur leurs fonctions dans leurs nombreuses cibles fœtales et maternelles. Nous nous attachons également à élucider la séquence d'événements qui conduit l'utérus d'un état de relative quiescence pendant la grossesse à l'état hyperactivé qui caractérise la parturition. Par exemple, nous cherchons à savoir comment s'établit la spécificité de la réponse relaxante ou contracturante, si l'on considère la diversité des signaux (catécholamines, neuropeptides, prostaglandines, hormones stéroïdes, etc.) qui sollicitent l'utérus.

Ainsi, même si les résultats des travaux sur la CRH sont intéressants, les mécanismes de déclenchement de l'accouchement sont vraisemblablement plus complexes. Il est probable que d'autres molécules fœtales et placentaires y participent. On se trouve manifestement en présence de systèmes dynamiques, où interviennent de multiples interactions et boucles de régulation, telles que ces signaux sont capables de s'inhiber ou de se potentialiser les uns les autres. Une approche intégrée de tous ces signaux devrait révéler des propriétés imprévisibles qui ne résultent pas de la simple sommation de leurs propriétés individuelles.

Françoise FERRÉ - INSERM U361

Les autres rôles de la CRH

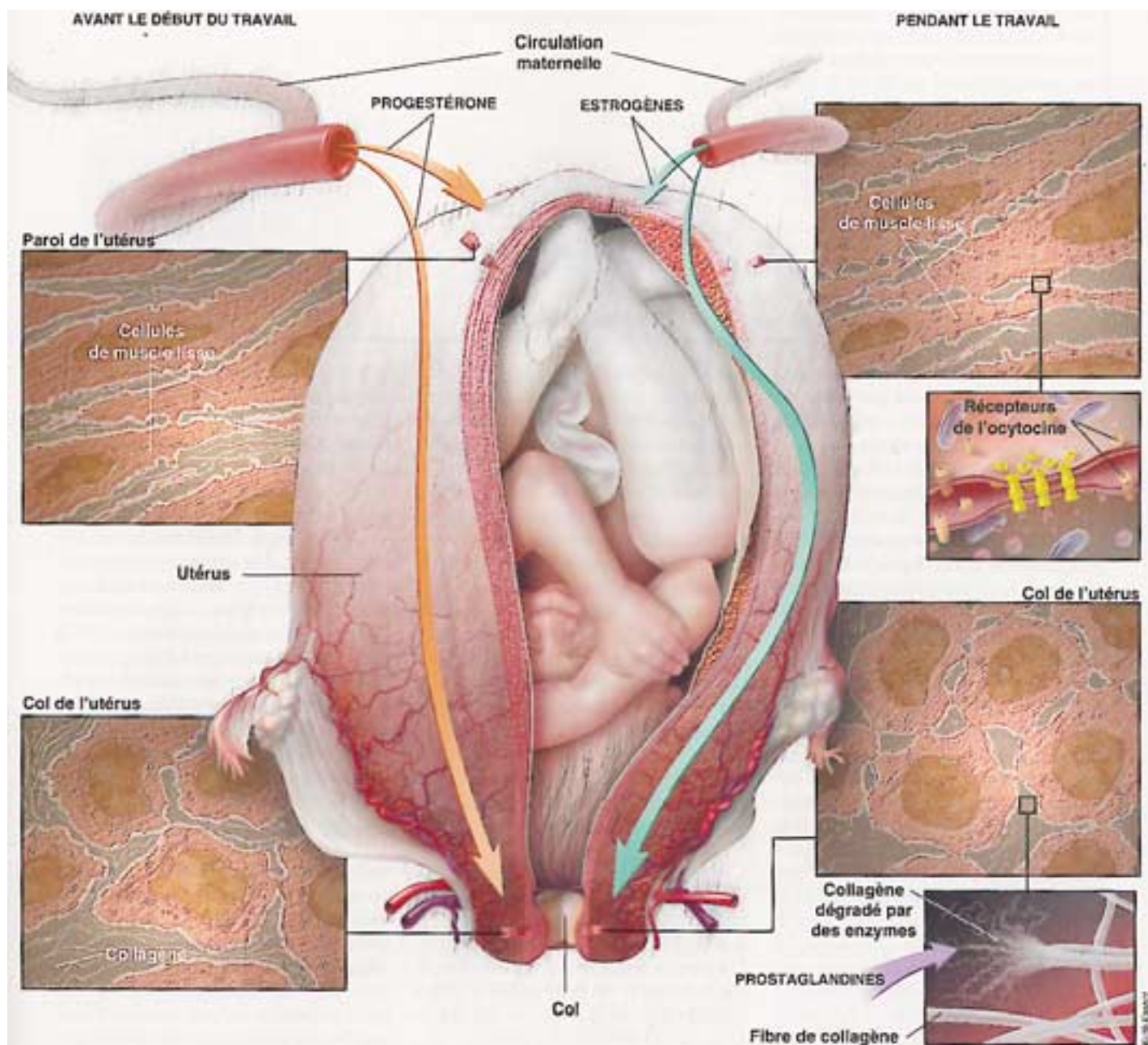
Pour que le travail ne se déclenche qu'au moment où le fœtus est prêt à vivre hors du ventre maternel, le système de déclenchement de l'accouchement doit s'assurer non seulement que les concentrations en estrogènes sont assez élevées, mais aussi que le cortisol a été fabriqué en quantité suffisante pour que la maturation des poumons soit achevée. Apparemment, la CRH placentaire qui

circule dans le sang du fœtus assure les deux tâches : elle stimulerait le relargage d'ACTH par l'hypophyse du fœtus, activant ainsi les glandes surrénales, lesquelles libéreraient alors le cortisol nécessaire à la maturation des poumons. En d'autres termes, la CRH placentaire semble vérifier que le bébé est prêt quand le travail commence.

Selon une autre étude, la CRH ne commande pas seulement la production d'estrogènes par le placenta et la

fabrication de cortisol par les glandes surrénales du fœtus, elle agit aussi directement sur l'utérus et sur le col (d'autres effecteurs interviennent également). Elle amplifierait les modifications déclenchées par les estrogènes et, parfois, compenserait une production insuffisante d'estrogènes.

Ainsi, la CRH maternelle et les estrogènes augmenteraient la concentration en prostaglandines dans le col, ce qui en facilite l'assouplissement. De surcroît,



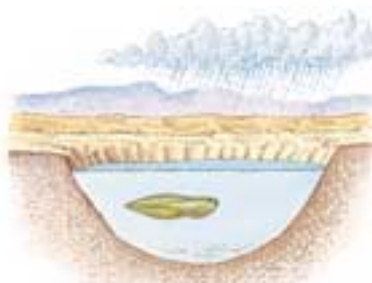
4. LES ESTROGÈNES ont plusieurs effets sur l'utérus et sur le col des mammifères en gestation. Dans la plupart des grossesses, la progestérone maternelle permet aux cellules de l'utérus de rester souples, et aux fibres de collagène de sceller hermétiquement le col de l'utérus (voir les détails, à gauche). En fin de grossesse, les concentrations en estrogènes augmentent rapidement, et des récepteurs de l'ocytocine sur les cellules de l'uté-

rus (l'ocytocine est une hormone qui déclenche la contractions des cellules pendant le travail) (détails en haut, à droite). Les estrogènes déclenchent la libération des connexines, qui relient les cellules, leur permettant de se contracter de façon synchrone pendant le travail. Simultanément, sous l'effet d'autres substances, les prostaglandines, des enzymes qui dégradent le collagène sont produites dans le col, qui se ramollit (détails en bas, à droite).

Crapauds et évolution

À quel moment la CRH est-elle devenue un régulateur du déclenchement de l'accouchement? On l'ignore encore, mais une découverte récente, faite chez les amphibiens, indique que cela fait très longtemps. Le crapaud du désert, *Scaphiopus hammondi*, pond ses œufs dans des mares formées par la pluie. Quand, faute de précipitations, ces mares disparaissent, les têtards se métamorphosent rapidement en crapauds de petite taille (*en haut*). Quand les mares persistent, les têtards se développent plus lentement et grandissent davantage avant de se métamorphoser (*en bas*).

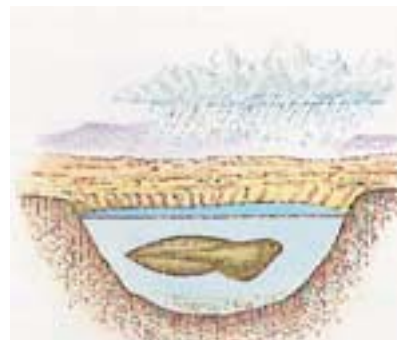
Robert Denver, de l'Université du Michigan, a trouvé que ces effets de l'environnement sont liés à la CRH, produite plus rapidement lorsque l'eau manque. Ainsi, la CRH semble avoir commandé la vitesse de développement avant même l'apparition des mammifères.



Quand les mares s'évaporent...



Quand les mares persistent...



les contractions déclenchées par diverses substances, notamment par une hormone comme l'ocytocine, augmentent quand on ajoute de la CRH à des morceaux de muscle utérin humain.

À l'Université de Warwick, Edward Hillhouse et Dimitri Grammatopoulos ont identifié plusieurs types de récepteurs de la CRH sur les cellules de l'utérus ; leur proportion change au cours de la gestation. Au début de la grossesse, les récepteurs de la CRH déclenchent des réactions intracellulaires qui facilitent normalement la relaxation des cellules musculaires. Ultérieurement, au moment de l'accouchement, les récepteurs de l'utérus favorisent les contractions.

Restent deux questions ouvertes : pourquoi le placenta fabrique-t-il de la CRH, et comment la quantité fabriquée est-elle régulée? On a montré qu'une fois que le placenta commence à libérer de la CRH, le cortisol entretient la sécrétion. Les femmes enceintes qui fabriquent de la CRH en produisent des quantités différentes dès le début de leur grossesse, peut-être en raison de leur alimentation ou des variations génétiques interindividuelles.

Chez la femme, la production placentaire de CRH commence lentement vers la douzième semaine de gestation. Tout d'abord, elle stimule la zone surrénale fœtale et lui fait sécréter de

petites quantités de sulfate de DHEA, que le placenta transforme en estrogènes. Simultanément, la CRH du placenta et, probablement, celle du cerveau fœtal transmettent un signal à une autre région des glandes surrénales, qui se mettent à sécréter un peu de cortisol dans le sang du fœtus. Le cortisol continuerait à stimuler la synthèse placentaire de CRH, formant un système auto-entretenu, où la production de CRH ne cesse jamais ; le circuit fonctionne sans arrêt. Lorsque sont atteints des seuils critiques de concentrations en CRH, en estrogènes, en prostaglandines et, probablement, en divers autres facteurs, l'utérus et le col se modifient, et le travail commence.

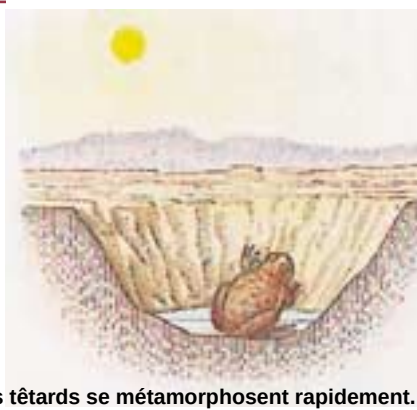
L'évolution des systèmes de régulation

Cette description reste incomplète, car on sait, notamment, que le circuit auto-entretenu précédemment décrit n'est pas seul à déclencher l'accouchement. D'autres facteurs, telle la taille du fœtus, interviennent : un bébé arrivé à maturité étire le muscle utérin, ce qui intensifie la sensibilité du muscle aux contractions. L'état nutritionnel du fœtus joue aussi un rôle : on a constaté qu'une brebis privée de nourriture met bas plus rapidement. Le mécanisme en jeu protège le jeune : quand un fœtus est gros et que le placenta vieillit, l'apport nutri-

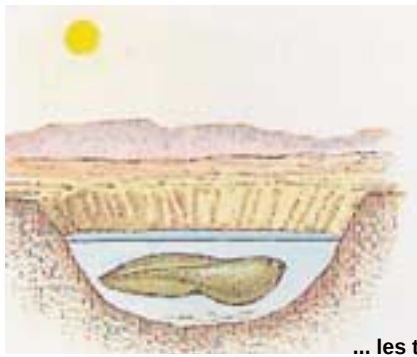
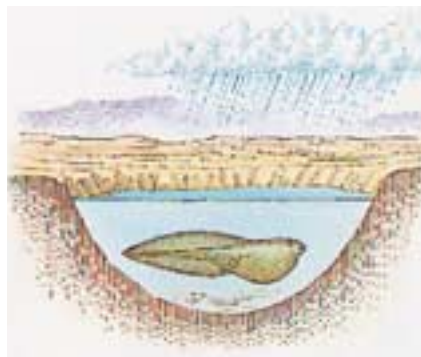
tif peut être insuffisant. Ce même mécanisme se retrouve probablement dans l'espèce humaine, car chez les femmes juives enceintes qui jeûnent le jour de Yom Kippur – et réduisent ainsi l'apport nutritif de leur fœtus –, le nombre d'accouchements est anormalement élevé ce jour-là. L'apport alimentaire insuffisant active-t-il le système de stress du fœtus dont l'hypothalamus se met à fabriquer de la CRH? Cette libération de CRH stimulerait la production d'ACTH et de cortisol, amplifiant l'activité de tout le circuit qui déclenche l'accouchement.

Comme les estrogènes et la CRH augmentent la contractilité de l'utérus, nous pensons que certains mécanismes du système du déclenchement de l'accouchement sont redondants. Ainsi, la CRH pourrait ne jouer qu'un rôle mineur sur l'utérus la plupart du temps, mais devenir primordiale lorsque la fabrication d'estrogènes est insuffisante. Cette redondance serait peut-être beaucoup plus qu'une simple sécurité. Elle permettrait aux systèmes complexes d'évoluer : quand, dans une voie redondante, une modification améliore le fonctionnement d'un organisme, elle est conservée ; au contraire, quand la modification est délétère, une autre voie peut empêcher que cette modification ne devienne fatale.

En collaboration avec d'autres équipes, nous étudions comment le



... les têtards se métamorphosent rapidement.



... les têtards se métamorphosent plus lentement.

système qui commande l'accouchement a évolué : nous essayons notamment de déterminer quand et pourquoi les primates ont des contrôles de la mise bas plus complexes que ceux des autres mammifères.

Nous avons la certitude que la CRH est un élément essentiel du développement depuis très longtemps, sans doute avant même l'apparition des mammifères. Ainsi, Robert Denver, de l'Université du Michigan, a mis en évidence l'influence de la CRH sur la vitesse de développement et de métamorphose des têtards du crapaud du désert, *Scaphiopus hammondi* (voir l'encadré ci-dessus).

La prévention des accouchements prématurés

Aussi fascinantes que soient les questions sur l'évolution de ces systèmes, l'étude du déclenchement de l'accouchement a un objectif primordial : la prévention des accouchements prématurés. Plusieurs options thérapeutiques résultent déjà de l'amélioration de la compréhension des systèmes de régulation de l'accouchement chez la femme.

Avec d'autres équipes nous testons l'efficacité d'inhibiteurs de la CRH afin de prévenir les accouchements prématurés. Nous avons récemment montré qu'un antagoniste de la CRH,

l'antalarmine, retarde la mise bas chez la brebis. Si cet antagoniste est efficace et sans danger chez les primates, on le testera chez des femmes qui risquent d'accoucher avant terme. On teste aujourd'hui des antagonistes de l'ocytocine, et quelques résultats préliminaires semblent montrer l'efficacité des inhibiteurs de la prostaglandine.

On cherche aussi à dépister les femmes à risque. On mesure les concentrations en CRH dans le sang maternel, et on cherche d'autres marqueurs significatifs d'un dysfonctionnement. Nous étudions, par exemple, si une augmentation des enzymes qui dégradent le collagène du col révélerait les femmes enceintes susceptibles d'accoucher avant terme. Nous avons aussi montré que la

concentration en CRH maternelle indiquerait les chances de succès d'un déclenchement artificiel du travail : le déclenchement réussit plus facilement chez les femmes dont les concentrations en CRH sont élevées que chez celles qui ont peu de CRH.

Des tests d'identification des femmes risquant d'accoucher prématurément seront un jour disponibles. Simultanément, on peut chercher des substances qui modifient la production de CRH ou qui ralentissent l'horloge placentaire commandant l'accouchement. Fondamentales ou appliquées, les recherches ont le même objectif : donner à davantage d'enfants la chance de naître sans les handicaps physiques ou mentaux qui sont trop souvent associés à une naissance avant terme.

Roger SMITH est professeur d'endocrinologie à l'Université de Newcastle, en Australie.

Transmettre la vie à l'aube du XXI^e siècle : de la fécondation à la naissance, sous la direction de Françoise Ferré, Dossiers documentaires INSERM-Nathan, 1994.

Mark MCLEAN et al., *A Placental Clock Controlling the Length of Human Pregnancy*, in *Nature Medicine*, vol. 1, n° 5, pp. 460-463, mai 1995.

Stuart KAUFFMAN, *At Home in the Universe : The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*, Penguin Books, 1995.

C.A. MECENAS et al., *Production of Premature Delivery in Pregnant Rhesus Monkeys by Androstenedione Infusion*, in *Nature Medicine*, vol. 2, n° 4, pp. 443-448, avril 1996.

F. FERRÉ, *À quoi servent les hormones de la grossesse ?*, in *Gynécologie internationale*, tome 7, n° 4, pp. 93-96 et n° 5, pp. 137-142, 1998.

La visualisation de l'embryon humain

BRADLEY SMITH

La microscopie par résonance magnétique révèle les secrets de l'embryon au cours de son développement.

Les images d'embryons humains obtenues par microscopie par résonance magnétique sont fascinantes. Ces images, obtenues au Centre de microscopie de l'Université de médecine Duke, permettent de voyager, par ordinateur interposé, à travers tout un organisme humain qui se forme.

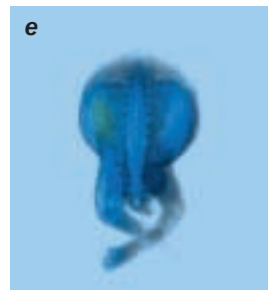
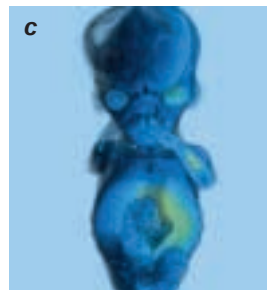
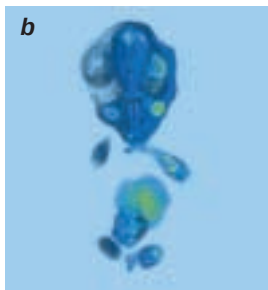
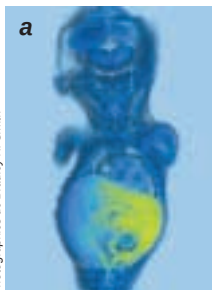
Ces images sont précieuses pour les biologistes qui cherchent à comprendre les étapes du développement normal et pathologique, ainsi que les facteurs qui les commandent. Jusqu'à présent, l'embryologie se fondait essentiellement sur des coupes d'embryons d'animaux normaux et d'animaux génétiquement modifiés. Pour améliorer le diagnostic des anomalies congénitales et leur traitement, on doit relier les informations tirées des modèles animaux aux stades correspondants de l'embryon humain.

En 1996, j'ai commencé une collection d'images virtuelles, fabriquées

à partir de la collection d'embryons humains conservée au Musée de la médecine de l'Institut de pathologie des forces armées, à Washington. Elle rassemble des embryons humains à tous les stades du développement : des embryons de un jour, de plusieurs semaines, ou encore des fœtus à des stades précoces (un embryon devient un fœtus à huit semaines). Le plus petit mesure environ 0,2 millimètre, et le plus grand une trentaine de millimètres. Ces embryons, qui proviennent de fausses couches et d'avortements, ont été rassemblés entre 1887 et 1917 par l'embryologiste Franklin Paine Mall. Aujourd'hui, la collection contient aussi des embryons découverts lors d'autopsies pratiquées sur des femmes qui étaient enceintes au moment de leur décès.

Pour préparer des images par microscopie par résonance magnétique, nous avons utilisé ces embryons,

1. UN FŒTUS HUMAIN DE 64 JOURS a été visualisé par microscopie par résonance magnétique et par microscopie optique classique (petit cartouche ci-dessus). À ce stade, l'embryon mesure environ 30 millimètres. Les techniques de visualisation assistée par ordinateur peuvent rendre certaines régions de l'embryon transparentes, tout en gardant d'autres zones opaques. En réglant ainsi l'opacité, on voit des structures internes à des profondeurs variées, dans leur contexte naturel et sans endommager l'échantillon (a – c). On peut faire des agrandissements, faire tourner l'embryon ou l'éloigner (d – f) ; on peut également utiliser un procédé de segmentation pour visualiser les organes, par exemple les poumons (g – k).



Photographies de Bradley R. Smith