

Atos - Joseph Fourier Prize 2018

The international prize rewarding
scientific excellence in
High Performance Computing,
Artificial Intelligence and
Quantum Computing.

Register for the competition
in France
from March 21st to June 8th 2018

Go to:
atos.net/atos-joseph-fourier-prize

Chercheurs, déposez votre dossier pour le Prix Joseph Fourier 2018 avec ATOS et GENCI, pour accélérer la recherche et l'innovation dans la simulation numérique, l'intelligence artificielle et le calcul quantique.

A l'occasion du 250^{ème} anniversaire de la naissance du célèbre mathématicien et physicien français dont les travaux ont largement contribué à la modélisation mathématique des phénomènes physiques, aujourd'hui au coeur des technologies du numérique, participez au Prix Atos Joseph Fourier 2018 !

Récompensant une personne ou une équipe pour l'excellence de travaux réalisés au sein d'un laboratoire français, public ou privé, le Prix Atos - Joseph Fourier 2018 vise à accélérer la recherche et l'innovation dans trois domaines clés pour la société :

- la simulation numérique
- l'intelligence artificielle
- le calcul quantique

Le Prix Atos - Joseph Fourier 2018 dotera chaque domaine d'un lot de 10 000 euros et distinguera les participants en leur accordant jusqu'à 200 000 heures de temps machine sur des supercalculateurs de GENCI.

Les dossiers seront évalués par un Jury de personnalités indépendantes, représentantes du monde scientifique et industriel français, qui désignera les lauréats du Prix Atos - Joseph Fourier 2018. **Les dossiers devront être déposés avant le 8 juin 2018. La remise des prix se tiendra en juillet 2018.**



L'ESSENTIEL

> Le succès d'une grossesse dépend du développement et du fonctionnement du placenta, un organe atypique qui à la fois sépare et connecte la mère et le fœtus.

> Le placenta est le premier organe que l'embryon produit. Curieusement, le système immunitaire de la mère

ne perçoit ni l'un ni l'autre comme étrangers. Certaines cellules maternelles aideraient même le placenta à se former et à se fixer à l'utérus.

> On s'aperçoit aussi que les dysfonctionnements de l'interface fœtomaternelle causent non seulement des complications durant

la grossesse, mais des troubles plus tard dans la vie.

> Les chercheurs commencent à comprendre certains mécanismes en jeu. Ils essaient aussi d'expliquer comment certains virus, comme Zika, franchissent le placenta.

Le placenta, cet inconnu

Le placenta, l'organe le plus mystérieux de l'anatomie humaine, est bien plus qu'une simple centrale d'approvisionnement du fœtus. À la fois lien avec la mère et barrière, il conditionnerait la vie entière de l'enfant.

Pendant des dizaines d'années, les responsables de la santé publique ont cru que le virus Zika ne causait que des maladies bénignes. Toutefois, depuis l'épidémie survenue en 2015 au Brésil, il ne fait aucun doute que le virus se transmet d'une femme enceinte à son fœtus, avec de lourdes conséquences. Dans certains cas, l'enfant meurt avant la naissance; dans d'autres, il naît avec de graves séquelles cérébrales, notamment une tête anormalement petite (microcéphalie). Mais comment le virus peut-il atteindre le fœtus? Cela reste mal compris, car, pour ce faire, il doit traverser le placenta, un organe qui relie l'enfant à sa mère et qui empêche la transmission d'autres virus similaires portés par les moustiques, comme ceux responsables de la dengue ou de la fièvre jaune.

Ces dernières années, cette énigme et d'autres ont donné un nouvel élan à la recherche sur le placenta, le premier et le plus gros organe à se développer chez l'embryon. C'est d'ailleurs un produit de ce dernier, et non de la mère;

entre autres fonctions, il fournit au fœtus les nutriments et l'oxygène nécessaires et le débarrasse de ses déchets. Pourtant, malgré son rôle majeur au cours de la grossesse, c'est probablement l'un des organes les moins connus du corps humain.

La vulnérabilité du placenta face à Zika n'est pas la seule énigme. Depuis longtemps, les chercheurs se demandent pourquoi le système immunitaire de la mère n'identifie pas le fœtus et le placenta comme des corps étrangers à éliminer. En effet, non seulement il n'agit pas contre le placenta, mais il contribue à son développement et à son fonctionnement.

Les recherches menées dans certains laboratoires, dont le nôtre, commencent à apporter des réponses intéressantes à ces questions. À travers ces découvertes, nous nous rendons compte que certaines complications survenant lors de la grossesse – que l'on pensait dues à des dysfonctionnements d'origine maternelle – sont en fait imputables à des défauts du placenta ou de son interaction avec l'utérus. Il arrive même que certaines variations subtiles >

LES AUTEURS



ADRIAN ERLEBACHER
professeur au département
de biologie médicale
de l'université de Californie
à San Francisco



SUSAN J. FISHER
professeure au département
d'obstétrique, de gynécologie
et des sciences de la reproduction
de l'université de Californie
à San Francisco



Ici, le placenta (à gauche) est toujours relié au nouveau-né. En général, la mère l'expulse peu après la naissance et la section du cordon ombilical.

> dans le placenta affectent la santé d'une personne plus tard dans sa vie.

Même si le placenta suscite de nombreuses interrogations, deux aspects de cet organe sont bien connus: sa structure et les étapes de son développement. À l'accouchement, le placenta pèse un peu plus de 500 grammes et présente deux faces distinctes: la partie attachée à la paroi utérine de la mère avant l'accouchement, qui ressemble à une éponge gorgée de sang, et celle en regard du bébé, qui comporte un réseau de vaisseaux sanguins convergeant vers le cordon ombilical (*voir la photo ci-contre*).

UNE INVASION RAPIDE

Le placenta se développe vite, ce qui lui permet de remplir les fonctions d'autres organes en développement jusqu'à ce que ceux-ci soient pleinement fonctionnels: comme le foie, il métabolise les nutriments; comme les poumons, il échange l'oxygène contre le dioxyde de carbone; et, comme les reins, il traite et rejette les déchets.

Moins d'une semaine après la fécondation, des cellules spécialisées, nommées trophoblastes, émergent à la surface de l'embryon. La première mission de ces cellules (lesquelles produisent aussi des hormones qui préviennent le corps de la mère de la présence de l'embryon) est d'entrer en contact avec la paroi utérine et de s'y implanter. Les trophoblastes se divisent alors rapidement et forment des extensions qui s'insinuent dans la paroi. Ils s'organisent en deux couches: l'une, composée de cellules nommées cytotrophoblastes, fait face à l'embryon. L'autre, constituée de cellules qui fusionnent entre elles (des syncytiotrophoblastes), recouvre la première et devient la surface du placenta. Finalement, le placenta prend la forme d'un disque attaché à la paroi utérine par une structure ramifiée.

Durant les deuxième et troisième semaines suivant la fécondation, ces ramifications commencent à se remplir de cellules de soutien et de vaisseaux sanguins. Ces structures deviennent matures à peu près au moment où la femme découvre qu'elle est enceinte. On les nomme alors villosités chorales.

Dans la course qu'entreprend le placenta pour devenir fonctionnel très tôt pendant la grossesse, sa capacité à détourner le flux sanguin maternel est primordiale. Cet exploit est rendu possible grâce au parcours extraordinaire des cytotrophoblastes. Dans un premier temps, ces cellules s'attachent à la paroi utérine, puis elles y migrent en profondeur. Il y a presque vingt ans, l'une de nous (Susan Fisher) a découvert que les cytotrophoblastes se transforment pendant ce processus, de telle façon qu'ils imitent les cellules tapissant les vaisseaux sanguins. Ce mimétisme leur permet de s'introduire dans les artères chargées d'oxygène de la mère (*voir l'encadré pages 50-51*).

Une fois à l'intérieur, elles remontent le revêtement interne de chaque conduit, le remplaçant au fur et à mesure.

Du fait de cette invasion, les artères de l'utérus s'élargissent et perdent le tonus qui, habituellement, limite la quantité de sang transporté. À la fin du premier trimestre, les artères s'ouvrent sur les espaces entre les villosités chorales, libérant les grandes quantités de sang maternel (ainsi que les nutriments et l'oxygène qu'il contient) nécessaires à la croissance de l'enfant. Les cytotrophoblastes envahissent aussi les veines utérines, permettant au sang fœtal de revenir du placenta vers le corps de la mère, ce qui complète le circuit tout en évacuant le dioxyde de carbone et les autres déchets hors du fœtus.

Le sang des artères de la mère baigne la surface du placenta à seulement quelques couches cellulaires du propre sang de l'enfant. Cette proximité maximise les échanges de nutriments, de gaz et de déchets. Ces dernières années, des chercheurs ont aussi établi que le placenta libère de grandes quantités d'ADN fœtal dans le sang de la mère, ce qui rend possibles les tests génétiques prénataux à partir d'une simple prise de sang de la mère. De tels tests remplacent peu à peu les procédures anciennes plus invasives telles que le prélèvement des villosités chorales ou l'amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique).

Si les gènes du fœtus orchestrent une majeure partie du développement du placenta, le microenvironnement qui entoure l'organe joue aussi un rôle vital. Ces vingt dernières années, les recherches ont révélé à quel point le succès d'une grossesse dépend des échanges entre les cellules maternelles du tissu utérin et les ramifications du placenta. Les zones où le placenta et l'utérus se rencontrent – l'interface fœtomaternelle – comportent diverses sortes de cellules immunitaires nommées leucocytes (*voir l'encadré page 52*), qui ont migré depuis le sang de la mère. Les trophoblastes du fœtus assurent le fonctionnement du placenta en maintenant un contact constant avec ces leucocytes et d'autres cellules utérines.

LA FACE CACHÉE DES CELLULES TUEUSES

Le comportement des cellules immunitaires maternelles est surprenant. Le placenta, dont la moitié du matériel génétique provient du père, est un corps étranger pour la mère. Or le système immunitaire ne le reconnaît pas comme un envahisseur et ne le détruit pas, alors qu'il se déclenche contre une greffe d'organe. On sait aujourd'hui que certains changements dans le système immunitaire de la mère aident son corps à tolérer le placenta. Des processus locaux se produisant au sein de l'utérus interviennent aussi. Par exemple, en 2012, l'un de nous (Adrian Erlebacher) a montré que,



Ce côté du placenta, observé avec le cordon ombilical juste après la naissance, faisait face à l'enfant pendant la grossesse. L'autre côté, qui ressemble à une éponge gorgée de sang, était attaché à la paroi utérine de la mère.



parmi les leucocytes présents, ceux qui habituellement rejettent les organes greffés sont incapables de se rassembler dans la paroi utérine près du placenta.

Toutefois, le corps de la mère fait plus que simplement tolérer le placenta. Il promeut la croissance invasive des tissus fœtaux. Au début des années 1980, par exemple, des chercheurs ont découvert que des leucocytes particuliers, les cellules tueuses naturelles, sont présents en grand nombre du côté utérin de l'interface fœtomaternelle. Habituellement, ces cellules spécialisées tuent les tumeurs et les cellules infectées par des virus. Mais dans les années 1990, une équipe menée par Anne Croy, qui travaille désormais à l'université Queen's, au Canada, a fait une découverte contre-intuitive: ces cellules soutiennent aussi le développement du placenta – et en particulier le remodelage des artères utérines par les cytotrophoblastes. Elles produiraient des substances qui favoriseraient la perte des cellules maternelles tapissant les artères et, par conséquent, la colonisation des vaisseaux sanguins par les cellules placentaires.

Vu le rythme effréné du développement placentaire et les nombreux types de cellules formant la paroi utérine, il n'est pas surprenant que des erreurs se produisent durant la formation

de l'interface fœtomaternelle. De telles erreurs causent un éventail varié de complications. Les plus importantes sont rassemblées sous le nom de «grands syndromes obstétricaux», notamment les naissances prématurées (l'accouchement se produit avant 37 semaines révolues de grossesse), le retard de croissance intra-utérin (le bébé est plus petit que prévu) et la prééclampsie (la mère développe soudainement une haute pression artérielle qui entraîne des dégâts vasculaires).

QUAND L'INTERFACE DÉFAILLE

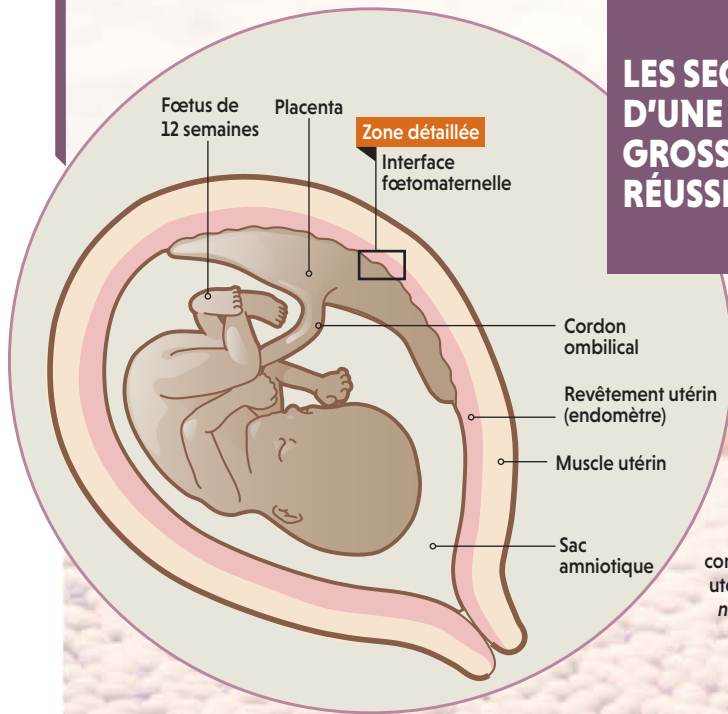
De récentes études ont permis d'élucider l'origine de certaines de ces complications. On pensait par exemple que la prééclampsie, qui touche environ 8% des premières grossesses, était une toxémie: une forme d'intoxication du sang de la mère due à des toxines que le placenta aurait libérées dans l'utérus. On pense désormais que cette complication provient d'un déploiement insuffisant des cytotrophoblastes dans les artères utérines pendant la première moitié de la grossesse. Le sang est alors acheminé en trop faible quantité jusqu'au fœtus, ce qui restreint sa croissance. Le placenta – qui s'est alors développé de façon anormale – libère effectivement des substances toxiques pour la mère, en particulier dans son sang, mais ces toxines ne semblent pas être la cause de la maladie, comme on le croyait jusqu'alors; elles en sont plutôt une conséquence. Si elle n'est pas traitée, la prééclampsie entraîne de sérieux dégâts chez la mère et l'enfant, voire leur mort.

On ignore pourquoi le placenta cesse de fonctionner correctement en cas de prééclampsie. Le dysfonctionnement pourrait provenir des cytotrophoblastes ou de certaines cellules maternelles, ou encore d'une combinaison des deux. En effet, contre toute attente, les cellules tueuses naturelles de la mère seraient aussi impliquées. En 2014, dans un article de synthèse sur le rôle de ces cellules durant la grossesse, Ashley Moffett et Francesco Colucci, immunologistes de la reproduction à l'université de >

Le microenvironnement qui entoure le placenta joue un rôle vital dans son développement

LES SECRETS D'UNE GROSSESSE RÉUSSIE

Le succès d'une grossesse dépend des activités qui se déroulent à l'interface du corps de la femme enceinte et de son fœtus, où le placenta (issu des cellules embryonnaires) touche la paroi utérine. Pour fonctionner correctement – c'est-à-dire transporter l'oxygène, les nutriments et les fluides du sang maternel vers le fœtus (un embryon devient un fœtus huit semaines après la fécondation) –, cette interface nécessite une certaine coordination du placenta, de l'utérus et, comme le montrent de récentes études, du système immunitaire de la mère. Le sang maternel commence à affluer vers le placenta dix à douze semaines après la fécondation.



Cellules déciduales constituant le revêtement utérin (toutes les cellules ne sont pas à l'échelle sur ce schéma)

Artère spiralée

L'INVASION DE L'UTÉRUS

1

Remodelage des artères

Le placenta comporte des structures ramifiées nommées villosités chorales formées de cellules dites trophoblastes. La surface de ces villosités est constituée de trophoblastes ayant fusionné – des syncytiotrophoblastes –, des cellules qui recouvrent une couche de trophoblastes n'ayant pas fusionné – les cytotrophoblastes. Certains cytotrophoblastes traversent la couche de cellules fusionnées et envahissent les artères spiralées de l'utérus, où elles imitent les cellules des vaisseaux sanguins de la mère.

2

Échange d'éléments

Les artères transformées de la mère s'ouvrent sur les espaces situés entre les villosités chorales (dont la plupart flottent et ne sont pas attachées au revêtement utérin par des cytotrophoblastes). Elles baignent ainsi les syncytiotrophoblastes dans du sang maternel, facilitant les échanges d'éléments entre la mère et le fœtus. Les veines utérines transportent le sang désoxygéné hors de ces zones.

Sang maternel oxygéné

Villosités chorales flottantes

Cytotrophoblaste

Syncytiotrophoblaste

Transfert de nutriments et d'oxygène

Sang fœtal

Ancrage de la villosité chorale par le déploiement des cytotrophoblastes

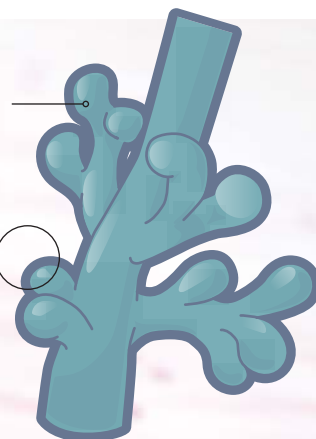
Transfert de déchets, du dioxyde de carbone et d'hormones

DES RAMIFICATIONS UTILES

À l'interface fœtomaternelle, la taille et la complexité des villosités chorales du placenta augmentent à mesure que ce dernier croît et développe des ramifications. Celles-ci se couvrent à leur tour de minuscules ramifications longues d'un dixième de micromètre, ce qui augmente considérablement la surface des villosités. Seule une mince couche de cellules placentaires sépare le sang maternel – libéré dans les espaces entre les villosités chorales – du sang fœtal circulant dans les vaisseaux des villosités chorales. Cette organisation maximise les échanges d'oxygène de nutriments, d'hormones et de déchets. Tant que le placenta n'est pas irrigué, le fœtus reçoit des nutriments sécrétés par les cellules du revêtement utérin.



Villosité chorale



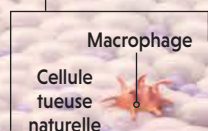
DES ÉNIGMES

De nombreuses zones d'ombre demeurent sur la façon dont le placenta se développe et fonctionne. Notamment, on ne connaît toujours pas l'élément déclencheur de l'accouchement – un processus pendant lequel les muscles utérins de la mère, restés au repos tout au long de la grossesse, se contractent avec la force nécessaire pour expulser le bébé et le placenta. De plus, après la naissance de l'enfant, comment le placenta, qui était pourtant fermement attaché à l'utérus et à ses vaisseaux sanguins, se détache-t-il soudain ? Une autre énigme est le moyen par lequel le virus Zika et d'autres agents inflammatoires traversent le placenta (qui en temps normal bloque le passage des agents pathogènes et des toxines) pour rejoindre le fœtus, où ils causent de lourds dégâts. Les chercheurs explorent aussi l'idée selon laquelle le placenta et l'utérus disposeraient d'un microbiote – un écosystème miniature de bactéries et de virus, voire de champignons, qui, quand il est perturbé, serait responsable de complications lors de la grossesse.

3 Le système immunitaire en renfort

Le placenta envahit aussi la paroi utérine, où, parmi les cellules déciduales qui la constituent, résident les cellules immunitaires maternelles – en particulier des cellules tueuses naturelles et des macrophages. Ces cellules joueraient un rôle important pour faciliter l'invasion.

Cellules immunitaires de la mère



Veine

Sang désoxygéné



LE PARADOXE DE LA GROSSESSE

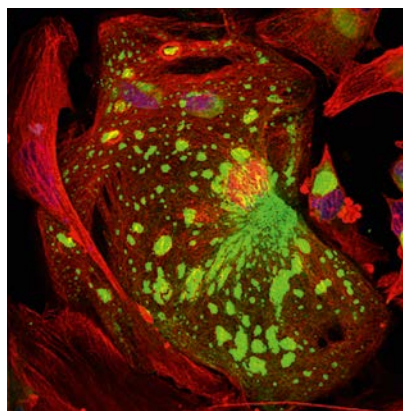
La grossesse est un paradoxe immunologique : dès l'implantation de l'embryon et jusqu'à la naissance, le système immunitaire de la mère accepte cet intrus. Ces dernières années ont révélé qu'une population particulière de cellules immunitaires constitue un acteur majeur de cette tolérance : des cellules tueuses naturelles spécifiques de l'utérus, notées dNK et qui, contrairement aux autres cellules tueuses naturelles (NK) de l'organisme, ne tuent pas de cellules.

Bien avant l'implantation de l'embryon, la paroi utérine se prépare, à travers l'imprégnation hormonale, pour la mise en place de l'interface maternofoetale, qui servira de site d'ancrage du placenta. Dès ce moment, les cellules du système immunitaire inné – des leucocytes incluant macrophages, cellules dendritiques et dNK – infiltrent la future interface. Au premier trimestre, les cellules dNK représentent jusqu'à 70% des leucocytes de l'interface maternofoetale. Le dialogue privilégié entre les cellules du système immunitaire maternel et les trophoblastes issus de l'embryon (des cellules spécialisées du placenta) permet au placenta et au fœtus de se développer en harmonie avec le système immunitaire maternel.

En conditions normales, les cellules dNK ne sont pas tueuses bien qu'elles soient équipées d'une machinerie fonctionnelle pour cela. Au contraire, elles orchestrent les différentes étapes du développement du placenta. Les trophoblastes contribuent également au développement du placenta en apprivoisant le système immunitaire maternel et en limitant l'état d'inflammation. En 2015, en analysant les mécanismes

moléculaires qui différencient les cellules NK bénéfiques de l'utérus de celles, cytotoxiques, de la circulation sanguine maternelle, nous avons montré que les fonctions cytotoxiques des cellules NK sont finement contrôlées par des récepteurs particuliers – des protéines qu'elles portent à leur surface : alors que les cellules NK cytotoxiques expriment surtout des formes activatrices de ces récepteurs, les cellules dNK en expriment principalement des formes inhibitrices. De plus, le microenvironnement de l'interface maternofoetale aide à maintenir l'expression de ces formes inhibitrices et la fonction tolérante des cellules dNK.

Ainsi, en l'absence de pathologie placentaire, la mère et le fœtus vivent en harmonie grâce à des mécanismes spécifiques et transitoires. Mais une multitude d'agents pathogènes sont susceptibles de fragiliser cet équilibre. On connaît encore mal leur mode de transmission de la mère au fœtus et leur action à l'interface maternofoetale, mais des pistes se dessinent, notamment grâce à l'étude de deux virus : le cytomé-



Le virus Zika (en vert) se réplique dans les cellules stromales de l'interface maternofoetale (en rouge, le réseau de microtubules de ces cellules et en bleu, leurs noyaux).

galovirus (CMV), dont l'infection, endémique, concerne des milliers de nouveau-nés chaque année, et le virus Zika, transmis par le moustique et qui a provoqué une crise majeure ces deux dernières années. Tous deux ont la capacité de nuire au développement du placenta et du fœtus. L'infection de la femme enceinte par le CMV ou Zika peut causer des malformations congénitales graves, des pathologies du placenta et toute une série d'autres problèmes de santé pour les nouveau-nés.

Les leçons apprises du CMV suggèrent que plusieurs voies de transmission de la mère au fœtus seraient impliquées selon le terme de la grossesse : notamment, le virus circulant dans le sang maternel atteindrait les villosités flottantes du placenta et y pénétrerait ; des particules virales ayant colonisé des cellules de la mère infecteraient aussi directement les trophoblastes de l'embryon en passant d'une cellule à l'autre (transcytose) ; une infection ascendante – *via* les sécrétions cervicales et non le sang maternel – est aussi possible. Par ailleurs, en 2013, nous avons montré que lorsque l'infection de l'interface maternofoetale a lieu durant le premier trimestre, les cellules dNK deviennent cytotoxiques. Il reste cependant à déterminer le rôle de cette activation dans le développement de l'infection, de même que celui des modifications du microenvironnement de l'interface maternofoetale.

Quant à l'étude de Zika, elle suggère que l'interface maternofoetale sert de plateforme pour la réplication et l'amplification du virus avant sa dissémination dans les cellules du placenta et du fœtus. En 2016, nous avons en effet apporté la preuve que, durant le premier trimestre de la grossesse, le virus Zika est capable de se répliquer et d'endommager à la fois l'interface maternofoetale, le placenta et le cordon ombilical. Ses cibles sont multiples : des cellules du revêtement utérin (cellules stromales, macrophages, cellules de Hofbauer), les trophoblastes de l'interface maternofoetale et même les cellules mésenchymateuses du cordon ombilical.

Il reste encore beaucoup à comprendre sur le fonctionnement de l'interface maternofoetale. Néanmoins, il ne fait plus aucun doute que celle-ci est le siège d'un dialogue programmé, très élaboré, constitué de questions et de réponses moléculaires. Ce dialogue s'instaure entre la mère et le fœtus dès le début de la grossesse, et sa perturbation peut être délétère dès les premiers stades de la vie.

NABILA JABRANE-FERRAT

Directrice de recherche du CNRS au Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan (Inserm, université Paul-Sabatier)

H. El Costa *et al.*, *Scientific Reports*, vol. 6, article 35296, 2016.

J. Siewiera *et al.*, *Nature Communications*, vol. 6, article 10183, 2015.

J. Siewiera *et al.*, *Plos Pathogens*, vol. 9(4) : e1003257, 2013.



► Cambridge, suggèrent que si le placenta et la mère sont trop similaires d'un point de vue immunologique, les cellules tueuses naturelles utérines ne seront pas capables de soutenir pleinement le remplacement des cellules maternelles qui tapissent les artères utérines par les cellules placentaires.

Un autre grand syndrome obstétrical – la naissance prématurée – a récemment attiré l'attention, car, selon l'Organisation mondiale de la santé, sa fréquence augmente dans tous les pays disposant de données fiables. Ainsi, on estime que chaque année, 15 millions d'enfants naissent prématurément dans le monde, soit plus de un bébé sur dix. Or s'il arrive qu'une infection intra-utérine entraîne un accouchement précoce, la plupart des naissances prématurées n'ont aucune cause clairement identifiée. En fait, on ne sait toujours pas quel mécanisme déclenche l'accouchement à la fin d'une grossesse. Il est probable qu'une sorte d'horloge compte les 280 jours de gestation humaine. On sait en revanche que, dès que l'alarme se déclenche, une cascade inflammatoire s'active dans l'utérus, laquelle est probablement la cause directe des contractions utérines et de la

Dès cinq semaines après la fécondation, le placenta est une structure ramifiée, mais il reste assez pâle, car il n'est pas encore irrigué par le sang maternel. Cette photo est celle d'un embryon issu d'un avortement ; normalement, à ce stade, le placenta entoure encore entièrement l'embryon et son sac amniotique.

naissance. Mais où bat cette horloge ? Dans le fœtus, le placenta ou l'utérus ? Le développement anormal du placenta tôt durant la grossesse dérèglerait-il cette horloge ? Cela reste un des mystères de la biologie humaine.

D'une façon générale, les symptômes des grands syndromes obstétricaux et les mécanismes impliqués se recoupent. Par exemple, le déploiement insuffisant des cytotrophoblastes, associé à la prééclampsie, est aussi une caractéristique du retard de croissance intra-utérin et de certains cas de naissance prématurée. Une meilleure compréhension de la façon dont les dysfonctionnements de l'interface fœtomaternelle produisent ces diverses complications aiderait à gérer ces dernières.

L'OMBRE DURABLE DU PLACENTA

Ces complications ont des conséquences immédiates sur les nouveau-nés, allant de problèmes de santé traitables en unité intensive néonatale à des déficiences neurologiques permanentes. Cependant, leurs effets ne se limitent pas à l'enfance ; il arrive qu'ils se manifestent des décennies plus tard sous la forme de maladies chez l'adulte, et il y a des raisons de penser que des dysfonctionnements du placenta soient impliqués dans leur survenue.

L'idée que les conditions de vie dans l'utérus puissent causer des maladies plus tard dans la vie – hypothèse dite de l'origine fœtale – n'est pas nouvelle. L'épidémiologiste britannique David Barker l'a proposée dans les années 1980 pour expliquer le nombre élevé d'individus atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète dans les régions pauvres d'Angleterre. Il avait remarqué que les adultes touchés avaient plus souvent été en insuffisance pondérale à la naissance que les personnes saines, signe possible d'une sous-alimentation pendant la grossesse. Certains chercheurs pensent que la malnutrition et un placenta défectueux affecteraient la façon dont les gènes d'un fœtus orchestrent son développement – mais les mécanismes responsables de ce processus sont inconnus.

Par ailleurs, des études épidémiologiques indiquent clairement que les enfants nés d'une mère ayant contracté certaines infections, telle la grippe, durant la grossesse ont un risque plus élevé de présenter des troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques comme l'autisme, la bipolarité ou la schizophrénie. Une étude menée en 2016 chez la souris suggère comment la grippe pourrait modifier le développement cérébral de façon si subtile que les conséquences ne se manifesteraient que des décennies plus tard. Des travaux antérieurs avaient montré que des agents imitant les virus, responsables d'inflammations systémiques chez des souris gestantes, causaient des comportements autistes chez leur progéniture. Dans l'étude ►

> de 2016, Dan Littman, de l'université de New York, Jun Huh, de la faculté de médecine de l'université du Massachusetts, et leurs collègues ont montré que l'agent qui déclenche l'inflammation est une petite protéine messagère du système immunitaire – l'interleukine-17 – produite par les cellules immunitaires de la mère. Grâce à des techniques d'imagerie avancées, ils ont observé que cette protéine était directement responsable d'infimes changements structuraux dans le cerveau des fœtus affectés.

Mais comment l'interleukine-17 maternelle franchit-elle le placenta pour atteindre le cerveau du fœtus alors que de nombreuses autres molécules de taille similaire en sont incapables? Deux hypothèses en particulier sont à l'étude: selon l'une, le placenta transporterait activement cette protéine du sang maternel vers le système circulatoire fœtal, lui donnant ainsi accès au cerveau; selon l'autre, les cellules immunitaires de la mère qui produisent la protéine franchiraient directement le placenta jusqu'au fœtus.

POURQUOI ZIKA INFECTE-T-IL PLUS LES FŒTUS BRÉSILIENS?

L'épidémie de Zika illustre les dégâts qu'un virus infectant la mère peut infliger lorsqu'il parvient à franchir le placenta. Toutefois, à l'heure actuelle, l'étude du mode d'action de ce virus soulève plus de questions qu'elle n'apporte de réponses. Ce n'est pas très surprenant: le lien entre l'infection par le virus Zika pendant la grossesse et les troubles observés chez les nouveau-nés n'a été établi que récemment. Même le nombre de malformations congénitales est incertain et semble varier selon les régions. Dans une étude parue en janvier 2017 sur la population américaine, des chercheurs des départements américains de santé publique et du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies n'ont détecté de malformations congénitales que chez 6% des fœtus dont la mère avait été infectée par Zika. Mais une étude parue un mois plus tôt sur la population brésilienne a montré que près de la moitié des fœtus infectés présentaient des séquelles. De plus, certains enfants brésiliens ont développé des troubles neurologiques *a posteriori*, alors qu'ils avaient été diagnostiqués comme sains. Ainsi, les conséquences les plus lourdes de l'infection – en particulier la microcéphalie – semblent se manifester davantage au Brésil qu'ailleurs. Certains chercheurs suspectent une substance chimique présente dans l'environnement brésilien d'affaiblir le placenta et de le rendre plus sensible à Zika. Mais une infection simultanée avec un microbe local pourrait aussi être à l'œuvre.

Le mécanisme par lequel le virus Zika rejoint le fœtus reste aussi à préciser. Traverse-t-il le placenta, infectant chaque cellule sur son passage quel que soit son type? Ou est-il

Des anomalies du placenta seraient impliquées dans des maladies chez l'adulte

véhiculé par un type cellulaire particulier, comme les cellules immunitaires de la mère? On sait que certains agents pathogènes remontent du vagin vers l'utérus, accédant ainsi aux tissus fœtaux. Quelle que soit la façon dont le virus Zika atteint le fœtus, une fois arrivé, il s'y établit solidement. En effet, les pathologistes moléculaires du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies ont découvert que Zika est capable de persister plusieurs mois dans le placenta et de se répliquer dans le cerveau d'un enfant même après sa naissance.

Zika n'est pas le seul agent pathogène qui s'attaque au fœtus. Chaque année dans le monde naissent quelque 100 000 bébés atteints de la rubéole congénitale, source de surdité, d'une déformation des yeux, de maladies cardiaques et d'autres troubles importants. Le paludisme, l'herpès et la fièvre Ebola causent aussi des dégâts létaux s'ils sont contractés pendant la grossesse. Les mécanismes par lesquels ils infectent le fœtus restent à déterminer, mais des pistes se dessinent. Certains pathogènes infecteraient plus facilement que d'autres les trophoblastes placentaires, en particulier au début de la grossesse. Les mécanismes immunitaires de l'interface fœtomaternelle sont probablement aussi impliqués, les cellules immunitaires utérines ayant deux fonctions contradictoires. D'un côté, elles protègent le fœtus et le placenta des infections. De l'autre, elles empêchent le système immunitaire maternel d'attaquer le placenta.

Pour combler ces lacunes, l'Institut américain Eunice Kennedy Shriver pour la santé des enfants et le développement humain a lancé, il y a trois ans, le *Human placenta project*. Son objectif est de comprendre cet organe encore mal connu qui «influence sur la santé d'une femme et de son enfant non seulement durant la grossesse, mais tout au long de leur vie». Au regard des impacts du placenta sur la santé, sa compréhension devrait être une priorité de la recherche en santé. ■

BIBLIOGRAPHIE

E. Maltepe et S. J. Fisher, **Placenta : The forgotten organ**, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 31, pp. 523-552, 2015.

A. Moffett et F. Colucci, **Uterine NK cells : Active regulators at the maternal-fetal interface**, *J. Clin. Investig.*, vol. 124(5), pp. 1872-1879, 2014.

A. Erlebacher, **Immunology of the maternal-fetal interface**, *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 31, pp. 387-411, 2013.

I. Brosens et al., **The « Great obstetrical syndromes » are associated with disorders of deep placentation**, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 204(3), pp. 193-201, 2011.

E. D. Carosella et N. Rouas-Freiss, **Comment la mère tolère son fœtus**, *Pour la Science*, n° 410, pp. 46-52, 2011.

À DÉCOUVRIR ÉGALEMENT

le hors-série Pour la Science



En vente chez
votre marchand de journaux
ou sur boutique.pourlascience.fr

POUR LA
SCIENCE.fr



La naissance fulgurante des planètes

Une naissance lente et progressive : tel était le scénario des origines pour les planètes du Système solaire. Mais des études récentes, notamment de la météorite Allende, racontent une autre histoire, bien plus rapide et agitée.

L'AUTEURE



LINDA ELKINS-TANTON
géoplanétologue,
spécialiste de l'évolution
des planètes telluriques
à l'université d'État de
l'Arizona, aux États-Unis

L'ESSENTIEL

> Jusqu'il y a tout juste dix ans, les astrophysiciens pensaient que le Système solaire s'était formé suivant un processus de croissance lent et régulier, allant de petites particules de poussière aux grosses planètes.

> Des analyses récentes de météorites, vestiges de la naissance du Système solaire, indiquent au contraire

que sa formation a été le fruit d'un processus chaotique et rapide impliquant de nombreuses collisions.

> Pour vérifier ce scénario, une sonde partira en 2022 vers Psyché, un étrange astéroïde entièrement métallique qui serait le fragment dénudé d'un ancien noyau planétaire.

Alors que je sortais d'une salle de cours au MIT (Institut de technologie du Massachusetts), où je venais de discuter avec les étudiants de la façon dont se forment les planètes, mon collègue Ben Weiss m'a invitée dans son bureau. Spécialiste du magnétisme dans les roches spatiales, il voulait me montrer les nouvelles données concernant l'un de ces cailloux, une météorite du nom d'Allende. Il était très excité, car ces résultats avaient le potentiel de chambouler presque tout ce que les géologues planétaires pensaient savoir des débuts du Système solaire.

Cet épisode remonte à 2009 et, cet automne-là, l'équipe de Ben Weiss a montré qu'Allende (qui s'est écrasée au Mexique en 1969 et qui contient certains des plus vieux matériaux connus du Système solaire) portait dans sa structure des signes de l'existence d'un champ magnétique ancien. Cette découverte était une surprise, car les astrophysiciens pensaient que les champs magnétiques étaient l'apanage des grandes planètes, comme la Terre, où se manifeste un effet de dynamo magnétique. Ce dernier est dû aux mouvements turbulents de convection du métal chaud et liquide à l'intérieur de ces planètes. Or Allende était probablement un fragment d'un planétésimal (un embryon de planète). Et d'après ce que l'on pensait à l'époque, un planétésimal ne pouvait pas atteindre une température suffisante pour que le métal qu'il contenait puisse fondre. Comment était-il alors possible, se demandait Ben Weiss, que cet ancien vestige du Système solaire ait produit une dynamo magnétique?

Mes étudiants venaient de m'assaillir de questions sur l'évolution planétaire m'incitant à revoir certaines vérités enseignées dans les manuels, et il se trouvait que j'avais les grandes lignes d'une idée nouvelle qui pouvait aider Ben Weiss. Je me suis approchée de son tableau blanc, et j'ai commencé à esquisser mon raisonnement.

On sait depuis longtemps que les planétésimaux contenaient des éléments radioactifs, des atomes instables de courte durée de vie, notamment de >

L'astéroïde Psyché (ici une vue d'artiste) pourrait être le vestige d'un noyau de fer et de nickel d'un précurseur de planète qui aurait été détruit lors d'une collision.

© Avec l'aimable autorisation de l'ASU et de Peter Rubin/Iron Rooster Studios