

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.

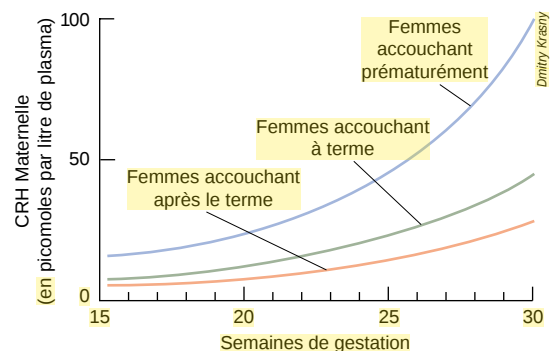
Les concentrations en estrogènes maternels, d'abord assez faibles, augmentent progressivement. Le travail commence quand les estrogènes et les autres forces qui favorisent les contractions de l'utérus l'emportent sur celles qui les inhibent.

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.

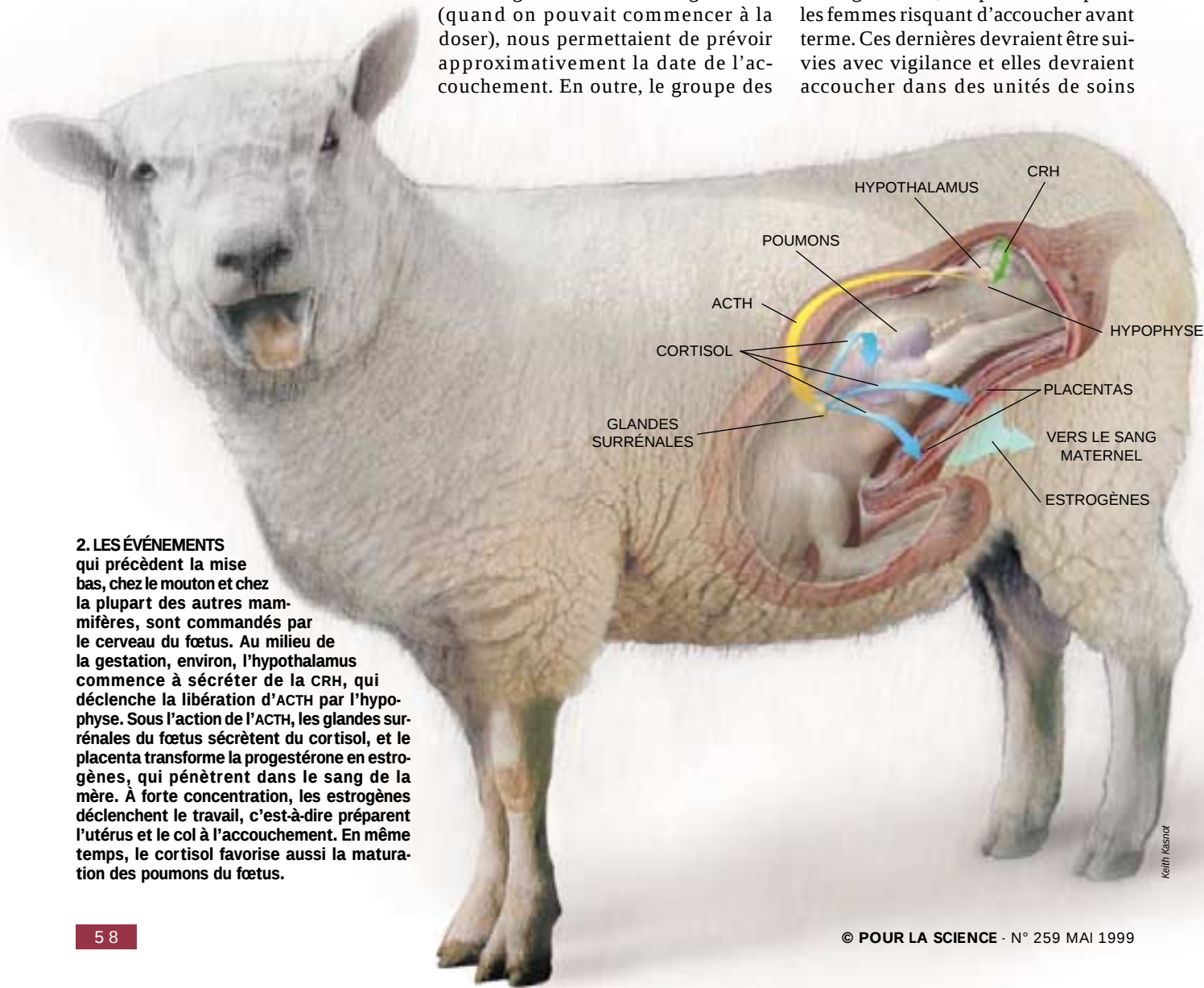
Mon collègue Mark McLean rechercha alors un lien éventuel entre la CRH et le déclenchement de l'accouchement. Il rassembla des prélèvements sanguins de près de 500 femmes, recueillis tout au long de leur grossesse, mesura la concentration en CRH pour savoir si le moment de l'accouchement dépendait de 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.