

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.

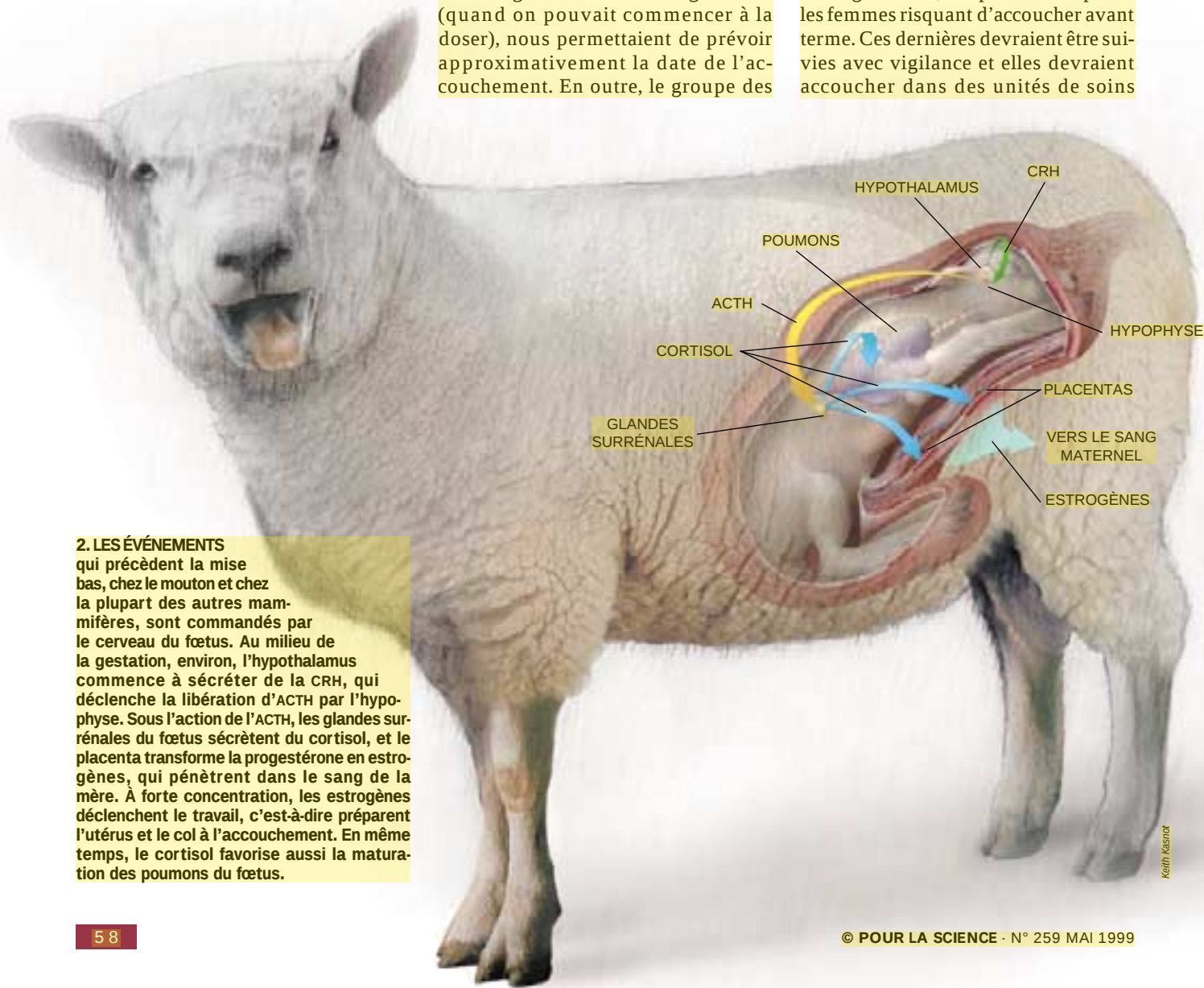
Mon collègue Mark McLean rechercha alors un lien éventuel entre la CRH et le déclenchement de l'accouchement. Il rassembla des prélèvements sanguins de près de 500 femmes, recueillis tout au long de leur grossesse, mesura la concentration en CRH pour savoir si le moment de l'accouchement dépendait de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

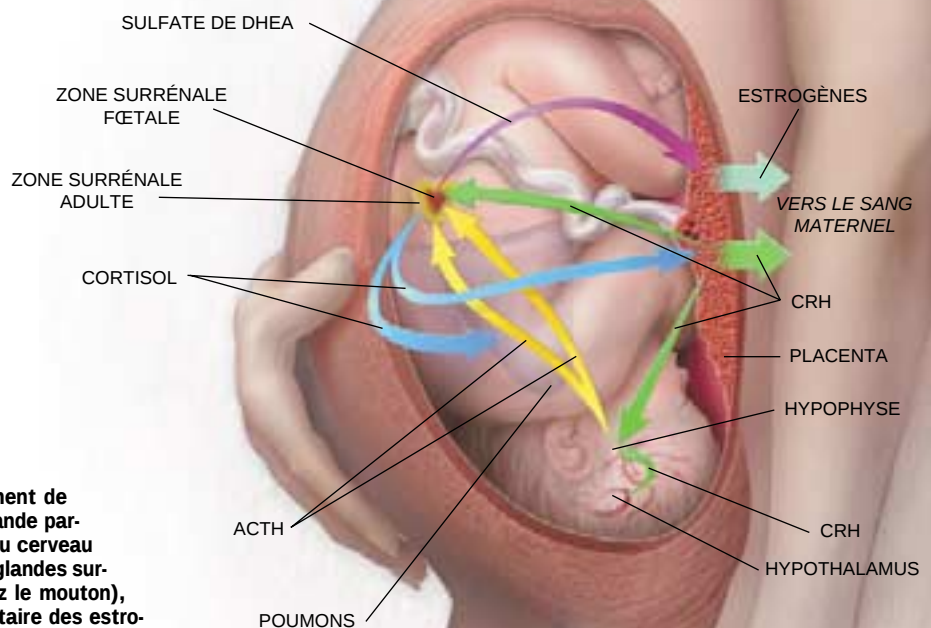
CRH et déclenchement du travail

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.