

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

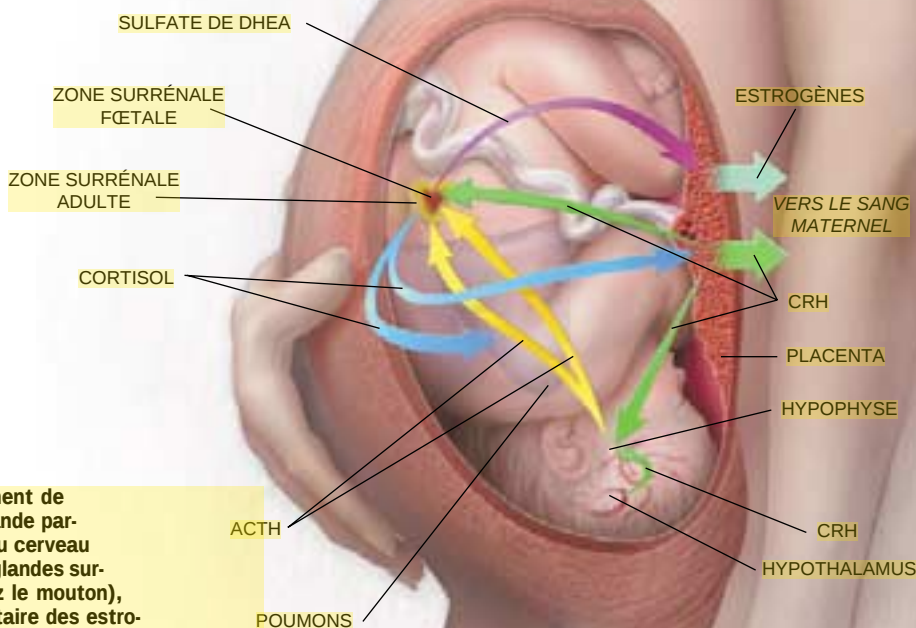
Vers la fin des années 1980, notre équipe et celle de Robin Goland, à l'Université de Columbia, ont commencé l'étude des babouins. Alors que les concentrations en CRH ne cessent d'augmenter chez les femmes enceintes, elles ont des variations différentes chez les femelles

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

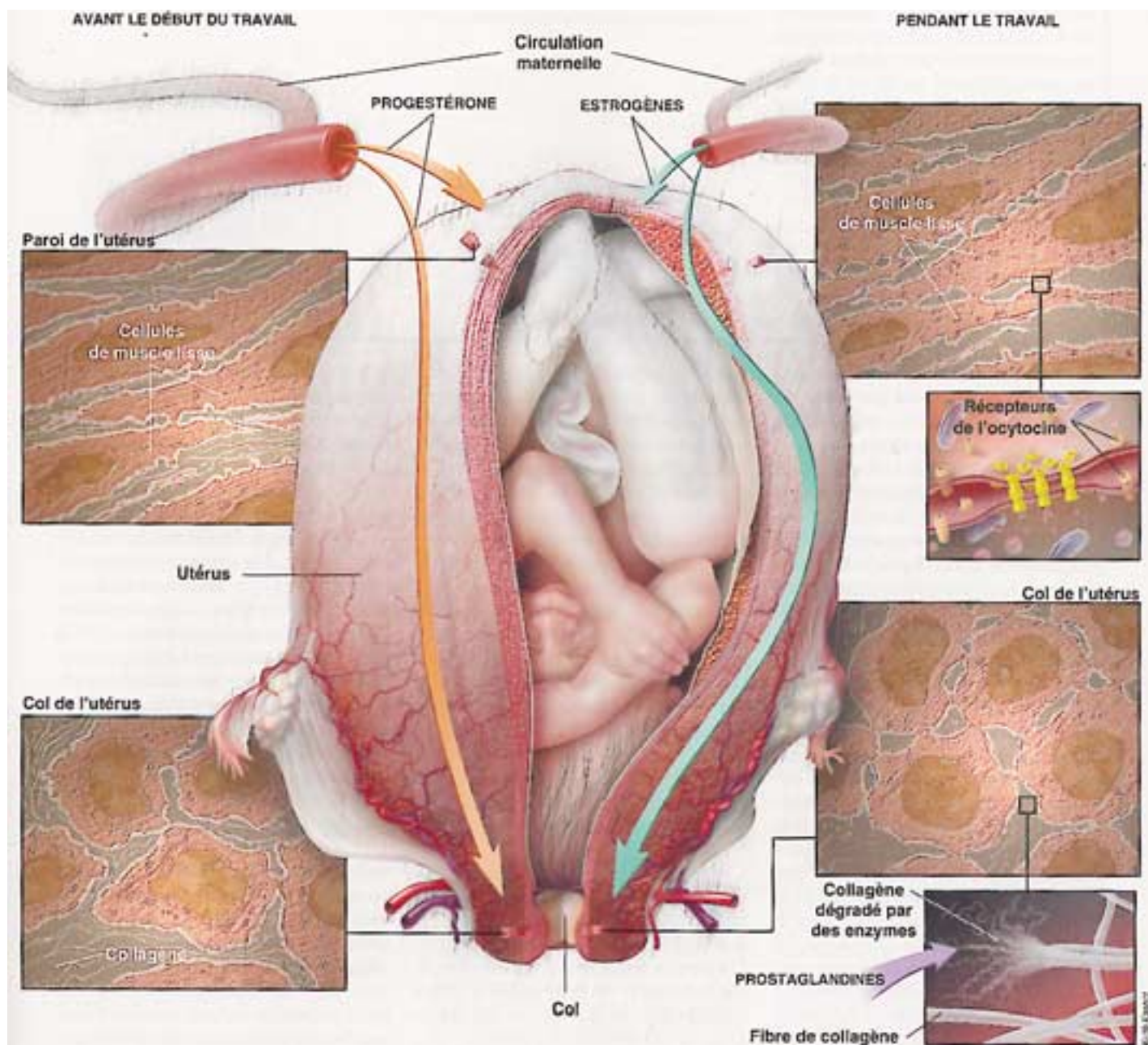
Pour que le travail ne se déclenche qu'au moment où le fœtus est prêt à vivre hors du ventre maternel, le système de déclenchement de l'accouchement doit s'assurer non seulement que les concentrations en estrogènes sont assez élevées, mais aussi que le cortisol a été fabriqué en quantité suffisante pour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