

Les autres rôles de la CRH

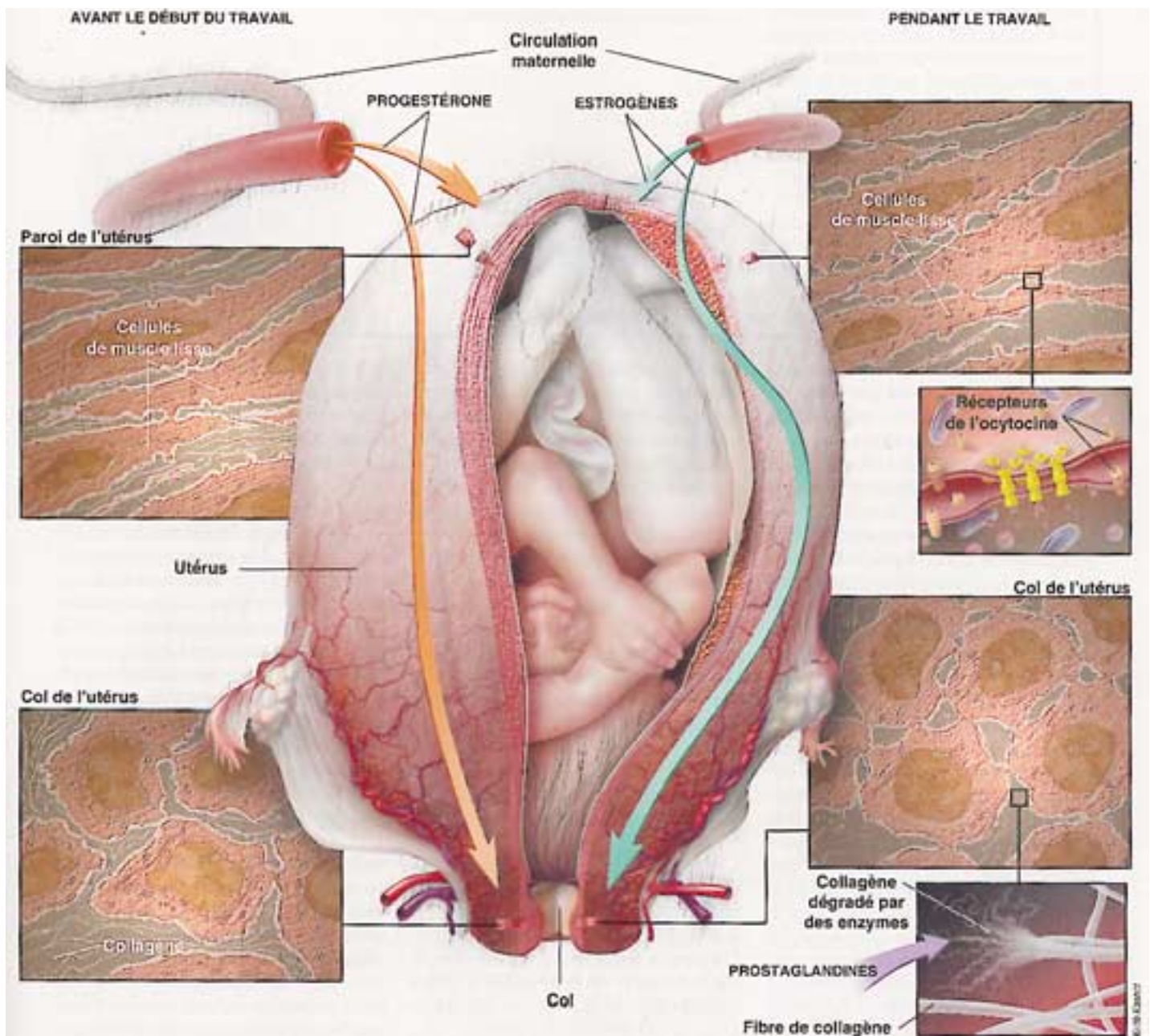
Pour que le travail ne se déclenche qu'au moment où le fœtus est prêt à vivre hors du ventre maternel, le système de déclenchement de l'accouchement doit s'assurer non seulement que les concentrations en estrogènes sont assez élevées, mais aussi que le cortisol a été fabriqué en quantité suffisante pour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

A 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*).

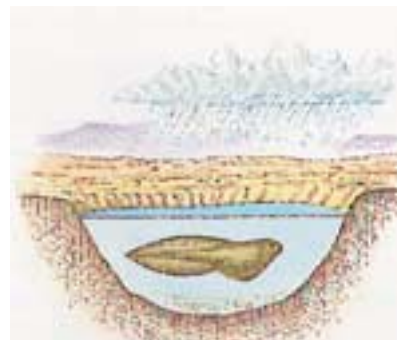
Robert Denver, de l'Université du Michigan, a trouvé que ces effets de l'environnement sont liés à la CRH, produite plus rapidement lorsque l'eau manque. Ainsi, la CRH semble avoir commandé la vitesse de développement avant même l'apparition des mammifères.



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.

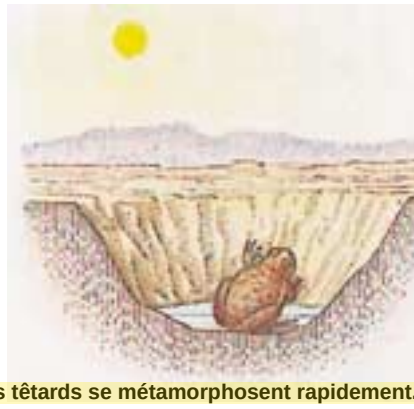
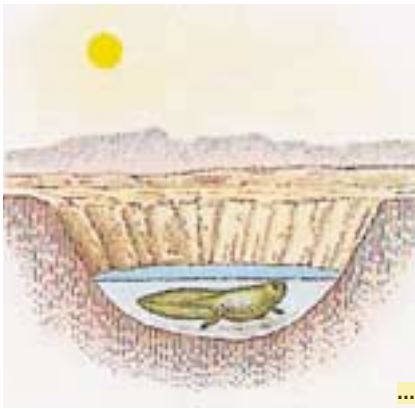
L'évolution des systèmes de régulation

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-

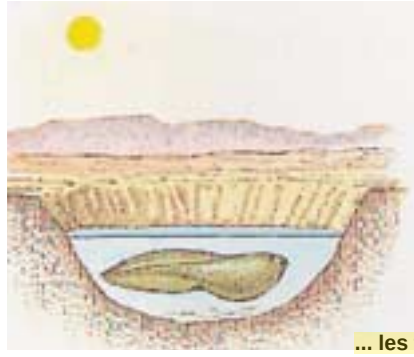
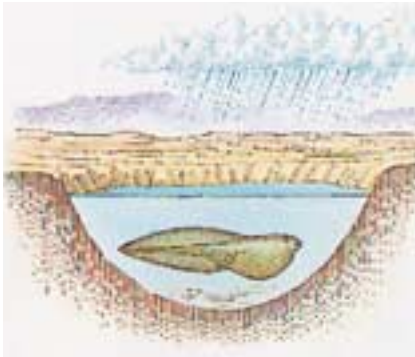
tif peut être insuffisant. Ce même mécanisme se retrouve probablement dans l'espèce humaine, car chez les femmes juives enceintes qui jeûnent le jour de Yom Kippur – et réduisent ainsi l'apport nutritif de leur fœtus –, le nombre d'accouchements est anormalement élevé ce jour-là. L'apport alimentaire 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.