



➤ 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.