

ROBERT COURRIER (*)

Hormones et gestation. Réflexions d'un endocrinologiste.

La progestérone du corps jaune est l'hormone de base sur laquelle repose l'édifice gestatif : c'est vraiment l'hormone de la mère. La folliculine œstrogène est surtout l'hormone de la femelle, bien qu'elle puisse s'adjoindre à la progestérone au cours de la grossesse. La progestérone est indispensable à l'édification du berceau utérin dans lequel l'œuf, ou blastocyste, pourra s'implanter, se nider. C'est fort heureux que le corps jaune n'apparaisse qu'après l'ovulation, car son hormone a la propriété de s'opposer à une ovulation nouvelle.

Cette propriété « antiovlante » est connue depuis longtemps, mais c'est récemment que fut fondée sur elle l'une des solutions proposées pour contrôler les naissances.

La progestérone est très peu active par la voie digestive, d'où l'idée d'obtenir par synthèse des progestatifs artificiels actifs par la bouche.

On se heurte alors à un autre problème car les progestatifs artificiels sont souvent androgènes de surcroît. C'est le cas pour le premier progestatif artificiel préparé en 1937 par INHOFFEN et HOHLWEG et appelé la prégnéninolone ou éthinyltestostérone. J'ai constaté, avec mon collaborateur A. JOST, que cette substance est bien progestative : elle remplace le corps jaune et assure l'évolution de la gestation chez la lapine ovariectomisée. Mais en même temps, elle traverse le placenta et virilise les fœtus femelles qui naissent avec une prostate (1942). Il fallut attendre 16 ans pour que WILKINS de Baltimore retrouve, en 1958, cette action masculinisante chez des filles nouveau-nées dont les mères, en menace d'avortement, avaient ingéré des comprimés de prégnéninolone pendant leur grossesse.

On sait de mieux en mieux que certaines drogues, bienfaisantes chez la femme enceinte, ont le pouvoir de traverser la barrière placentaire et d'exercer des effets catastrophiques sur l'embryon en développement. Il est superflu d'insister. Il n'en est pas moins vrai que le problème de la perméabilité placentaire est fort important. J'ai démontré, en 1924, que la folliculine œstrogène peut traverser le pla-

(*) Accademico.

centa. Je l'avais trouvée dans le liquide amniotique humain et j'avais constaté qu'en l'injectant à des Cobayes dans la dernière partie de leur gestation, elle provoquait l'hypertrophie mammaire chez les fœtus mâles et femelles et le développement du tractus utéro-vaginal chez les fœtus femelles. C'était en somme la réalisation expérimentale de la *crise génitale* du nouveau-né.

Beaucoup de substances ont la faculté de franchir le placenta. Nous l'avons signalé aussi pour la testostérone chez le Chat et chez le Singe : l'androgène agit sur le tractus génital des fœtus ; mais il est hautement probable qu'il intervient aussi sur leur complexe hypothalamo-hypophysaire. Des auteurs ont observé qu'il suffit d'une seule injection de testostérone, faite à une jeune Ratte dans les premiers jours de la vie, pour la rendre stérile. Parvenue à l'âge de la puberté, elle est incapable d'ovuler. Son hypophyse ne sécrète plus assez de L.H., hormone de l'ovulation et de la lutéinisation.

Il est manifeste que certaines hormones agissent avec prédilection sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. Nous sommes ici en présence du mécanisme appelé maintenant le « feedback hormonal ». J'ai contribué autrefois à le mettre en évidence en démontrant l'existence d'un équilibre glandulo-hormonal : il existe, ai-je dit, un équilibre entre l'activité de la thyroïde et la quantité de son hormone qui circule dans le sang à ce point que si l'hormone est fournie en excès du dehors, la thyroïde se met au repos. On sait aujourd'hui ce qui se passe : le libérateur hypothalamique T.R.F. fait sécréter la thyroestimuline hypophysaire T.S.H. et, par un choc en retour, les hormones thyroïdiennes excrétées viennent freiner soit T.S.H., soit T.R.F.

Quand KENDALL eut isolé la cortisone, il remarqua, lui aussi, qu'elle attaque la cortico-surrénale. On y remédie actuellement en administrant en même temps de l'A.C.T.H. Or, voici un exemple qui nous ramène à la perméabilité placentaire : avec Mesdames COLONGE et BACLESSE, nous avons administré de la cortisone à des Rattes gestantes, la grossesse peut évoluer, mais les nouveau-nés sont de taille réduite, ils sont fragiles et meurent rapidement. A l'examen, on voit que leur cortico-surrénale est restée à l'état indifférencié. Cette observation, faite chez l'animal, a été confirmée plus tard dans l'espèce humaine. Des médecins de Nancy ont publié l'observation suivante : une jeune femme, atteinte de néphrose lipidique, est traitée par de fortes doses d'un dérivé de la cortisone. Elle devient enceinte et poursuit le traitement. Elle accouche d'un enfant qui meurt rapidement ; à l'autopsie, les surrénales de ce nouveau-né présentent une zone corticale atrophiée. Les médecins pensent que l'insuffisance surrénale est la raison du décès et ils admettent que la corticothérapie massive, imposée à la mère, est à l'origine de l'atrophie cortico-surrénalienne de son nouveau-né.

Les hormones ne sont pas les seules substances capables de traverser aisément le placenta. On le sait depuis longtemps, mais il arrive qu'on l'oublie. Madame MANN, de Cambridge, administre de l'iode radioactif à une femelle de Cobaye récemment fécondée, elle constate que l'iode pénètre dans les blastocystes. On peut supposer à bon droit que des femmes pourraient donner naissance à des enfants anormaux si, au début d'une grossesse encore insoupçonnée, elles avaient subi un examen de leur thyroïde à l'aide de l'iode 131 ; cet examen serait sans doute oublié

lors de la naissance. Remarquons en passant que l'iode traverse aussi la glande mammaire du fait de sa grande propension pour les protéines du lait ; il s'accumule 3 fois plus dans la mamelle que dans la thyroïde de la mère d'après certains auteurs, et, bien entendu, il pénètre aussi dans la thyroïde du nourrisson.

•••

La lapine a permis des recherches intéressantes sur l'endocrinologie de la gestation du fait de son ovulation provoquée par le coit. En prenant comme critère sa maigreur utérine, j'ai pu affirmer autrefois, contrairement aux dires de certains auteurs, qu'il existe deux hormones ovariennes distinctes. Nous possédons maintenant à l'état cristallisé l'œstrogène et la progestérone.

Dans cette espèce, le corps jaune gestatif est indispensable jusqu'au terme ; le placenta ne sécrète pas de progestérone comme c'est le cas chez la femme. Si l'on extirpe les ovaires d'une lapine gestante, la grossesse est interrompue en 48 heures et, le plus souvent, les fœtus se résorbent dans l'utérus. Ils évoluent normalement si l'on administre à la femelle castrée 5 mg. de progestérone par jour. Que se passe-t-il quand on injecte des quantités plus faibles de progestérone ? Nous avons observé dans ces conditions diverses sortes d'anomalies.

L'une d'elles est la dissociation fœto-placentaire : les embryons meurent et leurs placentas continuent à se développer. Une telle dissociation est connue chez la femme. En réalité, le fœtus n'est pas indispensable à la progression de la grossesse, le rôle essentiel semble être joué par le placenta. On l'a constaté chez le Singe : après l'ablation chirurgicale du fœtus, le placenta continue à vivre, il peut être expulsé seulement vers l'époque du terme.

Une autre anomalie par déficience lutéinique chez la lapine est la gestation partielle. On trouve, côte à côte dans les cornes utérines, des fœtus momifiés et des fœtus qui poursuivent leur évolution. Parfois les fœtus qui survivent sont anormalement petits ; ils peuvent même présenter des anomalies de développement : spina bifida, anencéphalie, colosomie.

L'endocrinologiste se demande par quel mécanisme la progestérone accomplit son travail. Cette hormone est indispensable à la mise en route de la gestation parce qu'elle maintient en vie les œufs libres grâce aux sécrétions tubo-utérines et parce qu'elle maintient le berceau utérin dans lequel les œufs pourront s'implanter. Plus tard l'hormone progestative permet à l'utérus de s'hypertrophier et de se prêter à l'expansion fœtale qui est impétueuse. Voici une lapine au 19^e jour de la gestation qui en dure normalement 30 ou 32. Ses fœtus mesurent, au 19^e jour, 25 mm de long. J'ouvre son abdomen, j'enlève les 2 ovaires et je libère un fœtus. Pour cela, j'arrache délicatement, lambeau par lambeau, le muscle utérin en commençant par le pôle antimésométral. Je m'arrête sur les bords placentaires ; la poche des eaux découverte fait saillie avec le fœtus qu'elle renferme. Je referme l'abdomen. L'autopsie est pratiquée le 28 jour. Les fœtus, laissés dans les cornes utérines, sont en résorption, ils mesurent encore 25 mm, ils sont morts rapidement après la castration : c'est la loi. Mais où se trouve le fœtus libéré ? Je le vois plus haut parmi les anses intestinales, il est vivant, s'agite et mesure 85 mm de long. Son placenta s'est

détaché de l'utérus et s'est fixé sur le péritoine, sans doute très vite. J'en déduis que le fœtus intra-utérin éprouve un besoin hormonal que le fœtus extra-utérin ne ressent plus. Sans hormone ovarienne, l'utérus régresse et n'est plus capable de suivre la croissance fœtale, le fœtus semble tué par compression. Certaines expériences sur le Rat m'ont fourni la preuve d'une telle compression. En l'absence d'hormone, la matrice du lapin devient un danger pour le fœtus qu'elle abrite; elle reste toutefois nécessaire parce qu'on peut en sortir.

•••

La folliculine œstrogène intervient-elle au cours de la gestation à côté de la progestérone ? Il existe entre les deux hormones d'étroites relations fonctionnelles qui consistent en une synergie ou en un antagonisme suivant les quantités en présence et selon l'espèce animale.

Chez la lapine, l'œstrogène s'oppose aisément à la progestérone : avec certaines quantités d'œstradiol, on arrête à comp sûr la gestation, c'est l'avortement folliculaire.

Chez la femme, c'est la progestérone qui domine ; elle s'oppose par exemple à l'action de l'œstrogène sur la glaire cervicale. Il n'y a pas possibilité d'avortement folliculaire chez la femme. On note le plus souvent une synergie entre les deux hormones qui peuvent collaborer.

La femelle du Rat a permis d'intéressantes études. Dans cette espèce, l'œstrogène peut être abortif en s'opposant à la progestérone ; inversement la progestérone s'oppose à l'action kératinisante de l'œstrogène sur l'épithélium vaginal. L'étude de la nidation chez la Ratte a donné lieu à d'importantes expériences dans mon laboratoire de la part d' A. PSYCHOYOS.

Voici une première expérience : une ratte est fécondée. On la castré deux jours après et on lui injecte de la progestérone. Les œufs vivent à l'état libre dans l'utérus, mais ils ne peuvent se nider. Ils pourront subsister ainsi pendant plusieurs jours dans une sorte de torpeur blastocytaire. Si l'on injecte sous la peau de l'œstradiol à faible dose, la nidation s'accomplit. Si la dose est trop forte, elle ne pourra s'effectuer.

Voici une deuxième expérience : appelons les 2 cornes utérines d'une ratte A et B. L'ovaire A est enlevé. La femelle est ensuite soumise au mâle ; des œufs fécondés pénètrent en B. L'ovaire de B est alors extrait et on injecte chaque jour de la progestérone sous la peau pendant toute la durée de l'expérience. Des blastocystes libres vivent dans B, mais ne peuvent se nider. On procède alors à une injection locale d'œstrogène sur B, à la dose d'une fraction de microgramme. Quelques nidations s'opèrent en B. Une semaine plus tard, on introduit en A des blastocystes vivants prélevés sur une autre femelle ; ils y vivent sans se nider. On injecte ensuite une faible dose d'œstradiol sous la peau de cette ratte complaisante et l'on observe des nidations en A et des nidations supplémentaires en B. PSYCHOYOS obtient ainsi des fœtus de taille différente chez la même mère en jonglant avec la nidation.

Il est donc possible d'infliger un retard à l'implantation des œufs. Ce retard survient parfois spontanément chez la ratte qui allaite une nombreuse portée et qui recommence une gestation nouvelle. La grossesse sera prolongée d'un temps égal au retard subi par la nidation.

Chez certaines espèces sauvages, on observe dans les conditions normales un retard considérable de la nidation sans rapport avec la lactation, ni avec l'hibernation. CANTIVENC étudie à Bordeaux le retard de nidation chez le Blaireau. La gestation dure un an dans cette espèce, mais les blastocystes demeurent libres, en somme dans l'utérus, pendant 10 mois ; la gestation effective n'est que de deux mois.

On cite des cas de grossesse prolongée chez la femme. Sont-ils dus parfois à un retard de nidation ? Obstétriquement parlant, ce ne serait pas grave, il suffirait d'attendre. Mais juridiquement, l'affaire se complique. Pour la loi française, il ne saurait se produire de naissance légitime au-delà de 300 jours après la conception. On cite le cas d'un officier déprimé qui s'est donné la mort, 307 jours plus tard, sa veuve accoucha. Les parents du défunt déclarèrent que l'enfant n'était pas leur petit-fils. La cour suprême leur donna raison. On ose espérer, pour la tranquillité de ces juges, que le retard de nidation ne se produit pas chez la femme.

L'action des tranquillisants pose plus d'un problème important à l'endocrinologue de la gestation. Ils peuvent en effet exercer leur action sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et introduire des perturbations. On a dit que certains d'entre eux sont galactogènes chez la femme et qu'ils peuvent retarder la menstruation. On les a étudiés chez les animaux, la chlorpromazine, la réserpine peuvent atteindre le corps jaune, ainsi que la gestation. Ces deux substances suscitent, dans certaines conditions, un retard de la nidation chez la Ratte par carence œstrogénique. Dans mon laboratoire, PSYCHOVOS, ALLOITEAU et ACKER ont provoqué un tel retard à l'aide de la trifluopérazine. Et au moyen de deux applications locales d'œstradiol espacées de 6 jours, ils ont obtenu deux séries de nidation et deux lots de fœtus de taille inégale. La mise-bas ne s'est produite qu'au moment où le deuxième lot arriva à terme ; les fœtus les plus gros moururent dans l'utérus.

Pour terminer ces quelques réflexions, venues à bâtons rompus, je citerai un exemple saisissant d'anomalie de la grossesse humaine par mécanisme hormonal. Une jeune femme mariée depuis quelques années consulte pour stérilité. On lui prescrit une série de gonadotrophine sérique de jument gravide (P.M.S.G.), suivie d'une forte injection d'hormone chorale (H.C.G.). Les règles surviennent après le premier mois. On applique alors un second traitement. Une grossesse se déclare. Hélas, la femme accouche prématurément de 5 fœtus morts, garçons et filles. Et on doit lui enlever les ovaires devenus très kystiques. Le but thérapeutique a été dépassé.

En définitive, les hormones sont des armes puissantes. Il faut, comme la Nature, les utiliser avec sagesse.