

7

Physiologie de la parturition

Le déterminisme de l'accouchement a fait l'objet de nombreuses études. Dans l'espèce humaine, la parturition met en jeu des processus qui restent en grande partie à élucider. Les connaissances déjà acquises démontrent l'implication d'une multitude de facteurs de type génétique, hormonal ou environnemental. Cette complexité, qui se retrouve également dans les mécanismes d'action de ces facteurs, échappe pour le moment à tout principe simplificateur.

D'importantes variations inter-espèces sont constatées au niveau de l'équilibre endocrinien qui conditionne le maintien de la gestation, et dans la préparation de l'utérus à la parturition. Chez la brebis, le fœtus est incontestablement responsable de sa propre naissance, et cette observation a conduit de nombreuses équipes à rechercher l'existence de mécanismes identiques dans l'espèce humaine. Chez la femme, plusieurs observations cliniques attestent de l'existence d'un signal fœtal, qui reste difficile à identifier, l'éventualité d'un signal maternel déterminant étant peu probable.

L'utérus s'acquitte de plusieurs fonctions pendant la grossesse. Il permet l'implantation de l'embryon, puis le développement de l'unité foeto-placentaire grâce à sa croissance, au maintien de l'état d'hypocontractilité du myomètre et à la fermeture du col. Au terme de la grossesse, l'intense activité contractile du myomètre et la dilatation du col permettent la libération d'un fœtus apte à la vie à l'air libre. L'utérus involue ensuite rapidement pendant le post-partum.

Bases cellulaires de la contraction myométriale

Le contrôle de l'activité contractile du muscle utérin pendant la grossesse nécessite l'action de systèmes de régulation puissants et multiples agissant sur l'expression de signaux et de protéines des voies de transduction, récepteurs, protéines G et protéines effectrices (enzymes, canaux ioniques...), qui modulent les taux de seconds messagers. L'AMPc et le GMPc provoquent la relaxation, alors que l'inositol triphosphate et le calcium initient la contraction. Les messagers intracellulaires peuvent également contrôler l'expression de gènes inductibles contribuant à modifier à plus ou moins long terme les réponses à divers stimuli et/ou le phénotype de la cellule musculaire lisse.

Les modifications morphologiques et biochimiques qui affectent l'utérus humain pendant la grossesse sont considérables. Au niveau du myomètre, on constate une dégénérescence des terminaisons nerveuses qui serait, tout au moins fonctionnellement, totale à terme. Par ailleurs, la vascularisation utérine a tendance à évoluer vers un système vasodilaté. L'augmentation de la proportion des fibres musculaires lisses par rapport aux autres constituants du myomètre apparaît maximale en fin de grossesse. Les isoformes des protéines « marqueurs » d'un phénotype « musculaire lisse » (α -actine, desmine, chaînes lourdes de la myosine SM1 et SM2) ont été mises en évidence dans le myomètre humain, SM2 étant à l'heure actuelle le meilleur critère biochimique de différenciation des cellules musculaires lisses en un phénotype contractile (Sakurai et coll., 1996). Dans le myomètre humain, si la gestation n'a que peu d'influence sur l'expression de SM1 et SM2, on observe néanmoins en fin de grossesse une faible représentativité des isoformes non musculaires et l'absence de l'isoforme embryonnaire liées à la multiplication cellulaire (Cavallé et coll., 1995). Le développement du myomètre pendant la grossesse découlerait de phénomènes d'hyperplasie mais surtout d'hypertrophie de la musculature lisse. Les cellules musculaires lisses, dont plus de 80 % de l'espace intra-cellulaire est occupé par les protéines contractiles et du cytosquelette, ont un aspect fusiforme. Leur taille variable s'accroît de façon remarquable pendant la grossesse et en fonction de l'étirement du muscle utérin (Challis et Lye, 1994). Dans le col, dont le tissu conjonctif est le principal composant, des modifications biochimiques sont observées plusieurs semaines avant le terme (Cabrol et coll., 1980). On constate une augmentation de l'hydratation qui serait liée à celle de l'acide hyaluronique, une dispersion des fibres de collagène pouvant être rapportée à des variations dans la distribution des glycosaminoglycanes de la substance fondamentale et à une libération accrue de collagénase par les fibroblastes. Un afflux de polynucléaires, de mastocytes et de macrophages contribuerait à la synthèse de métalloprotéases et de cytokines, ces modifications étant similaires à celles d'une réaction inflammatoire (Chwalisz, 1994 ; Carbonne et Cabrol, 1995). Il est probable qu'en dehors d'une fonction de soutien, la matrice extra-cellulaire et ses modifications jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité myométriale en facilitant notamment les interactions entre cellules (jonctions cellulaires) et les changements de forme des cellules musculaires lisses qui accompagnent le cycle « contraction-relaxation ». Cet aspect n'a pas été exploré dans le myomètre humain. Une seule étude montre une expression plus élevée du collagène de type I et III et de la fibronectine dans le myomètre en relation avec l'état gestationnel (Steward et coll., 1995). Dans d'autres types de cellules musculaires lisses, on observe sur la membrane plasmique une alternance de zones regroupant des plaques denses et des invaginations ou *caveolae* qui augmentent la surface cellulaire. Les plaques denses permettent l'ancrage du cytosquelette et de l'appareil contractile sur la face interne de la membrane

plasmique alors que sur la face externe, leur structure comparable à celle de molécules d'adhésion, assure l'ancrage de la cellule dans la matrice extracellulaire (Small, 1995).

Calcium

Dans le muscle lisse utérin comme dans d'autres muscles lisses, le calcium semble être l'élément décisif et incontournable des mécanismes intracellulaires qui sous-tendent l'activité contractile. L'enzyme clef est la kinase des chaînes légères de la myosine (MLCK) qui, activée par le complexe Ca^{2+} -calmoduline (Ca^{2+} -CaM), phosphoryle les chaînes légères LC20 de la myosine (Figure 7.1). C'est sous cette forme phosphorylée que la myosine peut interagir avec l'actine et entraîner la contraction. La chute de la concentration en calcium intracellulaire (Ca^{2+})_i conduit à la relaxation : la myosine déphosphorylée sous l'action d'une phosphatase spécifique se détache alors de l'actine. Par ailleurs, la phosphorylation de la MLCK entraîne une diminution de sa capacité à activer la myosine et donc à produire la contraction. Ce schéma d'activation, bien établi *in vitro*, ne semble pas toujours pouvoir s'appliquer aussi strictement *in vivo*. De plus, l'importance relative des différentes voies de régulation varie selon qu'il s'agisse de l'activité contractile spontanée ou de celle provoquée par des signaux extra-cellulaires. Quelques travaux chez l'animal suggèrent l'existence d'autres voies de régulation impliquant la PKC et des protéines des filaments fins, la caldesmone et la calponine, dont le rôle est loin d'être élucidé dans l'utérus (Wray, 1993 ; Word et coll., 1993).

Différentes structures et mécanismes sont responsables de l'augmentation de la concentration du (Ca^{2+})_i libre, de 10^{-7} à 10^{-6} M environ, concentration

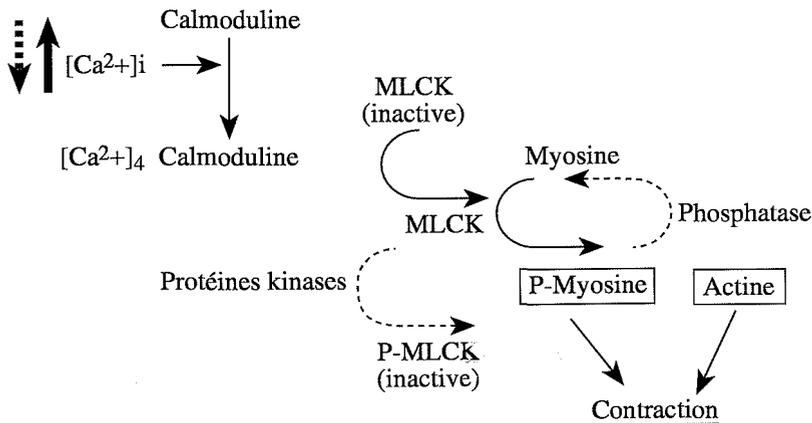


Figure 7.1 : Mécanismes biochimiques de la contraction (—) et de la relaxation (---) du muscle utérin. MLCK : kinase des chaînes légères de la myosine.

indispensable à l'activation de la MLCK. Des canaux calciques, dont la conductance peut être activée par une variation de potentiel transmembranaire (VOC, *Voltage-operated channels*) de type L (« *long lasting* ») et T (« *transient* »), par la fixation d'un ligand spécifique (ROC, *Receptor-operated channels*) ou par la contrainte mécanique. Le $(Ca^{2+})_i$ disponible peut également provenir de sites intracellulaires dont la capacité de stockage augmenterait avec la gestation. Le réticulum sarcoplasmique, en relation étroite avec les *caveolae* de la membrane plasmique est, dans le myomètre, le site principal où des protéines réceptrices de l'inositol triphosphate (IP3) et de la ryanodine, se comportant comme des canaux, permettent l'efflux de Ca^{2+} vers le cytoplasme et la contraction. A l'inverse, au niveau de la membrane plasmique et du réticulum sarcoplasmique, plusieurs systèmes contribueraient à abaisser le $(Ca^{2+})_i$, en particulier les échangeurs Ca^{2+}/Na^+ et les $Ca^{2+}/ATPases$ qui ont un rôle majeur dans le myomètre. Ces systèmes, activés par l'AMPc, provoquent la relaxation. L'impact du GMPc est beaucoup moins évident, de même que celui des protéines cytosoliques qui lient le Ca^{2+} et pourraient ainsi concourir à accélérer le retour du $(Ca^{2+})_i$ libre à des concentrations basales (Gillis, 1994). L'une de ces protéines, la calbindine-D9K, est présente à une concentration élevée dans le myomètre humain gravide avant le début du travail (Miller et coll., 1994). La progestérone, hyperpolarisante, relaxe le muscle utérin en inhibant les canaux calciques VOC de type L et, par conséquent, l'activité de la MLCK. D'autres enzymes Ca^{2+} -calmoduline dépendantes, telles les cyclases et phosphodiésterases qui contrôlent les taux d'AMPc et de GMPc, peuvent être affectées.

D'autres ions tels que le magnésium ou le manganèse, qui conditionnent les interactions « hormone-récepteurs », la perméabilité ionique de la membrane plasmique et l'activité des enzymes des voies de transduction, joueraient un rôle dans le contrôle de la motricité utérine. Leur impact dans le travail prématuré et la parturition gagnerait à être précisé (Osa, 1996).

Parallèlement aux progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance des mécanismes de base de la contraction utérine, plusieurs équipes tentent de savoir comment ils sont régulés. De nombreux facteurs interviennent, pour certains portés à leur paroxysme par l'état gestationnel. Le rôle de l'oxygène est actuellement peu pris en compte. Même si les réserves énergétiques de l'utérus gravide sont considérées comme importantes, l'hypoxie consécutive à la réduction du flux sanguin et associée à la contraction entraîne une baisse du pH intracellulaire (pHi), de la concentration en ATP, et la relaxation, phase pendant laquelle il y a récupération d'énergie pour une nouvelle contraction. A l'inverse, la hausse du pHi est associée à l'augmentation de la fréquence des contractions. Il serait intéressant d'en savoir plus sur les mécanismes qui déterminent la durée de la période réfractaire entre deux contractions, période bénéfique pour le fœtus qui est de nouveau correctement irrigué.

L'étirement croissant du muscle utérin au cours de la grossesse (le volume intérieur de l'utérus est 20 fois plus important à terme qu'en début de grossesse) est un autre facteur impliqué dans la contraction utérine. L'étirement deviendrait critique dans le cas des grossesses multiples, entraînant ainsi le travail prématuré. Comme dans les autres muscles lisses, on ne sait pas si la distension du myomètre provoque directement la contraction en activant certains canaux calciques ou si la contraction se produit secondairement à la libération d'autres facteurs jusqu'à présent non identifiés (Wray, 1993). Des travaux récents soulignent que l'étirement du muscle, très important en fin de grossesse, stimulerait l'expression et l'activité des enzymes de la machinerie contractile, abaissant en particulier le seuil de réponse de la MLCK au (Ca^{2+})_i, ce qui favoriserait la contraction (Smith et coll., 1995).

Modèles expérimentaux

En raison de considérations d'ordre éthique, l'approche expérimentale de l'activité contractile de l'utérus pendant la grossesse est forcément limitée dans l'espèce humaine. Les cellules musculaires lisses du myomètre humain, dont la principale fonction au moment du déclenchement du travail est la contraction, expriment à ce stade un répertoire unique de protéines contractiles, canaux ioniques, récepteurs, voies de signalisation... Il serait intéressant de connaître plus précisément le phénotype cellulaire, traduction de ce répertoire, qui permettrait d'accroître le champ des protéines marqueurs des fonctions qui le caractérisent. La cellule musculaire lisse présente la particularité d'évoluer selon un continuum entre deux extrêmes : d'un état prolifératif (synthétique) prépondérant pendant le développement, caractérisé par une importante production de composants de la matrice extra-cellulaire, jusqu'à un état très différencié, contractile. A la différence des muscles squelettique et cardiaque dont le stade terminal de différenciation/maturation est stable, la cellule musculaire lisse fait preuve d'une remarquable plasticité. Tout changement fut-il mineur dans l'environnement nécessaire à l'expression du phénotype différencié contractile entraîne un retour rapide mais réversible vers des phénotypes moins différenciés (Owens, 1995). Le modèle de cellules myométriales humaines en culture (Cavaillé et coll., 1996) est particulièrement approprié pour rechercher les facteurs et mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression coordonnée des gènes codant pour les protéines nécessaires à l'expression de différents phénotypes. Peu d'éléments sont actuellement disponibles sur le contrôle transcriptionnel et post-transcriptionnel de la différenciation du muscle lisse, même dans les vaisseaux qui font l'objet de nombreuses études. L'avantage de la culture cellulaire est que l'on peut aisément contrôler le milieu et que la réponse observée peut être directement reliée à l'action de la substance étudiée. Il ne faut cependant pas perdre de vue les limites de ce modèle : les cellules en culture conservent des propriétés caractéristiques du muscle lisse d'origine, mais pas toutes. Par ailleurs, les cellules évoluent dans la culture de façon synchrone, alors qu'il existe dans le tissu

myométrial une hétérogénéité phénotypique, non seulement selon les couches musculaires, mais aussi de cellule à cellule dans une même couche, comme cela vient d'être observé pour les récepteurs à l'ocytocine (Kimura et coll., 1996). Le modèle de culture cellulaire devrait permettre de préciser les relations de la cellule myométriale avec sa matrice extra-cellulaire, ou avec d'autres types cellulaires (décidue, trophoblaste), et d'étudier comme dans d'autres cellules musculaires, l'effet de facteurs mécaniques.

Une autre approche repose sur un courant de recherche récent et dynamique dans les domaines de la physique des systèmes complexes. Pendant la grossesse, l'unité fœto-placentaire et l'utérus maternel réalisent par la communication cellulaire un ensemble complexe d'interactions fonctionnelles. A chaque niveau d'intégration des systèmes biologiques concernés, cet ensemble correspond à des sous-systèmes non linéaires couplés entre eux et dont les interactions répétées les conduisent à s'auto-organiser en donnant, dans des conditions favorables, des comportements macroscopiques cohérents. Même si le programme « parturition » requiert un enchaînement combinatoire qui n'est pas totalement élucidé, sa dynamique focalisée sur le myomètre dépend des propriétés de stabilité ou d'instabilité du système dans son ensemble. Le concept d'instabilité critique étant défini par l'aptitude à la transition progressive d'un état de repos, ou d'activité faible, vers une activité cohérente dans l'espace et dans le temps, la parturition pourrait être représentée comme une instabilité critique. Un modèle mathématique a été proposé (Sornette et coll., 1994 ; Sornette et coll., 1995), qui n'a de sens que si son étude débouche sur l'expérimentation. Un programme de recherche clinique sur la mise en pratique expérimentale de ce nouveau cadre d'analyse est donc envisagé, utilisant une méthode de mesure acoustique de la contraction utérine chez la femme enceinte. La réalisation de ce programme original qui pourrait améliorer la prédiction de l'accouchement et le diagnostic de situations anormales pré et post-maturité nécessite une coopération soutenue entre mathématiciens, physiciens, biologistes et médecins.

Interface fœto-maternelle, spécificité de l'espèce humaine

Face à la difficulté de mettre en évidence l'existence d'un signal fœtal initiateur de la parturition dans l'espèce humaine, les potentialités du placenta humain ont été explorées. De tous les organes, c'est celui qui présente la plus grande spécificité d'espèce quant à ses caractéristiques morphologiques, structurales et fonctionnelles (Kaufmann et Burton., 1994). Grâce à des interactions extrêmement complexes et évolutives entre cellules fœtales et maternelles, il existe en effet, selon les espèces, plusieurs manières d'optimiser les échanges fœto-maternels, via le placenta, et de permettre à l'organisme maternel de s'adapter à l'état gestationnel. La diversité d'espèce, constatée dans les mécanismes de déclenchement de l'accouchement, pourrait en partie être

liée au mode de placentation, et plus précisément aux propriétés du trophoblaste. Un éclairage nouveau sur les mécanismes de la parturition pourrait être obtenu à partir de l'étude des interactions subtiles entre les différents types cellulaires de l'interface fœto-maternelle et la particularité, à ce site, de l'espace sanguin intervilloux. Des substances de nature très variée, hormones stéroïdes, eicosanoïdes, neurotransmetteurs, peptides vasoactifs, facteurs de croissance, cytokines... sont synthétisées à l'interface fœtomaternelle par différents types d'épithélium (trophoblastique, amniotique et décidual) et par des cellules de l'immunité. Ces substances, dont l'action est pleiotrope, pourraient par le biais d'interactions de type paracrine/autocrine contrôler localement le développement et l'activité motrice de l'utérus adjacent. Leur impact dans le déclenchement du travail reste toutefois indéterminé.

Le placenta est doué de multiples fonctions : il assure et sélectionne les échanges entre la mère et le fœtus et possède la capacité de protéger celui-ci d'un rejet maternel (rôle immunitaire). C'est également une glande endocrine extrêmement efficace. La complémentarité entre les systèmes enzymatiques du placenta et ceux de la surrénale fœtale réalise un système endocrinien relativement autonome au sein de l'organisme maternel. Le placenta peut s'implanter sur d'autres sites maternels que l'utérus et parfois mener la grossesse jusqu'à son terme. Par ailleurs, la mort fœtale n'entraîne pas, tout au moins dans l'immédiat, de modifications notables dans le métabolisme placentaire. De même, certaines lésions placentaires n'ont pas toujours de signification pathologique pour le fœtus et leur signification peut changer avec l'âge gestationnel (Salafia et coll., 1995). Le placenta, parce qu'il présente des fonctions similaires à celles de différents organes chez l'adulte (rein, foie, poumon, tube digestif...) et possède un haut degré d'autonomie dans le contrôle de son développement et de ses propres fonctions, représente plus qu'un organe (Ferré, 1995).

Structure du placenta

La structure du placenta se modifie constamment au cours de la gestation. C'est vers le 21^{ème} jour de la gestation que son réseau vasculaire intravillitaire amorcé dans le mésenchyme va se raccorder aux vaisseaux ombilico-allantoïdiens. Ce réseau vasculaire va, par son développement, conditionner la maturation de la villosité qui représente l'élément structural et fonctionnel du placenta. Elle est constituée d'un épithélium, le trophoblaste, qui gaine une zone mésenchymateuse parcourue par la vascularisation fœtale. Les cellules cytotrophoblastiques mononuclées, prépondérantes en début de grossesse, se caractérisent par un taux élevé de prolifération. Il apparaît ensuite un syncytium qui résulte de la fusion de cellules cytotrophoblastiques. Le syncytiotrophoblaste correspondrait à la partie fonctionnellement différenciée du trophoblaste. A terme, le trophoblaste villositaire comporte une couche discontinue de cellules cytotrophoblastiques et une couche ininterrompue de

syncytiotrophoblaste baignant dans l'espace sanguin maternel intervillitaire. Le placenta humain est donc de type hémomonochorial. Les circulations maternelle et fœtale sont indépendantes, séparées par la « membrane » ou barrière placentaire qui, dans l'espèce humaine, est l'une des plus simples puisqu'elle ne comporte que trois structures : le trophoblaste villositaire, le tissu conjonctif interstitiel et la paroi des capillaires. Cette membrane s'aminicit au cours de la grossesse pour n'avoir que 1 à 6 mm d'épaisseur à terme. Sa surface est alors d'environ 11 m². La richesse de division des villosités et la présence de microvillosités sur la membrane du syncytiotrophoblaste, côté maternel, augmentent encore les échanges foeto-maternels. Les caractéristiques et les propriétés des cellules endothéliales des capillaires du système vasculaire placentaire fœtal ainsi que leurs interactions avec le trophoblaste adjacent restent à découvrir.

L'une des caractéristiques les plus marquantes du trophoblaste villositaire est l'importante synthèse et sécrétion de molécules biologiquement actives, hormones stéroïdes et polypeptidiques, protéines, eicosanoïdes et peptides vasoactifs. La synthèse de neurotransmetteurs par le trophoblaste est particulièrement intéressante puisque le placenta est comme le cordon ombilical dépourvu d'innervation. Des facteurs présentant une étroite homologie avec leurs correspondants de l'axe hypothalamo-hypophysaire (*Gonadotropin releasing hormone* - GnRH, *Somatotropin release inhibiting factor* - SRIF, *Thyrotropin-releasing hormone* - TRH, *Corticotropin-releasing hormone* - CRH) et capables de contrôler la synthèse et la sécrétion d'une grande variété d'hormones ont été mis en évidence dans le placenta. Plus récemment, des neuropeptides, des facteurs de croissance dont certains angiogéniques, des cytokines se sont vus attribuer une origine placentaire. Pour la plupart de ces molécules, des récepteurs spécifiques ont été identifiés au niveau du trophoblaste villositaire, suggérant un contrôle local de type autocrine/paracrine, voire intracrine, des fonctions endocrine et immune du placenta. Le trophoblaste apparaît comme un système remarquablement intégré et représente un modèle pour l'étude au niveau moléculaire et cellulaire des interactions neuro-immuno-endocriniennes.

Une autre particularité du trophoblaste est sa faculté de coloniser les tissus maternels (Pijnenborg, 1990 ; Aplin, 1991) (figure 7.2). Dès l'implantation, des cellules trophoblastiques qui bordent le blastocyste migrent dans l'endomètre et la couche circulaire interne du myomètre (trophoblaste interstitiel). Certaines de ces cellules, constituant le trophoblaste endovasculaire, se multiplient dans la lumière des vaisseaux. Les cellules trophoblastiques se substituent aux cellules endothéliales puis aux cellules musculaires lisses et aux fibres élastiques de la média. Ce phénomène est du même type que celui observé lors de l'établissement de métastases par les cellules tumorales transitant dans la circulation sanguine. Ces remaniements, qui conduisent à la dilatation des artères utérines, insensibles aux agents vasoconstricteurs, permettent un débit important du sang maternel vers la chambre intervillieuse.

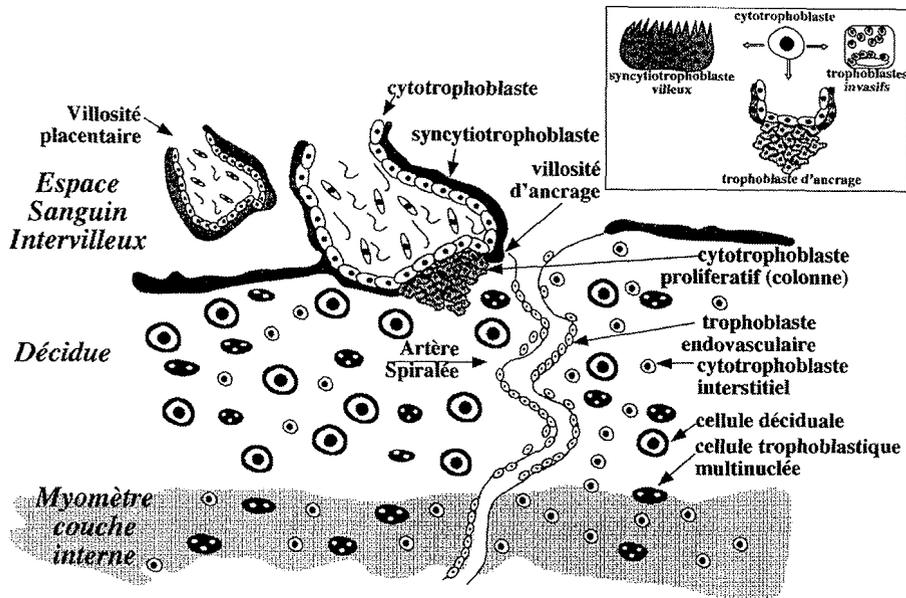


Figure 7.2 : Invasion des structures utérines maternelles par le trophoblaste (d'après Aplin, 1991).

Un défaut dans l'invasion des vaisseaux utérins par le trophoblaste conduit à la persistance de résistances vasculaires élevées et à une hypoperfusion placentaire. Il est associé à la genèse de pathologies comme le retard de croissance intra-utérin et la prééclampsie (Roberts et Redman, 1993). Celle-ci est d'ailleurs actuellement considérée comme une pathologie placentaire, d'autant que le trophoblaste villositaire est également affecté et qu'un facteur encore non identifié, synthétisé par le syncytiotrophoblaste, altère le fonctionnement de l'endothélium vasculaire maternel (Smarason et coll., 1996).

Propriétés du placenta

Les signaux qui, à l'interface foeto-maternelle, contrôlent la migration de la cellule cytotrophoblastique initiale sont encore très peu connus (Irving et Lala, 1995). C'est dans l'espèce humaine que l'invasion des tissus maternels par les cellules trophoblastiques est la plus étendue. L'antigène exprimé par le trophoblaste invasif est de type HLA-G, non classique, non ou mal reconnu par les cellules de l'immunité maternelle : il permet au trophoblaste invasif d'échapper à l'activité lytique des cellules *natural killer* (NK) déciduales, des macrophages et des lymphocytes maternels (Cross et coll., 1994 ; Yang et coll., 1995 ; Roberts et coll., 1996). La détermination précise du phénotype du trophoblaste extra-villositaire invasif ainsi que ses interactions avec les

cellules de la décidue font actuellement l'objet de nombreuses études (Takayama et coll., 1989 ; Irving et coll., 1995 ; Bischof et coll., 1995 ; Vicovac et coll., 1995 ; Stiemer et coll., 1995). Les propriétés protéolytiques et d'adhésion à la matrice extra-cellulaire du trophoblaste invasif semblent se modifier sous l'influence de nombreux facteurs (facteurs de croissance, cytokines, prolactine...) libérés par les cellules maternelles environnantes, mais il reste à déterminer ce qui limiterait cette migration trophoblastique (Fay et Grudzinskas, 1991). Il serait également intéressant de savoir quelles substances sont synthétisées par les cellules trophoblastiques présentes dans la couche circulaire interne du myomètre, qui pourraient directement contrôler l'activité des fibres musculaires lisses et la constitution de la matrice extracellulaire (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992 ; Brosens et coll., 1995).

L'espace sanguin maternel intervillitaire constitue un système vasculaire caractéristique de la placentation hémochoriale. Le sang maternel, issu des artères utérines, envahit les moindres méandres des villosités placentaires puis repart vers l'organisme maternel par les veines utérines. La circulation intervillieuse, par ses caractéristiques hémodynamiques et sa teneur en oxygène, exercerait un impact considérable sur la circulation foeto-placentaire. Au carrefour de la communication entre la mère et le fœtus, elle constitue un système évolutif adaptant l'espace intervillieux au flux sanguin maternel par divers mécanismes : coagulation, dépôts de protéines fibreuses (fibronectine foetale, ténascine...) (Kaufman et Burton, 1994). Une annexine (V) exprimée par le syncytiotrophoblaste, à propriétés anticoagulantes et inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, jouerait un rôle important dans le maintien de la fluidité du sang intervillieux (Krikun et col., 1994). Cette circulation, qui comporte deux épithéliums d'origine différente, le trophoblaste foetal et la décidue maternelle, pouvant être assimilés à des endothéliums vasculaires, est considérée comme un paradoxe biologique et immunologique. Avec la progression de la grossesse, le placenta recouvre une partie de plus en plus importante de la cavité utérine. A terme, cet espace sanguin intervillieux représenterait environ 23 à 38 % du volume placentaire. La physiologie de la placentation semble se diviser en deux phases dans l'espèce humaine, même si cette conception reste encore très controversée. Le placenta humain ne deviendrait hémochorial qu'après environ 13 à 14 semaines de grossesse. Jusqu'à cette période, c'est un plasma opalescent qui occuperait la chambre intervillieuse, les éléments sanguins maternels étant retenus par le trophoblaste invasif qui a envahi la lumière des artères utéro-placentaires (Foidart et coll., 1992 ; Hustin, 1995). La composition du sang intervillieux, encore mal connue, peut être considérée comme la résultante des substances libérées par le trophoblaste, la décidue, ainsi que des substances présentes dans la circulation maternelle utérine. En fin de grossesse, les concentrations en peptides vasoactifs (endothélines...), eicosanoïdes (thromboxane A₂...) et acides gras polyinsaturés (acides arachidonique et docosahexaénoïque) sont très élevées dans le sang intervillieux et différentes de celles déterminées dans le sang du cordon et le sang maternel périphérique (Bourgeois et coll., 1997 ; Benassayag

et coll., 1997) (Figure 7.3). Certaines de ces substances, comme l'endothéline-1, sont des effecteurs directs et puissants de la contraction utérine (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992 ; Hélyut et coll., 1995).

Les acides gras polyinsaturés précurseurs d'eicosanoïdes et de docosanoïdes contrôlent directement ou indirectement l'activité du muscle utérin. Le fait qu'un régime riche en acides gras de cette série (n = 3) augmente le poids de l'enfant à la naissance en prolongeant la gestation, suggère l'existence d'une relation entre le développement du cerveau fœtal et la parturition (Olsen et

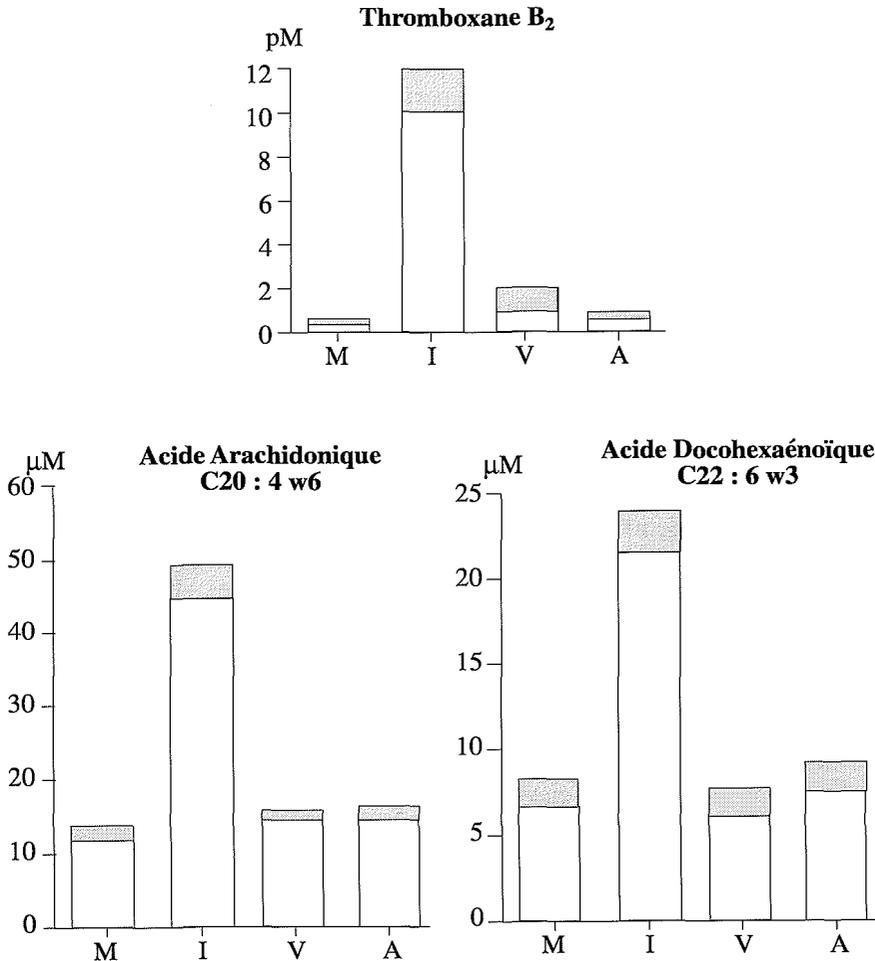


Figure 7.3 : Concentrations plasmatiques de thromboxane B₂ (métabolite du thromboxane A₂), et des acides arachidonique et docohexaénoïque en fin de grossesse (d'après Benassayag et coll., 1997). M : circulation périphérique maternelle ; I : espace intervilleux ; V : veine du cordon ombilical ; A : artères du cordon ombilical. : écart moyen standard

coll., 1986, 1991). Les phospholipides du cerveau et de la rétine sont caractérisés par un fort contenu en acide docosahexaénoïque : 80 % de celui-ci s'accumule dans le cerveau fœtal entre la 26^{ème} et la 40^{ème} semaine de gestation (Bayon et coll., 1993). Les enfants nés avant 32 semaines qui présentent de faibles concentrations de cet acide gras développent des troubles neurologiques et visuels (Crawford et coll., 1992). Une étude récente montre une « poussée accrétiionnelle » des acides gras polyinsaturés dans la rétine neurale du fœtus humain entre 20 et 23 semaines de gestation (Léger et coll., 1995). Dans ce contexte, c'est à l'interface fœto-maternelle et en relation avec le déclenchement du travail que le rôle des acides gras essentiels, en particulier dans le métabolisme et l'action des hormones stéroïdes, doit être maintenant recherché. De même les propriétés immunomodulatrices de ces acides gras dans les mécanismes de la parturition restent à explorer.

Signaux régulateurs de l'activité utérine

Avec les hormones stéroïdes, les signaux hormonaux les plus connus et les plus étudiés sont les catécholamines, l'ocytocine et les prostaglandines, qui ont suscité l'intérêt des obstétriciens en raison de leurs applications : inhibition du travail par les agonistes β 2-adrénergiques (β -mimétiques) et les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ou, à l'inverse, induction du travail par l'ocytocine et les prostaglandines. Malgré une augmentation des taux plasmatiques et amniotiques des prostaglandines mise en évidence par certains auteurs dans les semaines précédant le terme, il semble que ces substances soient des effecteurs essentiels des différentes phases et processus (contractions du myomètre et dilatation du col) de l'accouchement physiologique plutôt que du déclenchement du travail (Carbonne et coll., 1997).

De même, le rôle initiateur de l'ocytocine et de l'arginine vasopressine est très controversé. Il est maintenant acquis que leurs taux circulants n'augmentent pas pendant la grossesse et la période précédant l'accouchement, même si des variations dans la sécrétion pulsatile de l'ocytocine sont observées. Son taux ne s'élèverait qu'au moment de la phase d'expulsion du fœtus (Maggi et coll., 1994). Même à des taux élevés, l'ocytocine peut difficilement induire le travail avant terme. L'augmentation des jonctions cellulaires observée lors du travail prématuré (Balducci et coll., 1993), en favorisant la communication intercellulaire, serait un préalable qui permettrait au myomètre d'être stimulé par l'ocytocine. Dans l'espoir de renforcer les stratégies tocolytiques, l'élaboration d'antagonistes sélectifs des récepteurs à l'ocytocine est en cours.

Il est important de mettre en exergue la nature pléiotropique de l'ensemble des signaux qui, à des degrés divers, contrôlent l'activité utérine. Les modalités de transmission d'un signal extracellulaire permettant d'obtenir ces différents effets biologiques mettent en jeu des mécanismes intracellulaires reposant principalement sur des cascades de phosphorylation. Il existe des points

de convergence entre ces différents mécanismes. Ces phénomènes de coopération *cross-talk* font que la réponse à un signal donné dépendra très étroitement des autres signaux en présence : elle sera activatrice ou inhibitrice, plus probablement synergique qu'additive. De plus, le contrôle différentiel de l'expression et de l'activité des différentes isoformes des protéines qui interviennent à chaque étape de la transmission du signal (récepteurs, protéines G hétérotrimériques, effecteurs enzymatiques...) assure la spécificité et contribue à la diversité des réponses biologiques (Raymond, 1995).

Agents relaxants

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, il apparaît une désensibilisation hétérologue aux agents relaxants (β_2 -adrénergiques et prostaglandines activateurs de l'adénylate cyclase) (figure 7.4). Cette perte de réponse en terme de relaxation s'accompagne d'une réduction importante du nombre de récepteurs β -adrénergiques dans le myomètre. En revanche, des investigations complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer quels types de récepteurs aux prostaglandines sont concernés par ce phénomène de désensibilisation, et quelle serait leur évolution en fin de grossesse. Parmi les cinq grands types de récepteurs aux prostanoides présents dans le myomètre humain gravide, certains seraient activateurs et d'autres inhibiteurs de la contraction, chaque prostaglandine naturelle pouvant interagir avec plusieurs de ces récepteurs. Cette caractéristique serait responsable des effets biphasiques des prostaglandines sur la contraction *in vitro* (Wikland et coll., 1982).

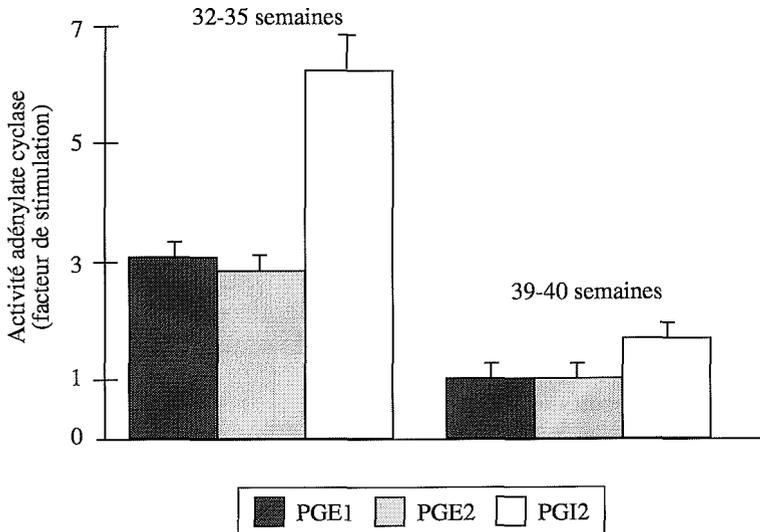


Figure 7.4 : Modification de l'activation de l'adénylate cyclase par les prostaglandines (PGE1, PGE2, PGI2) dans la couche longitudinale du myomètre humain en fin de grossesse (d'après Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992).

Une telle désensibilisation explique pourquoi les β -mimétiques administrés chez la femme enceinte pour prévenir ou inhiber la contraction prématurée ne doivent pas l'être trop tardivement et pour quelle raison ils ne sont efficaces qu'à court terme. Dans le myomètre humain à terme, différents mécanismes contribuent à baisser la concentration d'AMPc. Une étude récente montre que la désensibilisation concerne également une diminution de l'activation de l'adénylate cyclase par la CRH dans le myomètre à terme (Grammatopoulos et coll., 1996), liée à l'altération du couplage des récepteurs du CRH au composant catalytique de l'adénylate cyclase via une protéine Gs. Un couplage des récepteurs β_2 et α_2 -adrénergiques à une protéine Gi inhibitrice de l'adénylate cyclase a également été observé (Litime et coll., 1989 ; Breuiller et coll., 1990). Une protéine Gi serait par ailleurs partie prenante des effets contracturants de l'ocytocine dans le myomètre humain (Phaneuf et coll., 1996). La diminution des capacités de synthèse de l'AMPc observée en fin de grossesse pourrait encore être accentuée au niveau de sa dégradation enzymatique. Une famille d'isoformes de nucléotide cyclique phosphodiesterase (PDE), qui dégrade l'AMPc avec une forte affinité, est très représentée dans le myomètre humain en fin de grossesse. Cette activité PDE 4 est hormono-sensible et constitue le point d'impact d'agents pharmacologiques à propriétés myorelaxantes et anti-inflammatoires (Leroy et coll., 1989 ; Leroy et coll., 1994 ; Cohan et coll., 1996 ; Turner et coll., 1996). La (ou les) isoforme(s) préférentiellement exprimées dans le myomètre humain sont en cours de caractérisation.

La voie du monoxyde d'azote (NO) apparaît être un maillon important dans les mécanismes responsables du maintien de l'état quiescent de l'utérus pendant la grossesse. Son utilisation dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré a d'ailleurs été proposée (Lees et coll., 1994). Le relâchement du muscle utérin induit par le NO présenterait l'avantage de permettre certaines manœuvres obstétricales délicates (Peng et coll., 1989 ; Bayhi et coll., 1992). Le NO active la guanylate cyclase, il s'ensuit une augmentation du GMPc qui comme l'AMPc provoque la relaxation. Par un processus identique à celui mis en évidence dans le muscle lisse vasculaire, des taux élevés de GMPc pourraient potentialiser l'effet relaxant de l'AMPc en inhibant son hydrolyse par la PDE 3 (Lugnier et Komars, 1993). Le système, NO synthase-GMPc très actif dans l'utérus humain gravide, décroît de façon notable au moment du travail (Izumi et coll., 1993 ; Buhimschi et coll., 1995).

Agents contracturants

La voie d'activation de la phospholipase C (PLC) est le principal mécanisme de transduction emprunté par les prostaglandines, l'ocytocine, les agents α_1 -adrénergiques et les endothélines pour provoquer la contraction dans le myomètre à terme (Breuiller-Fouché et coll., 1991 ; Doualla-Bell Kotto Maka et coll., 1993). L'endothéline-1 qui, *in vitro*, est un agent utérotonique aussi puissant que l'ocytocine (Word et coll., 1992), se trouve être l'agent activateur le plus efficace de la PLC dans la couche longitudinale du myomètre

humain. Dans d'autres muscles lisses, ces agents utérotoniques ont aussi recours à d'autres voies de transduction qui peuvent potentialiser ou inhiber leur action via la PLC. Les mécanismes par lesquels ces substances stimulent la contractilité du myomètre humain en fin de grossesse et pendant le travail sont très mal connus et il est parfois difficile de dégager une cohérence de résultats qui restent souvent fragmentaires. Les travaux les plus récents montrent que deux types de récepteurs aux endothélines, ET_A et ET_B , coexistent dans le myomètre humain (Breuiller-Fouché et coll., 1994), mais que seuls les ET_A , prépondérants et couplés à la PLC, sont impliqués dans la contraction induite par les endothélines-1 et 3 (Héluy et coll., 1995). Les données relatives à l'influence de la grossesse sur les récepteurs et la réponse contractile du myomètre aux endothélines sont peu nombreuses et contradictoires (Word et coll., 1990 ; Maggi et coll., 1994).

L'ocytocine, et vraisemblablement la CRH et les endothélines, stimulent l'activité phospholipase A_2 qui s'accompagne de la synthèse de prostaglandines endogènes dans le myomètre humain gravide. Celles-ci stimulent à leur tour la PLC, amplifiant ainsi les effets directs de ces agents utérotoniques. La potentialisation par l'endothéline-1 de la réponse contractile à l'ocytocine dans le myomètre humain en fin de grossesse relance indirectement le débat du rôle respectif de ces substances dans le déclenchement du travail (Valenzuela et coll., 1995).

La production des prostaglandines s'accroît de la mi-gestation à l'approche du terme, en corrélation avec une variation de l'expression des enzymes responsables de leur production (Carbonne et coll., 1997). Par exemple, l'expression de la cyclo-oxygénase constitutive (COX-1) dans le myomètre diminue à terme, tandis que celle de la forme induite (COX-2) augmente. Par ailleurs, l'expression de COX-1 n'est pas modifiée par le travail alors que celle de COX-2 diminue, soulignant l'existence d'un contrôle différentiel de ces enzymes (Zuo et coll., 1994). A l'inverse, l'expression de COX-2 augmente dans l'amnios avec le travail (Slater et coll., 1995), suggérant que cette isoforme serait impliquée dans l'initiation du travail, et pourrait représenter une cible pour des inhibiteurs spécifiques de la synthèse des prostaglandines (Keirse, 1995).

Il est maintenant évident que, dans l'espèce humaine, la parturition est conditionnée par le passage progressif du myomètre d'un état quiescent où la fonctionnalité du système adénylate cyclase prédomine, vers d'autres voies de transduction qui favorisent à terme la mobilisation du $(Ca_{2+})_i$ et la contraction. Ces résultats confrontés à ceux obtenus chez l'animal par d'autres équipes soulignent l'extrême spécificité d'espèce en ce qui concerne la réponse de ces systèmes enzymatiques aux signaux hormonaux dans le myomètre gravide. Confrontés à la difficulté d'identifier parmi ces signaux d'origine maternelle ou foetale, circulants ou locaux, ceux qui sont particulièrement pertinents dans cette évolution, il semble judicieux d'orienter les recherches sur les facteurs responsables de l'expression et de la fonctionnalité des protéines G

qui, au carrefour de ces processus de transduction, sont susceptibles de modifier l'équilibre entre la formation d'AMPc et le métabolisme des phosphoinositides. Bien que n'ayant pas encore reçu de démonstration directe dans le myomètre humain, un rôle pour les hormones stéroïdes sur l'expression différentielle d'isoformes de protéines G est proposé.

Hormones stéroïdes et glucocorticoïdes

Dans l'espèce humaine, la production placentaire et les taux plasmatiques maternels des hormones stéroïdes qui augmentent au cours de la grossesse ne sont pas significativement modifiés pendant la période précédant le déclenchement de l'accouchement. Néanmoins, plusieurs équipes ont montré que, pendant la grossesse, les concentrations de progestérone et d'œstrogènes évoluaient, dans des tissus cibles tels que les membranes fœtales et le myomètre, de manière totalement différente des taux plasmatiques (Csapo et Pulkkinen, 1977 ; Ferré et coll., 1978 ; Batra et coll., 1978). Il est aussi intéressant de constater que le rapport 17β -œstradiol/progestérone est localement plus élevé en fin de grossesse, en particulier, dans le myomètre, au niveau de l'insertion placentaire qui représente une aire importante à ce stade. Il semble donc que le myomètre évolue vers un état d'imprégnation œstrogénique plus favorable à la contraction. Des études récentes montrent que chez des femmes ayant des contractions prématurées, les concentrations d'œstradiol- 17β dans le liquide amniotique et le plasma maternel sont plus élevées chez celles qui accouchent prématurément que chez celles qui accouchent à terme (Romero et coll., 1988 ; Mazor et coll., 1994). En cas de grossesse post-mature, il semble que les concentrations myométriales et plasmatiques de progestérone diminuent sans qu'il y ait eu déclenchement du travail (communication Françoise Ferré).

La progestérone, grâce à ses propriétés immuno-suppressives et anti-inflammatoires (inhibition de l'activité et de la prolifération des lymphocytes, contrôle de la production de cytokines immuno-suppressives dans la décidue et le trophoblaste), contribue à prévenir le rejet du fœtus et du placenta pendant la grossesse (Szekeres-Bartho et coll., 1995). Elle inhibe *in vitro* l'activité spontanée du myomètre humain en fin de grossesse, ainsi que son activité provoquée par d'autres effecteurs tels que l'ocytocine et l'œstradiol- 17β (Pinto et coll., 1964 ; Pinto et coll., 1967). Certains effets activateurs de la progestérone sur l'activité spontanée doivent cependant être mentionnés : ils sont observés *in vitro* après exposition prolongée du lambeau myométrial en présence du stéroïde, comme c'est le cas dans la situation *in vivo* à terme où la progestérone est constamment présente. C'est ainsi que si la progestérone retarde le début des contractions, elle augmente leur fréquence une fois celles-ci établies (Löfgren et coll., 1992 ; Löfgren et Bäckström, 1994). Il conviendrait toutefois de parvenir à une meilleure analyse des réponses obtenues et de considérer chacun des paramètres de la contraction (tonus de base,

amplitude ou intensité totale, intensité vraie, fréquence, durée...). Le myomètre est un organe hétérogène constitué de plusieurs couches musculaires qui diffèrent par leur origine embryologique, leurs propriétés structurales et fonctionnelles, en particulier dans le maintien de la gestation et le déclenchement du travail (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992). Les effets des hormones stéroïdes, nettement plus accentués dans la couche myométriale circulaire adjacente à la décidue que dans la couche longitudinale adjacente à la séreuse, signalent le problème du rôle respectif de ces deux couches.

Mécanismes d'action

Beaucoup d'inconnues subsistent quant aux mécanismes d'action et aux effets des hormones stéroïdes placentaires, d'autant qu'elles possèdent de multiples sites d'action dans le complexe utéro-placento-fœtal. Il existe indéniablement des effets rapides non génomiques, assez peu étudiés à l'heure actuelle dans le myomètre. Ainsi, la progestérone, hyperpolarisante, exerce un effet relaxant immédiat en inhibant les canaux calciques VOC de type L responsables de l'entrée du calcium dans la cellule et, par voie de conséquence, l'activité de MLCK et celles d'autres enzymes Ca^{2+} CaM dépendantes comme les cyclases et les phosphodiesterases qui contrôlent les taux d'AMPC et de GMPc. L'AMPC est également un activateur de la prolifération cellulaire en activant la transcription de gènes qui répondent au « *cAMP response element* » (CRE) : il existerait donc une interférence via l'AMPC entre les effets non génomiques et génomiques des hormones stéroïdes. Cet aspect vient seulement d'être abordé dans le muscle lisse vasculaire (Farhat et coll., 1996). Par ailleurs, la progestérone diminue, tandis que l'œstradiol-17 β augmente, la fluidité de la membrane plasmique, en agissant sur les phosphoglycoprotéines. Ces modifications influencent l'organisation et la fonction de différents récepteurs et enzymes membranaires, conférant ainsi une spécificité à la réponse biologique (Withing et coll., 1995). Il est plausible que ces phénomènes aient une répercussion sur les changements de forme que subit la cellule au cours du cycle contraction-relaxation (Small, 1995).

Par différents effets génomiques à plus long terme, la progestérone et l'œstradiol-17 β sont des éléments déterminants dans les phénomènes de croissance et de différenciation qui affectent, pendant la grossesse, les différents types cellulaires présents dans l'utérus. Dans le myomètre comme dans le col, les récepteurs aux hormones stéroïdes exerceraient leurs effets pléiotropes en modulant dans différents types cellulaires la transcription d'une multitude de gènes cibles qui codent pour des protéines de structure, contractiles, ou pour des protéines enzymatiques responsables de la production d'autres effecteurs de l'activité utérine (prostaglandines...), de la dégradation (collagénases, protéases, peptidases, phospholipases...) et pour diverses autres protéines impliquées dans la transduction intracellulaire (canaux ioniques, récepteurs adrénérgiques...).

Les résultats concernant l'évolution des récepteurs des hormones stéroïdes dans le myomètre humain gravide sont à l'heure actuelle très controversés. Les plus récents indiquent que ces récepteurs sont présents dans la musculature lisse et les vaisseaux du myomètre en fin de grossesse et que seuls les récepteurs à la progestérone diminueraient avec le déclenchement du travail, qu'il soit prématuré ou non (How et coll., 1995). La réponse des gènes modulés par les hormones stéroïdes nécessite souvent l'interaction de leurs récepteurs avec d'autres facteurs de transcription, par exemple le complexe proto-oncogène *Jun/Fos* dont la synthèse serait elle-même sous dépendance stéroïdienne. Il est difficile de dissocier les effets propres des hormones stéroïdes, qu'ils soient directs ou indirects, de ceux des autres signaux hormonaux, les voies de signalisation empruntées notamment par les facteurs de croissance et les hormones stéroïdes étant étroitement associées. Cette difficulté est encore augmentée par la complexité des relations entre les hormones stéroïdes et leurs récepteurs, qui peut en partie expliquer la complémentarité et l'antagonisme de la progestérone et l'œstradiol-17 β . Dans le myomètre, les œstrogènes sont nécessaires à la synthèse des récepteurs de la progestérone (ce qui n'est pas le cas dans l'endomètre), tandis que la progestérone inhibe l'expression des récepteurs des œstrogènes et celle de son propre récepteur. Comme d'autres récepteurs nucléaires dits « orphelins », les récepteurs des hormones stéroïdes pourraient être fonctionnels en absence de ligand. Le développement d'anti-hormones pures dont les sites d'action seraient parfaitement élucidés devrait conduire à mieux cerner les effets biologiques de chacun de ces stéroïdes (Chwalisz, 1994). Les récepteurs stéroïdiens inactifs sont liés à un grand complexe protéique incluant des immunophilines. Des travaux récents indiquent que cette famille de protéines qui lie la calmoduline contrôle la fonction biologique des immuno-suppresseurs (rapamycine, cyclosporine A...) en inhibant les voies de signalisation conduisant à l'activation des lymphocytes. Les immunophilines seraient impliquées dans divers mécanismes, dont le transport des récepteurs stéroïdiens du cytoplasme au noyau, et l'activité de liaison des récepteurs pour les stéroïdes et leurs antagonistes. Elles participeraient au rétrocontrôle de la prolifération cellulaire (Renoir et coll., 1994 ; Doucet-Brutin et coll., 1995).

Pendant la grossesse, l'activité contractile du myomètre n'est pas nulle. Les contractions dites de Braxton-Hicks correspondent à des contractions isolées soumises au nyctémère, le plus souvent désynchronisées, rendant compte d'une résistance à la propagation du signal d'un point de l'utérus à un autre. Cependant, une augmentation progressive de la fréquence, de l'intensité et de la durée de ces contractions est observée en fin de grossesse. L'obtention de contractions intenses, régulières et propagées correspondrait au signal déclenchant. Il est évident que les hormones stéroïdes, en déterminant certaines des modifications biochimiques des différents constituants de la matrice extracellulaire qui entoure les faisceaux de cellules musculaires lisses, améliorent au niveau du myomètre la propagation du signal et au niveau du col sa

maturation et sa distensibilité (Cabrol, 1991). Il est probable que des molécules d'adhésion de type intégrines participent, comme dans d'autres muscles lisses, au couplage intercellulaire. Cependant, elles n'ont été étudiées ni dans le myomètre, ni dans le col. L'apparition dans la membrane plasmique des cellules myométriales de structures assimilables à des canaux (jonctions cellulaires ou « *gap junctions* ») maximalise le couplage intercellulaire. Dans le myomètre humain, l'œstradiol-17 β augmente, tandis que la progestérone inhibe, l'expression du gène qui code pour la connexine 43, composant majeur de ces jonctions. La synthèse de cette protéine augmente à terme pour atteindre un maximum pendant le travail (Garfield et coll., 1980 ; Garfield et Hayashi, 1981).

Possibilités thérapeutiques

La progestérone apparaît indispensable au maintien de la gestation puisqu'on ne connaît pas de situation où la grossesse soit maintenue avec une progestéronémie effondrée. Néanmoins, l'efficacité de la progestérone pour arrêter le travail prématuré reste à démontrer. Dans l'espèce humaine, les antiprogestatifs seuls induisent l'expulsion ovulaire dans les premiers stades de la gestation. Au-delà, ils provoquent dans la majorité des cas la contraction prématurée et parfois la maturation du col (Frydman et coll., 1991 ; Cabrol, 1994). L'efficacité du RU 486 (antagoniste des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes) diminue avec l'avancement de la grossesse. Son efficacité accrue pour induire le travail au second trimestre après mort fœtale ou rupture spontanée des membranes met en cause un ou d'autres facteurs inhibiteurs d'origine fœtale (Cabrol et coll., 1990, 1996). On constate après l'administration du RU 486 une augmentation de la sensibilité myométriale à l'action contracturante des prostaglandines, quel que soit l'âge gestationnel. En revanche, l'action facilitatrice du RU 486 sur l'action contracturante de l'ocytocine n'est pas observée en début de grossesse (Swahn et Bygdeman, 1988).

L'administration d'œstrogènes en fin de grossesse peut conduire à stimuler l'activité utérine et accélérer la maturation du col sans pour autant déclencher la parturition. Le fait que la parturition intervienne normalement à terme dans plusieurs situations cliniques caractérisées par une baisse importante de la production des œstrogènes (anencéphalie et hypotrophie surrénalienne fœtales, déficits en stérol-stéroïde-sulfatase et aromatasé placentaires) pose le problème de la signification physiologique de ces stéroïdes dans le maintien de la grossesse. Sans exclure leur action déterminante, certains auteurs considèrent que les œstrogènes seraient produits en excès. Cette hypothèse tend à conforter l'idée que leurs concentrations au niveau des sites d'action ne sont pas en relation directe avec leurs taux de production mais restent compatibles avec les effets biologiques précités. C'est d'ailleurs sur la base de cette hypothèse que le concept d'unité fœto-placentaire, jusqu'alors limité à la biosynthèse des œstrogènes, est maintenant étendu à d'autres

interactions entre le fœtus et le placenta établissant une relation entre le développement fœtal et la durée de la gestation chez les primates (Pepe et Albrecht, 1995).

Glucocorticoïdes

Chez la femme, à l'inverse de la brebis, le début du travail ne semble pas directement lié à la production de glucocorticoïdes par le fœtus (Liggins et coll., 1973). Dans le placenta, la 11β -hydroxystéroïde-déshydrogénase, qui catalyse l'interconversion du cortisol actif en cortisone inactive, jouerait un rôle clef dans le déterminisme de la parturition, d'où la notion « d'horloge placentaire ». Jusqu'à la mi-gestation, cette enzyme localisée dans le trophoblaste favorise la formation de cortisol à partir de cortisone. Ensuite et jusqu'au terme, les œstrogènes produits localement en quantité croissante augmenteraient l'expression de cette enzyme qui assurerait de façon privilégiée la synthèse de cortisone, protégeant ainsi le fœtus des glucocorticoïdes maternels. Il reste néanmoins que, dans le placenta humain, à la différence du placenta d'autres primates, la présence de récepteurs des œstrogènes impliqués dans l'induction de la 11β -hydroxystéroïde-déshydrogénase n'a pas été formellement démontrée. La diminution concomitante du cortisol placentaire entraîne l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) du fœtus et la synthèse du cortisol fœtal. Celui-ci a pour double effet d'accélérer la maturation pulmonaire du fœtus et d'augmenter la synthèse de la *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) placentaire qui contribue à activer l'axe HHS fœtal. Une corrélation est observée entre des activités 11β -hydroxystéroïde-déshydrogénase placentaires faibles et le retard de croissance intra-utérin. Bien qu'il reste à clarifier certains des mécanismes envisagés, un rôle de la CRH placentaire dans l'initiation de la parturition est fortement suggéré. L'un de ces mécanismes implique la synthèse de prostaglandines via des récepteurs présents dans les membranes fœtales, la décidue et le myomètre (Grammatopoulos et coll., 1994).

Des expériences récentes réalisées sur des cultures de trophoblaste suggèrent que, dans l'espèce humaine, la synthèse du CRH placentaire ne serait pas uniquement sous la dépendance du cortisol fœtal, mais serait contrôlée par un jeu subtil d'interactions de type paracrine/autocrine/intracrine (Figure 7.5). La synthèse de CRH est ainsi activée par des neurotransmetteurs, des neuropeptides, des cytokines et des prostaglandines. À l'inverse, elle est inhibée par le monoxyde d'azote (NO) et la progestérone (Petraglia et coll., 1995). Le fait que la synthèse de la progestérone soit elle-même sous la dépendance des œstrogènes constituerait un mécanisme de rétrocontrôle de la synthèse du CRH. À l'appui de cette hypothèse sur le rôle du CRH dans l'initiation de la parturition, on observe chez la femme une augmentation exponentielle de son taux plasmatique au cours du troisième trimestre de la grossesse. Sa biodisponibilité est encore accentuée par la diminution brutale, environ 3 semaines avant le début du travail, d'une protéine sérique liant le CRH (CRHBP). Ce

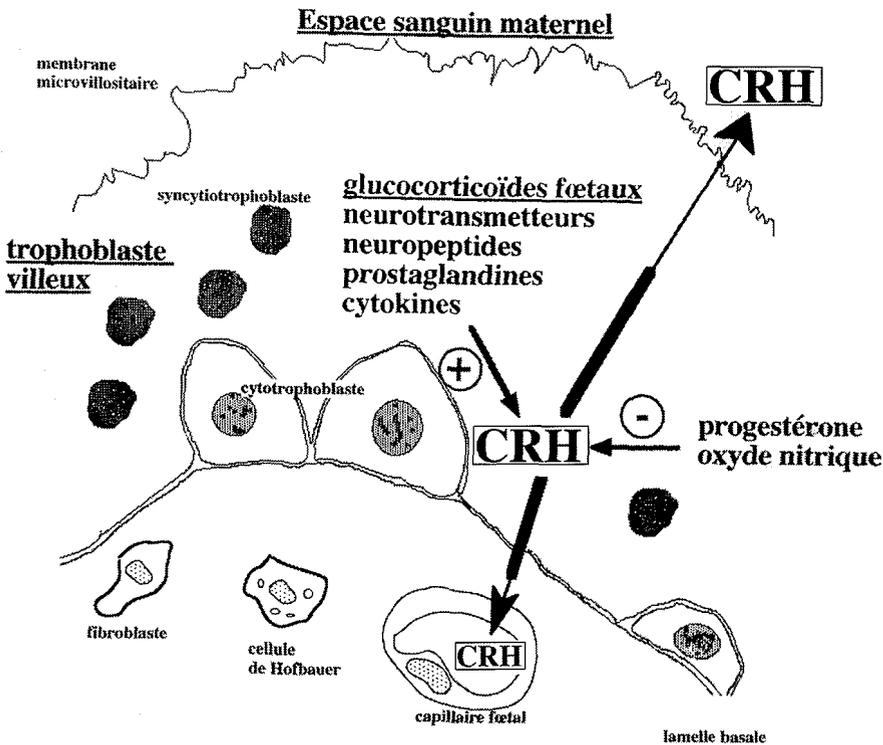


Figure 7.5 : Contrôle de la synthèse de la *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) dans le trophoblaste.

dialogue foeto-placentaire, qui débiterait tôt dans la grossesse, témoignerait de l'existence d'une relation étroite entre le degré de maturation du fœtus et la durée de la gestation. C'est ainsi que, dès le 4^{ème} mois de la grossesse, des taux plasmatiques de CRH s'écartant de la normale seraient prédictifs de l'accouchement prématuré ou post-mature (Mc Lean et coll., 1995).

Sans être des facteurs initiateurs directs de la parturition humaine, les hormones stéroïdes sont partie prenante, avec d'autres effecteurs de l'activité utérine (prostaglandines, ocytocine...), des mécanismes de la contraction myométriale et de la dilatation cervicale. De par leur fonction intégratrice, un rôle important leur est attribué dans le maintien de l'état gestationnel, un aspect crucial étant d'assurer le développement et la croissance de l'utérus. Cette fonction intégratrice des hormones stéroïdes s'exerce également via le placenta, en associant le contrôle du développement foetal à celui de la synthèse d'effecteurs de l'activité utérine. Si, dans l'espèce humaine, l'existence d'un signal foetal dans le déterminisme de la parturition n'est pas contesté, il reste à identifier quel(s) élément(s) dans cet ensemble complexe de boucles de régulation correspond(ent) au signal déclenchant.

En conclusion, l'utérus a pour principale fonction d'assurer le développement harmonieux de l'unité foeto-placentaire et à terme la parturition. Bien que le début du travail semble survenir brutalement, il est maintenant acquis que, dans les dernières semaines de la grossesse, des processus de « maturation » interviennent tant au niveau des fibres musculaires lisses (prépondérantes dans le corps utérin) que de la trame conjonctive (prépondérante dans le col) conduisant progressivement l'utérus vers un état favorable à l'accouchement, phénomène impliquant à la fois l'hyperactivité contractile du myomètre et la dilatation du col.

Il paraît essentiel de caractériser la séquence d'événements qui conduit l'utérus humain d'un état de relative quiescence vers un état activé en fin de grossesse et en particulier de savoir comment s'établit la spécificité de la réponse (relaxante ou contracturante) de la fibre lisse myométriale si l'on considère la diversité des substances (eicosanoïdes, ocytocine, endothélines, catécholamines...) qui la sollicite.

Les données actuelles suggèrent que c'est à l'interface foeto-maternelle, caractérisée dans l'espèce humaine par une disposition particulière entre cellules fœtales et maternelles, que se mettent en place les éléments décisifs du déclenchement de l'accouchement. C'est dans l'espace sanguin intervilleux, circulation spécifique de cette interface, que l'on retrouve en effet, à des concentrations élevées en fin de grossesse, certaines des substances qui contrôlent à la fois le développement du fœtus et l'activité utérine.

Le signal initial du déclenchement de l'accouchement pourrait être foetal mais d'origine trophoblastique (d'où la notion d'horloge placentaire). De manière concomitante, ce premier signal non seulement aurait l'utérus pour cible mais aussi le fœtus en activant son axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (H-H-S). Il s'agirait là d'un second signal foetal qui aurait pour conséquence d'amplifier les mécanismes responsables du début du travail et de les préciser dans le temps.

Il reste toutefois à identifier la nature de ces signaux. S'agit-il d'une seule substance ou plus probablement d'une combinatoire de plusieurs d'entre-elles ? On se trouve en présence de systèmes dynamiques de type neuro-immuno-endocriniens dont la constante évolution dans le temps est difficile à décrire. Néanmoins, il est évident que ce sont les hormones stéroïdes qui en coordonnent les équilibres successifs jusqu'à l'irréversibilité ; marque essentielle de la parturition. De ce point de vue, la naissance souligne de façon remarquable le rôle constructif des phénomènes irréversibles dans la nature.

BIBLIOGRAPHIE

ANVER K, MONGA M, SANBORN BM. Epidermal growth factor increases phosphoinositide turnover and intracellular free calcium in an immortalized human myometrial cell line independent of arachidonic acid metabolic pathway. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174 : 676-681

APLIN JD. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation : mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Science* 1991, **99** : 681-692

ASBOTH G, PHANEUF S, EUROPE-FINNER GN, TOTH M, BERNAL AL. Prostaglandin E₂ activates phospholipase C and elevates intracellular calcium in cultured myometrial cells : involvement of EP1 and EP3 receptor subtypes. *Endocrinology* 1996, **137** : 2572-2579

BAEK KJ, KWON NS, LEE HS, KIM MS, MURALIDHAR P, IM MJ. Oxytocin receptor couples to the 80 kDa G_{ha} family protein in human myometrium. *Biochem J* 1996, **315** : 739-744

BALDUCCI J, RISEK B, GILULA NB, HAND A, EGAN JFX, VINTZLEOS AM. Gap junction formation in human myometrium : a key to preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1609-1615

BATRA S, BENGTSSON LP. Estradiol and progesterone concentrations in myometrium of pregnancy and their relationships to concentrations in peripheral plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, **46** : 622-626

BAYHI DA, SHERWOOD CDA, CAMPBELL CE. Intravenous nitroglycerin for uterine inversion. *J Clin Anesth* 1992, **4** : 487-488

BAYON Y, CROSET M, CHIROUZE V, TAYOT JL, LAGARDE M. Phospholipid molecular species from human placenta lipids. *Lipids* 1993, **28** : 631-636

BENASSAYAG C, MIGNOT TM, HAOURIGUI M, OLIVE C, HASSID J, CARBONNE B, NUNEZ EA, FERRÉ F. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A₂, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997, **38** : 71-81

BERNAL AL, EUROPE-FINNER GN, PHANEUF S, WATSON SP. Preterm labour : a pharmacological challenge. *Trends Pharmacol Sci* 1995, **16** : 129-133

BISCHOP P, HAENGGELI L, CAMPANA A. Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1995, **10** : 734-742

BOURGOIS C, MIGNOT TM, CARBONNE B, FERRÉ F. Endothelins and human placental growth. *Trophoblast Research* 1997, **9** : sous presse

BREUILLER M, DOUALLA-BELL F, LITIME MH, LEROY MJ, FERRÉ F. Disappearance of human myometrial adenylate cyclase activation by prostaglandins at the end of pregnancy. Comparison with β -adrenergic response. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, 1990, edited by B. Samuelsson et coll. Raven Press, Ltd, New York, **21** : 811-814

BREUILLER M, ROUOT B, LITIME MH, LEROY MJ, FERRÉ F. Functional coupling of the α_2 -adrenergic receptor adenylate cyclase complex in the pregnant human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70** : 1299-1304

BREUILLER-FOUCHÉ F, DOUALLA-BELL, KOTTO-MAKA F, GENY B, FERRÉ F. Alpha-1 adrenergic receptor : binding and phosphoinositide breakdown in human myometrium. *J Pharm Exp Ther* 1991, **258** : 82-87

BREUILLER-FOUCHÉ M, HÉLUY V, FOURNIER T, FERRÉ F. Endothelin receptors : binding and phosphoinositide breakdown in human myometrium *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 973-978

BROSENS J, DE SOUZA NM, BARKER FG. Uterine junctional zone : function and disease. *Lancet* 1995, **346** : 558-560

BUHIMSCHI I, YALLAMPALLI C, DONG YL, GARFIELD R. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1577-1584

CABROL D, BRETON M, BERROU E et coll. Variations in the distribution of glycosaminoglycans in the uterine cervix of pregnant women. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1980, **10** : 281

CABROL D, DUBOIS C, CRONJE H, GONNE M, GUITOT M et coll. Induction of labour with mifepristone (RU 486) in intra-uterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 540-542

CABROL D. Col utérin. In : *Physiologie de la grossesse* : Tournaire M. (ed) Masson, Paris, 1991, 229-240

CABROL D. Why we should not use Mifepristone (RU 486) to induce labor in normal pregnancies ? *Int Gynecol Obstet* 1994, **46** : 31

CABROL D, CARBONNE B, DALLOT E, SOSSERAND S, CAVAILLÉ F, FERRÉ F. Inhibition of prostaglandin E₂ production in myometrial and amniotic cells in culture by human amniotic fluid. Loss of inhibition after intra-uterine fetal death. *Eur J Obstet Gynecol* 1996, **64** : 135-140

CARBONNE B, CABROL D. Déterminisme de la parturition. In : Papiernik E, Cabrol D, Pons JC (eds) *Obstétrique, Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, **chap 19** : 173-180

CARBONNE B, BREUILLER-FOUCHÉ M, FERRÉ F. Les prostanoides et la reproduction chez la femme. Masson, 1997, sous presse

CARRASCO MP, PHANEUF S, ASBOTH G, BERNAL AL. Fluprostenol activates phospholipase C and Ca²⁺ mobilization in human myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 2104-2110

CAVAILLÉ F, FOURNIER T, DALLOT E, DHELEMES C, FERRÉ F. Myosin heavy chain isoform expression in human myometrium : presence of an embryonic nonmuscle isoform in leiomyomas and in cultured cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1995, **30** : 183-193

CAVAILLÉ F, CABROL D, FERRÉ F. Human myometrial smooth muscle cells and cervical fibroblasts in culture. *Human Cell Culture Protocols* JONES GE (ed) *Humana Press* 1996, **25** : 335

CHALLIS JRG, LYE SJ. Parturition. *The Physiology of Reproduction, Second Edition*, edited by E Knobil and JD Neill, 1994, 985-1018

- CHWALISZ K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labor and delivery. *Hum Reprod* 1994, **9** : 131-161
- CLIFTON VL, READ MA, LEITCH IM, BOURA ALA, ROBINSON PJ, SMITH R. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 666-669
- COHAN VL, SHOWELL HJ, FISCHER DA, PAZOLES CJ, WATSON JW, TURNER CR, CHENG JB. In vitro pharmacology of the novel phosphodiesterase type 4 inhibitor, CP-80633. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 1356-1361
- CRAWFORD MA, COSTELOE K, DOYLE W, LEAF A, LEIGHFIELD MJ, MEADOWS N, PHYLACTOS A. Essential fatty acids in early development. *Polyunsaturated Fatty Acids in Human Nutrition*, edited by U. Bracco and R.J. Deckelbaum, Nestlé Nutrition Workshop Series. 1992, **28** : 93-110
- CROSS JC, WERB Z, FISHER SJ. Implantation and the placenta : key pieces of the development puzzle. *Science* 1994, **266** : 1508-1518
- CSAPO AI. Progesterone « block ». *Am J Anatomy* 1956, **98** : 273-291
- CSAPO AI, PULKKINEN M. Regulatory and functional asymmetry of the pregnant human uterus. *Perinatology/Neonatology* 1977 : 1-6
- DICZFALUSY E. Steroid metabolism in the foeto-placental unit. In : Pecile, A. and Finzi C. (eds). *The foeto-placental Unit*, 1969, pp. 65-109 (Amsterdam : Excerpta Medica Foundation)
- DOUALLA-BELL KOTTO-MAKA F, FERRÉ F. Regulation of myometrial contractility in human pregnancy. In *Care, Concern and Cure in Perinatal Medicine*. The Proceedings of the XIIIth European Congress of Perinatal Medicine held in Amsterdam, May 1992, J.G. Koppe, T.K.A.B. Eskes, H.P. van Geijn, P.F. Wiesenhaan and J.H. Ruys (eds), pp. 131-146
- DOUALLA-BELL KOTTO-MAKA F, BREUILLER-FOUCHÉ M, GENY B, FERRÉ F. Prostaglandin F_{2α}[I₁] stimulates inositol phosphate production in human pregnant myometrium. *Prostaglandins* 1993, **45** : 269-283
- DOUCET-BRUTIN S, RENOIR M, LE GALLIC L, VINCENT S, MARTY L, FORT P. Growth-regulated expression of FKBP-59 immunophilin in normal and transformed fibroblastic cells. *Exp Cell Res* 1995, **220** : 152-160
- EDWIN SS, ROMERO RJ, MUNOZ H, BRANCH DW, MITCHELL MD. 5-hydroxyeicosatetraenoic acid and human parturition. *Prostaglandins* 1996, **51** : 403-412
- EUROPE-FINNER GN, PHANEUF S, TOLKOVSKY AM, WATSON SP, BERNAL AL. Down-regulation of G_{αs} in human myometrium in term and preterm labor : a mechanism for parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1835-1839
- FARHAT MY, ABI-YOUNES S, DINGAAN B, VARGAS R, RAMWELL PW. Estradiol increases cyclic adenosine monophosphate in rat pulmonary vascular smooth muscle cells by non-genomic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 652-657

FAY TN, GRUDZINSKAS JG. Human endometrial peptides : a review of their potential role in implantation and placentation. *Hum Reprod* 1991, **6** : 1311-1326

FERRÉ F, JANSSENS Y, TANGUY G, BREUILLER M, DE PARIENTE D, CEDARD L. Steroid concentrations in human myometrial and placental tissues at week 39 of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978, **131** : 500-502

FERRÉ F, MALASSINÉ A. Fonctions endocrines du placenta. In : Papiernik E, Cabrol D, Pons JC (eds) *Obstétrique Médecine-Sciences, Flammarion, chap 1*, 1995, 3-17

FERRÉ F. Le placenta, site privilégié des échanges entre la mère et le fœtus. *Gynécologie* 1995, **3** : 73-77

FOIDART JM, HUSTIN J, DUBOIS M, SCHAAPS JP. The human placenta becomes haemochorial at the 13th week of pregnancy. *Int J Dev Biol* 1992, **36** : 451-453

FRANKLIN GC, ADAM GIR, OHLSSON R. Genomic imprinting and mammalian development. *Placenta* 1996, **17** : 3-14

FRYDMAN R, BATON C, LELAIDER C, VIAL M, BOURGET P, FERNANDEZ H. Mifepristone for induction of labor. *Lancet* 1991, **337** : 488-489

GARFIELD RE, KANAN MS, DANIEL EE. Gap junction formation in myometrium : control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980, **238** : C81-C89

GARFIELD RE, HAYASHI RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **140** : 254-260

GARFIELD RE, BEIER S. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 454-461

GERMAIN G, FERRÉ F. Hormones et parturition chez les primates. *Ann Endocrinol* 1987, **48** : 311-321

GILLIS JM. Les facteurs intervenant dans le contrôle de l'homéostasie calcique. *Archiv Int Physiol Biochim Biophys* 1994, **102** : A13

GRAMMATOPOULOS D, MILTON NGN, HILLHOUSE EW. The human myometrial CRH receptor : G proteins and second messengers. *Mol Cell Endocrinol* 1994, **99** : 245-250

GRAMMATOPOULOS F, STIRRAT GM, WILLIAMS SA, HILLHOUSE EW. The biological activity of the corticotropin-releasing hormone receptor-adenylate cyclase complex in human myometrium is reduced at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 745-751

HÉLUY V, GERMAIN G, FOURNIER T, FERRÉ F, BREUILLER-FOUCHÉ M. Endothelin ET_A receptors mediate human uterine smooth muscle contraction *Eur J Pharmacol* 1995, **285** : 89-94

- HÉLUIY V, BREUILLER-FOUCHÉ M, CAVAILLÉ F, FOURNIER T, FERRÉ F. Characterization of type A endothelin receptors in cultured human myometrial cells. *Am J Physiol* 1995, **268** : E825-E831
- HOW H, HUANG ZH, ZUO J, LEI ZM, SPINNATO JA, RAO CV. Myometrial estradiol and progesterone receptor changes in preterm and term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995, **86** : 936-940
- HUSTIN J. Blood flow in intervillous space in the first trimester. *Placenta* 1995, **16** : 659-660
- IRVING JA, LALA PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration : regulation by TGF- β , IGF-II, and IGFBP-1. *Exp. Cell Res* 1995, **217** : 419-427
- IRVING JA, LYSIAK JJ, GRAHAM CH, HEARN S, HAN VKM, LALA PK. Characteristic of trophoblast cells migrating from first trimester chorionic villus explants and propagated in culture. *Placenta* 1995, **16** : 413-433
- IZUMI H, YALLAMPALLI C, GARFIELD RE. Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1327-1337
- KAUFMAN P, BURTON G. Anatomy and genesis of the placenta. *The Physiology of Reproduction, Second Edition*, E. Knobil and JD Neill (ed), Raven Press, Ltd, New York, **chap 8**, 1994, 441-484
- KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 618-628
- KIMURA T, TAKEMURA M, NOMURA S, NOBUNAGA T, KUBOTA Y et coll. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 1996, **137** : 780-785
- KRIKUN G, LOCKWOOD CJ, WU XX, ZHOU XD, GULLER S, CALANDRI C et coll. The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts : immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta* 1994, **15** : 601-612
- KU CY, QIAN A, WEN Y, ANWER K, SANBORN BM. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to $G_{\alpha_q/11}$. *Endocrinology* 1995, **136** : 1509-1515
- KUBLI-GARFIAS, HOYO-VADILLO C, LOPEZ-NIETO E, PONCE-MONTER H. Inhibition of spontaneous contractions of the rat pregnant uterus by progesterone metabolites. *Proc West Pharmacol Soc* 1983, **26** : 115-118
- LEES C, CAMPBELL S, JAUNIAUX E, BROWN R, RAMSAY B, GIBB D et coll. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994, **343** : 1325-1326
- LÉGER CL, FOURET G, BOUVIER S, SARDA P, DESCOMPS B. Acide docosa-hexaénoïque et développement rétinien. *Oléagineux Corps Gras Lipides* 1995, **2** : 45-51

LEROY MJ, CEDRIN I, BLANCHARD H, GIOVAGRANDE Y, FERRÉ F. Correlation between selective inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterase and the contractile activity in human pregnant myometrium near term. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 9-15

LEROY MJ, LUGNIER C, MEREZAC J, TANGUY G, OLIVIER S, LE BEC A, CAVAILLÉ F, FERRÉ F. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic-AMP-specific phosphodiesterase (PDE IV) in human term pregnant myometrium. *Cell Signal* 1994, **6** : 405-412

LIGGINS GC, FAIRCLOUGH RJ, GRIEVES SA, KENDALL JZ, KNOX BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 1973, **29** : 111-159

LITIME MH, POINTIS G, FERRÉ F. Adenylate cyclase activation by β -adrenergic agonists in longitudinal and circular layers from human pregnant myometrium : effects of Gpp(NH)p. *Med Sci Res* 1987, **15** : 919-920

LITIME MH, FERRÉ F. Comparison of adenylate cyclase activation by prostaglandins in outer and inner layers of pregnant human myometrium. *Med Sci Res* 1989, **17** : 813-815

LITIME MH, POINTIS G, BREUILLER M, CABROL D, FERRÉ F. Disappearance of beta-adrenergic response of human myometrial adenylate cyclase at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69** : 1-6

LITIME MH, FERRÉ F. Evidence for reduced-prostaglandin stimulatory adenylate cyclase responses in human myometrium at the end of pregnancy. *Med Sci Res* 1990, **18** : 203-205

LÖFGREN M, HOLST J, BÄCKSTRÖM T. Effects in vitro of progesterone and two 5α -reduced progestins, 5α -pregnane-3,20-dione and 5α -pregnane-3 α -ol-20-one, on contracting human myometrium at term. *Acta Obstet Gynecol* 1992, **71** : 28-33

LÖFGREN M, BÄCKSTRÖM T. Continuous progesterone exposure associated with high contraction frequency in human term myometrial strips. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, **73** : 186-191

LUGNIER C, KOMAS N. Modulation of vascular cyclic nucleotide phosphodiesterases by cyclic GMP : role in vasodilatation. *Eur Heart J* 1993, **14** : 141-148

MAGGI M, BALDI E, SUSINI T. Hormonal and local regulation of uterine activity during parturition : part I - the oxytocin system. *J Endocrinol Invest* 1994, **17** : 739-756

MAGGI M, VANNELLI GB, FANTONI G, BALDI E, MAGINI A, PERI A et coll. Endothelin in human uterus during pregnancy. *J Endocrinol* 1994, **142** : 385-396

- MAZOR M, HERSHKOVITZ R, CHAIM W, LEVY J, SHARONY Y, LEIBERMAN JR, GLEZERMAN M. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 β -estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 231-236
- MC LEAN M, BISITS A, FAVIES J, WOODS R, LOWRY P, SMITH R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1995, **1** : 460-463
- MILLER EK, WORD RA, GOODALL CA, LACOPINO AM. Calbindin-D9k gene expression in human myometrium during pregnancy and labor. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994, **79** : 609-615
- OLSEN SF, HANSEN HS, SORENSEN TIA, JENSEN B et coll. In take of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* 1986, 367-369
- OLSEN SF, SECUER NJ, DALBY-SORENSEN J, GRANT A. Gestational age and fish oil supplementation in third trimester : a population based randomised controlled trial. *Abstract 0124*. XIIIth World Congress of Gynaecology and Obstetrics 1991, 23-26 October, Singapore.
- OSA T. Role of magnesium ions in myometrial motility. In : Smooth muscle excitation. Academic Press Limited 1996, **37** : 449-455
- OWENS GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1995, **75** : 487-517
- PENG AT, GORMAN RS, SHULMAN SM, DEMARCHIS E, NYUNT K, BLANCATO LS. Intravenous nitroglycerin for uterine relaxation in the postpartum patient with retained placenta [Letter]. *Anesthesiology* 1989, **71** : 172-173
- PEPE GJ, ALBRECHT ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine Rev* 1995, **16** : 608-648
- PETRAGLIA F, DE MICHEROUX AA, FLORIO P, SALVATORI M, GALLINELLI A et coll. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, **53** : 227-231
- PHANEUF S, ASBOTH G, EUROPE-FINNER GN, WATSON P, BERNAL AL. Second messenger pathways for oxytocin and prostaglandins in human myometrium. *Biochem Soc Trans* 1995, **23** : 21S
- PHANEUF S, CARRASCO MP, EUROPE-FINNER GN, HAMILTON CH, LOPEZ-BERNAL A. Multiple G proteins and phospholipase C isoforms in human myometrial cells : implication for oxytocin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 2098-2103
- PIJNENBORG R. Trophoblast invasion and placentation in the human : morphological aspects. *Trophoblast Research* 1990, **4** : 33-47
- PINTO RM, LERNER U, PONTELLI H. The effect of progesterone on oxytocin induced contraction of the three separate layers of human gestational myometrium in the uterine body and lower segment. *Am J Obstet Gynecol* 1967, **98** : 547-554

PINTO RM, VOTTA RA, MONTUORI E, BALEIRON H. Action of estradiol-17 β on the activity of the pregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1964, **88** : 759-769

RAYMOND JR. Multiple mechanisms of receptor-G protein signaling specificity. *Am J Physiol* 1995, **269** : F141-F158

RENOIR JM, LE BIHAN S, MERCIER-BODARD C, GOLD A, ARJOMANDI M, RADANYI C, BAULIEU EE. Effects of immunosuppressants KF506 and rapamycin on the heterooligomeric form of the progesterone receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994, **48** : 101-110

ROBERTS JM, REDMAN CWG. Pre-eclampsia : more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993, **341** : 1447-1451

ROBERTS RM, XIE S, MATHIALAGAN N. Maternal recognition of pregnancy. *Biol Reprod* 1996, **54** : 294-302

ROMERO R, SCOCCIA B, MAZOR M, WU YK, BENVENISTE R. Evidence of local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 657-661

SAKURAI H, MATSUOKA R, FURUTANI Y, IMAMURA SI, TAKAO A, MOMMA K. Expression of four myosin heavy chain genes in developing blood vessels and other smooth muscle organs in rabbits. *Eur J Cell Biol* 1996, **69** : 166-172

SALAFIA CM, MINIOR VK, PEZZULLO JC, POPEK EJ, ROSENKRANTZ, VINTZILEOS AM. Intra-uterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation : associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1049-1057

SENIOR J, MARSHALL K, SANGHA R, CLAYTON JK. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol* 1993, **108** : 501-506

SLATER DM, BERGER LC, NEWTON R, MOORE GE, BENNETT PR. Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 in human fetal membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 77-82

SMALL JV. Structure-function relationships in smooth muscle : the missing links. *Bioessays* 1995, **17** : 785-792

SMARASON AK, SARGENT DIL, REDMAN CWG. Endothelial cell proliferation is suppressed by plasma but not serum from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 787-793

SMITH PG, TOKUI T, IKEBE M. Mechanical strain increases contractile enzyme activity in cultured airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995, **268** : L999-L1005

SORNETTE D, FERRÉ F, PAPIERNIK E. Mathematical model of human gestation and parturition. Implication for early diagnostic of prematurity and post maturity. *International Journal of bifurcation and chaos* 1994, **4** : 693-699

SORNETTE D, CARBONNE B, FERRÉ F, VAUGE C, PAPIERNICK E. Modèle mathématique de la parturition humaine. *M/S Médecine Sciences* 1995, 1 : 188-195

STEWART EA, FLOOR AE, JAIN P, NOWAK RA. Increased expression of messenger RNA for collagen type I, collagen type III, and fibronectin in myometrium of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995, 86 : 417-422

STIEMER B, GRAF E, NEUDECK H, HILDEBRANDT R, HOPP H, WEITZEL HK. Antibodies to cytokeratins bind to epitopes in human uterine smooth muscle cells in normal and pathological pregnancies. *Histopathology* 1995, 27 : 407-414

SWAHN ML, BYGDEMAN M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandins and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1988, 95 : 126-134

SZEKERES-BARTHO J, FAUST ZS, VARGA P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995, 34 : 342-348

TAKAYAMA M, ISAKA K, SUZUKI Y, FUNAYAMA H, AKIYA K, BOHN H. Comparative study of placental protein 19, human chorionic gonadotrophin and pregnancy-specific b1-glycoprotein as immunohistochemical markers for extravillous trophoblast in pregnancy and trophoblastic disease. *Histochemistry* 1989, 93 : 167-173

TURNER CR, COHAN VL, CHENG JB, SHOWELL HJ, PAZOLES CJ, WATSON JW. The in vivo pharmacology of CP-80,633, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *J Pharmac Exp Ther* 1996, 278 : 1349-1355

VALENZUELA GJ, HEWITT CW, DUCSAY CA. Endothelin-1 potentiates the in vitro contractile response of pregnant human myometrium to oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172 : 1573-1576

VICOVAC L, JONES CJP, APLIN JD. Trophoblast differentiation during formation of anchoring villi in a model of the early human placenta in vitro. *Placenta* 1995, 16 : 41-56

WHITING KP, BRAIN PF, RESTALL CJ. Steroid hormone induced effects on membrane fluidity. *Biochem Soc Trans* 1995, 23 : 438S

WIKLAND M, LINDBLOM B, WILHELMSSON L, WIKQUIST N. Oxytocin, prostaglandins and contractility of the human uterus at term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, 61 : 467-472

WORD RA, KAMM KE, STULL JT, CASEY ML. Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162 : 1103-1108

WORD RA, KAMM KE, CASEY ML. Contractile effects of prostaglandins, oxytocin, and endothelin-1 in human myometrium in vitro : refractoriness of myometrial tissue of pregnant women to prostaglandins E2 and F2 α . *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1027-103

WORD RA, STULL ST, CASEY ML, KAMM KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from non pregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993, **92** : 29-37

WRAY S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993, **264** : C1-C18

YANG Y, GERAGHTY DE, HUNT JS. Cytokine regulation of HLA-G expression in human trophoblast cell lines. *J Reprod Immunol* 1995, **29** : 179-195

ZUMBIL R, BREUILLER-FOUCHÉ M, CARRETTE J, DUFOUR MN, FERRÉ F, BOCKAERT J, ROUOT B. Up-regulation in late pregnancy of both G α 1 and G α 2 isoforms in human myometrium. *Eur J Pharmacol* 1994, **288** : 9-15

ZUO J. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 894-899