

Croissance et maturation fœtales

La croissance prénatale est sous la dépendance du génome, de l'environnement maternel et de facteurs endocriniens. L'environnement maternel intervient par les contraintes physiques qu'il impose à la croissance fœtale et par les transferts transplacentaires, essentiellement d'oxygène et de nutriments, qui sont probablement influencés par le taux circulant maternel de l'*insulin like growth factor I* (IGF-I). Le placenta joue un rôle majeur dans la croissance fœtale. Deux hormones sécrétées par le placenta, l'hormone de croissance (GH) placentaire et l'hormone lactogène placentaire (LP), semblent participer au métabolisme maternel et à la production des IGF, et ainsi à la croissance fœtale. L'insuline et les IGF fœtaux semblent être les principaux régulateurs endocriniens de la croissance prénatale, alors que la GH pituitaire fœtale joue un rôle mineur. Les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes accélèrent la vitesse de maturation fœtale. Aussi, en cas de menace de naissance prématurée, les glucocorticoïdes et la *thyrotropin releasing hormone* (TRH) peuvent-ils être administrés pour accélérer la maturation fœtale et prévenir la morbidité périnatale.

Raja Brauner
Francis de Zegher

Les facteurs de la croissance et de la maturation du fœtus humain sont encore mal précisés, mais les données obtenues dans d'autres espèces ont permis d'augmenter notre connaissance de ces processus. Durant la phase initiale de la gestation, le développement du fœtus dépend surtout de facteurs génétiques. Plus tard dans la grossesse, les facteurs liés à l'environnement et à l'état hormonal deviennent prépondérants.

L'environnement maternel

L'environnement maternel influence la croissance fœtale : une altitude élevée, de mauvaises conditions socio-économiques, réduisent le poids

fœtal. Il en est de même de la consommation de tabac, d'alcool ou de certaines drogues par la mère. Des facteurs proprement maternels tels sa capacité pelvienne, son état circulatoire et nutritionnel interviennent aussi. En effet, la constatation que les grossesses multiples aboutissent à des nouveau-nés plus petits suggère que les contraintes anatomiques ont un rôle dans la croissance fœtale [1]. Les facteurs invoqués sont les limites de la perfusion de l'utérus, la diminution de la capacité de l'utérus, du flux et des dimensions du placenta. Il a été montré chez l'animal que la réduction de l'apport à la mère de nutriments ou d'oxygène réduit la croissance fœtale [2]. Lorsque le fœtus a à faire face à une réduction de son apport d'oxygène, il extrait au maximum celui-ci et redistribue son flux

ADRESSES

R. Brauner : *professeur des universités, praticien hospitalier*. Unité d'endocrinologie pédiatrique et Inserm U. 30, faculté et hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. F. de Zegher : *docteur en médecine, docteur ès sciences*. Département de pédiatrie, hôpital de Gasthuisberg, université de Louvain, 3000 Louvain, Belgique.

RÉFÉRENCES

1. Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Bassett N. Fetal growth in late gestation. A constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 367 (suppl) : 105-10.
2. Owens JA, Owens JC, Robinson JS. Experimental fetal growth retardation : metabolic and endocrine aspects. In : Gluckman PD, Johnston BM, Nathanielsz PW, eds. *Advances in Fetal Physiology : Reviews in Honor of G. C. Liggins*. Ithaca : Perinatology Press, 1989 ; 263-86.
3. Blair HT, McCutcheon S, Mac Kenzie D, et al. Genetic selection for insulin-like growth factor I in growing mice is associated with altered growth. *Endocrinology* 1988 ; 123 : 1690-2.
4. Gluckman PD, Morel PCH, Ambler GR, Breier BH, Blair HT, McCutcheon SN. Elevating maternal insulin-like growth factor I in mice and rats alters the pattern of fetal growth by removing maternal constraint. *J Endocrinol* 1992 ; 134 : R1-3.
5. Wang HS, Perry LA, Kanisius J, Iles RK, Holly JMP, Chard T. Purification and assay of insulin-like growth factor-binding protein 1 : measurement of circulating levels throughout pregnancy. *J Endocrinol* 1991 ; 128 : 161-8.
6. Hossenlopp P, Segovia B, Lassarre C, Roghani M, Bredon M, Binoux M. Evidence of enzymatic degradation of insulin-like growth factor-binding proteins in the 150K complex during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 797-805.
7. Suikkari AM, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-3 is functionally normal in pregnancy serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 177-83.
8. Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J, Igout A, Hennen G. Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 15-8.
9. Goodman HM, Tai LR, Ray J, Cooke NE, Leebhaber SA. Human growth hormone variant produces insulin-like and lipolytic responses in rat adipose tissue. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 1179-83.
10. Hall K, Hellem EE, Lundin G, et al. Somatomedin levels in pregnancy : longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 : 587-94.
11. Evain-Brion D, Mirlisse V, Alsat E, Frankenne F. Placental growth hormone levels in normal and pathological pregnancies. *Hormon Res* 1992 ; 37 : 7 (abstr).
12. Furlanetto RW, Underwood LE, Van Wyk JJ, Handwerger S. Serum immunoreactive somatomedin-C is elevated late in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1978 ; 47 : 695-8.
13. Collins JW Jr, Finley SL, Merrick D, Ogata ES. Human placental lactogen administration in the pregnant rat : acceleration of fetal growth. *Pediatr Res* 1988 ; 24 : 663-7.

sanguin pour préserver les flux placentaire, cardiaque et cérébral. Si une situation de réduction de l'apport d'oxygène se prolonge, elle aboutit à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). L'hypertension artérielle maternelle durant la grossesse est associée à une fréquence augmentée de retard de croissance intra-utérin. A l'inverse, l'hyperglycémie des mères diabétiques induit une augmentation du poids fœtal. Celle-ci est secondaire à une augmentation du transfert placentaire de glucose et à un hyperinsulinisme fœtal. L'influence du taux sérique maternel d'*insulin-like growth factor I* (IGF-I) sur la croissance fœtale a été évaluée en comparant les fœtus de deux lignées de souris, différant par leurs taux circulants d'IGF-I. Les fœtus de mères qui ont un niveau élevé d'IGF-I sont plus lourds, plus longs et ont une vitesse de croissance plus rapide que les fœtus de celles qui ont un niveau bas [3]. L'administration d'IGF-I à ces dernières, durant la grossesse, supprime la différence entre les deux lignées. L'IGF-I ne traversant pas la barrière placentaire, la différence observée est due à l'effet de l'IGF-I maternel [4].

Chez les femmes enceintes, le taux circulant d'IGF-I augmente durant la grossesse. Les IGF circulent associées à des protéines de liaison (BP) spécifiques, dont le taux circulant se modifie aussi durant la grossesse. Pour la BP1, il augmente rapidement durant le premier trimestre, atteint un pic à 12-13 semaines de gestation, puis se stabilise à un niveau trois fois plus élevé que celui trouvé chez les femmes non enceintes [5]. La BP3 maternelle (mesurée par *ligand-blot*), en revanche, devient indétectable dès le début de la grossesse [6]. Cette diminution est secondaire à l'augmentation, au cours de la grossesse, d'une activité enzymatique, probablement protéasique, et pourrait augmenter la biodisponibilité des IGF. En fin de grossesse, le taux sérique maternel de BP3 augmente, l'activité de liaison de cette protéine étant parfaitement fonctionnelle [7].

Facteurs endocriniens

Placenta

Le placenta joue un rôle majeur, bien

que mal précisé, dans la croissance du fœtus. Son poids augmente très vite durant la grossesse, atteignant un maximum à 33 semaines, et il y a une corrélation positive entre le poids du fœtus et le poids du placenta. Le placenta sécrète de manière continue (non pulsatile) l'hormone de croissance (GH) placentaire et l'hormone lactogène. L'hormone de croissance placentaire passe uniquement dans la circulation maternelle alors que l'hormone lactogène passe principalement dans la circulation maternelle mais aussi dans la circulation fœtale.

• Hormone de croissance placentaire

Elle diffère de l'hormone de croissance pituitaire par 13 résidus d'acides aminés. Elle est présente sous deux formes : de 22 et de 25 kDa, cette dernière étant probablement glycosylée [8]. Sa synthèse est sous la dépendance du gène GH variant, exprimé exclusivement au niveau du placenta. L'hormone de croissance placentaire se lie à la même BP et au même récepteur cellulaire que l'hormone de croissance pituitaire et son activité physiologique est semblable à celle de l'hormone de croissance pituitaire [9]. Alors que la sécrétion pulsatile d'hormone de croissance maternelle diminue durant la grossesse pour s'annuler en fin de grossesse, le taux circulant d'IGF-I maternel augmente pendant la même période. Cette augmentation survient aussi chez les mères qui ont un déficit en hormone de croissance pituitaire [10]. Ces données suggèrent que l'hormone de croissance placentaire remplace l'hormone de croissance pituitaire maternelle dans le contrôle du métabolisme de la mère, et du taux circulant maternel d'IGF-I. Les taux circulants maternel d'hormone de croissance placentaire et d'IGF-I sont significativement diminués dans les retards de croissance intra-utérins [11].

• Hormone lactogène placentaire

L'hormone lactogène placentaire (PL) est aussi appelée hormone chorionique somatotrophique (CS). C'est un polypeptide qui a 85 % d'homologie avec l'hormone de croissance pituitaire. Elle est synthétisée par les cellules syncytiotrophoblastiques. Le taux circulant maternel d'hormone lactogène placentaire augmente paral-

Tableau I				
FACTEURS DE LA CROISSANCE ET DE LA MATURATION FOETALES				
Environnement	Mère	Placenta Liquide amniotique	Fœtus	
			Croissance	Maturation
Conditions socio-économiques Altitude Stress Toxiques	Génome Conditions anatomiques Nutriments, oxygène Circulation Glycémie IGF-I	GH placentaire Hormone lactogène Estrogènes	Génome Insuline IGF-I IGF-II IGF-BP (GH pituitaire) (prolactine)	Génome Glucocorticoïdes Hormones thyroïdiennes Catécholamines (prolactine)

IGF : insulin like growth factor ; GH : growth hormone.

lèlement à l'augmentation du poids du placenta. La synthèse d'hormone lactogène placentaire est contrôlée par les gènes hCS-A et hCS-B. Ces gènes s'expriment au niveau du placenta donnant deux ARNm distincts qui, cependant, codent pour deux hormones lactogènes placentaires mûres ne différant que par un acide aminé et ayant le même effet biologique. Le gène hCS-L semble ne pas s'exprimer.

Le rôle de PL dans la croissance fœtale n'est pas bien précisé. Il y a une corrélation entre les taux circulants maternels de l'hormone lactogène placentaire et de IGF-I. L'administration d'hormone lactogène placentaire à des rates gestantes augmente le poids de leur fœtus. Dans une première phase, il y a une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie fœtales. Dans une deuxième phase, l'effet sur le poids fœtal persiste bien que la glycémie et l'insulinémie soient redevenues normales, ce qui suggère que l'hormone lactogène placentaire pourrait stimuler directement la croissance fœtale [13]. Sur des tissus fœtaux isolés, l'hormone lactogène placentaire stimule la synthèse du glycogène, inhibe la glycolyse et favorise le transport des acides aminés. Récemment, il a été trouvé chez le fœtus humain une corrélation positive entre les taux circulants d'hormone lactogène placentaire et ceux des IGF-I et IGF-II [14]. Un argument allant à l'encontre du rôle de l'hormone lactogène placentaire dans la croissance fœtale est la naissance de nouveau-nés ayant

des mensurations normales malgré une délétion des gènes hCS-A et hCS-B codant pour l'hormone lactogène placentaire. Cependant, il a été suggéré que ces situations conduisent à l'expression du gène hCS-L ou au remplacement de l'activité hormone lactogène placentaire par celle de l'hormone de croissance placentaire.

Fœtus

Les facteurs endocriniens qui interviennent dans la croissance fœtale sont multiples et leur interdépendance est complexe. Ci-dessous, nous résumons la fonction de quelques facteurs importants ou bien connus. Cette discussion ne couvre pas les rôles encore incertains d'autres facteurs tels que *epidermal growth factor* (EGF), *transforming growth factor-β* (TGF-β), l'inhibine ou l'activine.

• Insuline

L'insuline ne traverse pas le placenta. Elle est présente dans le pancréas et dans le plasma fœtal humain à partir de la dixième semaine de gestation. Les récepteurs de l'insuline sont présents précocement au cours de la grossesse et dans tous les tissus fœtaux.

L'insuline est un facteur important de la croissance fœtale comme l'atteste le retard de croissance intra-utérin du fœtus humain déficient en insuline (agénésie pancréatique [15], diabète insulino-prive [16]) ou résistant à l'insuline (lepréchaunisme). A l'inverse, les états d'hyperinsulinisme sont associés à un poids et, plus rarement, à une taille de naissance élevés. L'insuline agit sur la croissance

fœtale par plusieurs mécanismes : (1) elle stimule directement le métabolisme de l'apport transplacentaire de glucose et la prolifération cellulaire fœtale ; (2) elle a un effet anabolique en stimulant la synthèse du glycogène et des protéines [17] ; (3) elle augmente le taux circulant fœtal d'IGF-I. Sur les modèles animaux, il est difficile de faire la part de l'action directe de l'insuline et de ce qui revient à la modification des nutriments.

• IGF

Les IGF sont des facteurs de croissance dont les gènes, les structures et les modes d'action sont proches de ceux de l'insuline. IGF-I (appelé jadis somatomédine C), IGF-II et leurs ARN messagers sont détectables dans presque tous les tissus fœtaux à partir du deuxième trimestre de gestation [18]. Les IGF circulent liés à des BP dont les plus importantes sont IGF-BP1 et IGF-BP3. La BP1 est présente dans le liquide amniotique à une concentration très supérieure à celle du sérum. La concentration amniotique est plus élevée en milieu de gestation qu'à terme [19].

Les actions biologiques des IGF sont relayées par deux types de récepteurs, les types 1 et 2. Le type 1 a une plus grande affinité pour IGF-I que pour IGF-II et lie aussi l'insuline. Le type 2 lie plutôt IGF-II que IGF I et il ne lie pas l'insuline. Les deux types de récepteurs sont présents dans les membranes placentaires [20] et dans de nombreux tissus.

Les IGF agissent sur l'embryon et

RÉFÉRENCES

14. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991 ; 29 : 219-25.
15. Lemons JA, Ridenour R, Orsini EN. Congenital absence of the pancreas and intrauterine growth retardation. *Pediatrics* 1979 ; 64 : 255-7.
16. Blethen SL, White NH, Santiago JV, Daughaday WH. Plasma somatomedins, endogenous insulin secretion and growth in transient neonatal diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 144-7.
17. Hill DJ, Milner DG. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985 ; 19 : 879-86.
18. Han VKM, Hill DJ, Strain AJ, et al. Identification of somatomedin/insulin like growth factor immunoreactive cells in the human fetus. *Pediatr Res* 1987 ; 22 : 245-9.
19. Drop SLS, Kortleve DJ, Guyda HJ. Isolation of a somatomedin-binding protein from preterm amniotic fluid. Development of a radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 59 : 899-907.
20. Grizzard JD, D'Ercole AJ, Wilkins JR, Moat-Staats BM, Williams RW. Affinity-labeled somatomedin-C receptors and binding proteins from the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 ; 58 : 535-43.
21. Ashton IK, Zapf J, Einschenk I, Mac Kenzie IZ. Insulin-like growth factors (IGF) 1 and 2 in human fetal plasma and relationship to gestational age and fetal size during midpregnancy. *Acta Endocrinol* 1985 ; 110 : 558-63.
22. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990 ; 345 : 78-90.
23. De Chiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991 ; 64 : 849-59.
24. Girard JR, Ferre P, Gilbert M, Kervran A, Assan R, Marliss EB. Fetal metabolic response to maternal fasting in the rat. *Am J Physiol* 1977 ; 232 : E456.
25. Straus DS, Ooi GT, Orlowski CC, Rechler MM. Expression of the genes for insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II and IGF-binding proteins-1 and -2 in fetal rat under conditions of intrauterine growth retardation caused by maternal fasting. *Endocrinology* 1991 ; 128 : 518-25.
26. Giudice LC, de Zegher F, Dsupin BA, et al. Insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus and neonate. 2nd International Workshop on insulin-like growth factor binding proteins. Opio, France, 1992 : 102 (abstr).
27. Hills DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 646-50.

sur le fœtus par plusieurs mécanismes : ils sont mitogènes, ont un effet sur le développement et la maintenance de la différenciation cellulaire, sur le métabolisme fœtal et sur le transfert transplacentaire des nutriments. L'action des IGF se fait par un effet paracrine et autocrine mais aussi endocrine. Les rôles respectifs d'IGF-I et d'IGF-II sur la croissance ne sont pas clairement identifiés. Un certain nombre de données suggèrent qu'IGF-I joue un rôle prépondérant par rapport à IGF-II sur la croissance du fœtus humain. En effet, le taux d'IGF-I mesuré dans le sang du cordon au-delà de 20 semaines de gestation est significativement plus élevé chez les fœtus ayant un poids supérieur à la moyenne pour l'âge gestationnel que chez ceux ayant un poids inférieur [14]. Le taux circulant d'IGF-I (et non d'IGF-II) est significativement plus bas chez les fœtus ayant un retard de croissance intra-utérin que chez les normaux [21]. A l'inverse, la concentration sérique et tissulaire plus élevée d'IGF-II (que d'IGF-I) suggère qu'IGF-II pourrait jouer un rôle prépondérant. D'après les données acquises sur divers modèles animaux, IGF-II pourrait intervenir à un stade précoce de la croissance et de la différenciation cellulaire alors qu'IGF-I aurait un rôle prépondérant au-delà de quelques semaines de vie intra-utérine. Des souris dont l'un des allèles du gène IGF-II a été inactivé par recombinaison homologue ont un poids corporel diminué de 60 % [22, 23]. De plus, cette diminution ne survient que lorsque le gène inactivé vient du père, suggérant que le gène IGF-II, et donc certains aspects de la croissance fœtale, sont soumis au phénomène d'empreinte génétique (*m/s n° 3, vol. 7, p. 392 et n° 1, vol. 8, p. 65*). La mise à jeun de rates gestantes en fin de grossesse induit un retard de croissance intra-utérin [24]. Dans ce modèle, le poids fœtal diminue de 27 à 32 %, la concentration d'IGF-I sérique est fortement abaissée (de 71 %) alors que la concentration d'IGF-II l'est peu (12 %), par rapport aux valeurs trouvées chez des mères normalement nourries [25]. L'abondance de l'ARNm IGF-I est réduite de 55 % dans le foie fœtal alors que les messagers d'IGF-II sont

en quantité normale et que ceux des IGF-BP sont augmentés d'un facteur 2. Le rôle de ces BP dans la croissance du fœtus humain est lui aussi mal précisé. Lassare *et al.* [14] ont montré que la proportion des IGF-I et IGF-II liés à BP3 est beaucoup plus faible chez le fœtus que chez l'adulte. Cela leur fait suggérer que la synthèse des IGF-BP durant la vie fœtale pourrait être contrôlée négativement de façon à augmenter la biodisponibilité des IGF. Guidice *et al.* [26] ont montré que, dans le sang du cordon durant le dernier trimestre de gestation : (1) les gros fœtus ont des concentrations de BP1 significativement inférieures à la normale alors que celles de BP3, d'IGF-I et d'insuline sont supérieures ; (2) les fœtus ayant un retard de croissance intra-utérin ont des concentrations d'IGF-I, d'IGF-II et de BP3 inférieures à celles des fœtus normaux. Ainsi, BP3 pourrait être une protéine permettant le stockage des IGF, BP1 en assurant le transport. La coexistence de BP1 et d'IGF-I dans tous les tissus fœtaux sauf la peau suggère qu'IGF-I est associé de façon prédominante à BP1 et que les sites d'action biologique d'IGF-I peuvent être définis par la distribution de BP1 [27].

In utero, l'expression des IGF n'est probablement pas contrôlée par l'hormone de croissance pituitaire. Les taux circulants d'IGF-I et d'IGF-II ont été trouvés normaux chez trois fœtus anencéphales [21]. Il est possible que les transferts placentaires, en particulier de nutriments, aient un rôle important dans le contrôle d'IGF-I fœtal. L'insuline agit aussi sur le taux circulant d'IGF-I. En effet, le diabète néonatal transitoire s'accompagne d'un taux bas d'IGF-I (et non d'IGF-II), et le traitement par l'insuline, dans cette situation, entraîne une augmentation du taux d'IGF-I [16].

• Hormone de croissance pituitaire

L'hormone de croissance pituitaire ne traverse pas le placenta. Ainsi, la totalité de l'hormone de croissance circulante du fœtus provient de son hypophyse. L'hormone de croissance est détectable dans le plasma fœtal humain à partir d'au moins 10 semaines de gestation. Le taux

plasmatique fœtal est très élevé au milieu de la gestation (> 100 ng/ml) puis il diminue pour atteindre un taux situé autour de 10-50 ng/ml [28]. Le taux élevé de GH est lié à plusieurs facteurs : le manque d'efficacité de la somatostatine au niveau hypophysaire, le manque de rétrocontrôle inhibiteur par les faibles concentrations d'IGF-I circulantes [29] et l'effet stimulant des estrogènes placentaires. La chute de la concentration circulante de l'hormone de croissance à la naissance est en partie rattachée aux modifications de la thermogénèse, relayées par l'augmentation des acides gras libres [30]. Chez le fœtus, les taux circulants d'hormone de croissance sont variables. Les facteurs supposés être à l'origine de cette variation sont : l'état nutritionnel de la mère et du fœtus, le *stress* fœtal et le caractère pulsatile de la sécrétion d'hormone de croissance. La protéine liant hGH circulante (GH-BP) est identique au fragment extracellulaire du récepteur hépatique de l'hormone de croissance. Il a été montré que la GH-BP est présente dans le sang du cordon durant le dernier trimestre de gestation et que son niveau augmente avec l'âge fœtal et avec l'index pondéral. La concentration circulante de GH-BP augmente rapidement après la naissance [31].

La sécrétion d'hormone de croissance est pulsatile et est contrôlée par les mêmes facteurs hypothalamiques qu'en période post-natale : le *growth hormone releasing factor* (GRF), a un effet stimulant et la somatostatine a un effet inhibiteur. Chez le fœtus, le rôle stimulant du GRF est prédominant par rapport au rôle inhibiteur de la somatostatine. En revanche, après la naissance, le rôle inhibiteur de la somatostatine apparaît prédominant dans la régulation de la sécrétion d'hormone de croissance [32]. Ainsi, dans la sécrétion pulsatile d'hormone de croissance, les pics de GH seraient liés à l'effet stimulant du GRF en prénatal et aux épisodes de suppression de la somatostatine en période post-natale.

L'hormone de croissance semble avoir peu d'effet sur la croissance *in utero*. En effet, chez l'homme, l'hypopituitarisme congénital n'entraîne pas de retard de croissance intra-utérin

[33]. Cependant, la comparaison des tailles de nouveau-nés humains ayant un déficit congénital en hormone de croissance avec ceux ayant un déficit acquis montre que les premiers ont une taille de naissance inférieure à celle des seconds [34]. Chez le lapin, l'encéphalectomie ou l'hypophysectomie expérimentale n'est pas suivie de retard de croissance [35]. L'hormone de croissance semble avoir des effets métaboliques chez le fœtus [36, 37].

• Prolactine

Elle ne traverse pas le placenta. Son taux circulant est bas (20 ng/ml) jusqu'au début du troisième trimestre de gestation, puis il augmente, atteignant des concentrations dix fois plus élevées avant terme. Durant la première semaine de vie, la prolactine est sécrétée de manière continue (non pulsatile). Sa concentration circulante chute à 50-100 ng/ml, puis atteint, à trois mois de vie, le niveau normal trouvé chez l'enfant, qui est de l'ordre de 5 ng/ml [38]. L'augmentation du taux circulant fœtal de prolactine en fin de grossesse est liée à l'augmentation de la concentration d'œstradiol. Celui-ci agit au niveau pituitaire et hypothalamique. La chute de prolactine est corrélée à la chute d'œstradiol. Il est probable que la TRH (*thyrotropin releasing hormone*) et le développement de l'effet inhibiteur de la dopamine jouent aussi un rôle dans la régulation de la sécrétion périnatale de prolactine.

La prolactine exerce une fonction dans la régulation hydrique du fœtus : elle agit comme une hormone antidiurétique. D'autres effets ont été suggérés mais non démontrés : stimulation adrénocorticotrophique, accélération de la maturation pulmonaire et promotion de la croissance fœtale.

Hormones, croissance intra-utérine et maturation fœtale : la préparation à la naissance

La naissance ne représente pas seulement la fin de la vie fœtale. C'est aussi et surtout un moment de vérité : le grand examen de passage vers la vie post-natale. L'enfant n'a que quelques minutes pour prouver

qu'il a suffisamment grandi et mûri pour maintenir avec ses propres moyens son équilibre métabolique et respiratoire. Cette dernière fonction, d'une importance vitale, pose souvent des problèmes au nouveau-né, surtout quand la naissance se fait prématurément. Dans ce contexte, il est intéressant de noter qu'il y a un certain antagonisme entre la croissance et la maturation fœtale. En effet, les fœtus qui grandissent d'une manière excessive (tels ceux des mères diabétiques) ont une maturation ralentie, ce qui pose parfois des problèmes au moment de la naissance. Inversement, le fœtus « stressé », avec retard de croissance, accélère en principe sa maturation et parvient ainsi souvent à traverser la période néonatale sans intervention majeure, même après une naissance prématurée.

Les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes apparaissent comme les facteurs endocriniens les plus importants dans l'accélération de la vitesse de maturation fœtale. Cela a conduit à utiliser ces hormones pour préparer le fœtus immature en cas de menace de naissance prématurée [39, 40]. Les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes exercent des actions synergiques, notamment au niveau de la maturation pulmonaire et neurologique. Les glucocorticoïdes donnés à la future mère traversent facilement la barrière placentaire. En revanche, les hormones thyroïdiennes (thyroxine, T4 et triiodothyronine, T3) et la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) ne traversent pas le placenta en quantité suffisante. C'est pour cette raison que l'on injecte à la mère de la TRH (*thyrotropin releasing hormone*), petite molécule qui passe la barrière placentaire. La TRH stimule la sécrétion de TSH chez le fœtus. A son tour, la TSH augmente la sécrétion de T4 par la thyroïde fœtale. Finalement, la T4 est convertie en T3, l'hormone thyroïdienne active au niveau cellulaire. Cette dernière conversion est augmentée par les glucocorticoïdes. La TRH, par un effet direct et indirect sur la thyroïde, a un effet additif à celui des glucocorticoïdes sur la préparation à la respiration néonatale : elle accélère la synthèse du surfactant, augmente celle du facteur natriurétique par les cellules alvéolaires de

RÉFÉRENCES

28. Cornblath M, Parker ML, Reisner SH, Forbes AE, Daughaday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1965 ; 25 : 209-18.
29. De Zegher F, Bettendorf M, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormone ontogeny in the ovine fetus. XXI. The effect of insulin-like growth factor I on plasma fetal growth hormone, insulin and glucose concentrations. *Endocrinology* 1989 ; 123 : 658-60.
30. Gluckman PD. Fetal hypothalamic-pituitary relationships : a review with particular reference to experimental studies of the somatotrophic axis. In : Sizonenko PC, Aubert ML, eds. *Developmental Endocrinology*. New York : Raven Press, 1990 : 1-14.
31. Massa G, de Zegher F, Vanderschueren-Lodewyckx M. Serum growth hormone-binding proteins in the human fetus and infant. *Pediatr Res* 1992 ; 32 : 69-72.
32. De Zegher F, Daaboul J, Grumbach MM, Kaplan SL. Hormone ontogeny in the ovine fetus and neonatal lamb. XXII. The effect of somatostatin on the growth hormone (GH) response to GH-releasing factor. *Endocrinology* 1989 ; 124 : 1114-7.
33. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL. Growth and growth hormone. II. A comparison of isolated growth-hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 57-68.
34. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Karlberg P. Birth data for patients who later develop growth hormone deficiency : preliminary analysis of a national register. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 370 (suppl) : 115-20.
35. Hill DJ, Davidson P, Milner RDG. Retention of plasma somatomedin activity in the fetal rabbit following decapitation *in utero*. *J Endocrinol* 1979 ; 81 : 93-102.
36. Stevens D, Alexander G. Lipid deposition after hypophysectomy and growth hormone treatment in the sheep fetus. *J Dev Physiol* 1986 ; 8 : 139.
37. Parkes MJ, Bassett JM. Antagonism by growth hormone of insulin action in fetal sheep. *J Endocrinol* 1985 ; 105 : 379.
38. Aubert ML, Grumbach MM, Kaplan SL. The ontogenesis of human fetal hormones. III. Prolactin. *J Clin Invest* 1975 ; 56 : 155-64.
39. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, et al. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992 ; 339 : 510-5.
40. De Zegher F, Spitz B, Devlieger H. Prenatal treatment with thyrotropin releasing hormone to prevent neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 450-4.
41. De Zegher F, de Vries L, Pierrat V, et al. Effect of prenatal bethamethasone-thyrotropin releasing hormone treatment on somatosensory evoked potentials in preterm newborns. *Pediatr Res* 1992 ; 32 : 212-4.

type II, facilite la fermeture post-natale du canal artériel et stimule les mouvements respiratoires fœtaux. Il a aussi été montré que l'association bêtaméthasone-TRH, administrée en période prénatale, agit sur la maturation nerveuse. La comparaison des potentiels évoqués somato-sensitifs montre que le temps de latence au premier jour de vie est inférieur dans le groupe traité par rapport au groupe témoin [41]. Ces travaux démontrent que la TRH exerce un effet synergique avec celui des glucocorticoïdes chez le prématuré.

Conclusion

Un environnement optimal est un prérequis nécessaire pour une bonne croissance fœtale. Il implique un apport de nutriments et d'oxygène corrects et un passage à travers le placenta, vers le fœtus, normal. L'état nutritionnel est étroitement imbriqué avec l'insuline et IGF-I. Ceux-ci semblent être les principaux facteurs de croissance *in utero*. En effet, l'insuline a un rôle permissif sur l'absorption et l'utilisation des nutriments, et la synthèse d'IGF-I dépend de l'état nutritionnel et de l'apport d'oxygène. Les BP et les récepteurs des hormones conditionnent leur biodisponibilité. Ils se modifient au cours de la grossesse et après la naissance, et cela intervient dans l'effet des hormones et des facteurs de croissance. L'hormone de croissance semble avoir un rôle limité dans la croissance fœtale, mais il est probable que le relai est pris par deux hormones placentaires qui sont l'hormone de croissance et l'hormone lactogène. La comparaison des données biométriques, vasculaires et quand cela est possible biologiques *in utero*, avec celles obtenues à la naissance et en période post-natale devrait permettre de mieux préciser les facteurs de la croissance *in utero* et les facteurs prédictifs du rattrapage statural dans le retard de croissance intra-utérin ■

Remerciements

Nous remercions M. Lacroix pour la préparation du manuscrit.

Summary

Fetal growth and maturation

Prenatal growth is under genetic, environmental and endocrine control. The maternal environment intervenes through physical constraints and through the transplacental transfer of oxygen and nutrients, that may be influenced by maternal serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I). The placenta is crucial for fetal growth. Two hormones tonically secreted by the placenta, placental growth hormone and placental lactogen, appear to participate in maternal metabolism and IGF production, and thus in fetal growth. Fetal insulin and IGFs emerge as the principal endocrine regulators of prenatal growth, whereas fetal pituitary growth hormone plays a minor role. Glucocorticoids and thyroid hormones accelerate the velocity of fetal maturation. In case of threatening premature birth, glucocorticoids and thyroid stimulating hormone-releasing hormone (TRH) can be administered to accelerate fetal maturation, in an attempt to prevent neonatal morbidity.

TIRÉS A PART

R. Brauner.