

Physiologie du développement

M. Alfred JOST, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de cette année intitulé « Ontogenèse et rôle des relations fonctionnelles entre cellules dans les glandes génitales (suite) » a été en grande partie consacré à l'ovaire. L'accent a tout d'abord été mis sur les deux types de cellules du corps jaune, sur leur origine, leur rôle et leurs relations fonctionnelles. Le corps jaune est en effet une structure fort intéressante, non seulement de par son rôle physiologique, mais aussi parce que se formant régulièrement dans l'ovaire adulte, puis disparaissant après une période définie, la glande permet l'analyse des facteurs de la différenciation cellulaire, de la morphogenèse de l'organe et enfin de sa disparition. Dès 1919, Georges Corner reconnaissait dans le corps jaune de truie l'existence de deux types cellulaires, les grosses et les petites cellules lutéiniques, les grosses cellules dérivant de la *granulosa* et les petites de la *thèque interne*. L'existence de deux types cellulaires a depuis lors été confirmée, en particulier par la microscopie électronique. Leur origine est au contraire encore discutée. Alila et Hansel (1984) utilisant des anticorps monoclonaux dirigés soit contre la *granulosa*, soit contre la *thèque interne* des follicules, confirment l'origine des deux types cellulaires à partir de ces deux constituants de l'ovaire. Mais en analysant les variations en fonction de l'âge de la gestation du pourcentage des types de cellules révélés par les deux anticorps, ils concluent à la transformation des petites cellules en grosses. Fields et ses collaborateurs (1985) tirent une conclusion opposée de leur étude des deux types cellulaires en microscopie électronique. La question a son importance sur le plan physiologique. L'étude des grosses et des petites cellules lutéiniques, séparées par gradient de sédimentation (Lemon et Loir, 1977) révèle d'importantes différences fonctionnelles : les petites cellules isolées *in vitro* produisent peu de progestérone mais répondent intensément à la stimulation par LH, alors que les grandes cellules ont une production de progestérone plus élevée (par cellule), mais guère augmentée par LH. De plus, selon Lemon et Mauléon (1982), les petites cellules peuvent agir sur les grandes pour augmenter leur sécrétion de progestérone. Les grandes cellules ont des récepteurs à la

prostaglandine $F_2\alpha$, alors que les petites ont des récepteurs à LH (Fitz et coll., 1982). Or, *in vitro*, la prostaglandine $F_2\alpha$ empêche l'action de LH sur une population comprenant les deux types cellulaires, alors qu'elle n'a pas cet effet sur une population de petites cellules isolées, dont LH augmente la production de progestérone même en présence de $F_2\alpha$. D'où à nouveau l'idée d'une interaction entre les deux types cellulaires. Ces recherches ne sont pas à leur terme. On peut en attendre des éclaircissements sur le processus de lutéolyse mettant fin à la fonction du corps jaune, et dans lequel $F_2\alpha$ tient une bonne place. Par ailleurs, le rôle des récepteurs aux divers types de lipoprotéines et leur régulation, par exemple par LH et par la prolactine, dans les deux types de cellules est un autre sujet dont l'étude est en cours. De même, la signification de la production d'ocytocine par les seules grandes cellules lutéales selon Rodgers et coll. (1983), reste à établir.

Un autre type d'influence entre types cellulaires différents, est à l'œuvre dans la rapide vascularisation du corps jaune en formation. La granulosa du follicule en voie de lutéinisation et surtout les cellules lutéiniques sécrètent des facteurs angiogènes, dont l'étude a beaucoup progressé. *In vitro* ces facteurs stimulent la multiplication de cellules endothéliales. Récemment Gospodarowicz et coll. (1985) ont isolé du corps jaune de vache un petit peptide, voisin du « Fibroblast Growth Factor » (FGF) dont l'activité angiogène a été testée *in vitro et in vivo*.

*

**

Les relations entre cellules de la thèque interne et cellules de la granulosa au cours du développement et de la maturation du follicule sont de divers ordres et ont été reconnues progressivement. Il y a une cinquantaine d'années, Hill montrait qu'en greffe sous cutanée l'ovaire est capable de sécréter d'importantes quantités d'androgènes et l'on attribuait ensuite cette sécrétion à l'hypertrophie des théques internes. Falk (1959) observait qu'en greffe, des fragments isolés de granulosa ou de thèque ne produisent pas d'œstrogènes décelables, à moins de greffer les deux sortes de tissus côte à côte. A la même époque, la voie de synthèse des œstrogènes était découverte ; elle passe par l'aromatisation des androgènes (Ryan et coll.). A la suite d'une longue série d'expériences, émergeait alors la conception admise depuis 1975, selon laquelle les œstrogènes résultent d'une synergie entre les cellules de la thèque fournissant des androgènes et les cellules de la granulosa qui en assurent l'aromatisation. LH augmente la production d'androgènes par la thèque qui possède des récepteurs à LH. FSH augmente l'activité de l'« activité aromata-se » des cellules de la granulosa, une fois celles-ci pourvues de récepteurs à FSH. En fait les deux types de cellules sont capables des mêmes activités enzymatiques, mais l'un des types de synthèse prédomine très fortement sur l'autre. Il y a d'ailleurs des différences selon les espèces animales à ce sujet.

Les données récentes concernant la synthèse d'androgènes et des œstrogènes par les cellules ovariennes, ont été discutées par Erickson et coll. (Endocrine Rev., 1985).

L'un des aspects très important de la physiologie ovarienne est l'action des œstrogènes sur d'autres cellules ovariennes. Les œstrogènes agissent sur les cellules de la thèque et les autres cellules productrices d'androgènes en inhibant le système 17α -hydroxylase- C_{17-20} lyase, ce qui revient à convertir les cellules de la thèque en cellules lutéiniques sécrétant de la progestérone (Margoffin et Erickson, 1982) (LHRH aurait la même action). S'il est exact que les cellules de la thèque se transforment en petites cellules du corps jaune, il faut, semble-t-il, admettre qu'elles gardent leur sensibilité à LH, mais pour produire de la progestérone et non plus de la testostérone.

Le développement du follicule à partir du stade fœtal peut être analysé à divers points de vue. On retiendra que des follicules ne se forment que s'il y a des ovocytes dans l'ébauche ovarienne. D'ailleurs Moriya et coll. (1980) montrait que la prolifération des cellules de granulosa en culture *in vitro* est augmentée si on leur adjoint un ovocyte. Mais, en outre, le mésenchyme ovarien environnant est indispensable au développement du follicule (Ben Or, 1970) et l'on a récemment isolé des facteurs produits par la thèque en stimulant la multiplication des cellules de la granulosa. Le rôle des facteurs hormonaux est plus complexe et pose des questions. Les œstrogènes, à partir d'un stade encore mal connu, provoquent la multiplication des cellules de la granulosa, comme on l'avait reconnu il y a quarante ans chez l'animal hypophysectomisé. Mais la croissance du follicule provoquée par les œstrogènes ne dépasse pas le stade antral. FSH est nécessaire pour la maturation folliculaire ultérieure. Mais cette hormone n'exerce son action que si les œstrogènes ont fait apparaître des récepteurs à FSH sur les cellules de la granulosa. Ainsi chez le jeune rat, les follicules ne répondent à FSH qu'à partir d'un certain âge, lorsque les premiers follicules ont acquis des récepteurs. Il semble que FSH puisse agir en synergie avec les œstrogènes pour susciter le développement de ses propres récepteurs. Enfin divers auteurs ont constaté que des cellules de la granulosa, si elles sont d'abord traitées par les œstrogènes, peuvent développer des récepteurs à LH sous l'influence de FSH (Erickson et coll., 1979). Cette observation est curieuse si l'on admet que les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéiniques qui, elles, sont pratiquement insensibles à LH.

L'action des œstrogènes sur les cellules de la granulosa revêt deux aspects particulièrement intéressants, la stimulation de la multiplication de ces cellules et l'augmentation de leur activité aromatasase. Ce dernier effet a été mis en évidence sur des cellules de la granulosa cultivées *in vitro*. Dans la mesure, où *in vivo* également l'œstradiol exercerait ces actions sur les cellules mêmes qui le sécrètent, on aurait là un exemple d'« autocrinie ». On peut cependant

s'interroger sur la réalité du phénomène, dans le cas particulier, puisque le laboratoire de Hsueh (1985) vient de séparer, par gradient de sédimentation, trois populations différentes dans les cellules de la granulosa de rat, mises en culture selon la technique habituelle. Ces populations se distinguent par leur réponse respectivement à FSH et au VIP (Vasoactive Intestinal Peptide). L'augmentation de la stéroïdogenèse est provoquée par FSH dans environ la moitié des cellules, par VIP dans l'autre moitié, alors que 5 % des cellules ne répondent ni à l'une ni à l'autre hormone. Cette découverte confirme un certain nombre d'observations antérieures concernant l'hétérogénéité des cellules de la granulosa au sein du follicule. Confirmée et précisée, ce qui sera sans doute fait sous peu, elle conduira à réviser toute une série d'interprétations antérieures en ce qui concerne la physiologie du follicule et peut-être aussi celle du corps jaune.

De nombreuses autres propriétés et activités sécrétrices des cellules de la granulosa cultivées *in vitro* ont été mises en lumière durant ces dernières années (cf. Hsueh et coll., *Endocrine Rev.*, 1984). Parmi ces sécrétions on peut citer les stéroïdes, l'inhibine, la relaxine, l'hormone inhibitrice des canaux de Müller, l'ocytocine, le GnRH, certaines prostaglandines, des protéoglycans, la fibronectine, etc. L'analyse détaillée des données concernant cette activité sécrétrice n'a pu être faite dans le cours d'une année.

*
**

Les deux heures de cours professées à l'Université de Montpellier II, ont été consacrées aux relations entre cellules testiculaires et à leur ontogénèse. Depuis 1903, Bouin et Ancel ont défendu l'idée qui à l'époque était une « théorie », selon laquelle l'hormone mâle est sécrétée par la « glande interstitielle », et que le fonctionnement des cellules interstitielles et des tubes séminifères obéissent à des contrôles différents. La dualité des hormones hypophysaires a été démontrée. L'hypothèse déjà ancienne (McCullagh, 1932), d'une dualité d'action hormonale en retour de la part du testicule, a été tout récemment confortée par l'isolement et l'identification, dans plusieurs laboratoires, en 1985 et 1986, de l'inhibine, sécrétée par les cellules de Sertoli alors que les androgènes sont produits par les cellules de Leydig. La dualité de l'action hormonale du testicule s'observe dès le début du développement avec la production par le testicule fœtal de l'hormone inhibitrice des canaux de Müller (cellules de Sertoli) et de la testostérone (cellules de Leydig). En fait, chez l'adulte, des relations paracrines entre cellules testiculaires modulent l'activité des cellules endocrines. Divers peptides pourraient être en cause, par exemple LHRH ou l'arginine vasopressine. On a aussi isolé des modulateurs particuliers produits par les cellules périvitubulaires ou myoïdes et modulant l'activité sécrétrice des cellules de Sertoli (P-mod-S de Fritz et Skinner, 1985).

Des relations entre les deux types de cellules endocrines existent peut-être déjà dans le testicule fœtal, mais on n'a encore que des indications tout à fait préliminaires à ce sujet.

A. J.

SÉMINAIRES

Les séminaires ont comporté la discussion de problèmes de biologie du développement.

Relations mère-embryon

M^{me} P. CHATEAURAYNAUD (Biologie animale, Bordeaux) : Relations hormono-immunitaires entre la mère et l'enfant.

J. MARTAL (I.N.R.A., Jouy-en-Josas) : Relation mère-embryon : la trophoblastine.

Récepteurs de la progestérone

M. RENOIR (Chimie Biologique, Kremlin Bicêtre) : Purification et structure du récepteur de la progestérone : comparaison entre les Aviaires et les Mammifères.

J.M. GASC (Chimie Biologique, Kremlin Bicêtre) : Distribution intracellulaire et récepteur de la progestérone : étude immunohistologique.

Réactivité adrénérique de l'utérus au moment de la parturition

J.M. MALTIER (Université Pierre-et-Marie-Curie) : 1) Approches électrophysiologique et pharmacologique ; 2) Catécholamines et récepteurs adrénériques.

Fibronectine et Gastrulation des amphibiens

J.C. BOUCAUT (Biologie expérimentale, Paris VI) : Mise en évidence, distribution et synthèse de la fibronectine.

T. DARRIBERE (Biologie expérimentale, Paris VI) : Analyse expérimentale du rôle de la fibronectine.

TRAVAUX DU LABORATOIRE

I. Différenciation des glandes génitales

a) *Différenciation du testicule fœtal* (R. AGELOPOULOU, A. JOST, O. LOCQUET, S. MAGRE, S. PERLMAN, I. POLLARD et O. VALENTINO, en collaboration avec M. CASTANIER et R. SCHOLLER pour l'étude des stéroïdes).

On a poursuivi l'analyse des stades initiaux de la différenciation testiculaire.

Fœtus de rat : on s'est servi du modèle de culture *in vitro* des ébauches de fœtus de 13 jours, utilisé au laboratoire depuis plusieurs années. En milieu synthétique on obtient une différenciation de type testiculaire. En ajoutant au milieu de culture soit du sérum de fœtus de veau, soit un compétiteur de la proline connu pour empêcher la synthèse du collagène (LACA : L-azetidyl 2-carboxylic acid), on prévient l'organogenèse testiculaire, probablement par des mécanismes différents. En effet, dans les gonades obtenues en présence de LACA, ne s'expriment ni la laminine, ni la fibronectine, telles que peuvent les révéler des techniques d'immunohistochimie indirecte. Au contraire dans les gonades dont l'organogenèse testiculaire* est empêchée par le sérum, ces deux constituants s'expriment nettement dans la gonade, bien qu'il n'y ait pas formation de membranes basales.

Des différences très nettes entre les deux traitements s'observent aussi dans la différenciation des cellules de Leydig. Ces cellules, mises en évidence par une réaction histochimique pour la 3 β -hydroxystéroïde deshydrogénase et par la sécrétion de testostérone, font leur apparition dans les gonades sans cordons séminifères obtenues sous l'influence du sérum. Au contraire, dans les gonades dont la morphogenèse est supprimée par le LACA, peu ou pas de cellules de Leydig se différencient et la production de testostérone est indosable. Un résultat analogue a été obtenu avec des α globulines humaines (fraction IV₁). Ces modèles sont actuellement utilisés pour analyser les conditions nécessaires à la différenciation des cellules de Leydig.

Enfin, si dans les conditions expérimentales rapportées jusqu'ici, le sérum peut empêcher la morphogenèse testiculaire pendant les 4 jours de culture utilisés, la question se posait de savoir si cette action est définitive ou si elle est réversible. En poursuivant les cultures d'ébauches testiculaires dans le milieu contenant du sérum pendant 6 ou 9 jours, ou en greffant sur le rat adulte des ébauches d'abord cultivées *in vitro* pendant 4 jours, on voit se constituer des cordons séminifères, bien qu'en général stériles. Le sérum avait donc seulement retardé la morphogenèse testiculaire, celle-ci peut encore avoir lieu sur le tard, bien après la date où elle a lieu au cours du développement normal du fœtus.

Fœtus de souris : on a commencé par préciser la chronologie de la différenciation testiculaire telle que peut la révéler une analyse histologique. Dans les gonades étudiées dans la matinée du stade de 11 jours, aucun signe ne permet de distinguer le sexe. Quelques heures plus tard, à 11 jours en fin d'après-midi, les premiers cordons séminifères apparaissent dans les gonades mâles. Comme chez le rat, ils sont formés de cellules de Sertoli au cytoplasme clair et volumineux englobant les cellules germinales. Le lendemain matin, le sexe de la gonade se reconnaît sous la loupe. Les cellules de Leydig peuvent être

prises en évidence à 12 jours dans l'après-midi, grâce à la réaction histochemi- que pour la 3 β -hydroxystéroïde deshydrogénase.

On a cultivé *in vitro* pendant 1 à 4 jours, des gonades indifférenciées des deux sexes prélevées à 11 jours le matin. Aussi bien dans le milieu synthéti- que pur que dans celui additionné de 15 % de sérum de veau, les cordons séminifères se différencient dans les gonades mâles dès le premier jour de culture. Dans les conditions de l'expérience, le sérum n'a donc pas eu la même action sur l'ébauche testiculaire de souris que sur celle du rat. Ce résultat est actuellement à l'étude (M. MOUZINA et S. MAGRE).

PUBLICATIONS

« *Les stades initiaux de la différenciation des gonades* », Colloque de la Fondation Hugot du Collège de France, paru dans Archives d'Anatomie microscopique et de Morphologie expérimentale, 1985, t. 74, pp. 1 à 102. Publié par A. JOST avec la collaboration de M. BACONAT.

S. MAGRE, R. AGELOPOULOU et A. JOST, *Matrice extracellulaire et morpho- genèse testiculaire*. Colloque de la Société Française de Biologie du Dévelop- pement (Lille 26-29 mai 1986).

R. AGELOPOULOU & S. MAGRE, *Expression of fibronectin and laminin in fetal male gonads in vivo and in vitro with and without testicular morphogene- sis* (Cell Differentiation, sous presse).

b) *Nombre de cellules germinales dans l'ovaire fœtal* (J. PRÉPIN, G. CHARPEN- TIER et N. HIDA)

Les recherches destinées à élucider les mécanismes responsables de la régulation du nombre des cellules germinales dans les ovaires de fœtus de rat ont montré qu'une (ou plusieurs) substance(s) étai(en)t libérée(s) dans le milieu de culture par des testicules de fœtus ou de jeunes rats cultivés *in vitro*. Ces substances sont retenues par les membranes de dialyse. Elles peuvent prévenir l'augmentation du nombre des cellules germinales dans des ébauches ovariennes cultivées *in vitro* (PRÉPIN et coll., 1985).

Or, au cours d'essais d'isolement de ce facteur, on a observé qu'il a la propriété de se fixer sur des membranes d'ultrafiltration DIAFLO (Amicon). Il peut être récupéré par élution de ces membranes par NaCl, 1M (PRÉPIN et coll., 1986). Cette propriété donne une sorte de méthode d'isolement du facteur en question et va être mise à profit pour poursuivre l'étude.

Dans d'autres expériences, des ovaires de fœtus de rat de 14 jours sont cultivés *in vitro* pendant 20 ou 21 jours dans des milieux conditionnés par la culture préalable de testicules ou dans des milieux neufs. Ils montrent des changements intéressants concernant l'évolution du nombre des ovocytes, la structure et les capacités endocriniennes et qui sont encore à l'étude.

PUBLICATIONS

J. PRÉPIN, G. CHARPENTIER, N. HIDA, A. JOST et M. MAINGOURD, *Isolement par liaison à des membranes d'ultrafiltration, d'un facteur testiculaire limitant le nombre de cellules germinales dans l'ovaire fœtal in vitro* (C.R. Acad. Sci., Paris, série III, 303, 123-126 (1986).

II. Développement du poumon fœtal (J. BOURBON, E. DOUCET, C. LINARD et M. RIEUTORT, en collaboration avec M^{mes} L. MARIN et C. TORDET, I.N.S.E.R.M. U29, et MM. P.M. FARRELL et M.J. ENGLE, Université de Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A.).

L'analyse des conditions d'apparition de surfactant chez le fœtus a progressé grâce à l'adaptation, pour des échantillons de petite taille, de la méthode de Frosolono. Cette méthode consiste à isoler une fraction subcellulaire riche en composants du surfactant, par ultracentrifugation d'un homogénat de poumon sur gradient discontinu de sucrose.

1) *Rôle du glycogène dans la maturation pulmonaire.* Les études antérieures qui avaient mis en évidence l'utilisation des réserves de glycogène du poumon fœtal pour la biosynthèse du surfactant ont été complétées par une quantification du flux de matière, du glycogène vers les lipides, dans le poumon fœtal maintenu en culture après marquage préalable *in vivo* par du glucose ^{14}C . Le suivi de la radioactivité des différents compartiments subcellulaires a montré que la radioactivité incorporée par les phospholipides durant la culture ne pouvait provenir que du glycogène. Après 72 h de culture, la concentration de phosphatidylcholine (constituant du surfactant) dans la fraction surfactant isolée des explants était augmentée d'un facteur 6 et son marquage d'un facteur 4. Par contre, le marquage de la phosphatidylcholine de la fraction résiduelle (= non surfactant) était inchangé, ce qui souligne la spécificité de l'utilisation du glycogène pour la synthèse des constituants du surfactant. Le marquage a été retrouvé à la fois dans la partie glycérol et dans la partie acides gras. Un résultat inattendu mais intéressant est que le glycogène semble aussi constituer un précurseur des triglycérides du poumon, triglycérides qui s'accumulent en abondance dans la période périnatale et dont la signification métabolique est encore mal comprise.

Le quart environ des réserves de glycogène du poumon fœtal est utilisé comme source de précurseurs pour l'anabolisme lipidique. Le reste pourrait être catabolisé pour fournir de l'énergie ou les équivalents réduits nécessaires à la lipogénèse.

2) *Diabète maternel et développement pulmonaire.* On a continué d'étudier les mécanismes du retard de maturation pulmonaire lié au diabète pendant la grossesse à l'aide de modèles chez le rat.

L'isolement de la fraction surfactant a constitué une avancée technique très utile pour l'étude des effets de l'hyperinsulinémie secondaire du fœtus de mère diabétique sur la maturation pulmonaire. Il était jusqu'ici difficile de mettre en évidence un effet de l'insuline *in vivo* lorsqu'on analysait les phospholipides dans un broyat non fractionné de poumon. L'isolement du surfactant a permis de démontrer un effet retardant de l'insuline injectée au fœtus sur la maturation, retard qui se traduit par une diminution de la quantité de phosphatidylcholine (totale et saturée) et de phosphatidyléthanolamine du surfactant. Les phospholipides de la fraction résiduelle (phospholipides membranaires) ne sont pas modifiés par l'hyperinsulinémie. Ce résultat résout la contradiction entre les études *in vitro* qui avaient depuis longtemps suggéré un effet retardant de l'insuline en excès et les études *in vivo* qui jusqu'à présent n'avaient pas confirmé cet effet.

La privation partielle de phosphatidylglycérol par traitement maternel par le myo-inositol augmente la pression d'ouverture des alvéoles, étudiée en établissant des courbes pression/volume statiques sur le poumon du nouveau-né gonflé d'air *in situ*. Ce fait montre que le phosphatidylglycérol, le deuxième constituant du surfactant, pourrait jouer un rôle physiologique important. Le défaut de phosphatidylglycérol chez le nouveau-né de mère diabétique pourrait donc être en cause dans l'étiologie de la détresse respiratoire.

3) *Maturation de l'épithélium respiratoire in vitro.* Des cellules pulmonaires fœtales isolées sont maintenant cultivées *in vitro* au laboratoire. On a entrepris l'étude des effets de différents facteurs de croissance sur la biosynthèse du surfactant par le pneumocyte de type II isolé. Deux facteurs, l'EDGF (Eye Derived Growth Factor) et le BDGF (Brain Derived Growth Factor) stimulent particulièrement cette synthèse. La bombésine, substance apparentée à un neuropeptide abondant dans le poumon périnatal et qui se comporte comme un facteur de croissance sur certaines lignées cellulaires, stimule aussi la biosynthèse de surfactant.

PUBLICATIONS

M. RIEUTORT, P.M. FARRELL, M.J. ENGLE, B. PIGNOL et J.R. BOURBON, *Changes in surfactant phospholipids in fetal rat lungs from normal and diabetic pregnancies* (Pediat. Res., 20 : 650-654, 1986).

J.R. BOURBON, E. DOUCET, M. RIEUTORT, B. PIGNOL et C. TORDET, *Role of myo-inositol in impairment of fetal lung phosphatidylglycerol biosynthesis in the diabetic pregnancy ; physiological consequences of phosphatidylglycerol-deficient surfactant in the newborn rat* (Exp. Lung Res., II : 195-207, 1986).

P.M. FARRELL et J.R. BOURBON, *Fetal lung surfactant lipid synthesis from glycogen during organ culture* [Biochim. Biophys. Acta (Lipids), 878 : 159-167, 1986].

N. GUETTARI, L. MARIN, C. TORDET et J. BOURBON, *Differentiation of type II pneumocytes in fetal rat lung explanted in vitro on a chemically defined medium or grafted into a developing chick embryo* (Biology of the Cell, 52, 96A, 1984).

N. GUETTARI, L. MARIN, C. TORDET, M.E. DUFOUR et J. BOURBON, *Effect of antigluco-corticoid drug (RU38-486) on lung maturation of the fetal rat* (Bull. Physiopathol. Resp., 21, 63, suppl. 1985).

J. BOURBON, L. MARIN, B. PIGNOL, M. RIEUTORT et C. TORDET, *Lung maturation in the hyperinsulinemic rat fetus* (Bull. Physiopathol. Resp., 21, 66, suppl. 1985).

III. Métabolisme du foie au cours de la gestation (M. GILBERT, et M.C. PÈRE).

Le foie joue un rôle important dans les réajustements métaboliques qui se mettent en place en fin de gestation. On a comparé les stades de 24 jours et de 30 jours de gestation chez la lapine.

1) *Variation du flux net de glucose en hyperglycémie selon le stade de la gestation.* L'étude est menée en implantant des cathétères à demeure d'une part dans la veine sus-hépatique et d'autre part dans la veine porte et dans l'artère fémorale (le débit de l'artère hépatique a été établi par la technique des microsphères radioactives). La différence artério-veineuse permet de mesurer le flux net du glucose sortant du foie. Si l'on mesure de plus la proportion du glucose entrant captée par le foie en calculant le coefficient d'extraction (utilisation du glucose tritié), on peut en déduire la « production » de glucose par le foie.

Le protocole expérimental consiste à mettre les animaux à jeun pendant 18 heures, puis à leur perfuser du glucose pendant 2 heures de manière à doubler la glycémie (~ 10 mM). On associe le traceur radioactif à la perfusion.

En euglycémie le flux net est positif, c'est-à-dire que la « production » de glucose est plus forte que la captation. En hyperglycémie c'est l'inverse, le flux net est négatif mais le résultat change avec le stade de gestation considéré. La captation est semblable à 24 et à 30 jours, mais la « production » (flux sortant) est plus élevée à 30 jours qu'à 24 jours. Il y a donc plus

de glucose disponible en périphérie, en particulier pour l'utérus gravide, en fin de gestation. A 30 jours l'insulinémie dosée dans le sang de la veine porte est environ 3 fois plus élevée qu'à 24 jours bien que les glycémies soient similaires, ce qui témoigne peut-être d'une variation de la sensibilité du pancréas au glucose. Malgré cette élévation de l'insulinémie la production de glucose est plus élevée. On peut donc conclure à une relative insensibilité du foie à l'insuline à 30 jours de gestation.

2) *Rôle de l'insuline sur la production de glucose par le foie.* Dans les expériences précédentes glycémie et insulinémie variaient. En utilisant, sur la même préparation animale, la technique du champ euglycémique hyperinsulinémique, qui consiste à faire varier l'insulinémie tout en gardant constante la glycémie, on peut préciser le rôle propre de l'hormone sur la production hépatique. Le résultat confirme la relative insensibilité du foie à l'insuline, plus prononcée à 30 jours qu'à 24 jours.

PUBLICATIONS

M. BOUISSET, M.C. PÈRE et M. GILBERT, *Net substrates balance across hindlimb in conscious rabbit during late pregnancy* (Amer. J. Physiol., 250, E677-682, 1986).

S. HAUGUEL, M. GILBERT et J. GIRARD, *Pregnancy-induced insulin resistance in liver and skeletal muscles of the conscious rabbit* (Amer. J. Physiol., sous presse).

M.C. PÈRE et M. GILBERT, *Effets d'une hyperglycémie sur le flux net de glucose hépatique chez la lapine éveillée en fin de gestation* (Association Française de Nutrition, résumé Diabète et Métabolisme, 12 : 117, 1986).

E.E. DELVIN, M.C. PÈRE et M. GILBERT, *Evaluation of the role of the foeto-placental unit in the production of 1 α -25 dihydroxycholecalciferol in the pregnant doe* (Congrès Européen sur le placenta, 24-27 septembre 1986, Aachen, Belgique, Placenta, 7 : 451-452 (1986).

IV. Endocrinologie de la gestation

Au cours de recherches anciennes (COURRIER et JOST, 1939) consacrées à une analyse quantitative de l'endocrinologie de la gestation de la lapine, on avait observé les faits suivants : si l'administration quotidienne à la lapine gestante castrée, d'une quantité suffisante de progestérone (5 mg) permet

l'évolution de la gestation, une dose insuffisante d'hormones ovariennes peut conduire à des grossesses partielles (certains fœtus mourant alors que d'autres survivent) ou à des anomalies fœtales graves.

Le composé RU486 des Laboratoires Roussel UCLAF est un compétiteur puissant au niveau des récepteurs pour la progestérone et pour les glucocortico-stéroïdes. Certains auteurs l'ont essayé comme abortif dans l'espèce humaine, puisqu'il supprime l'action indispensable de la progestérone sur l'utérus. Donnée à la lapine gestante, à une dose sub-abortive (250 µg à 1 mg par jour) pendant 1 à 5 jours à partir de 11 jours, ce corps reproduit les effets décrits à la suite d'une déficience en progestérone : avortement, grossesses partielles et anomalies fœtales graves (par exemple hémorragies et nécrose des parties dorsales de l'encéphale, absence de fermeture du canal vertébral, etc.).

Dans la mesure où les observations réalisées chez la lapine pourraient être transposées dans l'espèce humaine, et où le produit serait utilisé pour interrompre le cours de la gestation humaine, des conditions assurant l'élimination du fœtus à coup sûr devraient être mises en œuvre. L'association d'une prostaglandine au RU486 a d'ailleurs été proposée.

PUBLICATION

A. JOST, *Nouvelles données sur le besoin hormonal de la lapine gestante : grossesses partielles et anomalies fœtales après traitement par un antagoniste hormonal, à dose sub-abortive* (C.R. Acad. Sci., Paris, série III, 303 : 281-284, 1986).

ACTIVITÉS DIVERSES

M. Alfred JOST a été élu Membre honoraire étranger de l'« American Academy of Arts and Sciences ». Son mandat de représentant du Collège de France au Comité National d'Éthique a été renouvelé.

M^{lle} Solange MAGRE a reçu le Prix Janine Courrier de l'Académie des Sciences. Elle a effectué un séjour de 15 jours (octobre 1985) dans le Laboratoire d'Histologie et d'Embryologie de l'École de Médecine d'Athènes, dans le cadre d'une convention bilatérale entre le Ministre de la Recherche et de la Technologie en Grèce et le Ministère des Relations Extérieures en France. Elle a donné deux séminaires à Athènes. Elle a participé au Congrès de la Société française de Biologie du Développement (Lille, mai 1986) et donné un séminaire dans le Laboratoire de Biochimie de l'Université de Caen.

M. Michel RIEUTORT fait partie du Jury de l'Agrégation des Sciences Naturelles (1986). Il a fait paraître le tome consacré aux « Grandes Fonctions » de son Abrégé de Physiologie (MASSON et Cie).

CHERCHEURS ÉTRANGERS

Le D^r Roxane AGELOPOULOU a bénéficié d'un poste d'accueil de l'I.N.S.E.R.M. de juillet à octobre 1985.

M^{lle} Naïma HIDA et M^{lle} M'Barka MOUIZINA, toutes deux marocaines, préparent leur thèse de 3^e cycle.

M^{lle} Polyxène ANDREACOU d'Athènes effectue son stage de D.E.A.

M. Nicolas SARLIS d'Athènes a fait un stage de 6 semaines.

Le D^r Irina POLLARD de l'Université Macquarie, North Ryde, N.S.W. Australie, en congé sabbatique, a travaillé 5 mois au laboratoire.

Le D^r Philip FARRELL de l'Université de Wisconsin à Madison (Wisconsin, U.S.A.) a fait un séjour de 6 semaines.