

La traversée placentaire des stéroïdes : leur action sur le fœtus : la traversée mammaire

Autor(en): **Courrier, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **18.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307578>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

La traversée placentaire des stéroïdes – Leur action sur le fœtus – La traversée mammaire

Par R. Courrier, Paris
(Collège de France)

Lorsqu'on analyse le retentissement sur le fœtus des substances stéroïdes administrées à la mère, on peut envisager le problème sous trois aspects :

1. la perméabilité du placenta à ces substances ;
2. leur action directe sur les récepteurs spécifiques du fœtus ;
3. leur action sur le complexe hypothalamo-hypophysaire fœtal.

C'est ainsi qu'une hormone sexuelle, ayant pu traverser la barrière placentaire, pourra agir non seulement sur le tractus génital, mais par surcroît sur l'hypophyse ou sur l'hypothalamus du fœtus.

J'ai contribué à l'étude de ces différents points de vue... qu'on veuille bien m'excuser de me rajeunir en rappelant mes premiers résultats.

Le franchissement du placenta par les hormones et autres substances a fait l'objet d'un long chapitre dans mon livre sur l'endocrinologie de la gestation. On y trouvera des renseignements bibliographiques. La traversée dépend de la nature de la substance, de son abondance dans le sang maternel, de la structure et de l'âge du placenta.

Le placenta hémochorial semble particulièrement perméable, c'est aussi le cas du placenta âgé. Certaines substances augmenteraient la perméabilité, comme la vitamine C et les corticostéroïdes (*Mitskevich* 1962).

Voici ce que j'ai observé pour ma part :

Mes premiers résultats ont été relatés en 1924 ; ils s'estompent dans le lointain. Un extrait de liquide folliculaire de truie est injecté à des cobayes en fin de gestation. Les nouveau-nés, mâles et femelles, ont des mamelons hypertrophiés. L'utérus, le vagin des petites femelles ont fortement réagi.

Ces résultats n'ont pas été bien accueillis ; ils ont été infirmés par des spécialistes de renom : *E. Allen, Parkes, L. Loeb, Frank, Needham.*

Quelques années après, j'ai pu recommencer les expériences avec des produits plus actifs et, en 1930, j'ai confirmé mes premières observations chez le cobaye. L'œstrogène injecté à la mère retentit profondément chez les fœtus: colostrum, hypertrophie utérine, kératinisation vaginale. Ce n'est d'ailleurs que la caricature de la crise génitale qu'on observe chez les humains et les animaux. Je rappelle, à ce sujet, que c'est aussi en 1924 que j'ai signalé la présence de folliculine œstrogène dans le liquide amniotique humain.

J'ai répété les expériences, avec *Gaston Gros*, chez la chatte gestante à partir de 1932. L'œstrogène injecté à la mère agit sur le fœtus. Nous avons observé chez le petit mâle un développement glandulaire de la prostate qui nous a surpris; mais on reconnaît la signature de l'œstrogène à la réaction épithéliale de l'utricule prostatique et de l'urètre.

Nous avons aussi administré de la testostérone à la chatte pleine, l'utérus fœtal s'hypertrophie. Chez le singe d'Algérie, la testostérone injectée à la mère développe l'utérus et le clitoris du fœtus femelle.

A partir de 1937, la réalité de ce passage transplacentaire fut confirmée par les auteurs qui provoquèrent l'intersexualité somatique des embryons en injectant des hormones sexuelles à la mère. Ces données sont classiques, le professeur *Jost* est du nombre de ces auteurs.

Et maintenant, j'arrive à 1938. Cette année, en Allemagne, *Inhoffen* et *Holhweeg* réalisent la synthèse du premier progestatif artificiel; il agit par voie digestive: c'est la prégnéninolone. *Holhweeg* m'envoie ce corps pour l'étudier sur la gestation. Nous sommes en novembre 1938; *Jost* vient d'entrer dans mon laboratoire au Collège de France et, pour commencer, je lui propose d'étudier avec moi ce corps nouveau. Nous constatons tout d'abord que la prégnéninolone est un progestatif vrai, car non seulement elle transforme l'utérus de la lapine, mais elle assure aussi l'évolution de la gestation en l'absence d'ovaire. Mais nous remarquons en plus qu'elle est androgène et en 1939, nous publions qu'elle détermine un développement remarquable des vésicules séminales du rat castré.

En 1942, administrant de la prégnéninolone à la lapine gestante castrée, nous observons bien ses propriétés progestatives chez la mère, mais en plus elle traverse le placenta et manifeste son action androgène chez les fœtus femelles qui s'enrichissent d'une prostate.

Il a fallu 16 ans pour que cette action virilisante soit confirmée par *Wilkins* chez des filles nouveau-nées dont les mères avaient ingéré des comprimés de prégnéninolone – ou éthinyltestostérone – pendant leur grossesse.

Voilà quel fut le prélude des recherches sur les nombreux progestatifs artificiels, actifs par la bouche, dont certains sont aussi androgènes.

Mais les chimistes se concentrent sur cette question car le progestatif est aussi un antiovulatoire. On sait, depuis longtemps, qu'un corps jaune actif s'oppose à l'ovulation.

En somme, les stéroïdes sexuels traversent le placenta et agissent sur les récepteurs spécifiques des fœtus. J'aborde maintenant l'autre point du problème en décrivant une expérience réalisée dans mon laboratoire avec Mmes *Colonge* et *Baclesse* en 1951. Nous avons injecté de la cortisone à des femelles gestantes. Nous avons remarqué la différence fondamentale entre les actions de la désoxycorticostérone et de la cortisone sur la gestation. La première est un progestatif vrai, à condition d'y mettre le prix. La cortisone est loin de l'être; car elle peut provoquer la résorption des fœtus quand on l'injecte à la lapine gestante. Nous avons constaté ce fait au moment où *Fraser* signalait les fissures palatines chez les fœtus de souris dont les mères avaient reçu de la cortisone. La gestation de la ratte est plus résistante à la cortisone que celle de la lapine. En présence de plusieurs mg par jour jusqu'à la mise-bas, sa grossesse évolue, les fœtus peuvent atteindre le terme, mais leur taille est réduite et ils meurent rapidement. Leur corticosurrénale est demeurée à l'état indifférencié.

Je signale qu'en 1954, *Schmidt* et *Hoffmann* ont obtenu également l'atrophie de la corticosurrénale des fœtus de macaque en injectant de l'ACTH à la mère gestante; ils admettent que les corticostéroïdes produits traversent le placenta, tandis que l'ACTH injecté ne peut le faire dans les conditions de leur expérience. Cette observation, que nous avons faite chez l'animal, a été confirmée plus tard dans l'espèce humaine par des médecins de Nancy (1959). Une jeune femme traitée à la cortisone pour néphrose lipoïdique, devient enceinte, le traitement est poursuivi. L'enfant meurt à la naissance, sa corticosurrénale est involuée.

Par quel mécanisme la cortisone donnée à la mère agit-elle sur la surrénale du fœtus? Nous voici en présence des équilibres hormonaux, en présence de ce que les auteurs de langue anglaise appellent le «feedback».

J'ai contribué autrefois à définir ces équilibres hormonaux en constatant par hasard vers 1924 que l'alimentation thyroïdienne provoque l'involution de la thyroïde. Il existe un rapport étroit entre l'activité d'une glande endocrine et la quantité de l'hormone correspondante dans le sang, à ce point que si cette hormone est introduite en excès, la glande entre au repos. Nous avons confirmé plus tard mes premiers résultats sur la thyroïde, grâce à l'iode radioactif, avec *Joliot-Curie* et *Jean Roche*. On a compris aujourd'hui ce qui se passe: les hormones thyroïdiennes agissent soit sur l'hypophyse pour modérer l'excrétion de TSH, soit sur

l'hypothalamus pour modérer l'excrétion du TRF, soit sur les deux organes à la fois. Il en est de même quand on administre de la cortisone en excès; la corticosurrénale entre au repos. Le fait est devenu classique. C'est *Wells* et *Kendall* qui l'ont constaté en 1940.

Dans notre expérience, on peut supposer que la cortisone, administrée à doses fortes à la ratte gestante, a atteint la corticosurrénale des fœtus par un relais hypothalamo-hypophysaire. Le professeur *Jost* a bien étudié ce problème. De toute manière, on sait que l'hypothalamus du sujet à la naissance est particulièrement sensible aux hormones. Rappelons-nous que la testostérone, administrée à une ratte dans les premiers jours de la vie, la rend définitivement stérile. Elle manque pour ovuler de LH en quantité suffisante; la testostérone a vraisemblablement lésé la source du LRF hypothalamique.

Tels sont les faits que je désirais rappeler quant à la traversée placentaire des hormones. Mais après la naissance, le nourrisson peut encore être atteint par un relais maternel au moyen de la sécrétion lactée. La traversée mammaire fait suite à la traversée placentaire.

J'ai constaté autrefois que la folliculine œstrogène, injectée à la femelle de cobaye qui allaite, passe dans le lait et déclenche l'activité génitale chez le nourrisson (1930). Je n'ai pu observer ce passage chez la chatte et je me demande quelle est la cause de cette différence zoologique.

Le passage transmammaire de l'œstrogène a été revu par plusieurs auteurs (*Hain* 1935; *Weichert* 1942; *Walker* et *Stanley* 1941; *Bloch* 1954).

Il est important aussi d'envisager le passage de l'iode dans le lait. En 1949, avec *Roche*, *Deltour*, *Marois*, *Morel* et *Michel*, nous avons analysé l'excrétion mammaire de l'iode radioactif donné à la mère; le corps thyroïde du nourrisson s'enrichit en iode. Or, on a songé à utiliser dans la pratique l'action galactogène des iodoprotéines. C'est peut-être un danger pour le nourrisson, d'autant plus que l'iode s'accumule beaucoup plus dans la mamelle en lactation que dans la thyroïde maternelle, parce que cet élément se fixe intensément sur les protéines du lait (*Grosvenor* 1963).

Il peut être dangereux et trompeur de donner, dans un but de diagnostic, de l'iode radioactif à une femme qui allaite (*Nurnberger* et *Lipscomb* 1952); sa thyroïde étant en quelque sorte protégée par la glande mammaire, c'est le nourrisson qui absorbera la majeure partie de l'iode. On se trouve assurément devant des faits à ne pas négliger. Il est indispensable de surveiller maintenant les retombées radioactives sur les prairies où paissent les vaches laitières.

Je termine en signalant un autre problème: à côté de la surcharge des hormones sexuelles chez la femelle gestante et de leurs actions chez le

fœtus, il faut songer aussi à la pénurie de ces hormones. Nous connaissons bien le cas de la lapine. Chez elle, la progestérone est indispensable tout au long de la gestation, son placenta ne doit pas en produire. L'ovariectomie, supprimant la progestérone, provoque la mort inéluctable des fœtus. Mais ceux-ci évoluent normalement si l'on injecte alors de la progestérone en quantité suffisante. Or, quand on en fournit en quantité insuffisante, on peut observer une gestation partielle: quelques fœtus meurent, d'autres survivent, mais ils présentent des anomalies (cœlosomie, spina bifida, etc.). Nous pensons que certains troubles du développement fœtal peuvent dépendre d'une déficience hormonale. L'utérus, privé des hormones nécessaires, ne peut plus se prêter à la croissance impétueuse du fœtus. J'ai constaté, en effet, au cours de la grossesse extra-utérine expérimentale chez la lapine, que la castration entraîne la mort rapide des fœtus intra-utérins, alors que les fœtus extra-utérins poursuivent leur développement sans entrave. Après la castration, l'utérus involue, se rétracte et devient un danger pour les fœtus qu'il abrite en entraînant peut-être des troubles circulatoires.

Résumé

Lorsqu'on envisage l'action sur le fœtus des substances stéroïdes administrées à la mère, trois facteurs peuvent entrer en jeu: la traversée du placenta par ces substances; leur action directe sur les récepteurs spécifiques du fœtus; leur action sur le complexe hypothalamo-hypophysaire fœtal.

La traversée de la barrière placentaire de la mère au fœtus dépend de la nature de la substance et de son abondance, de la structure et de l'âge du placenta.

L'œstrogène franchit le placenta du cobaye et atteint les fœtus mâles et femelles (mamelles, utérus, vagin, utricule prostatique). Il en est de même chez la chatte, chez le singe d'Algérie. La testostérone franchit aussi le placenta et agit sur les fœtus.

Cette traversée peut représenter un danger pour l'espèce humaine; le cas de la prégnéninolone en offre un exemple caractéristique. Cette substance est à la fois progestative et androgène. *Wilkins* a confirmé chez la femme ce que *Courrier* et *Jost* avaient observé chez l'animal (action virilisante chez les fœtus femelles dont les mères ont ingéré de la prégnéninolone).

Les stéroïdes qui traversent le placenta peuvent atteindre le complexe hypothalamo-hypophysaire du fœtus. La cortisone injectée à la

ratte gestante provoque l'involution de la corticosurrénale des fœtus. Cette action a été retrouvée dans l'espèce humaine.

L'œstrogène injecté à la femelle qui allaite peut atteindre le nourrisson par le lait. Le passage de l'iode dans le lait est fort important. L'utilisation de l'action galactogène des iodoprotéines est un danger.

A côté de la surcharge des hormones sexuelles chez la femelle gestante, il faut envisager aussi l'insuffisance de ces hormones. Certains troubles du développement fœtal peuvent dépendre d'une déficience des hormones sexuelles. Quand celles-ci sont insuffisantes, l'utérus involue et devient un danger pour le fœtus qu'il abrite par suite de troubles circulatoires.

Zusammenfassung

Bei der Wirkung der an die Mutter verabreichten Steroide auf den Fetus können 3 Faktoren eine Rolle spielen: die Traversierung dieser Substanzen durch die Placenta, ihre direkte Wirkung auf die spezifischen Rezeptoren des Fetus und ihre Wirkung auf das fetale hypothalamo-hypophysäre System.

Die Traversierung der Placentarschranke von der Mutter auf den Fetus hängt von der Art und Menge der Substanz, von der Struktur und vom Alter der Placenta ab.

Das Östrogen durchquert die Placenta des Meerschweinchens und erreicht die männlichen und weiblichen Feten (Brustdrüse, Uterus, Vagina, Utriculus prostaticus). Dasselbe geschieht bei der Katze und beim Magot. Das Testosteron durchquert ebenfalls die Placenta und wirkt auf den Fetus ein.

Diese Traversierung kann für die Spezies Mensch eine Gefahr bedeuten; der Fall des Pregneninolon ist ein charakteristisches Beispiel dafür. Diese Substanz ist gleichzeitig progestativ und androgen. *Wilkins* hat bei der Frau das bestätigt gefunden, was *Courrier* und *Jost* beim Tier beobachtet hatten, nämlich Virilisierung der weiblichen Feten, deren Mütter Pregneninolon eingenommen haben.

Die Steroide, welche die Placenta durchqueren, können den fetalen hypothalamo-hypophysären Apparat erreichen. Das der trächtigen Ratte injizierte Cortison bewirkt die Rückbildung der Nebennierenrinde des Fetus. Diese Wirkung wurde auch beim Menschen festgestellt.

Das dem säugenden Weibchen injizierte Östrogen kann das Junge durch die Milch erreichen. Das in die Milch eindringende Jod spielt eine große Rolle. Die Nutzbarmachung der galaktogenen Wirkung der Jodeiweißstoffe bedeutet eine Gefahr.

Neben der Überhäufung mit Sexualhormonen beim trächtigen Weib-

chen muß man auch den Ausfall dieser Hormone ins Auge fassen. Gewisse Störungen der fetalen Entwicklung können von einem Mangel an Sexualhormonen abhängen. Wenn diese in ungenügender Menge vorhanden sind, bildet sich der Uterus zurück und wird infolge von Zirkulationsstörungen für den Fetus, den er schützen sollte, zu einer Gefahr.

Riassunto

Quando si considera l'azione esercitata sul feto da sostanze steroidi amministrate alla madre, tre fattori possono entrare in gioco: la traversata della placenta da queste sostanze, la loro azione diretta sui ricettori specifici del feto, e la loro azione sul complesso ipotalamo-ipofisario del feto.

La traversata della barriera placentare dalla madre al feto, dipende dalla natura della sostanza e dalla sua abbondanza, dalla struttura e dall'età della placenta.

L'estrogeno passa la placenta della cavia e raggiunge i feti, maschi e femmine (mammella-utero-vagina-utricolo prostatico). Stessa cosa per la Gatta e per la Scimmia d'Algeria. Il testosterone attraversa pure la placenta ed agisce sul feto.

Questa traversata può rappresentare un pericolo per il genere umano; il caso della pregneninolona ne offre un esempio caratteristico. Questa sostanza è allo stesso tempo progestativa e androgena. *Wilkins* ha confermato per la donna quanto *Courrier* e *Jost* avevano osservato nell'animale (azione virilizzante dei feti femminili di cui le madri hanno ingerito della pregneninolona).

Gli steroidi che attraversano la placenta possono raggiungere il complesso ipotalamo-ipofisario del feto. Il cortisone iniettato alla Topa gestante provoca l'involutione della cortico surrenale del feto. Quest'azione è stata trovata pure nella specie umana.

L'estrogeno iniettato alla femmina che allatta può raggiungere il neonato attraverso il latte. Il passaggio dello iodio nel latte è molto importante. L'utilizzazione dell'azione galattogena dei protidi iodati è un pericolo.

A parte la sovraccarica di ormoni sessuali nella femmina gestante, bisogna considerare pure l'insufficienza di detti ormoni. Certi disturbi dello sviluppo fetale possono dipendere da una deficienza di ormoni sessuali. Qualora essi siano insufficienti, l'utero si involge e diventa un pericolo per il feto che contiene, a causa di disturbi circolatori.

Summary

In considering the action on the foetus of steroid substances administered to the mother, three factors may come into play: The passage of these substances through the placenta, their action directly upon the specific receptors of the foetus, and their action on the hypothalamo-hypophysial complex of the foetus.

The passage through the placental barrier of the mother to the foetus depends upon the nature of the substance and upon its abundance, upon the structure and age of the placenta.

Oestrogen passes the placenta of Cobaye and reaches the male and female foetus (mamma, uterus, vagina, prostatic utricle). This is the same in the cat and in the Algerian monkey. Testosterone passes the placenta also and works upon the foetus.

This passage may represent a danger to the human species; cases of pregnenolone are a characteristic example. This substance is at the same time progestative and androgenic. *Wilkins* has confirmed in women what *Courrier* and *Jost* have observed in the animal (virilising action in female foetus the mother of which has ingested pregnenolone).

Steroids which pass the placenta may reach the hypothalamo-hypophysial complex of the foetus. Cortisone injected into the pregnant rat produces involution of the cortico-adrenals of the foetus. This action has been seen in the human also.

Oestrogen injected into the female during lactation can enter the infant via the milk. The passage of iodine into the milk is very important. The utilisation of the galactogenic action of the iodo-proteins is a danger.

Besides the overloading of sexual hormones in the pregnant female, the question of the insufficiency of these hormones must also be considered. Certain troubles in the development of the foetus may depend upon a deficiency of sexual hormones. When these are insufficient, the uterus involutes and becomes a danger to the foetus which dies owing to circulatory trouble.

Courrier R.: Nouvelles recherches sur la folliculine. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. C.R. Acad. Sc. (Paris) **178**, 2192 (1924).

Courrier R.: Réaction histologique du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. C.R. Soc. Biol. (Paris) **91**, 1274 (1924).

Courrier R.: Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. The 2nd international Congress for Sex Research. Londres, août 1930, p. 352.

Courrier R.: Evolution de la grossesse extra-utérine chez la lapine castrée. C.R. Soc. Biol. (Paris) **135**, 820 (1941).

Courrier R.: Endocrinologie de la gestation. 1 livre. Masson & Cie, Paris 1945.

Courrier R.: Nécessité et danger des hormones. Rev. lyon. Méd. **10**, 5, 239 (1961).

- Courrier R., Roche, Deltour, Marois, Michel et Morel*: Sur l'excrétion mammaire d'iode radioactif. C.R. Soc. Biol. (Paris) **143**, 599 (1949).
- Courrier R., Colonge et Baclesse*: Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du fœtus de rat. C.R. Acad. Sc. (Paris) **233**, 333 (1951).
- Grosvenor Cl.*: I¹³¹ accumulation by the lactating rat mammary gland. Amer. J. Physiol. **204**, 856 (1963).
- Joliot, Courrier R., Süe et Horeau*: Influence de la thyroxine sur la pénétration de l'iode radioactif dans la thyroïde. C.R. Soc. Biol. (Paris) **139**, 657 (1945).
- Jost A.*: Hormones et tératogénèse. Proceeding of the European Society for the study of drug toxicity. Excerpta med. (Amst.) **1**, 35 (1963).
- Mitskevich*: Hormonal interrelations between mother and fetus in mammals. Gen. comp. Endocr. Suppl. **1** (1962).
- Nurnberger et Lipscomb*: Transmission of radioiodine to infants through human maternal milk. J. Amer. med. Ass. **150**, 1398 (1952).
- Schmidt et Hoffmann*: Effects of ACTH on pregnant monkeys and their offspring. Endocrinology **55**, 125 (1954).