

Historique d'une collaboration scientifique.

En 1995, je fus contactée par Claudine Benassayag. Chercheuse à l'Inserm, celle-ci devait se trouver, comme c'est l'usage, un laboratoire d'accueil à la suite de la décision de l'Inserm de fermer l'Unité 224 que dirigeait à l'hôpital Bichat le Professeur Emmanuel **Nunez**. Je ne connaissais pas plus que ça cette unité et encore moins son directeur.

J'avais été nommée 3 ans auparavant à la direction de l'Unité 361 intitulée: *Reproduction et Physiopathologie Obstétricale* située sur le site de l'hôpital Cochin et je n'étais pas a priori hostile à l'idée de renforcer notre groupe par l'accueil d'un nouveau chercheur. Aussi, après discussion, nous avons abouti à un accord de principe : les compétences de Claudine acquises dans L'U.224 sur les hormones stéroïdes et les protéines de transport de facteurs signalétiques avaient certaines résonances avec nos propres problématiques. Par ailleurs, si un courant de sympathie s'était vite établi avec Claudine, j'avais également pu apprécier son attitude envers son ancien directeur, sa fidélité et l'estime qu'elle lui portait.

C'est dans ces circonstances un peu délicates que je suis allée voir Emmanuel **Nunez** à l'hôpital Bichat. Je fis la connaissance d'un homme charmant, cultivé, passionné par la recherche qui rapidement me mit en confiance. Malgré ses efforts pour ne pas le montrer, on percevait chez lui quelqu'un de profondément blessé, pris de cours par cette décision de l'Inserm qu'il ne comprenait pas, en tout cas du point de vue scientifique. Comme l'ont écrit pour les Annales d'Endocrinologie Claudine et Névéna Christeff, Emmanuel **Nunez** ressentit tout ceci comme une profonde injustice. Le jeu des pouvoirs lui échappait d'autant plus qu'il me semblait qu'il lui était étranger, ce qui était tout à son honneur. A ses yeux, seule la science comptait.

Emmanuel **Nunez** aurait pu faire preuve d'une certaine amertume à mon égard. En réalité ce fut tout le contraire car c'était un homme profondément généreux. Son enthousiasme à transmettre, son esprit d'ouverture restaient intacts. Avec le service de Biochimie Hormonale qu'il dirigea jusqu'en 2001, une collaboration se mit en place et Claudine nous rejoignit officiellement en 1996. Je crois qu'il fut heureux de nous faire bénéficier de son expérience, de son savoir-faire. On se retrouvait sur les systèmes étudiés et les concepts malgré des finalités différentes.

Dans notre unité, une des questions posées était celle du *déterminisme physiologique de la parturition humaine*. Il s'agissait de savoir, qui de la mère, du fœtus ou du placenta jouait un rôle initiateur dans le déclenchement de l'accouchement. L'espoir était par la connaissance des mécanismes de trouver des solutions qui contribueraient à réduire la grande prématurité (expertise Inserm 1994). Pour des raisons éthiques et pratiques évidentes, on recherchait un modèle animal intégrant l'unité foeto-placentaire et l'organisme maternel dans leur ensemble.

A l'époque, les études les plus abouties l'avaient été chez la brebis mettant en exergue le rôle déterminant du fœtus dans le contrôle de sa propre naissance selon le schéma suivant : activation de son axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien avec pour conséquence dans le placenta d'augmenter la production de l'oestradiol ; stéroïde considéré comme favorisant la contraction du myomètre (tissu contractile de l'utérus) et à l'inverse d'inhiber la production de progestérone à propriété relaxante. Ces modifications dans les productions placentaires se traduisaient parfaitement dans le plasma périphérique maternel par une élévation de l'oestradiol et la diminution brutale de la progestérone.

Ce schéma très séduisant par sa simplicité et son apparente logique, basé sur un strict antagonisme entre ces hormones stéroïdes avait conduit à rechercher en vain un mécanisme identique dans l'espèce humaine. Il fallut se rendre à l'évidence, chez la femme, les productions placentaires et les taux plasmatiques maternels de ces stéroïdes qui augmentent progressivement pendant la grossesse ne sont pas modifiés au cours de la période précédant la parturition. En revanche, leur évolution différente dans les tissus cibles tel que le myomètre maternel avait abouti à la notion *d'actions hormonales locales* renforcée depuis par la mise en évidence d'un contrôle épigénétique de certaines des isoformes des récepteurs des hormones stéroïdes suggérant la levée d'un blocage progestéronique fonctionnel, prérequis pour la parturition humaine.

Dans le même temps, l'identification d'un nombre croissant de signaux, de nature très diverse (neuro- immuno- endocrinienne), capables de moduler l'activité motrice du myomètre avait conduit à élaborer le concept de l'existence d'un *processus multifactoriel à l'origine du déclenchement physiologique de la parturition humaine* (concept en réalité peu satisfaisant car les substances capables de contrôler l'activité motrice de l'utérus n'étaient pas obligatoirement les mêmes que celles responsables du déclenchement...). L'étude de l'expression de ces différents signaux, leurs

mécanismes d'action et l'identification de leurs multiples interférences ont conduit à déceler des ruptures d'équilibre à l'approche ou au moment de la parturition.

Finalement, il fallut bien admettre que la grande variabilité inter-espèces observée dans le contrôle endocrinien de la parturition était à rapprocher de celle, structurale et fonctionnelle du placenta. Dans l'espèce humaine, cet organe transitoire qui s'interpose entre la mère et le fœtus possède dans sa totalité, le même patrimoine génétique que ce dernier. L'extraordinaire capacité de son tissu endocrine le trophoblaste à synthétiser une grande variété de substances à effets pléiotropes, associée à sa remarquable plasticité phénotypique nous avaient amenés à considérer que *le déclenchement de la parturition procédait de régulations de type paracrine /autocrine/intracrine* s'appliquant aux différents types cellulaires de *l'interface foeto-maternelle*. C'est à ce site stratégique que *l'espace sanguin maternel intervillostaire* bordé par le trophoblaste fœtal et les cellules maternelles de l'utérus, constitue une circulation spécifique de la placentation humaine hémochoriale.

Avec Emmanuel **Nunez**, nous avons grandement progressé dans la connaissance de la composition biochimique de cette circulation intervillostaire jusqu'alors très peu étudiée, mettant en évidence sa singularité. En effet, les concentrations et les caractéristiques de divers facteurs signalétiques, s'y démarquaient de celles retrouvées dans les circulations fœtale et maternelle périphérique. Ce fut particulièrement le cas des acides gras polyinsaturés : acides arachidonique et docosa-hexaénoïque), de protéines sériques du transport spécifique des hormones stéroïdes et également de l'alpha foetoprotéine (AFP) pour les acides gras polyinsaturés. Ces résultats montrant le rôle de ces protéines dans la biodisponibilité de différents ligands et leur transport trans-placentaire plaident en faveur d'une étroite relation entre le développement fœtal et la durée de la gestation. Le rôle modulateur de ces acides gras essentiels sur la réceptivité aux hormones stéroïdes avait de plus été mis en évidence dans le myomètre en fonction du stade gestationnel et les léiomyomes humains.

Parmi ces protéines étudiées avec Emmanuel **Nunez**, il faut revenir sur l'AFP, protéine carcino-embryonnaire. Celle-ci avait été la substance phare de son unité où ses caractéristiques structurales et ses diverses propriétés (facteur de croissance, inflammation, immunologie..) avaient été recherchées dans différentes espèces. C'est aussi dans l'U 224 que pour la

première fois avait été démontré son rôle comme transporteur des acides gras non estérifiés polyinsaturés. C'est dans le prolongement de ces données que les taux élevés de ces acides gras et de l'AFP observés en fin de grossesse dans la circulation intervillosaire nous avaient conduits à tester l'hypothèse d'une production placentaire de l'AFP. L'expression du gène de l'AFP et de la protéine a été mise en évidence non seulement dans des cytotrophoblastes isolés du premier trimestre mais aussi dans des régions bien spécifiques des villosités trophoblastiques ; zones de jonction, bourgeons ou nœuds trophoblastiques syncytiaux dont on sait maintenant que leur devenir est d'être détachés et déportés dans la circulation maternelle intervillosaire. Des études récentes indiquent que ces débris trophoblastiques, en relation avec leur taille, peuvent être associés à différentes fonctions et pathologies de la grossesse. De plus, l'absence de synthèse de l'AFP, dans le trophoblaste à terme indiquait que les taux élevés d'AFP détectés à ce stade dans la circulation intervillosaire avaient pour seule origine la circulation fœtale via un passage trans-placentaire.

Il est bien connu que des taux anormaux d'AFP dans la circulation périphérique maternelle sont associés à diverses pathologies d'origine fœtale mais également, en absence de celles-ci, à la menace d'accouchement prématuré. Associés à d'autres études dont celles qui mettent en jeu la CRH (*corticotropine-releasing hormone*) et le cortisol, nos résultats étaient compatibles avec l'hypothèse du rôle *clef du trophoblaste et de l'unité foeto-placentaire dans le déclenchement de la parturition humaine* d'où la notion *d'horloge placentaire ou trophoblastique*. Contrastant avec la régulation hémostatique qui caractérise l'état gestationnel, le dialogue qui s'établit à l'approche du terme entre le placenta et le fœtus se traduirait par de nombreuses boucles de rétrocontrôle positives. Toutefois, il restait à déterminer comment ces systèmes de régulation qui s'auto-entretiennent jusqu'à l'irréversibilité (la naissance) se mettent en place ? Au-delà de leur description moléculaire, l'étude de leur dynamique devrait permettre d'en dégager les propriétés émergentes. Il aurait été tentant de poursuivre dans cette optique nos investigations sur les stéroïdes et l'AFP mais nous prîmes Emmanuel **Nunez**, Claudine et moi successivement notre retraite.

Au final, une douzaine de publications ont découlé de notre collaboration.

En même temps, il convient de rappeler que nous nous trouvions dans la grande période des débats et des concepts sur les couples ago-antagonistes et les hormones stéroïdes en étaient l'exemple par excellence. Par ailleurs,

j'avais pris connaissance, quelques années auparavant d'un livre passionnant, un peu difficile pour une simple biologiste mais qui ouvrait d'autres perspectives dans le traitement et l'interprétation des données concernant les régulations de ce type. Il s'agissait de *L'Arc et la Corde* d'Elie Bernard-Weil (1975). Séduite par ce courant hors des sentiers battus, j'avais par la suite suivi les conférences interdisciplinaires organisées par Pierre Delattre à l'Abbaye de Solignac. Je garde un souvenir ému de ce stage qui m'ouvrit d'autres horizons dans le traitement des systèmes biologiques et me permit de faire connaissance du mathématicien René Thom. Ce ne fut certainement pas anodin dans le choix de développer quelques années plus tard avec des physiciens un modèle mathématique de l'accouchement.

Emmanuel **Nunez**, homme de dialogue et aussi de confrontation était présent à point nommé, féru de ces paradigmes, qu'il développait dans le cadre de l'AFSCET. Doué d'une formidable faculté intuitive, c'est avec bonheur qu'il projetait ses résultats en biologie dans d'autres domaines que la science. Avec nous, c'est souvent qu'il philosophait avec plaisir et non sans humour sur la fragilité des faits scientifiques comme sur celle des idées. En fin de compte, comme l'a écrit *Jean Baudrillard* « *On rêvait aussi d'une idée furtive qui passerait à travers tous les réseaux de détection sans se faire repérer, pour toucher sa cible infailliblement* ».

Peu à peu des liens d'amitié s'étaient tissés avec Emmanuel **Nunez**. En même temps, je faisais connaissance avec Michèle ; sa compagne. On percevait très bien la richesse et la solidité des forces qui les unissaient. J'ai le souvenir de dîners joyeux dans le quartier de Port Royal, chez Claudine et surtout d'une très belle journée ensoleillée à Pontchartrain dans le magnifique jardin de la maison de Michèle où ils avaient si bien accueilli tous leurs amis.

Si Emmanuel **Nunez** avait les yeux ouverts sur le monde, il les avait aussi sur les autres.

En 1992, j'avais perdu mon fils aîné Philippe qui venait d'avoir 17 ans. Avec au début l'aide de la Fondation de France et d'autres parents orphelins nous avons organisé « un groupe de paroles ». En 1997, Emmanuel **Nunez** accepta de venir nous exposer le travail qu'il avait réalisé sur le concept d' « *agression* » à partir des résultats scientifiques qu'il avait obtenus avec plusieurs de ses chercheurs et le service de réanimation de l'hôpital Cochin dans l'exemple du choc septique.

C'est avec beaucoup de générosité et de doigté que notre invité nous fit partager sa propre réflexion menée dans le cadre de l'AFSCET sur les procédures de réponse à l'agression dans les domaines biologiques, sociologiques, technologiques et affectifs via le psycho-cognitif. Notre groupe en symbiose avec lui avait apprécié sa volonté de donner la parole à chacun, de nous faire parler sur l'agression que nous avons subie par la perte de notre enfant et de nous demander d'exprimer la façon dont individuellement nous avons organisé notre défense pour survivre. Lui-même nous confia certains aspects de son expérience personnelle. Il fut plus explicite dans une lettre magnifique qu'il nous adressa par la suite.

Je n'ai connu Emmanuel **Nunez** que quelques années. Cependant, je peux dire que ce fut pour moi une belle rencontre, de celles qui ne s'oublient pas. Ainsi, c'est à partir d'un bilan de nos activités communes que j'ai tenté de montrer combien sa personnalité m'était apparue si riche et si attachante. Il demeure toujours à mes yeux extraordinairement vivant.

Françoise Ferré.