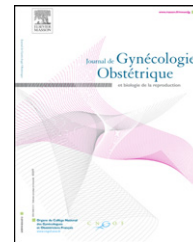




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



TRAVAIL ORIGINAL

# Physiopathologie de la prééclampsie

## Pathophysiology of preeclampsia

V. Tsatsaris<sup>a,b,c,e,\*</sup>, T. Fournier<sup>b,c,e</sup>, N. Winer<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Maternité Port-Royal, université Paris-Descartes, groupe hospitalier de Cochin, AP–HP, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Inserm unité 767, 75006 Paris, France

<sup>c</sup> Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris-Descartes, 75006 Paris, France

<sup>d</sup> Service de gynécologie et obstétrique, CHU de Nantes, 44093 Nantes, France

<sup>e</sup> Fondation PremUP, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

Reçu le 5 juin 2007 ; avis du comité de lecture le 23 août 2007 ; définitivement accepté le 27 août 2007

Disponible sur Internet le 26 novembre 2007

### MOTS CLÉS

Prééclampsie ;  
Placenta ;  
Grossesse ;  
Trophoblaste ;  
Angiogenèse

### KEYWORDS

Preeclampsia;  
Placenta;  
Pregnancy;  
Trophoblast;  
Angiogenesis

**Résumé** La prééclampsie est une complication de la grossesse survenant au troisième trimestre de la grossesse et spécifique à la gestation humaine. Elle est secondaire à une dysfonction placentaire qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances responsables d'une activation, voire d'une lésion de l'endothélium maternel, avec pour conséquences une hypertension artérielle, une néphropathie glomérulaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De récents travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie avec l'espoir de mettre en place de nouveaux outils de dépistage et de possibles perspectives thérapeutiques. Cet article illustre les mécanismes physiopathologiques du défaut de remodelage vasculaire utérin, de la dysfonction placentaire et de la dysfonction endothéliale survenant au cours de la prééclampsie.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Preeclampsia is a human disease, usually occurring during the third trimester of pregnancy. The underlying pathogenetic mechanisms of preeclampsia are much debated. Current hypotheses include placental dysfunction, inflammatory disease, genetic predisposition and immune maladaptation. Recent studies highlight the role of vascular-mediated factors in the pathophysiology of preeclampsia and allow new hopes for screening and therapeutic approaches. This article describes pathophysiological mechanisms involved in the defective uteroplacental vascularization leading to placental and endothelial dysfunction.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La prééclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine et à la gestation. En effet, il n'existe pas de syndrome prééclampsique spontané chez l'animal ce qui ne facilite pas la compréhension de sa physiopathologie. Les

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [vassilis.tsatsaris@cch.aphp.fr](mailto:vassilis.tsatsaris@cch.aphp.fr) (V. Tsatsaris).

arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie sont la survenue exclusive pendant la grossesse, sa disparition après l'ablation du placenta, sa survenue possible en l'absence d'embryon comme en témoignent des cas de prééclampsie compliquant une grossesse molaire et enfin l'absence de lien avec l'environnement utérin puisqu'elle peut survenir en cas de grossesse abdominale.

La physiopathologie de la prééclampsie reste imparfaitement comprise. Cependant, les données moléculaires récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes successives (Fig. 1). Le schéma physiopathologique classique comporte ces éléments :

- un défaut de remodelage vasculaire utérin (en grande partie lié à un défaut d'invasion trophoblastique) responsable d'une hypoperfusion de la chambre intervillieuse ;
- une hypoxie placentaire et un stress oxydant induisant un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines, sVEGFR-1) et conduisant aux signes cliniques de la maladie.

Nous décrivons successivement les trois étapes de ce schéma physiopathologique.

## Le défaut de remodelage vasculaire utérin

### Le défaut d'invasion trophoblastique

La placentation humaine est caractérisée par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (décidue et myomètre) par des cytotrophoblastes extravilloux. Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytotrophoblastes extravilloux. La tunique de l'artère devient atone, insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre intervillieuse.

Au cours de la prééclampsie, l'invasion trophoblastique est altérée. L'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et péri-vasculaire des artères utérines est fortement diminuée. Meekins [1] montre qu'en cas de prééclampsie, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extravilloux diminue de 56 % et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18 %. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extravilloux. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Ainsi les artères utérines, lors de prééclampsie, ont un diamètre plus petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur [2] à l'origine de l'hypoxie placentaire.

L'étude des facteurs responsables du défaut d'invasion trophoblastique est difficile car la prééclampsie n'est diagnostiquée qu'après le processus naturel d'invasion tro-

phoblastique. Par conséquent, les anomalies observées en cas de prééclampsie ne permettent pas d'établir si elles sont la cause ou la conséquence de ce syndrome.

Plusieurs facteurs impliqués dans l'invasion trophoblastique semblent être altérés en cas de prééclampsie.

### Les protéinases

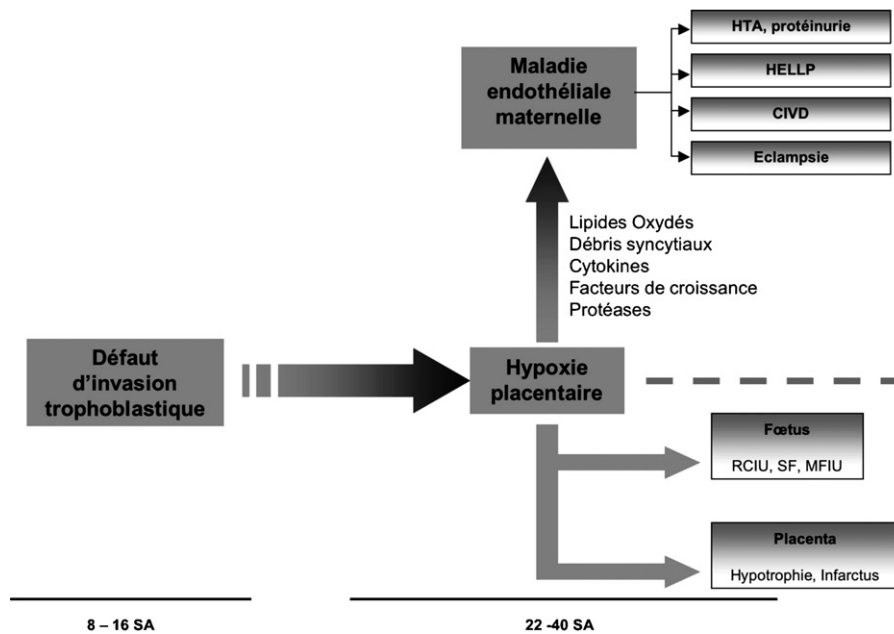
L'implantation et la placentation humaine requièrent la sécrétion d'une variété de protéinases par les trophoblastes invasifs. Ces enzymes dégradent la membrane basale et la matrice extracellulaire et facilitent le remodelage des vaisseaux utérins. De plus, le système des activateurs du plasminogène contribuerait au maintien de la fluidité du sang placentaire, assurant ainsi un afflux utéro- et fœtoplacentaire adéquate tout au long de la grossesse. L'*urokinase-type plasminogen activator* (uPA) est un activateur du plasminogène qui convertit le plasminogène en plasmine qui active d'autres protéinases. Les cytotrophoblastes extravilloux expriment l'uPA et son inhibiteur PAI-1 ainsi que les MMP-2 et MMP-9 [3,4]. Au cours de la prééclampsie, la concentration plasmatique en urokinase diminue et le niveau d'expression placentaire de PAI-1 augmente. De plus, Graham et al. ont mis en évidence une diminution de la sécrétion de la forme activée de la MMP-9 et une diminution de l'activation du plasminogène à la surface des cellules trophoblastiques en cas de prééclampsie [5]. Ces observations suggèrent qu'un défaut d'expression et/ou d'activité des protéinases par les cellules trophoblastiques serait impliqué dans la pathogénie de la prééclampsie. De plus, une étude récente montre que le profil d'expression de la MMP-10, -13 et -15 ainsi que des TIMP-2 et -3 augmente dans les placentas prééclamptiques [6] suggérant leur implication dans le développement de ce syndrome.

### La tension en oxygène

Un des facteurs intrinsèques trophoblastiques impliqués dans l'invasion des artères utéroplacentaires est la tension en oxygène environnant. Ainsi, les trophoblastes extravilloux rencontrent un gradient en oxygène croissant au cours de leur migration vers les artères utérines et plus la tension augmente, plus leur différenciation en un phénotype invasif est favorisée. À l'inverse, en condition hypoxique, les trophoblastes extravilloux continuent à proliférer et se différencient peu [7]. Une des hypothèses serait que l'hypoxie placentaire préexiste longtemps avant les signes cliniques de prééclampsie et pourrait même être responsable du défaut d'invasion trophoblastique. Il a été montré que HIF-1 $\alpha$ , un facteur de transcription induit par l'hypoxie, est activé lorsque des explants placentaires sont cultivés en condition d'hypoxie [8]. Par ailleurs, HIF-1 $\alpha$  est hyper-exprimé dans le placenta en cas de prééclampsie [9]. De plus, HIF-1 $\alpha$  induit la transcription de TGF- $\beta$ 3 qui inhibe l'invasion trophoblastique [8,10]. Les connaissances actuelles ne permettent cependant pas d'établir si l'hypoxie placentaire décrite en cas de prééclampsie est la cause ou la conséquence de ce défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage artériel.

### Les molécules d'adhésion

Les premières études ont révélé un profil de molécules anormal à la surface des cytotrophoblastes dans les biopsies de



**Figure 1** Schéma classique de la physiopathologie de la prééclampsie. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, HTA : hypertension artérielle, MFIU : mort fœtale in utero, RCIU : retard de croissance intra-utérin, SF : souffrance fœtale.

**Figure 1** Pathophysiology of preeclampsia. CIVD: disseminated intravascular coagulation, HTA: hypertension, MFIU: intra-uterine fetal death, RCIU: intra-uterine growth retardation, SF: fetal asphyxia.

lit placentaire réalisées en cas de prééclampsie [11,12]. Les cytotrophoblastes extravilloux perdent leur capacité à passer d'un phénotype prolifératif à un phénotype invasif. Ainsi, l'expression des intégrines  $\alpha 6\beta 4$ ,  $\alpha v\beta 6$  et de la E-cadhérine persiste alors que l'intégrine  $\alpha 1\beta 1$  n'apparaît pas à la surface des cytotrophoblastes extravilloux au cours de grossesses prééclampsiques. On constate également une absence d'apparition des molécules spécifiques des cellules endothéliales que sont  $\alpha v\beta 3$ , VE-cadhérine, VCAM-1 (*vascular-endothelial cell-adhesion molecule*) et PECAM-1 (*platelet-endothelial adhesion molecule*) normalement exprimées par les cytotrophoblastes extravilloux les plus différenciés et invasifs. Cependant, ces données proviennent essentiellement des travaux d'une équipe et sont sujet à controverse car elles ne sont pas confirmées par d'autres équipes [13].

### Le système immunitaire

Les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semi-allogénique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non-soi peuvent s'avérer défailants. Une des hypothèses de l'étiologie de la prééclampsie repose sur l'activation des cellules immunitaires. En effet, au cours de la grossesse, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et, par conséquent, la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la prééclampsie le nombre de cellules immunitaires activées augmenterait. Une étude récente montre que les macrophages sont très peu présents lorsque l'invasion artérielle trophoblastique se déroule normalement et à l'inverse, le nombre de macrophages activés augmente dans la paroi artérielle utérine de patientes prééclampsiques où très peu de trophoblastes extravilloux sont

présents [14]. Par ailleurs, l'apoptose des cytotrophoblastes extravilloux augmente au voisinage du mur artériel en cas de prééclampsie. En effet, les macrophages et les cellules NK de la décidue produisent et répondent à un large spectre de cytokines et seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique. Reister [15] montre que les macrophages maternels induisent in vitro l'apoptose des cytotrophoblastes extravilloux péri-artériels par la sécrétion de *tumor necrosis factor alpha* ( $TNF\alpha$ ) dont le récepteur ( $TNF-R1$ ) est exprimé par les cellules trophoblastiques extravillieuses et par la synthèse et la sécrétion de l'indolamine-2,3-dioxygénase, enzyme catabolisant le tryptophane, au voisinage des artères utéroplacentaires. Par ailleurs, la forte production de NO par les macrophages induit l'apoptose de divers types cellulaires. Il est donc possible que l'augmentation de la production de NO par les macrophages autour des artères spiralées utérines conduise à l'apoptose des trophoblastes invasifs. Cette théorie est soutenue par la mise en évidence d'une forte apoptose des trophoblastes extravilloux invasifs dans les tissus placentaires prééclampsiques [16]. Par ailleurs, des données récentes montrent que les cytotrophoblastes extravilloux expriment tous les facteurs moléculaires de l'apoptose, tels que les récepteurs Fas,  $TNF-R1$ , ainsi que des inhibiteurs de la cascade apoptotique, Bcl-2 et Mcl-1 [17]. À ce jour, il est difficile de déterminer si ce sont les macrophages activés qui induisent l'apoptose des trophoblastes ou si, à l'inverse, les trophoblastes apoptotiques attirent chimiotactiquement les macrophages.

Un autre mécanisme du maintien de l'homéostasie immunitaire fait appel au processus d'apoptose des lymphocytes activés. Le système Fas antigène (CD95)/Fas ligand (FasL) est impliqué dans ce processus [18]. Ainsi, toute cellule immunitaire activée exprimant le récepteur CD95 à sa sur-

face rentrera en apoptose après la fixation de FasL. Il a récemment été montré qu'au cours de la prééclampsie les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> de la mère sont activés et sur-expriment CD95 à leur surface [19]. Or les trophoblastes de la villosité crampon secrètent FasL [20]. Ces données suggèrent que l'expression de FasL par les trophoblastes extravilleux protégerait ces derniers de l'activité cytolytique des cellules immunitaires au cours de la grossesse en induisant l'apoptose des cellules immunitaires avoisinantes. Récemment, Hsu a montré que l'expression de FasL est réduite dans les placentas de prééclampsie [21].

Enfin, un autre système défectueux semble être impliqué dans le défaut d'invasion des artères spiralées par la cellule trophoblastique. C'est le système HLA et notamment l'expression de HLA-G. L'HLA-G et HLA-E protègent les cytotrophoblastes extravilleux de l'effet cytotoxique des cellules NK. Or il a été montré que l'expression de HLA-G par les cellules trophoblastiques extravilleuses était absente ou diminuée en cas de prééclampsie [22–24].

### **Le remodelage indépendant de l'invasion trophoblastique**

Il semblerait qu'une partie des modifications vasculaires des artères spiralées au cours de la grossesse soit totalement indépendante des effets trophoblastiques. Les modifications initiales des artères utéroplacentaires comportent une désorganisation généralisée de ces artères avec une vacuolisation endothéliale, une désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation luminale [13,25]. Ces modifications structurelles surviennent très précocement, avant le processus d'invasion trophoblastique, et surviennent aussi bien dans la zone d'implantation que dans la portion déciduale non concernée par la placentation [25]. Par ailleurs, ces modifications sont également retrouvées en cas d'implantation extra-utérine [13]. Elles seraient dues à une activation du système rénine-angiotensine déciduale ou à des facteurs hormonaux circulants maternels [25].

### **Le remodelage vasculaire induit par des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel.**

Le cytotrophoblaste extravilleux sécrète des facteurs angiogéniques qui pourraient être impliqués dans le remodelage vasculaire. Le plus connu parmi eux est le VEGF-A [26–28]. Le VEGF-A est sécrété par les cellules trophoblastiques de la villosité ainsi que par les cytotrophoblastes extravilleux tout au long de sa voie de différenciation dans l'utérus [29]. Il pourrait donc être responsable de l'angiogenèse utéroplacentaire, soit par un mode paracrine (VEGF sécrété par le trophoblaste extravilleux), soit par un mode endocrine (VEGF sécrété par les trophoblastes de la villosité). La cellule trophoblastique sécrète également du PlGF, du VEGF-C, facteurs stimulant la survie endothéliale et le remodelage vasculaire [29,30]. En revanche, elle ne sécrète ni Angiopoïétine-1, ni Tie-1, ni Tie-2 [30]. L'angiogénine est un autre facteur de croissance angiogénique produit par le trophoblaste extravilleux [31]. Enfin, il a récemment été montré que l'HCG possède des propriétés angiogéniques similaires à celles du VEGF et que le récepteur de l'HCG

(récepteur HCG/LH) est présent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux utérins [32,33]. Tous ces éléments suggèrent que des facteurs trophoblastiques sont directement impliqués dans des processus d'angiogenèse utérine et de remodelage des vaisseaux utérins indépendamment de l'invasion de la paroi des vaisseaux par les cellules trophoblastiques.

### **La dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses**

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La cause de cette dysfonction est actuellement mal connue et débattue. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire, mais il n'y a actuellement pas de preuve directe en faveur de cette hypoxie. Il existe néanmoins des éléments indirects en faveur de l'hypoxie placentaire dans la prééclampsie comme l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium, l'augmentation de marqueurs moléculaires d'hypoxie comme HIF-1 $\alpha$  [9,34].

Par ailleurs, le placenta des grossesses compliquées de prééclampsie présente des marqueurs de stress oxydatif [35]. En effet, des métabolites stables de la peroxydation lipidique générés par le stress oxydatif sont anormalement présents dans les placentas prééclamptiques, tels que des peroxydes lipidiques [36,37] et l'isoprostane libre (8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), qui sont dotés d'activités vasoconstrictrices et agrégantes plaquettaire [35,38]. À terme, la décidue basale est plus concentrée en hydroperoxydes lipidiques, phospholipides et cholestérol chez les patientes prééclamptiques [39]. Par ailleurs, la prééclampsie s'accompagne d'une nette diminution des activités antioxydantes par rapport à une grossesse normale [40,41], en accord avec la diminution de la concentration plasmatique en vitamine C et E [42,43]. La xanthine oxydase, enzyme qui produit des espèces réactives de l'oxygène, est activée dans les trophoblastes humains et l'étude histologique de placentas prééclamptiques révèle une expression accrue de cette enzyme dans les cytotrophoblastes extravilleux invasifs. Les nitrotyrosines sont des produits stables dérivés de l'attaque radicalaire sur les protéines. Ces particules sont formées dans les villosités placentaires prééclamptiques, ce qui révèle un stress oxydatif local [44]. Le stress oxydatif placentaire semble être responsable en partie des changements physiopathologiques liés à la prééclampsie. En effet, il est responsable d'une augmentation de l'apoptose placentaire et de la libération de débris placentaires apoptotiques dans la circulation maternelle [45]. Le syncytium se renouvelle au cours de la grossesse par libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle. Ces débris (ADN fœtal circulant, microfragments syncytiotrophoblastiques, protéines cytoplasmiques) induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse [17,46]. Le stress oxydatif stimule l'apoptose du syncytium comme pour d'autres tissus et augmente, par conséquent, la libération de membranes microvillositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle, comme observé en cas de prééclampsie [47,48].



Huppertz rapporte que l'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la circulation maternelle par nécrose plutôt que par apoptose [49]. Le concept « d'aponecrose » du syncytium est proposé : en condition hypoxique, la formation du syncytium est bloquée de telle sorte que le syncytium, manquant d'ARN, de protéines et d'organelle « frais », ne peut terminer la cascade apoptotique et entame, par conséquent, une élimination secondaire par nécrose [49]. Ces débris activeraient davantage la réponse inflammatoire et seraient impliqués dans l'activation endothéliale, caractéristique de la prééclampsie. En accord avec cette théorie, la déportation de cellules trophoblastiques et de fragments syncytiaux est supérieure dans les veines utérines maternelles prééclamptiques [50]. Les membranes microvillositaires syncytiotrophoblastiques isolées de placentas normaux ou prééclamptiques détruisent et inhibent spécifiquement la prolifération de cellules endothéliales humaines en culture [51]. De plus, une élévation de la concentration en ADN libre d'origine maternelle et fœtale dans le plasma de femmes prééclamptiques serait corrélée à la sévérité de la maladie [52]. Finalement, la prééclampsie s'accompagne d'une libération accrue de fragments syncytiaux par rapport à la grossesse normale [53]. Ces fragments altèrent la fonction endothéliale *in vitro* [51,54] et pourraient contribuer ainsi au dysfonctionnement endothélial lié à la prééclampsie [48].

De plus, la réponse inflammatoire serait également secondaire à une activation des leucocytes circulants maternels lors de leur passage dans la chambre intervillieuse, au contact du syncytiotrophoblaste qui génère des peroxydes lipidiques. Ces leucocytes activés produiraient à leur tour des peroxydes lipidiques qui diffuseraient dans toute la circulation maternelle. Une augmentation des taux de peroxydes dans les plaquettes et dans les globules rouges a été rapportée chez des patientes prééclamptiques ainsi qu'une activation accrue des neutrophiles [55].

Par ailleurs, la dysfonction placentaire génère d'autres facteurs qui sont libérés dans la circulation maternelle et qui sont impliqués dans les lésions endothéliales maternelles [56]. Une liste non exhaustive de ces facteurs est présentée dans le Tableau 1.

Parmi ceux-ci, deux molécules semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la prééclampsie, ce sont le sVEGFR-1 et l'endogline (Eng) soluble [57,58].

Plus récemment, une autre hypothèse a été proposée par l'équipe de Burton. L'idée serait que la dysfonction placentaire serait secondaire à des phénomènes d'hypoxie

réoxygénation plutôt qu'à une hypoxie placentaire [45,59]. Ces phénomènes d'hypoxie réoxygénation induisent un stress oxydant [60], puis une activation de l'apoptose du syncytiotrophoblaste [45], alors que l'hypoxie induit des phénomènes de nécrose [45]. De plus, l'hypoxie réoxygénation induit la sécrétion par le placenta de  $TNF\alpha$ , responsable d'une activation des cellules endothéliales *in vitro* [59].

Enfin, il faut noter que le schéma précédemment proposé ne permet pas d'expliquer la survenue d'une prééclampsie chez des patientes présentant une vascularisation utéroplacentaire normale (Dopplers utérins normaux, absence de retard de croissance intra-utérin) comme c'est le cas pour les prééclampsies avec « gros placentas » (en cas de diabète maternel ou de grossesses multiples) ou pour les prééclampsies de fin de grossesse souvent associées à un dépassement de terme ou encore pour les prééclampsies survenant dans un contexte infectieux. Actuellement, la prééclampsie est considérée comme une pathologie maternelle secondaire à une dysfonction placentaire (dont l'origine est diverse) responsable de la libération, dans la circulation maternelle, de diverses substances ayant la capacité d'altérer la fonction endothéliale systémique (Fig. 2) [47,48].

## La maladie endothéliale maternelle

Au cours de la prééclampsie, l'endothélium vasculaire maternel subit des modifications structurales et fonctionnelles conduisant à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, à une activation de la cascade de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité capillaire.

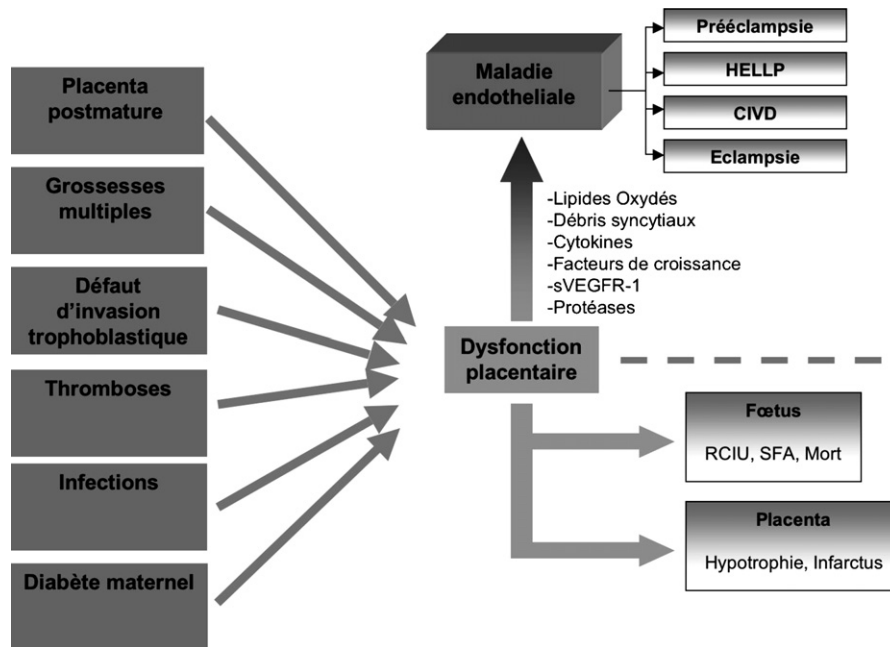
Le dysfonctionnement endothélial se manifeste par la forte concentration de marqueurs de l'activation endothéliale dans la circulation ou les urines maternelles [61]. Parmi ceux-ci, le facteur von Willebrand, la fibronectine cellulaire, l'endothéline, et le VECAM. La dysfonction endothéliale peut parfois être associée à un processus de lésion endothéliale comme en témoigne l'augmentation de la thrombomoduline soluble.

La grossesse normale est associée à une vasodilatation systémique maternelle. On note une augmentation progressive de l'activité de la NOS endothéliale (eNOS) et de la cyclo-oxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et de l'EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) [62]. Le NO et la PGI<sub>2</sub> augmentent respectivement la production de GMPc et

**Tableau 1** Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la prééclampsie.

**Table 1** Placental factors secreted in maternal circulation and possibly involved in the pathophysiology of preeclampsia.

Facteurs de croissance	Cytokines	Enzymes	Autres
EGF	TNF- $\alpha$	PAI-1	Lipides oxydés
VEGF	IL-1	PAI-2	Phospholipides
sVEGFR-1	IL-6	MMP-2	Acides gras
Endogline soluble	IL-10	MMP-9	Endothélines
IGF-II	IFN		
TGF $\alpha/\beta$	LIF		
	Prostaglandines		



**Figure 2** Schématisation des données actuelles de la physiopathologie de la prééclampsie. CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, HTA : hypertension artérielle, MFIU : mort fœtale in utero, RCIU : retard de croissance intra-utérin, SF : souffrance fœtale.

**Figure 2** New concepts in the pathophysiology of preeclampsia. CIVD: disseminated intravascular coagulation, HTA: hypertension, MFIU: intra-uterine fetal death, RCIU: intra-uterine growth retardation, SF: fetal asphyxia.

d'AMPc dans la cellule musculaire lisse. Il en résulte une diminution de la concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$  et de la sensibilité des myofilaments au  $Ca^{2+}$ . De plus, l'EDHF ouvre les canaux  $K^+$  des cellules musculaires lisses induisant une hyperpolarisation. Ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses et d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. En cas de prééclampsie, les cytokines produites par le placenta et déversées dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants précédemment décrits et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1), le thromboxane ( $TXA_2$ ). De plus, ces cytokines libérées par le placenta sont capables d'activer le système rénine angiotensine induisant une production d'angiotensine II. Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une hypertension artérielle [62].

Au niveau rénal, les cellules endothéliales qui délimitent les capillaires glomérulaires changent également de morphologie. Elles accumulent des lipides et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions sont responsables du dysfonctionnement rénal à l'origine de la protéinurie associée à la prééclampsie [63]. Ces lésions constituent une entité très particulière appelée « endothélie glomérulaire » qui est retrouvées chez 80 % des femmes prééclamptiques.

De récents travaux ont montré que le VEGF joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale au cours de la prééclampsie [57,64–67]. Le VEGF et le PlGF sont des facteurs de croissance impliqués dans les processus d'angiogenèse et de vasculogenèse. Ce

sont des facteurs indispensables à la survie des cellules endothéliales. Au cours de la grossesse normale, la cellule trophoblastique sécrète une forme soluble du récepteur au VEGF de type 1, appelée sFLT-1, qui est libérée dans la circulation maternelle. Le sFLT-1 se fixe au VEGF et au PlGF, et se comporte donc comme un antagoniste compétitif de ces molécules [66,67]. L'affinité de sFLT-1 pour le VEGF est plus importante que pour le PlGF, ce qui explique qu'au cours de la grossesse normale les taux sériques de VEGF libre sont effondrés alors que les taux sériques de PlGF sont relativement préservés [66,67]. En cas de prééclampsie, probablement du fait de l'hypoxie placentaire, la production placentaire de sFLT-1 est considérablement accrue, ce qui entraîne un effondrement des taux sériques de VEGF et PlGF. Il a été montré que cette carence en VEGF et PlGF est responsable de la dysfonction endothéliale maternelle systémique et de la néphropathie glomérulaire [64,65].

Plus récemment, le rôle de l'endogline soluble, un autre récepteur soluble, a été mis en évidence dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale de la prééclampsie. L'endogline ou CD105 est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ -1 et TGF  $\beta$ -3). Ce récepteur est fortement exprimé au niveau des cellules endothéliales et au niveau du syncytiotrophoblaste. L'Eng joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire en grande partie par le biais de l'activation de la NO synthase endothéliale [58,68]. Comme pour le sFLT-1, le placenta humain produit une forme soluble de l'endogline qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de prééclampsie. L'endogline soluble potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFLT-1, et a pour effets une activation et une

lésion endothéliale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire [58,68]. L'endogline soluble est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome [58,68]. L'augmentation de sFLT-1 et de sEng est précoce et survient bien avant l'apparition des signes cliniques de prééclampsie. Ces marqueurs ouvrent donc de nouveaux espoirs pour un dépistage sérique précoce de la prééclampsie permettant d'envisager une prévention primaire de cette pathologie [57,69]. Une étude prospective multicentrique est actuellement en cours en France pour tenter de valider ce dépistage sérique de la prééclampsie.

## Conclusion

La prééclampsie est une pathologie maternelle, spécifique de la grossesse, secondaire à une dysfonction placentaire. Les causes responsables de cette dysfonction placentaire sont en fait très variables, ce qui rend l'approche expérimentale de cette pathologie très complexe. Cette dysfonction placentaire est responsable de la libération dans la circulation maternelle de substances responsables d'une dysfonction endothéliale caractérisée par une activation des cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Deux molécules produites par le placenta jouent un rôle crucial dans la physiopathologie de la prééclampsie; ce sont le sFLT-1 et l'endogline soluble. Les travaux concernant ces deux molécules ouvrent de nouvelles voies de recherche sur le dépistage et probablement le traitement de la prééclampsie.

## Références

- [1] Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669–74.
- [2] Redman CW. Current topic: preeclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12:301–8.
- [3] Multhaupt HA, Mazar A, Cines DB, Warhol MJ, McCrae KR. Expression of urokinase receptors by human trophoblast. A histochemical and ultrastructural analysis. *Lab Invest* 1994;71:392–400.
- [4] Polette M, Nawrocki B, Pintiaux A, et al. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium. *Lab Invest* 1994;71:838–46.
- [5] Graham CH, McCrae KR. Altered expression of gelatinase and surface-associated plasminogen activator activity by trophoblast cells isolated from placentas of preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:555–62.
- [6] Pang ZJ, Xing FQ. Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the preeclamptic placenta. *Br J Biomed Sci* 2003;60:97–101.
- [7] Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;277:1669–72.
- [8] Caniggia I, Grisar-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF-beta-3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest* 1999;103:1641–50.
- [9] Rajakumar A, Whitelock KA, Weissfeld LA, Daftary AR, Markovic N, Conrad KP. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001;64:499–506.
- [10] Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta-3. *J Clin Invest* 2000;105:577–87.
- [11] Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950–60.
- [12] Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152–64.
- [13] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intra-uterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1–7.
- [14] Reister F, Frank HG, Heyl W, et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in preeclampsia differs from that in healthy patients. *Placenta* 1999;20:229–33.
- [15] Reister F, Frank HG, Kingdom JC, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest* 2001;81:1143–52.
- [16] DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* 1999;155:293–301.
- [17] Huppertz B, Frank HG, Kaufmann P. Apoptosis along the invasive trophoblastic pathway. *Placenta* 1998;19:A35.
- [18] Lynch DH, Ramsdell F, Alderson MR. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. *Immunol Today* 1995;16:569–74.
- [19] Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2001;49:153–64.
- [20] Runic R, Lockwood CJ, Ma Y, Dipasquale B, Guller S. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts: implications in placentation and fetal survival. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3119–22.
- [21] Hsu CD, Gutierrez LS, Meaddough E, et al. Expression of FasL by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180 (1S-II) Supplement:p435.
- [22] Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in preeclampsia. *Am J Pathol* 1997;151:1809–18.
- [23] Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with preeclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000;6:88–95.
- [24] Colbern GT, Chiang MH, Main EK. Expression of the nonclassical histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1244–50.
- [25] Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodeling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* 1998;19:241–52.
- [26] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4–25.
- [27] Carmeliet P, Collen D. Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:133–58.
- [28] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389–95.
- [29] Clark DE, Smith SK, Licence D, Evans AL, Charnock-Jones DS. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol* 1998;159:459–67.
- [30] Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular

- remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol* 2003;263:114–25.
- [31] Pavlov N, Hatzl E, Bassaglia Y, Frendo JL, Brion DE, Badet J. Angiogenin distribution in human-term placenta, and expression by cultured trophoblastic cells. *Angiogenesis* 2003;6:317–30.
- [32] Zygmunt M, Hahn D, Munstedt K, Bischof P, Lang U. Invasion of cytotrophoblastic JEG-3 cells is stimulated by HCG in vitro. *Placenta* 1998;19:587–93.
- [33] Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5290–6.
- [34] Benirschke K, Kaufmann P. Nonvillous parts and trophoblast invasion. *Pathology of the human placenta*. New York: Springer-Verlag; 2000.
- [35] Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:222–35.
- [36] Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888–93.
- [37] Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:946–9.
- [38] Staff AC, Halvorsen B, Ranheim T, Henriksen T. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin F-2-alpha in the decidua basalis of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1211–5.
- [39] Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:587–92.
- [40] Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:65–73.
- [41] Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera-antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992;79:897–901.
- [42] Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:238–40.
- [43] Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:37–9.
- [44] Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000;156:321–31.
- [45] Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. *Circ Res* 2002;90:1274–81.
- [46] Huppertz B, Frank HG, Kingdom JC, Reister F, Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998;110:495–508.
- [47] Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta* 2000;21:597–602.
- [48] Redman CW, Sargent IL. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:518–22.
- [49] Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003;24:181–90.
- [50] Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:973–9.
- [51] Smarason AK, Sargent IL, Starkey PM, Redman CW. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and preeclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:943–9.
- [52] Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:414–9.
- [53] Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:632–40.
- [54] Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235–40.
- [55] Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359–75.
- [56] Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:240–9.
- [57] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672–83.
- [58] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642–9.
- [59] Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004;164:1049–61.
- [60] Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001;159:1031–43.
- [61] Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5–15.
- [62] Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R29–45.
- [63] Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in preeclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:443–68.
- [64] Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707–16.
- [65] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649–58.
- [66] Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600–2.
- [67] Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Over expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR-1) in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocr Metab* 2003.
- [68] Gougos A, St Jacques S, Greaves A, et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol* 1992;4:83–92.
- [69] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992–1005.