

P HYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE

Vassilis Tsatsaris - Groupe Hospitalier Cochin, AP-HP, Maternité Port-Royal, 75014 Paris, France
Inserm Unité U767, Paris, F-75006, France, Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

Résumé :

La prééclampsie est une complication de la grossesse associant une hypertension artérielle, une protéinurie et des oedèmes. Il s'agit d'une pathologie survenant au troisième trimestre de la grossesse et spécifique à la gestation humaine. Elle est secondaire à une dysfonction de la placentation qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances responsables d'une activation voir 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.

Mots Clés : Pré-éclampsie, placenta, grossesse, trophoblaste.

La pré-éclampsie 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 pré-éclampsique spontané chez l'animal ce qui ne facilite pas la compréhension de sa physiopathologie. La physiopathologie de la prééclampsie reste imparfaitement comprise. Cependant les données moléculaires récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique en 2 étapes : une première étape pré-clinique correspondant à insuffisance placentaire souvent en rapport avec un développement anormal du placenta dans ses phases très précoces. La deuxième phase est la clinique qui correspond à 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, endogline soluble).

La phase préclinique : la dysfonction placentaire

La placentation humaine est caractérisée par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (decidue et myomètre) par des cytotrophoblastes extra-villeux. 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 le trophoblaste extravilleux. La tunique de l'artère devient atone, insensible aux éléments vasoactifs permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre inter-villeuse. De plus, les cellules trophoblastiques, villeuses et extra-villeuses, produisent de puissants facteurs angiogéniques qui sont responsables d'un profond remodelage de toute l'architecture vasculaire de l'utérus.

Au cours de la prééclampsie, le remodelage vasculaire utérin est altéré avec notamment un défaut d'invasion trophoblastique. L'invasion de la portion intersticielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et péri-vasculaire des artères utérines est fortement diminuée. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extra-villeux. 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 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 trophoblastique. 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.

Des études récentes ont exploité des fragments de villosités chorales obtenus lors de biopsies de trophoblastes et compatibles avec la poursuite de la grossesse. Ces villosités ont permis d'étudier l'expression de certains gènes chez des femmes ayant une grossesse normale et chez des femmes qui ont développé plus tard une pré-éclampsie. A 10 SA, 36 gènes sont exprimés différemment entre ces deux groupes de femmes. Trente et un de ces gènes sont sous-exprimés chez les femmes qui vont développer une pré-éclampsie et leur fonction est impliquée dans l'inflammation, la régulation immunitaire et la mobilité cellulaire.

Ainsi 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 défaillants. 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 révèle une distribution inverse du nombre de trophoblastes et de macrophages au niveau de la paroi des artères utérines de patientes pré-éclamptiques par rapport aux patientes ayant une grossesse normale. Ainsi, 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 pré-éclamptiques où très peu de trophoblastes extravilleux sont présents. D'autre part, l'apoptose des cytotrophoblastes extravilleux augmente au voisinage du mur artériel en cas de prééclampsie. En effet, les macrophages de la décidue produisent et répondent à un large spectre de cytokines et seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique. 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. 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 pré-éclampsie.

Physiopathologie de la pré-éclampsie

La phase clinique : dysfonction endothéliale secondaire aux facteurs solubles d'origine placentaire.

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. Par ailleurs le placenta des grossesses compliquées de prééclampsie présente des marqueurs de stress oxydatif. En effet, des métabolites stables de la peroxydation lipidique générés par le stress oxydatif sont anormalement présents et produits dans les placentas pré-éclamptiques tels que des peroxydes lipidiques et l'isoprostane libre (8-iso-PGF2 α), produit spécifique de la catalyse de l'acide arachidonique par les radicaux libres doté d'activités vasoconstrictrices et agrégantes plaquettaire. 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. Le syncytium se renouvelle au cours de la grossesse par libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle. Ces débris induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse. Le stress oxydatif stimule l'apoptose du syncytium comme pour d'autres tissus, et augmente par conséquent la libération de membranes micro-villositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle, comme observé en cas de pré-éclampsie. Huppertz rapporte que l'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la circulation

maternelle par nécrose plutôt que par apoptose. Le concept « d'apoptose » 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. 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 pré-éclamptiques. Les membranes micro-villositaires syncytiotrophoblastiques isolées de placentas normaux ou pré-éclamptiques détruisent et inhibent spécifiquement la prolifération de cellules endothéliales humaines en culture.

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. Une liste non exhaustive de ces facteurs est présentée dans le tableau 1.

Tableau n°1 : (page suivante) Parmi ceux-ci, deux molécules semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie, ce sont le récepteur soluble au VEGF (sVEGFR-1 ou sFLT-1) et l'endogline soluble.

De récents travaux ont montré que le VEGF joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale au cours de la pré-éclampsie. 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

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

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

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. 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. 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.

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 (Eng) ou CD105 est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du transforming growth factor β (TGF β 1 et TGF β 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 (eNOS). 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 que augmentation de la perméabilité vasculaire. L'endogline soluble est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome. L'augmentation de sFLT-1 et de sEng est précoce et survient bien avant l'apparition des signes cliniques de prééclampsie. Il ouvrent donc de nouveaux espoirs pour un dépistage sérique précoce de la prééclampsie permettant d'envisager une prévention primaire de cette pathologie.

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

Physiopathologie de la pré-éclampsie

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 vas-

culaire. 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. BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Nonvillous parts and trophoblast invasion. Pathology of the human placenta. New York: Springer-Verlag, 2000.
2. CANIGGIA I, GRISARU-GRAVNOISKY 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.
3. 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.
4. 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.
5. FOUNDS SA, CONLEY YP, LYONS-WEILER JF, JEYABALAN A, HOGGE WA, CONRAD KP. Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta*. 2009 Jan;30(1):15-24.
6. GENBACEV O, ZHOU Y, LUDLOW JW, FISHER SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;277:1669-72.
7. HUBEL CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:222-35.
8. 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.
9. 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.
10. HUPPERTZ B, FRANK HG, KAUFMANN P. Apoptosis along the invasive trophoblastic pathway. *Placenta* 1998;19:A35.
11. LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
12. 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.
13. 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.
14. MEEKINS JW, PIJUNENBORG R, HANSENSSENS M, MCFADYEN IR, VAN ASSHE A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:669-74.
15. REDMAN CW, SARGENT IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*.2005 Jun 10;308(5728):1592-4. Review. PubMed PMID: 15947178
16. 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 Endoc Metab* 2003.
17. VENKATESHA S, TOPORSIAN M, LAM C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-649.
18. 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.