

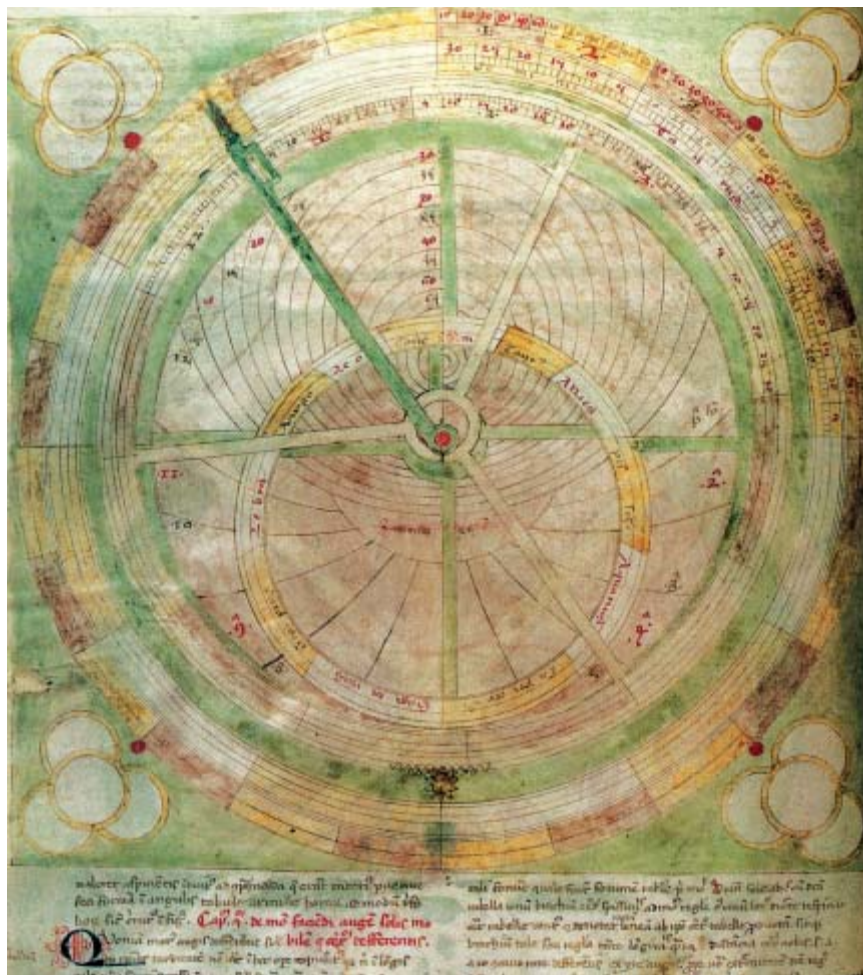
du centre du déferent : une règle, qui pivote autour du centre du déferent, porte l'axe de l'épicycle. D'autre part, ce dernier passe dans une fente ménagée dans l'un des rayons de la roue de l'équant, roue motrice de son mouvement (voir la figure 3). Ainsi, le centre de l'épicycle reste à distance constante du centre du déferent, grâce à la règle du déferent, et tourne régulièrement autour du centre de l'équant, grâce à la roue de l'équant.

Les trains d'engrenages responsables du mouvement épicyclique doivent être organisés autour du centre de l'équant (puisque c'est par rapport à lui que les vitesses angulaires relatives au mouvement de la planète sont uniformes). La première roue, fixe, est centrée sur le déferent et les autres roues sont portées par l'un des rayons de la roue de l'équant. Pour que ces roues continuent d'engrener sur la roue fixe, quelle que soit la distance du centre de l'épicycle au centre de la roue de l'équant, tout le support du train, et par seulement l'axe de l'épicycle, coulisse dans la fente précédente. Ce support est une réglette où sont fixés les axes des roues intermédiaires et l'axe de l'épicycle. Pour tenir compte des caractéristiques propres aux théories ptoléméennes de Mercure et de la Lune, Dondi a imaginé des aménagements particuliers : par exemple, le train épicyclique de Mercure comporte deux roues ovales, et celui de la Lune deux roues de contours irréguliers et complémentaires (voir la figure 4).

Comment les mécanismes planétaires indiquent-ils la position des planètes dans le ciel ? Avec une aiguille pivotant autour du centre du monde et percée d'une fente où passe le corps de la planète. Cette aiguille est ainsi entraînée par le mouvement de la planète et indique sa position sur la graduation fixe du pourtour du cadran, qui représente le zodiaque (voir la figure 3).

Le cadran du Soleil est différent de celui des autres planètes. Il est actionné directement par l'horloge ordinaire (dans la partie inférieure de la tour) qu'il surplombe. Le mouvement du Soleil est extrêmement simple (il n'a ni épicycle ni déferent). Il constitue un astrolabe mécanisé, l'astrolabe étant un instrument qui montre à la fois le mouvement quotidien du Soleil et son mouvement annuel dans le zodiaque (voir la figure 5).

Première horloge planétaire de l'histoire, l'astrarium inspira pendant 200 ans les concepteurs des modèles suivants. Ainsi, certains dispositifs sont quasiment devenus de règle, notamment les roues autour du centre de l'équant et les fentes aménagées pour faire varier la distance entre deux points en liaison mécanique. En revanche, les roues ovales et les roues



5. Le cadran du Soleil est un astrolabe mécanisé, qui montre à la fois le mouvement quotidien du Soleil et son mouvement annuel dans le zodiaque.

à contour irrégulier ne paraissent pas avoir fait école, peut-être parce qu'elles ont été tenues pour responsables des médiocres prestations de l'astrarium.

L'existence du compte-rendu d'atelier décrivant la construction de l'astrarium, conservé à la bibliothèque capitulaire de Padoue, a motivé trois entreprises de reconstruction. Cependant, les deux premières n'ont pas respecté en tous points les instructions de Dondi. Grâce à une bonne compréhension de son texte qui suppose des compétences à la fois en paléographie, en latin et en astronomie médiévale, mes collègues et moi-même avons réalisé une reconstruction fidèle de l'astrarium, conservée à l'Observatoire de Paris.

Elle est en laiton, comme l'original. Au Moyen Âge, on usait mécaniquement les dents des engrenages des horloges pour leur donner la forme adéquate. À cette méthode, nous avons préféré la conception assistée par ordinateur, pour tracer la forme des dents des roues, que Dondi n'a pas précisée. Nous avons vérifié leur bon fonctionnement sur des maquettes en contre-plaqué et avons

notamment constaté que les roues dont le contour n'est pas circulaire ne constituaient pas un obstacle à la bonne marche de l'astrarium, sous réserve que la forme des dents soit adaptée. Pour supprimer les frottements de la roue de l'année, nous l'avons installée sur un roulement à billes. Si l'astrarium était génial sur le plan scientifique, cette reconstruction a montré qu'il n'a sans doute jamais bien fonctionné. L'admiration qu'ont éprouvée ses visiteurs, au XV^e siècle, ne s'adressait pas tant à ce qu'ils voyaient qu'à ce qu'ils espéraient ou rêvaient voir.

Emmanuel POULLE est historien des sciences, directeur honoraire de l'École des chartes et secrétaire perpétuel de l'Académie internationale d'histoire des sciences.

John NORTH, *The Astrolabe*, in *Scientific American*, n° 230, pp. 96-106, 1974.

Emmanuel POULLE, *Pour une typologie de l'horlogerie astronomique médiévale*, Académie des inscriptions et belles lettres, Comptes-rendus, pp. 635-662, 1997.

Grossesse et hypertension

FRANÇOISE FERRÉ • BRUNO CARBONNE

Au XXI^e siècle, dans les pays industrialisés, et notamment en France, la mortalité des femmes enceintes reste encore trop élevée. Aussi les obstétriciens et les biologistes tentent-ils d'élucider les raisons de cet apparent archaïsme médical. Une forme d'hypertension, la prééclampsie, est au banc des accusés.

Chez les Égyptiens, le placenta, organe très élaboré, grâce auquel s'établit le premier dialogue entre la mère et son enfant, était conservé. Considéré comme faisant partie du nouveau-né, dont il était séparé lors de la naissance, il était son «âme externe». Il servait à prévoir, alors que la mortalité infantile était élevée, si le nouveau-né vivrait : on broyait dans du lait un petit morceau de son placenta et on lui donnait à boire le mélange. S'il vomissait ce «principe de vie», il mourrait ; s'il l'avalait, il vivrait. Ainsi, les Anciens avaient déjà compris que cet «organe», qui, chez la femme, représente le sixième du poids du nouveau-né, est essentiel au développement du fœtus.

On a récemment découvert que des anomalies siégeant dans le placenta sont responsables d'une pathologie spécifique de l'espèce humaine qui survient durant la grossesse : la prééclampsie, une forme d'hypertension grave. La prééclampsie est une cause importante de morbidité et de mortalité maternelles dans la plupart des pays développés. En France, elle concerne environ cinq pour cent des femmes qui n'ont pas encore eu d'enfant, et sa fréquence est supérieure lors des grossesses multiples, lors d'anomalies utérines et chez les femmes qui ont une hypertension et un dysfonctionnement rénal chroniques, avant même leur grossesse.

Elle est également plus fréquente lorsque la femme a plus de 38 ans lors de sa grossesse. La prééclampsie a des conséquences néfastes pour la mère, mais également pour le fœtus ; elle peut

notamment entraîner un retard de croissance intra-utérin, et représente la deuxième cause de morbidité et de mortalité périnatales.

En France, près de cinq pour cent des fœtus présentent un retard de croissance intra-utérin correspondant à un poids de naissance inférieur à 2 500 grammes, à terme. Même lorsqu'un nouveau-né ayant eu un retard de croissance intra-utérin (dû à une prééclampsie maternelle ou à une autre cause) récupère bien après la naissance, il risque d'avoir, quand il sera adulte, plus de troubles métaboliques et cardio-vasculaires que la moyenne de la population.

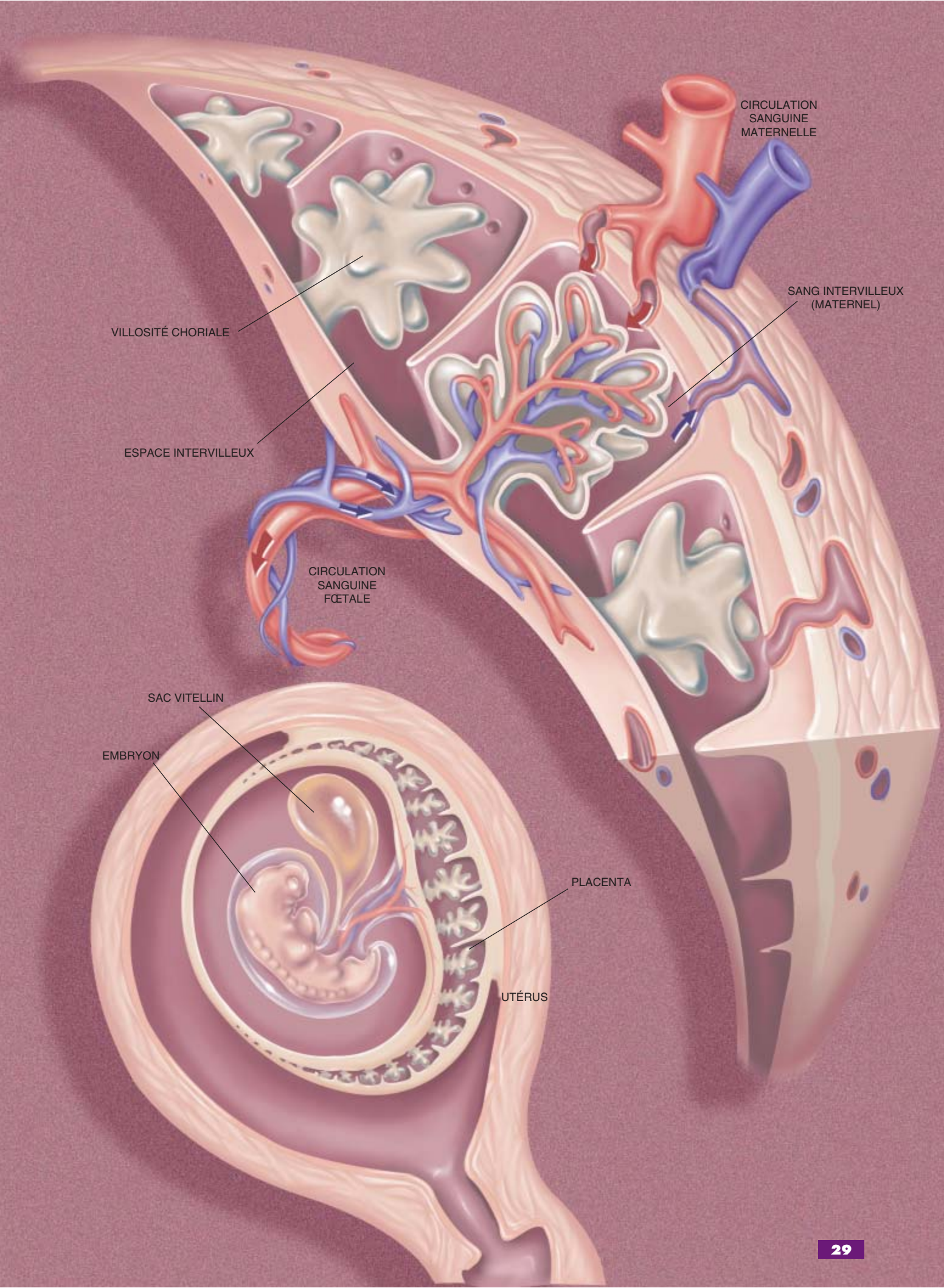
La prééclampsie est aussi l'une des principales causes de prématurité : pour éviter des complications fœtales graves liées à cette maladie, on doit souvent extraire l'enfant avant terme. Aujourd'hui, les traitements dont on dispose ne font pas régresser la pathologie sous-jacente, mais se contentent de réduire l'hypertension artérielle lorsqu'elle devient menaçante pour la mère. La prééclampsie de la mère et le retard de croissance intra-utérin de l'enfant surviennent parfois simultanément, mais aussi de façon indépendante : on peut observer une prééclampsie sans retard de croissance intra-utérin, et un tel retard, sans que les signes maternels de la prééclampsie soient encore apparus.

Après avoir décrit un peu plus en détail cette maladie, nous rappellerons le rôle essentiel du placenta dans l'établissement du dialogue materno-fœtal normal et, enfin, nous aborderons les mécanismes physiopathologiques de

l'origine de la maladie. Aujourd'hui, obstétriciens et biologistes sont persuadés que les pathologies vasculaires maternelles, les anomalies de la croissance fœtale et la prématurité spontanée sont intimement liées, et que les mêmes lésions placentaires sont à l'origine de la maladie de la mère et des troubles du développement du fœtus. Lorsque l'on saura dépister et traiter les femmes qui risquent de souffrir de prééclampsie, on aura fait un pas vers la sécurité de la grossesse et la diminution des risques courus par les femmes enceintes et par les nouveau-nés.

Normalement, la pression artérielle des femmes enceintes a tendance à diminuer au cours de la grossesse, en raison de l'augmentation du volume sanguin maternel. Certaines femmes peuvent être hypertendues à cause d'une hypertension artérielle préexistante, connue et généralement contrôlée par des médicaments, ou d'une hypertension artérielle gravidique pure (qui apparaît

1. LE PLACENTA se met en place dès le début de la grossesse et servira au fœtus de poumon, de rein et de tube digestif. Durant le premier mois (ci-contre, en bas), l'embryon se développe sur ses réserves, et les échanges avec la mère sont quasi inexistantes (sur cette représentation schématisée, l'embryon occupe, dans l'utérus, une place notablement plus importante que dans la réalité). En revanche, dès la fin du premier trimestre (détail en haut, à droite), le réseau sanguin maternel irrigue abondamment le placenta. Le réseau sanguin du fœtus s'est développé et le placenta est le lieu des échanges entre le sang fœtal et le sang maternel qui apporte l'oxygène et les éléments nutritifs au fœtus, et le débarrasse de ses déchets métaboliques.



durant la grossesse). Dans ce cas, les mécanismes physiopathologiques sont différents de ceux de la prééclampsie et leurs conséquences, tant maternelles que fœtales moins graves : la femme a une hypertension, mais le fœtus n'en souffre pas. Les obstétriciens distinguent ces différentes formes d'hypertension par des examens complémentaires, notamment par une analyse d'urine.

Hypertension et perte de protéines

En effet, chez les femmes ayant une prééclampsie, on constate, outre l'hypertension, une protéinurie, c'est-à-dire la présence de protéines dans les urines (normalement, on ne détecte pas de protéines dans les urines). Cette fuite de protéines est souvent associée à des œdèmes : la perméabilité des capillaires augmente de façon anormale, de sorte que du liquide quitte les vaisseaux, s'accumulant dans l'espace extracellulaire. Dans le glomérule rénal qui assure la filtration du sang et l'élimination des

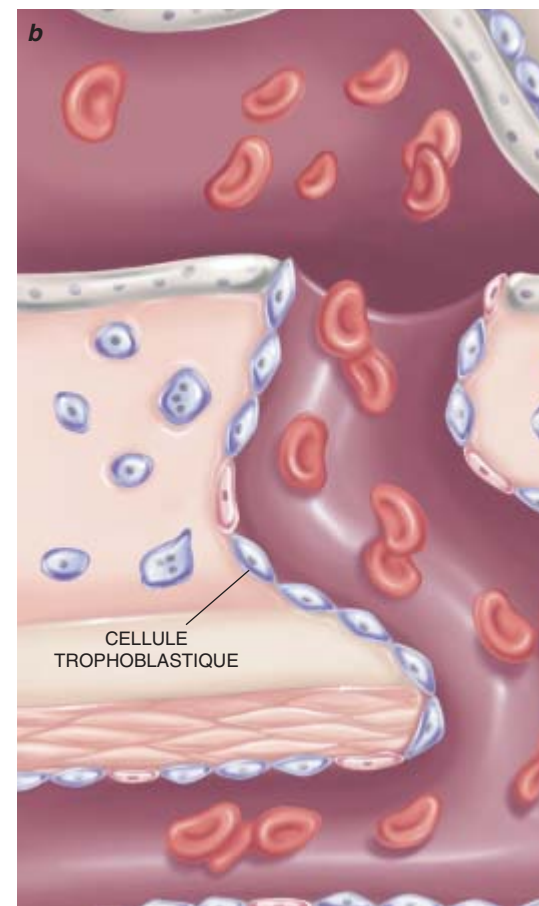
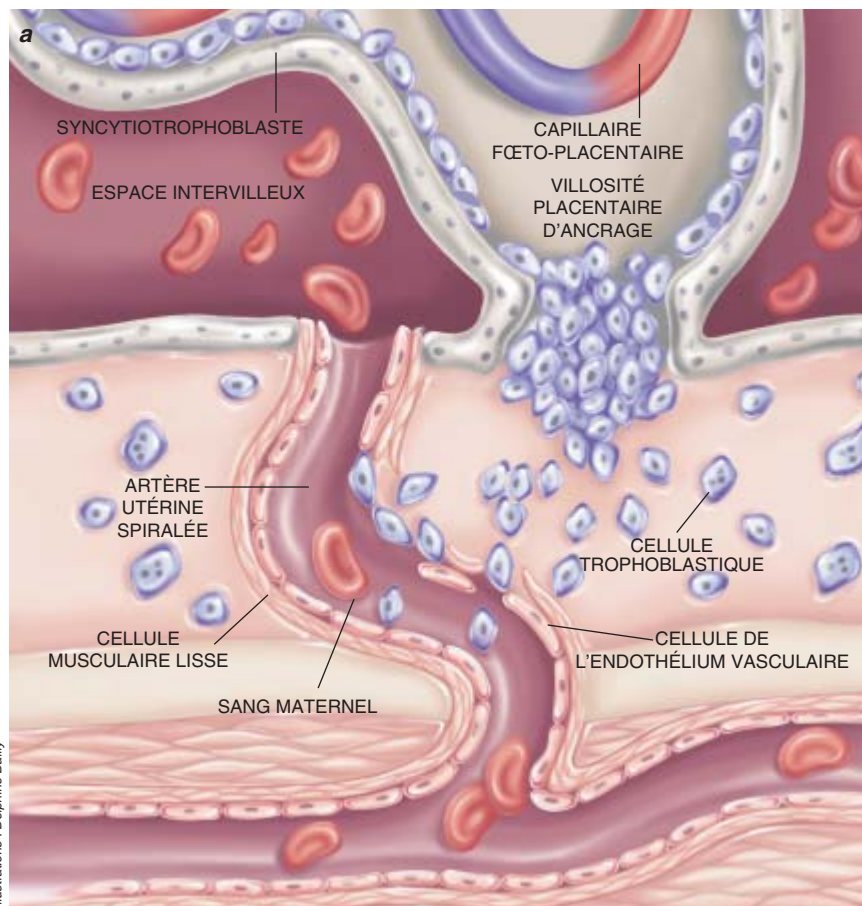
déchets vers les urines, la perméabilité excessive des capillaires autorise la fuite (normalement interdite) de protéines.

Une prééclampsie est généralement découverte tardivement, après la vingtième semaine de grossesse, souvent au cours du troisième trimestre. Les anomalies vasculaires responsables de l'hypertension et de la protéinurie engendrent des troubles vasculaires multiples : l'endothélium, la couche monocellulaire qui sépare le sang des autres constituants de la paroi des vaisseaux, est endommagé. De plus, l'aggrégation des plaquettes, les cellules sanguines qui participent à la coagulation, augmente et, avec elle, les risques de formation de caillots sanguins. Enfin, divers facteurs de coagulation ou qui favorisent la constriction des vaisseaux sont activés. Presque tous les organes maternels sont susceptibles d'être perturbés, et des troubles rénaux, neurologiques, hépatiques ou métaboliques risquent d'apparaître. Ils culminent avec l'éclampsie, marquée par l'apparition de convulsions à la fin de la gros-

sesse ou après l'accouchement. L'éclampsie est responsable de 10 à 15 décès, chaque année, en France.

La définition de la prééclampsie, auparavant nommée toxémie gravidique, a évolué. Aujourd'hui, elle est définie par l'association d'une hypertension artérielle supérieure ou égale à 140/90 millimètres de mercure et d'une protéinurie supérieure ou égale à 0,30 gramme par 24 heures. Les œdèmes, pourtant fréquents, ne sont plus indispensables au diagnostic de la maladie, car, en fin de grossesse, plus du quart des femmes enceintes ont des œdèmes. L'utilisation d'une définition internationale commune est nécessaire pour que les études menées dans les divers hôpitaux sur cette maladie puissent être utilisées par tous.

Aujourd'hui, tout un ensemble de résultats indique que l'hypertension n'est pas la cause de la maladie : elle n'est que la conséquence d'une anomalie du dialogue qui s'établit très tôt entre la mère et son enfant par l'intermédiaire du placenta.



2. LE SYSTÈME VASCULAIRE UTÉRIN MATERNEL est remanié au cours de la grossesse. Peu après l'implantation complète de l'embryon dans la muqueuse de l'utérus (entre la deuxième et la troisième semaine), certaines cellules trophoblastiques, nommées extravillositaires ou invasives (en bleu), se multiplient et commen-

cent à migrer. Elles atteignent les vaisseaux sanguins maternels (a), s'agglutinent dans les artères, prennent la place des cellules de l'endothélium vasculaire, et détruisent les cellules de la couche musculaire lisse qui assurent la contraction des vaisseaux et autorisent leur dilatation. Dans le cas normal (b), cette stratégie se traduit par

La formation du placenta

Quatre ou cinq jours après une fécondation, le préembryon, constitué d'une centaine de cellules, flotte dans l'utérus. La substance, nommée zone pellucide, qui le recouvre commence à se dégrader et laisse s'échapper le blastocyste, une sphère remplie de liquide et formée de grosses cellules aplaties (les cellules du trophoblaste) et d'un amas de cellules arrondies, nommé embryoblaste. Les cellules trophoblastiques prendront part à la formation du placenta, et l'embryoblaste donnera l'embryon.

Environ six jours après la fécondation, l'implantation commence, généralement dans le haut de l'utérus, là où sont émis les signaux chimiques appropriés. Les cellules trophoblastiques situées à l'extérieur de l'embryoblaste adhèrent à l'endomètre, la paroi interne de l'utérus, et se mettent à sécréter des enzymes qui agissent sur la surface de l'endomètre. Le trophoblaste commence à proliférer et forme deux couches distinctes. La couche interne

est constituée de cellules mononucléées, les cytotrophoblastes ; la couche externe est formée d'un syncytium (le syncytiotrophoblaste) qui résulte de la fusion de certaines cellules trophoblastiques qui ont perdu leur capacité de se diviser. Le syncytiotrophoblaste envahit l'endomètre, tandis que le blastocyste s'enfonce dans la paroi utérine.

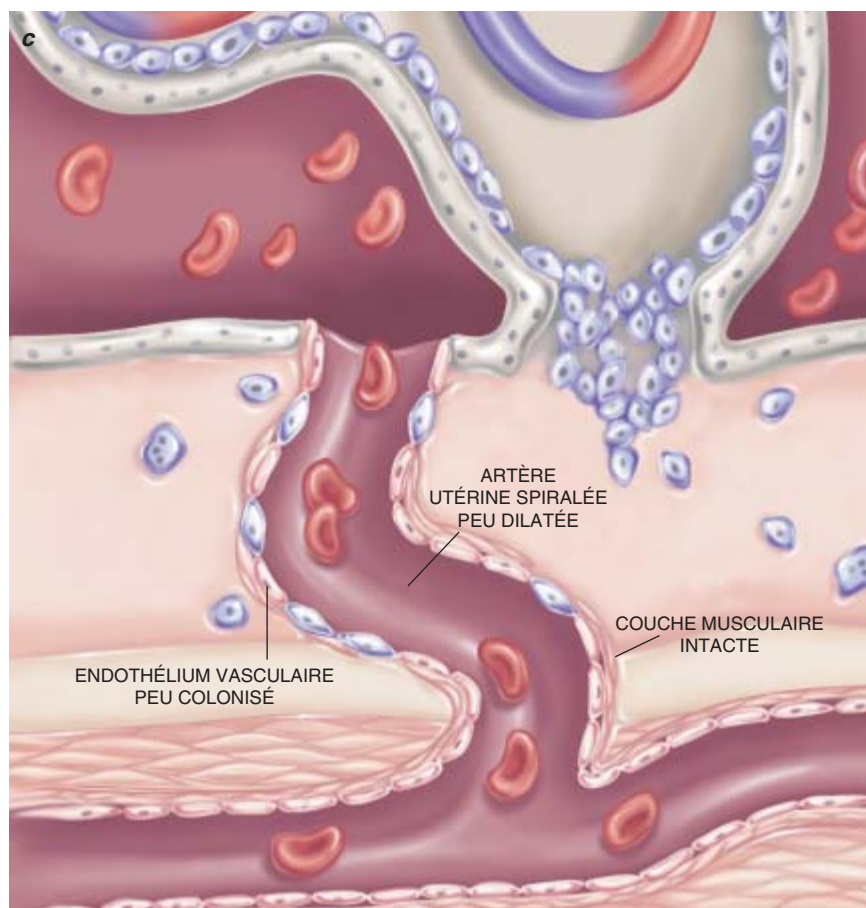
L'implantation est généralement terminée le quatorzième jour après l'ovulation, c'est-à-dire le jour où l'endomètre commencerait normalement à desquamer. Si la menstruation commençait, elle délogerait l'embryon, et ce serait la fin de la grossesse. Durant les premières semaines, l'embryon implanté se nourrit essentiellement de ses propres réserves. Ensuite, le placenta commence à lui fournir activement des nutriments et de l'oxygène, et à éliminer ses déchets métaboliques. En plus de ce rôle essentiel dans les échanges fœto-maternels, le placenta protège le fœtus contre un rejet maternel. Il produit des hormones et une grande variété de substances biologiquement actives.

La structure du placenta se modifie sans cesse au cours de la gestation. À partir du neuvième jour, des fentes, puis des lacunes se créent dans la structure trophoblastique (le syncytiotrophoblaste et le trophoblaste), préluant à la formation des villosités primaires. Par ailleurs, l'endomètre subit une érosion qui crée des cavités, les lacunes maternelles. Vers le vingt-deuxième jour, ces lacunes maternelles fusionnent avec les lacunes trophoblastiques. Dans les travées qui les séparent, les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et finissent par former des villosités chorales secondaires, dotées de propriétés dites angiogéniques, qui leur permettent d'acquérir leurs propres vaisseaux sanguins. Ces villosités constituent les unités structurales et fonctionnelles du placenta, qui baignent dans les espaces intervillositaires, où se déverse le sang maternel (voir la figure 1).

C'est vers le vingtième jour de la gestation que le réseau vasculaire du placenta se raccorde aux vaisseaux ombilicaux. Ce réseau vasculaire



une dilatation maximale des artères maternelles, de sorte que l'afflux du sang nourricier vers le fœtus est maximal. Chez une femme prééclampsique (c), les cellules trophoblastiques n'assurent pas correctement leur fonction : elles ne détruisent pas la couche musculaire lisse et ne colonisent pas totalement l'endothélium vasculaire



maternel. Les artères maternelles sont peu dilatées, l'apport d'oxygène au fœtus est insuffisant et des réactions moléculaires locales anormales responsables de l'hypertension maternelle se mettent en place. On admet aujourd'hui que la prééclampsie résulte d'anomalies du placenta.

foeto-placentaire conditionne, par son développement, la croissance et la maturation des villosités chorionales.

Ainsi, des divisions successives des villosités aboutissent, par un mécanisme de type fractal, à un réseau vasculaire foeto-placentaire extrêmement ramifié, au troisième trimestre de la grossesse. Les circulations maternelle et foetale sont indépendantes. Elles sont séparées par la «barrière placentaire» constituée de trois structures : le trophoblaste villositaire qui borde l'espace sanguin intervilloux, le tissu conjonctif interstitiel, et la paroi des capillaires de la circulation foeto-placentaire. À terme, cette surface d'échanges atteint près de 11 mètres carrés.

Du côté de la mère, on constate, au début de la grossesse, des modifications des vaisseaux sanguins utérins proches du site d'implantation. Les cellules trophoblastiques du placenta prolifèrent et certaines, qui deviennent invasives, franchissent la couche du syncytiotrophoblaste et forment des colonnes cellulaires qui s'enfoncent dans l'endomètre, et jusque dans la couche interne du muscle utérin. Ces cellules migrent également vers les vaisseaux utérins maternels les plus proches.

Au cours de leur progression dans les structures utérines maternelles, les trophoblastes établissent des interactions complexes avec les différents types cellulaires et avec la matrice extracellulaire. Après leur multiplication dans la lumière des artères utérines spiralées, les cellules trophoblastiques se substituent aux cellules endothéliales, aux cellules musculaires lisses et aux fibres élastiques qui les entourent (voir la figure 2a). Ces remaniements conduisent à des artères utérines maternelles dilatées (constituant le système vasculaire utéro-placentaire), insensibles aux agents vasoconstricteurs : le débit du sang maternel vers les espaces intervilloux est alors maximal. Cette infiltration met en œuvre de mécanismes permettant aux trophoblastes d'adhérer aux membranes cellulaires, de les dégrader localement et de migrer au travers des zones digérées.

L'adhésion des trophoblastes aux composants de la matrice extracellulaire nécessite l'expression de molécules d'adhérence dont les intégrines représentent une des principales familles. Cette progression est contrôlée par un ensemble d'enzymes et d'inhibiteurs enzymatiques dont l'équilibre garantit un déroulement harmonieux de l'implantation

et l'établissement réussi d'un premier dialogue de la mère et de l'embryon, ou plutôt des cellules trophoblastiques et des cellules de l'endomètre maternel.

Dans l'espèce humaine, l'implantation de l'œuf dans la paroi utérine maternelle est un mécanisme délicat. Des lésions initiales précoces, lors de la placentation, seraient à l'origine de diverses pathologies, de l'avortement précoce jusqu'à la prééclampsie. De nombreux arguments en faveur du rôle du placenta dans la prééclampsie ont été rassemblés. Ainsi, dans certaines grossesses pathologiques, le placenta se développe, les hormones sont sécrétées... mais il n'y a pas d'embryon. Ce type de «grossesse», nommée môle hydatiforme, s'accompagne parfois de prééclampsies très précoces. Dans les mûles hydatiformes, le fœtus est absent, de sorte qu'il ne peut être incriminé ; en revanche le placenta, présent, peut être mis en cause.

L'utérus ne semble pas responsable, car la prééclampsie apparaît parfois dans les grossesses abdominales. Lorsqu'un ovocyte progresse de l'ovaire vers l'une des trompes pour gagner l'utérus, il peut être fécondé par un spermatozoïde dans le petit espace qui sépare les ovaires des trompes. Il arrive alors que l'œuf fécondé ne retrouve pas le chemin de la trompe utérine, mais qu'il se perde dans l'abdomen. Parfois, cet œuf fécondé s'implante sur le péritoine des anses intestinales. Le placenta se développe, le système vasculaire nécessaire aux échanges foeto-maternels aussi, et la grossesse peut aboutir à la naissance d'un enfant.

Le placenta incriminé

Ces preuves indirectes du rôle du placenta ont été renforcées par la visualisation par échographie, par exemple, des remaniements cellulaires à l'interface foeto-maternelle. Au début de la grossesse, les échanges entre la mère et l'embryon sont quasi inexistantes, et l'embryon utilise ses propres réserves. Il se trouve dans un état de relative hypoxie, c'est-à-dire dans un environnement où la pression d'oxygène est faible. Pendant cette période, qui dure quelques semaines, le débit sanguin maternel dans l'espace intervilloux serait extrêmement réduit. En revanche, à partir de la fin du premier trimestre, la croissance et le bien-être du fœtus dépendent de plus en plus des flux sanguins utéro-

et foeto-placentaires. Le système artériel utéro-placentaire a acquis, comme nous l'avons indiqué, une faible résistance, ce qui assure un débit sanguin élevé dans les espaces intervilloux.

Les échanges doivent être suffisants pour assurer, via la «barrière placentaire», l'apport en nutriments et en oxygène, de la mère vers le fœtus et, inversement, l'élimination du dioxyde de carbone et des déchets du fœtus vers la circulation maternelle. Ces échanges ont lieu par diffusion passive lorsqu'il s'agit, par exemple, des gaz, et par transport actif par des protéines spécialisées pour les nutriments. Les réseaux d'échanges entre le fœtus, le placenta et l'utérus sont de plus en plus denses pour répondre correctement aux besoins toujours croissants de l'unité foeto-placentaire. Le développement de ces réseaux de molécules biologiquement actives est précisément orchestré.

Lors d'une prééclampsie, contrairement à ce qui se passe lors d'une grossesse normale, les trophoblastes n'envahissent pas (ou pas assez) les parois des artères spiralées utérines, de sorte que ces artères conservent une résistance élevée (voir la figure 2c). Il s'ensuit une baisse du débit sanguin dans les espaces intervilloux et l'apparition de lésions ischémiques à l'interface foeto-maternelle (l'oxygène n'est pas apporté en quantité suffisante). La perfusion des villosités placentaires est insuffisante, de sorte que leur structure et leurs fonctions sont perturbées. Ces anomalies vasculaires à l'interface du fœtus et de la mère seraient à l'origine de l'hypertension maternelle.



3. LE PLACENTA est un organe temporaire issu du trophoblaste embryonnaire et de quelques cellules de l'endomètre maternel.

Prolifération cellulaire et vasoconstriction excessives

En effet, ces modifications s'accompagnent d'une surproduction, tant vers la mère que vers le fœtus, d'agents vasoconstricteurs et mitogènes (qui favorisent la prolifération). On observe ainsi des concentrations anormalement élevées en thromboxane A_2 , qui favorise la vasoconstriction et l'aggrégation des plaquettes ; cette molécule stimule la formation de petits caillots qui obstruent les capillaires, ce qui renforce l'hypoxie.

C'est également le cas de l'endothéline, vasoconstrictrice, du facteur de croissance VEGF, ou encore de cytokines (TNF α), des substances du système immunitaire qui renforcent l'inflammation et la prolifération cellulaire. Le dialogue élaboré qui s'instaure rapidement entre le placenta, le fœtus et la mère inclut aussi le système immunitaire maternel. On constate également un excès de lipides peroxydés qui ont des propriétés oxydantes délétères.

Qui plus est, si les facteurs vasoconstricteurs, prolifératifs et oxydants sont produits en excès, on constate que leurs antagonistes vasodilatateurs et antiprolifératifs sont parfois libérés en quantité insuffisante. Ainsi, la prostacycline (PGI_2), le monoxyde d'azote (NO) et les substances antioxydantes sont déficitaires.

D'autres facteurs ont été mis en accusation pour expliquer autrement l'hypertension maternelle : par exemple, le dysfonctionnement du système rénine-angiotensine, qui intervient dans la régulation normale de la pression artérielle, ou la résistance à

l'insuline, cette hormone qui assure la régulation de la concentration sanguine en sucre, mais qui est aussi un facteur stimulant la prolifération cellulaire (ce qui favorise l'obstruction des vaisseaux). Toutefois, les preuves s'accumulent aujourd'hui pour affirmer que les substances cytotoxiques qui modifient le métabolisme des cellules de l'endothélium et du système musculaire lisse des vaisseaux des femmes prééclampsiques sont non pas d'origine maternelle, mais d'origine placentaire. En revanche, les effets d'une libération de ces facteurs dans la circulation fœto-placentaire sont moins bien connus.

L'apport d'oxygène et de nutriments est insuffisant, car non seulement les artères utéro-placentaires sont peu dilatées, voire obstruées, mais les villosités qui assurent les échanges dans les espaces intervillosaux sont, elles-mêmes, détériorées. Les cellules trophoblastiques subissent des phénomènes d'apoptose, ou de nécrose, liés à un stress oxydatif à l'interface foeto-maternelle (les radicaux oxydants, tels les lipides peroxydés, sont produits en excès et les substances antioxydantes font défaut). Cette détérioration est associée à un passage plus important que la normale de cellules fœtales (cellules sanguines et trophoblastes) et de débris placentaires dans les circulations utérine et périphérique de la mère. L'hypothèse d'un rôle de ces structures trophoblastiques dans la genèse des atteintes maternelles de la prééclampsie a été avancée. Les trophoblastes circulants, source importante de facteurs stimulant la vasoconstriction et la prolifération, pourraient participer à la genèse des dysfonctionnements de l'endothélium vasculaire observés.

Si l'on admet aujourd'hui que l'altération de l'endothélium vasculaire maternel est l'un des mécanismes clefs de la prééclampsie, l'activation d'autres types cellulaires, tels que les leucocytes, les neutrophiles et les lymphocytes, amplifierait la vasoconstriction des vaisseaux maternels. Dans la prééclampsie, la présence de cellules du système immunitaire semble indiquer que cette pathologie ne serait qu'une situation extrême de mécanismes inflammatoires maternels inhérents à la grossesse.

Le développement du placenta dépend beaucoup de la pression en oxygène à l'interface foeto-maternelle. On sait que la prééclampsie est plus fré-

quente à haute altitude, chez les femmes qui habitent les Andes, par exemple. On en déduit que l'hypoxie chronique est un facteur favorisant. Ainsi, on s'est interrogé : l'hypoxie inhibe-t-elle les propriétés invasives des cellules trophoblastiques ? Effectivement, plusieurs études ont montré que l'hypoxie stimule la prolifération des cellules trophoblastiques, mais inhibe leurs capacités d'envahir les parois du système vasculaire de l'utérus maternel.

C'est ainsi que les différentes observations ont mis en lumière le rôle de l'hypoxie placentaire dans la physiopathologie de la prééclampsie. Toutefois, on observe différents types d'hypoxie (touchant la mère, le placenta et/ou l'embryon), de sorte que l'adaptation placentaire varie : les complications maternelles de la prééclampsie ne sont pas toujours associées à des complications fœtales.

Quelle étiologie ?

On ignore la cause précise de la maladie, mais on observe une prédisposition familiale. La transmission n'est pas de type mendélien, mais quand, dans une famille, une femme a une prééclampsie, ses proches parentes ont plus de risques d'avoir ce type de pathologie que la moyenne des femmes. Un locus de susceptibilité a été identifié sur le bras long du chromosome 4. Une augmentation de l'expression de divers gènes, tel celui codant le TNF α , qui favorise l'inflammation et la prolifération cellulaire, a été mise en évidence. De nombreuses études sont en cours sur d'autres gènes, notamment sur les gènes qui participent au contrôle de la coagulation du sang.

La prééclampsie pourrait également impliquer le génome fœtal. Comme les avortements précoces ou même certains échecs de fécondation, la prééclampsie aurait pour origine un dysfonctionnement des mitochondries, les organites qui fournissent leur énergie aux cellules. Des mutations seraient redistribuées dans certains ovocytes lors de leur maturation, et vers les cellules du trophoblaste, lors de l'embryogenèse. Il en résulterait un déficit dans les mécanismes producteurs d'énergie à des stades cruciaux où la demande est particulièrement forte, par exemple lorsque les cellules du trophoblaste se différencient pour envahir les structures utérines maternelles. Dans certains cas, les systèmes enzymatiques qui protègent contre le stress oxydatif seraient déficients.



C'est un organe très vascularisé, dont l'aspect diffère du côté maternel (ci-contre à gauche) et du côté fœtal (ci dessus).

LA TERRE

50 expériences pour découvrir notre planète



Comment naissent les dunes ?
Comment une rivière creuse-t-elle une vallée ?
Comment se forment les grottes ?
Pourquoi les pierres éclatent-elles sous le froid ?
Ce livre propose une série d'expériences pour comprendre comment le vent, la pluie, la glace, les cours d'eau modelent le visage de la Terre.

ANDRÉ PROST est géologue, ancien enseignant à l'université d'Orléans et à Paris VI, et ingénieur au Bureau des Recherches Géologiques et Minières à Orléans.

Code 002401-100 F-128 pages

Voir bon de commande page 98

BELIN • POUR LA SCIENCE

Selon une autre hypothèse, la prééclampsie serait due à un conflit génétique entre la mère et le fœtus ; ce conflit serait une conséquence d'une implantation défectueuse d'œufs de mauvaise qualité incapables de bien maîtriser la production de cytokines et d'autres facteurs signalétiques à l'interface fœto-maternelle. Au cours de l'évolution, diverses stratégies visant à limiter la naissance de nouveau-nés en mauvaise santé se sont mises en place. La prééclampsie, qui entraîne des retards de croissance des fœtus, représenterait un échec de cette stratégie.

De surcroît, deux constatations semblent indiquer que des conflits génétiques participent à l'installation de la maladie. D'une part, la prééclampsie est plus fréquente avec des fœtus mâles, et les môles hydatiformes où le patrimoine génétique n'est que d'origine paternelle. D'autre part, quand une femme a une prééclampsie lors d'une première grossesse, le risque diminue lors des grossesses ultérieures, à condition que les enfants soient du même père (on constate qu'un mécanisme d'habituation de l'organisme maternel à la présence d'antigènes d'origine paternelle se met en place). La prééclampsie résulterait-elle d'un conflit, au sein des cellules fœtales, entre les gènes d'origine maternelle et ceux d'origine paternelle ? L'« empreinte parentale » favorise l'expression d'un gène hérité du père plutôt que celle du même gène hérité de la mère, ou inversement. Une dérégulation de l'empreinte paternelle ou maternelle dans l'expression de certains gènes participerait à l'étiologie de la prééclampsie.

Enfin, pour terminer ce panorama encore parcellaire des causes possibles de la prééclampsie, signalons que certaines pathologies maternelles qui existent avant la grossesse peuvent être responsables d'une ischémie placentaire par l'intermédiaire de lésions artérielles ; c'est le cas de l'hypertension artérielle

chronique, du diabète ou de l'obésité. D'autres provoquent une hypoperfusion placentaire par des mécanismes de thrombose, c'est-à-dire d'obstruction plus ou moins complète de certains vaisseaux sanguins. D'autres maladies encore, telles les thrombophilies familiales ou acquises (dûes à des mécanismes de coagulation excessifs) et la drépanocytose homozygote (maladie génétique caractérisée par la présence, dans les globules rouges, d'une hémoglobine anormale), provoquent une hypoperfusion placentaire par des mécanismes thrombotiques. Chacune de ces pathologies maternelles peut aboutir à des phénomènes d'hypoxie placentaire et à des symptômes de prééclampsie.

À la recherche d'un test de dépistage précoce

Aujourd'hui, on commence à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie, maladie placentaire. La cause de la maladie reste à déterminer, mais l'objectif principal des médecins est de dépister le plus tôt possible les femmes à risques, pour les protéger, elles-mêmes et leur enfant. Plus d'une centaine de tests biologiques ou cliniques ont été proposés pour prévoir ou identifier la prééclampsie. En effet, diverses substances qui indiquent, pour la plupart, un dysfonctionnement endothélial ou un stress oxydatif, sont en concentration anormale dans le sang ou dans les urines des femmes prééclamptiques. Si l'existence d'une anomalie génétique placentaire se confirme, l'analyse de l'ADN des cellules trophoblastiques qui circulent dans le sang maternel pourrait constituer un test non invasif autorisant le dépistage précoce de cette pathologie. Une surveillance précoce de la mère et du développement du fœtus pourrait alors réduire la mortalité des femmes enceintes et celle des nouveau-nés.

Françoise FERRÉ dirige l'unité U 361 de l'INSERM, Reproduction et physiopathologie obstétricale, à l'Hôpital Cochin-Port Royal. Bruno CARBONNE praticien hospitalier dans le Service d'obstétrique de l'Hôpital Saint-Antoine mène ses recherches dans l'Unité U 361.

J. KINGDOM et P. KAUFMANN, *Oxygen and Placental Villous Development : Origins of Fetal Hypoxia*, in *Placenta*, n°18, pp. 13-621, 1997.

B. CARBONNE, *Prématurité et anomalies de croissance fœtale*, in *Treizièmes Journées de Technologie avancée en gynécologie obstétrique*, Éditions AGPA, Paris, 1998.

G. DEKKER et al., *Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concepts*, in *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 179, n° 5, pp. 1359-1375, 1998.

A. ALLAIRE et al., *Placental Apoptosis in Preeclampsia*, in *Obstetrics & Gynecology*, vol. 96, n° 2, pp. 271-276, 2000.