

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 alpha), 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 intervilloux 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).