

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 prééclamptiques 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 prééclampsiques. 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.