

Epidémiologie et physiopathologie des prééclampsies

RÉSUMÉ : L'ischémie placentaire reste le point central de la physiopathologie de la prééclampsie. Elle est due en général à une anomalie de la placentation, plus précisément de la formation des artères utéroplacentaires. L'ischémie accompagne et entraîne un stress oxydatif, un syndrome inflammatoire et une dysfonction endothéliale. Les facteurs étiologiques se placent aisément dans cette séquence. Les polymorphismes génétiques sous-tendent très vraisemblablement les anomalies de la placentation et l'expression du stress oxydatif, du syndrome inflammatoire et de la dysfonction endothéliale.



→ **A. FOURNIE**
Professeur Honoraire
de Gynécologie-Obstétrique,
CHU, ANGERS.

Les prééclampsies font partie des pathologies les plus fréquentes de la grossesse, et des plus graves pour la mère comme pour l'enfant. La connaissance de l'étiologie et de la physiopathologie est essentielle à la prise en charge des patientes.

Epidémiologie

En France, on évalue la fréquence des prééclampsies entre 1 et 3 % chez les primipares, contre 0,5 à 1,5 % chez les multipares [1]. Dans les pays anglo-saxons, la fréquence est de 3 à 7 % pour les multipares, et 1 à 3 % pour les multipares. Cette fréquence tend à augmenter aux USA [2]. Il existe après une première

prééclampsie, surtout précoce et sévère, un risque important de récurrence.

A 40 ans et au-delà, la fréquence est plus importante, et ce plus chez les multipares que chez les primigestes [3], ce qui peut être en rapport avec une plus grande fréquence des HTA, ou plus généralement avec l'élévation des chiffres tensionnels.

Six groupes de facteurs peuvent être identifiés : des facteurs vasculaires, métaboliques, immunologiques, génétiques, placentaires et environnementaux [1-8].

1. Les facteurs vasculaires

Ils sont répertoriés dans le **tableau I**.

● Chiffres tensionnels prégravidiques ($p < 0,001$)				
	Systolique	< 111 mmHg	OR 1,0	≥ 130
	Diastolique	< 64 mmHg	OR 1,0	≥ 78 mmHg
● HTAC	Modérée	25 %		
	Sévère	28 à 52 %		
● Néphropathies chroniques	surtout si hypertensives ou avec une créatininémie > 150 μ Mol/L			
● Maladies auto-immunes				
● SAPL				
● Thrombophilies				

TABEAU I : Etiologie : facteurs vasculaires.

REVUES GÉNÉRALES Obstétrique

2. Les facteurs immunologiques

Ils sont relatifs à la durée du “contact” entre les antigènes du sperme et ceux de la mère : interviennent ici la durée de la cohabitation, les grossesses précédentes (même terminées par des interruptions provoquées), la primiparité, l’emploi de préservatifs...

3. Les facteurs métaboliques

Ils sont représentés par les états de résistance à l’insuline : diabète insulino-dépendant, syndrome des ovaires polykystiques, et le risque augmente avec l’obésité.

Chez la nullipare, la relation entre le risque de prééclampsie sévère (avant 37 SA) et le BMI est linéaire [5].

Les obésités androïdes sont particulièrement en cause.

4. Les facteurs génétiques

Ils sont bien connus depuis l’étude principes d’Arngrimsson, et il existe une prédisposition familiale.

En pratique, de nombreux gènes interviennent par leurs polymorphismes dans les différents chaînons physiopathologiques.

On peut noter des incidences variables selon les origines ethniques [8].

5. Les facteurs placentaires

Les grossesses multiples peuvent être à l’origine d’une ischémie relative, car le placenta ne peut pas toujours satisfaire à la demande.

6. Les facteurs environnementaux

Si le tabac joue un rôle protecteur et si la carence en calcium est un facteur favorisant bien documenté, le style de vie (stress, activité physique) intervient également.

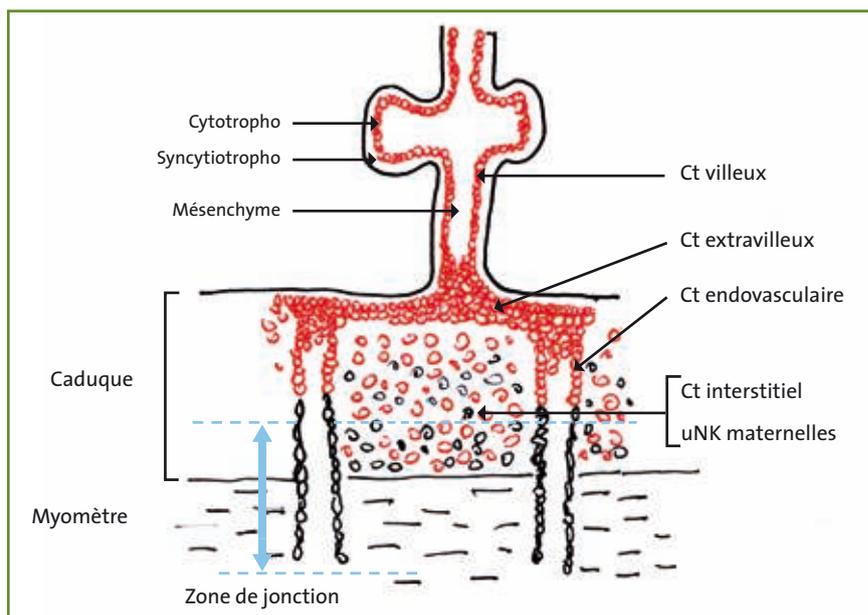


FIG. 1: L’interface entre l’embryon et l’utérus, en tout début de grossesse.

Physiopathologie

1. L’ischémie placentaire

L’ischémie placentaire est au centre de la physiopathologie de la prééclampsie. Elle est en général due à une anomalie de la placentation, dans les deux phases de cette dernière, qui représente la première étape de la maladie. La seconde étape est celle de la maladie maternelle [3, 9].

● L’anomalie de la placentation

>>> La première phase de l’invasion cytotrophoblastique

Dès le tout début de la placentation, dans la zone de jonction, entre endomètre et tiers interne du myomètre, se trouvent en contact les lymphocytes de la caduque maternelle (uNK) et les cellules cytotrophoblastiques (fig. 1). Les uNK sont porteurs des récepteurs KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*), qui reconnaissent les antigènes HLA-C portés par les cellules trophoblastiques. La réaction entre ces deux

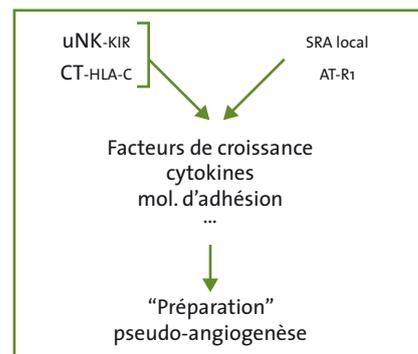


FIG. 2: Principaux éléments intervenant dans l’invasion trophoblastique.

types de cellules est d’intensité et de durée variables : l’antigène HLA-C est très polymorphe (plus de 100 haplotypes), cependant que l’on connaît aussi un grand polymorphisme aux récepteurs KIR (fig. 2).

Un conflit immunitaire prolongé entre ces deux types de cellules pourrait perturber les nombreuses interactions impliquées dans le développement vasculaire placentaire (cytokines, molécules d’adhésion, métalloprotéases, facteurs de croissance [10], et

la “préparation” des segments endométriaux des vaisseaux vers la zone de jonction située entre endomètre et tiers interne du myomètre. Un défaut de préparation de ces segments entraînera un défaut de la seconde phase d'invasion (**fig. 3**).

Le système rénine-angiotensine de la caduque a aussi une action paracrine essentielle. Le trophoblaste est porteur de récepteurs spécifiques de l'angiotensine (AT-1R), qui régulent de nombreux gènes associés à l'invasion du trophoblaste et à l'angiogénèse.

>>> La seconde phase de l'invasion (**fig. 4**)

Au cours de cette seconde phase, le trophoblaste remplace progressivement, dans le segment “préparé” en première phase, l'endothélium, et acquiert les propriétés des cellules endothéliales (phénomène de pseudo-angiogénèse); cette invasion s'étend normalement jusqu'au tiers inférieur du myomètre. Elle s'accompagne de la disparition des éléments contractiles des artères. Si la zone d'invasion (zone de jonction) n'a pas été “préparée” au cours de la pre-

mière phase, cette seconde phase est déficiente, et l'invasion est limitée.

Un défaut d'invasion diminue le calibre des artères spiralées, laisse des éléments contractiles (ce qui autorise une réponse aux agents presseurs), et réduit le débit utéroplacentaire. L'ischémie et l'hypoxie relative qui l'accompagne ont des conséquences essentielles: perturbation de l'expression des substances angiogéniques et apparition d'auto-anticorps agonistes du récepteur de l'angiotensine II (AA AT-1R).

>>> Les conséquences de ce défaut

> Les perturbations de l'expression des substances angiogéniques

Les facteurs angiogéniques (les *vascular endothelial growth factors* VEGF1 – encore appelés *Flt-1* ou *fms-like tyrosine kinase 1* et 2, le *placental growth factor* PLGF, le *transforming growth factor* TGF- β 3) se fixent normalement sur l'endothélium pour assurer sa trophicité et son bon fonctionnement. L'endothélium porte les récepteurs 1 et 2 du VEGF VEGFR1 et VEGFR2. Dans les prééclampsies, apparaissent des récepteurs solubles (facteurs angiogéniques solubles) qui les captent et les détournent des récepteurs de la surface de l'endothélium. Le défaut de trophicité de l'endothélium (“souffrance endothéliale”) favorise la formation de microthromboses qui réduisent le débit circulatoire, et sont un facteur d'ischémie placentaire.

Intervient aussi dans la régulation de l'oxygénation des tissus l'équilibre entre l'*hypoxia inducible factor* HIF, qui la diminue, et un dérivé de l'estradiol, le 2-méthoxyestradiol, qui la stimule.

> La libération de facteurs anti-angiogéniques solubles

Les principaux sont au nombre de 2: le sFlt-1 (ou sVEGFR-1) et l'englobine soluble (sEng). Un variant du sFlt-1, le

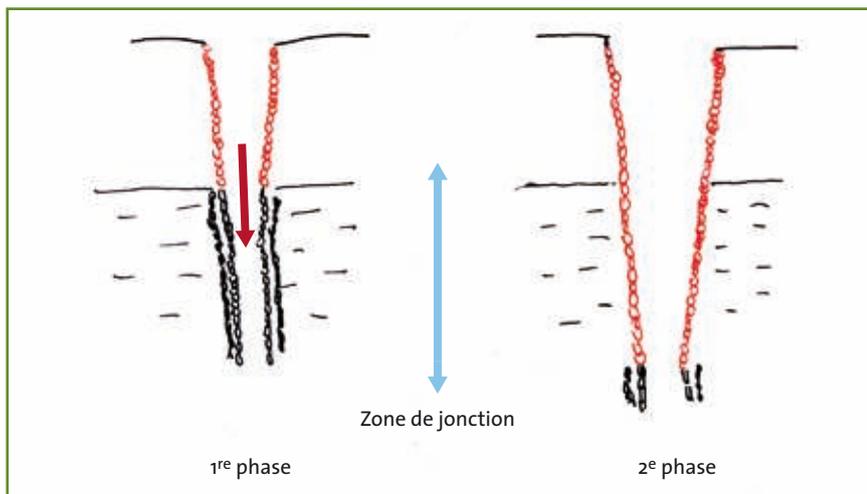


FIG. 3 : Les deux phases de l'invasion trophoblastique.

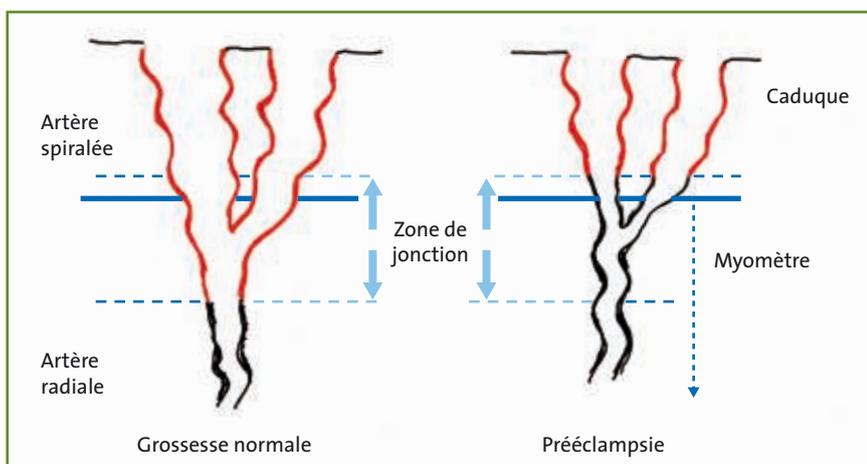


FIG. 4 : Le défaut de la seconde invasion trophoblastique dans les prééclampsies (voir le détail des lésions des artères spiralées in [12]).

REVUES GÉNÉRALES

Obstétrique

sFlt-14, produit (entre autres) par le trophoblaste, semble jouer un rôle essentiel. Les auto-anticorps agonistes du récepteur à l'angiotensine II (AA AT-1R) stimulent la production de ces facteurs. La libération de ces facteurs anti-angiogéniques est inhibée par l'hème oxydase-1 et par son métabolite le CO (ainsi s'explique le fait que le tabac diminue les risques de prééclampsie).

● Les autres voies qui conduisent à l'ischémie placentaire

> Les états d'insulinorésistance s'accompagnent d'un état inflammatoire infraclinique amplifié par la grossesse.

> Dans les thrombophilies, plusieurs mécanismes sont possibles. Si le fœtus est porteur de l'anomalie, des lésions ischémiques placentaires sont décrites.

> Les facteurs nutritionnels et hémodynamiques pourraient amplifier ou favoriser d'autres anomalies.

> Dans les grossesses multiples, ou les "gros œufs", peut exister une ischémie placentaire relative.

2. La maladie maternelle

Trois aspects sont fortement intriqués : le stress oxydatif, le syndrome inflammatoire et la dysfonction endothéliale.

> Le stress oxydatif déborde le placenta dans la seconde phase de la maladie.

> Le syndrome inflammatoire général est dû à un excès de production de microparticules et de débris membranaires, produits par le trophoblaste et par l'endothélium soumis au stress oxydatif.

> La dysfonction endothéliale active les plaquettes, entraîne un état d'hypercoagulabilité, une CIVD a minima, et perturbe le tonus vasculaire, en libérant des produits vasoconstricteurs.

POINTS FORTS

- Un conflit immunologique entre les cellules du trophoblaste invasif et celles de la caduque est le point de départ de la plupart des prééclampsies.
- La zone de jonction est le lieu de l'invasion placentaire.
- Les polymorphismes génétiques interviennent à tous les niveaux.
- Les traitements préventifs dont on dispose ne sont ciblés que sur la maladie maternelle : aspirine contre la dysfonction endothéliale, héparine contre le syndrome inflammatoire, anti-oxydants et calcium contre le stress oxydatif.

3. Les facteurs génétiques

A tous les niveaux, les perturbations sont modulées par les polymorphismes génétiques. Par exemple, le polymorphisme du gène paternel STOX-1, étudié dans une cohorte néerlandaise, serait un facteur de susceptibilité à la maladie, et intervient dans la régulation d'une molécule d'adhésion, l'alpha-T-caténine [11]. Le gène du sFlt-1, porté par le chromosome 13, explique l'incidence de la maladie chez les trisomies 13.

4. Après la prééclampsie

Le trouble de la dysfonction endothéliale, infraclinique, plus ou moins lié à un état d'insulinorésistance, préexiste à la grossesse, et expliquerait la plus grande fréquence des complications vasculaires observées chez les anciennes prééclampsiques.

En conclusion

Mieux sont connues les molécules intervenant dans les processus d'invasion, dans l'angiogenèse, dans la réaction inflammatoire et dans la fonction endothéliale, plus il apparaît que la maladie et son expression sont conditionnées par les polymorphismes génétiques.

Bibliographie

1. GOFFINET F. Epidémiologie. In : Pottecher T,

Luton D, ed. Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Paris : Elsevier Masson ; 2009 : 11-21.

2. NESS RB, ROBERTS JM. Epidemiology of pregnancy-related hypertension. In : Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd ed. Amsterdam : Elsevier ; 2009 : 37-50.

3. STEEGERS EA, VAN DADELSZEN P, DUVEKOT JJ *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010 ; 376 : 631-644.

4. DUCKITT K, HARRINGTON D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005 ; 330 : 565-571.

5. CATOV JM, NESS RB, KIP KE *et al.* Risk of early and severe preeclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol*, 2007 ; 36 : 412-419.

6. WARD K, LINDHEIMER MD. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In : Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, ed. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd ed. Amsterdam : Elsevier ; 2009, pp. 51-71.

7. ATHUKORALA C, RUMBOLD AR, WILLSON KJ *et al.* The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010 ; 10 : 56.

8. WARD K, LINDHEIMER MD. Genetic factors in the etiology of preeclampsia/eclampsia. In : Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, ed. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd ed. Amsterdam : Elsevier ; 2009, pp. 51-71.

9. FOURNIE A. Physiopathologie des prééclampsies : quelques données récentes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2012 ; 41 : 313-317.

10. TSATSARIS V, FOURNIER T, WINER N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008 ; 37 : 16-23.

11. VAN DIJK M, VAN BEZU J, VAN ABEL D *et al.* The STOX1 genotype associated with preeclampsia leads to a reduction of trophoblast invasion by alpha-T-catenine regulation. *Hum Mol Genet*, 2010 ; 19 : 2658-2667.

12. FOURNIE A, BERNADET P, DESPRATS R. Syndromes vasculo-rénaux de la grossesse. Editions Techniques. Encycl Med Chir (Paris-France) Gynécologie/Obstétrique, 5036-A-10 : 1995, 20 p.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.