

Pré-éclampsie : maladie vasculaire majeure, physiopathologie, développements récents

Marilucy Lopez-Sublet¹, Bernard Lévy²

¹ Hôpital Avicenne, Centre d'excellence en hypertension artérielle, Service de médecine interne, 125, rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France
<marilucy.lopez-sublet@aphp.fr>

² Hôpital Lariboisière, Institut des vaisseaux et du sang, 8, rue Guy Patin, 75010 Paris, France
<bernard.levy@inserm.fr>

Résumé. La pré-éclampsie, première cause de mortalité maternelle et fœtale dans le monde, est un syndrome systémique qui concerne 3 à 8 % des grossesses. Elle est définie comme une hypertension artérielle maternelle associée à une protéinurie après la 20^e semaine de grossesse. On observe, au cours de la pré-éclampsie, une dysfonction endothéliale systémique très précoce qui traduit un déséquilibre entre facteurs endothéliaux vasodilatateurs (monoxyde d'azote, prostaglandine, *endothelium-derived hyperpolarizing factor* [EDHF]) en déficit et facteurs vasoconstricteurs surexprimés (thromboxane A2, angiotensine 2, endothéline). Au niveau utérin, on observe des artères spiralées et utérines insuffisamment développées, un débit placentaire faible et donc un défaut de croissance du fœtus. Au niveau moléculaire, le placenta libère, dans la maladie pré-éclampsique, des facteurs anti-angiogéniques : *fms-like tyrosine kinase 1 soluble* (sFlt-1) et l'endogline soluble (sEng) qui se combinent avec le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), le *placental growth factor* (PlGF) et le *transforming growth factor β* (TGFβ) circulants et diminuent les concentrations de facteurs de croissance actifs. Ces facteurs anti-angiogéniques sont utiles comme médiateurs du syndrome maternel, biomarqueurs précoces de la pré-éclampsie et possibles cibles thérapeutiques.

Mots clés : endothélium, réactivité vasculaire, facteurs angiogéniques

Abstract

Pre-eclampsia, a major vascular disease: pathophysiology and recent advances

Pre-eclampsia, the leading cause of maternal and fetal death in the world, is a systemic syndrome that affects 3 to 8 % of pregnancies. It is defined as maternal hypertension associated with proteinuria after the 20th week of pregnancy. During pre-eclampsia, a very early systemic endothelial dysfunction is observed which reflects an imbalance between endothelial vasodilator factors (nitric oxide, prostaglandin, EDHF) deficiency and overexpressed vasoconstrictor factors (thromboxane A2, angiotensin 2, endothelin). At the uterine level, spiral and uterine arteries are poorly developed, placental flow is insufficient resulting in a lack of fetus growth. At the molecular level, the placenta releases, in pre-eclampsia disease, anti-angiogenic factors: *fms-like soluble tyrosine kinase 1* (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) that combine with vascular endothelial growth factor (VEGF), the placental growth factor (PlGF) and the circulating transforming growth factor β (TGFβ) and decrease the concentrations of active growth factors. These anti-angiogenic factors are useful as mediators of maternal syndrome, early biomarkers of preeclampsia and possible therapeutic targets.

Key words: endothelium, vascular reactivity, angiogenic factors

Tirés à part :
B. Lévy

La pré-éclampsie, première cause de mortalité maternelle et fœtale dans le monde, est un syndrome systémique qui concerne 3 à 8 % des grossesses, soit au cours de la gestation, soit dans les semaines qui suivent l'accouchement [1]. La définition clinique de la pré-éclampsie est simple : une hypertension artérielle maternelle *de novo* (> 140/90 mmHg) associée à une protéinurie (> 0,3 g par 24 heures) après la 20^e semaine de grossesse ou une hypertension artérielle associée à des complications hématologiques ou rénales, hépatiques, neurologiques et/ou à une dysfonction utéro-placentaire [2].

Cette définition plutôt large reflète la diversité et l'hétérogénéité des signes cliniques du syndrome de pré-éclampsie. Il faut remarquer que les dysfonctions vasculaires, constantes, atteignent tous les vaisseaux ; ceux du système reproductif et ceux des autres lits vasculaires [3]. Ils comprennent une altération de la fonction endothéliale, un remodelage incomplet et insuffisant des artères utérines – lui-même responsable d'une hypo-perfusion placentaire –, un tonus vasoconstricteur augmenté et une inflammation diffuse associée à un stress oxydatif anormalement élevé [4]. La dysfonction endothéliale, mesurée au niveau de l'artère humérale, précède le syndrome clinique, l'accompagne et persiste pendant environ trois ans après l'accouchement [5].

Physiopathologie cardiovasculaire au cours de la pré-éclampsie

Au cours de la grossesse normale, le débit cardiaque et le volume plasmatique de la mère augmentent en même temps que les résistances hémodynamiques périphériques diminuent [5]. La dysfonction endothéliale, constante au cours de la pré-éclampsie, se traduit par un déséquilibre entre facteurs endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs en faveur de ces derniers [6]. Au niveau rénal, il en résulte une endothéliose responsable d'une micro-albuminurie qui persiste jusqu'à deux à quatre mois après l'accouchement [7, 8].

Facteurs endothéliaux vasodilatateurs

On observe de manière constante une diminution de la vasodilatation dépendant du monoxyde d'azote (NO) et de l'endothélium au cours de la pré-éclampsie. Il ne s'agit pas d'une anomalie de la NO-synthétase ni de la quantité de NO générée, qui sont normales, voire augmentées, mais d'une diminution de bio disponibilité du NO en raison d'une très forte inactivation du NO générée par des radicaux libres en excès [9, 10]. Le NO généré par les cellules endothéliales

diffuse vers les cellules musculaires lisses adjacentes, dans lesquelles elles activent les guanylates cyclases solubles (GCs) pour générer la guanosine monophosphate cyclique (ou GMP cyclique ou GMPc). Les effets de donneurs de NO et de stimulateurs de GCs ont été évalués dans des modèles murins de pré-éclampsie qui présentent les mêmes symptômes que ceux de la femme : hypertension, protéinurie et diminution de la croissance du fœtus intra-utero. Ces agents pharmacologiques sont relativement inefficaces en raison de la diminution de l'expression des GCs et donc de la formation de GMP cyclique, clé de la vasodilatation [11]. Les phosphodiesterases (PDE) sont des enzymes qui régulent l'activité des GMP cycliques en les inactivant. Les inhibiteurs de PDE comme le sildénafil ont été utilisés, avec succès, dans des modèles expérimentaux mais aussi en clinique pour améliorer les signes cliniques de pré-éclampsie tant maternels que fœtaux [12, 13].

La prostacycline (PGI₂) est un vasodilatateur puissant. De la famille des eicosanoïdes, elle dépend de l'activité des cyclo-oxygénases. La PGI₂ a un temps de demi-vie court, ce qui rend son dosage plasmatique difficile. On dose généralement son métabolite stable, la 6-keto-PGF_{2a}.

Au cours de la pré-éclampsie, les taux de PGI₂ sont diminués d'environ 50 % dans le plasma et dans les urines [14]. Les faibles taux de PGI₂ sont en partie responsables du déséquilibre du tonus vasculaire dans le sens d'une vasoconstriction.

On sait, sans vraiment l'avoir précisément identifié qu'au moins un autre facteur participe à la relaxation endothélium dépendante des vaisseaux : l'*endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) [15]. Il existe des jonctions myo-endothéliales entre les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales des artérioles (*myoendothelial gap junctions* [MEGJ]) qui assurent le couplage électrique entre ces cellules ; ces MEGJ et la connexine Cx34 sont indispensables à l'action vasodilatatrice de l'EDHF produit par l'endothélium [15, 16]. Les MEGJ sont fonctionnellement déficientes dans les artères de la femme atteinte de pré-éclampsie ; on attribue à cette anomalie une partie du déficit de vasodilatation artériolaire.

En résumé, la vasodilatation artériolaire de la femme atteinte de pré-éclampsie sont réduites en raison :

- d'une diminution de la biodisponibilité de NO et de la production de PGI₂ ;
- d'une augmentation du stress oxydatif ;
- d'anomalies de la production et de l'utilisation d'EDHF.

Facteurs endothéliaux vasoconstricteurs

Le thromboxane A₂ (TxA₂) est un vasoconstricteur prostanoloïde produit dans les cellules endothéliales et dans les

plaquettes à partir de l'acide arachidonique. TxA2 est augmenté dans le plasma et dans les urines des femmes atteintes de pré-éclampsie [17] en relation avec l'augmentation de l'expression de thromboxane synthétase [18]. TxA2 se lie à ses récepteurs dans les cellules musculaires lisses pour induire une vasoconstriction. NO et PGI2 régulent négativement les contractions induites par TxA2. Leur faible activité au cours de la pré-éclampsie participe à l'hyperactivité vasoconstrictrice de TxA2.

Les faibles doses d'aspirine recommandées chez la femme à haut risque de développer une pré-éclampsie [19] ont pour effet de diminuer la production de TxA2 en inhibant les cyclo-oxygénases. L'instauration d'un traitement (50–150 mg/j) chez la femme à risque avant la 16^e semaine de gestation diminue de manière dose-dépendante l'incidence et la gravité de la pré-éclampsie [20].

L'endothéline-1 (ET1) est produite dans les cellules endothéliales. Elle a des effets paradoxaux sur les cellules musculaires lisses et sur les cellules endothéliales : elle agit premièrement sur ses récepteurs ETA et ETB dans les cellules musculaires lisses pour induire une vasoconstriction, et deuxièmement sur les récepteurs ETB1 des cellules endothéliales pour activer la production de facteurs vasodilatateurs [21]. Les taux plasmatiques d'ET-1 sont augmentés chez la femme pré-éclampsique [22].

L'angiotensine II (Ang II) est également impliquée dans l'augmentation du tonus vasculaire chez la femme pré-éclampsique ; on observe une augmentation de la sensibilité des récepteurs AT1 de l'Ang II plutôt qu'une augmentation des taux plasmatiques du peptide vasoconstricteur [23]. On a aussi rapporté la présence d'autoanticorps circulants dirigés contre les récepteurs AT1 de l'Ang II chez la femme pré-éclampsique ; leur présence augmente la sensibilité vasculaire et rénale à l'Ang II [24].

Adaptation de l'artère utérine et remodelage des artères spiralées dans la pré-éclampsie

L'artère utérine, dont le diamètre hors grossesse est de 3 mm, triple sa longueur et double son diamètre interne en fin de grossesse normale. Les artères spiralées, de petite taille et de fortes résistances hémodynamiques hors grossesse, se développent considérablement au cours de la gestation et voient leurs résistances s'effondrer pour permettre un débit sanguin dans la paroi utérine de l'ordre de 600 ml/min, soit environ 20 % du débit cardiaque. De plus, l'endothélium des artères spiralées perd sa continuité et devient très fenestré, en même temps que leurs cellules musculaires lisses involuent et perdent leurs propriétés contractiles [25]. Toutes ces modifications anatomiques et

structurales sont en faveur d'une augmentation importante du débit sanguin dans les artères spiralées.

Au cours de la pré-éclampsie, le remodelage des artères spiralées est incomplet et insuffisant et leurs cellules musculaires lisses gardent leurs propriétés contractiles [26]. La transformation incomplète d'artères spiralées en artères de conductance de faibles résistances est responsable d'un défaut d'irrigation du placenta et d'un retard de développement du fœtus [27]. Le trophoblaste correspond à la couche cellulaire continue formée de fibroblastes qui limite l'œuf, devenu blastocyste au 6^e jour après la fécondation. Les cellules du trophoblaste envahissent la paroi utérine de la 6^e à la 20^e semaine de gestation et participent au remodelage des artères spiralées. L'absence d'invasion trophoblastique est caractéristique de la pré-éclampsie ; elle participe largement à l'absence d'un développement suffisant des artères spiralées et donc à l'insuffisance du débit utéro-placentaire [28]. L'infiltration des artères spiralées par les trophoblastes est précédée par le recrutement de lymphocytes T et de macrophages ; ces cellules immunitaires secrètent des molécules chémo-attractantes qui facilitent l'invasion des parois artérielles par les trophoblastes [29]. Cette cascade d'événements – infiltration des artères spiralées par les cellules immunitaires, puis par les trophoblastes, puis remodelage profond de ces artères – est altérée, à tous les stades dans les grossesses pré-éclampsiques [29] (*figure 1*).

Une physiologie anormale du réseau vasculaire maternel est la caractéristique essentielle de la pré-éclampsie, aussi bien dans les artères de l'appareil reproducteur que dans les autres réseaux vasculaires. Les mécanismes responsables des anomalies vasculaires au cours de la pré-éclampsie sont décrits depuis plusieurs dizaines d'années. La *figure 2* résume cette vision « classique ».

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de l'angiogenèse et de l'anti-angiogenèse ont considérablement modifié et enrichi la physiopathologie de la pré-éclampsie.

Des données relativement récentes suggèrent que des anomalies des facteurs angiogéniques et de leurs récepteurs jouent un rôle capital dans les mécanismes moléculaires de la pré-éclampsie [30].

Il faut se souvenir que les facteurs pro-angiogéniques sont évidemment essentiels pour la génération de néo-vaisseaux mais qu'ils sont également indispensables au maintien des vaisseaux « adultes » fonctionnels. Des protéines plasmatiques comme la *fms-like tyrosine kinase 1 soluble* (sFlt-1) et l'endogline soluble (sEng) se combinent avec le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), le *placental growth factor* (PlGF) et le *transforming growth factor* β (TGF β) circulants et diminuent donc les concentrations

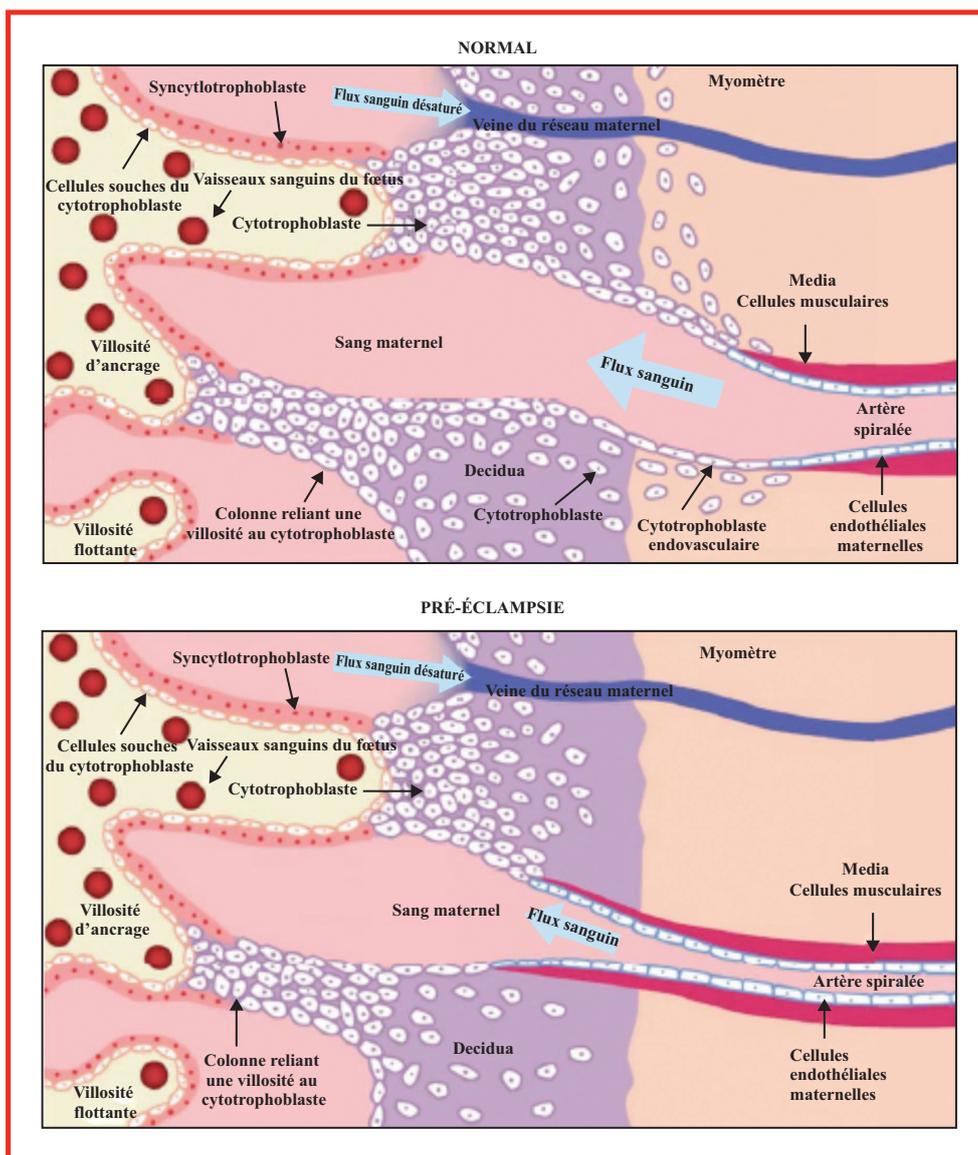


Figure 1. Les échanges d’oxygène de nutriment et des produits de dégradation métabolique entre le fœtus et la mère dépendent du débit de perfusion sanguine du placenta par les vaisseaux maternels. Dans le placenta normal, les cytotrophoblastes d’origine fœtale envahissent les artères spiralées de la paroi utérine et les transforment en vaisseau de gros calibre et de faible résistance capables de délivrer une perfusion placentaire adéquate. Au cours de la pré-éclampsie, les cytotrophoblastes ne peuvent envahir les artères spiralées qui restent de petit calibre de résistance élevée, et le débit placentaire reste insuffisant pour un développement normal du fœtus. D’après Hod *et al.* [30].

de facteurs de croissance actifs. Il en résulte une dysfonction endothéliale, une hypertension et une protéinurie qui caractérisent la pré-éclampsie [31]. Il est intéressant de remarquer que les signes cliniques de la pré-éclampsie sont très semblables à ceux des patients qui reçoivent un traitement anti-angiogénique associé à une chimiothérapie anti-cancéreuse [32, 33]. L’étude de la pharmacologie des anti-angiogéniques a largement contribué à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie. Dans le but de mieux diagnostiquer, prédire et prévenir la pré-éclampsie, de nombreux travaux ont porté sur les

antagonistes des facteurs de croissance vasculaire dans cette maladie.

Facteurs anti-angiogéniques : médiateurs du syndrome maternel

Taylor and Roberts ont été les premiers, il y a 30 ans, à proposer que le placenta dysfonctionnel libère des facteurs « toxiques » dans la circulation maternelle qui déclencheraient le syndrome de pré-éclampsie [34]. Un placenta

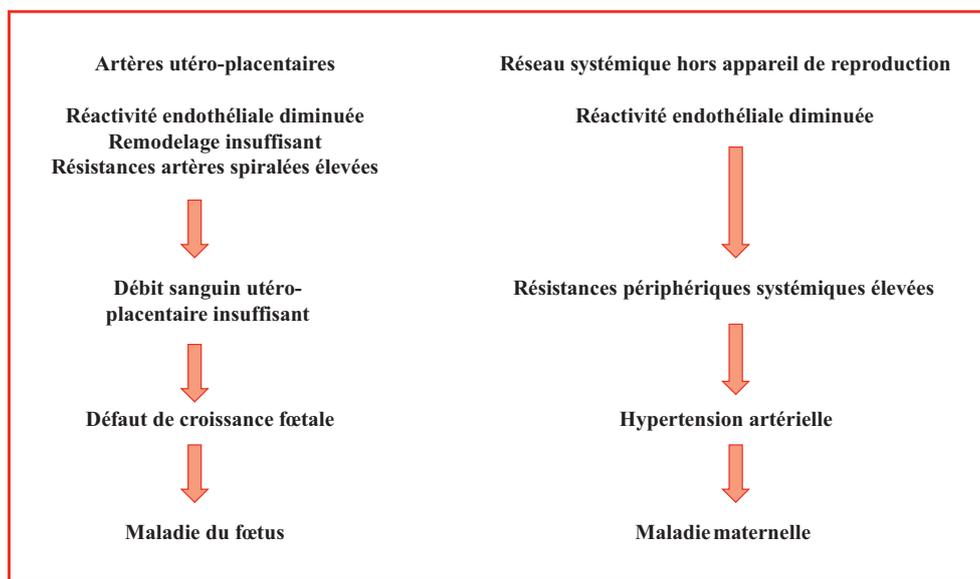


Figure 2. Physiopathologie maternelle et fœtale de la pré-éclampsie.

pathologique est nécessaire et suffisant pour provoquer un syndrome éclampsique ; son ablation est le seul traitement possible et efficace [35]. Ces « facteurs toxiques » ont été pour la plupart identifiés comme des facteurs anti-angiogéniques. Les taux plasmatiques de sFlt-1 et de sEng sont augmentés des semaines avant l'apparition des signes cliniques de la pré-éclampsie ; leurs taux sont corrélés à la sévérité du syndrome [36].

Flt-1 est le récepteur cellulaire de type 1 (VEGFR-1) du VEGF et du PlGF. Il comprend un domaine extracellulaire (partie ligand), un domaine membranaire et un domaine intracellulaire, cytoplasmique de type tyrosine. La stimulation permanente des récepteurs Flt-1 cellulaires du VEGF est indispensable au fonctionnement normal de l'endothélium, vasodilatateur et anticoagulant. La forme soluble Flt-1 est une forme « courte » de Flt-1 qui ne comprend que son domaine « ligand » ; les domaines cytoplasmiques et membranaires sont tronqués [37]. sFlt-1 est probablement généré par le clivage du récepteur cellulaire Flt-1 par une protéase qui sépare la partie extracellulaire de la protéine et la rend donc circulante. Flt-1 soluble se lie au VEGF et au PlGF ; en empêchant ces facteurs de croissance de se lier à leurs récepteurs cellulaires, sFlt-1 agit comme un « scavenger » qui inactive les facteurs de croissance auxquels il se lie. L'augmentation des taux de sFlt-1 a donc des effets anti-angiogéniques (figure 3).

L'activation de la voie du VEGF est nécessaire à toute angiogenèse, c'est-à-dire à la formation de néo-capillaire, mais aussi au maintien d'une vascularisation fonctionnelle dans de nombreux tissus et organes comme le foie, le rein, le cerveau, les glandes thyroïdes, etc. [38]. Le VEGF dont

les récepteurs sont localisés sur les cellules endothéliales glomérulaires, est également fortement exprimé par les podocytes qui jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité glomérulaire. Lorsque les récepteurs de VEGF ne sont pas suffisamment stimulés, on observe une involution des cellules endothéliales capillaires glomérulaires, une diminution du débit de filtration glomérulaire et une protéinurie [39]. L'hypertension artérielle et la protéinurie, qui sont les effets secondaires les plus fréquents des traitements anti-angiogéniques, sont très similaires, par leur physiopathologie, aux signes de pré-éclampsie.

Le placenta libère également des quantités anormalement élevées d'endogline au cours de la pré-éclampsie. Sa forme soluble, sEng, interfère avec le TGF- β et la NOS endothéliale, eNOS, et participe à la dysfonction endothéliale [40]. Les taux plasmatiques de sEng sont élevés deux à trois mois avant les signes cliniques de la pré-éclampsie et ils sont corrélés à la gravité de la maladie [41].

Facteurs anti-angiogéniques : médiateurs du syndrome placentaire

Bien que sFlt-1 et sEng, à des concentrations plasmatiques élevées, sont reconnus comme les facteurs clés de la physiopathologie de la maladie, leurs rôles dans les anomalies placentaires restent cependant encore mal connus. Plusieurs mécanismes ont été proposés : hypoxie placentaire, stress oxydatif, stress endoplasmique, inflammation, altération de la voie du NO, auto-anticorps dirigés contre les

récepteurs de l'angiotensine II et intervention des lymphocytes T NK [42].

Le remodelage des artères spiralées dépend également des facteurs de croissance vasculaire. Les cellules du trophoblaste qui envahissent l'endomètre en début de gestation normale expriment VEGF-A, VEGF-C, PlGF, VEGFR-1 et VEGFR-3 ; en fin de grossesse, elles expriment VEGF-A, PlGF et VEGFR-1. Les interactions entre ces molécules permettent l'invasion trophoblastique et le remodelage des artères spiralées. Au cours de la pré-éclampsie sévère, l'expression de VEGF-A et VEGFR-1 par les cytotrophoblastes est diminuée alors que celle de sFlt-1 est augmentée [43], indiquant une mauvaise régulation des facteurs angiogéniques à l'interface mère-fœtus associée à une mauvaise adaptation de la circulation dans la paroi utérine.

On a également décrit l'intervention de lymphocytes NK utérins, situés autour des artères spiralées et qui, dans la grossesse normale, libèrent des facteurs pro-angiogéniques au stade précoce de la grossesse [44].

L'endogline (Eng) est un corécepteur du TGF- β exprimé par les cytotrophoblastes au cours du premier trimestre de grossesse. Sa production est activée dans les conditions ischémiques, en même temps que sFlt-1 ; ils contribuent tous les deux à la dysfonction endothéliale [45].

Le système rénine-angiotensine est également impliqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. L'expression du récepteur AT1 de l'angiotensine 2 par les cellules

déciduales, cellules de la muqueuse utérine qui subissent des modifications pour permettre la nidation de l'œuf, est augmentée au cours de la pré-éclampsie [46], en même temps que les taux chorioniques d'angiotensine 2 [47]. L'expression d'auto-anticorps dirigés contre ces récepteurs AT1 est augmentée chez 70 à 95 % des femmes atteintes de pré-éclampsie. La liaison de ces auto-anticorps aux récepteurs AT1 induit la production de sFlt-1 et de sEng par les cellules villosités du placenta. Des taux élevés d'anticorps anti-AT1 sont corrélés avec la sévérité de la maladie [48].

L'implication de l'hème-oxygénase-1 (HO-1), du réticulum endoplasmique des cellules placentaires, de la transthyrétine (ou pré-albumine) et du peptide β -amyloïde a également été rapportée dans physiopathologie de la pré-éclampsie [30] ; elle reste encore très expérimentale et dépasse le cadre de cette revue.

La figure 4 résume les différents éléments qui interviennent dans la physiopathologie de la pré-éclampsie.

Facteurs anti-angiogéniques : biomarqueurs de la pré-éclampsie

En routine clinique, la mesure de sFlt-1 et de PlGF est utile à la détection de la pré-éclampsie [49]. Ces dosages sont particulièrement intéressants pour différencier la

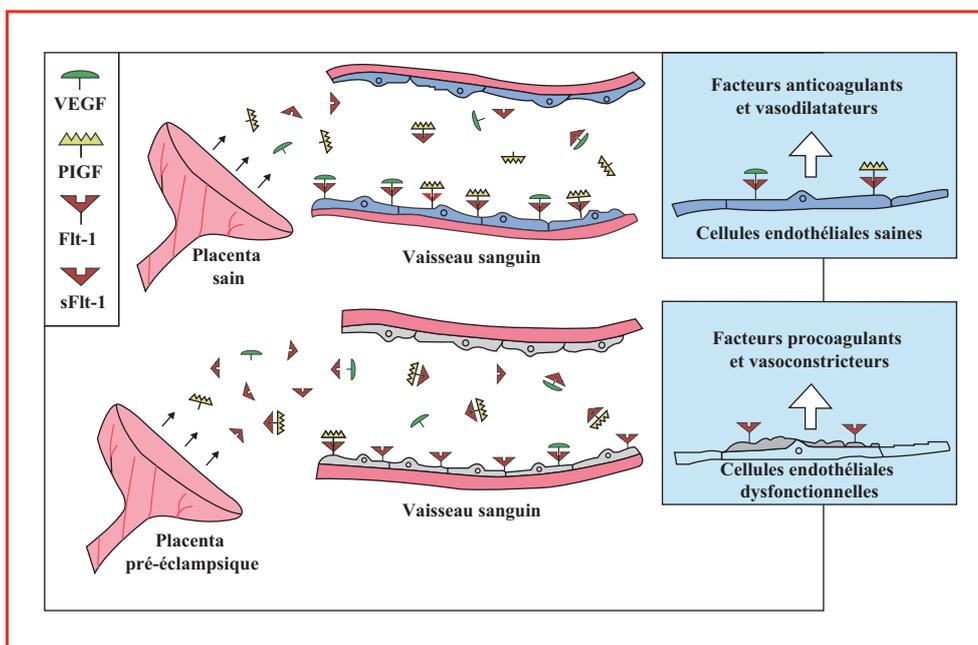


Figure 3. Signalisation du VEGF et rôle du sFlt-1 dans la dysfonction endothéliale maternelle. Au cours de la grossesse normale, le placenta ne produit que de faibles quantités de sFlt-1. Au cours de la pré-éclampsie, sFlt-1 en excès se lie au VEGF et au PlGF circulants et empêche leurs liaisons aux récepteurs endothéliaux, ce qui entraîne une dysfonction endothéliale. Une activation continue de ces récepteurs endothéliaux est indispensable au bon fonctionnement de différents organes, en particulier du rein. D'après Hod *et al.* [30].

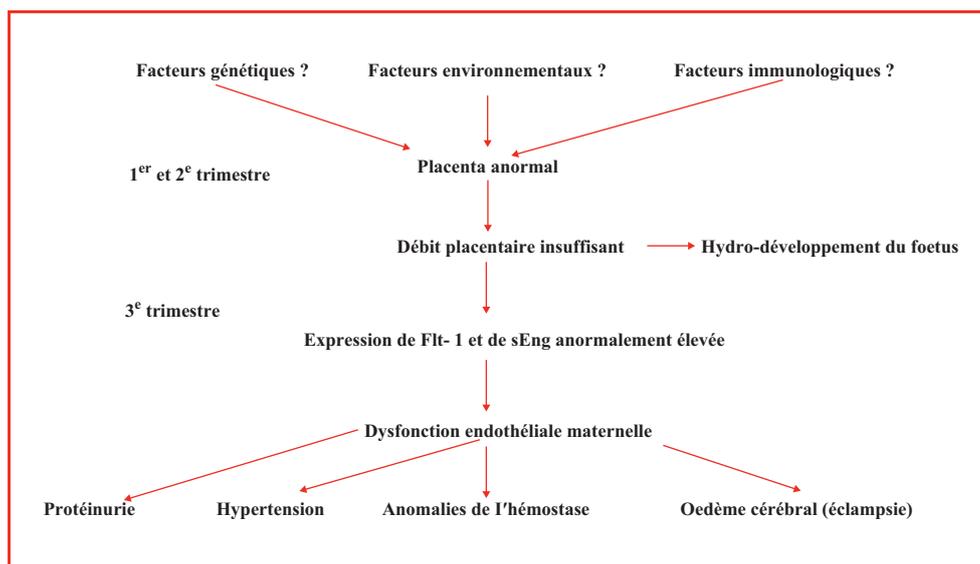


Figure 4. Schéma résumant la physiopathologie de l'évolution d'une grossesse pré-éclampsique.

pré-éclampsie d'une hypertension chronique ou gestationnelle, d'une maladie d'origine rénale ou d'une thrombocytopénie gestationnelle [50].

Avant la 34^e semaine de gestation, le rapport des taux plasmatiques de sFlt-1/PlGF et le taux de sEng sont de bons prédicteurs des complications maternelles et périnatales ; le rapport sFlt-1/PlGF est également très corrélé à la durée de la grossesse [51]. De nombreuses études ont confirmé la valeur pronostique du dosage des facteurs angiogéniques au début de la grossesse ; mieux : les femmes pour lesquelles un diagnostic de pré-éclampsie avait été posé, mais dont le profil des facteurs angiogéniques était normal, n'avaient pas de risque augmenté, aussi bien maternel que fœtal, par rapport aux gestations non-pathologiques [52]. Les auteurs s'accordent pour penser que les dosages des facteurs pro et anti-angiogéniques permettent une meilleure stratification du risque de complications de type éclampsique que les paramètres cliniques et biologiques classiques. Il est important de savoir qu'il existe des kits de dosage de sFlt-1 et PlGF (sérum, plasma ou urine), qui permettent d'avoir un résultat en moins de 20 minutes. Malgré ces études positives [53], l'*American College of Obstetrics and Gynecology Task Force* ne recommande pas (encore ?) l'utilisation de ces biomarqueurs pour prédire la pré-éclampsie et son évolution.

Facteurs anti-angiogéniques : cibles thérapeutiques

Aujourd'hui, l'arrêt de la grossesse est le seul traitement de l'éclampsie ; il doit avoir lieu dans les plus brefs délais, par

césarienne ou par voie basse. C'est l'ablation du placenta toxique qui permet de stabiliser, puis de faire régresser les signes de la maladie. Au stade de pré-éclampsie, la déplétion de sFlt-1 par immuno-précipitation, l'administration d'adénovirus exprimant VEGF, l'administration directe de VEGF-121 ont donné des résultats intéressants dans des modèles expérimentaux de pré-éclampsie [30].

Un essai clinique pilote confirme l'hypothèse d'un rôle clé de sFlt-1 dans la pré-éclampsie. Une aphérèse a permis, chez huit femmes atteintes de pré-éclampsie, de diminuer les taux circulants de sFlt-1 ; il s'en est suivi une diminution de la protéinurie et du niveau de pression artérielle sans effet secondaire pour la mère ou le fœtus [54]. Grâce à plusieurs aphérèses successives, il a été possible de maintenir la grossesse en préservant la croissance du fœtus pendant plusieurs semaines. D'autres essais impliquant la relaxine, l'hème-oxygénase, les statines, l'ouabaine, ont été réalisés ; toutes ces substances-médicaments-protéines ont comme point commun d'agir sur sFlt-1.

Complications à long terme de la pré-éclampsie

La dysfonction endothéliale, élément constant et précoce de la maladie, persiste pendant de nombreuses années et favorise le développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires. De grandes études épidémiologiques rétrospectives ont démontré un risque élevé de maladies cardiovasculaires chez les femmes ayant présenté un épisode de pré-éclampsie [55]. La prévalence d'une

hypertension est supérieure à 50 % 14 ans après une grossesse pathologique, soit trois à quatre fois plus que dans la population témoin. La maladie hypertensive est plus fréquemment associée à une protéinurie et à une insuffisance rénale après une grossesse pré-éclampsique. Trente et un pour cent des femmes ayant souffert d'une pré-éclampsie présentent une micro-albuminurie sept ans après leur grossesse, soit plus de trois fois plus que dans la population des femmes ayant eu des grossesses non compliquées. Le risque d'insuffisance rénale est également élevé après une pré-éclampsie : 17 ans après la grossesse, ce risque est multiplié par 5 à 15 pour les femmes ayant souffert de deux ou trois pré-éclampsies [56]. Le risque de mort cardiovasculaire et d'accident vasculaire cérébral est également plus élevé. La pré-éclampsie est enfin un facteur de risque métabolique et endocrinien : l'hypothyroïdie, l'hyperlipidémie et le diabète sont plus fréquents après une pré-éclampsie. Le devenir du fœtus est lui aussi moins favorable après une pré-éclampsie ; prématurité, anomalies respiratoires de type broncho-pulmonaires dysplasiques, hypertension pulmonaire.

De manière intéressante, confirmant la physiologie de la maladie, les nouveaux-nés d'une mère pré-éclampsique sont protégés des rétinopathies du prématuré ; maladie en rapport avec un excès de production de VEGF. Les taux élevés de sFlt-1, aussi bien chez la mère que chez l'enfant neutraliseraient l'excès de VEGF induit par l'hypoxie du prématuré [57].

Conclusion

En résumé et conclusion, la pré-éclampsie reste une maladie fréquente et grave caractérisée par un état anti-angiogénique prononcé et avéré ; on ne connaît pas les causes et les mécanismes responsables du déséquilibre en faveur des facteurs anti-angiogéniques. Le dosage de ces derniers pourrait être une voie d'avenir pour le diagnostic précoce et le suivi de l'évolution de la maladie. L'administration de facteurs pro-angiogéniques et/ou l'épuration sanguine du sFlt-1 sont des pistes thérapeutiques logiques et prometteuses ; les recherches dans cette voie sont d'autant plus importantes que les risques à long terme, pour la mère et pour l'enfant, sont élevés et souvent sérieux. ■

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 ; 367 : 1066-74.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122(5) : 1122-31.
3. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 88-97.
4. Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension* 2017 ; 70 : 1066-73.
5. Sibai BM, Frangieh A. Maternal adaptation to pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 ; 7 : 420-6.
6. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016 ; 77 : 361-431.
7. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2281-4.
8. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1129-32.
9. Sankaralingam S, Xu Y, Sawamura T, Davidge ST. Increased lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in the maternal vasculature of women with preeclampsia: role for peroxynitrite. *Hypertension* 2009 ; 53 : 270-7.
10. Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension* 1999 ; 33 : 83-9.
11. Turgut NH, Temiz TK, Turgut B, Karadas B, Parlak M, Bagcivan I. Investigation of the role of the NO-cGMP pathway on YC-1 and DEA/NO effects on thoracic aorta smooth muscle responses in a rat preeclampsia model. *Can J Physiol Pharmacol* 2013 ; 91 : 797-803.
12. Gillis EE, Mooney JN, Garrett MR, Granger JP, Sasser JM. Sildenafil treatment ameliorates the maternal syndrome of preeclampsia and rescues fetal growth in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 2016 ; 67 : 647-53.
13. Trapani Jr. A, Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016 ; 128(2) : 253-9.
14. Downing I, Shepherd GL, Lewis PJ. Reduced prostacyclin production in pre-eclampsia. *Lancet* 1980 ; 2 : 1374.
15. Feletou M. Integrated systems physiology: from molecule to function to disease. The endothelium: part 2: EDHF-mediated responses "The classical pathway". San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences Publisher, 2011.
16. Luksha L, Nisell H, Kublickiene K. The mechanism of EDHF-mediated responses in subcutaneous small arteries from healthy pregnant women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 ; 286 : R1102-9.
17. Lang NN, Luksha L, Newby DE, Kublickiene K. Connexin 43 mediates endothelium-derived hyperpolarizing factor-induced vasodilatation in subcutaneous resistance arteries from healthy pregnant women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 ; 292 : H1026-32.
18. Chavarr ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, Garca-Paletta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 986-92.
19. Mousa AA, Strauss III JF, Walsh SW. Reduced methylation of the thromboxane synthase gene is correlated with its increased vascular expression in preeclampsia. *Hypertension* 2012 ; 59 : 1249-55.
20. Henderson JT, O'Connor E, Whitlock EP. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med* 2014 ; 161 : 613-4.
21. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017 ; 216 : 110-120.e6.

22. Ali SM, Khalil RA. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin Ther Targets* 2015 ; 19 : 1495-515.
23. Barden A, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael CA. Plasma and urinary endothelin 1, prostacyclin metabolites and platelet consumption in pre-eclampsia and essential hypertensive pregnancy. *Blood Press* 1994 ; 3 : 38-46.
24. Cunningham Jr. MW, Williams JM, Amaral L, et al. Agonistic autoantibodies to the angiotensin II type 1 receptor enhance angiotensin II-induced renal vascular sensitivity and reduce renal function during pregnancy. *Hypertension* 2016 ; 68 : 1308-13.
25. Harris LK. IFPA Gabor than award lecture: transformation of the spiral arteries in human pregnancy: key events in the remodelling timeline. *Placenta* 2011 ; 32(Suppl 2) : S154-8.
26. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 1416-23.
27. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006 ; 27 : 939-58.
28. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 ; 98 : 648-55.
29. Wallace AE, Host AJ, Whitley GS, Cartwright JE. Decidual natural killer cell interactions with trophoblasts are impaired in pregnancies at increased risk of preeclampsia. *Am J Pathol* 2013 ; 183 : 1853-61.
30. Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 ; 5 : pii: a023473.
31. 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.
32. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 325-32.
33. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
34. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 1200-4.
35. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011 ; 123 : 2856-69.
36. 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.
37. Thomas CP, Andrews JI, Liu KZ. Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta. *FASEB J* 2007 ; 21 : 3885-95.
38. Kamba T, Tam BY, Hashizume H, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ; 290 : H560-76.
39. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004 ; 13 : 9-15.
40. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006 ; 12 : 642-9.
41. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010 ; 122 : 478-87.
42. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014 ; 10 : 466-80.
43. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 1405-23.
44. Robson A, Harris LK, Innes BA, et al. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB J* 2012 ; 26 : 4876-85.
45. Gilbert JS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension* 2009 ; 53 : 399-403.
46. Herse F, Dechend R, Harsem NK, et al. Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension* 2007 ; 49 : 604-11.
47. Anton L, Merrill DC, Neves LA, et al. Activation of local chorionic villi angiotensin II levels but not angiotensin (1-7) in preeclampsia. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1066-72.
48. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: Correlation with disease severity. *Hypertension* 2010 ; 55 : 386-93.
49. Benton SJ, Hu Y, Xie F, et al. Angiogenic factors as diagnostic tests for preeclampsia: a performance comparison between two commercial immunoassays. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 205 : 469 e461-e468.
50. Verdonk K, Visser W, Russcher H, Danser AH, Steegers EA, van den Meiracker AH. Differential diagnosis of preeclampsia: remember the soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio. *Hypertension* 2012 ; 60 : 884-90.
51. Rana S, Cerdeira AS, Wenger J, et al. Plasma concentrations of soluble endoglin versus standard evaluation in patients with suspected preeclampsia. *PLoS One* 2012 ; 7 : e48259.
52. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013 ; 32 : 189-201.
53. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012 ; 58 : 837-45.
54. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011 ; 124 : 940-50.
55. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paldas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009 ; 53 : 944-51.
56. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 800-9.
57. Yu XD, Branch DW, Karumanchi SA, Zhang J. Preeclampsia and retinopathy of prematurity in preterm births. *Pediatrics* 2012 ; 130 : e101-7.