

La pré-éclampsie

Virginie Rigourd, Sonia T. Chelbi, Daniel Vaiman

Team 21, Genomics and epigenetics of placental diseases, Institut Cochin, U567 Inserm, UMR8104 CNRS, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
daniel.vaiman@inserm.fr



Une pathologie fréquente et grave

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie placentaire très fréquente (environ 5 % des grossesses, soit 40 000 cas par an en France), caractérisée par une hypertension artérielle gravidique (tension artérielle systolique/diastolique > 140/90 mmHg) apparaissant *de novo* au-delà de la 20^e semaine d'aménorrhée et accompagnée d'une protéinurie (> 300 ng/24h), et souvent d'œdèmes. Cette pathologie spécifique de la grossesse est aussi la première cause de mortalité maternelle en occident (15 décès par an en France). Les symptômes de la PE apparaissent tardivement au cours de la grossesse, et nécessitent souvent l'extraction précoce d'un fœtus immature et parfois hypotrophe (1/3 des cas). C'est le seul moyen actuellement à la disposition des équipes obstétrico-pédiatriques pour limiter la morbidité materno-fœtale. Les symptômes disparaissent en effet quelques jours après la délivrance. Durant cette période, le risque de survenue d'une éclampsie persiste néanmoins (1/10 000 accouchements). L'introduction de la détection de la protéinurie (appelée alors albuminurie [1]) et la mesure de la tension artérielle des patientes, développée au XIX^e siècle [2] puis popularisée par l'utilisation de tensiomètre à brassard [3], ont permis de définir précisément la notion de PE. L'éclampsie avait, quant à elle, été décrite de façon allusive depuis l'antiquité égyptienne, chinoise ou romaine [4]. Le mot éclampsie partage l'étymologie du mot éclair, en raison de la soudaineté des crises convulsives qui caractérisent la pathologie et qui rappellent les clonies épileptiques.

Les obstétriciens ne disposent que de peu de moyens pour dépister une PE. C'est essentiellement sur les signes cliniques que repose le diagnostic qui est donc souvent tardif. Depuis peu, la progression des techniques d'imagerie médicale et l'apparition de l'échographie doppler permettent de mieux apprécier la vascularisation utéroplacentaire et le bien-être fœtal (retard de croissance *in utero*, *reverse flow*¹...).

Une pathologie multifactorielle

La PE est une pathologie complexe, multifactorielle et encore relativement mal comprise. La meilleure façon d'appréhender sa complexité est probablement de prendre en considération deux voies partiellement indépendantes conduisant aux symptômes : une voie affectant la fonction de gènes modulant le développement placentaire, et une voie hautement dépendante de mécanismes impliquant des anomalies liées à la disponibilité de l'oxygène (hypoxie ou hyperoxie). Ces deux voies présentent bien entendu des interactions ; enfin, elles sont coordonnées de façon précoce par la relation immunologique très particulière qui permet l'implantation d'une héli-allogreffe (le blastocyste, puis le fœtus) dans l'utérus (Figure 1). Plusieurs travaux ont pu mettre en évidence un dialogue immunologique mère-fœtus au niveau cellulaire, entre les antigènes

HLA de classe I C et G, synthétisés par les cytotrophoblastes et d'autre part, les récepteurs KIR-A et KIR-B (*killer inhibitory receptors*) des cellules utérines *natural killer* (NK) [5]. Une question majeure encore mal résolue est celle du passage de défauts confinés au placenta à une pathologie maternelle impliquant des désordres vasculaires disséminés. L'hypothèse la plus vraisemblable [6] repose sur l'idée d'une libération de débris du syncytiotrophoblaste dans la circulation maternelle, libérant des molécules vasoconstrictrices ou favorisant la lyse cellulaire et l'activation endothéliale (facteurs pro-apoptotiques, endothélines). Une étude récente a montré que ce phénomène s'intensifie au troisième trimestre de grossesse, qu'il est plus important en cas de PE et est à l'origine de l'activation de toute la cascade de l'inflammation qui caractérise la PE [7]. L'hypertension maternelle serait un mécanisme adaptatif pour maintenir le débit utéro-placentaire [6].

Des hypothèses et des gènes candidats

Depuis bien peu de temps, des gènes candidats impliqués dans les deux voies physiopathologiques de la PE (développement placentaire et hypoxie) ont été identifiés.

Voie associée au développement placentaire

Le résultat le plus marquant de ces dernières années a probablement été la découverte du facteur transcriptionnel STOX-1 (*storkhead box 1*) en 2005 [8]. Ce gène interviendrait dans la fusion des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes, étape cruciale du dévelop-

¹ Le flux diastolique ombilical est directement corrélé à la résistance placentaire. Au cours de la grossesse normale, cette résistance placentaire diminue progressivement et le flux diastolique ombilical augmente parallèlement. En situation pathologique, la résistance placentaire augmente, et l'on peut observer une diminution anormale du flux diastolique ombilical, voire une inversion du flux en diastole ou *reverse flow*, qui indique une souffrance fœtale grave.

pement placentaire. L'identification du gène a été facilitée par l'exploitation de la notion de la transmission strictement maternelle de la pathologie dans les familles étudiées, ce qui suggérerait l'implication d'un facteur soumis à l'empreinte parentale. Le rôle de STOX1 est maintenant controversé; en particulier, la « mutation » découverte par les auteurs, Y153H, est en réalité très bien représentée dans de nombreuses populations humaines indemnes; de plus, l'analyse transcriptionnelle du gène dans les placentas à terme ou proches du terme, montre que le niveau d'expression de STOX1 ne varie pas avec la pathologie placentaire. Finalement, même son statut de gène soumis à empreinte est maintenant remis en cause [9-11]. Des résultats récents de notre équipe semblent néanmoins suggérer que STOX1 pourrait quand même

avoir un rôle clé dans les événements précoces du développement placentaire. En effet, nous avons montré que sa surexpression dans un modèle cellulaire est associée à la modulation de nombreux gènes cibles impliqués dans la fusion des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes et aux propriétés invasives de ces cellules (Rigourd *et al.*, en préparation).

Voie angiogénique

Des défauts de développement et de différenciation vasculaires placentaires pourraient conduire à une hypoxie locale et à la survenue d'une PE. Dans ce cadre, un résultat majeur a été la découverte du rôle de l'endogline, une composante régulatrice du complexe récepteur-ligand de plusieurs facteurs de la famille du TGF- β (*transforming growth-factor β*), et la mise en évidence

de son utilité potentielle comme marqueur précoce, détectable dans le sérum dès la 20^e semaine de gestation dans les grossesses pré-éclampsiques [12, 13]. Une forte concentration d'endogline circulante aboutit à la captation (et donc à la neutralisation) d'un ligand pro-angiogénique de la famille du TGF- β . Le mécanisme est similaire à celui décrit pour le récepteur soluble sFLT1, spécifique d'un autre membre de la famille du TGF- β , le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). La concentration sérique de sFLT1 est en effet accrue dans la pathologie pré-éclampsique. Une des limitations majeures dans la compréhension de la pathologie pré-éclampsique est une carence certaine en modèles animaux, en particulier murins, mimant la PE naturelle. Néanmoins, deux cas d'inactivation de gènes reproduisent au moins partiellement le syndrome

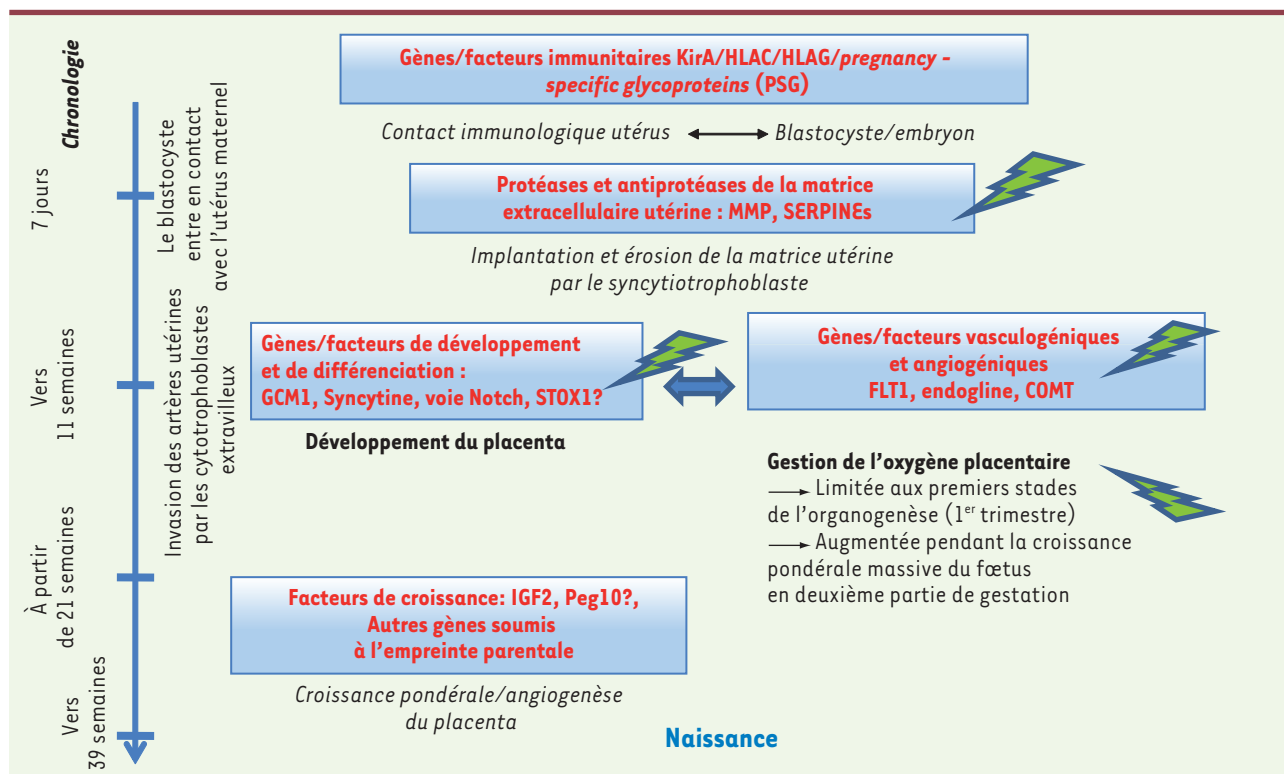


Figure 1. Les principales voies connues du développement placentaire (rouge, carrés bleus), avec les étapes clés du développement placentaire. Les flèches vertes marquent les gènes ayant un impact démontré sur le développement de la pathologie (la question reste ouverte pour STOX1). Les altérations se situent dans la première moitié de la gestation, alors que les symptômes de la pathologie n'apparaissent qu'ultérieurement. MMP : matrix metalloproteases ; Kir : killer-cell inhibitory receptor ; GCM1 : glial cells missing homolog 1 ; COMT : catécholamine méthyltransférase ; IGF2 : insulin-like growth factor 2 ; Peg10 : paternally expressed 10.



chez la souris : l'inactivation du gène soumis à empreinte p57Kip2 [14], et, plus récemment, l'étude remarquable du gène de la catécholamine méthyl transférase (*Comt*) [15]. Dans cette étude récente, portant avant tout sur la souris, le phénotype complet de la PE (protéinurie et hypertension gestationnelle) est reproduit. Les souris *Comt*^{-/-} sont caractérisées par une absence du métabolite du gène, 2-méthoxyœstradiol (2-ME), un métabolite naturel de l'œstradiol dont le taux est élevé pendant le premier trimestre des grossesses normales. Les auteurs montrent de façon spectaculaire que l'administration de 2-ME aux souris compense les effets de l'inactivation. L'action du métabolite passe par une suppression de l'hypoxie placentaire et des effets induits par le senseur primaire de l'hypoxie tissulaire chez les eucaryotes, la protéine HIF1 α , responsable par exemple de l'induction du gène codant sFLT1. Les résultats obtenus chez la souris dans cette étude semblent transposables à l'humain, quoique l'effectif testé soit encore très réduit.

Modifications épigénétiques

Elles participent aussi à la cascade physiopathologique de la PE. Le placenta subit, en cas de PE, et ceci même avant l'apparition des symptômes, une agression liée au défaut précoce d'apport en oxygène (soit par hypoxie, soit par hyperoxie), au moment où les cellules se divisent activement. Les conditions environnementales peuvent alors aboutir à des anomalies de la régulation de l'expression des gènes, qui se transmettent de générations cellulaires en générations cellulaires par des voies épigénétiques, faisant par exemple intervenir des défauts de la méthylation de l'ADN à des positions stratégiques. Nous avons pu mettre en évidence certains de ces défauts, en particulier au niveau du promoteur de la *SERPINA3* (*Serpin peptidase inhibitor, clade A [α -1 antiprotease, antitrypsin], member 3*) [16]. Ces défauts corréleraient avec des niveaux anormaux de transcrits *SERPINA3* au

niveau du placenta pré-éclamptique. La protéine est impliquée dans la protection de la matrice extracellulaire contre la dégradation, étape cependant nécessaire à l'implantation dès le stade blastocyste. La surexpression du gène, et la localisation de la protéine au niveau de la membrane du syncytiotrophoblaste, pourraient être très défavorables à une implantation correcte et augmenter ainsi les risques de pathologies placentaires, dont la PE. Nous avons également identifié d'autres altérations épigénétiques (Chelbi *et al.*, en préparation) et nous soulignons l'intérêt d'une exploration pan-génomique de cette question.

Conclusion

La PE constitue donc une pathologie particulièrement intéressante d'un point de vue scientifique, puisqu'elle représente le résultat d'une « négociation » à l'interface fœto-maternelle, aboutissant à un *statu quo* insatisfaisant entre le fœtus et la mère. Plusieurs mises en scènes peuvent être imaginées avec deux extrêmes : une implantation défectueuse qui aboutit à une fausse couche, situation considérée comme très fréquente dans l'espèce humaine (50 %-75 % des fécondations) et à l'autre extrémité du spectre, l'obtention d'une grossesse harmonieuse pour le couple mère-enfant, parvenant au terme dans les délais prévus. Entre ces deux situations, la PE et certains retards de croissance intra-utérin pourraient représenter un scénario intermédiaire. La complexité de la physiopathologie de la PE est illustrée par nos incertitudes sur son mécanisme, mais les dix dernières années ont enfin vu la découverte d'acteurs crédibles permettant de mieux décrypter les deux cascades complémentaires impliquées dans l'établissement d'un placenta fonctionnel. On pourrait parier qu'à la fin des dix années à venir, nous aurons acquis une vision très intégrée de la PE, ce qui ouvrira des voies nouvelles en matière de diagnostic précoce et permettra une meilleure prise en charge de ces couples mère-enfant. \diamond

Preeclampsia

NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Durant la rédaction de cet article, il a été montré par Zhou *et al.*, que des auto-anticorps dirigés contre l'angiotensinogène (*SERPINA8*), et que l'on détecte chez les patientes prééclamptiques, sont capables d'induire des symptômes de type pré-éclamptique chez des souris gestantes. Ces symptômes seraient la conséquence d'une hyper-activation du récepteur de l'angiotensine. Ces résultats soulignent l'importance de la *SERPINA8* dans l'hypertension gestationnelle, déjà abondamment mise en évidence dans la littérature [17].

RÉFÉRENCES

1. Simpson JY. Contributions to the pathology and treatment of diseases of the uterus. *London and Edinburgh Monthly Journal of Medical Science* 1843; 3: 1008-11.
2. Poiseuille J. Recherches sur la force du cœur aortique. *Archives Générales de Médecine* 1828; 8: 550-4.
3. Korotkov N. On methods of studying blood pressure. *Izvest. Imp. Voenno-Med. Akad St Petersburg* 1905; 11: 365.
4. Purkerson ML, Vekerdy L. A history of eclampsia, toxemia and the kidney in pregnancy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 313-9.
5. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, *et al.* Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-65.
6. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-4.
7. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, *et al.* Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178: 5949-56.
8. Van Dijk M, Poutsma A, Könst AA, *et al.* Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet* 2005; 37: 514-9.
9. Kivinen K, Peterson H, Hiltunen L, *et al.* Evaluation of STOX1 as a preeclampsia candidate gene in a population-wide sample. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 494-7.
10. Berends AL, Bertoli-Avella AM, de Groot CJ, *et al.* STOX1 gene in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Br J Obst Gynecol* 2007; 114: 1163-7.
11. Iglesias-Platas I, Monk D, Jebbink J, *et al.* STOX1 is not imprinted and is not likely to be involved in preeclampsia. *Nat Genet* 2007; 39: 279-80.
12. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, *et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642-9.
13. 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.
14. Kanoyama N, Takahashi K, Matsuura T, *et al.* Deficiency in p57Kip2 expression induces preeclampsia-like symptoms in mice. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 1129-35.
15. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 2008; 453: 1117-21.
16. Chelbi ST, Mondon F, Jammes H, *et al.* Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors: *SERPINA3* is a potential marker of preeclampsia. *Hypertension* 2007; 49: 76-83.
17. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, *et al.* Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14: 855-62.