

Débats actuels sur l'immunologie de la prééclampsie. Comptes rendus du sixième colloque international de La Réunion (décembre 2008)

Current debates on immunology of preeclampsia. Report of the sixth international workshop of Reunion Island (Indian Ocean, December 2008)

P.-Y. Robillard^a, G. Chaouat^b, P. Le Bouteiller^c, T. Fournier^d, G. Barau^e, H. Roman^f, M. Heisert^e, G. Dekker^g, T.-C. Hulsey^h, D. Vaimanⁱ, J.-M. Foidart^j, M. Boukerrou^e

^a Service de néonatalogie, unité d'épidémiologie périnatale, centre hospitalier régional, groupe hospitalier Sud-Réunion, BP 350, 97448 Saint-Pierre cedex, Réunion

^b Inserm U 782 génétique et endocrinologie de la reproduction et du développement, 32, rue des carnets, 92141 Clamart, France

^c Inserm U563, centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan, 31300 Toulouse, France

^d Inserm, U767, fondation PremUP, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, université Paris Descartes, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

^e Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier régional, groupe hospitalier Sud-Réunion, BP 350, 97448 Saint-Pierre cedex, Réunion

^f Service de gynécologie et obstétrique, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen, France

^g Head Women's and Children's Division, Lyell McEwin Hospital, University of Adelaide, Haydown Road, Elizabeth Vale, 5112, Australie

^h Division of Pediatric Epidemiology, Medical University of South Carolina, Children's Hospital, 135 Rutledge avenue, PO Box 250566, Charleston, SC 29425, États-Unis

ⁱ DR2 INRA, équipe 21, Inserm U 567, UMR 8108 CNRS, hôpital Cochin, faculté de médecine, 24, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014 Paris, France

^j Service de gynécologie et obstétrique, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique

Résumé

Les troubles hypertensifs de la grossesse (THG) représentent globalement 10 % des naissances humaines, et leur complication majeure, la prééclampsie, 3 à 5 %. L'étiologie de ces THG reste toujours controversée ; cependant des avancées majeures ont eu lieu ces dernières 25 années. Le « sixième colloque international d'immunologie de la reproduction, de l'immunotolérance et de l'immunologie de la prééclampsie » 2008 a fêté cette année son dixième anniversaire. Durant cette décennie, ces six colloques bisannuels ont largement contribué à nourrir le débat entre immunologistes, cliniciens, anthropologues et spécialistes des maladies cardiovasculaires. Le défaut de l'invasion trophoblastique profonde obligatoire chez les humains rencontrée dans la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin, et dans une certaine mesure dans la menace d'accouchement prématuré n'ont été compris qu'à la fin des années 1970. Dans le même temps, des études cliniques et épidémiologiques à la fin du XX^e siècle ont permis de réaliser que la prééclampsie « maladie des primipares » pouvait en fait être une maladie de la première grossesse au niveau d'un couple. Parmi les avancées significatives, l'immunologie de la reproduction a fait des bonds de géant dans la dernière décennie. Ce papier relate les étapes majeures franchies dans la compréhension de cette pathologie et met en lumière l'intérêt de ces travaux immunologiques et des nouveaux concepts afférents. Il semble, en ce début de XXI^e siècle que nous soyons plus près que jamais de comprendre l'étiologie de cette énigme obstétricale. Dans ce domaine, l'immunologie de la reproduction sera sans doute un des interlocuteurs majeurs.

Mots clés : Prééclampsie ; épidémiologie ; immunologie

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) represent globally 10% of human births and their major complication, preeclampsia, 3 to 5%. The etiology of these HDP remains still uncertain, however major advances have been made these last 25 years. The Sixth International Workshop on Reproductive Immunology, Immunological Tolerance and Immunology of Preeclampsia 2008 celebrated its 10th Anniversary in Reunion-island (French overseas Department in the Indian Ocean). Over this decade, these six workshops have contributed extensively to immunological, epidemiological, anthropological and even vascular debates. The defect of trophoblastic invasion encountered in preeclampsia, intra-uterine growth retardation and to some extend also preterm labour has been understood only at the end of the 1970's. On the other hand, clinical and

epidemiological findings at the end of the 20th century permitted to apprehend that "preeclampsia disease of primiparae" may in fact well be the disease of first pregnancies at the level of human couples. Among the important advances, immunology of reproduction is certainly the topic where knowledge has literally exploded in the last decade. This paper relates some major steps in comprehension of this disease and focuses on the interest to follow these immunological works and their new concepts. It seems, at the beginning of the 21st century, that we are possibly closer than ever to understand the etiology of this obstetrical enigma. In this quest, the immunology of reproduction will certainly come out as one of the main players.

Keywords : Preeclampsia ; epidemiology ; immunology

1. INTRODUCTION

Le sixième Colloque international sur l'immunologie de la prééclampsie (sixth International Workshop on Reproductive Immunology, Immunological Tolerance and Immunology of Preeclampsia) qui a eu lieu en décembre 2008 à l'île de la Réunion célébrait son dixième anniversaire. C'est depuis 1998 une rencontre bi-annuelle de scientifiques internationaux sous l'égide de Pierre-Yves Robillard (Saint-Pierre de la Réunion) et de Gustaaf Dekker (Adélaïde, Australie), vite rejoints par Gérard Chaouat (Inserm U 782, Clamart, CNRS, Président d'honneur de la Société internationale sur l'immunologie de la reproduction) et Philippe Le Bouteiller (Inserm U563, Toulouse). Depuis 2004, ce colloque qui a lieu les années paires, se tient sur l'île de la Réunion. Il participe à une certaine concurrence/complémentarité avec le colloque Toxemia Talks qui a lieu également tous les deux ans à San-Francisco (années impaires) sous l'égide de James Roberts (Pittsburgh, États-Unis). C'est à partir d'une étude faite en Guadeloupe en 1994, et qui avait conduit dans le domaine de la prééclampsie au concept épidémiologique de « primipaternité » (ou maladie de la première grossesse au niveau du couple) [1], qu'a été stimulé l'intérêt envers l'immunologie de la reproduction.

Durant ces dix années, plus de 80 scientifiques ont participé à ces six colloques, venant d'horizons très différents, obstétriciens spécialistes de la prééclampsie, biologistes, immunologistes de la reproduction, spécialistes des greffes d'organes, épidémiologistes, spécialistes des maladies vasculaires, anthropologues et zoologistes en reproduction comparative. Ce papier reprend en partie la traduction du manuscrit sous presse qui sera publié dans le numéro spécial de la revue *Journal of Reproductive Immunology* (JRI) dédié à ce sixième colloque. Son but est d'essayer de faire un panorama des avancées considérables survenues en dix ans dans notre compréhension de l'étiologie de la prééclampsie.

Associer les deux mots-clés « Prééclampsie » et « Immunologie » n'allait absolument pas de soi il y a dix ans lorsque ces colloques ont commencé. À cette époque, une recherche thématique dans le Medline[®] par exemple avait comme résultat : « ces deux mots clés sont incompatibles ». Dans l'édition toujours en cours du *Traité « Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy »* [2] (dans sa deuxième édition de 1999, la première datant de 1978) et considérée comme la « Bible » de la prééclampsie, il n'y a aucune mention, chapitre ou paragraphe sur une éventuelle connexion entre cette maladie et l'immunologie. Même dans le domaine très dynamique de l'immunologie de la reproduction, bien que ceci soit un thème récurrent depuis les années 1980, beaucoup de chercheurs en 1998 ne faisaient pas le lien entre leur spécialité et cette maladie particulièrement étrange, spécifique à l'espèce humaine, qu'est la prééclampsie.

En dix ans, ces colloques ont permis une synthèse biannuelle des connaissances avec un intérêt tout particulier sur le fait que beaucoup d'aspects de la reproduction humaine sont absolument uniques au sein même de la reproduction des 4300 espèces de mammifères. Par exemple, le phénomène plus que surprenant de l'implantation très profonde du trophoblaste chez les humains, et plus encore le fait maintenant bien établi que la prééclampsie est une maladie de couple. Les lecteurs intéressés par le sujet peuvent se référer aux numéros spéciaux du JRI (numéros d'août 2003 - colloque 2002 - et décembre 2007 - colloque 2006).

Les troubles hypertensifs de la grossesse (THG) dans toutes leurs composantes (prééclampsie modérée, prééclampsie sévère ou éclampsie) représentent le fardeau majeur de la reproduction humaine affectant environ 10 % des naissances (soit approximativement 15 millions de grossesses dans le monde par an). Il n'y a pas à ce jour de modèle naturel animal connu chez les mammifères, y compris les primates. La complication majeure de ces troubles hypertensifs est la prééclampsie (PE) sévère (accompagnée d'une vascularité globale touchant les glomérules rénaux ou la vascularisation hépatique - « HELLP syndrome ») qui affecte 3 à 5 % des grossesses. La PE survient préférentiellement chez des femmes jeunes, sans prédisposition connue de complications vasculaires, la plupart du temps lors de la première grossesse, toujours lors du troisième trimestre de gestation et disparaît

après l'accouchement (quand le fœtus et surtout le placenta ont été extraits de l'utérus) [3].

Une possible étiologie immunitaire à ces THG a été évoquée dès 1902 devant l'évidence que cette pathologie survenait préférentiellement lors des premières grossesses sans récurrence lors des autres gestations [4]. De nos jours, dans les pays développés, le facteur de risque majeur est toujours la primiparité avec 75 % des cas, suggérant qu'une grossesse précédente est donc protectrice. À ce sujet d'ailleurs, n'importe quelle sorte de grossesse, menée à terme ou non, est connue pour avoir un effet protecteur : une fausse-couche ou un avortement antérieurs ont la même caractéristique. La « prééclampsie, maladie des primipares » est devenue un dogme dans tous les traités majeurs sur le sujet au cours du XX^e siècle [2,5-9], faisant suite aux descriptions identiques depuis des lustres dans l'éclampsie (ou vascularité cérébrale entraînant des convulsions maternelles et souvent des décès en couches). En effet, l'éclampsie était déjà décrite comme une maladie de primipares dans le « Traité des Femmes Grosses » de Mauriceau publié en 1694 [2].

2. PRÉÉCLAMPSIE, MALADIE DES PREMIÈRES GROSSESSES. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DÉBATTUS LORS DES DIFFÉRENTS COLLOQUES

Un premier début de remise en cause du dogme « maladie des primipares » est survenu au décours des années 1970, lorsque différents auteurs ont décrit des cas isolés de quelques femmes qui avaient présenté une prééclampsie sévère à une deuxième ou troisième grossesse concomitamment avec un changement de partenaire masculin lors de la grossesse en cause. Après ces rapports isolés concernant des cas cliniques sur une patiente à la fois, en 1980 une première étude épidémiologique est faite au Nigéria par Ikedife qui a décrit sur une série de 46 éclampsies survenues dans son expérience chez des multipares un changement de père dans trois quarts des cas [10]. Depuis lors, de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé la possible survenue de prééclampsie chez des multigestes associée avec une nouvelle paternité [11,12]. Cette situation nouvelle suggérait que les THG étaient bien une maladie de première grossesse, mais au niveau du couple (concept de « primipaternité ») et non plus comme allégué jusque là qu'au niveau exclusivement maternel (« primiparité ») [13]. Bien entendu, ces nouvelles évidences épidémiologiques, suggérant un processus interactif entre le père et la mère dans l'étiologie de la prééclampsie, impliquent une plausibilité biologique où l'immunologie tient une place prépondérante.

Si une nouvelle paternité est un facteur de risque maintenant établi dans cette pathologie, il reste indubitable qu'une grande majorité de primipares, de même que la plupart des multipares changeant de partenaire masculin, ne font pas de THG. Quel serait donc le facteur de risque additionnel commun aux deux catégories précédentes qui pourrait être associé à ces troubles ?

Un premier palier très important a été franchi en 1977 par Marti et Herrmann qui ont décrit au sein d'une cohorte composée exclusivement de primipares que celles qui avaient présenté une prééclampsie avaient très significativement moins eu de rapports sexuels avec leurs partenaires avant la conception du fœtus que les primipares contrôles (60 vs 190, $p < 0,0001$) [14]. Cet effet protecteur d'une cohabitation sexuelle longue avant conception d'un enfant dans un nouveau couple a été par la suite confirmée en Guadeloupe en 1994 par Robillard et al. dans une étude prospective sur près de 1000 femmes : chez les primipares comme chez les multipares, les femmes ayant conçu dans les quatre premiers mois de formation du couple avaient un risque majeur de THG (incidence de 40 %) et ce risque diminuait linéairement pour devenir très faible chez celles qui avaient eu une année de cohabitation avant la conception [1]. À notre connaissance, depuis lors, seules deux études ont reproduit à une moindre échelle l'étude guadeloupéenne aux États-Unis et en Afrique du Sud [15,16]. Lors du colloque actuel 2008, Guus Dekker a présenté les résultats en avant-première de l'étude SCOPE effectuée en Australie (sous presse dans le numéro spécial à venir du JRI, Minh Kho et al., 2009) d'une grosse cohorte prospective où toutes les participantes devaient répondre à un questionnaire structuré sur leurs relations sexuelles, ceci lors d'une entrevue dès le premier trimestre de grossesse. Les résultats de cette étude prospective confirment le risque accru de prééclampsie si la conception survient après une courte période de relations sexuelles. De plus, et pour la première fois dans la littérature, ces auteurs démontrent également cette même association lors des retards de croissance isolés d'origine vasculoplacentaire.

Un effet protecteur de l'exposition maternelle au sperme/liquide séminal de son partenaire pendant une longue période avait auparavant été suggéré par d'autres études : les contraceptifs barrières (préservatifs) semblent augmenter le risque [17]. De même, les fécondations in vitro avec sperme de donneurs anonymes sont beaucoup plus à risque que celles effectuées avec le sperme du mari ou du partenaire habituel [11,12] et que les fécondations in vitro avec micro-injection (ICSI) dont le partenaire masculin présente une azoospermie documentée (cellules spermatiques obtenues par ponction testiculaire) [18].

3. DISCUSSIONS SUR L'IMPLANTATION PROFONDE TROPHOBLASTIQUE CHEZ LES HUMAINS

Cet aspect a été une des pierres angulaires de nos discussions sur l'étiologie et la physiopathologie des THG durant ces dix années. En effet, une avancée majeure dans la compréhension des THG a eu lieu à la fin des années 1970 lorsque Pijnenborg a décrit le phénomène de double invasion trophoblastique chez les humains : l'implantation du trophoblaste dans la paroi utérine a lieu quelques jours après la fécondation, situation commune à tous les mammifères. Chez la femme, toutefois, se produit un phénomène additionnel : après plusieurs semaines d'apparente pause, à la fin du premier trimestre de gestation, vers la 14-16^e semaine d'aménorrhée, une deuxième vague d'invasion trophoblastique très agressive survient envahissant alors la paroi utérine jusqu'au tiers supérieur du myomètre [19]. Dans certains cas, cette deuxième invasion n'a pas lieu ou se fait incomplètement et ceci survient chez les femmes qui vont développer une hypertension gravidique ou prééclampsie ultérieurement. Que ce phénomène survienne vraiment sous la forme d'une double vague invasive (après une pause biologique de quelques semaines) ou que ce soit plutôt un phénomène invasif continu est actuellement un sujet de débat. Quoi qu'il en soit, il est certain maintenant que l'invasion trophoblastique est bien plus profonde, et sans commune mesure, chez les humains que chez les autres mammifères.

La description de ce mécanisme fondamental permet alors de comprendre deux choses : d'abord, ce phénomène d'implantation profonde n'existant apparemment que dans l'espèce humaine et pas chez les autres mammifères, expliquait l'absence de modèle animal naturel de la prééclampsie. Ensuite, il y avait une explication à cette hypertension artérielle réversible retrouvée en fin de grossesse chez ces femmes : la deuxième implantation ne s'étant pas faite, le trophoblaste, puis le placenta présenteront une implantation superficielle pour tout le reste de la gestation. Ce placenta très mal arrimé va être défectueux fonctionnellement et les échanges nutritionnels maternofoœtaux vont être compromis pendant de longs mois. L'augmentation pathologique transitoire de la pression artérielle maternelle au dernier trimestre de gestation (lorsque l'unité foetoplacentaire passe de 400 à 4000 g en trois mois) est donc un mécanisme de sauvetage fœtal pour augmenter l'oxygénation et les échanges nutritionnels au niveau de l'espace intervilloux en augmentant la pression maternelle de perfusion. C'est aussi pour cette raison que cette hypertension disparaît lorsque l'on a extrait le placenta de l'utérus et que les femmes redeviennent rapidement normotendues après l'accouchement. Cependant, malgré cette hypertension maternelle, qui peut être majeure, la prééclampsie est de loin la première cause de retard de croissance intra-utérin chez les nouveau-nés humains. De même, l'extraction du placenta de l'utérus étant la seule cure définitive de la prééclampsie encore connue de nos jours, cette pathologie est la première cause de prématurité médicalement induite, tout du moins dans les pays développés (césariennes pour « sauvetage maternel » ou « sauvetage fœtal »).

La « nécessité » de cette implantation trophoblastique extraordinaire a été le sujet de débats intenses lors du colloque 2002 (JRI, numéro spécial août 2003). Il apparaît que les besoins nutritionnels colossaux du cerveau fœtal (60 % de la totalité des apports maternels au lieu de 20 % chez les autres mammifères) soient une piste plus que probable. Lors du colloque 2008, Laurence Cole (Yale, États-Unis) a présenté des données plus que convaincantes sur les différences d'implantations trophoblastiques en fonction de l'espèce et associées avec des variations biochimiques structurales de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG). L'hCG est, chez les primates, le premier message hormonal d'origine trophoblastique vers l'organisme maternel et est absolument indispensable au maintien de la grossesse en stimulant la production de progestérone par l'ovaire. L'hCG est une glycoprotéine composée de deux sous-unités alpha et bêta qui sont toutes deux fortement glycosylées (contiennent des N et O-glycannes). Il est intéressant de noter qu'au cours de l'évolution des primates, on observe une corrélation entre le nombre de sites de N et O-glycosylation de l'hCG et la profondeur de l'invasion trophoblastique. En effet, c'est chez l'espèce humaine que l'hCG est la plus glycosylée (quatre sites de N- et quatre sites de O-glycosylation) et l'invasion trophoblastique la plus profonde (le trophoblaste envahit jusqu'au tiers supérieur du myomètre). Chez certains primates dont l'hCG possède également quatre sites de O- mais seulement trois sites de N-glycosylation, l'invasion trophoblastique est moins profonde que dans l'espèce humaine mais toutefois plus importante que chez les primates dont l'hCG ne contient que trois sites de N et de O-glycosylation. L'hCG et son degré de glycosylation représente donc un candidat intéressant pouvant expliquer les différences d'implantations observées chez les primates au cours de l'évolution, et la profondeur de l'invasion trophoblastique qui caractérise l'espèce humaine [20]. Des travaux récents effectués à l'unité Inserm 767 dans l'équipe de Thierry Fournier (Paris) indiquent qu'au sein même de l'espèce humaine existe des glycoformes différentes d'hCG. Bien qu'il soit établi que l'hCG est produite principalement par le tissu endocrine du placenta (le syncytiotrophoblaste) les données nouvelles du laboratoire indiquent que le trophoblaste invasif présent à l'interface foetomaternelle et impliqué dans l'implantation et le remodelage de la vascularisation utéroplacentaire produit également de l'hCG. Cette hCG est toutefois différente de l'hormone produite par le syncytiotrophoblaste puisqu'elle est constituée de glycoformes hyperglycosylées. Cette hCG hyperglycosylée n'est produite que par le

trophoblaste invasif (pas par le syncytiotrophoblaste) et est seule capable de stimuler l'invasion trophoblastique in vitro [21]. Cette glycoforme particulière d'hCG hyperglycosylée produite au site d'implantation par le trophoblaste invasif favoriserait ainsi de façon autonome le processus d'invasion trophoblastique au cours du premier trimestre de grossesse.

En outre, il faut rappeler que le placenta humain est de type hémochorial, c'est-à-dire que l'imbrication entre les tissus trophoblastiques (avec les gènes paternels) et les tissus maternels au niveau de la *decidua basalis* sont intimes et qu'il n'y a pas de séparation entre ces deux mondes comme dans de nombreuses espèces de mammifères qui présentent une barrière physique épithéliale (placenta épithéliochoριαux). Lors de l'invasion trophoblastique tardive (seconde vague), il y a une réelle colonisation des vaisseaux maternels utérins par les cellules du cytotrophoblaste extravilleux endovasculaire, ces dernières remplaçant physiquement les cellules endothéliales maternelles. Il est donc aisé de subodorer que cette intrication physiologique cellulaire entre les tissus maternels et « l'hémigrefe fœtale » nécessite un état de tolérance immunologique particulier pour l'organisme maternel (dialogue maternofœtal permanent).

4. DÉBATS SUR LES « MYSTÈRES » SPÉCIFIQUES DE LA REPRODUCTION HUMAINE

C'est un débat qui a notamment été développé durant le colloque 2002 (île Maurice) avec la participation du paléanthropologue (Jean Chaline, Dijon) [22] et du zoologiste spécialiste en reproduction comparative chez les mammifères, y compris les primates (Robert Martin, Chicago, États-Unis) [23]. En effet, parmi les « extravagances » reproductives humaines [24], il n'y a pas que l'implantation trophoblastique : la manière de se reproduire est également absolument originale dans le monde animal.

La liste de ces extravagances qui intrigue les zoologistes [24] comporte d'abord le fait que la grande majorité (99,8 %) des copulations humaines a lieu au mauvais moment en ce qui concerne la finalité reproductive, c'est-à-dire la fécondation de l'ovule. Ensuite, cette copulation se fait tout au long du cycle menstruel féminin et non au moment de l'œstrus (synonyme d'ovulation), de plus, il n'y a aucun signe externe manifeste de cette ovulation contrairement aux autres mammifères. Cette ovulation reste donc cachée pour le mâle et dans la plupart des cas pour la femme elle-même (le cycle menstruel de la femme n'a médicalement été décrypté que dans les années 1930). De plus, bien que les relations extramaritales existent dans les sociétés humaines, la femme n'emploie pas dans l'extrême majorité des cas, la stratégie de ses congénères mammifères, à savoir mettre en compétition les spermatozoïdes de plusieurs partenaires au moment de l'ovulation. Aussi, le mariage est-il une institution ubiquitaire dans toutes les sociétés humaines, induisant en moyenne un plus fort taux de fidélité entre partenaires par rapport aux autres mammifères. Dans le même temps, la femme présente le plus bas taux de fécondité possible : 25 % par cycle à l'âge le plus fécond (20-30 ans) et ce taux baisse rapidement ensuite. Au niveau d'une population, il faut en moyenne sept à huit mois de relations sexuelles sans contraception à un couple fertile pour aboutir à une conception [25]. Partant, on peut facilement calculer qu'il faut en moyenne au moins 100 coïts dans un couple pour concevoir un bébé [26]. Ceci est en effet inhabituel dans le règne animal où la fertilité des femelles est considérablement plus efficace. Il faut en plus ajouter que, la fécondation ayant eu lieu, le taux de fausse couche spontanée est particulièrement élevé chez la femme (15 %). Tous ces éléments mis bout à bout, et toujours dans l'optique comparative entre différentes espèces de mammifères, la femme semble apparemment présenter beaucoup de désavantages reproductifs [24]. Sans compter que ces mêmes zoologistes n'avaient aucune espèce d'explication de ce pourquoi l'espèce humaine avait évolué vers autant d'originalité [24].

Si l'on considère les faits présentés dans le chapitre précédent, devenir enceinte rapidement après le début des relations sexuelles dans un couple donné, plutôt que d'être un avantage, au contraire conduit à un risque important de prééclampsie. Le bas taux de fécondité humaine de 25 % (au niveau de populations, même s'il y a des exceptions individuelles) semble donc être un compromis entre le risque de THG (mauvaise implantation trophoblastique) au cours des premières grossesses sans trop mettre en péril la fécondité pour des grossesses ultérieures (multiparité). De même, ce bas taux de fécondité humaine, et l'apparente nécessité d'une habitude maternelle aux tissus paternels avant conception imposent de manière synergique la disparition du mode de reproduction par œstrus chez la femme et la possibilité d'être exposée souvent au sperme du partenaire (en fait, la durée de vie moyenne des spermatozoïdes dans le tractus féminin étant de trois à quatre jours, si un couple a deux actes sexuels par semaine, la femme est constamment exposée tout au long de sa vie à un tissu biologique vivant, élément encore « extravagant » par rapport à ses congénères mammifères).

Tout ceci mis en commun, suggère la conclusion que la stratégie évolutionniste de notre espèce semble avoir été biaisée vers la reconnaissance des tissus paternels (longue cohabitation sexuelle) dans une relation stable de couple. Au total, les caractéristiques reproductives humaines : la perte d'œstrus, le très bas taux de fécondité, la sexualité en dehors des périodes fertiles, l'ovulation cachée, la permanence de l'attractivité et de réceptivité

sexuelles des femmes, l'absence de compétition entre spermatozoïdes différents au moment de la conception semblent pouvoir être une adaptation évolutive pour permettre l'implantation trophoblastique profonde (et avoir des bébés à gros cerveaux) [22,23,26].

5. GRANDES AVANCÉES IMMUNOLOGIQUES

Depuis une décennie, l'immunologie de la prééclampsie a fait des avancées significatives. Le mystère de la tolérance maternelle pendant la gestation des mammifères d'un conceptus par définition semi-étranger avait été mis en exergue en 1953 par Sir Peter Medawar (Prix Nobel en 1960 pour ses travaux sur les transplantations d'organes) [27]. Sans vouloir être exhaustifs, nous allons citer néanmoins quelques exemples importants pour illustrer les progrès considérables de l'immunologie de la reproduction ces 5-10 dernières années. Beaucoup a déjà été dit lors des précédents colloques (JRI, août 2003, décembre 2007).

Considérer le fœtus comme une allogreffe a d'abord amené les immunologistes de la reproduction à réfléchir comme des immunologistes de la transplantation d'organe, ces derniers étant plus particulièrement intéressés à la suppression des lymphocytes T de l'organisme receveur afin de pallier un rejet de greffe. Cependant, aucune interaction entre les lymphocytes T maternels et le syncytiotrophoblaste n'a jamais pu être prouvée [28]. Ceci allait aboutir à une première grande surprise plutôt inattendue.

5.1. Rôle pivot des cellules tueuses naturelles (*natural killer cells* [NK])

Depuis le début des années 2000, notamment avec l'équipe de Ann Croy (Guelph, Canada) et celle d'Ofer Mandelboim (Jérusalem, Israël), a été décrit le rôle majeur et indispensable des cellules NK utérines dans l'implantation du trophoblaste et surtout dans le remodelage vasculaire des artères utérines et de l'angiogenèse [29,30]. Les cellules NK (tueuses naturelles) appartiennent au système immunitaire inné et étaient plutôt considérées comme jouant le rôle des « méchants » dans le système immunitaire (trivialement, une fonction de rejet brutal). Des études récentes ont démontré que les cellules NK de la *decidua*, au contact des cellules trophoblastiques ou stromales, sécrétaient des facteurs angiogéniques ainsi que des chimiokines et cytokines [31] et que leur potentiel cytotoxique était bloqué au cours des grossesses normales [32]. Il est à noter qu'au niveau de la *decidua basalis*, lieu d'accueil du trophoblaste, les cellules NK représentent 70 % des cellules immunes maternelles présentes localement (les lymphocytes 10 % seulement).

Par ailleurs, le trophoblaste n'exprime pas d'HLA-A ni d'HLA-B (qui sont les molécules présentatrices d'antigènes aux récepteurs T des lymphocytes T cytotoxiques) mais exprime trois molécules de classe I : l'HLA-G, l'HLA-E et l'HLA-C [33]. Les deux premiers, l'HLA-G et l'HLA-E sont relativement monomorphiques, ils sont les ligands des récepteurs NK (KIR2D, ILT2, CD160 pour HLA-G et CD94/NKG2A ou CD94/NKG2C pour HLA-E). Les débats sur l'HLA-G ont longuement été développés dans les colloques par Philippe Le Bouteiller et al. [34]. Il a été démontré notamment que la molécule HLA-G soluble induit l'apoptose des cellules T CD8+ activées [35], ce qui pourrait expliquer le faible nombre de ces cellules détectées au niveau de la *decidua basalis*. Ces cellules T CD8+ activées ont une fonction anti-angiogénique qui pourrait s'exercer au niveau des artères spiralées au moment où le trophoblaste endovasculaire remplace les cellules endothéliales qui tapissent ces artères dans leur partie située à proximité de l'espace intervillieux maternel [36].

L'HLA-C est beaucoup plus polymorphique (74 allèles sont connus) [28] ; les récepteurs de l'HLA-C au niveau des cellules NK ou KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*) sont également très variés et ont des propriétés activatrices ou inhibitrices. En 2002, Moffett-King proposa le concept que chaque gestation représente une unique interaction spécifique dans un couple ne mettant aucunement en jeu les lymphocytes-T [37]. Hiby et al. en 2004 ont démontré qu'une combinaison particulière de KIR maternels (génotype AA) de HLA-C fœtaux (génotype C2 homozygote) accroissait le risque de prééclampsie [38]. Il faut noter toutefois que les résultats d'une étude de Shigeru Saito et al. au Japon n'arrivent pas aux mêmes conclusions [39].

5.2. Rôle immunomodulateur du liquide séminal. L'exposition au sperme

Depuis la fin des années 1990, l'équipe de Sarah Robertson en Australie a montré que le sperme jouait un rôle immunologique majeur au niveau vaginal (et col de l'utérus). La préparation de l'utérus à la future implantation est sperme-dépendante à travers l'induction de mouvements cellulaires et cytokiniques locaux [40]. Particulièrement, le liquide séminal contient dans des proportions surprenantes (de l'ordre d'un facteur 100 par rapport à tout autre liquide biologique ou organe) du *transforming growth factor* (TGF) β 2. Ce TGF β 2 combiné avec le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) sécrété du côté maternel au niveau du col de l'utérus agissent en synergie pour produire une inflammation locale intense, avec apports considérables de

cellules immunocompétentes. Ces cellules immunocompétentes ayant reconnu les antigènes paternels du sperme (et du liquide séminal, ce dernier contenant aussi des cellules nucléées comme des macrophages par exemple), le TGF β 2 et le GM-CSF exercent sur elles une action immunosuppressive synergique induisant une tolérance envers ces antigènes au niveau des cellules à mémoire immunologique (lymphocytes) [40,41]. Ces cellules activées se retrouvent rapidement (2-3 heures après le coït) dans les ganglions inguinaux, puis migrent vers le thymus.

5.3. L'activation du complément

Une étude récente vient de montrer l'existence d'activation du complément (et notamment du C5a) à l'interface materno-fœtale jouant un rôle prépondérant dans la régulation des facteurs angiogéniques indispensables dans la placentation et l'angiogenèse afférente [42]. Les grossesses aboutissant à des fausses couches, des retards de croissance intra-utérin et/ ou des prééclampsies sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire au niveau du placenta accompagnée de déficit fonctionnel du *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Une activation locale des monocytes par le complément induit la sécrétion du récepteur soluble du VEGF (s-VEGF-1, aussi connu sous le nom de *soluble Fms-like tyrosine kinase I* [s-Flt-1]), puissant facteur anti-angiogénique, qui séquestre le VEGF avec la conséquence ultérieure de dysfonctionnement placentaire. Dans des expériences chez les souris, l'inhibition de l'activation du complément in vivo a même pu permettre, en bloquant la sécrétion de s-VEGF-1 de sauver des grossesses auparavant compromises [42]. Voilà encore un autre exemple du rôle fondamental du système immunitaire dans le développement physiologique du placenta chez les mammifères.

5.4. Problème en débat actuellement : le phénomène de mémoire immunologique. Les lymphocytes T régulateurs (TReg)

Comme nous l'avons vu ci-dessus, non seulement les cellules tueuses naturelles (NK *cells*) maternelles sont très prépondérantes au niveau de la *decidua*, mais elles ont un rôle de chef d'orchestre en ce qui concerne l'implantation du trophoblaste avec un rôle primordial pour l'indispensable angiogenèse locale. Or, les NK *cells* (système immunitaire inné) ont un mode d'action qui est censé ne pas présenter de mémoire immunologique. La prééclampsie étant souvent une maladie des premières grossesses, il y a manifestement en jeu un phénomène de mémoire immunologique dans les organismes maternels lors des grossesses ultérieures. Cependant, les lymphocytes-T, eux, présentent assurément cette mémoire immunologique et il a aussi été démontré dès les années 1970 par Basten qu'il existait même une « mémoire cellules-T suppressive ». Que les cellules T soient « ressuscitées » sous forme de cellules Treg (et il y a de nombreuses évidences dans la littérature qu'il existe des cellules CD8+ Treg sécrétées par le placenta) est actuellement le modèle proposé à confirmer. La reconnaissance par les Treg de l'HLA-C paternel offre un bon modèle à la fois une mémoire immunologique mais aussi une spécificité paternelle de cette mémoire. Cette discussion a été un des points chauds des discussions des colloques 2006 et 2008. Le lecteur intéressé par la question pourra se référer au papier de Leonardo Fainboim (Buenos-Aires, Argentine) à paraître dans le prochain numéro spécial du JRI.

6. DÉBATS SUR L'APPROCHE GÉNÉTIQUE

Au colloque 2008, Daniel Vaiman (Inserm U567-UMR 8104 CNRS, Cochin) est venu présenter l'approche génétique de la prééclampsie qui ces dernières décennies a semblé marquer le pas. En effet, la maladie monogénique humaine la plus fréquente connue étant la mucoviscidose (affectant un naissance sur 2500), il semble actuellement hors de question de faire entrer la prééclampsie, qui touche 5 à 7 % des grossesses dans cette catégorie ; il serait extrêmement naïf de penser qu'une pathologie de ce type puisse rentrer dans un cadre simple de génétique mendélienne. Par contre, il n'est pas exclu que partant d'une description clinique assez discriminante des symptômes de cette pathologie, des voies métaboliques communes et spécifiques soient affectées, puis qu'elles se rejoignent pour donner un tableau clinique relativement homogène (en dépit, bien sûr, de variations considérables en termes de sévérité, du moment de déclenchement variable en termes de mois de grossesse, de la présence ou non d'un retard de croissance intra-utérin, etc.). On peut considérer que la prééclampsie est la résultante d'une ou plusieurs causes (défaut de communication immunologique mère-fœtus, défauts d'invasion liés à la capacité génétique du placenta à réaliser celle-ci, défaut des gènes impliqués dans le développement placentaire ou son angiogenèse, défauts dans les gènes liés à la fusion des cytotrophoblastes, etc.) [43]. En tout, donc, il n'est pas aberrant de penser que moins d'une dizaine de voies métaboliques peut aboutir à une prééclampsie. Dans ce cas, des défauts des gènes impliqués dans ces cascades peuvent conduire au développement de la pathologie, mais bien sûr, ils peuvent être nombreux, d'où un défi majeur : la compréhension de la structuration de ces cascades, et la découverte de gènes chefs d'orchestre potentiels, qui vont être à la base de dérégulations. De ce point de vue, les approches de clonage positionnel sont sans a priori et peuvent permettre de détecter des candidats insoupçonnés. C'est dans cette catégorie que se place le gène *STOX1*,

le premier découvert par ce type d'approche, sur un sous-échantillon limité de familles nucléaires de femmes prééclamp-tiques hollandaises [44]. L'implication de *STOXI* dans la pathologie est controversée, néanmoins, des résultats récents montrent une très bonne corrélation entre les effets transcriptionnels de ce facteur et ceux observés dans les prééclampsies tout-venant. Il se pourrait donc que *STOXI* contrôle plusieurs cascades liées au développement placentaire, via la répression du facteur transcriptionnel GCMI, d'une importance majeure pour le développement du cytotrophoblaste, par l'induction des deux chaînes A et B de l'hCG, ou encore par l'induction de la syncytine et de l'endogline [45]. *STOXI* pourrait donc constituer un intéressant maillon génétique dans la compréhension de la pathophysiologie de la prééclampsie.

7. DÉBATS SUR L'ACTIVATION CELLULAIRE ENDOTHÉLIALE GÉNÉRALISÉE DES FEMMES PRÉÉCLAMPTIQUES

La découverte à la fin des années 1980 de l'état d'inflammation systémique existant chez la femme prééclamptique, associée à une activation cellulaire endothéliale généralisée a été une avancée majeure dans notre compréhension de cette maladie. Au début de ce XXI^e siècle, les découvertes du s-VEGF-1 (ou s-Flt-1) [46], de l'endogline et très récemment du s-Flt-14 présentée par Debra Wohl (Hadassah, Jérusalem, Israël) au colloque 2008 [47] ouvrent la perspective d'enfin comprendre les tenants et les aboutissants de cette activation vasculaire, à savoir des médiateurs bio-actifs impliqués dans le syndrome maternel. Ces facteurs anti-angiogéniques circulants pourraient s'intégrer au modèle proposé en 1993 par David Haig (Harvard, États-Unis) de conflit génétique maternofoetal [48] comme le reflet d'une stratégie de sauvetage foetal. De même, les inositol phosphoglycans-P [IPG-P] (présentés dans différents colloques par Rademacher, Londres, GB, et Scioscia, Vérone, Italie) pourraient représenter l'équivalent métabolique d'un signal de détresse foetal et participer à l'inflammation endothéliale [49]. La preuve définitive de l'implication de ces médiateurs bioactifs laisse espérer la mise au point de thérapeutiques du syndrome maternel dans un futur très proche (moins d'une décennie).

Un consensus semble poindre au fil de ces différents colloques. S'il est indubitable qu'il existe une mauvaise placentation d'origine immunologique, il n'en reste pas moins vrai qu'il existe des syndromes prééclamptiques où le terrain vasculaire maternel est sûrement en cause. L'immunologie et le vascularisme ne sont pas en soi incompatibles et plutôt complémentaires dans la compréhension de cette maladie étrange [50]. La prééclampsie « maladie des premières grossesses » trouve sans problème des explications par l'approche immunologique [51] et c'est un phénomène qui survient certainement plus volontiers lors du jeune âge des mères (avant que les prédispositions génétiques éventuelles aux maladies cardiovasculaires n'aient eu le temps de s'exprimer, avant 30 ans). En revanche, dans les pays développés, dans la plupart des cas (mais certainement pas dans tous), l'âge avancé des mères, l'hypertension chronique, et en particulier le syndrome d'insulinorésistance peuvent certainement expliquer le syndrome inflammatoire systémique et induire un syndrome maternel prééclamptique, sans qu'il y ait dans ces cas nécessairement une mauvaise placentation de départ [52].

Ce colloque 2008 a permis l'exposé de quatre avant-premières dans le domaine de la prééclampsie : d'abord la confirmation épidémiologique de la primiparité par la grande étude australienne SCOPE à paraître dans le numéro spécial du JRI, la découverte d'un modèle animal immunogénétique de prééclampsie chez la souris présenté par Girardi, New-York, États-Unis (souches d'origine française dans le laboratoire de Gérard Chaouat à Clamart), la confirmation du rôle majeur de l'hCG hyperglycosylée dans l'implantation trophoblastique chez les primates et enfin le fait que le s-Flt1, qui fait couler beaucoup d'encre depuis cinq ans et qui a en fait une conformation biochimique légèrement différente dénommée maintenant s-Flt-14.

Références

- [1] Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973-5.
- [2] Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Chesley L. Introduction, history, controversies and definitions. In: Lindheimer JM, Roberts FG, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; 1999. p. 3-41.
- [3] Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
- [4] Beer AE. Immunology, contraception and preeclampsia. *J Am Med Dir Assoc* 1989;262:3184.
- [5] Kosmak GW. Toxemias of pregnancy. In: Kosmak GW, editor. *Toxemias of pregnancy*. 2nd ed., New-York: D.Appleton Century Co; 1931. p. 12-62.

- [6] Dieckmann WJ. Incidence of eclampsia and other toxemias of pregnancy. In: Dieckmann WJ, Mosby CV, editors. The toxemias of pregnancy. St. Louis: 1952. p. 33-57.
- [7] Davies AM. Epidemiology of pregnancy toxemias. In: Davies AM, Thomas CC, editors. Geographical epidemiology of the toxemias of pregnancy. Springfield; 1971. p. 8-75.
- [8] Chesley TC. Epidemiology of preeclampsia-eclampsia. In: Chesley TC, editor. Hypertensive disorders of pregnancy. New-York: Appleton- Century-Crofts; 1978. p. 35-55.
- [9] Mac Gillivray I. In: MacGillivray I, Saunders WB, editors. Epidemiology of pre-eclampsia and eclampsia. London: Preeclampsia; 1983. p. 8-22.
- [10] Ikedife D. Eclampsia in multiparae. Br Med Bull 1980;280:985-6.
- [11] Dekker GA, Robillard PY, Hulsey TC. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies. Obstet Gynecol Surv 1998;53:377-82.
- [12] Dekker GA, Robillard PY. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia; an updated epidemiological perspective. In: Lyall F, Belfort M, editors. Pre-eclampsia. Aetiology and Clinical Practice. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 276-94.
- [13] Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999;84:37-41.
- [14] Marti JJ, Herrman U. Immunogestosis: a new etiologic concept of "essential" EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. Am J Obstet Gynecol 1977;128:489-93.
- [15] Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1241-3.
- [16] Verwoerd GR, Hall DR, Grove D, MaritzJS, Odendaal HJ. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002;78:121-6.
- [17] Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. J Am Med Dir Assoc 1989;262:3143-7.
- [18] WangJX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Lancet 2002;359:673-4.
- [19] Pijnenborg R. The placental bed. Hypertension in pregnancy 1996; 15:7-23.
- [20] Cole LA, Khanlian SA, Kohorn EI. Evolution of the human brain, chorionic gonadotrophin and hemochorial implantation of the placenta: insights into origins of pregnancy failures, preeclampsia and choriocarcinoma. J Reprod Med 2008;53:549-57.
- [21] Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Endocrinology 2007; 148:5011-9.
- [22] Chaline J. Increased cranial capacity in hominid evolution and preeclampsia. J Reprod Immunol 2003;59:137-52.
- [23] Martin R. Human reproduction: a comparative background for medical hypotheses. J Reprod Immunol 2003;59:111-35.
- [24] Diamond J. The animal with the weirdest sex life. In: Diamond J, editor. Why sex is fun? The evolution of human sexuality. New-York, NY: Basic Books; 1997. p. 1-13.
- [25] Léridon H. Demographic and statistical aspects of human fertility. In: Thibault C, Levasseur MC, Hunter RHF, editors. Reproduction in mammals and man. Paris: Ellipse; 1993. p. 644-51.
- [26] Robillard PY, Hulsey TC, Dekker GA, Chaouat G. Preeclampsia and human reproduction. An essay of a long term reflection. J Reprod Immunol 2003;59:93-100.
- [27] Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 1953;7:320-38.
- [28] Moffett A, Hiby SE. Immunological factors and placentation: implications for pre-eclampsia. In: Lyall F, Belfort M, editors. Pre-eclampsia. Aetiology and Clinical Practice. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 92-102.
- [29] Croy BA, Ashkar AA, Minhas K, Greenwood JD. Can murine uterine natural killer cells give insights into the pathogenesis of preeclampsia? J Soc Gynecol Investig 2001;7:12-20.

- [30] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006;12:1065-74.
- [31] Le Bouteiller P, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. *Nat Med* 2006;12:991-2.
- [32] El Costa H, Casemayou A, Aguerre-Girr M, Rabot M, Berrebi A, Parant O, et al. Critical and differential roles of NKp46- and NKp30-activating receptors expressed by uterine NK cells in early pregnancy. *J Immunol* 2008;181:3009-17.
- [33] Le Bouteiller P, Sargent I. HLA class I molecules in the placenta: Which ones? Where? and What for? A workshop report. *Placenta* 2000;21(Suppl. A):S93-6.
- [34] Le Bouteiller P, Fons P, Herault JP, Bono F, Chabot S, Cartwright JE, et al. Soluble HLA-G and control of angiogenesis. *J Reprod Immunol* 2007;76:17-22.
- [35] Fournel S, Aguerre-Girr M, Hue X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, et al. Cutting Edge: Soluble HLA-G I triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 2000; 164:6100-4.
- [36] Fons P, Chabot S, Cartwright JE, Lenfant F, L'Faqihi F, Giustiniani J, et al. Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD 160 receptor expressed by endothelial cells. *Blood* 2006;108:2608-15.
- [37] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656-63.
- [38] Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, 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.
- [39] Saito S, Takeda Y, Sakai M, Nakabayashi M, Hayakawa S. The incidence of pre-eclampsia among couples consisting of Japanese women and Caucasian men. *J Reprod Immunol* 2006;70:93-8.
- [40] Robertson SA, Bromfield JJ, Tremellen KP. Seminal priming for protection from pre-eclampsia- A unifying hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003;59:253-65.
- [41] Robertson SA, Seamark EF. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the murine reproductive tract: stimulation by seminal factors. *Reprod Fertil Dev* 1990;2:359-68.
- [42] Girardi G, Yarilin D, Thurmann JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006;9:2165-75.
- [43] Rigourd V, T Chelbi S, Vaiman D. La Prééclampsie. *Med Sci* 2008;24:1017-9.
- [44] van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Konst AA, Lachmeijer AM, Dekker GA, 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.
- [45] Rigourd V, Chauvet C, Chelbi ST, Rebourcet R, Mondon F, Letourneur F, et al. STOX1 overexpression in choriocarcinoma cells mimics transcriptional alterations observed in preeclamptic placentas. *PLoS ONE* 2008;3:e3905.
- [46] Maynard SE, Venkatesha S, Thadani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005;57:1R-7R.
- [47] Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfeld C, Goldman-Wohl D, Yagel S, et al. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. Cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res* 2008;102:1566-74.
- [48] Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993;68:495-532.
- [49] Williams PJ, Gumaa K, Scioscia M, Redman CW, Rademacher TW. Inositol phosphoglycan P-type in preeclampsia: a novel marker? *Hypertension* 2007;49:84-9.
- [50] Robillard PY, Dekker GA, Chaouat G, Hulsey TC. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease-mutual exclusion or complementarity? *J Reprod Immunol* 2007;76:1-7.
- [51] Chaouat G, Ledée-Bataille N, Dubanchet S. Immunological similarities between implantation and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:222-9.
- [52] Redman CWG, Sargent IL. Immunological factors and placentation: implications for pre-eclampsia. In: Lyall F, Belfort M, editors. *Preeclampsia, aetiology and clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 103-20.