

## PRÉ-ÉCLAMPSIE : ENTRE CONNAISSANCE ET INCERTITUDES

par

J.M. ROBERTS\*

La pré-éclampsie passe pour être la maladie des théories [1]. Cette assertion souligne l'absence de progrès déterminant dans la compréhension de l'origine de cette affection, bien caractéristique de son histoire. Quelle explication à ces avancées superficielles ? Une part du problème est éclairée par l'historique de l'affection. Les observations de convulsions survenant pendant la grossesse et se résolvant avec la délivrance faites par Celsus un siècle avant Jésus-Christ, constituent probablement la première description du syndrome [2]. Il est dénommé éclampsie, par référence au mot grec qui désigne la foudre et reflète l'émergence apparemment soudaine de l'affection. Pendant presque 2 000 ans, l'éclampsie était considérée comme des convulsions propres à la grossesse. Ce n'est qu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle que l'analogie entre la jeune femme éclamptique bouffie d'œdèmes et l'hydroptique souffrant du mal de Bright (glomérulonéphrite aiguë) a poussé les cliniciens à rechercher la présence d'une protéinurie chez les femmes éclamptiques, à l'instar de la maladie de Bright. L'albuminurie étant présente chez la plupart des femmes qui avaient convulsé, on a reconnu finalement que la protéinurie précédait les convulsions. La mesure de la pression artérielle passant dans la routine au début du XX<sup>e</sup> siècle, la précession de l'hypertension artérielle sur les convulsions fut également identifiée chez les femmes éclamptiques. La coexistence de ces symptômes et des œdèmes fut dénommée pré-éclampsie. Il devint vite évident qu'une hypertension gravidique ou une protéinurie constituaient des marqueurs du risque de mort fœtale et d'une situation maternelle de morbidité sévère et de décès même en l'absence de convulsions. C'est ainsi qu'hypertension et protéinurie sont devenus des outils irremplaçables pour identifier mères et enfants à risque. Et c'est sur ces deux symptômes, en particulier l'hypertension artérielle, premier signe de la

\* Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, Magee-Womens Research Institute and Hospital, États-Unis.

pré-éclampsie que portèrent les efforts de recherches pendant les 100 années ultérieures. Cette primauté a persisté bien que les soignants aient reconnu que la pré-éclampsie est une affection systémique où une dysfonction de presque tous les organes est possible. L'attention particulière portée à la pression artérielle alors que les autres composants du syndrome étaient négligés a clairement ralenti les progrès. Il est évident aujourd'hui que la pré-éclampsie est bien plus qu'une hypertension artérielle induite par la grossesse [3].

Dans la dernière décennie, la compréhension de la maladie a rapidement progressé grâce à l'attention portée à son caractère systémique. Les progrès ont également été facilités lorsqu'on s'est rendu compte des limites inhérentes à l'étude des seules femmes ayant développé une pré-éclampsie sévère. En effet, chez celles-ci, la compréhension de la physiopathologie initiale bute sur les difficultés à distinguer causes et conséquences. Les travaux longitudinaux débutés ces dernières années chez les femmes avant tout signe de la maladie, et poursuivis dans le post-partum ont grandement accru notre compréhension. Simultanément, la prise en charge de la pré-éclampsie, durablement empirique, a bénéficié des meilleures stratégies de la recherche clinique. Nos connaissances restent cependant pavées de larges lacunes. Dans cette revue, nous discuterons l'état de connaissance des mécanismes de l'affection et de la prise en charge clinique ; et nous soulignerons les domaines où des connaissances complémentaires sont attendues.

### AMÉLIORER LE PRONOSTIC DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ?

Il y a presque 40 ans, un expert reconnu, Fred Zuspan, tout en admettant connaître très peu de l'origine de la maladie, déclarait que si les soignants appliquaient les connaissances disponibles aux soins, l'essentiel de la mortalité maternelle et beaucoup de difficultés néo-natales seraient évités [4]. Ceci était tout à fait exact dans un pays développé. L'approche qui reposait essentiellement sur la délivrance de la femme pré-éclamptique dont l'état s'aggravait a largement réduit la mortalité maternelle. Toutefois au prix de la venue au monde de nouveau-nés malades et prématurés par iatrogénie. Environ 10 p. 100 des pré-éclampsies surviennent avant 37 semaines et 15 p. 100 des naissances prématurées aux États-Unis proviennent de délivrance pour pré-éclampsie. Néanmoins, ces modalités de prise en charge sont toujours considérées comme les plus favorables. Chez les femmes ayant une pré-éclampsie franche, aucun traitement n'a suffisamment influé la physiopathologie pour améliorer le pronostic. C'est pourquoi dans les pays développés l'essentiel est d'améliorer le niveau de compréhension qui permettrait la prévention de la pré-éclampsie.

La situation est bien pire dans les pays en voie de développement : en plus des complications néo-natales, la pré-éclampsie/éclampsie est une cause majeure de mortalité maternelle. Dans ces pays, la mortalité maternelle à l'occasion d'une naissance est de 1/48 et 15 à 80 p. 100 des décès sont la conséquence d'une pré-éclampsie [5] ; le risque est de 1/3 700 aux États-Unis. Dans les pays en voie de développement, notre effort actuel doit porter sur l'application des soins dont nous connaissons déjà l'utilité.

## PRÉ-ÉCLAMPSIE/ÉCLAMPSIE : DONNÉES ACTUELLES

### Épidémiologie

La pré-éclampsie est essentiellement une maladie de la première grossesse. Les femmes enceintes pour la première fois courent un risque de développer une pré-éclampsie presque trois fois supérieur aux femmes dont les grossesses antérieures se sont terminées au-delà du 5<sup>e</sup> mois [6]. Cette observation, l'une des plus anciennes dans la pré-éclampsie suggérait l'implication d'un facteur immunologique. Il est possible que la tolérance de l'intrication singulière de la mère et du fœtus, qui partagent seulement la moitié de leurs génomes et sont cependant en contact étroit par le sang et les autres tissus, soit facilitée par l'exposition préalable aux antigènes paternels. Cet argument est soutenu par plusieurs observations : après la première grossesse, les grossesses ultérieures avec un géniteur différent sont associées à un risque intermédiaire entre celui des primipares et celui des grossesses issues du même père [7]. Le risque est moindre pour les femmes qui ont eu la vie sexuelle la plus durable avec le père de l'enfant [8]. Enfin, comme le prédit cette hypothèse, l'utilisation de préservatifs augmente le risque de pré-éclampsie [9].

Les autres facteurs de risque de pré-éclampsie sont médicaux, métaboliques, obstétricaux, comportementaux et ethniques. Les facteurs de risque médicaux incluent l'hypertension artérielle, le diabète, les collagénoses et les thrombophilies [10]. Ces facteurs de risque sont indiscutables puisqu'ils ont été démontrés dans des études prospectives. Des études cas-contrôle chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont tenté d'identifier d'autres facteurs de risque. Avec cette approche, il a été démontré que les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont plus souvent des anomalies lipidiques [11], une résistance accrue à l'insuline [12], une fonction endothéliale anormale [13], une hyperhomocystéinémie [14] ou une élévation de la testostérone [15] par comparaison aux femmes dont les grossesses antérieures ont été normales. La présence de ces anomalies bien des années après l'accouchement a été extrapolée pour identifier des différences antérieures à la grossesse. Bien sûr, d'autres explications potentielles ont été proposées ; parmi elles, des modifications persistantes induites par la grossesse pré-éclampsique et les effets bénéfiques des grossesses normales.

Les autres données épidémiologiques pointent un risque accru chez les femmes noires, celles qui sont plus âgées ou obèses [16]. Les facteurs obstétricaux impliquent des grossesses multiples, la môle hydatiforme et les placentas d'anasarque [10]. Les risques obstétricaux ont en commun l'augmentation de la masse placentaire.

Ces facteurs de risque ont des caractéristiques communes. La propension à réduire le flux sanguin placentaire absolu ou relatif est l'une de celle qui a très vite attiré l'attention. En effet, plusieurs des affections médicales prédisposant à la pré-éclampsie sont associées à une maladie microvasculaire. La thrombophilie aboutit à une obstruction thrombotique des vaisseaux décidaux irrigant le placenta. Il a été suggéré que les maladies obstétricales avec gros placenta aboutissaient à une situation où la masse trophoblastique excédait la capacité des vaisseaux normaux à perfuser le placenta, avec une réduction relative de la perfusion placentaire. Ces faits, combinés aux preuves morphologiques détaillées plus loin, d'une diminution du flux sanguin dans le placenta pré-éclampsique, ont suggéré l'hypothèse que la réduction de la perfusion placentaire est le facteur gravidique

aboutissant à la pré-éclampsie [17]. Il est évident que le placenta constitue un élément capital puisqu'une pré-éclampsie peut survenir en l'absence de fœtus (môle hydatiforme) ou en l'absence de distension utérine (grossesse extra-utérine) [18]. De même, l'observation de pré-éclampsies associées à des grossesses extra-utérines où l'ablation du placenta était impossible à cause d'un risque hémorragique, aboutissant à sa résorption lente, a montré que la pré-éclampsie disparaissait plusieurs mois après la délivrance [18]. La diminution de perfusion est en situation d'être l'anomalie placentaire aboutissant à la pré-éclampsie.

Plusieurs facteurs de risque tels qu'être une femme noire, obèse, ou dont la testostéronémie est élevée sont difficiles à relier avec la réduction du flux sanguin placentaire, même si chacun d'eux constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Cette constatation suggère une relation entre la pré-éclampsie et des événements cardiovasculaires plus tardifs. Pendant des années on a considéré que la pré-éclampsie causait des lésions vasculaires aboutissant à un risque ultérieur accru d'hypertension artérielle ou de maladies cardiovasculaires. En 1933, Léon Chesley a débuté une étude magistrale conclue à la fin des années 70 [19]. Ayant soigneusement identifié des patientes éclamptiques, il a suivi presque 200 sujets pendant 47 ans. Deux femmes ont été perdues de vue. En choisissant des femmes éclamptiques, il écarta les objections opposées à plusieurs études antérieures où la relation entre pré-éclampsie et maladie cardiovasculaire était imputée à l'inclusion de femmes ayant une hypertension artérielle préalable. Son étude montra clairement que la pré-éclampsie/éclampsie ne causait aucune maladie cardiovasculaire. Les femmes dont l'éclampsie était survenue pendant leur première grossesse ne montrèrent aucun excès d'hypertension artérielle ou de mortalité cardiovasculaire pendant les 47 ans de suivi comparativement à un groupe contrôle approprié pour l'âge, la couleur de la peau ou le statut socio-économique, mais dont il faut noter que l'histoire des grossesses était inconnue. Ces données s'opposaient à celles des éclampsies compliquant les grossesses ultérieures : chez ces femmes, un excès frappant de maladie cardiovasculaire ou d'hypertension artérielle était observé. En conclusion, l'éclampsie hors primiparité est un marqueur de maladie cardiovasculaire sous-jacente. Le travail de Fisher et de ses collaborateurs a étendu cette conclusion à des femmes dont la biopsie rénale avait conclu à une pré-éclampsie [20]. Comme pour l'étude de Chesley, la pré-éclampsie de la première grossesse n'accroissait pas le risque cardiovasculaire par comparaison à la population générale. Cependant, cette étude a fourni une information supplémentaire importante : les femmes dont la grossesse s'était déroulée sans pré-éclampsie avaient un risque réduit de maladie cardiovasculaire ultérieure, par comparaison aux femmes de la population générale. Cette information renforce l'idée que les facteurs de risque de pré-éclampsie et de maladie cardiovasculaire sont similaires.

### **Génétique de la pré-éclampsie**

Effectuer les études génétiques est une gageure : la maladie ne concerne que la moitié de la population, ne survient pas avant l'âge adulte et ne se manifeste qu'au cours de la grossesse. En dépit de ces démentis, l'hérédité contribue à la pré-éclampsie. Une modélisation détaillée reposant sur le mode de transmission n'a pas été fructueuse [21]. La plupart des études désigne la mère comme source de la prédisposition génétique à la pré-éclampsie. Cependant des études récentes sug-

gèrent qu'une contribution paternelle joue un rôle, toutefois moindre que sa contrepartie maternelle [22]. Des études de localisation génique sont en cours, mais jusqu'à présent aucune région du génome n'a semblé isolément impliquée ; il en va de même pour les études de gène candidat. Plusieurs polymorphismes génétiques perturbant une fonction physiologique dont l'implication est plausible ont été mis en cause chez les femmes pré-éclampsiques [23]. Cependant ces constatations sont spécifiques d'une population, et ne sont pas reproductibles dans la plupart ou la totalité des autres populations. Cette hétérogénéité laisse penser que les causes de la pré-éclampsie sont également hétérogènes et qu'il est peu vraisemblable qu'un unique « gène de la pré-éclampsie » soit identifié.

### Les deux étapes de la pré-éclampsie (fig. 1)

La pré-éclampsie est une maladie en deux étapes : la première consiste en une réduction de la perfusion placentaire, et la seconde en un syndrome maternel. Ces deux composantes ont fait l'objet de progrès récents.

#### PREMIÈRE ÉTAPE

La grossesse normale est associée à un remodelage extraordinaire des vaisseaux utérins qui irriguent le placenta. Dans l'utérus non gravide, les artères spiralées qui perfuseront le placenta pendant la grossesse sont des petites artères musculaires typiques. Pendant la grossesse, ces vaisseaux sont considérablement modifiés entre la 2<sup>e</sup> et la 22<sup>e</sup> semaine de gestation. Le diamètre luminal est multiplié par quatre et le muscle lisse de la paroi vasculaire disparaît [24]. Les cellules endothéliales bordant les vaisseaux sont remplacées par des cellules trophoblastiques modifiées pour exprimer les antigènes importants de l'endothélium [25]. Cette transformation ne survient pas dans la pré-éclampsie : certains vaisseaux sont remodelés, mais jamais au delà de la limite muqueuse de l'utérus, alors que dans la grossesse normale ces modifications s'étendent au tiers interne du myomètre. Nombreux sont les vaisseaux qui ne sont pas remodelés. Le mécanisme implique l'invasion trophoblastique. Bien que des modifications précoces dans les vaisseaux précèdent l'invasion trophoblastique [26], le remodelage final est associé à un mélange inextricable des tissus maternels et du trophoblaste fœtal lorsque celui-ci envahit les vaisseaux maternels [24]. Les études détaillées de l'invasion trophoblastique ont démontré une expression précisément orchestrée des molécules d'adhésion trophoblastique et de leurs récepteurs lorsque le trophoblaste envahit en profondeur le stroma décidual ou les lumières des vaisseaux sanguins [27]. Cette séquence d'événements est troublée dans la pré-éclampsie où le trophoblaste continue d'exprimer un phénotype de molécules d'adhésion non associé à l'invasion [28]. In vitro, des travaux montrent que le phénotype des molécules d'adhésion du trophoblaste est influencé par l'oxygène [29]. En condition hypoxique (équivalente à la période précédant l'invasion vasculaire de la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse) c'est le phénotype non invasif qui est exprimé et le trophoblaste prolifère. Avec un contenu en oxygène plus important (après l'invasion vasculaire et le remodelage) les trophoblastes cessent de proliférer et acquièrent un phénotype invasif. Le phénotype non différencié, présent en condition hypoxique est identique à celui qui est observé in vivo dans la pré-éclampsie. L'hypothèse que les trophoblastes ne

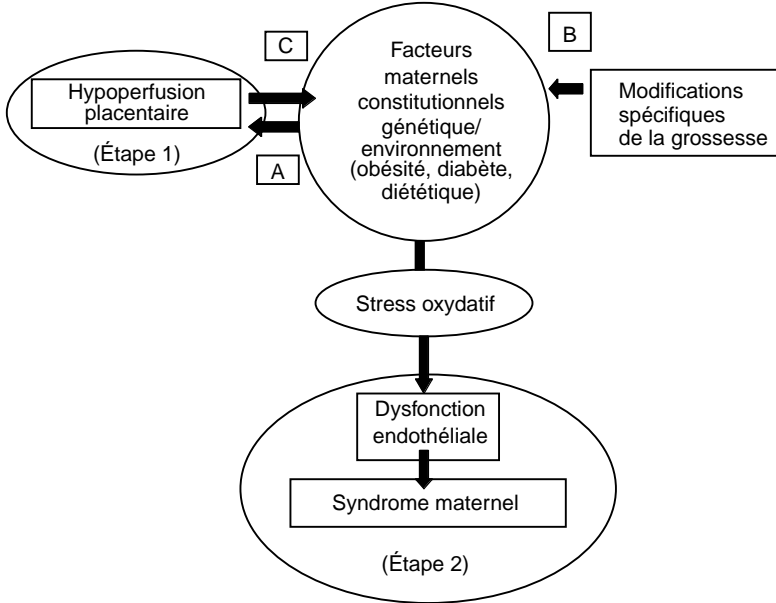


FIG. 1. — Interactions materno-fœtales dans la pré-éclampsie. La pré-éclampsie est représentée comme une maladie en deux étapes. L'hypoperfusion placentaire constitue la première étape. Cependant elle n'est pas suffisante pour aboutir au syndrome maternel de pré-éclampsie (étape 2) qui requiert une interaction avec des facteurs maternels génétiques ou liés à l'environnement. **A** indique que certains de ces facteurs constitutionnels peuvent eux-mêmes réduire la perfusion placentaire (maladies microvasculaires ou thrombophilies). **B** souligne que les caractéristiques maternelles et leurs réponses à l'hypoperfusion sont influencées par les modifications spécifiques de la grossesse. Celles-ci incluent des variations physiologiques, mais aussi des modifications métaboliques, par exemple les altérations lipidiques, la résistance à l'insuline et l'activation de la réponse inflammatoire typique de la grossesse. **C** suggère que plus que la production placentaire passive de médiateurs en réponse à l'hypoxie et à la reperfusion post-hypoxique, un (ou plusieurs) signal fœto-placentaire orienté modifie la physiologie maternelle et son métabolisme. Il tente d'accroître l'apport nutritionnel pour contourner l'hypoperfusion placentaire. Cette modification ne serait pas tolérée par certaines femmes et contribuerait à la composante maternelle des interactions.

Ce modèle propose que le stress oxydatif produit en réponse aux interactions materno-fœtales soit le lien entre les deux étapes. L'endothélium est ici la cible, et l'altération de la fonction endothéliale aboutit au syndrome maternel.

répondent pas ou ne reçoivent pas le signal hypoxique dans la pré-éclampsie a été formulée. Elle est soutenue par les concentrations élevées des facteurs de transcription HIF-1 et HIF-2 connus pour être surexprimés par l'hypoxie dans les placentas pré-éclamptiques [30].

En plus de l'implantation anormale, une autre constatation anatomique dans le placenta des femmes pré-éclamptiques renforce l'idée d'une hypoperfusion : outre l'absence de remodelage, de nombreux vaisseaux sont occlus par de la fibrine et entourés de cellules spumeuses, des macrophages chargés de lipides [31]. Cette modification rappelle celle de l'athérosclérose, renforçant la relation

entre pré-éclampsie et maladie cardiovasculaire ultérieure. Les modifications sont encore plus évocatrices du rejet de greffe, soulignant le rôle potentiel des interactions immunologiques fœto-maternelles dans l'implantation anormale.

## DEUXIÈME ÉTAPE

La diminution des perfusions placentaires dans la pré-éclampsie aboutit au syndrome maternel. Les anomalies histologiques de la pré-éclampsie suggèrent une réduction du flux sanguin vers les tissus maternels [10]. L'examen du cerveau, du foie, des glandes surrénales et du cœur de femmes décédées de ce syndrome montre des modifications compatibles avec une hypoperfusion. Dans ces organes, les constatations ont en commun une nécrose hémorragique compatible avec un flux sanguin réduit et un infarctissement. Les modifications caractéristiques dans le rein apportent d'avantage d'informations : l'examen en microscopie électronique montre un gonflement endothélial et mésangial considérable, suffisant pour occlure les glomérules ; des inclusions osmophiles dans les membranes basales ; mais pratiquement aucune altération podocytaire [32]. Cette modification n'est observée dans aucune autre forme d'hypertension artérielle et conforte l'idée que la pré-éclampsie n'est pas seulement le « démasquage » d'une hypertension essentielle par la grossesse. Les modifications frappantes des capillaires glomérulaires suggèrent que l'endothélium soit une cible de l'affection.

Une série de modifications physiopathologiques de la pré-éclampsie sont autant d'arguments pour un rôle important de la réduction de la perfusion des organes maternels [10]. Des mesures directes ou indirectes du flux sanguin cutané, rénal, hépatique, cérébral, rétinien ou encore dans l'espace intervilleux montrent une hypoperfusion. Celle-ci est secondaire à une vasoconstriction importante, à l'activation de la cascade de la coagulation aboutissant à des microthrombi et à une diminution du volume intravasculaire. Alors que le volume plasmatique est diminué, les hormones sensibles au volume indiquent un remplissage excessif, reflétant l'ampleur de la vasoconstriction. C'est ainsi que dans la pré-éclampsie, la rénine est diminuée [33] alors que l'ANF (facteur natriurétique auriculaire) est augmenté [34]. La vasoconstriction ne semble pas due à une concentration accrue des vasopresseurs habituels ou d'un agent isolé. Les femmes pré-éclamptiques manifestent plutôt une sensibilité accrue à la totalité des agents vasopresseurs. Bien qu'une coagulation intravasculaire disséminée ne survienne que chez 10 p. 100 environ des femmes pré-éclamptiques, des marqueurs plus sensibles indiquent qu'une activation de la cascade de la coagulation est perceptible chez la plupart des femmes pré-éclamptiques. La taille des plaquettes est augmentée indiquant un renouvellement accru, et plusieurs autres indicateurs plaquettaires sont également observés [35]. Le volume plasmatique est réduit chez la femme pré-éclamptique et la disparition du bleu d'Evans suggère qu'une fuite endothéliale est en partie responsable [10].

L'hypoperfusion et ses causes aboutissent à une panoplie d'anomalies cliniques. L'augmentation de la pression artérielle dans la pré-éclampsie résulte de la vasoconstriction caractéristique de la maladie. Fait notable, la valeur sémiologique de ces symptômes est bien plus importante que son rôle physiopathologique. La majorité des femmes ayant une pré-éclampsie n'ont pas d'élévation majeure de la pression artérielle, à l'exception de celles qui ont une pré-éclampsie surajoutée à une HTA pré-existante. À l'inverse, l'hypoperfusion a des conséquences hépatiques, rénales, fœto-placentaires et neurologiques [10]. Les modifications fonctionnelles

rénales de la pré-éclampsie sont caractéristiques : comme on s'y attend, le flux sanguin rénal est diminué, mais la réduction de la filtration glomérulaire excède cette seule explication. Une hypothèse vraisemblable a trait aux modifications morphologiques de l'endothélium des capillaires glomérulaires décrits ci-dessus. La protéinurie de la pré-éclampsie est due à une fuite non spécifique, reflétant peut-être l'agression de l'endothélium glomérulaire. La rétention de sodium caractéristique de la pré-éclampsie pourrait être secondaire à une rupture de balance glomérulo-tubulaire, plutôt qu'à un excès de minéralocorticoïde. Le dysfonctionnement rénal ne se borne pas aux glomérules. La diminution de la clairance de l'urate représente peut-être l'anomalie rénale la plus caractéristique et précède la diminution de la filtration glomérulaire [10]. On ignore si elle reflète une dysfonction tubulaire ou si elle est secondaire à la réduction du volume plasmatique.

Fait important, la plupart des modifications observées dans la pré-éclampsie cliniquement évidente peuvent être décelées des semaines voire des mois avant que la maladie soit flagrante [36]. Les anomalies fonctionnelles sévères de la pré-éclampsie à retentissement systémique rendent impossible la distinction des causes et des conséquences chez les femmes atteintes de ce syndrome. Les modifications qui précèdent la pré-éclampsie évidente et qui disparaissent dans le post-partum nous fournissent des explications physiopathologiques plausibles [37]. La susceptibilité aux agents vasopresseurs, l'activation de la cascade de la coagulation, la diminution d'excrétion des prostacyclines et du volume plasmatique précède de plusieurs semaines ou de plusieurs mois la pré-éclampsie clinique [37]. Toutes ces anomalies pourraient être expliquées par une dysfonction des cellules endothéliales. L'hypothèse que l'endothélium soit une cible centrale de la pré-éclampsie responsable de la plupart des autres modifications a été émise il y a une dizaine d'années [38]. Testée extensivement, elle est corroborée par la plupart des données disponibles [39]. Le tableau I indique les marqueurs de dysfonction endothéliale identifiés dans la pré-éclampsie. En accord avec le rôle central attribué à la dysfonction endothéliale, plusieurs de ces anomalies précèdent l'hypertension et la protéinurie.

En plus des anomalies physiologiques, des anomalies métaboliques sévères coexistent chez la femme pré-éclamptique. Le plus souvent elles constituent une accentuation des modifications métaboliques usuelles de la grossesse. Les modifications lipidiques de la pré-éclampsie sont semblables à celles de l'athérosclérose.

TABLEAU I. — MARQUEURS DE L'ACTIVATION ENDOTHÉLIALE DANS LA PRÉ-ÉCLAMPISIE.

---

Augmentation du vWF circulant [61]
Augmentation du rapport thromboxane/prostacycline dans la circulation [62]
Augmentation de l'endothéline [63]
Augmentation du VCAM circulant [64]
Augmentation de la thrombomoduline [65]
Diminution de l'excrétion d'oxyde nitrique [66]
Diminution de l'excrétion de prostacycline [67]
Augmentation de la fibronectine cellulaire* [68]
Augmentation de l'activité des facteurs de croissance* [69]
Augmentation du renouvellement plaquettaire* [70]

---

\* Démontrée dans des groupes de femmes qui ont développé ultérieurement une pré-éclampsie



Les triglycérides, les acides gras libres et le LDL-cholestérol sont augmentés alors que le HDL-cholestérol est diminué [40]. De plus, la fraction des lipoprotéines qui est le meilleur prédicteur d'une issue néfaste, les petits LDL denses sont augmentés chez les femmes pré-éclampsiques. Celles-ci ont également une résistance accrue à l'insuline [41]. Fait intéressant, la plupart de ces modifications métaboliques augmentent le substrat nutritionnel disponible pour le fœtus : c'est ainsi qu'on a proposé que la pré-éclampsie soit une réponse maternelle anormale à un signal fœtal approprié [36].

#### INTERACTIONS MATERNOFŒTALES

L'idée qui prévaut actuellement dans la pré-éclampsie est la suivante : l'hypoperfusion placentaire aboutit à la production d'agents intermédiaires qui altèrent la fonction des cellules endothéliales et conditionnent la 2<sup>e</sup> étape de la pré-éclampsie. Un problème persiste dans ce modèle : l'abaissement du flux sanguin n'est pas suffisant pour déclencher la 2<sup>e</sup> étape. D'autres maladies sont associées à une réduction du flux placentaire qui n'aboutit pas à une pré-éclampsie. Par exemple, le retard de croissance intra-utérine (RCIU) est associé à une diminution de nutriments délivrés au fœtus et à une diminution du flux sanguin utéroplacentaire qui n'est pas toujours associée au syndrome maternel de pré-éclampsie. L'implantation anormale et les défauts de remodelage des vaisseaux irrigant le placenta chez les femmes pré-éclampsiques est également observée dans le RCIU, mais seulement dans un tiers des naissances prématurées [42]. Ces anomalies ne sont pas spécifiques de la 2<sup>e</sup> étape, indiquant que l'hypoperfusion placentaire n'est pas suffisante pour aboutir à la pré-éclampsie. Il apparaît donc que les conséquences de l'hypoperfusion placentaire sont déterminées par l'interaction avec des facteurs maternels. Ce sont les facteurs de risque génétiques, comportementaux ou environnementaux décrits plus haut. L'extrême variabilité des manifestations de la pré-éclampsie – dont le spectre s'étend de femmes dont l'atteinte est minimale, satisfaisant tout juste les critères du diagnostic et donnent naissance à un enfant normal, jusqu'aux patientes dont la maladie comporte un risque vital pour elles et leur fœtus – suggèrent une contribution diverse de l'hypoperfusion placentaire et des facteurs d'origine maternelle. Dans certains cas, une réduction significative de la perfusion placentaire coïnciderait avec une contribution maternelle minimale, alors que dans d'autres cas, une femme pourrait être extrêmement sensible à l'hypoperfusion et ne requérir qu'une minime diminution du flux sanguin placentaire. L'application du modèle résumé à la figure 1 montre que les risques sont modulés par les modifications propres à la grossesse, et suggère qu'une réponse fœto-placentaire modifiant la physiologie et le métabolisme maternel puisse également être impliquée.

### Traitement

Le traitement de la pré-éclampsie est largement empirique. La délivrance interrompt la progression de la maladie au prix d'un risque concomitant de prématurité. Toutes les tentatives destinées à s'opposer aux mécanismes physiopathologiques au stade de pré-éclampsie symptomatique ont échoué. Même les traitements palliatifs destinés à prolonger la grossesse et à améliorer la maturité fœtale sont controversés car ils accroissent le risque maternel et fœtal [43]. Des tentatives

récentes pour prévenir la pré-éclampsie, qui sont en réalité des traitements précoces, ont semblé prometteuses. Dans les pays en voie de développement, la supplémentation en calcium débutée dans la première moitié de la grossesse pour réduire l'incidence de la pré-éclampsie a été efficace dans plusieurs petits essais [44]. Dans un travail plus vaste réalisé aux États-Unis, cette approche n'a pas été efficace [45]. L'explication n'en est pas claire : est-ce la meilleure précision des grands essais ? ou encore le traitement n'est-il efficace qu'en cas de carence prolongée en calcium ? Une nouvelle étude, planifiée par l'OMS va utiliser les suppléments calciques dans les populations où il est établi que l'apport calcique est faible.

L'administration d'une faible dose d'aspirine (60 à 80 mg par jour) débutée tôt dans la grossesse a également été efficace dans des petites études mais, de nouveau, pas dans des travaux plus vastes. Fait intéressant, une méta-analyse portant sur les 35 000 femmes incluses dans les essais randomisés indique une réduction mineure mais significative de la mortalité périnatale [46]. Des travaux sont en cours pour réévaluer les données initiales afin d'identifier le(s) sous-groupe(s) dans lequel ce traitement serait efficace. La leçon à retenir des études impliquant calcium ou aspirine est la suivante : le traitement institué tôt dans la grossesse peut être efficace, mais lorsque la maladie est évidente il n'y a aucun indice de succès. À l'inverse, ces résultats soulèvent la question suivante : l'efficacité de chaque traitement ne concernant que certaines femmes, existe-t-il une hétérogénéité de la pré-éclampsie ?

L'impact majeur de l'éclampsie dans les pays en voie de développement a été évalué dans un grand essai comparant le sulfate de magnésium, le diazépam ou le dilantin pour la prévention des convulsions chez les femmes éclamptiques [47]. Depuis des années, les obstétriciens clamaient que le magnésium constituait le « traitement de choix » par opposition aux anticonvulsivants conventionnels, d'une part en raison de sa tolérance chez le nouveau-né, ou peut-être par inertie conservatrice. De façon inattendue, l'étude a montré que dans les pays en voie de développement, la magnésium administré par voie parentérale était sûr et bien plus efficace pour réduire les convulsions que les deux autres produits. Une méta-analyse des essais impliquant le magnésium a même démontré une réduction de la mortalité maternelle avec le sulfate de magnésium [48]. Dans un autre essai clinique réalisé aux États-Unis, le sulfate de magnésium utilisé dans la pré-éclampsie pour prévenir les convulsions est plus efficace que le dilantin [49]. Il est vraisemblable que le magnésium agisse par un mécanisme différent de l'effet anticonvulsivant, peut-être via une vasodilatation cérébrale<sup>1</sup>.

## INCERTITUDES

### Épidémiologie

Il reste beaucoup à apprendre sur la pré-éclampsie. Bien que des études longitudinales et la surveillance à long terme après la grossesse aient accru notre compréhension de l'affection, elles laissent en suspens plusieurs questions

1. Le sulfate de magnésium n'est pas disponible en France (NDT).

importantes [37]. Parmi les différences décelées avant les manifestations cliniques de la maladie, quelles sont celles impliquées dans la physiopathologie précoce et quels sont les facteurs de risque qui précèdent la grossesse ? Les différences observées plusieurs années après une grossesse compliquée de pré-éclampsie précédaient-elles celle-ci et ont-elles contribué à la pré-éclampsie ? Est-ce la pré-éclampsie qui a déterminé ces modifications à long terme, ou est-ce la grossesse normale qui a un effet protecteur ? La réponse à toutes ces questions ne peut venir que d'une étude longitudinale des femmes dès avant leur première grossesse et pendant des années après celle-ci.

Est-il possible de réduire l'hétérogénéité de la pré-éclampsie par une classification plus précise ? Notre compréhension du diabète et de l'hypertension artérielle a été considérablement améliorée par le démembrement de ces affections. Un bénéfice similaire dans la pré-éclampsie est plausible. Aujourd'hui, la classification la plus logique s'appuierait sur le terme de la grossesse auquel la maladie apparaît. Bien qu'une telle distinction n'ait pas été beaucoup utilisée, il existe des différences épidémiologiques selon que la pré-éclampsie survient précocement ou tardivement dans la grossesse. Le risque de récurrence est plus de trois fois supérieur chez les femmes dont la pré-éclampsie est survenue avant la 34<sup>e</sup> semaine [50]. De plus, les pré-éclampsies précoces sont associées à une hypotrophie néo-natale [51] alors que les pré-éclampsies plus tardives sont en réalité associées à de gros bébés (poids supérieur au 90<sup>e</sup> centile) [52]. Les tentatives pour comparer le phénotype selon cette classification, c'est-à-dire les pré-éclampsies avec ou sans retard de croissance, dans d'autres classifications pourraient fournir des données utiles.

### Physiopathologie

La question clé a trait à la nature du lien entre la première et la deuxième étape de la pré-éclampsie. Les candidats sont nombreux, des médiateurs chimiques résultant de l'hypoperfusion jusqu'à un signal fœto-placentaire émis en réponse à cette agression. La plupart des données actuelles attribue un rôle au stress oxydatif [53]. Les similitudes entre pré-éclampsie et athérosclérose ultérieure orientent vers l'hypothèse oxydative qui a été fructueuse pour l'athérosclérose et pourrait rendre intelligible la nature du lien dans la pré-éclampsie. Cette hypothèse propose que les modifications lipidiques de l'athérosclérose résultent de la génération de LDL denses [54]. Ce variant LDL est augmenté dans l'athérosclérose et la pré-éclampsie, et a un accès préférentiel et une persistance prolongée dans l'espace sous-endothélial. À cet endroit, il est hors de portée des anti-oxydants circulants. De plus, les petits LDL denses sont plus efficacement oxydés que les LDL habituels. L'oxydation des LDL tient donc à leur environnement autant qu'à la facilité qui leur est inhérente. Une fois oxydés les ox-LDL altèrent la fonction endothéliale et stimulent l'expression des antigènes de surface qui attirent les macrophages jusqu'à la formation éventuelle de cellules spumeuses. Il est vraisemblable qu'une partie au moins de ce scénario soit exact dans la pré-éclampsie. Des indices abondants attestent la génération de produits en réponse au stress oxydatif dans le sang et les tissus des femmes pré-éclamptiques [40]. Les produits d'oxydation lipidique incluent le malondialdéhyde (MDA) et les isoprostanes. Les protéines carbonylées et la nitrotyrosine sont présentes dans le placenta pré-éclamptique, la nitrotyrosine est présente dans les vaisseaux maternels [55] ; des anticorps dirigés contre des LDL oxydés sont également décelés. L'hypoperfusion placentaire pourrait déterminer la génération

des radicaux libres par un mécanisme d'hypoperfusion. Pendant la grossesse normale, le flux sanguin utérin, et en conséquence, le flux placentaire est très variable. Le flux sanguin utérin est diminué par l'effort et dans les positions où un grand utérus interfère avec sa propre irrigation. C'est ainsi qu'en position debout, assise ou allongée sur le dos, le flux sanguin utérin est nettement diminué vers la fin de la grossesse avec un rétablissement d'un flux sanguin normal au changement de position. Il semble que le placenta normal soit protégé contre la génération des radicaux libres résultant de cette variabilité, même si le MDA circulant est discrètement augmenté au cours de la grossesse normale [56]. Cependant il est plausible que la tolérance de cette variabilité physiologique du flux sanguin placentaire ne soit pas aussi bonne lorsque la pré-éclampsie a préalablement réduit ce flux. La régulation positive de la xanthine oxydase déshydrogénase aux sites d'implantation placentaire des femmes pré-éclantiques milite en faveur de cette hypothèse [57]. L'hypoxie régule positivement cette enzyme qui est responsable de la génération d'ion superoxyde après hypoperfusion/reperfusion.

Un petit essai contrôlé et randomisé sur l'effet des anti-oxydants pour prévenir la dysfonction endothéliale constitue le plus solide argument en faveur du rôle du stress oxydatif entre hypoperfusion placentaire, dysfonction endothéliale et deuxième étage de la pré-éclampsie [58]. Des femmes à haut risque ont reçu après randomisation 1 g de vitamine C et 400 UI de vitamine E à partir de la 20<sup>e</sup> semaine de gestation, ou un placebo. Chez les 140 femmes recevant l'anti-oxydant, une diminution de l'activation endothéliale et également du risque de pré-éclampsie a été observée. Cette étude suggère un rôle du stress oxydatif dans la genèse de la dysfonction endothéliale, mais il est prématuré que ces constatations modifient la pratique clinique. Du fait du schéma de l'étude, 70 femmes seulement ont pris les médicaments tout au long de la grossesse ; la diminution du risque persistait jusque dans ce petit groupe. Cependant, il n'est pas établi que ce résultat soit reproductible dans des études plus vastes (ça n'a pas été le cas avec l'aspirine et le calcium). Surtout l'innocuité foetale doit être établie par des essais importants comme ceux débutés en Angleterre et au Canada.

Une autre question est intrigante : si la pré-éclampsie et la maladie cardiovasculaire ultérieure partagent les mêmes facteurs de risque, pourquoi la pré-éclampsie se résout-elle avec la cessation de la grossesse alors que la maladie cardiovasculaire est différée de plusieurs décennies ? Qu'est-ce qui sensibilise la femme enceinte à des facteurs de risque qui d'ordinaire ne s'expriment qu'après plusieurs décennies ? Une réponse possible vient de la démonstration que la grossesse normale est associée à l'activation de la réponse inflammatoire [59]. Chez les femmes enceintes, les monocytes ont une expression accrue des marqueurs de l'inflammation, par comparaison aux femmes non enceintes. L'expression des marqueurs d'inflammation dans les monocytes des femmes enceintes est presque équivalente à ce qui est observé dans le sepsis. Les marqueurs inflammatoires sont à peine plus élevés chez les femmes pré-éclantiques que chez les femmes dont la grossesse se déroule normalement. Ces observations sont compatibles avec le rôle émergent de l'inflammation dans la genèse de la maladie cardiovasculaire de la population générale [60].

## Traitement

Il est établi que le magnésium constitue le traitement de choix pour prévenir la récurrence des convulsions dans l'éclampsie. Bien que les études à ce sujet aient eu lieu dans des pays en voie de développement et que leurs conclusions

s'appliquent à ces populations, l'usage du magnésium dans cette circonstance ne s'est pas considérablement accrue. Pourquoi ? Plusieurs explications peuvent être avancées. Le magnésium est bon marché, et les compagnies pharmaceutiques ne sont pas disposées à soutenir son utilisation ; les résultats n'ont été publiés qu'en langue anglaise ; les professions de santé se méfient du magnésium, ou hésitent à utiliser un produit nouveau etc. Ces alternatives illustrent surtout la nécessité d'évaluer les stratégies destinées à modifier les habitudes de soins dans les pays en voie de développement, avec les outils modernes d'investigation des services de santé. Bien trop souvent une évaluation superficielle aboutit à une conclusion destinée à guider les décisions politiques. Cette approche n'est pas appropriée en recherche clinique ou fondamentale, pas plus que pour infléchir une politique. Il est indispensable d'appliquer des stratégies de recherche en vue d'identifier la meilleure approche pour développer une politique de santé.

Bien que nous sachions que le sulfate de magnésium a une efficacité prophylactique supérieure dans la pré-éclampsie à celle du dilantin, nous ignorons chez quelles femmes ce traitement préventif est le plus approprié. Dans l'étude démontrant son efficacité, l'élévation de la pression artérielle au delà 140/90 mmHg constituait le seul pré-requis au traitement [49]. Il est vraisemblable que toutes les femmes n'ont pas un risque identique de convulsion. Le magnésium utilisé par voie parentérale n'est pas dépourvu de risque, et il serait utile de réserver son usage aux femmes dont la balance bénéfice/risque est favorable. Cette question est en cours d'évaluation dans un essai international.

Les effets de prévention par l'aspirine et le calcium font miroiter l'idée que ces traitements débutés précocement préviennent la pré-éclampsie. Ils suggèrent également qu'une individualisation puisse être nécessaire. Cette étape pourrait être franchie avec l'identification des risques génétiques ou liés aux comportements. La quête d'un traitement qui serait bénéfique à toutes les pré-éclampsies n'est pas achevée. Le traitement anti-oxydant est actuellement le plus en vogue. Les choix futurs seront guidés par une meilleure compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie et spécifiquement du lien entre ses deux étapes.

## CONCLUSION

Nos progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie ont été considérables dans la dernière décennie. À l'évidence, la pré-éclampsie est hétérogène. Il est probable qu'il y ait un point de convergence, et c'est en amont qu'un traitement efficace universel doit être débuté, bien avant l'émergence de la maladie clinique. Aussi longtemps que les liens et les points de convergence ne sont pas identifiés, il reste à reconnaître la diversité des facteurs de risque, et à tenter de les modifier chez les femmes à risque. La prise en charge pour réduire le risque maternel est bien établie. Une recherche liée aux services de santé dans les pays en voie de développement est indispensable pour promouvoir les stratégies à mettre en œuvre dans ces populations.

## Remerciements

Ce travail a été soutenu par un financement du NIH (Grant HD 30 367).

Nous remercions très vivement le D<sup>r</sup> Dominique Chauveau qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BROUGHTON PIPKIN FB, ROBERTS JM. Hypertension in pregnancy. *J Hum Hypertens*, 2000, **14**, 705-724.
2. CHESLEY LC. Hypertensive disorders of pregnancy. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978.
3. ROBERTS JM, REDMAN CW. Pre-eclampsia : More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*, 1993, **341**, 1447-1451.
4. ZUSPAN FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*, 1966, **9**, 954-972.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Revised 1990 estimates of maternal mortality : A new approach by who and unicef. Geneva : World Health Organization, 1996.
6. MISRA DP, KIELY JL. The association between nulliparity and gestational hypertension. *J Clin Epidemiol*, 1997, **50**, 851-855.
7. LI DK, WI S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol*, 2000, **151**, 57-62.
8. ROBILLARD PY, HULSEY TC. Association of pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*, 1996, **347**, 619.
9. KLONOFF-COHEN HS, SAVITZ DA, CEFALO RC et al. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*, 1989, **262**, 3143-3147.
10. ROBERTS JM. Pregnancy related hypertension. *In* : Creasy RK, Resnik R, (eds) : Maternal fetal medicine. Philadelphia : W. B. Saunders, 1998, 833-872.
11. HUBEL CA, SNAEDAL S, NESS RB et al. Dyslipoproteinaemia in postmenopausal women with a history of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 2000, **107**, 776-784.
12. LAIVUORI H, TIKKANEN MJ, YLIKORKALA O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 2908-2911.
13. CHAMBERS JC, FUSI L, MALIK IS et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*, 2001, **285**, 1607-1612.
14. VAN PAMPUS MG, DEKKER GA, WOLF H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **180**, 1146-1150.
15. LAIVUORI H, KAAJA R, RUTANEN EM et al. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 344-347.
16. ESKENAZI B, FENSTER L, SIDNEY S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA*, 1991, **266**, 237-241.
17. PAGE EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1939, **37**, 291-293.
18. SHEMBREY MA, NOBLE AD. An instructive case of abdominal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1995, **35**, 220-221.
19. CHESLEY LS, ANNITTO JE, COSGROVE RA. The remote prognosis of eclamptic women : Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol*, 1976, **124**, 446-459.
20. FISHER KA, LUGER A, SPARGO BH et al. Hypertension in pregnancy : Clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine*, 1981, **60**, 267-276.
21. ARNGRIMSSON R, BJORNSSON H, GEIRSSON RT. Analysis of different inheritance patterns in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Hypertens Pregnancy*, 1995, **14**, 27-38.
22. ESPLIN MS, FAUSETT MB, FRASER A et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 867-872.

23. BROUGHTON PIPKIN F. What is the place of genetics in the pathogenesis of pre-eclampsia ? *Biol Neonate*, 1999, **76**, 325-330.
24. ROBERTSON WB, BROSENS IA, DIXON HG. Placental bed vessels. *Am J Obstet Gynecol*, 1973, **117**, 294-295.
25. ZHOU Y, FISHER SJ, JANATPOUR M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion ? *J Clin Invest*, 1997, **99**, 2139-2151.
26. CRAVEN CM, MORGAN T, WARD K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*, 1998, **19**, 241-252.
27. CROSS JC, WERB Z, FISHER SJ. Implantation and the placenta : Key pieces of the development puzzle. *Science*, 1994, **266**, 1508-1518.
28. ZHOU Y, DAMSKY CH, CHIU K et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*, 1993, **91**, 950-960.
29. GENBACEV O, ZHOU Y, LUDLOW JW et al. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*, 1997, **277**, 1669-1672.
30. RAJAKUMAR A, WHITELOCK KA, WEISSFELD LA et al. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod*, 2001, **64**, 499-506.
31. ZEEK P, ASSALI N. Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *Am J Clin Pathol*, 1950, **20**, 1099-1109.
32. MCCARTNEY CH. The acute hypertensive disorders of pregnancy, classified by renal histology. *Gynaecologia*, 1969, **167**, 214-220.
33. BROWN MA, WANG J, WHITWORTH JA. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*, 1997, **19**, 713-726.
34. MALEE MP, MALEE KM, AZUMA SD et al. Increases in plasma atrial natriuretic peptide concentration antedate clinical evidence of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **74**, 1095-1100.
35. MYATT L, MIODOVNIK M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol*, 1999, **23**, 45-57.
36. ROBERTS JM, COOPER DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*, 2001, **357**, 53-56.
37. ROBERTS JM. Preeclampsia : Is there value in assessing before clinically evident disease ? *Obstet Gynecol*, 2001, **98**, 596-599.
38. ROBERTS JM, TAYLOR RN, MUSCI TJ et al. Preeclampsia : An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, **161**, 1200-1204.
39. ROBERTS JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998, **16**, 5-15.
40. HUBEL C, ROBERTS J. Lipid metabolism and oxidative stress. *In* : Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, (eds) : *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy* : Appleton & Lange, 1999, 453-486.
41. KAAJA R, LAIVUORI H, LAAKSO M et al. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism*, 1999, **48**, 892-896.
42. ARIAS F, RODRIQUEZ L, RAYNE SC et al. Maternal placental vasculopathy and infection : Two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, **168**, 585-591.
43. SIBAI BM, MERCER BM, SCHIFF E et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation : A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, **171**, 818-822.
44. BUCHER HC, GUYATT GH, COOK RJ et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *JAMA*, 1996, **275**, 1113-1117.
45. LEVINE RJ, HAUTH JC, CURET LB et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 69-76.
46. DULEY L, HENDERSON-SMART D, KNIGHT M et al. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences : Systematic review. *Br Med J*, 2001, **322**, 329-333.
47. ECLAMPSIA COLLABORATIVE GROUP. Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet*, 1995, **345**, 1455-1463.
48. DULEY L, HENDERSON-SMART D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, **2**, CD000128.

49. LUCAS MJ, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 201-205.
50. SIBAI BM, EL-NAZER A, GONZALEZ-RUIZ A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women : Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, **155**, 1011-1016.
51. XIONG X, MAYES D, DEMIANCZUK N et al. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **180**, 207-213.
52. XIONG X, DEMIANCZUK NN, BUEKENS P et al. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, **183**, 148-155.
53. ROBERTS JM, HUBEL CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia ? *Lancet*, 1999, **354**, 788-789.
54. WITZTUM JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 1994, **344**, 793-795.
55. ROGGENSACK AM, ZHANG Y, DAVIDGE ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension*, 1999, **33**, 83-89.
56. ARIKAN S, KONUKOGLU D, ARIKAN C et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest*, 2001, **51**, 145-149.
57. MANY A, HUBEL CA, FISHER SJ et al. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*, 2000, **156**, 321-331.
58. CHAPPELL LC, SEED PT, BRILEY AL et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk : A randomised trial. *Lancet*, 1999, **354**, 810-816.
59. SACKS GP, STUDENA K, SARGENT K et al. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, **179**, 80-86.
60. ROSS R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 115-126.
61. REDMAN CW, DENSON KW, BELIN LJ. Factor-viii consumption in preeclampsia. *Lancet*, 1977, **2**, 1249.
62. WALSH SW. Prostaglandins in pregnancy. *Reproductive Endocrinology, Infertility, Genetics*, 1989, **5**, 1-21.
63. TAYLOR RN, VARMA M, TENG NN et al. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, **71**, 1675-1677.
64. LYALL F, GREER IA, BOSWELL F et al. The cell adhesion molecule, vcam-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia : Does this indicate the mechanism of leucocyte activation ? *Brit J Obstet Gynaecol*, 1994, **101**, 485-487.
65. HSU CD, IRIYE B, JOHNSON TR et al. Elevated circulating thrombomodulin in severe preeclampsia [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol*, 1994 oct, **171**(4) : 1165]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, **169**, 148-149.
66. DAVIDGE ST, STRANKO CP, ROBERTS JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, **174**, 1008-1013.
67. FITZGERALD DJ, ENTMAN SS, MULLOY K et al. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation*, 1987, **75**, 956-963.
68. TAYLOR RN, CROMBLEHOLME WR, FRIEDMAN SA et al. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, **165**, 895-901.
69. TAYLOR RN, HEILBRON DC, ROBERTS JM. Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, **163**, 1839-1844.
70. HUTT R, OGUNNIYI SO, SULLIVAN MH et al. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1994, 146-149.