

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

MISE AU POINT

De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie

From preeclampsia to eclampsia: a pathophysiological approach

F. Meziani^{a,b,*}, A. Tesse^b, P. Asfar^a, F. Schneider^c, R. Andriantsitohaina^b,
A. Fournie^d, A. Gairard^e

^a Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, France

^b Inserm 771, CNRS UMR 6214, faculté de médecine, Angers, France

^c Service de réanimation médicale, hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

^d Département de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers, France

^e Institut Gilbert-Laustriat, UMR CNRS 7175 - LC1, faculté de pharmacie, 74, route du Rhin, 67401 Illkirch, France

Disponible sur internet le 16 juillet 2007

MOTS CLÉS

Prééclampsie ;
Grossesse ;
Inflammation ;
Hypertension ;
Angiogenèse ;
Microparticules

Résumé La toxémie gravidique ou prééclampsie est la principale cause de morbidité materno-fœtale. Malgré des progrès dans la compréhension de ses manifestations caractéristiques, la physiopathologie reste encore un domaine débattu. L'atteinte vasculaire généralisée, notamment au niveau de l'endothélium, semble être une pierre angulaire dans la pérennité des manifestations cardiovasculaires telle que l'hypertension artérielle. Cette maladie ne peut se développer sans la présence d'un placenta, qui constitue pour l'embryon et puis le fœtus le premier point d'ancrage et de dialogue avec le milieu maternel. Les réactions inflammatoires, immunitaires et l'expression des gènes qui s'y développent sont harmonieuses et limitées pendant la grossesse normale. Un déséquilibre, d'origine multifactorielle, peut conduire à un développement insuffisant des artères spiralées nécessaires à la croissance fœtale. Il apparaît alors une hypoxie locale et un stress oxydant qui vont générer une inflammation accrue, d'abord locale, puis, généralisée au niveau systémique chez la mère. Des cellules activées, comme les leucocytes et les plaquettes, ainsi que des espèces réactives de l'oxygène vont provoquer une dysfonction endothéliale. L'atteinte vasculaire est aussi la conséquence des effets des protéines placentaires anti-angiogéniques en excès qui inhibent primitivement la croissance placentaire. L'activation cellulaire ainsi généralisée constitue un cercle vicieux à la source de microparticules circulantes de phénotypes différents, qui contribuent à potentialiser la réaction systémique et l'inflammation vasculaire. Les facteurs anti-angiogéniques et les microparticules constituent actuellement des pistes de recherche thérapeutique.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex, France.

Adresse e-mail : FeMeziani@chu-angers.fr (F. Meziani).

KEYWORDS

Preeclampsia;
Pregnancy;
Inflammation;
Hypertension;
Angiogenesis;
Microparticles

Abstract Preeclampsia consists in a pathological disorder of pregnancy that is potentially harmful and life-threatening. It is the major cause of maternal-fetal morbidity and mortality. Clinical symptoms are now better documented, yet its physiopathology remains controversial. A generalized vascular injury, mainly at the endothelial level, is considered to be responsible for the persistence of cardiovascular manifestations such as arterial hypertension. This disease does not develop without the placenta, which represents the first organ that serves as a medium for exchange between the mother and the embryo, later the foetus. Inflammatory and immune reactions, along with gene expression that take place during normal pregnancy, are usually harmonious and limited, but an imbalance, probably from multifunctional origin, could lead to an insufficient development of helical arteries, which is necessary for the foetal growth. It appears plausible that a local hypoxia and oxidative stress will generate an increased inflammation, initially local and later generalized at the maternal systemic level. Then activated cells, such as leucocytes, platelets as well as the reactive oxygen species, induce the endothelial dysfunction. The vascular injury is also the consequence of the enhanced anti-angiogenic placental proteins, which primarily inhibit placental development. The general cell activation enters a vicious circle, originating microparticles of various phenotypes, which contribute to enhance a pathological systemic reaction, and vascular inflammation, which lead to complications such as eclampsia. It seems that the anti-angiogenic factors and microparticles may currently serve as a basis for research and development of therapeutics research.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Malgré les diverses connaissances accumulées, les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une des principales causes de mortalité maternelle et périnatale, due principalement à la toxémie gravidique ou prééclampsie.

Il est généralement admis que la toxémie gravidique résulte du déroulement incorrect de la placentation impliquant particulièrement les cellules trophoblastiques [1]. La genèse de la prééclampsie est probablement multifactorielle, des travaux conséquents lui ont été consacrés, repris dans des revues récentes [2,3]. Sur le plan systémique, il se produit un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium [4,5] et l'exagération d'un processus inflammatoire physiologique de la grossesse où le stress oxydatif prend une place importante [6-8]. Le but de cette revue est de faire le point sur les hypothèses physiopathologiques qui sont très nombreuses et font contraste avec la modicité des progrès thérapeutiques. En effet, bien que la prééclampsie et l'hypertension gestationnelle représentent deux pathologies fréquentes, 5 à 10 % des grossesses selon les pays, les nombreux travaux notifiés ces 20 dernières années ne définissent pas encore le cadre précis qui permettrait un progrès dans la prise en charge, notamment des situations de toxémie [9].

Toxémie gravidique, une maladie qui engage le pronostic vital

La toxémie gravidique, serait responsable de près de 15-25 % de la mortalité maternelle dans les pays développés [10]. C'est un syndrome qui associe essentiellement l'avènement, *de novo*, d'une hypertension artérielle (pression artérielle systolique ≥ 140 et une pression artérielle

diastolique \geq à 90 mmHg), chez des femmes normotendues avant la 20^e semaine, associée à une protéinurie (≥ 300 mg par 24 heures) en dehors d'un contexte d'infection urinaire.

Dans les pays développés, la mortalité maternelle est plutôt en réduction, mais pas le retard de développement fœtal ni la morbidité périnatale qui restent accrus, avec leur lot de complications invalidantes [11,12].

L'éclampsie est l'étape finale de la maladie, caractérisée par une épilepsie généralisée. Son mode de survenue n'est pas encore élucidé, mais l'atteinte vasculaire généralisée avec une hypertension artérielle mal contrôlée serait un facteur pathogénique. La prévention de l'éclampsie passe souvent par le contrôle de la pression artérielle et l'indication d'un accouchement prématuré, salvateur pour la mère [13,14]. Ainsi apparaît en clinique, pour ces pathologies de la grossesse, un besoin critique de stratégies pour prévenir, prédire ou améliorer leur évolution. L'amélioration de nos connaissances de l'atteinte vasculaire est donc primordiale.

Facteurs de risque

L'identification de facteurs de risque est utilisée en routine pour le suivi d'une grossesse et détecter une prééclampsie et conduit à élaborer des « guidelines » dans le conseil anténatal [15]. Dans une revue systématique récente d'études contrôlées [16], des facteurs de risque sont mis en relief : antécédent personnel ou familial de prééclampsie, primiparité, âge maternel supérieur à 40 ans, obésité, grossesses multiples et pathologies médicales chroniques comme diabète, syndrome des antiphospholipides, néphropathies consécutives à une hypertension artérielle préexistante.

Gestation, une greffe allogénique

Placentation et prééclampsie

Le tissu placentaire est caractérisé par le syncytiotrophoblaste, couche épithéliale, qui se trouve au contact direct du sang maternel, puis vient une interface de tissu cytotrophoblastique extravillósitaire qui envahit les artérioles maternelles et pour mener à bien le développement fœtal, des villosités engagent le placenta dans la paroi utérine.

Cet ensemble est dénommé unité utéroplacentaire dans laquelle différents éléments vont s'efforcer d'exister dans une symbiose et bien que le fœtus soit allogénique pour sa mère, il est clair que cela n'empêche pas le développement de la grossesse. En matière de reconnaissance immunitaire, le système d'histocompatibilité prend une part non négligeable dans les modifications observées au cours de la grossesse. Au départ, l'interaction cellulaire maternofoetale n'exprime pas les antigènes d'histocompatibilité forts, HLA-A,-B, ou-D, mais des cellules NK CD56 en excès [17]. Le cytotrophoblaste exprime, lui, une combinaison unique de trois classes de molécules d'histocompatibilité : HLA-G, HLA-E et HLA-C qui est polymorphe [18]. Les cellules NK sont des lymphocytes producteurs de cytokines et chymokines, intervenant dans des réactions d'inhibition ou d'activation cellulaires et exprimant le récepteur KIR (*killer immunoglobulin receptor*) qui reconnaît les molécules HLA-C [19]. En fonction de son génotype, ce récepteur pourrait influencer négativement sur l'interface maternofoetale et rendre la placentation inefficace et potentiellement

source de désordres systémiques généralisés. L'identification de futurs ligands trophoblastiques ainsi que de leurs récepteurs respectifs sur des cellules NK utérines et d'autres leucocytes, est une voie de recherche actuelle [20,21].

La diffusion des lésions est facilitée par l'environnement anatomique particulier, car, à côté de cette invasion interstitielle, l'invasion trophoblastique utérine est aussi vasculaire. Les cellules cytotrophoblastiques migrent dans la lumière des vaisseaux maternels aussitôt que les capillaires sont rencontrés. Elles se disposent le long des murs capillaires sous forme d'une membrane à quatre couches cellulaires, conduisant à la formation des artères spirales [22].

La grossesse, un processus inflammatoire en équilibre latent

Des phénomènes inflammatoires sont au centre de la genèse de la placentation et des manifestations systémiques, généralisées, notamment hémodynamiques, qui caractérisent une grossesse. Pendant la grossesse normale, plusieurs marqueurs de l'inflammation sont élevés, comme le fibrinogène et la CRP (Fig. 1).

La réponse inflammatoire augmente et présente un pic au troisième trimestre de la grossesse normale, impliquant des adaptations métaboliques telles que stress oxydant, hyperlipidémie, résistance à l'insuline [23]. Quand cette inflammation devient exagérée, elle donne lieu à un déséquilibre systémique néfaste qui caractérise la prééclampsie.

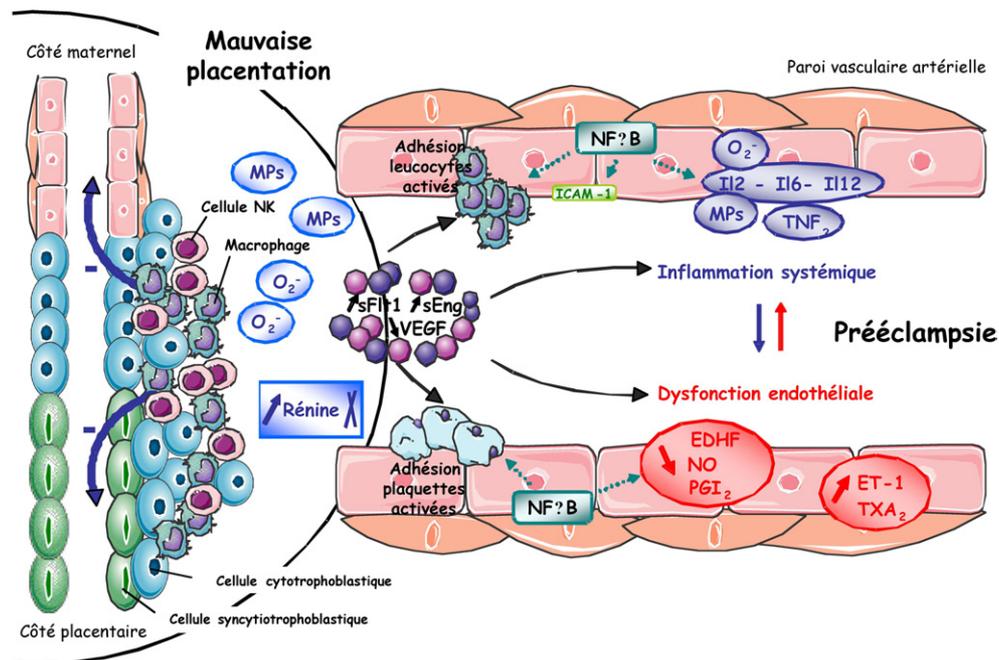


Figure 1 Effet d'une mauvaise placentation (à gauche) sur la vascularisation maternelle (à droite). L'interaction cellulaire à l'origine de l'implantation placentaire est anormale conduisant à une inflammation accrue, une hypoxie locale et un stress oxydant. La généralisation de ce phénomène est sous la dépendance de protéines anti-angiogéniques, de microparticules d'origine placentaire ainsi que de cytokines. Le syndrome inflammatoire systémique entraîne une dysfonction vasculaire généralisée avec une atteinte endothéliale.

Toxémie gravidique, une maladie inflammatoire

La réussite de l'unité utéroplacentaire est primordiale et son échec est, pour beaucoup d'auteurs, à l'origine de la prééclampsie [24]. Deux types de prééclampsies, placentaire et maternelle, peuvent être individualisées. Dans la prééclampsie initialement défailante, conduisant à un tissu hypoxique, siège d'un stress oxydant pathologique [25]. Ultérieurement de plus en plus hypoxique, le placenta engendre un syndrome toxémique grave avec une dysfonction hémodynamique manifeste. Le fœtus peut aussi souffrir de cet état qui amplifie l'insuffisance d'apport en oxygène et nutriments essentiels pour sa survie. D'un autre côté, la prééclampsie maternelle résulte de l'interaction entre un placenta normal et des anomalies microcirculatoires maternelles préexistantes, en rapport avec des états pathologiques systémiques chroniques, comme le diabète par exemple [26], ou une prédisposition génétique. Lors de ces états, la grossesse constitue un état de confrontation intense où la demande supplémentaire induite par l'unité utérofœtoplacentaire en croissance excède les ressources maternelles. Les connaissances récentes sur les gènes nouvellement exprimés au niveau placentaire, au fur et à mesure de son développement, ont permis de caractériser leurs variants. Ainsi, comparée à la grossesse normale, la prééclampsie est associée à une hyperactivité à l'angiotensine II et un niveau d'expression du gène de la rénine placentaire trois fois plus important [9]. La majorité des loci associés à la prééclampsie partagent une origine phylogénétique ou un aspect évolutif commun. Ils sont identifiés comme des marqueurs susceptibles d'être liés à l'avènement d'une prééclampsie et pourraient être utilisés comme des marqueurs précoces de dépistage ou de susceptibilité [27].

Dysfonction métabolique et prééclampsie

Les éléments qui relient obésité, insulino-résistance et pathologie hypertensive de la grossesse sont fréquemment rapportés [28]. Dans ce cadre, les échanges cellulaires du calcium semblent jouer un rôle central l'impliquant dans les différentes facettes de cette pathologie qui s'apparente au syndrome métabolique. Une insulino-résistance relative caractérise la grossesse, elle s'accroît de façon significative dans la prééclampsie et l'hypertension gestationnelle dans certains groupes de femmes. Cette résistance à l'insuline peut également entraîner des perturbations du métabolisme des lipides, associées à une augmentation de la prise de poids que l'on retrouve fréquemment dans les prééclampsies [29].

Manifestations vasculaires

Implication majeure de l'endothélium

Certaines hypothèses récentes font de la prééclampsie une pathologie en relation avec une inflammation centrée sur l'endothélium et son interaction avec les leucocytes, qui favorise une dysfonction endothéliale. Beaucoup de travaux ont mis en évidence des marqueurs d'activation cellulaire

endothéliale pendant la prééclampsie [30]. Il s'agit, entre autres, de niveaux circulants accrus du facteur von Willebrand, de l'endothéline, de la thrombomoduline et de la fibronectine. L'endothélium n'est pas la seule partie du vaisseau qui sera affectée pendant la prééclampsie. Le muscle lisse vasculaire est aussi atteint, siège de phénomènes inflammatoires comme l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) et l'expression accrue de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et d'interleukines [31]. Le rôle central de la réponse inflammatoire dans la prééclampsie semble avéré et, expérimentalement, de faibles doses d'endotoxines reproduisent chez les rates gravides un modèle de prééclampsie [32].

Des cellules endothéliales en culture, incubées dans du sérum de patientes prééclamptiques, voient leur perméabilité augmenter avec une production de cytokines et de substances vasoactives. Ces molécules amplifient les phénomènes d'adhésion et d'inflammation et ont été largement étudiées dans la prééclampsie à la fois *in vitro* et *in vivo*. Elles élèvent les concentrations sériques des produits de la dégranulation des neutrophiles : élastase, lactoferrine, leucotriènes et dérivés superoxydes. Cette activation concerne les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les monocytes. L'expression des molécules d'adhésion leucocytaire dans leur forme membranaire est augmentée dans la prééclampsie. L'activation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes est prépondérante au niveau de la circulation placentaire et plusieurs études montrent une élévation sérique spécifique de la E sélectine, de VCAM-1, et de ICAM-1 3 à 15 semaines avant le début des signes cliniques. Plusieurs cytokines (TNFα, IL2, IL6, IL12) et les formes solubles de leurs récepteurs sont élevées dans la prééclampsie et semblent impliquées dans l'activation de la cellule endothéliale. De plus, *in vitro*, le TNFα diminue la mobilité des cellules trophoblastiques, suggérant ainsi qu'il puisse altérer la régulation des phénomènes d'invasion. Le complément serait également impliqué dans cette réponse inflammatoire [33]. L'hypothèse d'une placentation pathologique insuffisante, après une inadaptation circulatoire locorégionale, puis systémique générale, est aussi à prendre en considération [34].

Facteurs protéiques pro-oxydants et prééclampsie

Les leucocytes, les cytokines pro-inflammatoires ainsi que le stress oxydant, vont générer une dysfonction vasculaire, notamment endothéliale. La sensibilité au calcium y est augmentée avec une baisse de la production locale de monoxyde d'azote (NO), une augmentation des substances pro-agrégantes et vasoconstrictives : thromboxane A2, endothéline-1, sérotonine, une diminution des substances anti-agrégantes et vasodilatatrices comme les prostacyclines et une réduction de sensibilité du muscle lisse vasculaire au GMPc et de la réponse vasodilatatrice [35].

Les neutrophiles circulants maternels peuvent aussi affecter le muscle lisse car ils peuvent en s'y infiltrant générer inflammation et stress oxydant et entraîner une cascade d'événements potentiellement délétères. La synthèse locale de thromboxane, suite à l'expression accrue de cyclooxygénase-2, pourrait être responsable d'une vasoconstriction menant à l'hypertension [31].

Plusieurs travaux ont mis en évidence des taux élevés de radicaux libres et de peroxylipides dans la prééclampsie, leur octroyant un rôle dans l'avènement de l'hypertension comme cela est décrit dans d'autres maladies [35]. Les dérivés oxygénés et en particulier les anions superoxydes (O_2^-) participent à l'activation de l'endothélium, des neutrophiles et des macrophages. De plus, l'augmentation des peroxylipides conduit à la libération de radicaux libres qui pourraient inactiver le NO, et particulièrement son action vasodilatatrice [36]. Des anticorps anti-agonistes des récepteurs de l'angiotensine AT1, avec une capacité à stimuler la NADPH oxydase, ont été identifiés dans la prééclampsie. Parallèlement, une diminution plasmatique des antioxydants comme la vitamine E a été observée. Ces modifications qui renforcent l'importance du niveau redox semblent importantes dans la physiopathologie de la prééclampsie. De plus, l'élévation des peroxylipides circulants induit l'expression de ICAM-1, molécule d'adhésion augmentée dans la prééclampsie via un mécanisme de transcription nucléaire médié par NFkB.

Cette surexpression de ICAM-1 entraîne un renforcement des phénomènes d'adhérence des monocytes aux cellules endothéliales, ainsi qu'un afflux de nombreux macrophages au niveau des lésions. En effet, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes activés sont présents dans la prééclampsie. Au niveau des espaces intervillositaires, ils induisent un excès de radicaux libres, nocifs pour l'endothélium. La formation de dérivés stables des peroxylipides ou de fragments de syncytiotrophoblastes participe à la généralisation du phénomène. Ainsi, le stress oxydatif a été proposé comme un lien entre l'ischémie placentaire et les manifestations vasculaires maternelles [37].

Facteurs anti-angiogéniques et prééclampsie

Récemment, il a été mis en évidence un excès de production placentaire de la forme soluble des récepteurs de type tyrosine-kinase (sFlt1) et de *transforming growth factor* - β (sEng), ainsi qu'une diminution des taux circulants du facteur vasculaire de croissance endothéliale (VEGF) chez des patientes prééclampsiques. Les mêmes auteurs démontrent que cet excès altère le facteur de croissance placentaire PlGF, ainsi que l'angiogenèse, pour induire des dysfonctions vasculaires, en particulier endothéliales, associées à l'avènement du syndrome toxémique [38,39]. Par ailleurs, l'administration de sFlt1 entraîne, chez l'animal en gestation, des lésions glomérulaires identiques à celles observées dans la prééclampsie [38].

L'hypothèse que la détection de ces marqueurs pourrait améliorer le pronostic de la maladie, en rendant plus précoce son diagnostic, a été évaluée dans une revue récente [3]. Il en ressort que le niveau de preuves est insuffisant pour se fonder seulement sur l'utilisation de ces marqueurs. Cette voie de recherche apparaît tout de même intéressante pour le développement de substances inhibitrices permettant de traiter la prééclampsie.

Plaquettes, microparticules et prééclampsie

Les plaquettes prennent part à la physiopathologie de la prééclampsie leur durée de vie est diminuée, ce qui aboutit

fréquemment à une thrombopénie. L'activation des plaquettes est démontrée, celle-ci participe au vasospasme, à l'hyperréactivité vasculaire généralisée ainsi qu'à la dysfonctionnement endothélial. Les plaquettes sont également impliquées dans les phénomènes inflammatoires. En effet, elles présentent, lors de la prééclampsie, un phénotype activé et circulent sous cette forme dans la circulation maternelle. Les produits de dégranulation plaquettaires présentent à la fois des propriétés thrombotiques et vasoactives qui peuvent accentuer les lésions observées au niveau placentaire [40]. Les microparticules, vésicules membranaires libérées par différents types de cellules, sont composées de phospholipides et de différentes protéines. Elles constituent un support d'échange d'information entre cellules et sont considérées comme un marqueur des processus d'activation et d'apoptose cellulaire. Elles peuvent constituer un vecteur des anomalies cellulaires engendrées par la placentation. D'ailleurs, la présence dans la circulation maternelle de particules provenant du placenta a été observée [41]. Les microparticules totales sont élevées dans la grossesse normale, cette élévation concerne les microparticules endothéliales et plaquettaires avec une augmentation de leur activité procoagulante [42].

Les microparticules pourraient être un lien entre la placentation et les phénomènes inflammatoires à la fois dans la grossesse normale et dans la prééclampsie. Elles sont probablement le fruit d'une activation cellulaire et, en particulier, le témoin d'une réaction inflammatoire locale au niveau de la décidua maternelle et participent ainsi au phénomène de tolérance de la greffe semi-allogénique fœtale. Dans la prééclampsie, les phénomènes de vésiculation sont décrits et contribuent à l'amplification de la réponse inflammatoire. Les microparticules interagiraient avec les différents types cellulaires et participeraient à la genèse des signes cliniques de prééclampsie [41,43].

In vivo, les fonctions des microparticules ne sont pas clairement définies actuellement, mais, in vitro, nous avons récemment montré que des microparticules issues de femmes prééclampsiques ont un tropisme vasculaire, laissant entrevoir leur rôle pro-inflammatoire, qui se traduit essentiellement par une production accrue de NO et d'au moins un facteur vasoconstricteur COX-2-dépendant, la 8-iso-prostaglandine F2a. L'élévation des microparticules participerait à la fois aux modifications du système de coagulation et aux mécanismes de la réaction inflammatoire [43].

Conclusion

La toxémie gravidique est une maladie vasculaire multifactorielle ayant pour origine une placentation inefficace. Elle est caractérisée par une inflammation systémique exagérée, source d'une activation cellulaire donnant lieu à une atteinte vasculaire endothéliale qui est potentialisée par des facteurs anti-angiogéniques et des microparticules ayant une activité anormalement procoagulante et pro-inflammatoire.

Références

- [1] Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12:301-8.

- [2] Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2440-8.
- [3] Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):168-80.
- [4] Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004;24(6):565-70.
- [5] Fischer T, Schneider MP, Schobel HP, Heusser K, Langenfeld M, Schmieder RE. Vascular reactivity in patients with preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(6):1489-94.
- [6] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- [7] Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004;44(4):374-80.
- [8] Lindheimer MD, Sibai BM. Antioxydant supplementation in preeclampsia. *Lancet* 2006;367(9517):1119-20.
- [9] Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(3):213-20.
- [10] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- [11] Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339(5):313-20.
- [12] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
- [13] Moodley J, Kalane G. A review of the management of eclampsia: practical issues. *Hypertens Pregnancy* 2006;25(2):47-62.
- [14] Stennett AK, Khalil RA. Neurovascular mechanisms of hypertension in pregnancy. *Curr Neurovasc Res* 2006;3(2):131-48.
- [15] Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330(7491):576-80.
- [16] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565-71.
- [17] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656-63.
- [18] King A, Burrows TD, Hiby SE, Joseph S, Verma S, Lim PB, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 2000;21:376-87.
- [19] Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 2002;20:217-51.
- [20] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007 (in press).
- [21] Moffett A, Loke YW. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal. *Placenta* 2004;25(1):1-8.
- [22] Ramsey EM, Corner GW, Donner MW, Stran HM. Radioangiographic studies of circulation in the maternal placenta of the rhesus monkey: preliminary report. *Proc Natl Acad Sci USA* 1960;46:1003-8.
- [23] Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(5):309-16.
- [24] Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1(2):98-114.
- [25] Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(6):342-52.
- [26] Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, Working NHLBI. Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41(3):437-45.
- [27] Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer A, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007;120(5):607-12.
- [28] Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2393-8.
- [29] Barden AE, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? *J Hypertens* 1999;17(9):1307-15.
- [30] Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-4.
- [31] Shah TJ, Walsh SW. Activation of NF- κ B and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):48 (e1-8).
- [32] Sakawi Y, Tarpey M, Chen YF, Calhoun DA, Connor MG, Chestnut DH, et al. Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia. *Anesthesiology* 2000;93(6):1446-55.
- [33] Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response-a review. *Placenta* 2003;24(Suppl A):S21-7.
- [34] Crews JK, Herrington JN, Granger JP, Khalil RA. Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension* 2000;35(1 Pt 2):367-72.
- [35] Suzuki Y, Hattori T, Kajikuri J, Yamamoto T, Suzumori K, Itoh T. Reduced function of endothelial prostacyclin in human omental resistance arteries in preeclampsia. *J Physiol* 2002;545(Pt 1):269-77.
- [36] Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1177-8.
- [37] Walsh SW, Vaughan JE, Wang Y, Roberts LJ. Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia. *FASEB J* 2000;14(10):1289-96.
- [38] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350(7):672-83.
- [39] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12(6):642-9.
- [40] Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):956-66.
- [41] Redman CW, Sargent IL. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007 (in press).
- [42] Bretelle F, Sabatier F, Desprez D, Camoin L, Grunebaum L, Combes V, et al. Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost* 2003;89(3):486-92.
- [43] Meziani F, Tesse A, David E, Martinez MC, Wangesteen R, Schneider F, et al. Shed membrane particles from preeclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol* 2006;169(4):1473-83.