

INFLAMMATION MATERNELLE ET CONSÉQUENCES FŒTALES-NÉONATALES

Laurent Mandelbrot

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700, Colombes, France. Université de Paris- Inserm IAME
Email laurent.mandelbrot@aphp.fr

INTRODUCTION

L'inflammation maternelle apparaît aujourd'hui comme ayant un rôle central dans pratiquement tous les grands syndromes obstétricaux : l'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes, la prééclampsie, les syndromes métaboliques. La grossesse repose sur la réussite de l'allogreffe fœtale pendant 9 mois, ce qui débute par l'invasion trophoblastique et met en œuvre des modifications immunitaires. Les travaux sur les rôles de l'immunité naturelle et acquise montrent que la grossesse est un état, non pas d'immunodéfiance, mais d'immuno-modulation que l'on peut schématiser comme une bascule (shift) Th1 vers Th2. Ainsi, l'immunité anti-infectieuse est préservée, alors que l'ambiance est anti-inflammatoire à l'interface placentaire materno-fœtale. Selon une hypothèse, le déclenchement de la parturition normale à terme serait un phénomène inflammatoire physiologique.

Ainsi, toute perturbation dans le sens pro-inflammatoire entraîne des conséquences sur la grossesse. La part centrale de l'inflammation est bien démontrée pour l'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes. Ces phénomènes inflammatoires sont souvent liés à une infection. L'inflammation systémique est un élément central, en l'absence de tout contexte infectieux, dans la physiopathologie de la prééclampsie. Une hypothèse inflammatoire est évoquée aujourd'hui dans d'autres grands syndromes obstétricaux.

L'inflammation peut entraîner des complications chez la mère, pour l'issue de grossesse et aussi chez le fœtus. L'impact sur le fœtus et le nouveau-né résulte en premier lieu de la prématurité spontanée ou induite. L'inflammation peut aussi concerner directement le fœtus avec des conséquences à court terme, en premier lieu mauvaise adaptation à la vie extra-utérine voire choc septique, puis à plus long terme sur le développement cérébral.

1. NOTIONS DE L'IMMUNITÉ DE LA GROSSESSE

La grossesse se caractérise par une adaptation immune permettant de tolérer le fœtus, une greffe semi-allogénique, voire allogénique en cas de don d'ovocyte.

Il existe une diminution de l'immunité adaptative pendant la grossesse avec inhibition de l'immunité Th1, allant dans le sens d'une diminution de la réponse inflammatoire : IL12, l'IFN-gamma, inhibition des macrophages et lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

L'état immunitaire de la grossesse normale est à dominante Th2, où les Treg (Cellules T-régulatrices) jouent un rôle central. La protection contre les infections est assurée par augmentation de l'immunité innée.

1.1. IMMUNOMODULATION À L'INTERFACE PLACENTAIRE

Il s'agit principalement d'une réaction active de tolérance à l'interface materno-fœtale. Le placenta est le chef d'orchestre de l'adaptation immunitaire de la grossesse. C'est un organe actif, lieu d'interaction entre tissus maternels et fœtaux et lieu de trafic de cellules dans le sens fœtus-mère et mère-fœtus. L'invasion trophoblastique atteint les vaisseaux spiralés maternels, permettant l'augmentation de débit dans la chambre intervillieuse.

Le trophoblaste est protégé contre le rejet de greffe. D'abord, il n'exprime pas les antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe I (HLA-A-B-C) ou II, mais présente l'Ag HLA-G, pratiquement dépourvu de polymorphisme, ce qui évite le rejet par les cellules NK. La tolérance immune locale est un processus actif, comportant l'induction des Tregs et l'inhibition du toll-like receptor (TLR), qui oriente la réponse immunitaire locale vers la réponse Th2.

1.2. MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES SYSTÉMIQUES

De nombreux arguments cliniques sont en faveur d'une modulation de l'immunité systémique pendant la grossesse : les complications maternelles de certaines infections telles que la grippe, l'atténuation des maladies inflammatoires systémiques avec rebond après la grossesse (lupus, PTI, MICI, PR, SEP), l'effet sur les hépatites chroniques (augmentation de la virémie mais diminution de la fibrose), l'amélioration de la tolérance des greffes d'organe.

Le microchimérisme fœtal, présence prolongée de cellules fœtales dans les tissus maternels, témoigne d'un phénomène de tolérance maternelle systémique. Cela a un impact sur les maladies auto-immunes, notamment de la thyroïde (Basedow, Hashimoto), rhumatologiques, connectivites, dermatoses.

Il existe une involution du thymus maternel et de nombreuses modifications dans les fonctions immunitaires systémiques, notamment diminution du taux de cellules NK circulantes et de leurs fonctions. Toutefois, il n'y a pas de déficit de l'immunité cellulaire clinique : réponse immunitaire normale au vaccin grippal, pas d'anergie cutanée à la tuberculine.

2. INFLAMMATION, RUPTURE PRÉMATURÉE DES MEMBRANES ET ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

L'inflammation concerne la prématurité spontanée, ainsi que la prématurité induite, lorsque la décision d'interrompre la grossesse est prise en raison de risques maternels ou fœtaux.

Un tiers des accouchements prématurés suivent une rupture prématurée des membranes (RPM). L'inflammation des membranes fœtales est observée dans plus du tiers des accouchements prématurés spontanés et deux tiers des RMP avant terme. Les modifications histologiques à type de chorioamniotite sont d'autant plus fréquentes que la prématurité est précoce. Le processus inflammatoire comprend l'activation des prostaglandines, qui déclenchent les contractions utérines et la maturation cervicale, et des métalloprotéases de membrane (MMP), qui dégradent la matrice extracellulaire et favorisent la rupture des membranes.

Cela s'explique en partie par l'invasion ascendante des membranes et du liquide amniotique à partir de germes présents dans le compartiment génital maternel. En cas de rupture prématurée des membranes, la disparition de la protection par la poche des eaux favorise l'infection par voie ascendante ; la rupture des membranes peut être elle-même la conséquence d'une infection.

Les microorganismes, leurs produits tels que le LPS (lipopolysaccharide) et les cytokines (TNF) sont en effet capables de déclencher expérimentalement l'ensemble de ces phénomènes de chorioamniotite dans le modèle de la souris.

Une inflammation intra-amniotique est associée à la présence de microorganismes dans 70 % en cas de rupture des membranes et dans 25 % des cas à membranes intactes. Cependant, le traitement par antibiotiques ne permet pas de supprimer le processus infectieux ou inflammatoire.

En pratique clinique, l'infection se manifeste fréquemment par des signes systémiques d'inflammation : fièvre, élévation de la CRP, mais ces signes ne sont ni très sensibles ni spécifiques. L'amniocentèse est utilisée en routine pour le bilan des menaces d'accouchement prématuré en Amérique du Nord, avec un taux de détection bactérienne dans le liquide amniotique de l'ordre de 20 %. Des équipes notamment celle de Romero ont montré que l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-6, IL-8, IL-1, TNF- α) dans le liquide amniotique est un meilleur prédicteur de la chorioamniotite.

Toutefois, cette inflammation chorio-déciduale n'est pas uniquement d'origine infectieuse. En effet, la présence de germes pathogènes dans le compartiment génital maternel est peu corrélée au risque inflammatoire, et la présence de médiateurs d'inflammation s'observe en l'absence de tout stigmate infectieux connu. L'activation dans le trophoblaste de NF κ B, facteur de transcription majeur de l'inflammation, entraînerait le déclenchement de l'accouchement.

Une piste de recherche est le lien entre le microbiote vaginal et l'inflammation, notamment l'éventualité de signatures bactériennes associées à l'inflammation maternelle et/ou fœtale.

Plus récemment, Romero et al ont décrit un 2^e type d'inflammation, associé à une élévation de la concentration intra-amniotique de CXCL10 et qui est caractérisée par des lésions d'inflammation chronique placentaire, qui sont de type rejet anti-fœtus.

Une association entre élévation de la CXCL10 intra-amniotique et lésions inflammatoires placentaires chroniques a été retrouvée dans des cas de mort fœtale in utero. Romero conclut qu'il existe un sous-groupe de morts fœtales attribuables à une dégradation de la tolérance materno-foetale.

3. PRÉ-ÉCLAMPSIE

La prééclampsie est une maladie systémique comportant notamment un dysfonctionnement des cellules endothéliales et l'activation du système de coagulation. Le stress inflammatoire systémique joue un rôle clé dans l'activation des cellules endothéliales et l'activation des leucocytes augmentant leur adhérence à l'endothélium. Une réponse inflammatoire accrue semble jouer un rôle particulièrement dans la prééclampsie précoce et sévère. Cela serait à l'origine du risque cardiovasculaire accru qui s'observe à distance de la grossesse chez les femmes ayant un antécédent de prééclampsie.

Le phénomène initial est un défaut d'invasion trophoblastique en début de grossesse, ce qui entraîne une ischémie utéro-placentaire chronique. Une inhibition de l'activité Treg est observée, ce qui va dans le sens d'une moindre tolérance de l'allogreffe fœtale. Cela comporte une génération de radicaux libres, apoptose, déséquilibre de synthèse de prostaglandines, synthèse accrue de sFlt-1 (sVEGFr), et diminution de la synthèse de facteur de croissance placentaire (PLGF).

Les lésions inflammatoires placentaires sont retrouvées aussi bien dans les chorioamniotites aiguës que dans les pathologies vasculo-placentaires. Elles partagent des caractéristiques histologiques, mais certains profils, notamment les villites chroniques d'étiologie inconnue sont associées à un risque élevé de restriction de croissance et de mort fœtale. Elles témoignent de perturbations immunologiques dans un processus comparable au rejet chronique [2].

4. INFLAMMATION SYSTÉMIQUE ET COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE

L'infection ou l'état inflammatoire maternel systémique sont des causes d'accouchement prématuré et d'autres complications de la grossesse. Les mécanismes sont différents de l'infection ou inflammation chorio-déciduale et sont moins bien étudiés.

Il est intéressant de noter qu'une intervillite chronique est également observée dans les placentas des femmes atteintes de paludisme ou d'infection à cytomégalovirus.

4.1. PALUDISME

La principale conséquence de l'infection placentaire chronique par *P. falciparum* est la restriction de croissance in utéro (RCIU). L'atteinte du placenta

est liée à des changements pro-inflammatoires qui seraient impliqués dans le développement du RCIU.

4.2. LISTÉRIOSE

La listériose entraîne des fausses couches et des accouchements prématurés, des morts fœtales et des sepsis graves chez le nouveau-né. En cas de bactériémie élevée, l'invasion par voie hématogène du placenta et du fœtus entraîne le sepsis materno-foetal. En revanche, Rowe et al. ont montré que la réaction inflammatoire peut elle-même être délétère en cas de faible bactériémie [18], car l'activation des cellules T maternelles pour éliminer l'agent pathogène entraîne une réduction de la réaction de tolérance à médiation immunitaire, ce qui mène à une perte fœtale de type rejet de greffe.

4.3. MALADIES PARODONTALES

Il existe une association épidémiologique entre maladie de la gencive et accouchement prématuré, même si certains essais n'ont pas démontré de bénéfice à traiter ces pathologies bucco-dentaires. Une explication convaincante est l'existence d'un état inflammatoire systémique chez les femmes porteuses d'un foyer infectieux chronique, qui peut entraîner une activation en cascade des complications de la grossesse.

4.4. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Les maladies auto-immunes ont plutôt tendance à s'atténuer pendant la grossesse et se réactiver après l'accouchement. Cependant, en cas de poussée inflammatoire pendant la grossesse, l'incidence des complications de la grossesse est fortement augmentée : accouchement prématuré, restriction de croissance, thrombose veineuse profonde, etc. Cette association est démontrée pour le lupus systémique, le SAPL, les MICI. L'utilisation de traitements régulateurs de l'immunité et de l'inflammation a un effet bénéfique dans ces situations.

4.5. DRÉPANOCYTOSE

Les syndromes drépanocytaires majeurs augmentent toutes les complications de la grossesse. De nombreux arguments démontrent que la drépanocytose est un état inflammatoire. Divers mécanismes d'activation de l'inflammation ont été proposés, la formation de radicaux libres dans l'érythrocyte drépanocytaire, les lésions tissulaires de vaso-occlusion et reperfusion, l'activation leucocytaire. Certaines données suggèrent que la physiopathologie de l'atteinte endothéliale inflammatoire implique PIGF et sFLT1 de manière différente que dans la prééclampsie.

4.6. ISSUES DE GROSSESSE DÉFAVORABLES CHEZ LES FEMMES INFECTÉES PAR LE VIH

L'activation inflammatoire joue un rôle dans l'augmentation de fréquence des complications de la grossesse chez les femmes infectées par le VIH. L'équipe de Lopez a mis en évidence un mécanisme impliquant la translocation bactérienne d'origine digestive maternelle [13]. Chez les femmes traitées avec

succès par antirétroviraux, la prématurité augmente au lieu de diminuer comme on pourrait s'y attendre. Dans la cohorte française [20], le taux d'accouchement prématuré est de 15 %, le double de la population générale. Une hypothèse pourrait être la restauration immunitaire, une autre étant une modification de l'équilibre progestérone/œstrogène.

5. SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le diabète gestationnel est une des complications les plus fréquentes de la grossesse. Comme le diabète de type 2, sa survenue dépend de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux. De nombreux travaux actuels portent sur le rôle du microbiote et du stress oxydatif. Une inflammation du tissu adipeux a été retrouvée dans le diabète gestationnel, comportant une infiltration de macrophages et une production de TFN- α , contribuant à l'augmentation de adrénomédulline et l'expression de son récepteur dans le tissu adipeux et à l'augmentation de la lipolyse et hyperlipidémie, l'ensemble participant à la macrosomie fœtale.

Le syndrome métabolique regroupe le diabète, l'insulinorésistance, l'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension, et même les maladies inflammatoires auto-immunes (lupus surtout). Les adipokines sont un des liens entre ces pathologies d'apparence disparate, car elles contribuent à la fois au syndrome métabolique, à la régulation inflammatoire et à l'autoimmunité.

6. IMMUNITÉ ET GROSSESSE : IMPACT DES CHANGEMENTS HORMONAUX

Les changements hormonaux et immunitaires sont liés. Le travail et l'accouchement résultent d'une cascade d'événements biochimiques qui inhibent l'action de la progestérone, hormone du maintien de la grossesse.

L'augmentation des taux d'œstrogènes et de progestérone au cours de la grossesse entraîne une involution réversible du thymus. La progestérone est plutôt immunosuppressive/Th2. L'inflammation locale antagonise l'action de la progestérone. Quant à l'œstradiol, une concentration faible favorise la réponse Th1 (immunité cellulaire), alors qu'une concentration basse augmente la réponse Th2 (immunité humorale).

Parmi les pathologies inflammatoires courantes, l'endométriiose pourrait avoir un impact sur la grossesse, qui fait l'objet d'une recherche en cours en France.

7. IMMUNITÉ ET GROSSESSE : IMPACT DES FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

7.1 PHTALATES

Les perturbateurs endocriniens, phtalates, phénols et métaux, peuvent perturber le système immunitaire de la mère. Il a été montré récemment qu'ils

sont associés à des modifications de l'inflammasome dans le plasma maternel au premier trimestre et à terme, ainsi que dans le sang de cordon.

7.2. STRESS

De nombreux travaux récents ont démontré que les stress pendant la grossesse, notamment psycho-sociaux, ont un impact sur les marqueurs de stress oxydatif et suggèrent que cela pourrait être une voie de causalité des certaines complications de la grossesse. Un vaste champ de recherches est ouvert concernant toutes les approches actuelles : génome, exome, transcriptome, protéome, épigénome, métabolome, microbiome, connectome, exposome.

8. CONSÉQUENCES POUR LE FŒTUS ET L'ENFANT

L'inflammation occupe une place centrale dans les séquelles de prématurité. La prématurité est associée à des risques à court terme et des séquelles à long terme, infirmité motrice cérébrale, autisme ou troubles comportementaux chez environ 30 % des bébés prématurés. Ces problèmes peuvent être le fait de l'immaturation et des séquelles de réanimation, mais aussi des pathologies à l'origine de la prématurité.

Les pathologies infectieuses et inflammatoires interviennent à plusieurs niveaux. L'infection bactérienne néonatale précoce, avec augmentation de marqueurs inflammatoires, CRP et PCT, peut conduire à court terme à une réponse inflammatoire excessive avec choc septique. L'infection ou inflammation chorio-déciduale peut intervenir de manière plus insidieuse. En cas de chorioamniotite, l'atteinte inflammatoire peut être limitée à la portion chorio-déciduale ou s'étendre au fœtus, comme en témoigne la funiculite (atteinte inflammatoire du cordon ombilical). Cela peut s'accompagner d'une réponse inflammatoire systémique anténatale chez le fœtus. La « fetal inflammatory response syndrome (FIRS) » peut être de type 1 d'infection intra-amniotique ou de type 2 de rejet maternel anti-fœtal.

Le rôle sensibilisant des cytokines inflammatoires pour les lésions cérébrales périnatales et le rôle central de la microglie cérébrale dans la physiopathologie des lésions cérébrales du prématuré, ont été démontrés par l'équipe de Pierre Gressens.

L'inflammation périnatale émerge depuis plusieurs années comme un des facteurs importants des pathologies psychiatriques et de l'autisme. Des études épidémiologiques et des modèles animaux démontrent une interaction gène-environnement entre l'exposition prénatale à l'infection et divers troubles neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique et la schizophrénie.

La base physiopathologique fait intervenir l'inflammation, même en dehors de toute prématurité. Le développement du cerveau fœtal est influencé par des cytokines, amines et peptides d'origine maternelle. Il a été montré que l'inflammation maternelle entraîne une augmentation de la conversion du tryptophane en sérotonine dans le placenta, qui conduit à une exposition du cerveau fœtal à des concentrations accrues de cette amine biogénique et à une croissance altérée

des axones sérotoninergiques. Le VIP (peptide vaso-actif intestinal) maternel stimule la prolifération des cellules souches neurales fœtales en modulant les programmes génétiques contrôlant le cycle mitotique.

Un autre volet de l'interaction gène-environnement concerne l'impact de l'environnement intra-utérin, notamment les stress, le RCIU et le syndrome métabolique, qui ont des conséquences à long terme sur l'empreinte épigénétique chez l'enfant.

9. PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

Si les objectifs thérapeutiques sont différents selon les pathologies très diverses, il existe à travers les considérations physiopathologiques que nous avons mentionnées une place pour des traitements anti-inflammatoires, immunomodulateurs, et anti-stress oxydatif.

Nous n'aborderons pas ici un autre volet thérapeutique important, celui de la neuroprotection fœtale.

9.1. MÉDICAMENTS ENVISAGÉS

L'aspirine à faible dose est validée dans la prévention de la prééclampsie. Elle a un effet sur l'inflammation systémique, chronique, latente, qui pourrait être intéressant dans d'autres préventions.

La 5-ASA (5-aminosalicylique) ou sulfasalazine a une action anti-inflammatoire, inhibiteur de la NF- κ B, utilisée dans les maladies inflammatoires systémiques et pourrait avoir un effet tocolytique.

L'hydroxychloroquine diminue la production de cytokines proinflammatoires et induit la normalisation de l'activité du complément. Elle est utilisée dans le lupus et le syndrome des antiphospholipides et fait l'objet d'un essai thérapeutique français (HIBISCUS).

La progestérone est un traitement préventif de l'accouchement prématuré dont le mécanisme pourrait faire intervenir son rôle immunomodulateur.

Les oméga 3 (anti-oxidants anti-inflammatoires) ont montré un bénéfice dans la prévention de l'accouchement prématuré chez les femmes carencées.

La correction des déficits en vitamine D, qui régule les processus immunitaires innés et adaptatifs au niveau cellulaire.

La metformine est utilisée pour le traitement du diabète gestationnel, du SOPK, et a montré un effet protecteur de la prééclampsie.

Parmi les autres pistes envisagées, on peut citer les inhibiteurs de SFLT-1, notamment les statines, qui inhibent la sécrétion de sFlt-1 par les cellules endothéliales et trophoblastes des femmes ayant une prééclampsie précoce, l'azithromycine, qui diminue l'état proinflammatoire, les anti-TNF- α qui pourraient réduire les risques liés aux maladies inflammatoires, et d'autres immunomodulateurs (inralipide, G-CSF, immunoglobulines intraveineuses, héparine), les corticoïdes utilisés dans la prévention des récidives d'intervillite d'origine inconnue.

9.2. OBSTACLES AUX PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES

La première préoccupation avec tout médicament pendant la grossesse est le risque tératogène ou foetotoxique de la molécule.

Il convient aussi de considérer la complexité de l'équilibre inflammatoire à rechercher. Les grands syndromes obstétricaux sont tous différents et chacun a de multiples étiologies différentes. Une étape préalable aux essais thérapeutiques est de tenter de définir les bons biomarqueurs systémiques ou locaux du déséquilibre immunitaire.

CONCLUSION

L'inflammation maternelle est au carrefour des pathologies obstétricales.

Les grands syndromes obstétricaux sont fréquents : 8 % d'accouchements prématurés (2 % avant 33 SA), dont un tiers après rupture prématurée des membranes, 3 % de prééclampsies, 15% de diabètes gestationnels. Ces syndromes sont tous hétérogènes dans leurs manifestations, en particulier avec des formes cliniques différentes selon leur survenue précoce ou tardive pendant la grossesse. Cela correspond à des mécanismes physiopathologiques différents, où l'inflammation n'a certainement pas la même place. La part de l'inflammation dans les restrictions de croissance in utero vasculaires ou non vasculaires reste un domaine à explorer.

L'inflammation périnatale est à l'origine de complications à long terme notamment cardiovasculaires chez les femmes, et de séquelles notamment neuro-développementales chez les enfants. La modulation de la réponse immunitaire est donc un champ de recherche majeur en périnatalité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2019 Apr;175:1-19. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002.
- [2] Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, Schoones JW, Bloemenkamp KWM, Bruijn JA, Baelde HJ, van der Hoorn MLP, Turner RJ. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review. *Placenta.* 2018 Jan;61:80-88. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.012.
- [3] Chaouat G. A unified (but in fact not fully testable) model of preeclampsia triggering. *J Reprod Immunol.* 2019 Apr;132:49-53. doi: 10.1016/j.jri.2019.03.002.
- [4] Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llubra E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Jan;73(1):40-55. doi:10.1097/OGX.0000000000000522.
- [5] Gumusoglu SB, Stevens HE. Maternal Inflammation and Neurodevelopmental Programming: A Review of Preclinical Outcomes and Implications for Translational Psychiatry. *Biol Psychiatry.* 2019 Jan 15;85(2):107-121. doi:10.1016/j.biopsych.2018.08.008.
- [6] Hays A, Duan X, Zhu J, Zhou W, Upadhyayula S, Shivde J, Song L, Wang H, Su L, Zhou X, Liang S. Down-regulated Treg cells in exacerbated periodontal disease during pregnancy. *Int Immunopharmacol.* 2019 Apr;69:299-306. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.031.

- [7] Hernández S, Catalán-García M, Morén C, García-Otero L, López M, Guitart-Mampel M, Milisenda J, Coll O, Cardellach F, Gratacós E, Miró Ó, Garrabou G. Placental Mitochondrial Toxicity, Oxidative Stress, Apoptosis, and Adverse Perinatal Outcomes in HIV Pregnancies Under Antiretroviral Treatment Containing Zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Aug 1;75(4):e113-e119. doi: 10.1097/QAI.0000000000001334.
- [8] James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010 Aug;221(4):363-78. doi: 10.1002/path.2719.
- [9] Kelley AS, Banker M, Goodrich JM, Dolinoy DC, Burant C, Domino SE, Smith YR, Song PXX, Padmanabhan V. Early pregnancy exposure to endocrine disrupting chemical mixtures are associated with inflammatory changes in maternal and neonatal circulation. *Sci Rep*. 2019 Apr 1;9(1):5422. doi: 10.1038/s41598-019-41134-z.
- [10] Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4 Suppl):S53-69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- [11] Kim MJ, Romero R, Kim CJ, Tarca AL, Chhauy S, LaJeunesse C, Lee DC, Draghici S, Gotsch F, Kusanovic JP, Hassan SS, Kim JS. Villitis of unknown etiology is associated with a distinct pattern of chemokine up-regulation in the feto-maternal and placental compartments: implications for conjoint maternal allograft rejection and maternal anti-fetal graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2009 Mar 15;182(6):3919-27. doi: 10.4049/jimmunol.0803834.
- [12] Kwiatkowski S, Dołęgowska B, Kwiatkowska E, Rzepka R, Torbè A, Bednarek-Jędrzejek M. A Common Profile of Disordered Angiogenic Factor Production and the Exacerbation of Inflammation in Early Preeclampsia, Late Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *PLoS One*. 2016 Oct 19;11(10):e0165060. doi: 10.1371/journal.pone.0165060.
- [13] Lannaman K, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Korzeniewski SJ, Maymon E, Gomez-Lopez N, Panaitecu B, Hassan SS, Yeo L, Yoon BH, Jai Kim C, Erez O. Fetal death: an extreme manifestation of maternal anti-fetal rejection. *J Perinat Med*. 2017 Oct 26;45(7):851-868. doi: 10.1515/jpm-2017-0073.
- [14] Lawford HLS, Lee AC, Kumar S, Liley HG, Bora S. Establishing a Conceptual Framework of the Impact of Placental Malaria on Infant Neurodevelopment. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr 24. pii: S1201-9712(19)30189-4. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.019.
- [15] Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jiménez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Domínguez MP, Jara LJ. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018 Jul;133:277-288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
- [16] Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, Daraï E, Fain O, Bornes M. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jul;76(1):8-28. doi: 10.1111/aji.12493.
- [17] Qiu J, Zhang R, Xie Y, Wang L, Ge K, Chen H, Liu X, Wu J, Wang Y. Estradiol Attenuates the Severity of Primary *Toxoplasma gondii* Infection-Induced Adverse Pregnancy Outcomes Through the Regulation of Tregs in a Dose-Dependent Manner. *Front Immunol*. 2018 May 18;9:1102. doi: 10.3389/fimmu.2018.01102. eCollection 2018.
- [18] Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Regulatory T cells and the immune Pathogenesis of prenatal infection. *Reproduction*. 2013 Oct 21;146(6):R191-203. doi: 10.1530/REP-13-0262.
- [19] Sibiude J, Guibourdenche J, Dionne MD, Le Ray C, Anselem O, Serreau R, Goffinet F, Tsatsaris V. Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction. *PLoS One*. 2012;7(11):e50208. doi: 10.1371/journal.pone.0050208.
- [20] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, Teglas JP, Ekoukou D, Blanche S, Mandelbrot L. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(9):1348-60. doi: 10.1093/cid/cis198.
- [21] Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;29(2):165-75. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024
- [22] Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:967629. doi: 10.1155/2012/967629. Epub 2012 Jun 7.

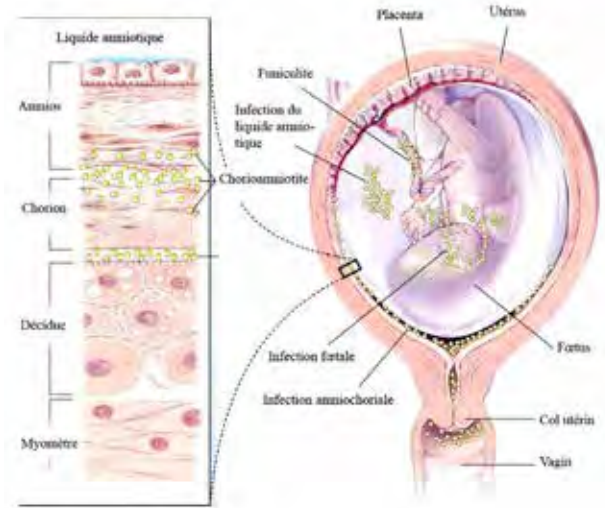


Figure 1 : Physiopathologie de l'infection ascendante

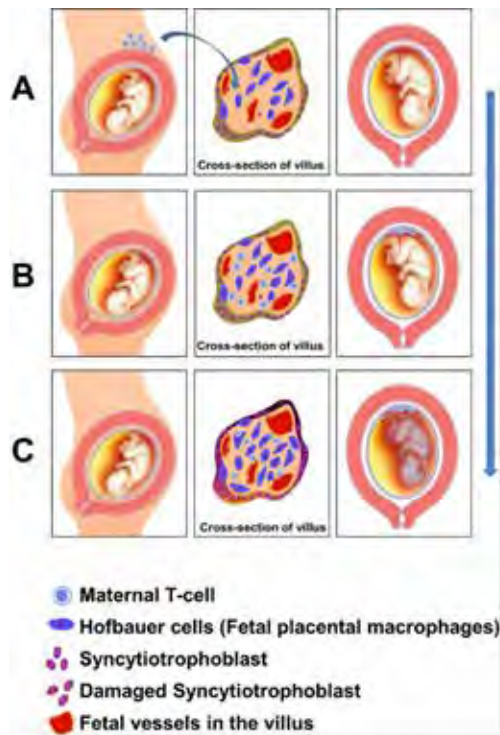


Figure 2 : Villite d'origine inconnue (VUE) : stigmata d'une réaction inflammatoire chronique (Kim C et al, Am J Obstet Gynecol. 2015) [10].

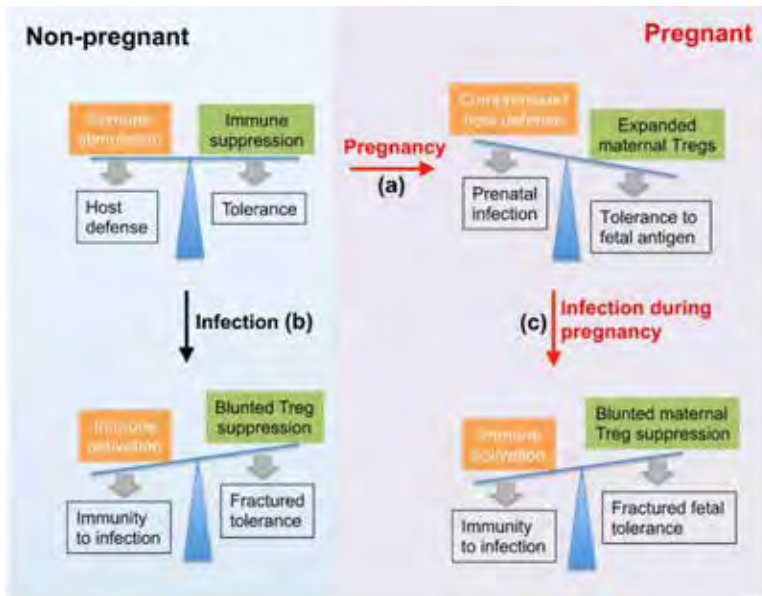


Figure 3 : La réaction immunitaire anti-infectieuse maternelle peut être délétère pour la grossesse (Rowe et al. Reproduction 2013)

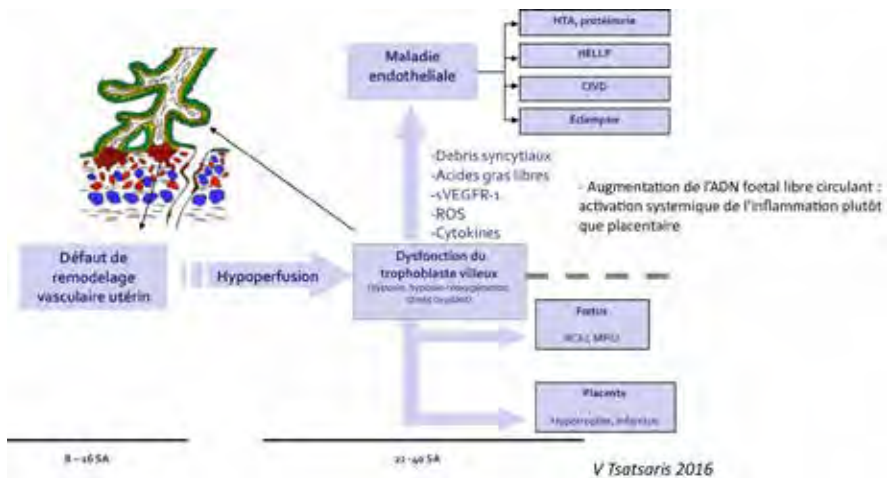


Figure 4 : Physiopathologie de la prééclampsie