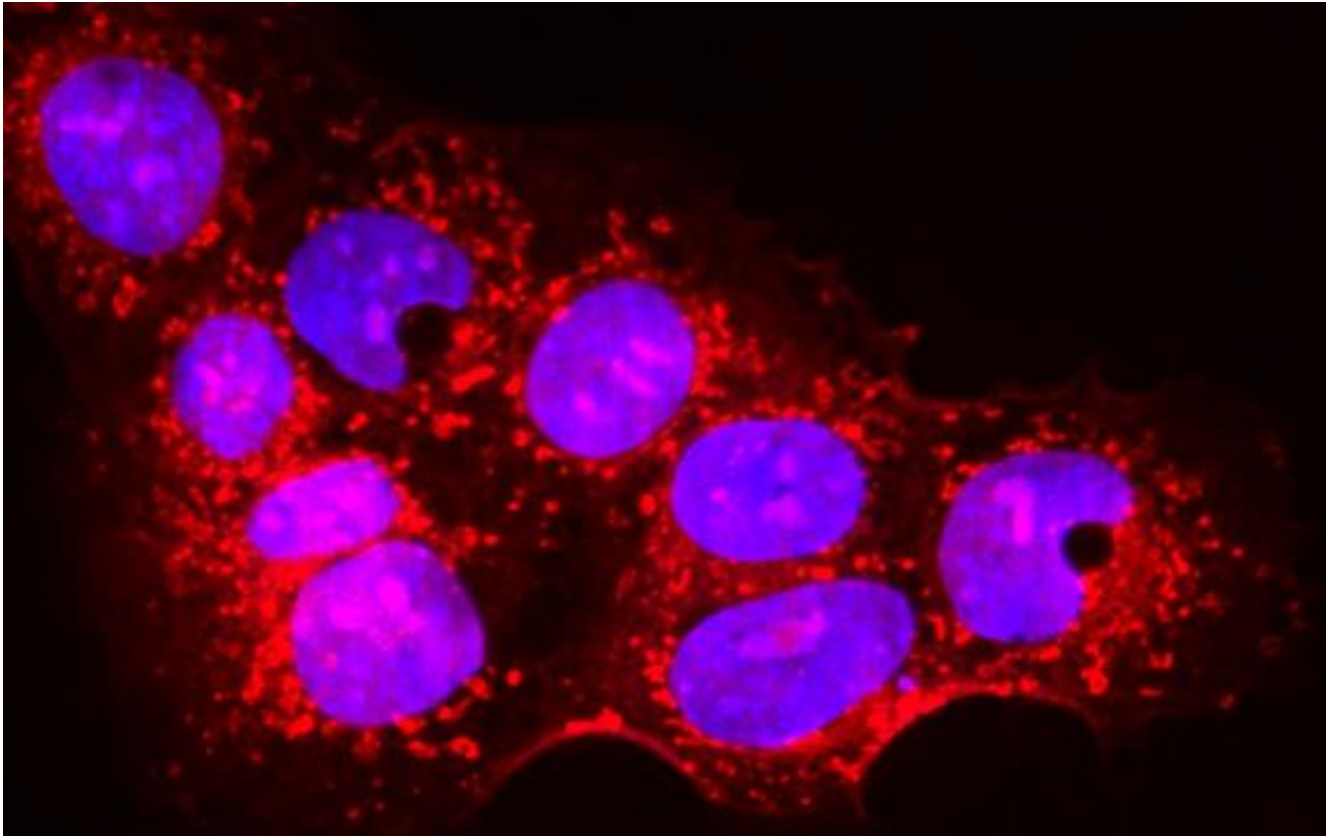


30 AOÛT 2022

# Communiqué de presse



## Une nouvelle perspective thérapeutique de la prééclampsie

*Les cellules d'origine placentaire sont marquées en bleu (noyaux), et les espèces réactives de l'oxygène produites par les mitochondries sont marquées en rouge par fluorescence. Le niveau de ces espèces est altéré lors de la prééclampsie.*  
© Laurent Chatre, Institut Pasteur / CNRS

**La prééclampsie est une maladie qui affecte le placenta lors de la grossesse, et qui est dangereuse à la fois pour le fœtus et pour la mère. Des chercheurs et chercheuses de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du CNRS proposent une nouvelle thérapie, testée chez deux modèles rongeurs, qui corrige les défauts identifiés dans ces cellules du placenta et restaure le poids placentaire et le poids fœtal. Le traitement a permis de corriger au niveau maternel la pression artérielle ainsi que l'excès de protéines dans les urines et les anomalies cardiovasculaires qui caractérisent la prééclampsie. Ces travaux ont été publiés le 30 juillet dans la revue [Redox Biology](#).**

Avec environ 2 à 8 % des femmes enceintes qui en souffrent dans le monde, la prééclampsie est une dysfonction du placenta au cours de la grossesse. Cette pathologie peut avoir des complications mortelles, avec plus de 50 000 morts maternelles par an, et indirectement plus d'un million de morts fœtales ou périnatales dans le monde. Hypertension artérielle, protéinurie (présence importante de protéines dans les urines), anomalie de la coagulation dans le placenta, anomalies cardiovasculaires chez la mère et retard de croissance fœtale sont des symptômes clés de la prééclampsie. La prééclampsie a aussi des effets sur le long terme chez la mère, plusieurs années après la grossesse, au niveau cardiovasculaire, rénal, cérébral et hépatique. Le traitement actuellement recommandé pour la prééclampsie, avec toutes ses limites, est la prise préventive d'aspirine par les patientes à risque. Ce traitement a pour effet de faire baisser l'état pro-coagulant dans le placenta et de soulager partiellement le réseau vasculaire.

La prééclampsie est caractérisée par un placenta défectueux, à cause de trophoblastes dysfonctionnels. Les trophoblastes sont des cellules spécifiques du placenta qui contribuent à organiser et gérer le réseau vasculaire au bénéfice de l'apport en oxygène, nutriments, et autres éléments essentiels à la croissance fœtale. Au niveau moléculaire, la prééclampsie se caractérise par une aggravation incontrôlée du stress oxydatif avec la production en excès de différentes espèces réactives, dont celles de l'oxygène et de l'azote. Il existe une composante génétique : le premier gène identifié impliqué dans les formes familiales de prééclampsie est celui du facteur de transcription STOX1, qui contrôle l'expression de milliers de gènes, en particulier ceux qui interviennent dans la production du monoxyde d'azote (NO). Dans un modèle de souris transgénique, la forte accumulation de STOX1 dans le placenta induit un syndrome prééclamptique. Le monoxyde d'azote, puissant agent vasodilatateur qui permet de dilater les vaisseaux sanguins afin de favoriser les afflux vers le placenta, est mobilisé vers la production de molécules potentiellement toxiques (stress nitrosatif) dans la prééclampsie, et vient à manquer au réseau vasculaire placentaire, ce qui a pour effet d'impacter le fonctionnement des trophoblastes, le réseau vasculaire, ainsi que de déstabiliser d'autres espèces réactives. Un cercle vicieux s'installe alors et provoque un stress oxydatif/nitrosatif incontrôlable aux multiples complications affectant aussi les cellules des vaisseaux sanguins maternels, avec des conséquences éventuellement mortelles.

Le NO est produit par une famille d'enzymes, les oxyde nitrique synthases (NOS). Trouver un moyen de restaurer la production de NO dans le placenta à travers les NOS pourrait constituer une nouvelle thérapie pour traiter efficacement la prééclampsie. Un moyen a été proposé grâce au fruit d'une collaboration de plusieurs années entre l'équipe du Dr. Daniel Vaiman (Institut Cochin, Inserm/CNRS/Université Paris Cité) et l'équipe du Dr. Miria Ricchetti (Département de biologie du développement et cellules souches, Institut Pasteur/CNRS), avec le Dr. Laurent Chatre\*, ainsi qu'une équipe américaine du Mississippi. Ces travaux se sont basés à la fois sur des trophoblastes surexprimant STOX1, ainsi que sur deux modèles rongeurs de prééclampsie, l'un qui mime les formes précoces via la surexpression placentaire de STOX1, et l'autre mimant les formes tardives de prééclampsie par occlusion partielle de l'aorte abdominale basse. Ces travaux ont mis en évidence une cascade d'évènements qui a finalement permis de proposer une nouvelle thérapie. Le traitement des trophoblastes avec le BH4 (ou tétrahydrobioptérine, un cofacteur qui stabilise l'enzyme NOS produisant le NO) a permis de corriger les défauts identifiés dans ces cellules. Plus important encore, l'administration de BH4 sur les deux modèles précliniques de rongeurs a permis de restaurer le poids placentaire et le poids fœtal. Enfin, sur le modèle préclinique précoce STOX1 avec une importante hypertension artérielle et protéinurie, le traitement BH4 a permis de corriger

au niveau maternel la pression artérielle, l'excès de protéines dans les urines et les anomalies cardiovasculaires. Les résultats suggèrent même que le traitement serait efficace pour contrer les effets à long terme de la prééclampsie sur les mères (anomalies vasculaires cérébrales, rénales, cardiaques, hépatiques).

Ces travaux sont la première pierre vers le développement d'une thérapie de la prééclampsie. En effet, ces travaux ont aussi montré, avec des analyses génétiques (transcriptomiques) des placentas traités avec le BH4, que le BH4 corrige l'expression de nombreux gènes perturbés par l'excès de STOX1, et ce de manière différente des dérégulations induites par l'aspirine dans le placenta. En conclusion, il est proposé que le traitement combinant le BH4 et l'aspirine pourrait être une solution thérapeutique ultime pour de nombreux cas de prééclampsie. Cette hypothèse reste à valider par des études cliniques.

*\*Auparavant chercheur CNRS à l'Institut Pasteur, Dr. Laurent Chatre est depuis septembre 2018 chercheur CNRS dans le laboratoire Imagerie et stratégies thérapeutiques pour les cancers et tissus cérébraux (CNRS/Université de Caen Normandie).*

## SOURCE

---

### **Increased NOS coupling by the metabolite tetrahydrobiopterin (BH4) reduces preeclampsia/IUGR consequences, *Redox Biology*, 30 juillet 2022**

Laurent Chatre<sup>1\*</sup>, Aurélien Ducat<sup>2\*</sup>, Frank T. Spradley<sup>3\*</sup>, Ana C. Palei<sup>3</sup>, Christiane Chéreau<sup>2</sup>, Betty Couderc<sup>2</sup>, Kamryn C. Thomas<sup>3</sup>, Anna R. Wilson<sup>3</sup>, Lorena M. Amaral<sup>4</sup>, Irène Gaillard<sup>2</sup>, Céline Méhats<sup>2</sup>, Isabelle Lagoutte<sup>2</sup>, Sébastien Jacques<sup>2</sup>, Francisco Miralles<sup>2</sup>, Frédéric Batteux<sup>2</sup>, Joey P. Granger<sup>5</sup>, Miria Ricchetti<sup>1,6,#</sup> and Daniel Vaiman<sup>2,#</sup>

<sup>1</sup>Institut Pasteur, Department of Developmental & Stem Cell Biology, Stem Cell & Development, 25-28 Rue du Dr. Roux, Paris, France, UMR 3738 CNRS,

<sup>2</sup>Institut Cochin U1016, INSERM UMR8104 CNRS, 24, rue du Fg St Jacques, Paris, France,

<sup>3</sup>Department of Surgery, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, MS 39216, USA,

<sup>4</sup>Department of Pharmacology & Toxicology, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, MS 39216, USA,

<sup>5</sup>Department of Physiology & Biophysics, University of Mississippi Medical Center, 2500 North State Street, Jackson, MS 39216, USA,

<sup>6</sup>Institut Pasteur, Molecular Mechanisms of Pathological and Physiological Ageing, 25-28 Rue du Dr. Roux, Paris, France,

\* These authors contributed equally to this work.

# These authors contributed equally to the management of this project.

<https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102406>

# contact ---

Service de presse de l'Institut Pasteur

**MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01**

**ANNE BURLET-PARENDEL 01 86 46 79 32**

**AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28**

[presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)