



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**L'hypercoagulabilité associée à la pré-éclampsie : Facteur de risque  
maternel et foetal ?**

**Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2013 à 18h**  
**Au Pôle Formation**  
**Par Camille Vermersch**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Damien Subtil**

**Assesseurs : Madame le Professeur Houfflin-Debarge**  
**Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**  
**Madame le Docteur Anne-Sophie Ducloy**  
**Madame le Docteur Claudine Caron**

**Directeur de Thèse : Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debarge**

# SOMMAIRE

I. Introduction .....	13
II. Matériel et Méthodes .....	16
1. Population étudiée .....	16
a) Groupe prééclampsie .....	16
b) Groupe témoin .....	18
c) Sites .....	18
d) Durée .....	19
2. Prélèvements.....	19
a) Types de prélèvements .....	19
b) Moment des prélèvements .....	20
c) Lieux et préleveurs .....	20
d) Préparation et conservation des prélèvements .....	21
e) Description des analyses biologiques réalisées.....	22
3. Critères de jugement.....	24
a) Critère de jugement principal.....	25
b) Critères de jugement secondaires.....	25
4. Cadre légal, recueil de données, et financement.....	26
5. Analyse statistique .....	26
a) Comparaison de population pré-éclamptique : sévérité maternelle et fœtale pour les caractéristiques des différentes populations.....	26
b) Comparaison de population pré-éclamptique : sévérité maternelle et fœtale pour les critères biologiques (thrombinographie et bilan de coagulation) .....	27
III. Résultats .....	28
1. Description des populations.....	28
a) Effectifs des populations .....	28
b) Caractéristiques des populations .....	30
2. Comparaison des paramètres biologiques du groupe pré-éclampsie selon sévérité maternelle ou fœtale .....	34
a) Comparaison des groupes prééclampsie modérée, sévère et « super-sévère » .....	34
b) Comparaison des groupes absence RCIU, RCIU et RCIU sévère.....	43
IV. Discussion.....	52
V. Conclusion .....	61
VI. Bibliographie .....	63
VII. Annexes .....	69

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AG</b>	Age gestationnel
<b>AT</b>	Antithrombine
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CAT</b>	Calibrated Automated Thrombogram®
<b>CIVD</b>	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
<b>EDTA</b>	Acide éthylène Diamine Tétracétique
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>ETP</b>	Endogenous Thrombin Potential
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>HELLP</b>	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet Count
<b>HRP</b>	Hématome rétro-placentaire
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>PAD</b>	Pression Artérielle Diastolique
<b>PAS</b>	Pression Artérielle Systolique
<b>PE</b>	Prééclampsie
<b>PHRC</b>	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
<b>PPP</b>	Plasma Pauvre en Plaquettes
<b>PRP</b>	Plasma Riche en Plaquettes
<b>RCIU</b>	Retard de Croissance Intra-Utérin
<b>ROTEM®</b>	Thromboélastométrie rotative
<b>SA</b>	Semaines d'aménorrhée
<b>SFAR</b>	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
<b>T1</b>	Témoins 1
<b>T2</b>	Témoins 2
<b>TAT</b>	Thrombine-Antithrombine
<b>TGT</b>	Test de Génération de Thrombine

## **I. Introduction**

La pré-éclampsie, pathologie spécifique de l'espèce humaine, survient dans 2 à 7% des grossesses (1). Elle est une des causes majeures de morbidité et de mortalité maternelle et néonatale surtout dans les pays en voie de développement. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité maternelle en France, après l'hémorragie de la délivrance.

La pré-éclampsie est définie universellement par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) associée à une protéinurie après 20 SA chez une patiente normotendue auparavant (2). La pré-éclampsie est dite sévère quand la maladie est associée à une HTA sévère, une atteinte rénale avec oligurie, insuffisance rénale aiguë ou protéinurie importante, un OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome, une éclampsie ou signes neuro-sensoriels persistants, un hématome rétro placentaire (HRP) et enfin un retentissement fœtal se manifestant par un retard de croissance intra-utérin (RCIU) avec parfois des anomalies doppler (3).

Malgré la littérature considérable sur le sujet, la physiopathologie complexe de la pré-éclampsie ne reste que partiellement élucidée et elle est, de ce fait, sujet à débat. La pierre d'angle de la pré-éclampsie est la dysfonction endothéliale généralisée maternelle (1,4–7).

Dans la grossesse normale, la balance hémostatique penche en faveur de l'état thrombotique plutôt que l'état hémorragique, probablement en vue du risque potentiel d'hémorragie après la délivrance. Dans la pré-éclampsie, le système d'hémostase est activé de façon exagérée par rapport à la grossesse normale avec une augmentation de la génération de thrombine (8). En effet, cet état

d'hypercoagulabilité est décrit dans la littérature comme étant plus important dans les populations pré-éclamptiques (9).

Cliniquement, la pré-éclampsie sévère se manifeste par des micro-thromboses disséminées probablement à l'origine des complications à type de HELLP syndrome, d'éclampsie et d'HRP. Ces données cliniques et biologiques associées à la constatation d'anomalies placentaires thrombotiques, plus fréquentes chez les femmes pré-éclamptiques sévères, et notamment lorsque le fœtus présente un RCIU (10–12), nous amènent à nous interroger sur le lien existant entre le degré de sévérité de la pré-éclampsie et la coagulation.

Le traitement actuel de la pré-éclampsie, outre la prise en charge symptomatique, consiste à mettre un terme à la grossesse. La stratégie de prise en charge multidisciplinaire, obstétricale et anesthésique, dépend de la sévérité de la pré-éclampsie. Si la pré-éclampsie est modérée, l'expectative et la surveillance jusqu'au déclenchement à terme seront privilégiés mais si la pré-éclampsie devient sévère, une extraction fœtale en urgence peut être nécessaire (3).

L'objectif de notre étude prospective observationnelle biomédicale est donc de caractériser la coagulation et de vérifier l'hypothèse d'une hypercoagulabilité accrue selon le degré de sévérité maternelle ou fœtale dans la pré-éclampsie à travers différents marqueurs biologiques.

Les marqueurs biologiques classiques de la coagulation et leur évolution au cours de la grossesse ont été comparés entre les différents groupes de pré-éclampsie définis selon le degré de sévérité maternelle ou fœtale. La génération de thrombine, ou thrombinographie, a été l'objet d'une étude particulière. Contrairement aux paramètres biologiques classiques, cette technique permet, sous forme d'un

thrombinogramme, reflet du phénotype clinique de coagulation, de donner une vision d'ensemble des capacités de coagulation des patientes (13).

L'identification, au moment du diagnostic de pré-éclampsie, d'un marqueur biologique prédictif de sévérité, pourrait permettre d'adapter la prise en charge et le degré d'urgence d'une extraction foetale.

## II. Matériel et Méthodes

Ce projet de recherche est une étude prospective observationnelle biomédicale cas/témoin destinée à comparer les paramètres de coagulation d'une population de patientes pré-éclamptiques avec une population de patientes témoins. Dans ce travail de thèse, notre objectif sera d'étudier la population pré-éclamptique en fonction de la sévérité maternelle et fœtale.

### 1. Population étudiée

Dans cette étude, deux groupes de patientes ont été constitués : un groupe de patientes pré-éclamptiques et un groupe de patientes témoins.

#### a) Groupe pré-éclampsie

Ce groupe était constitué de patientes pour qui la grossesse s'était compliquée d'une pré-éclampsie. Ces patientes étaient recrutées dans les services de consultations, d'urgences, de pathologies materno-fœtales et au bloc obstétrical.

#### ✓ Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour le groupe pré-éclampsie étaient les suivants : âge supérieur à 18 ans, consentement éclairé signé, diagnostic d'une pré-éclampsie au cours de la grossesse. Le diagnostic de pré-éclampsie était donc retenu en cas de pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou de pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg, associée à une protéinurie supérieure ou égale à 300mg/l ou supérieure ou égale à deux croix sur la bandelette urinaire.

Différents critères définissant la sévérité maternelle ou fœtale de la pré-éclampsie nous ont permis de classer les patientes dans des groupes distincts. La sévérité maternelle était définie selon les critères de la SFAR 2009 (3).

- Pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHG mesurée à deux reprises
- Pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHG mesurée à deux reprises
- Présence d'une oligurie (diurèse inférieure à 500ml/24h)
- Présence d'une insuffisance rénale (taux de créatinine > 12 mg/L)
- Protéinurie supérieure à 5g/24h
- Présence d'un HELLP Syndrome associant une hémolyse (LDH>600 UI/L ou présence de schizocytes), une élévation des enzymes hépatiques (TGO>75 UI/L) et une thrombopénie (taux de plaquettes<100 000/ mm<sup>3</sup>)
- Présence d'un œdème aigu pulmonaire
- Eclampsie ou troubles neurologiques rebelles
- Présence d'un hématome rétro-placentaire (vérifié en anatomopathologie)

Parmi les pré-éclamptiques sévères, un groupe de pré-éclamptiques était étiqueté «super-sévère» lorsqu'une atteinte d'organe était constatée (présence d'insuffisance rénale, d'une oligurie, d'un HELLP syndrome, d'un hématome rétro-placentaire, ou d'une éclampsie).

La sévérité fœtale était, quant à elle, définie par la présence d'un retard de croissance intra utérin inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile de Hadlock.

La «super-sévérité» fœtale concernait les RCIU sévères, définis par un poids fœtal estimé inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ou un RCIU entre le 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> percentile

de Hadlock avec des anomalies doppler au niveau du flux ombilical (diastole nulle ou reverse flow).

✓ Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants : grossesse multiple, patiente mineure, patiente dans l'incapacité de donner un consentement éclairé, patiente sous mesure de protection juridique.

b) Groupe témoin

Les patientes témoins étaient réparties en deux groupes.

Les témoins 1 étaient appariés aux patientes pré-éclamptiques en fonction de l'âge gestationnel au moment de l'inclusion

Le groupe de témoins 2 était constitué de patientes bénéficiant d'une césarienne programmée, permettant ainsi la comparaison des données à l'accouchement et au post partum.

Les données de ces groupes sont uniquement utilisées dans ce travail en termes de références par rapport aux groupes étudiés de patientes pré-éclamptiques

c) Sites

Les inclusions ont été réalisées dans le service de gynécologie obstétrique du CHRU de Lille et dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon.

Il s'agit d'un travail multidisciplinaire entre les équipes d'obstétrique, d'anesthésie, le laboratoire d'hémostase, le pôle toxicologie et génopathie et le service d'anatomo-pathologie.

d) Durée

La période d'inclusion a duré du 4 mai 2010 au 6 juin 2013.

## 2. Prélèvements

a) Types de prélèvements

✓ Prélèvements sanguins maternels

Pour chaque patiente ont été prélevés, deux tubes de sang citraté de 5 ml de type Monovette pour la mesure de génération de thrombine sur plasma riche en plaquettes et sur plasma déplété en plaquettes, un tube de sang citraté BD de 5 ml afin de réaliser le thromboélastomètre rotatif ROTEM®, un tube de sang citraté BD pour réaliser la mesure des autres paramètres de la coagulation et un tube de sang EDTA pour l'extraction de l'ADN génomique destiné à l'étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase.

✓ Prélèvements de sang de cordon

Un tube de sang de cordon était prélevé au moment de l'accouchement pour l'étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase.

✓ Placenta

Le placenta était adressé en examen anatomo-pathologique à l'état frais.

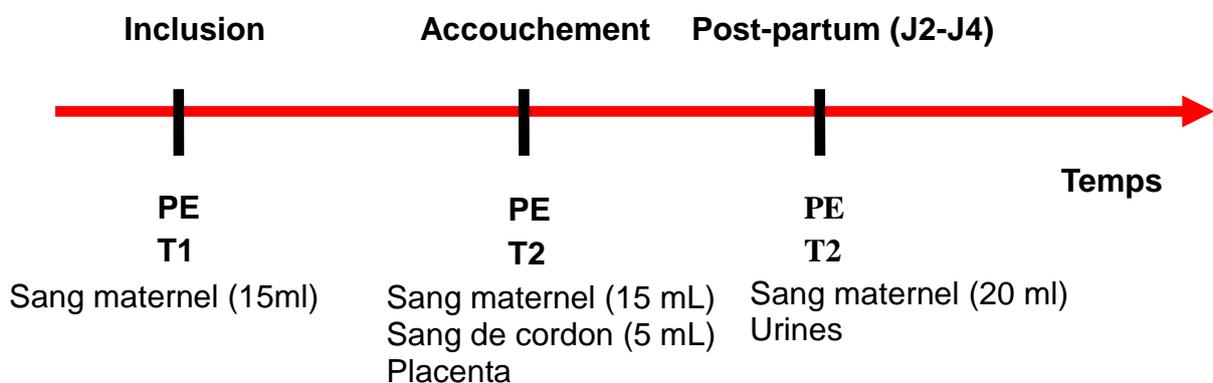
✓ Urines

Les urines de 24 heures après césarienne étaient recueillies dans le cadre de l'étude du polymorphisme génétique du promoteur de la prostacycline synthase.

b) Moment des prélèvements (Schéma 1)

Concernant les patientes pré-éclamptiques, les prélèvements étaient réalisés à l'inclusion, à l'accouchement et dans le post-partum entre j2 et j4.

Pour les patientes témoins 1, les prélèvements étaient réalisés uniquement à l'inclusion. Pour les patientes témoins 2, les prélèvements étaient réalisés à l'accouchement et en post-partum.



**Schéma 1. Prélèvements biologiques à l'inclusion, l'accouchement et au post-partum**

c) Lieux et préleveurs

Les prélèvements de sang maternel étaient réalisés aux urgences obstétricales, au bloc obstétrical, en consultation prénatale ou dans le service de pathologie materno-fœtale, par des sages-femmes, des infirmières ou des IADE.

Les prélèvements placentaires et les prélèvements de sang de cordon étaient réalisés par des sages-femmes ou des obstétriciens au bloc obstétrical.

Les prélèvements d'urines étaient réalisés par des sages-femmes dans le service de maternité.

d) Préparation et conservation des prélèvements

✓ Prélèvements sanguins destinés à la Thrombinographie

Pour chaque patiente, deux tubes citratés type Monovette étaient prélevés. L'un était centrifugé pour l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) et l'autre était centrifugé de manière moins importante permettant l'obtention d'un plasma riche en plaquettes (PRP). Après aliquotage, les plasmas étaient congelés à -80°C jusqu'à l'analyse. Les plasmas aliquotés et congelés de Lyon étaient acheminés par un transporteur agréé au laboratoire d'hémostase du centre de biologie pathologie de Lille.

✓ Prélèvements destinés à l'analyse des autres paramètres de l'hémostase

Les tubes citratés étaient centrifugés pour l'obtention d'un PPP et réalisation avant congélation des dosages de facteur II, facteur V, fibrinogène, D dimères, antithrombine et monomères de fibrine. Le dosage des TAT était réalisé après congélation.

✓ Prélèvements sanguins destinés à la thromboélastométrie

Le test de thromboélastométrie ROTEM® était réalisé en extemporané au bloc obstétrical par un anesthésiste ou par la sage-femme de recherche clinique formée à cette technique sur le prélèvement sanguin sur tube citraté.

✓ Prélèvements placentaires

Deux biopsies placentaires de 1 cm<sup>3</sup> étaient réalisées au bloc obstétrical puis, les prélèvements étaient immergés dans un liquide de préservation des ARN, stockés à 4°C pendant 24 heures et congelés à -20°C. Les prélèvements de Lyon étaient envoyés par un transporteur agréé au laboratoire d'anatomo-pathologie du

centre de biologie pathologie de Lille. Le placenta à l'état frais était également transmis.

✓ Prélèvements de sang de cordon

Cinq mL de sang disponibles dans le placenta étaient prélevés après clampage et section du cordon ombilical. Les prélèvements étaient acheminés au laboratoire de toxicologie et génopathie de Lille.

✓ Prélèvements urinaires

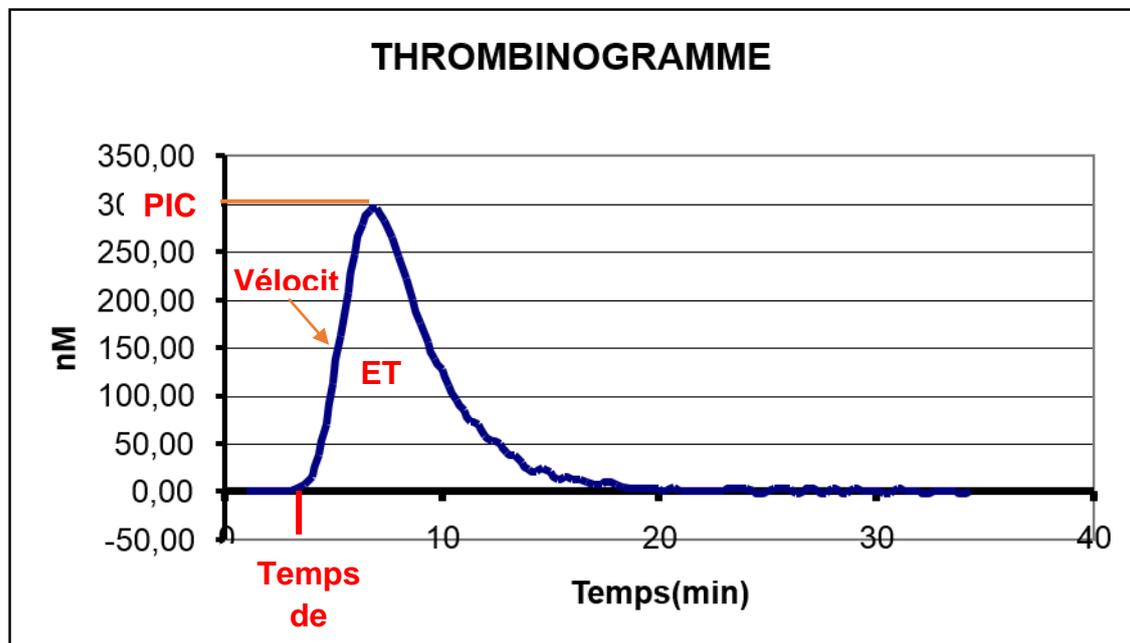
Deux prélèvements urinaires de 5 ml étaient prélevés dans des flacons stériles contenant de l'indométacine et stockés à -80°C avant d'être acheminés à l'unité de génopathie, pharmaco toxico génétique de Lille.

e) Description des analyses biologiques réalisées

✓ Thrombinographie ou mesure cinétique de la génération de thrombine

Le test de génération de thrombine (TGT) a été réalisé selon la méthode d'Hemker sur système CAT (Calibrated Automated Thrombogram®, Stago), technique standardisée permettant d'étudier les étapes de formation de la thrombine. Le test a été réalisé sur PPP et sur PRP à l'aide des réactifs CAT®, Stago, apportant respectivement 1pM de facteur tissulaire (les phospholipides sont apportés par les plaquettes) ou 1pM de facteur tissulaire et 4µM de phospholipides. La thrombine générée agit sur un fluorochrome spécifique. La fluorescence mesurée était convertie en concentration de thrombine. La courbe obtenue, le thrombinogramme, représentée dans le schéma 2, était obtenue grâce au logiciel Thrombinoscope® et permettait d'étudier le profil de coagulation des patientes à travers les critères

suivants: le temps de latence, le pic de thrombine, le potentiel endogène de thrombine (ETP) et la vélocité.



**Schéma 2 Thrombinogramme obtenu par technique de génération de thrombine**

Le temps de latence correspond à la phase d'initiation de la formation de thrombine. Le pic est défini par la production maximale de thrombine. L'ETP, aire sous la courbe, correspond au potentiel endogène de la thrombine, c'est-à-dire à la résultante entre production et inhibition.

La description de la technique de thrombinographie est détaillée dans l'annexe n°1

✓ Tests de coagulation

Les monomères de fibrine et les D dimères étaient mesurés par immunoturbidimétrie, les complexes thrombine-antithrombine par méthode ELISA, l'antithrombine par colorimétrie, le fibrinogène par méthode de Clauss, le facteur II et le facteur V par méthode chromométrique.

✓ Rotem

Une thromboélastométrie rotative par technique ROTEM, permettant l'enregistrement cinétique d'un caillot, a été réalisée au cours de l'étude. Cependant ces paramètres ne sont pas rapportés dans ce travail de thèse.

✓ Autres prélèvements

Les prélèvements de sang de cordon, une partie des biopsies placentaires et les échantillons urinaires étaient destinés à l'étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase dont il n'est pas question dans ce travail.

### **3. Critères de jugement**

Concernant ce travail de thèse, seules les données de thrombinographie sur plasma pauvre en plaquette et les marqueurs de la coagulation chez les patientes pré-éclamptiques ont été exploités.

a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la différence de la mesure par thrombinographie du potentiel endogène de thrombine (ETP) sur PPP en fonction de la sévérité maternelle et/ou foétale.

Dans la population pré-éclamptique, le groupe pré-éclampsie modérée a été comparé au groupe pré-éclampsie sévère et «super sévère» aux trois temps: inclusion, accouchement et post-partum.

Dans un second temps, dans cette même population pré-éclamptique, le groupe dont la croissance fœtale est normale a été comparé au groupe RCIU et RCIU sévère aux trois temps: inclusion, accouchement et post-partum.

b) Critères de jugement secondaires

Les autres données de la thrombinographie ont également été comparées entre les groupes (pic de thrombine, vitesse, temps de latence sur PPP).

Les marqueurs spécifiques de la coagulation suivants ont été comparés entre les différents groupes à l'inclusion, à l'accouchement et au post-partum : facteur II, facteur V, fibrinogène, antithrombine, complexes thrombine-antithrombine (TAT), monomères de fibrine et D-dimères.

#### **4. Cadre légal, recueil de données et financement**

Cette étude a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV (numéro 2009-A00526-51). Le financement a été assuré par un PHRC et par un soutien des laboratoires LFB Biomédicament, TEM international et STAGO (fournitures de consommables).

Les patientes recevaient une information écrite et orale précisant le déroulement du protocole. Un consentement éclairé signé était recueilli en trois exemplaires. L'un était remis à la patiente, le deuxième au promoteur et le troisième conservé par l'investigateur.

Les données étaient reportées sur des cahiers d'observation prévus pour l'étude.

Un monitoring de l'étude a été effectué par un attaché de recherche clinique du promoteur, afin de contrôler la qualité du recueil de données.

Les données étaient saisies par informatique, sur fichier Excel. Cette saisie informatique a été réalisée en binôme, et contrôlée régulièrement par une tierce personne.

## **5. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de biostatistiques du pôle de santé publique du centre hospitalier de Lille et par l'unité de biostatistiques du Centre Oscar Lambret de Lille.

### a) Comparaison de la population pré-éclamptique: sévérité maternelle et fœtale pour les caractéristiques des différentes populations

Les caractéristiques des patientes sont présentées avec les méthodes classiques de statistique descriptive: fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles; médianes et intervalles inter-quartiles pour les variables continues.

L'analyse de l'association entre les différentes populations et les différentes caractéristiques des patientes est effectuée à l'aide du test du Khi-2 pour les variables qualitatives ou du test exact de Fisher dans le cas de petits effectifs, et par un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann Whitney pour les variables quantitatives.

Le logiciel utilisé est Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

b) Comparaison de la population pré-éclampsique: sévérité maternelle et fœtale pour les critères biologiques (thrombinographie et bilan de coagulation)

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc Cary, NC 25513).

Les résultats des variables continues, ont été exprimés en médiane et intervalles inter-quartiles. La normalité des distributions a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par les fréquences et pourcentages.

La comparaison de groupes de sévérité maternelle ou fœtale :

- Pour les variables continues, les analyses ont été effectuées à l'aide d'un test de Student ou d'un test de U de Mann-Whitney selon la distribution du paramètre.
- Pour les variables qualitatives, les analyses ont été effectuées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>.

Un ajustement sur les variables précédentes a été réalisé en prenant en compte les facteurs de confusion suivants : l'âge, le BMI, le tabac, l'âge gestationnel d'inclusion, l'âge gestationnel d'accouchement et le taux d'hémoglobine (à l'inclusion, à l'accouchement et au post-partum). Cet ajustement a été testé à l'aide d'une régression logistique multi-variée. Seuls les résultats après ajustement sont présentés dans ce travail de thèse.

La signification du test statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

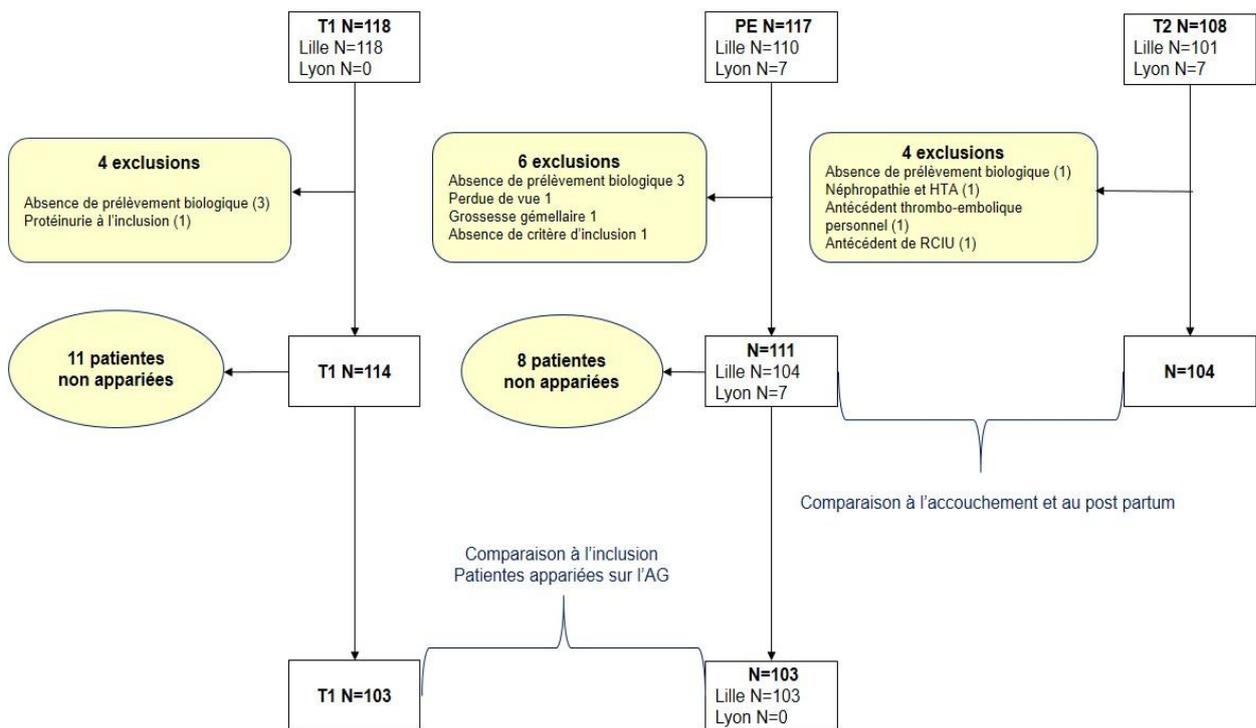
#### 1. Description des populations

##### a) Effectifs des populations (Schéma 3)

Cent dix sept patientes ont été incluses dans le groupe pré-éclampsie. Parmi ces patientes, 6 ont été exclues.

Cent trois patientes témoins 1 ont été appariées, selon l'âge gestationnel, aux patientes pré-éclampsiques pour l'étude comparative des paramètres de la coagulation à l'inclusion.

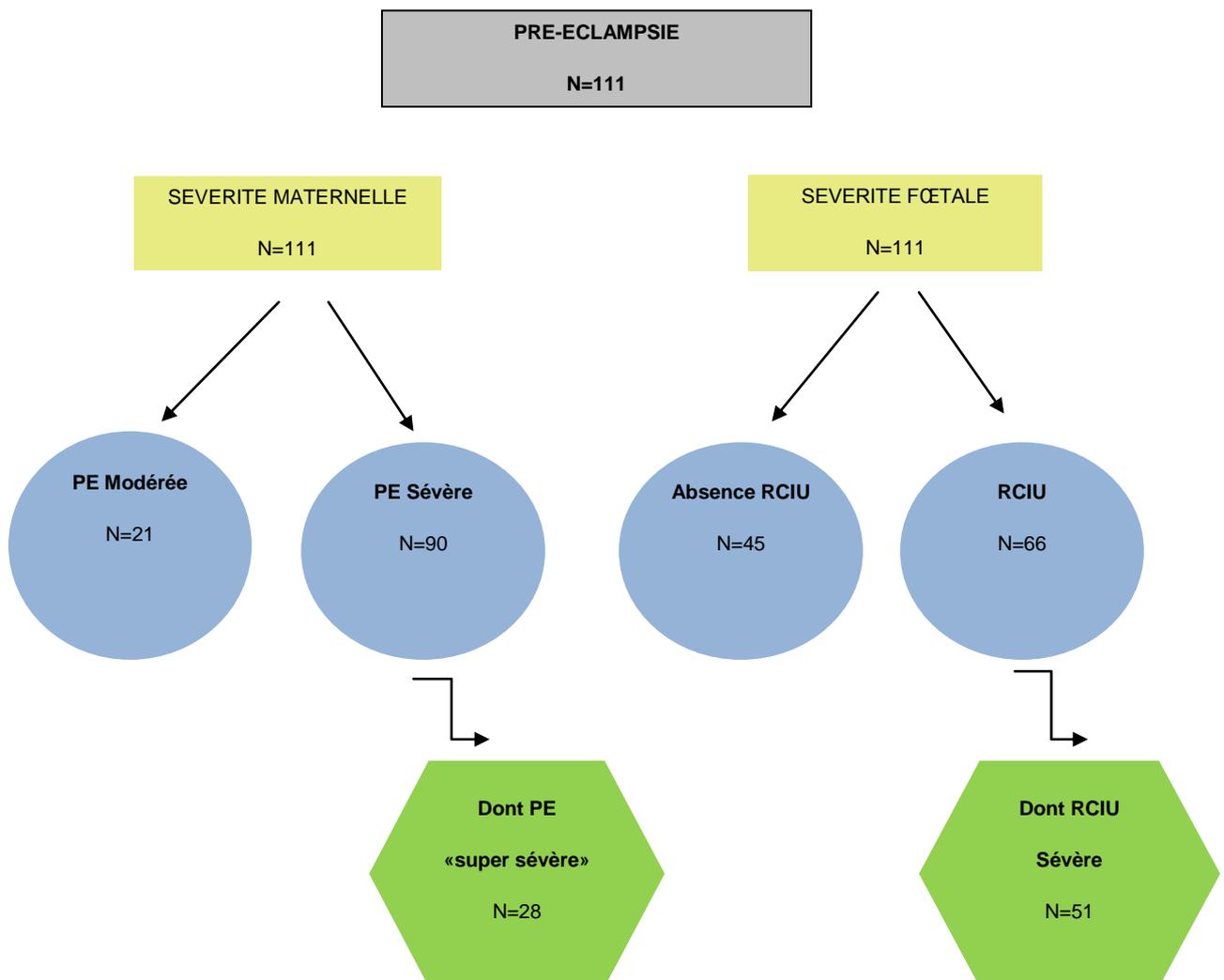
Cent quatre patientes pré-éclampsiques ont été comparées à 104 patientes témoins 2 pour l'étude de la coagulation à l'accouchement et dans le post-partum.



**Schéma 3 Diagramme de flux des patientes pré-éclampsiques, témoins 1 et témoins 2.**

La sévérité de la pré-éclampsie a été étudiée sur le versant maternel. Les patientes ont été classées en 2 groupes : pré-éclamptiques modérées (N=21) et pré-éclamptiques sévères (N=90). Parmi les pré-éclamptiques sévères, un groupe de pré-éclamptiques « super-sévères » a été défini (N=28).

De la même façon, nous avons approfondi la pathologie mais cette fois versant fœtal. Deux groupes ont mis en évidence quant à la présence (N=45) ou non d'un retard de croissance intra utérin (N=66). Un groupe de « super-sévérité » fœtale a été mis en évidence, il concerne les RCIU sévères (N=51).



**Schéma 4 diagramme de flux des patientes pré-éclamptiques en fonction de leur sévérité versant maternel/ fœtal**

## b) Caractéristiques des populations.

### ➤ Sévérité maternelle

Les caractéristiques générales de la population pré-éclamptique retrouvent un groupe homogène quelle que soit la gravité. Ainsi il n'existe pas de différence significative au niveau de l'âge, du BMI, et du tabagisme entre les groupes. Au niveau de leurs antécédents, on retrouve des accidents thromboemboliques familiaux et personnels, des facteurs de risques vasculaires tels que du diabète, de l'HTA, un ou plusieurs antécédents de pré-éclampsie, d'HELLP syndrome, d'HRP, de MIU et de RCIU. Aucune patiente du groupe n'est porteuse d'une thrombophilie connue. Le traitement par Aspirine a été institué chez 13 patientes à haut risque vasculaire, sans différence significative entre les groupes. Aucun traitement par HBPM à dose curative n'a été administré et seules 4 patientes pré-éclamptiques bénéficiaient d'un traitement par HBPM à doses préventives (2 patientes pour antécédents d'accidents thromboemboliques profonds, 1 patiente pour accident thromboembolique superficiel et une patiente pour antécédent de MIU à deux reprises). On constate un taux important de primipares, primigestes chez les pré-éclamptiques modérées ainsi que chez les pré-éclamptiques sévères. (Annexe 2 Tableau 1)

Les critères permettant de définir la sévérité maternelle sont résumés dans le tableau 2 (Annexe 2). On constate la présence d'une barre épigastrique de façon plus fréquente chez les pré-éclamptiques « super-sévères » que chez les pré-éclamptiques modérées ( $p=0.046$ ). Les RCIU, qu'ils soient modérés ou sévères, sont retrouvés plus fréquemment chez les pré-éclamptiques « super-sévères » que chez les pré-éclamptiques modérées ( $p=0.013$ ). Les doppler utérins sont significativement

augmentés dans le groupe pré-éclampsie sévère par rapport au groupe pré-éclampsie modérée ( $p=0.039$ ). Aucune éclampsie ni CIVD na été constatée et aucun décès maternel n'a été déploré. Seule une IMG a été réalisée pour pré-éclampsie et RCIU sévères à 26 SA. Comme attendu, la pression artérielle systolique, diastolique et la protéinurie sont significativement plus élevées dans la population pré-éclampsie sévère et « super-sévère » par rapport à la pré-éclampsie modérée ( $p<0.05$ ). (Annexe 2 tableau 3)

A l'inclusion et à l'accouchement, les groupes pré-éclampsie sévère et « super-sévère » ont un âge gestationnel significativement plus bas que le groupe pré-éclampsie modérée ( $p<0.001$ ). Plus de césariennes sont pratiquées sur ces groupes de pré-éclamptiques sévères et « super-sévères » ( $p<0.001$ ), et ces patientes bénéficient proportionnellement plus de rachianesthésie ( $p<0.05$ ). Inversement, les pré-éclamptiques modérées ont plus de chances d'accoucher par voie basse sous péridurale, soit grâce à un travail spontané soit grâce à un déclenchement ( $p<0.05$ ). (Annexe 2 tableau 4).

Le poids de naissance, le score d'Apgar des nouveaux nés significativement inférieurs et un taux de transfert néonatal plus important sont retrouvés dans la population des patientes pré-éclamptiques sévères et « super-sévères » ( $p<0.05$ ). (Annexe 2 tableau 5)

➤ Sévérité Fœtale

Les patientes des populations pré-éclamptiques avec ou sans RCIU, ont globalement le même âge et le même BMI. Le taux de tabagisme est statistiquement identique dans les différents groupes. On ne constate pas de différence significative pour les antécédents des patientes, hormis en ce qui concerne la pré-éclampsie. En effet, les patientes chez qui le poids fœtal estimé est normal ont un taux plus important d'antécédent de pré-éclampsie ( $p < 0.025$ ). Ces mêmes patientes ont donc bénéficié davantage d'un traitement préventif par Aspirine ( $p < 0.05$ ). Les patientes avec un RCIU sévère sont majoritairement des primipares ( $p = 0.021$ ). (Annexe 3 Tableau 6)

Concernant l'expression maternelle de la pré-éclampsie dans cette population, la pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg est retrouvée davantage chez les patientes avec un RCIU ( $p = 0.011$ ) et l'HRP concerne uniquement les RCIU, qu'ils soient modérés ou sévères ( $p < 0.001$ ). Les patientes avec RCIU modéré ou sévère ont une pré-éclampsie maternelle sévère ou « super-sévère » associée, tandis que les patientes avec un fœtus de poids normal développent préférentiellement une pré-éclampsie modérée ( $p < 0.05$ ). Les fœtus en RCIU ont plus d'anomalies doppler au niveau fœtal et utérin ( $p < 0.05$ ). (Annexe 3 Tableau 7)

A l'inclusion et à l'accouchement, les groupes avec RCIU modéré ou sévère ont un âge gestationnel significativement plus bas que le groupe sans RCIU ( $p < 0.001$ ). (Annexe 3 Tableau 8)

En l'absence de RCIU, les patientes pré-éclamptiques ont plus de chances d'accoucher par voie basse sous péridurale ( $p < 0.05$ ). A l'inverse, les patientes avec

RCIU modéré ou sévère sont plus souvent césarisées sous rachianesthésie ( $p < 0.05$ ). (Annexe 3 Tableau 9)

Comme attendu, les nouveaux nés du groupe RCIU modéré et sévère ont un poids de naissance et un score d'Apgar plus faible et inversement un taux de transfert néonatal en soins intensifs ou réanimation plus important que dans la population sans RCIU ( $p < 0.05$ ). (Annexe 3 Tableau 10)

## **2. Comparaison des paramètres biologiques du groupe pré-éclampsie selon la sévérité maternelle ou fœtale.**

### **a) Comparaison des groupes pré-éclampsie modérée, sévère et « super-sévère »**

En ce qui concerne la comparaison des groupes pré-éclampsie modérée aux groupes pré-éclampsie sévère et « super-sévère », l'analyse multi variée a été ajustée sur l'âge gestationnel à l'inclusion pour le temps inclusion et l'âge gestationnel d'accouchement pour le temps accouchement et post-partum.

- **A l'inclusion**

Les quatre paramètres thrombinographiques, mesurés sur plasma pauvre en plaquettes, ne montrent aucune différence significative entre les groupes de sévérité maternelle (tableau 11).

Les résultats biologiques non thrombinographiques apparaissent dans le tableau 12.

On note une différence significative au niveau de la mesure des monomères de fibrine, en effet le taux de résultats normaux ( $<5\mu\text{g/L}$ ) est supérieur dans le groupe pré-éclampsie modérée ( $p=0.0351$ ) sans pour autant retrouver une différence de la médiane des monomères de fibrine entre les groupes.

INCLUSION	PE Modérée N=21	PE Sévère N=90	p-value	GN TEMOIN 1 N= 103
		Dont PE Super Sévère N=28		
ETP (nMxmin)	2156 [1983-2592]	2170 [1855-2483]	NS	2008 [1822-2223]
		2117[1962-2455]	NS	
Latence (min)	2.7 [2.4-2.7]	2.7 [2.3-3.3]	NS	2.6 [2.3-3]
		2.7 [2.3-3.3]	NS	
Pic (nM)	387 [315-409]	349 [290-417]	NS	389 [364-430]
		369 [306-446]	NS	
Vélocité (nM/min)	130 [113-151]	123 [82-181]	NS	175 [141-210]
		132 [87-193]	NS	

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 11 Comparaison des paramètres de thrombinographie selon la sévérité maternelle**

INCLUSION	PE Modérée N= 21	PE Sévère N= 90	p-value	GN TEMOIN 1 N=103					
		Dont PE Super sévère N=28							
Facteur II (%)	131 [117-142]	129 [121-137]	NS		121 [115-130]				
		126 [118-135]	NS						
Facteur V (%)	149 [133-180]	155 [138-186]	NS			128 [114-140]			
		150 [140-186]	NS						
AT (%)	91 [79-100]	91 [83-99]	NS				98 [92-106]		
		90 [81-99]	NS						
TAT (µg/L)	9 [7-11.2]	8.2 [6.1-12]	NS					6.2 [5.2-7.2]	
		9.2 [6.5-16.4]	NS						
Fibrinogène (g/L)	4.5 [3.7-5.1]	4.2 [3.6-5.2]	NS						4.3 [3.9-4.9]
		3.2 [2.8-5.2]	NS						
<b>Taux de Monomères de fibrine</b>									
<5 µg/L (%)	13(65)	28 (34)	0.0351	NR					
		7(28)	0.0404						
6-50 µg/L (%)	6(30)	48(58)	0.0351		NR				
		15(60)	0.0404						
>50 µg/L (%)	1(5)	7(8)	0.0351			NR			
		3(12)	0.0404						
Monomères de fibrine (µg/L)	6.5 [6-7]	9 [7-12.5]	NS				7.5 [6-12]		
		8 [7-12]	NS						
DDimères (ng/mL)	1600 [1000-2100]	1400 [700-2100]	NS					900 [600-1300]	
		1700 [800-2800]	NS						

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 12 Comparaison des paramètres biologiques non thrombinographiques selon la sévérité maternelle.**

- A l'accouchement

La comparaison des paramètres thrombinographiques au moment de l'accouchement est résumée dans le tableau 13. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

Les résultats biologiques non thrombinographiques à l'accouchement sont rapportés dans le tableau 14. On note une tendance à la significativité en ce qui concerne le taux de fibrinogène qui est plus faible dans le groupe pré-éclampsie « super-sévère » par rapport au groupe pré-éclampsie modérée ( $p=0.054$ ).

ACCOUCHEMENT	PE modérée N=21	PE sévère N=90	p-value	GN TEMOIN 2 N=104
		Dont PE super sévère N=28		
ETP (nMxmin)	2307 [2005-2538]	2254 [1934-2532]	NS	2026 [1781-2217]
		2224 [1914-2416]	NS	
Latence (min)	2.7 [2.6-3]	2.8 [2.5-2.8]	NS	2.7 [2.3-3]
		2.6 [2.3-3.3]	NS	
Pic (nM)	366 [344-431]	366 [298-449]	NS	362 [331-408]
		393 [298-454]	NS	
Vélocité (nM/min)	152 [127-172]	135 [80-190]	NS	150 [123-182]
		155 [109-202]	NS	

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 13 Comparaison des paramètres de thrombinographie à l'accouchement selon la sévérité maternelle.**

ACCOUCHEMENT	PE Modérée N=21	PE Sévère N=90	p-value	GN TEMOIN 2 N=104	
		Dont PE Super Sévère N=28			
Facteur II (%)	124 [115-128]	127 [116-140]	NS		120 [110-134]
		128 [117-140]	NS		
Facteur V (%)	148 [138-163]	150 [134-180]	NS		130 [110-144]
		159 [139-181]	NS		
AT (%)	92 [76-100]	85 [77-98]	NS		91 [83-100]
		85 [80-98]	NS		
TAT (µg/L)	9.5 [7.5-11.3]	11.5 [7.9-19.6]	NS		4.5 [4.1-5.2]
		13 [8.3-22.5]	NS		
Fibrinogène (g/L)	4.7 [4-5.8]*	4.4 [3.7-5.2]	NS	8.3 [6.8-12.4]	
		3.9 [3-5.1] *	0,0540		
Taux de Monomères de fibrine				NR	
<5 µg/L (%)	5(33)	14(23)	NS		
		2(12)	NS		
6-50 µg/L (%)	8(54)	39(65)	NS		
		12(71)	NS		
>50 µg/L (%)	2(13)	7(12)	NS		
		3(18)	NS		
Monomères de fibrine (µg/L)	6.5 [6-9]	10 [7-23]	NS	11 [8-14]	
		11 [8.5-21]	NS		
DDimères (ng/mL)	1800 [1300-1900]	2100 [1400-4800]	NS	1400 [1100-2300]	
		2500 [1900-6200]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 14 Comparaison des paramètres biologiques de la coagulation à l'accouchement selon la sévérité maternelle.**

- Au post-partum

Les résultats des paramètres thrombinographiques sont consignés dans le tableau 15. Il n'y a aucune différence significative entre les groupes.

Les résultats non thrombinographiques au post-partum apparaissent dans le tableau 16. De même, la comparaison entre les groupes est non significativement différente.

POST-PARTUM	PE Modérée N=21	PE Sévère N=90	p-value	GN TEMOIN 2 N=104	
		Dont PE Super Sévère N=28			
ETP (nMxmin)	1862 [1695-2295]	2072 [1784-2401]	NS		1927 [1733-2237]
		2095 [1786-2192]	NS		
Latence (min)	2.7 [2.6-2.9]	2.9 [2.5-3.3]	NS		2.7 [2.4-3]
		2.9 [2.6-3]	NS		
Pic (nM)	387 [366-442]	390 [339-425]	NS	388 [349-418]	
		392 [374-425]	NS		
Vélocité (nM/min)	183 [143-195]	170 [127-204]	NS	181 [153-196]	
		170 [143-199]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 15 Comparaison des paramètres de thrombinographies au postpartum selon la sévérité maternelle.**

POST-PARTUM	PE Modérée N=21	PE Sévère N=90	p-value	GN TEMOIN 2 N=104
		Dont PE Super Sévère N=28		
Facteur II (%)	125 [118-136]	128 [116-144]	NS	115 [104-124]
		124 [110-142]	NS	
Facteur V (%)	176 [164-204]	178 [154-228]	NS	154 [139-176]
		176 [149-197]	NS	
AT (%)	93 [88-106]	96 [85-109]	NS	89 [81-99]
		95 [80-109]	NS	
TAT (µg/L)	5.2 [3.9-6.7]	6.5 [4.5-8.8]	NS	3.6 [2.7-4.7]
		7.1 [4.4-10.5]	NS	
Fibrinogène (g/L)	5.2 [4.7-6.3]	5.2 [4.3-6.6]	NS	5.5 [4.9-6.1]
		4.7 [4-6.6]	NS	
<b>Taux de Monomères de fibrine</b>				
<5 µg/L (%)	14(67)	36(54)	NS	NR
		12(52)	NS	
6-50 µg/L (%)	2(29)	27(40)	NS	NR
		9(39)	NS	
>50 µg/L (%)	1(4)	4(6)	NS	NR
		2(9)	NS	
Monomères de fibrine (µg/L)	6.5 [6-11]	7 [6-9]	NS	8 [7-8.5]
		8 [7-9]	NS	
DDimères (ng/mL)	1800 [1200-2900]	2900 [1700-4200]	NS	1200 [900-1700]
		3300 [2100-5800]	NS	

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 16 Comparaison des paramètres biologiques non thrombinographiques au post-partum selon la sévérité maternelle.**

b) Comparaison des groupes absence de RCIU, RCIU et RCIU sévère.

En ce qui concerne la comparaison des groupes « absence de RCIU » au groupe RCIU, l'analyse multi variée a été ajustée sur le tabac, le BMI, l'âge gestationnel à l'inclusion pour le temps inclusion, l'âge gestationnel d'accouchement pour le temps accouchement et post-partum et enfin le taux d'hémoglobine à l'inclusion pour le temps d'inclusion.

- A l'inclusion

Les paramètres thrombinographiques à l'inclusion sont consignés dans le tableau 17. Aucune différence significative n'est mise en évidence.

Les paramètres biologiques non thrombinographiques, à l'inclusion, sont résumés dans le tableau 18. Le taux de facteur II est significativement plus important dans le groupe RCIU modéré et sévère ( $p < 0.05$ ). Le taux de fibrinogène est plus faible dans le groupe RCIU sévère comparé au groupe sans RCIU ( $p = 0.0454$ ). La médiane des monomères de fibrine est plus élevée dans le groupe RCIU sévère comparé au groupe sans RCIU ( $p = 0.0467$ ).

INCLUSION	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p-value	GN TEMOIN 1 N= 103	
		Dont RCIU Sévère N=51			
ETP (nMxmin)	2170 [1896-2488]	2158 [1874-2516]	NS		2008 [1822-2223]
		2207 [1899-2548]	NS		
Latence (min)	2.7 [2.6-3.3]	2.7 [2.3-3.2]	NS		2.6 [2.3-3]
		2.7 [2.3-3.1]	NS		
Pic (nM)	357 [310-424]	359 [285-403]	NS	389 [364-430]	
		367 [285-412]	NS		
Vélocité (nM/min)	140 [88-184]	122 [82-157]	NS	175 [141-210]	
		129 [75-171]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 17 Comparaison des paramètres de thrombinographie selon la sévérité fœtale.**

INCLUSION	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p-value	GN TEMOIN 1 N=103	
		Dont RCIU Sévère N=51			
Facteur II (%)	128 [115-135]*	131 [123-144]*	0.0464		121 [115-130]
		131 [122-144]*	0.0425		
Facteur V (%)	145 [134-170]	161 [141-198]	NS		128 [114-140]
		156 [141-193]	NS		
AT (%)	89 [79-96]	91 [83-101]	NS		98 [92-106]
		92 [83-101]	NS		
TAT (µg/L)	9 [6.4-11.1]	8.3 [6.1-12.2]	NS		6.2 [5.2-7.2]
		8.2 [5.8-12]	NS		
Fibrinogène (g/L)	4.6 [4.1-5.4]*	3.9 [3.2-4.7]	NS	4.3 [3.9-4.9]	
		3.8 [3.2-4.6]*	0.0454		
<b>Taux de Monomères de fibrine</b>				NR	
<5 µg/L (%)	18(44)	23(37)	NS		
		36(58)	NS		
6-50 µg/L (%)	18(44)	17(35)	NS		
		29(60)	NS		
>50 µg/L (%)	5(12)	3(5)	NS		
		2(4)	NS		
Monomères de fibrine (µg/L)	7.5 [6-12]*	8 [7-11.5]	NS	7.5 [6-12]	
		8 [7-11]*	0.0467		
DDimères (ng/mL)	1400 [1000-2300]	1400 [700-1900]	NS	900 [600-1300]	
		1400 [600-2100]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 18 Comparaison des paramètres biologiques non thrombinographiques selon la sévérité foetale.**

- Accouchement

Les paramètres thrombinographiques, à l'accouchement, sont affichés sur le tableau 19. La vitesse de génération de thrombine est moins élevée chez les RCIU sévères comparé au groupe « absence de RCIU » ( $p=0.0492$ ).

Les paramètres biologiques non thrombinographiques, à l'accouchement, sont résumés dans le tableau 20. Le taux d'antithrombine est significativement plus faible dans le groupe sans RCIU que dans le groupe RCIU sévères ( $p=0.0482$ ).

ACCOUCHEMENT	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p- value	GN TEMOIN 2 N=104	
		Dont RCIU Sévère N=51			
ETP (nMxmin)	2380 [2152-2538]	2202 [1900-2508]	NS		2026 [1781-2217]
		2140 [1885-2405]	NS		
Latence (min)	3.2 [2.6-4.8]	2.8 [2.5-3.1]	NS		2.7 [2.3-3]
		2.8 [2.6-3.3]	NS		
Pic (nM)	450 [396-450]	341[294-413]	NS	362 [331-408]	
		345 [298-405]	NS		
Vélocité (nM/min)	196 [155-276]*	126[80-172]*	0.0492	150 [123-182]	
		126 [83-172]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Ecart-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 19 Comparaison des paramètres de thrombinographie selon la sévérité fœtale.**

ACCOUCHEMENT	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p- value	GN TEMOIN 2 N=104
		Dont RCIU Sévère N=51		
Facteur II (%)	123 [115-136]	127 [115-145]	NS	120 [110-134]
		128 [115-142]	NS	
Facteur V (%)	147 [138-170]	153 [134-179]	NS	130 [110-144]
		151 [132-173]	NS	
AT (%)	84 [75-98]*	85 [78-97]	NS	91 [83-100]
		85 [77-98]*	0.0482	
TAT (µg/L)	10.4 [7.7-12.7]	12.2 [7.9-19.3]	NS	4.5 [4.1-5.2]
		11 [7.6-16.8]	NS	
Fibrinogène (g/L)	4.8 [4.3-5.6]	4 [3.2-4.9]	NS	8.3 [6.8-12.4]
		4 [3.5-4.7]	NS	
<b>Taux de Monomères de fibrine</b>				
<5 µG/L (%)	10(31)	9(21)	NS	NR
		6(20)	NS	
6-50 µG/L (%)	16(50)	31(72)	NS	
		23(77)	NS	
>50 µG/L (%)	6(19)	3(7)	NS	
		1(3)	NS	
Monomères de fibrine (µg/L)	9 [6-22]	10 [7-19]	NS	
		11 [8-22]	NS	
DDimères (ng/mL)	1700 [1000-4300]	2200 [1600-3700]	NS	11 [8-14]
		2200 [1600-4800]	NS	
				1400 [1100-2300]

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Ecart-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 20 Comparaison des paramètres biologiques non thrombinographiques selon la sévérité fœtale.**

- Post-partum

Il n'y a aucune différence significative entre les groupes au niveau des paramètres thombinographiques (Tableau 21) et des paramètres biologiques classiques (Tableau 22).

POST-PARTUM	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p- value	GN TEMOIN 2 N=104	
		Dont RCIU Sévère N=51			
ETP (nMxmin)	1964 [1716-2392]	2095 [1697-2380]	NS		1927 [1733-2237]
		2004 [1714-2332]	NS		
Latence (min)	2.8 [2.6-3.3]	2.9 [2.4-3.3]	NS		2.7 [2.4-3]
		2.9 [2.6-3.3]	NS		
Pic (nM)	391 [362-434]	386 [328-423]	NS	388 [349-418]	
		384 [327-422]	NS		
Vélocité (nM/min)	182 [150-205]	153 [116-198]	NS	181 [153-196]	
		149 [109-191]	NS		

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Ecart-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 21 Comparaison des paramètres de thrombinographie selon la sévérité fœtale.**

POST-PARTUM	Absence RCIU N=45	RCIU N=66	p-value	GN TEMOIN 2 N=104				
		Dont RCIU Sévère N=51						
Facteur II (%)	124 [115-137]	131 [119-146]	NS		115 [104-124]			
		128 [121-146]	NS					
Facteur V (%)	175 [156-211]	180 [159-230]	NS			154 [139-176]		
		184 [161-235]	NS					
AT (%)	95 [84-108]	97 [86-109]	NS				89 [81-99]	
		96 [86-110]	NS					
TAT (µg/L)	5.7 [4.6-7.3]	6.6 [3.8-8.8]	NS					3.6 [2.7-4.7]
		6.7 [3.9-8.8]	NS					
Fibrinogène (g/L)	5.3 [4.6-6.6]	5.2 [4.2-6.6]	NS	5.5 [4.9-6.1]				
		5.1 [4.1-6.4]	NS					
<b>Taux de Monomères de fibrine</b>					NR			
<5 µg/L (%)	21(62)	29(54)	NS					
		22(51)	NS					
6-50 µg/L (%)	9(26)	24(44)	NS					
		20(47)	NS					
>50 µg/L (%)	4(12)	1(2)	NS					
		1(2)	NS					
Monomères de fibrine(µg/L)	7 [6-10]	7 [6-8.5]	NS					
		7 [6-8]	NS					
DDimères (ng/mL)	2300 [1400-4000]	2800 [1700-4100]	NS	1200 [900-1700]				
		2900 [1700-4100]	NS					

Variables catégorielles : Fréquence (Pourcentage)

Variables continues : Médiane et Écarts-types [25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentiles]

p<0.05 : seuil de significativité et NS : non significatif

**Tableau 22 Comparaison des paramètres biologiques non thrombinographiques selon la sévérité fœtale.**

#### **IV. Discussion**

Cette étude, observationnelle prospective, comparant les paramètres de la coagulation au sein de la population pré-éclamptique, fait partie d'une étude plus large qui a démontré, lors d'un premier travail, l'existence d'une association entre pré-éclampsie et hypercoagulabilité. En effet, cette première étude cas/témoin a permis de confirmer l'hypothèse d'une hypercoagulabilité à travers les marqueurs d'activation classiques de la coagulation et les données du test de génération de thrombine (14).

Une fois cette hypothèse confirmée, nous nous sommes particulièrement intéressés à la population pré-éclamptique. Dans ce but, nous avons étudié la population pré-éclamptique selon la sévérité maternelle ou fœtale en définissant 3 sous-groupes, chacun étant de gravité croissante (Pré-éclampsie modérée, sévère et « super-sévère » ; Absence de RCIU, RCIU et RCIU sévère), à trois temps : inclusion, accouchement et post-partum. Nous avons émis l'hypothèse que l'hypercoagulabilité pourrait être corrélée à la sévérité de la pré-éclampsie. En effet, le phénotype hypercoagulable s'exprimerait cliniquement à travers la survenue d'événements microthrombotiques dont les manifestations seraient une éclampsie en cas d'atteinte cérébrale, un HELLP syndrome en cas de microthromboses hépatiques, une insuffisance rénale en cas d'atteinte glomérulaire et un RCIU en cas d'atteinte placentaire.

L'objectif de ce travail était d'étudier les paramètres de coagulation thrombinographiques et biologiques classiques afin de définir un profil de coagulation particulier prédictif de la sévérité maternelle ou fœtale de la pré-éclampsie. L'identification, au moment du diagnostic de pré-éclampsie, d'un ou plusieurs

marqueurs biologiques prédictifs de la sévérité, permettrait d'adapter la prise en charge de la pré-éclampsie en évaluant au mieux le traitement et la séquence thérapeutique (extraction fœtale en urgence ou expectative).

Si la physiopathologie de la pré-éclampsie est encore partiellement incomprise, les auteurs s'accordent à penser que les anomalies de la coagulation, par probable atteinte endothéliale, jouent un rôle prépondérant. En réalité, plusieurs phénomènes tels qu'une réaction inflammatoire intra vasculaire décompensée, une part immunitaire, une prédisposition génétique, et une part thrombotique sont intriqués mais la dysfonction endothéliale est au cœur de la physiopathologie. Or l'endothélium est un acteur clé de la coagulation (1,4-7,15,16). L'hypercoagulabilité associée à la pré-éclampsie pourrait donc être une conséquence de l'atteinte endothéliale. Les cellules endothéliales activées sont le siège d'une expression aberrante de facteur tissulaire, point de départ de la génération de thrombine (17). La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation et contrôle le système amplificateur de la phase d'initiation mais aussi une partie des systèmes inhibiteurs de la cascade de la coagulation plasmatique (Annexes 5 et 6).

Dans notre étude, nous avons choisi d'explorer plus précisément la coagulation à travers la thrombinographie et les marqueurs biologiques classiques. En effet, si les marqueurs de coagulation in vivo classiques permettent de caractériser la coagulation, ils sont un reflet incomplet des différents phénomènes mis en jeu. La mesure du potentiel d'activité enzymatique de la thrombine permet d'évaluer l'effet composite de multiples facteurs qui déterminent la capacité globale de coagulation. La thrombinographie est devenu grâce à Hemker, un test rapide et reproductible, utilisé par le passé pour prédire le risque thrombotique (13,18,19). L'équipe de Rosenkranz applique la première la thrombinographie chez les patientes

enceintes. Au cours d'une grossesse normale, l'ETP et le pic sont significativement augmentés avec l'âge gestationnel, cette hypercoagulabilité est renforcée par la constatation d'une augmentation des TAT et des produits de dégradation de la fibrine (20). L'état prothrombotique retrouvé dans la grossesse normale, révélé par l'augmentation de génération de thrombine, fait l'objet d'une étude récente. En effet, l'équipe de Joly montre une augmentation précoce au cours du premier trimestre de la grossesse de la génération de thrombine pendant la grossesse et une stabilisation secondaire, au deuxième et troisième trimestre. Inversement, les autres marqueurs de l'activation de la coagulation tels que les D dimères, les produits de dégradation de la fibrine et les complexes TAT augmentent progressivement au cours de la grossesse (21).

Dans un premier temps, nous avons évalué le degré de sévérité maternelle de la pré-éclampsie et l'avons confronté aux données thrombinographiques et aux paramètres biologiques classiques.

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de différence significative des paramètres de thrombinographie (ETP, Latence, Pic et vélocité) entre les groupes pré-éclampsie modérée et sévère aux trois temps : inclusion, accouchement et post-partum. Le potentiel de génération de thrombine est élevé dans toutes les formes de pré-éclampsie comparé aux témoins.

Dans la littérature, aucune étude ne compare les paramètres de thrombinographie chez les pré-éclamptiques en fonction de leur sévérité maternelle.

Lors d'une grossesse compliquée d'une pré-éclampsie, l'état pro thrombotique observé dans les grossesses normales, est majoré. Dans l'étude de Masson, dans le groupe pré-éclampsie, le potentiel endogène de thrombine est supérieur à celui

des témoins lors de l'inclusion et au moment de l'accouchement. Ce résultat confirme le travail de Macey, seule référence existante sur la thrombinographie et la pré-éclampsie au cours de la grossesse. Dans cette étude anglaise, la génération de thrombine, sur plasma pauvre en plaquettes, était mesurée sur 46 patientes pré-éclamptiques, 46 patientes témoins enceintes appariées sur l'âge gestationnel et 42 patientes non enceintes à l'inclusion. Les pré-éclamptiques étaient sélectionnées sur les critères suivants : hypertension gravidique à plus de 20 SA associée à une protéinurie (>300mg/24h). Dans le groupe grossesse compliquée d'une pré-éclampsie et grossesse normale, l'ETP et le pic sont significativement supérieurs aux témoins non enceintes. De même, l'ETP et le pic sont significativement augmentés chez les pré-éclamptiques par rapport aux témoins enceintes. Ce groupe pré-éclampsie est très hétérogène. Il englobe les pré-éclampsies modérées et sévères. La pré-éclampsie est principalement de découverte tardive avec un âge gestationnel à l'accouchement de 38 SA en moyenne. Dans notre population, il s'agit de pré-éclampsies plus sévères et précoces avec un âge gestationnel d'accouchement aux environs de 30 SA (22).

Dans notre étude, nous nous sommes également intéressés aux résultats des marqueurs biologiques classiques non thrombinographiques. Une augmentation significative du nombre de patientes avec un taux anormal de monomères de fibrine (>5µg/L) est observé à l'inclusion chez les patientes pré-éclamptiques sévères et super sévères, sans différence significative de la médiane. Il n'y a aucune différence retrouvée entre les groupes ni à l'accouchement ni au post-partum. Les monomères de fibrine, produits d'aval de la thrombine, sont issus de la dégradation du fibrinogène par la thrombine activée. Dans la littérature, les monomères de fibrine sont peu étudiés et dans la mesure où la médiane n'est pas différente entre les

groupes, ils ne semblent pas être le meilleur marqueur pour l'étude du profil hypercoagulable associé à un degré de sévérité maternelle de la pré-éclampsie

A l'accouchement, on constate, une tendance à la baisse de l'antithrombine et du fibrinogène, une tendance à l'augmentation des complexes thrombine-antithrombine et des D dimères chez les patientes pré-éclamptiques sévères et surtout « super sévères ». De même, en post-partum on assiste à un rebond de la coagulation plasmatique, mis en évidence par une élévation du facteur V et des D dimères.

Il n'existe aucune autre étude sur la sévérité. En effet, toutes les études sur le sujet comparent les pré-éclamptiques sévères aux témoins enceintes sans pathologie.

Tous les auteurs s'accordent à penser que la génération de thrombine est illustrée par une diminution de l'antithrombine III, par probable consommation chez les pré-éclamptiques comparé aux témoins, avec en parallèle une ascension des complexes thrombine-antithrombine (12,14,17,23–35). Les TAT et l'AT III sont les marqueurs de la cascade de coagulation activée et sont le reflet d'une « coagulopathie intra vasculaire chronique » compensée (20). Chez les pré-éclamptiques sévères, on retrouve cette diminution plus marquée de l'antithrombine accompagnée d'une élévation des TAT (9,34,36).

La formation excessive de thrombine est compensée par ses inhibiteurs qui sont consommés. En effet, au cours d'une grossesse normale, on remarque une augmentation des facteurs de coagulation et une diminution des anti-coagulants naturels. Il s'agit d'une adaptation physiologique complexe afin de maintenir le contrôle efficace et rapide du saignement lors de la délivrance (35,37). Plusieurs

auteurs trouvent une élévation des D dimères et une diminution du taux de fibrinogène associés à la pré-éclampsie, témoins de l'activation globale de la coagulation suivie d'une fibrinolyse (9,30,31). Il existe une augmentation des D dimères chez les pré-éclamptiques sévères (9,34,36,37). Pinheiro confirme le déséquilibre de la balance des activateurs (D dimères) et des inhibiteurs de la fibrinolyse tendant vers un état prothrombotique des pré-éclamptiques sévères (37).

Au total, dans notre étude, même s'il existe des différences entre les groupes, aucune n'est suffisamment importante pour être discriminante afin de définir la sévérité maternelle et fœtale et ainsi être utile dans la prise en charge des patientes.

Dans un second temps, nous avons évalué le degré de sévérité fœtale chez les patientes pré-éclamptiques selon la présence ou non d'un RCIU.

Pour les paramètres thrombinographiques, seule la vélocité à l'accouchement, chez les patientes avec RCIU est plus faible que celle chez les patientes sans RCIU.

Dans la littérature, aucun article ne fait référence à l'ETP ou d'autres paramètres de la thrombinographie chez des patientes enceintes chez qui un RCIU est mis en évidence.

Les RCIU sévères s'accompagnent à l'inclusion d'une augmentation significative des monomères de fibrine, du facteur II, précurseur de la génération de thrombine et d'une baisse du fibrinogène. Cette tendance s'accroît à l'accouchement avec l'apparition d'une fibrinolyse mise en évidence par une augmentation des D dimères, qui persiste en post-partum.

Dans la littérature, une hypercoagulabilité est retrouvée grâce à une expression augmentée de facteur tissulaire chez les pré-éclamptiques sévères avec RCIU (38).

A l'accouchement, l'antithrombine est légèrement augmentée dans le groupe RCIU sévère. Cette constatation va à l'encontre de ce qui a été décrit dans la littérature, où l'on retrouve une diminution de l'AT par consommation de celle-ci chez les patientes pré-éclamptiques et ce d'autant plus qu'un RCIU est associé. La diminution du taux d'ATIII dans la pré-éclampsie sévère avec retard de croissance est, pour ces auteurs, un reflet de l'amoindrissement de la fonction placentaire (36).

Dans notre étude, aucune différence au niveau des TAT n'est retrouvée entre les groupes. A l'inverse, dans la littérature, les complexes TAT, index de la génération de thrombine in vivo, sont augmentés dans les grossesses avec RCIU (39). Il existe une corrélation significative entre l'augmentation des TAT et le poids foetal de naissance (40).

A l'accouchement, nous observons une tendance à la baisse du fibrinogène et une élévation des D dimères. L'activation de la coagulation entraîne une activation de la fibrinolyse avec diminution du substrat, le fibrinogène et augmentation des produits de dégradation du fibrinogène, les D dimères (36,39–42).

Dans notre étude, la sévérité foetale, définie par la présence ou non d'un RCIU, n'est pas reflétée par l'analyse des paramètres thrombinographiques. En revanche l'hypercoagulabilité est confirmée par les facteurs classiques biologiques de la coagulation.

Au total, la thrombinographie, évaluant le potentiel de génération de thrombine en amont de la formation du caillot, n'apporte pas d'élément discriminant dans

l'évaluation de la sévérité maternelle ou fœtale chez les patientes pré-éclamptiques. Globalement, les facteurs biologiques classiques de la coagulation confirment l'activation exagérée de la coagulation chez les pré-éclamptiques sévères sur le versant maternel mais surtout fœtal.

Ce travail est innovant car il s'agit de la première étude comparant les pré-éclamptiques selon le degré de gravité maternelle ou fœtale. En effet, dans la littérature, aucune étude n'a comparé la sévérité de la pré-éclampsie en se basant sur les paramètres thrombinographiques. Concernant les paramètres biologiques classiques d'activation de la coagulation, à chaque fois que la population des patientes pré-éclamptique sévère ou avec RCIU était étudiée, elle était comparée à une population témoin avec grossesse normale (9,37,43).

Cette étude est de large envergure: elle se base sur 111 patientes pré-éclamptiques; les critères de sélection des patientes pré-éclamptiques et les critères de sévérité s'appuient sur les recommandations de la SFAR 2009 (3). Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle dont la méthodologie est rigoureuse. En effet, la force de notre étude est d'avoir ajusté nos résultats statistiques aux facteurs de confusion qui nous semblaient primordiaux, à savoir l'âge, le BMI, la tabac, l'âge gestationnel d'inclusion et d'accouchement. En effet, il est décrit dans la littérature que les marqueurs de coagulation évoluent en fonction de l'âge gestationnel (31). Dans la littérature, les résultats thrombinographiques et biologiques classiques ne sont jamais appariés sur ces critères. Les résultats obtenus dans ce travail peuvent donc être considérés comme fiables.

La critique qui peut être émise est la composition des groupes et notamment en ce qui concerne la pré-éclampsie sévère et modérée versant maternel; la majorité

de notre échantillon se révèle être des patientes pré-éclamptiques sévères (80%). Or dans la littérature, les proportions retrouvées globalement sont : 75% de pré-éclampsie modérée et 25% de pré-éclampsie sévère (1). Le recrutement principalement au sein d'un niveau 3 pourrait comporter un biais de sélection prépondérante de pré-éclampsies sévères voire « super-sévères » ou avec un RCIU.

Au total, la thrombinographie, analyse en amont du caillot, ne nous apporte pas d'éléments discriminants.

Une autre piste à explorer serait le ROTEM, analyse du caillot en temps réel. Le Rotem est un thromboélastomètre rotatif qui mesure en continu et retranscrit numériquement les propriétés viscoélastiques d'un caillot en formation après activation in vitro de l'hémostase. Il a été décrit depuis la fin des années 1990 et il a été étendu aux pratiques obstétricales. Il s'agit d'un test rapide, facile à manipuler et reproductible. Il obtient un diagnostic rapide et concordant par rapport à la biologie classique, il peut donc être utilisé en urgence pour évaluer un déséquilibre de l'hémostase soit versant hémorragique soit versant prothrombotique (44,45). Le ROTEM pourrait être un outil plus pertinent dans l'évaluation pronostique chez les patientes pré-éclamptiques. Ainsi il pourrait dépister, dès le diagnostic de pré-éclampsie, les patientes à risque de développer des complications sévères et donc envisager l'extraction fœtale en urgence. Nous pourrions, de cette façon, éviter les HRP, HELLP syndrome, l'éclampsie etc...

## V. Conclusion

Dans cette étude, nous avons émis l'hypothèse d'une hypercoagulabilité accrue chez les patientes pré-éclamptiques sévères sur le versant maternel ou foetal. La génération de thrombine, reflet global du phénotype de coagulation des patientes, paraissait être le candidat idéal afin de mettre en évidence un marqueur prédictif de sévérité. Ainsi, l'objectif de cette étude, à travers ce facteur biologique prédictif de sévérité, était de distinguer les formes sévères des formes modérées, afin d'adapter la prise en charge et éventuellement d'éviter certaines complications imprévisibles comme l'HRP, le HELLP syndrome, etc.. En effet, une prise en charge optimale de la pré-éclampsie est primordiale. L'unique traitement de cette pathologie reste l'accouchement et la délivrance. Grâce à ce nouvel élément d'information biologique, nous pourrions programmer de façon plus certaine l'accouchement et éviter un traitement conservateur si le marqueur de sévérité était mis en évidence.

Dans un premier volet de cette étude, l'ETP, le potentiel endogène de thrombine, significativement supérieur dans le groupe pré-éclampsie, reflète l'hypercoagulabilité de ces patientes. Les marqueurs classiques de la coagulation étudiés reflètent également cette activation de la coagulation chez les patientes pré-éclamptiques. Dans ce deuxième volet, la génération de thrombine, étudiée grâce à la thrombinographie, n'apporte pas d'éléments permettant de distinguer un sous groupe de patientes à risque chez les patientes pré-éclamptiques. L'hypercoagulabilité est objectivée sur certains facteurs classiques mais aucun n'est suffisamment discriminant pour prédire la sévérité de la pré-éclampsie.

Contrairement à ce que nous suggère l'appréciation clinique, il n'existe pas de différence biologique entre les différents groupes de patientes pré-éclamptiques définis selon leur degré de sévérité. Ainsi aucune sous-population ne se démarque suffisamment pour définir un marqueur prédictif de sévérité.

Le ROTEM est un thromboélastomètre rotatif. Il s'agit une approche dynamique et multifactorielle sur sang total de l'hémostase. Il analyse en temps réel la formation du caillot. Grâce à cette technique, nous pourrions mettre en évidence un profil hypercoagulable accru chez les patientes pré-éclamptiques dès le diagnostic et ainsi prédire leur sévérité.

## **VI. Bibliographie**

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. The Lancet. Février 2005;365(9461):785-799.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Janvier 2002. Obstet Gynecol;99(1):159-167.
3. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia. Experts' guidelines 2008. Ann Fr Anesthésie Réanimation. Mars 2009;28(3):275-281.
4. Redman CJW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Fév 1999;180:499-506
5. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2008; 37(1):16-23.
6. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. Août 2010;376(9741):631-644.
7. Redman CWG. Preeclampsia: a multi-stress disorder. Rev Médecine Interne. Juin 2011;32:41-44.
8. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. Rev Reprod. Mai 1996;1(2):107-116.
9. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Suzuki K, Kanayama N, Nishiguchi T, et al. Coagulation/fibrinolysis disorder in patients with severe preeclampsia. Semin Thromb Hemost. 1999;25(5):451-454.

10. Salafia CM, Pezzullo JC, López-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1995;173(4):1097-1105.
11. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debargue V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* Févr 2013;120(2):165-168.
12. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* Avril 1984;148(8):1092-1097.
13. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(1):4-15.
14. Masson L. Phénotype hypercoagulable et pré-éclampsie : Etude prospective de la génération de thrombine dans une population de patientes pré-éclamptiques. Thèse de doctorat en médecine. Lille : Université de Lille. 2013.
15. Goffinet F. Epidemiology. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* Mars 2010;29(3):7-12.
16. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* Janv 2012;5(1):9-18.
17. Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012;37:40-47.
18. Baglin T. The measurement and application of thrombin generation. *Br J Haematol.* Sept 2005;130(5):653-661.

19. Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin Chem. Déc 2008;54(12):2042-2048.*
20. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss E-C, Schlembach D, Lang U, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost. Févr 2008;99(2):331-337.*
21. Joly B, Barbay V, Borg J-Y, Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res. Sept 2013;132(3):386-391.*
22. Macey MG, Bevan S, Alam S, Verghese L, Agrawal S, Beski S, et al. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb Res. Mars 2010;125(3):76-81.*
23. Weenink GH, ten Cate JW, Treffers PE, Smorenberg-School ME. Blood coagulation in pregnancy induced hypertension. *Scand J Clin Lab Investig Suppl. 1985;178:99-105.*
24. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest. 1987;24(3):170-178.*
25. De Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol. Janv 1989;160(1):95-100.*
26. Reinthaller A, Mursch-Edlmayr G, Tatra G. Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. *Br J Obstet Gynaecol. Juin 1990;97(6):506-510.*

27. Terao T, Maki M, Ikenoue T, Gotoh K, Murata M, Iwasaki H, et al. The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;31(2):74-85.
28. Caron C, Goudemand J, Marey A, Beague D, Ducrioux G, Drouvin F. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of preeclampsia in pregnancy-associated hypertension? *Thromb Haemost.* Oct 1991;66(4):410-414.
29. Weiner CP. Preeclampsia-eclampsia syndrome and coagulation. *Clin Perinatol.* Déc 1991;18(4):713-726.
30. Perry KG Jr, Martin JN Jr. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* Juin 1992;35(2) :338-350.
31. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournié A, et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* Mai 1993;100(5):416-420.
32. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* Juin 1994;101(6):488-492.
33. Paternoster D, Stella A, Simioni P, Trovò S, Plebani P, Girolami A. Clotting inhibitors and fibronectin as potential markers in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* Déc 1994;47(3):215-221.
34. Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, Koh SCL. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. *Clin Appl Thromb Off J.* Oct 2005;11(4):467-473.
35. Ducloy-Bouthors A-S. Clotting disorders and preeclampsia. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* Mai 2010;29(5):121-134.

36. Schjetlein R, Haugen G, Wisløff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Juill 1997;76(6):541-546.
37. Pinheiro MB, Carvalho MG, Martins-Filho OA, Freitas LG, Godoi LC, Alpoim PN, et al. Severe preeclampsia: Are hemostatic and inflammatory parameters associated? *Clin Chim Acta.* Oct 2013;42(7):65-70
38. Di Paolo S, Volpe P, Grandaliano G, Stallone G, Schena A, Greco P, et al. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol.* Oct 2003;16(5):650-657.
39. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Berman S, Edwin S, et al. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal.* Juin 2002;11(6):362-367.
40. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* Févr 1998;15(2):81-85.
41. Estellés A, Gilabert J, España F, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Juill 1991;165(1):138-142.
42. Estellés A, Gilabert J, Keeton M, Eguchi Y, Aznar J, Grancha S, et al. Altered expression of plasminogen activator inhibitor type 1 in placentas from pregnant women with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation. *Blood.* Juill 1994;84(1):143-150.

43. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Avr 2013;208(4):287
44. Gottumukkala VN, Sharma SK, Philip J. Assessing platelet and fibrinogen contribution to clot strength using modified thromboelastography in pregnant women. *Anesth Analg.* Déc 1999;89(6):1453-1455.
45. Savry C, Quinio P, Lefèvre F, Schmitt F. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* Juin 2005;24(6):607-616.

## Annexe n°1 La thrombinographie (13,18)

La thrombinographie correspond à l'enregistrement in vitro de l'activité de la thrombine.

Il s'agit d'une méthode d'exploration biologique visant à se rapprocher de la réalité des phénomènes de coagulation afin de permettre d'évaluer le risque hémorragique et thrombotique.

Cette technique de biologie « intégrative » donne un aperçu global de l'ensemble des phénomènes moléculaires complexes, ensemble d'activations enzymatiques en cascade sur les surfaces cellulaires, intervenant dans la génération de thrombine. La thrombinographie permet d'étudier la cinétique de la génération de thrombine de manière quantitative. Le thrombinogramme obtenu est un reflet du phénotype clinique, c'est-à-dire de la réactivité et du potentiel de coagulation du sujet étudié.

Cette technique n'explore ni l'hémostase primaire, ni la fibrinolyse.

### Technique :

La mesure s'effectue selon la méthode d'Hemker sur système CAT (Calibrated Automated Thrombogram®, Stago), méthode standardisée et reproductible.

Le matériel nécessaire est le suivant :

- Un fluorimètre
- Le fluorochrome, permettant le marquage de la thrombine
- Le logiciel thrombinoscope® qui traduit l'intensité de fluorescence en une courbe de concentration.

- Le milieu réactionnel testé : plasma riche en plaquettes, les membranes cellulaires étant nécessaires aux facteurs de coagulation ; ou plasma pauvre en plaquettes, ce dernier nécessitant l'ajout de phospholipides membranaires permettant les transits moléculaires ; l'ensemble étant prélevé sur tubes monovette, systèmes évitant l'activation plaquettaire liée au prélèvement sur tubes sous vide.

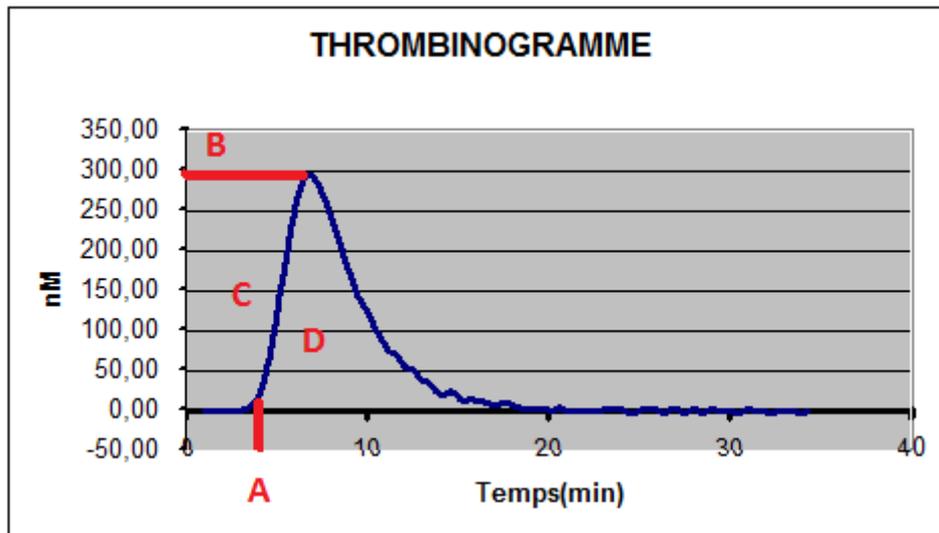
- Le facteur tissulaire pour le déclenchement

Le plasma étudié est mis en présence d'un fluorochrome qui se lie à la thrombine, et de facteur tissulaire. L'ajout du facteur tissulaire est le stimulus standardisé qui permet d'initier la réaction.

La génération de thrombine s'accompagne d'un clivage du substrat fluorogène, libérant le fluorochrome. La fluorescence est monitorée en continu par le fluorimètre (relative fluorescent unit RFU). Le signal fluorescent est traduit en une courbe de concentration de thrombine (nM) en fonction du temps appelée thrombinogramme. Le thrombinogramme obtenu est la résultante de la synthèse et de l'inhibition de la thrombine.

La génération de thrombine évolue en trois phases :

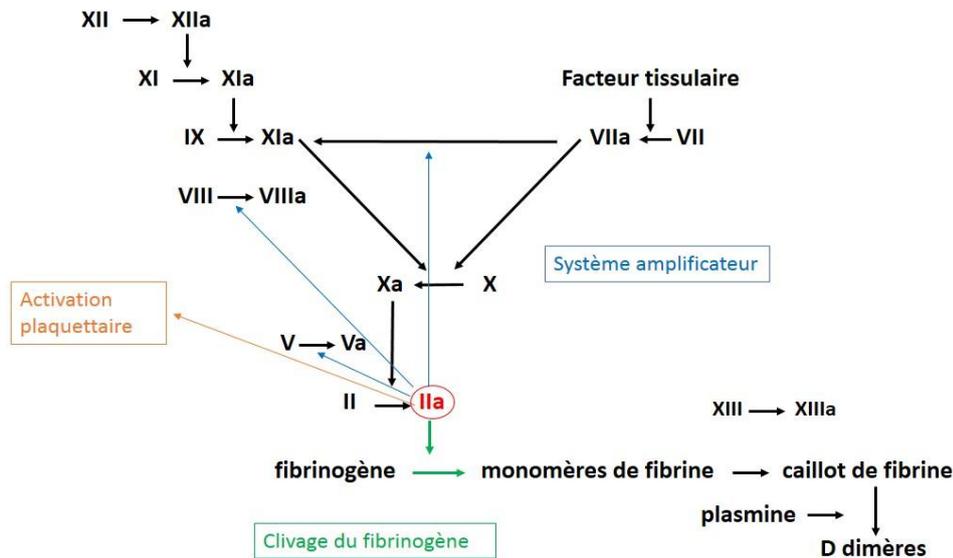
- L'initiation correspondant au déclenchement de l'activation
- L'amplification, liée au système amplificateur de la thrombine, qui entretient et amplifie les réactions enzymatiques en cascade.
- La terminaison, reflet de l'épuisement des activateurs et de l'action des systèmes inhibiteurs.



Les paramètres suivants sont étudiés :

- A : Le temps de latence, correspondant à la phase d'initiation.
- B : Le pic de thrombine, défini par la concentration maximale de thrombine.
- C : La vélocité, correspondant à la pente de la courbe.
- D : Le potentiel endogène de thrombine, ETP (Endogenous thrombin potential) ou potentiel thrombinique, correspondant à l'aire sous la courbe.

## Annexe n°4 Schéma simplifié de la cascade de coagulation et rôles de la thrombine

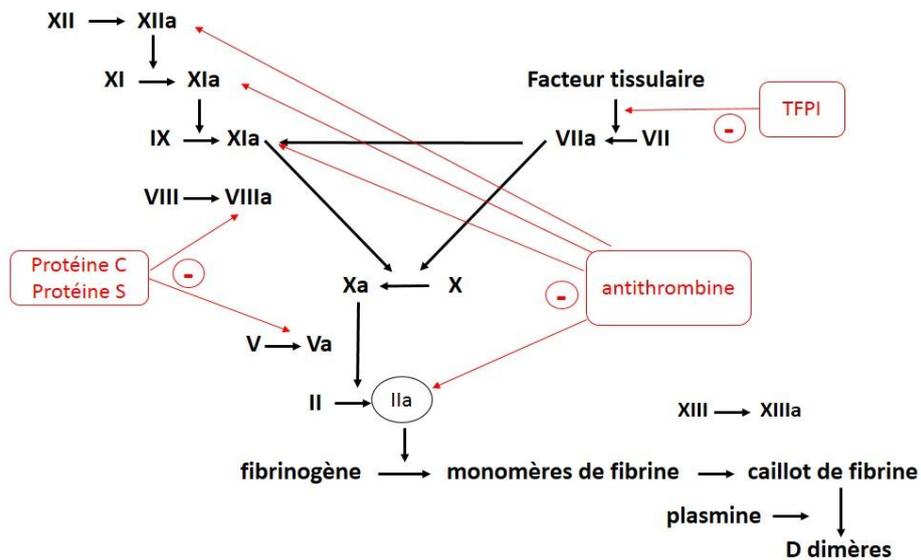


Lors d'une lésion vasculaire, le sous endothélium est exposé. Il est procoagulant et vasoconstricteur. L'exposition du facteur de Willebrand, de la fibronectine et de la laminine provoque l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. L'exposition du facteur tissulaire permet l'activation du facteur VII. Le complexe FT-VIIa déclenche la cascade de coagulation. La thrombine, issue de l'activation de la prothrombine par le facteur Xa, en présence de calcium et de phospholipides joue un rôle clé au cœur de la cascade de coagulation. La thrombine a un rôle d'amplification par activation des facteurs IX, VIII et V, contribuant à l'entretien de la cascade de coagulation. La thrombine activée clive le fibrinogène en monomères de fibrine qui sont stabilisés en polymères de fibrine par le facteur XIIIa. Le caillot de fibrine est adhérent aux plaquettes et au sous endothélium. La thrombine active également les plaquettes.

Celles-ci expriment alors des phospholipides membranaires qui activent à leur tour la coagulation (35).

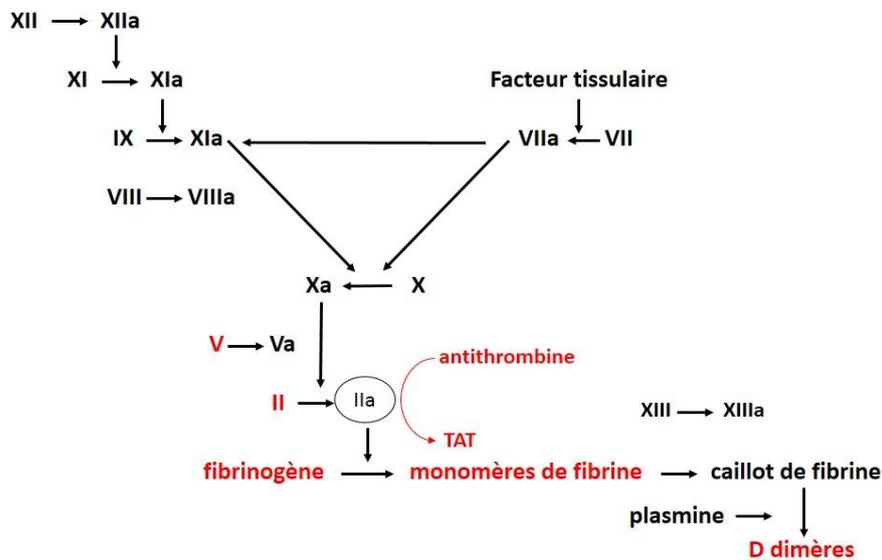
## Annexe n° 5 Schéma simplifié des systèmes inhibiteurs

### de la coagulation



Trois systèmes inhibiteurs de la coagulation siègent au sein de l'endothélium. L'antithrombine inhibe la cascade de coagulation et forme avec la thrombine des complexes inactifs stables, les TAT. La thrombine active la thrombomoduline, qui active la protéine C, qui clive le facteur Va en présence de protéine S. Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) est l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.

Annexe n°6 Place des paramètres biologiques étudiés au sein  
de la cascade de coagulation



Les facteurs II et V sont des précurseurs de la génération de thrombine.

L'activation de la génération de thrombine est reflétée par une consommation de l'inhibiteur de la thrombine se traduisant par une diminution de l'antithrombine et une élévation des complexes TAT. Le fibrinogène est le substrat de la thrombine, son taux peut être abaissé en cas d'activation de la coagulation. L'activation de la coagulation se traduit également par une augmentation du travail de la thrombine et donc par une élévation des monomères de fibrine et des D-dimères.



**AUTEUR : Nom :** Vermersch

**Prénom :** Camille

**Date de Soutenance :** 16 Décembre 2013

**Titre de la Thèse :** L'hypercoagulabilité associée à la pré-éclampsie : Facteur de risque maternel et fœtal ?

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement :** DES de Gynécologie-Obstétrique

**Mots-clés :** pré-éclampsie – sévérité – retard de croissance intra utérin – coagulation– thrombinographie

**Résumé :**

**Introduction :** La pré-éclampsie est classiquement associée à une activation de la coagulation. Cette étude a pour objectif d'essayer de mettre en évidence un marqueur biologique témoin d'une hypercoagulabilité et prédictif de la sévérité maternelle ou fœtale de la pré-éclampsie à travers les paramètres de thrombinographie, qui donnent une vision globale du profil de coagulation, et les marqueurs classiques de la coagulation.

**Matériel et Méthodes :** Cette étude prospective biomédicale compare les marqueurs de la génération de thrombine utilisant la technique de thrombinographie (ETP Potentiel endogène de thrombine, Pic de thrombine, temps de latence et vélocité) et les taux de facteurs II, facteur V, les complexes TAT, antithrombine, monomères de fibrine et D dimères entre différents groupes définis selon la sévérité maternelle (Pré-éclampsie modérée N=21, Pré-éclampsie sévère N=90 dont les pré-éclamptiques super-sévères N=28) ou fœtale (Absence de RCIU N=45, RCIU N=66 dont RCIU sévères N=51) à l'inclusion, à l'accouchement et au post-partum. Une analyse multivariée a été réalisée.

**Résultats :** En analyse multivariée, concernant la sévérité maternelle, les paramètres de la thrombinographie ne sont pas significativement différents entre les groupes. A l'inclusion, le taux de monomères de fibrine supérieur à la norme est plus fréquent chez les pré-éclamptiques sévères et super-sévères ( $p < 0.05$ ). Pour la sévérité fœtale, la comparaison des paramètres de thrombinographie n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes hormis pour la vélocité à l'accouchement qui est plus faible dans les groupes avec RCIU ( $p = 0.0492$ ). A l'inclusion, le facteur II et les monomères de fibrine sont plus élevés et le fibrinogène plus faible dans le groupe avec RCIU ( $p < 0.05$ ). A l'accouchement, le taux d'antithrombine est augmenté dans le groupe RCIU ( $p = 0.0482$ ).

**Conclusion :** L'hypothèse d'un profil encore plus hypercoagulable chez les pré-éclamptiques sévères maternelles ou fœtales est confirmée au regard des marqueurs biologiques classiques mais sans apport supplémentaire de l'analyse de la thrombinographie. Néanmoins, aucun facteur n'est suffisamment discriminant pour prédire la sévérité de la pré-éclampsie.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Damien Subtil

**Assesseurs :** Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debarge

Monsieur le Professeur Benoît Tavernier

Madame le Docteur Anne-Sophie Ducloy-Bouthors

Madame le Docteur Claudine Caron