



*Université Lille 2  
Droit et Santé*

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

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation hémodynamique macro- et microcirculatoire  
non invasive comparative de la parturiente pré-éclampsique :  
résultats préliminaires**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Mai à 18heures

au Pôle Recherche

**Par Max GONZALEZ ESTEVEZ**

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Philippe Deruelle  
Monsieur le Docteur Eric Kipnis**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Stéphane Langlois**

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ARCF</b> : anomalies du rythme cardiaque fœtal	<b>PHRC</b> : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
<b>ASAT</b> : aspartate amino-transférase	<b>PAD</b> : pression artérielle diastolique
<b>AT3</b> : antithrombine 3	<b>PAM</b> : pression artérielle moyenne
<b>CNGOF</b> : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français	<b>PAS</b> : pression artérielle systolique
<b>CPP</b> : Comité de Protection des Personnes	<b>Qc</b> : débit cardiaque
<b>DLG</b> : décubitus latéral gauche	<b>RCIU</b> : retard de croissance intra-utérin
<b>eNOS</b> : NO-synthase endothéliale	<b>ROS</b> : « reactive oxygen species »
<b>ETT</b> : échocardiographie trans-thoracique	<b>RVS</b> : résistances vasculaires systémiques
<b>FCS</b> : fausse couche spontanée	<b>SA</b> : semaines d'aménorrhée
<b>Hb</b> : désoxyhémoglobine	<b>SDF</b> : « Sidestream Darkfield »
<b>HbO2</b> : oxyhémoglobine	<b>ScvO2</b> : saturation veineuse centrale en oxygène
<b>HELLP</b> : Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets	<b>SFAR</b> : Société Française d'Anesthésie-Réanimation
<b>HTA</b> : hypertension artérielle	<b>sFlt-1</b> : soluble fms-like tyrosin-kinase 1
<b>HVG</b> : hypertrophie ventriculaire gauche	<b>SFMP</b> : Société Française de Médecine Périnatale
<b>IC</b> : index cardiaque	<b>SFNN</b> : Société Française de Néonatalogie
<b>IL-6</b> : interleukine-6	<b>SFP</b> : Société Française de Pédiatrie
<b>IRVS</b> : index de résistances vasculaires systémiques	<b>StO2</b> : saturation tissulaire en oxygène
<b>ITV</b> : intégrale temps-vitesse	<b>SvO2</b> : saturation veineuse mélangée en oxygène
<b>LJP</b> : lever de jambes passif	<b>TAT</b> : complexes thrombine-antithrombine
<b>MFIU</b> : mort fœtale in utero	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> : tumor necrosis factor alpha
<b>NIRS</b> : Near Infra-Red Spectroscopy	<b>TVP</b> : thrombose veineuse profonde
<b>NO</b> : monoxyde d'azote	<b>VG</b> : ventricule gauche
<b>O2</b> : oxygène	<b>VES</b> : volume d'éjection systolique
<b>PGI2</b> : prostacycline	<b>VTDVG</b> : volume télédiastolique du VG

# TABLE DES MATIERES

<b>I. <u>INTRODUCTION</u></b> .....	14
<b>II. <u>MATERIEL ET METHODE</u></b> .....	17
<b>1. <u>Cadre légal, lieu et organisation de l'étude</u></b> .....	17
<b>2. <u>Population étudiée</u></b> .....	17
2.1. Groupe Pré-éclampsie (PE)	
2.2. Groupe Témoin 1 (T1)	
2.3. Groupe Témoin 2 (T2)	
<b>3. <u>Méthode</u></b> .....	20
3.1. Déroulement et lieu des mesures	
3.2. Objectifs et critères de jugement	
3.3. Mesure du débit cardiaque par le moniteur Nexfin®	
3.4. Etude de la microcirculation par le moniteur Spectra® à l'aide du test d'ischémie-reperfusion artérielle	
3.5. Analyse statistique	
<b>III. <u>RESULTATS</u></b> .....	25
<b>1. <u>Description des populations</u></b> .....	25
1.1 Effectifs des populations	
1.2 Caractéristiques des populations	

1.2.1.	En pré-partum	
1.2.2.	En post-partum	
<b>2.</b>	<b><u>Comparaison entre les groupes T1 et PE</u></b>	<b>32</b>
2.1	Paramètres macrocirculatoires	
2.2	Paramètres microcirculatoires	
<b>3.</b>	<b><u>Comparaison entre les groupes T2 et PE</u></b>	<b>37</b>
3.1	Paramètres macrocirculatoires	
3.2	Paramètres microcirculatoires	
<b>4.</b>	<b><u>Comparaison « avant-après » sur 10 patientes PE entre pré- et post-partum</u></b>	<b>42</b>
4.1	Paramètres macrocirculatoires	
4.2	Paramètres microcirculatoires	
<b>IV.</b>	<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b>47</b>
•	Perspectives	58
<b>V.</b>	<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b>61</b>
<b>VI.</b>	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>62</b>
<b><u>ANNEXES</u></b>		<b>70</b>

## **I. INTRODUCTION :**

La pré-éclampsie est une pathologie maternelle spécifique de la grossesse. Son incidence, actuellement en France de 1 à 2% chez les nullipares, est en constante augmentation (1). Elle représente la 2<sup>e</sup> cause de décès maternel en France et aux Etats-Unis (2), et constitue un véritable enjeu de santé publique dans les pays en voie de développement, où la mortalité est très importante (3). L'incidence de la maladie est de 10% en France (1). Le retentissement fœtal est souvent majeur, et les complications liées à la prématurité et la souffrance fœtale chronique sont une cause fréquente de morbi-mortalité néonatale. La maladie prédispose à une morbidité cardiovasculaire maternelle accrue, avec un risque au moins deux fois plus important de cardiopathie ischémique ou d'accident vasculaire cérébral à distance (4–6). Le seul traitement étiologique est la délivrance placentaire, dont le degré d'urgence dépend du retentissement maternel et fœtal.

La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe et fait encore l'objet de controverses, bien que certains éléments soient actuellement de plus en plus reconnus. Le *primum movens* est une placentation anormale, avec un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées. Leur petit calibre et leur flux résistif est responsable d'une perfusion insuffisante de l'unité fœto-placentaire. L'ischémie et l'hypoxie chronique entraînent la libération dans la circulation maternelle de débris cellulaires et d'un ensemble de médiateurs (principalement sFlt-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, radicaux libres oxygénés, auto-anticorps activateurs des récepteurs de l'angiotensine II) (7–13), responsables d'une réaction inflammatoire et d'une dysfonction endothéliale diffuses. S'y associent une hyper-perméabilité capillaire, une activation de la coagulation (14–16) et du système rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi qu'une vasoconstriction (libération d'endothéline-1, altération du rapport prostaglandines/ Thromboxane A<sub>2</sub> et de la voie du monoxyde d'azote : NO) (17–21). Produit par la NO-synthase endothéliale (eNOS), le NO intervient dans l'adaptation du calibre artériolaire à des stimuli locaux tels que les forces de

cisaillement circulatoire (« shear stress ») ou une demande métabolique tissulaire accrue (22–24). Sa biodisponibilité est réduite en présence de radicaux libres oxygénés (25,26) et sa synthèse nécessite une intégrité anatomique et fonctionnelle de l'endothélium. Or, au cours de la pré-éclampsie, il a été décrit une altération de l'activité vasodilatatrice liée au NO, et une corrélation entre baisse de l'activité de l'eNOS et augmentation du sFlt-1 (27–30). Les modifications de la voie du NO pourraient donc jouer un rôle important dans l'apparition et l'aggravation de la pathologie (20,31). Au final, l'ensemble de ces anomalies entraîne, à des degrés divers, une hypertension artérielle (HTA), un 3<sup>e</sup> secteur, une atteinte hématologique et une raréfaction capillaire (32–35). Cette atteinte microcirculatoire pourrait s'expliquer par des micro-thrombi (leucocytaires, fibrino-plaquettaires, érythrocytaires (36)) et une diminution du recrutement capillaire lié au NO, responsable de l'endothéliose glomérulaire, des infarctus cérébraux, hépatiques et placentaires (20), à l'origine des défaillances d'organe de la maladie.

Le débit utéro-placentaire dépend directement du débit cardiaque (Qc) maternel, et son maintien est important pour le développement fœtal. Or, l'HTA, la dysfonction endothéliale, l'hypovolémie (37) et l'augmentation du tonus sympathique (38) observées dans la pré-éclampsie pourraient avoir un retentissement cardiaque. Les données de la littérature concernant le Qc au cours de la pré-éclampsie sont difficiles à interpréter : celui-ci est tantôt décrit comme élevé (39–42), bas (43–47) ou inchangé (48–50), et certaines études ont comparé les pré-éclamptiques à des patientes non enceintes (39,40,42,44), avec souvent de faibles effectifs (39,44,47,48), et au prix de techniques de mesure très invasives (42,44,49). D'autre part, aucune étude comparative n'a à ce jour étudié le Qc en tant que critère de jugement principal. Il semble donc justifié de réaliser une étude comparative permettant d'évaluer le Qc chez la parturiente pré-éclamptique à l'aide d'un moniteur non invasif, non opérateur-dépendant, et validé en Obstétrique. Dans cette optique, le Nexfin® (Edwards Lifesciences®) est un outil particulièrement adapté.

Par ailleurs, peu de travaux sont actuellement disponibles sur l'étude de la microcirculation au cours de la pré-éclampsie (32–35,51,52) et les diverses techniques utilisées (Laser-Doppler, vidéo-microscopie intra-vitale, « sidestream darkfield »...) sont souvent longues, coûteuses, opérateur-dépendantes, semi-quantitatives, et n'apportent pas de données fonctionnelles. Elles sont également difficiles à utiliser en routine au lit du patient. La spectroscopie de proche-infrarouge (NIRS) est une technique quantitative non invasive, reproductible, non opérateur-dépendante, et adaptée au monitoring microcirculatoire au lit du patient (53). Elle mesure la saturation tissulaire en oxygène (StO<sub>2</sub>) d'un tissu superficiel (permettant d'en approcher l'oxygénation microcirculatoire), et cette technique a été évaluée dans de nombreuses situations cliniques (choc septique ou hémorragique, polytraumatisé, chirurgie, insuffisance cardiaque...) (54). Couplée à un test d'ischémie-reperfusion artérielle, elle apporte des données fonctionnelles sur l'adaptation à un stimulus hypoxique. Dans le sepsis, de nombreux travaux ont montré une corrélation entre les résultats du test et la gravité, le pronostic, la réponse au traitement, et les marqueurs d'activation endothéliale (54,55). Il semble donc pertinent d'étudier le comportement microcirculatoire des patientes pré-éclamptiques à l'aide de cette technique.

Nous avons donc entrepris de mener une évaluation hémodynamique prospective, comparative, observationnelle, ayant pour but de comparer le débit cardiaque et la réactivité microcirculatoire au test d'ischémie-reperfusion artérielle entre patientes pré-éclamptiques et saines en pré-, per- et post-partum, à l'aide des moniteurs Nexfin® et StO<sub>2</sub> Inspectra®.



## **II. MATERIEL ET METHODE:**

### **1. Cadre légal, lieu et organisation de l'étude:**

Cette étude prospective, comparative (cas-témoins), observationnelle, monocentrique, a été menée au sein de la maternité Jeanne de Flandres, dans le cadre du PHRC « Prestige : phénotype hypercoagulable et pré-éclampsie ». Ce travail a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Lille, et un consentement éclairé signé était recueilli auprès des patientes participant à l'étude.

### **2. Population étudiée :**

#### **2.1. Groupe Pré-éclampsie (PE) :**

- Les critères d'inclusion étaient :
  - un âge supérieur ou égal à 18 ans
  - la signature préalable du consentement écrit
  - la présence d'une grossesse unique
  - une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90mmHg
  - une protéinurie supérieure à 300mg/j ou taux de protéines à la bandelette urinaire au moins égal à 2 croix.
- Les critères de non-inclusion étaient :
  - l'existence d'une protection juridique ou d'une incapacité à donner un consentement éclairé
  - la présence d'une cardiopathie ou d'une atteinte artérielle documentée des membres supérieurs.
- Le critère d'exclusion était la mauvaise tolérance du test d'ischémie-reperfusion.

## **2.2. Groupe Témoin 1 (T1) :**

Chaque patiente T1 était appariée à une patiente pré-éclamptique d'âge gestationnel +/- 2 semaines d'aménorrhée (SA). Cet appariement a été réalisé pour s'affranchir le plus possible du biais représenté par les variations physiologiques connues de Qc au cours de la grossesse.

- Les critères d'inclusion étaient :
  - un âge supérieur ou égal à 18 ans
  - la signature préalable du consentement écrit
  - la présence d'une grossesse unique
  - l'absence des critères diagnostiques de pré-éclampsie (cf ci-dessus)
  - l'absence des facteurs de risque suivants de pré-éclampsie : diabète antérieur à la grossesse, hypertension artérielle chronique, Lupus erythémateux systémique, syndrome des anticorps anti-phospholipides, antécédent personnel ou familial de pré-éclampsie.
  
- Les critères de non-inclusion étaient :
  - l'existence d'une protection juridique ou d'une incapacité à donner un consentement éclairé
  - la présence d'une cardiopathie ou d'une atteinte artérielle documentée des membres supérieurs.
  - la présence d'un traitement à visée cardio-vasculaire.
  
- Les critères d'exclusion étaient :
  - la mauvaise tolérance du test d'ischémie-reperfusion.
  - l'apparition d'une pré-éclampsie après l'inclusion.

### **2.3. Groupe Témoin 2 (T2) :**

Chaque patiente T2 était appariée à une patiente pré-éclamptique sur la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne). Cet appariement a été réalisé pour s'affranchir de l'influence connue des contractions utérines sur le Qc.

- Les critères d'inclusion étaient :
  - un âge supérieur ou égal à 18 ans
  - la signature préalable du consentement écrit
  - la présence d'une grossesse unique
  - l'absence des critères diagnostiques de pré-éclampsie (cf ci-dessus)
  - l'absence des facteurs de risque suivants de pré-éclampsie : diabète antérieur à la grossesse, hypertension artérielle chronique, Lupus erythémateux systémique, syndrome des anticorps anti-phospholipides, antécédent personnel ou familial de pré-éclampsie.
  
- Les critères de non-inclusion étaient :
  - l'existence d'une protection juridique ou d'une incapacité à donner un consentement éclairé
  - la présence d'une cardiopathie ou d'une atteinte artérielle documentée des membres supérieurs.
  - la présence d'un traitement à visée cardio-vasculaire.
  
- Les critères d'exclusion étaient :
  - la mauvaise tolérance du test d'ischémie-reperfusion.
  - l'apparition d'une pré-éclampsie en post-partum.

### **3. Méthode :**

#### **3.1. Déroulement et lieu des mesures :**

Les mesures hémodynamiques étaient réalisées:

- En pré-partum,
  - o Pour le groupe PE : dans le service de Grossesses pathologiques
  - o Pour le groupe T1 : en Consultation prénatale et en Hôpital de jour.
- Au moment de l'admission au bloc obstétrical (groupes PE et T2),
  - o En salle de naissance, pour les patientes admises pour accouchement par voie basse
  - o En salle de césarienne, avant l'induction anesthésique, pour les patientes admises pour césarienne programmée.
- En post-partum, dans le service de Suites de naissances, à partir du 3<sup>e</sup> jour du post-partum, pour les groupes PE et T2

#### **3.2. Objectifs et critères de jugement :**

• L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'existence ou non d'une différence de débit cardiaque par mesure non invasive, à l'issue d'une analyse comparative :

- cas-témoin entre les groupes PE et T1
- cas-témoin entre les groupes PE et T2
- « avant-après » entre pré- et post-partum chez les patientes du groupe PE

Le critère de jugement principal était la valeur du débit cardiaque statique mesurée par le moniteur Nexfin®.

- Les objectifs secondaires étaient :

1) de déterminer l'existence ou non d'une altération microcirculatoire, à l'issue d'une analyse comparative :

- cas-témoin entre les groupes PE et T1
- cas-témoin entre les groupes PE et T2
- « avant-après » entre pré- et post-partum chez les patientes de groupe PE

Cette altération était recherchée par l'étude de la saturation tissulaire en oxygène (StO<sub>2</sub>, mesurée par le moniteur Spectra®) au cours d'un test d'ischémie-reperfusion artérielle du membre supérieur. Le critère de jugement secondaire était la valeur de la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> au cours de ce test.

2) de rechercher une corrélation statistique entre les résultats des tests biologiques reflétant la génération de thrombine (versant coagulation de l'étude « Prestige »), et les paramètres microcirculatoires mis en évidence par notre étude.

### **3.3. Mesure du débit cardiaque par le moniteur Nexfin® : (cf Annexe 1)**

Le Nexfin® est un outil de monitoring non invasif et continu du débit cardiaque. L'appareil est doté d'un logiciel (Physiocal®) permettant, grâce à un petit brassard digital très réactif, d'exercer une contre-pression dynamique externe de telle sorte de garder le volume sanguin artériolaire constant (mesuré par photopléthysmographie) tout au long du cycle cardiaque par un gonflage en systole et un dégonflage en diastole. D'après la théorie du « volume clampé » de Pénaz (56,57), cette contre-pression est égale à la pression artérielle digitale. De ce fait, le Nexfin® est capable de « mesurer » en continu une onde de pouls digitale, à partir de laquelle sera reconstituée une onde de pouls brachiale à l'aide d'une transformée de Fourier (58). En se basant sur une estimation de la postcharge par le modèle de Windkessel et sur la relation entre pression et débit aortique (59), le logiciel CO-Trek® détermine une valeur de

débit cardiaque battement par battement, à partir du calcul de l'aire sous la courbe de la portion systolique de l'onde de pouls brachiale, de l'âge, du sexe, et de la taille de la patiente (60).

Pour la mesure, un brassard digital de taille adaptée était placé sur la 2<sup>e</sup> phalange de l'index (droit ou gauche), et le capteurs destiné à déterminer le zéro de pression (« Heart Reference System ») était placé à hauteur de l'oreillette droite sur la ligne médio-axillaire homolatérale. Enfin, le sexe, l'âge, la taille et le poids de la patiente étaient déterminés manuellement sur l'écran par l'opérateur.

La mesure était débutée après 3 minutes de repos et poursuivie pendant 2 minutes. Les données correspondant aux 30 premières secondes de mesure (calibration de l'appareil) n'ont pas été prises en compte, et chaque donnée a ensuite été moyennée sur 30 secondes.

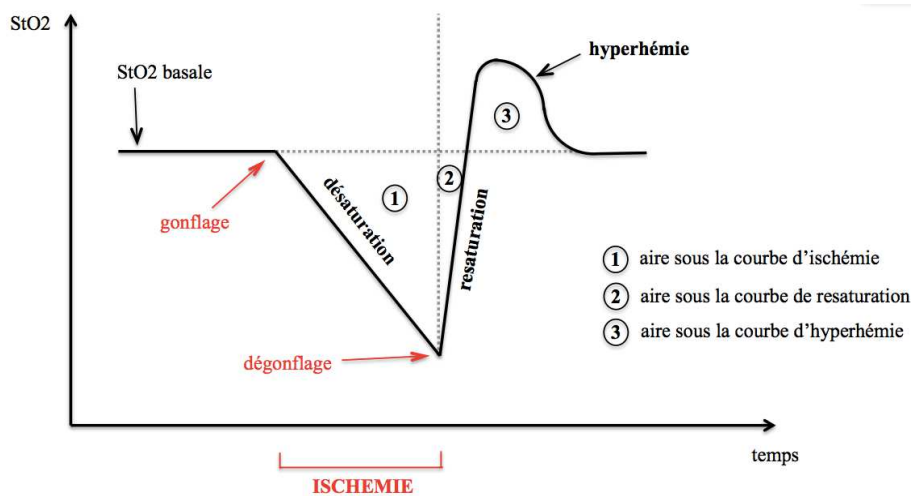
### **3.4. Etude de la microcirculation par le moniteur Inspectra® à l'aide du test d'ischémie-reperfusion artérielle : (cf Annexe 1)**

Les photons du spectre du proche infrarouge (700-1100nm) ont la propriété d'être absorbés différemment par l'oxy- (HbO<sub>2</sub>) ou la désoxyhémoglobine (Hb). La saturation tissulaire en oxygène (StO<sub>2</sub>) correspond au rapport entre l'HbO<sub>2</sub> et l'hémoglobine totale (HbO<sub>2</sub> + Hb) contenue dans le volume tissulaire illuminé par le faisceau de photons. Selon la loi de Beer, seuls les vaisseaux de diamètre inférieur à 1mm (artérioles, veinules et capillaires) sont étudiés, ce qui limite la mesure de la StO<sub>2</sub> à la microcirculation (53,61). L'étude de la microcirculation musculaire à l'éminence thénar a été décrite dans de nombreux travaux (54,62) et a été retenue dans notre étude du fait d'une mesure quasi-indépendante de l'infiltration graisseuse et œdémateuse (63).

L'électrode de mesure du moniteur Inspectra® était placée sur l'éminence thénar, protégée de la lumière par un champ opaque, et un sphygmomanomètre (placé sur le bras homolatéral) était gonflé 50mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique de la patiente (garrot artériel).

Cette ischémie se caractérise par une décroissance de la StO<sub>2</sub> témoignant d'une diminution de l'HbO<sub>2</sub>, proportionnelle à l'extraction en oxygène locale (54,62). Ensuite, lorsque la StO<sub>2</sub> atteignait 40%, le brassard était brutalement dégonflé, comme proposé par *Mayeur et al.* (64). Cette revascularisation permettait d'évaluer la capacité du tissu ischémique à mettre en jeu des mécanismes adaptatifs de vasodilatation et de recrutement capillaire (54,62), ainsi que sa capacité à répondre au « shear stress » (contrainte de cisaillement) secondaire au rétablissement du flux sanguin. Ces mécanismes complexes sont en partie régulés par l'endothélium (cf Annexe 2), notamment via le NO et les prostaglandines (22). La présence d'une dysfonction endothéliale peut donc en théorie altérer cette hyperhémie réactive. Sur la courbe de StO<sub>2</sub>, 2 phases caractérisent la qualité de l'adaptation microcirculatoire à l'ischémie: la resaturation et la réaction d'hyperhémie (où la StO<sub>2</sub> dépasse sa valeur initiale). La mesure était arrêtée au moment du retour de la StO<sub>2</sub> à sa valeur de base (cf Schéma 1).

Le test d'ischémie-reperfusion artérielle était effectué après l'utilisation du Nexfin® pour que l'inconfort et les phénomènes adaptatifs à l'ischémie ne puissent pas interférer avec la mesure du débit cardiaque. Celui-ci était effectué sur le membre supérieur homolatéral pour éviter tout biais lié à une éventuelle asymétrie de perfusion artérielle, et celui-ci était gardé immobile pour ne pas modifier le métabolisme tissulaire.



**Schéma 1 : Courbe de StO<sub>2</sub> typique, obtenue au cours du test d'ischémie-reperfusion artérielle, d'après (54,62,65)**

### 3.5. Analyse statistique :

Celle-ci a été réalisée par le plateau d'aide méthodologique (PAM) de l'unité de biostatistiques du pôle de Santé publique du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS 9.3. Les variables qualitatives ont été exprimées en : (effectif, pourcentage), et les variables quantitatives en : (moyenne, médiane, 25<sup>e</sup> – 75<sup>e</sup> percentile). La normalité des distributions a d'abord été testée par le test de Shapiro-Wilk, puis les différentes analyses ont été effectuées comme suit (les valeurs de  $p < 0,05$  étant considérées comme statistiquement significatives) :

- la comparaison en pré-partum entre les groupes T1 et PE a été réalisée à l'aide d'un test de Student apparié ou de Wilcoxon apparié, selon la distribution du paramètre.
- la comparaison en post-partum entre les groupes T2 et PE a été réalisée à l'aide d'un test de Student ou d'un test de U-Mann Whitney, selon la distribution du paramètre.
- la comparaison « avant-après » chez les patientes PE entre pré- et post-partum a été réalisée à l'aide d'un test de Student apparié ou de Wilcoxon apparié, selon la distribution du paramètre.

Du fait de l'absence de travaux comparatifs ayant étudié le Qc ou la StO<sub>2</sub> en tant que critère de jugement spécifique, il n'a pas été possible de calculer de nombre de sujets nécessaires. Néanmoins, au vu des effectifs de la seule étude hémodynamique comparative avec appariement sur l'âge gestationnel (43) existante au moment de la rédaction de notre protocole, nous avons prévu d'inclure également un total de 40 patientes dans notre étude.



### **III. RESULTATS :**

Ce travail se limitera à la présentation des résultats préliminaires concernant :

- la comparaison pré-partum entre les groupes T1 et PE
- la comparaison post-partum entre les groupes T2 et PE
- la comparaison « avant-après » de 10 patientes du groupe PE entre pré- et post-partum

#### **1. Description des populations :**

##### **1.1 Effectifs des populations**

27 patientes ont été incluses dans le groupe T1. Une patiente a été exclue pour mauvaise tolérance du test d'ischémie-reperfusion artérielle, mais aucune n'a présenté de pré-éclampsie après l'inclusion. 19 patientes ont bénéficié des mesures par le Nexfin®, et 26 par l'Inspectra®.

12 patientes ont été incluses dans le groupe T2. Aucune d'entre elles n'a présenté de critère d'exclusion. Toutes les patientes incluses avaient accouché par césarienne. 10 patientes ont bénéficié des mesures par le Nexfin®, et 12 par l'Inspectra®. Aucune d'entre elles n'a présenté de critère d'exclusion.

27 patientes ont été incluses dans le groupe PE. Aucune d'entre elles n'a présenté de critères d'exclusion. En pré-partum, sur les 27 patientes incluses, 19 ont bénéficié des mesures par le Nexfin®, et 26 par l'Inspectra®. En post-partum, sur les 14 patientes ayant accouché par césarienne, 7 ont bénéficié des mesures par le Nexfin®, et 14 par l'Inspectra®. Aucune d'entre elles n'a présenté de critère d'exclusion.

##### **1.2 Caractéristiques des populations :**

###### **1.2.1. En pré-partum :**

Les caractéristiques des patientes des groupes T1 et PE sont décrites dans les tableaux 1-1 et 1-2. Parmi les 27 patientes de chaque groupe, le nombre de nullipares était de 15 (55,6%) dans le groupe T1, et de 27 (100%) dans le groupe PE. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge, la taille, le poids, l'Index de masse corporelle ou le terme d'inclusion.

Les signes de gravité à l'inclusion chez les patientes PE sont résumés dans le tableau 2-1. Parmi les 27 patientes PE, 20 (74,1%) présentaient un ou plusieurs signes de gravité décrits par les Recommandations Formalisées d'Experts (communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN) de Janvier 2009 (cf Annexe 3) (66).

Le traitement anti-hypertenseur reçu à l'inclusion chez les patientes PE est décrit dans le tableau 2-2. Parmi les 27 patientes PE, 22 (81,5%) recevaient un traitement anti-hypertenseur à l'inclusion, 16 (59,3%) en monothérapie, et 6 (22,2%) en bithérapie.

L'évolution des patientes PE entre inclusion et accouchement est décrite dans le tableau 3. 6 patientes (23,1%) ont majoré un signe de gravité pré-existant, 5 (19,2%) ont présenté un nouveau signe de gravité, et 7 (25,9%) ont présenté des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Le terme décimal moyen d'accouchement était de 31,77 SA.

### **1.2.2. En post-partum :**

Les caractéristiques des patientes des groupes T2 et PE sont décrites dans les tableaux 4-1 et 4-2. Le taux de nullipares était de 33,3% dans le groupe T2 et de 100% dans le groupe PE. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'âge et la taille. Le délai entre l'accouchement et la mesure post-partum était significativement différente ( $p = 0,01$ ) entre les deux groupes (délai moyen de 3,25 jours dans le groupe T2 contre 4,21 jours dans le groupe PE). Le terme d'accouchement était significativement différent ( $p < 0,0001$ ) entre les deux groupes (terme moyen de 39,73 SA dans le groupe T2 contre 31,03 SA dans le groupe PE).

Les traitements anti-hypertenseurs reçus en post-partum par les patientes PE à l'inclusion sont décrits dans le tableau 5. Parmi les 14 patientes PE, 8 (57,1%) étaient sous monothérapie, et 4 (28,6%) sous bi-thérapie.

		<b>T1 (n=27)</b>	<b>PE (n=27)</b>	<b>p</b>
<b>Nullipares</b>	Effectif (%)	15 (55,6%)	27 (100%)	---
<b>Age</b> (années)	moyenne	29,11	26,89	0,20
	médiane	30	27	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	25,5 – 33,5	23 – 30,5	
<b>Taille</b> (cm)	moyenne	165,04	163,33	0,48
	médiane	165	162	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	160 – 171	159,5 – 168	
<b>Poids</b> (kg)	moyenne	67,81	67,56	0,94
	médiane	61	66	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	55,5 – 76,5	58 – 75,5	
<b>IMC</b> (kg.m-2)	moyenne	25	25,19	0,37
	médiane	24	24	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	21 – 26,5	22 – 27	
<b>Terme d'inclusion</b> (SA)	moyenne	33,12	31,77	0,12
	médiane	31,44	33,14	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	28,64 – 35,86	27,43 – 35,43	

**Tableau 1-1 : Description des populations T1 et PE en pré-partum**

	<b>T1 (n=27)</b>	<b>PE (n=27)</b>
Nulliparité	15 (55,6%)	27 (100%)
Tabagisme	9 (33,3%)	7 (25,9%)
HTA antérieure à la grossesse	--	3 (11,1%)
Diabète antérieur à la grossesse	--	0 (0%)
Diabète gestationnel	4 (14,8%)	1 (3,7%)
Antécédent documenté de néphropathie	0 (0%)	0 (0%)
Antécédent documenté de TVP / thrombophilie	0 (0%)	1 (3,7%)
Antécédent de FCS/MFIU	3 (11,1%)	4 (14,8%)

**Tableau 1-2 : Description des populations T1 et PE en pré-partum**

<b>SIGNES DE GRAVITE A L'ADMISSION:</b>	
<b>Cliniques :</b>	
- Signes neuro-sensoriels persistants	7 (25,9%)
- Eclampsie	0 (0%)
- Barre épigastrique	1 (3,7%)
- Œdème aigu pulmonaire / oxygène-requérance	2 (7,4%)
- Oligurie < 500mL/24h	7 (25,9%)
<b>Biologiques :</b>	
- Insuffisance rénale (créatininémie > 135µM)	0 (0%)
- Protéinurie > 5g/24h	3 (11,1%)
- Cytolyse hépatique (ASAT>3N)	1 (3,7%)
- Thrombopénie < 100000/mm3	1 (3,7%)
- Hémolyse	10 (37%)
- HELLP syndrome	0 (0%)
<b>Echographiques :</b>	
- RCIU (< 10 <sup>e</sup> percentile de Hadlock)	22 (81,5%)
- Doppler ombilical pathologique	9 (33,3%)
<b>Anatomo-pathologiques :</b>	
- infarctus placentaire ou HRP (sur 16 examens)	13 (81,3%)
<b>Pré-éclampsies sévères :</b>	20 (74,1%)

**Tableau 2-1 : Patientes PE à l'inclusion en pré-partum: éléments de gravité**

<b>TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR A L'INCLUSION</b>	
- Monothérapie	16 (59,3%)
- Bithérapie	6 (22,2%)
- Total	22 (81,5%)
<b>Molécules utilisées :</b>	
- Nicardipine (Loxen®)	19 (70,4%)
- Clonidine (Catapressan®)	5 (18,5%)
- Labétalol (Trandate®)	4 (14,8%)

**Tableau 2-2 : Patientes PE à l'inclusion en pré-partum: traitement anti-hypertenseur**

<b>COMPLICATIONS APRES INCLUSION</b>	
- aggravation d'un signe de gravité préexistant	6 (23,1%)
- apparition d'un nouveau signe de gravité	5 (19,2%)
- complication fœtale	7 (42,3%)
<b>Détail des complications :</b>	
- HTA incontrôlée	1 (3,7%)
- éclampsie	0 (0%)
- céphalées rebelles	2 (7,4%)
- HRP/barre épigastrique	2 (7,4%)
- Œdème pulmonaire	2 (7,4%)
- oligurie sévère	2 (7,4%)
- Insuffisance rénale aiguë	1 (3,7%)
- Majoration de la protéinurie	4 (14,8%)
- Thrombopénie	3 (11,1)
- HELLP syndrome	0 (0%)
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF)	7 (25,9%)
<b>MODE D'ACCOUCHEMENT</b>	
- césarienne ou IMG pour sauvetage maternel	8 (29,6%)
- césarienne pour sauvetage fœtal	7 (25,9%)
- accouchement par voie basse (spontané ou déclenchement)	11 (44,4%)
<b>TERME D'ACCOUCHEMENT (SA)</b>	
- moyenne	31,77
- médiane	33,14
- 25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	27,43 – 35,43

**Tableau 3 : Patientes PE en pré-partum: évolution entre inclusion et accouchement**

		<b>T2 (n=12)</b>	<b>PE (n=14)</b>	<b>p</b>
<b>Nullipares</b>	Effectif (%)	4 (33,33%)	14 (100%)	---
<b>Age</b> (années)	moyenne	30,33	28,07	0,34
	médiane	29,5	29	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	24 – 36	26 – 31	
<b>Taille</b> (cm)	moyenne	161,8	164,1	0,48
	médiane	164	166	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	156,5 – 169,5	159 – 170	
<b>Délai accouchement – mesure (jours)</b>	moyenne	3,25	4,21	<b>0,01*</b>
	médiane	3	4	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	3 – 3,5	3 – 5	
<b>Terme d'accouchement (SA)</b>	moyenne	39,73	31,03	< <b>0,0001*</b>
	médiane	39,29	30,72	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	39,29 – 39,5	27,69 – 35,29	

**Tableau 4-1 : Description des populations T2 et PE en post partum**

	<b>T2 (n=12)</b>	<b>PE (n=14)</b>
Nulliparité	4 (33,3%)	14 (100%)
Tabagisme	2 (14,3%)	4 (28,6%)
HTA antérieure à la grossesse	--	3 (21,4%)
Diabète antérieur à la grossesse	--	0 (0%)
Diabète gestationnel	0 (0%)	1 (7,1%)
Antécédent documenté de néphropathie	0 (0%)	0 (0%)
Antécédent documenté de TVP / thrombophilie	0 (0%)	1 (7,1%)
Antécédent de FCS/MFIU	1 (7,1%)	1 (7,1%)

**Tableau 4-2 : Description des populations T2 et PE en post-partum**

<b>TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR A L'INCLUSION</b>	
- Monothérapie	8 (57,1%)
- Nicardipine per os	6 (42,9%)
- Nicardipine IV	1 (7,1%)
- Labétalol per os	1 (7,1%)
- Bithérapie	4 (28,6%)
- nicardipine + IEC per os	3 (21,4%)
- nicardipine + clonidine per os	1 (7,1%)

**Tableau 5 : Description des traitements anti-hypertenseurs des patientes PE en post-partum**

## **2. Comparaison entre les groupes T1 et PE :**

Les figures 1 et 2 montrent, sous forme de « boxplot », la comparaison entre les deux groupes pour les critères de jugement, ainsi que pour les résultats significatifs.

### **2.1 Paramètres macrocirculatoires : (Tableau 6)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de Qc entre les deux groupes (Qc moyen de 8,15L/min dans le groupe T1, contre 7,97L/min dans le groupe PE,  $p = 0,75$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'index cardiaque ( $p = 0,48$ ), le volume d'éjection systolique ( $p = 0,58$ ) et la fréquence cardiaque ( $p = 0,25$ ). Les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne étaient significativement supérieures dans le groupe PE (pressions moyennes respectivement de 138,17 ; 84,77 et 106,53mmHg dans le groupe PE, contre 111,04 ; 64,08 et 82,56mmHg dans le groupe T1,  $p < 0,0001$ ). Les résistances vasculaires systémiques et l'index de résistances vasculaires systémiques étaient significativement supérieures dans le groupe PE (RVS moyennes de 1125,94 dynes.sec.cm-5 dans le groupe PE, contre 823,59 dynes.sec.cm-5 dans le groupe T1,  $p = 0,001$ ); IRVS moyen de 2082,8 dynes.sec.cm-5.m-2 dans le groupe PE, contre 1481,71 dynes.sec.cm-5.m-2 dans le groupe T1,  $p = 0,001$ ).

### **2.2 Paramètres microcirculatoires : (Tableau 7)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de pente de resaturation entre les deux groupes (pente moyenne de 4,77 unités/sec dans le groupe T1, contre 5,38 unités/sec dans le groupe PE,  $p = 0,21$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la pente de désaturation ( $p = 0,15$ ), l'aire sous la courbe de resaturation ( $p = 0,87$ ) et l'aire sous la courbe d'hyperhémie ( $p = 0,07$ ). La StO<sub>2</sub> basale était significativement supérieure dans le groupe PE (StO<sub>2</sub> moyenne de 85,48% dans le groupe PE, contre 80,72% dans le groupe T1,  $p = 0,005$ ), ainsi que l'aire sous la courbe d'ischémie (aire moyenne de -109,22 unités.min dans le groupe PE, contre -67,13 unités.min dans le groupe T1,  $p = 0,005$ ).

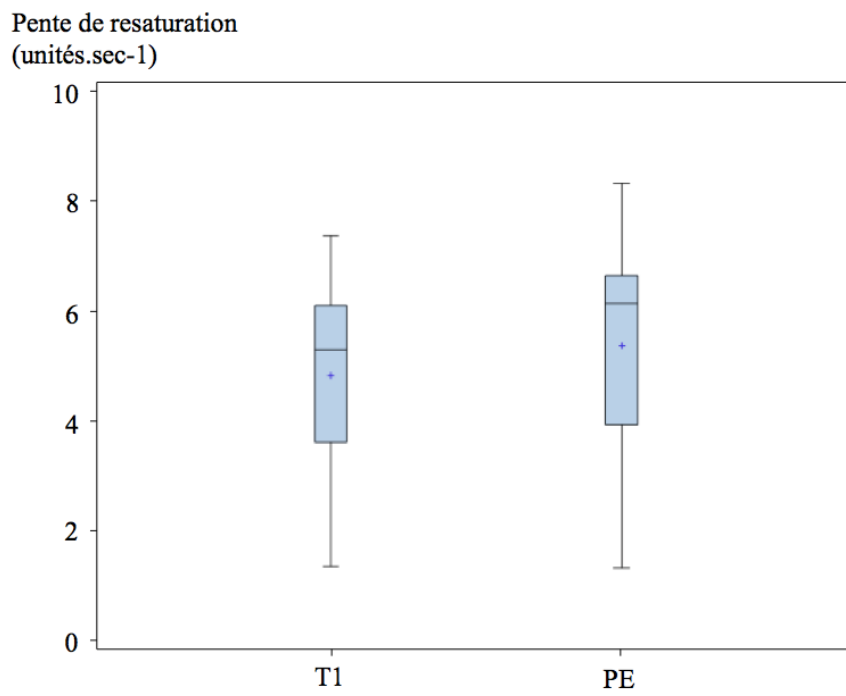
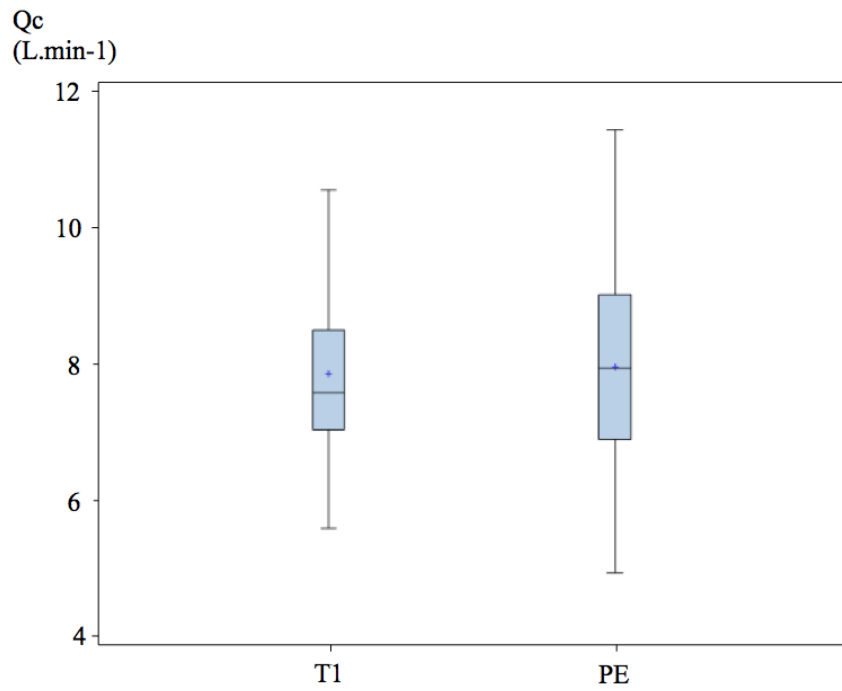


		<b>T1 (n=19)</b>	<b>PE (n=19)</b>	<b>p</b>
<b>Débit cardiaque</b> (L.min-1)	moyenne	8,15	7,97	0,75
	médiane	7,73	7,94	
	25° – 75° percentile	7,51 – 8,52	6,92 – 8,94	
<b>Index cardiaque</b> (L.min-1.m-2)	moyenne	4,52	4,29	0,48
	médiane	4,67	4,53	
	25° – 75° percentile	3,98 – 4,98	3,74 – 4,70	
<b>Volume d'éjection systolique</b> (mL)	moyenne	95,47	98,64	0,58
	médiane	94,5	100,74	
	25° – 75° percentile	89,64 – 103,21	82,35 – 107,82	
<b>Fréquence cardiaque</b> (bpm)	moyenne	86,14	81,37	0,25
	médiane	85,84	81,86	
	25° – 75° percentile	78,69 – 89,76	72,98 - 90,08	
<b>Pression artérielle systolique</b> (mmHg)	moyenne	111,04	138,17	<b>&lt;0,0001*</b>
	médiane	109,21	136,29	
	25° – 75° percentile	107,66 - 117,02	129,21 – 143,66	
<b>Pression artérielle diastolique</b> (mmHg)	moyenne	64,08	84,77	<b>&lt;0,0001*</b>
	médiane	62,29	81,64	
	25° – 75° percentile	59,4 – 68,02	78,21 – 88,11	
<b>Pression artérielle moyenne</b> (mmHg)	moyenne	82,56	106,53	<b>&lt;0,0001*</b>
	médiane	80,63	106,67	
	25° – 75° percentile	77,31 – 89,42	99,82 – 109,28	
<b>Résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5)	moyenne	823,59	1125,94	<b>0,001*</b>
	médiane	802,42	1088,63	
	25° – 75° percentile	742,57 – 931,3	906,7 – 1259,15	
<b>Index de résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5.m-2)	moyenne	1481,71	2082,8	<b>0,001*</b>
	médiane	1482,44	1981,38	
	25° – 75° percentile	1343,84 – 1571,7	1655,03 – 2290, 82	

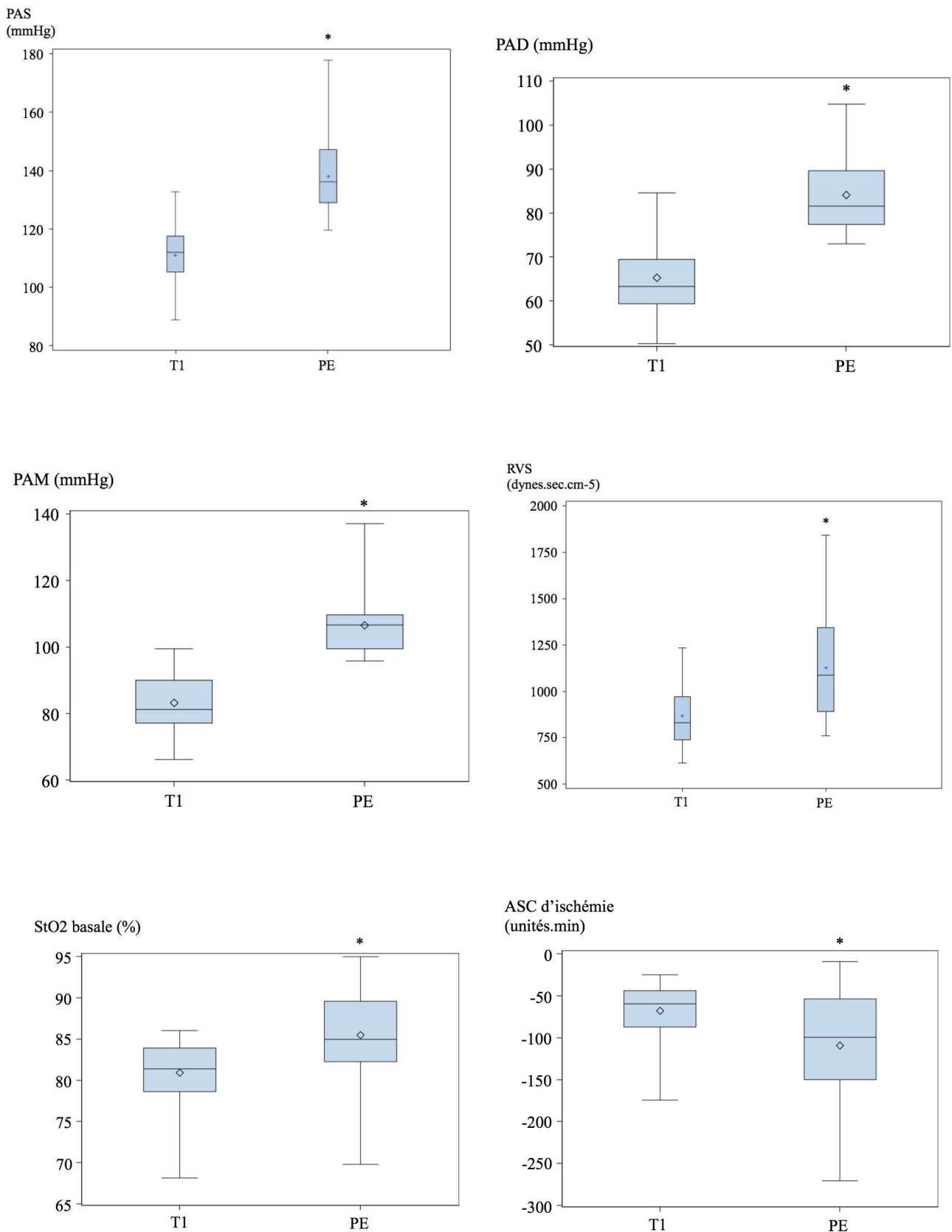
**Tableau 6 : Paramètres macrocircatoires pour les groupes T1 et PE en pré-partum (\* p < 0,05)**

		<b>T1 (n=26)</b>	<b>PE (n=26)</b>	<b>p</b>
<b>StO2 basale</b> (%)	moyenne	80,72	85,48	<b>0,005*</b>
	médiane	81,37	85	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	78,66 – 83,7	82,29 – 89,25	
<b>pente de désaturation</b> (unités.min-1)	moyenne	-14,02	-12,06	0,15
	médiane	-13,81	-10,84	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	(-15,81) – (-11,17)	(-14,33) – (-8,84)	
<b>aire sous la courbe d'ischémie</b> (unités.min)	moyenne	-67,13	-109,22	<b>0,005*</b>
	médiane	-59,39	-99,14	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	(-74,88) – (-44,13)	(-145,64) – (-56,9)	
<b>pente de resaturation</b> (unités.sec-1)	moyenne	4,77	5,38	0,21
	médiane	5,25	6,15	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	3,59 – 6,04	3,99 – 6,65	
<b>aire sous la courbe de resaturation</b> (unités.min)	moyenne	-5,22	-5,14	0,87
	médiane	-4,32	- 4,9	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	(-6,01) – (-3,68)	(-6,07) – (-2,68)	
<b>aire sous la courbe d'hyperhémie</b> (unités.min)	moyenne	14,25	9,09	0,07
	médiane	13,18	7,44	
	25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile	8,48 – 17,73	3,43 – 13,42	

**Tableau 7 : Paramètres microcirculatoires pour les groupes T1 et PE en pré-partum (\* p < 0,05)**



**Figure 1 : Résultats des critères de jugement pour les groupes T1 et PE (en pré-partum)**



**Figure 2 : Résultats du pré-partum pour lesquels la différence entre les groupes T1 et PE est significative (\* p < 0,05)**

### **3. Comparaison entre les groupes T2 et PE :**

Les figures 3 et 4 montrent, sous forme de « boxplot », la comparaison entre les deux groupes pour les critères de jugement, ainsi que pour les résultats significatifs.

#### **3.1 Paramètres macrocirculatoires : (Tableau 8)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de  $Q_c$  entre les deux groupes ( $Q_c$  moyen de 7,37 L/min dans le groupe T2, contre 6,92 L/min dans le groupe PE,  $p = 0,54$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'index cardiaque ( $p = 0,31$ ), le volume d'éjection systolique ( $p = 0,18$ ), et la fréquence cardiaque ( $p = 0,15$ ). Les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne étaient significativement supérieures dans le groupe PE (pressions moyennes respectivement de 144,39 ; 96,45 et 117,14 mmHg dans le groupe PE, contre 119,9 ( $p = 0,007$ ); 74,9 ( $p = 0,002$ ) et 93,5 mmHg ( $p = 0,001$ ) dans le groupe T2). Les résistances vasculaires systémiques et l'index de résistances vasculaires systémiques étaient significativement supérieures dans le groupe PE (RVS moyennes de 1409,97 dynes.sec.cm-5 dans le groupe PE, contre 1061,53 dynes.sec.cm-5 dans le groupe T2,  $p = 0,02$ ); IRVS moyen de 2563,07 dynes.sec.cm-5.m-2 dans le groupe PE, contre 1832,57 dynes.sec.cm-5.m-2 dans le groupe T2,  $p = 0,02$ ).

#### **3.2 Paramètres microcirculatoires : (Tableau 9)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de pente de resaturation entre les deux groupes (pente moyenne de 4,75 unités/sec dans le groupe T2, contre 4,86 unités/sec dans le groupe PE,  $p = 0,89$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la  $StO_2$  basale ( $p = 0,58$ ), la pente de désaturation ( $p = 0,91$ ), l'aire sous la courbe d'ischémie ( $p = 0,81$ ), et l'aire sous la courbe de resaturation ( $p = 0,44$ ). L'aire sous la courbe d'hyperhémie était significativement inférieure dans le groupe PE (aire moyenne de 5,42 unités.min dans le groupe PE, contre 12,32 unités.min dans le groupe T2,  $p = 0,007$ ).

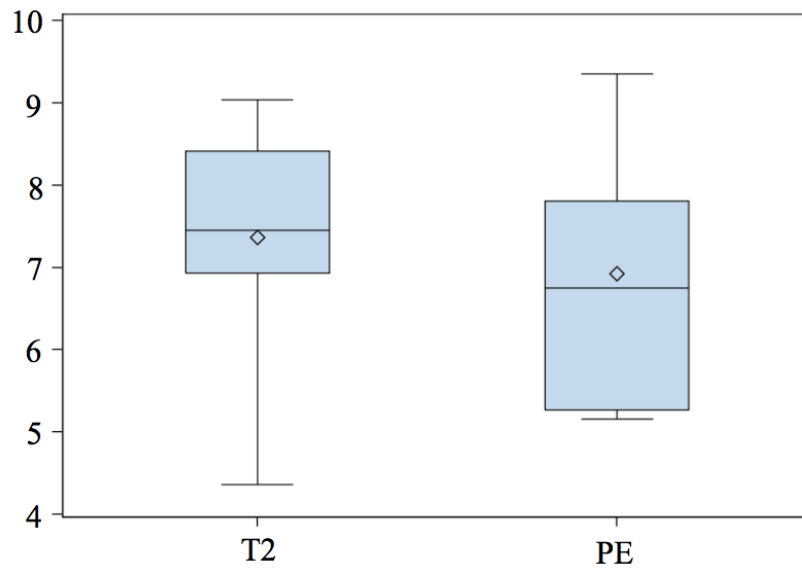
		<b>T2 (n=10)</b>	<b>PE (n=7)</b>	<b>p</b>
<b>Débit cardiaque</b> (L.min-1)	moyenne	7,37	6,92	0,54
	médiane	7,46	6,75	
	25° – 75° percentile	6,98 - 8,2	5,89 - 7,73	
<b>Index cardiaque</b> (L.min-1.m-2)	moyenne	4,17	3,81	0,31
	médiane	4,16	3,87	
	25° – 75° percentile	3,75 - 4,61	3,48 - 4,05	
<b>Volume d'éjection systolique</b> (mL)	moyenne	86,43	74,88	0,18
	médiane	85,4	81,82	
	25° – 75° percentile	82,58 - 96,36	59,16 - 85,79	
<b>Fréquence cardiaque</b> (bpm)	moyenne	86	94,37	0,15
	médiane	82,5	95,67	
	25° – 75° percentile	78,5 - 89,75	91,97 - 100,69	
<b>Pression artérielle systolique</b> (mmHg)	moyenne	119,9	144,39	<b>0,007*</b>
	médiane	122	145,21	
	25° – 75° percentile	113,5 - 130,25	132,3 - 158,53	
<b>Pression artérielle diastolique</b> (mmHg)	moyenne	74,9	96,45	<b>0,002*</b>
	médiane	77,5	89,7	
	25° – 75° percentile	67,5 - 81,75	89,04 - 99,87	
<b>Pression artérielle moyenne</b> (mmHg)	moyenne	93,5	117,14	<b>0,001</b>
	médiane	95,5	114,45	
	25° – 75° percentile	85,5 - 103,25	107,73 - 124,18	
<b>Résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5)	moyenne	1061,53	1409,97	<b>0,02*</b>
	médiane	972,62	1377,65	
	25° – 75° percentile	892,75 - 1032,29	1188,31 - 1491,54	
<b>Index de résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5.m-2)	moyenne	1832,57	2563,07	<b>0,02*</b>
	médiane	1668,78	2453,95	
	25° – 75° percentile	1612,86 - 2000,65	2118,78 - 2616,98	

**Tableau 8 : Paramètres macrocircatoires pour les groupes T2 et PE en post-partum (\* p < 0,05)**

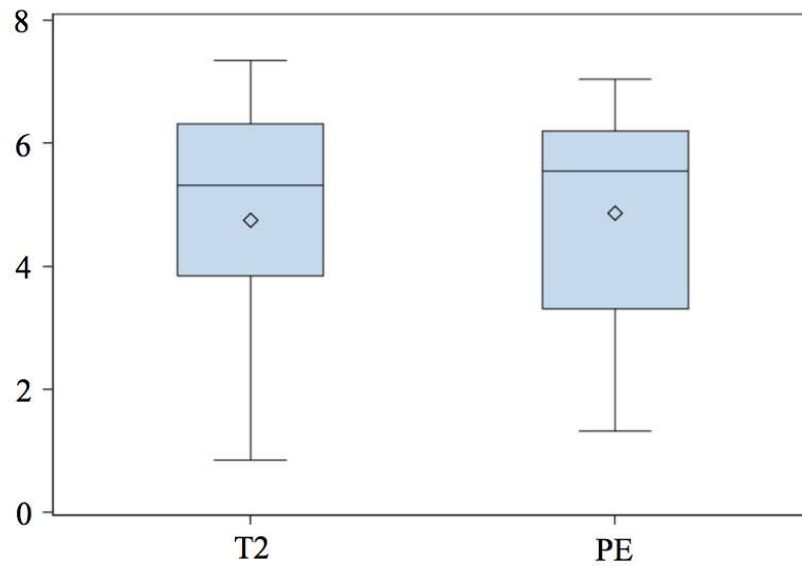
		<b>T2 (n=12)</b>	<b>PE (n=14)</b>	<b>p</b>
<b>StO2 basale</b> (%)	moyenne	82,45	81,28	0,58
	médiane	82,72	80,44	
	25° – 75° percentile	79,64 – 84,6	77,05 – 85,99	
<b>pente de désaturation</b> (unités.min-1)	moyenne	-15,08	-15,35	0,91
	médiane	-14,65	-13,64	
	25° – 75° percentile	(-17,65) – (-10,65)	(-20,01) – (-10,7)	
<b>aire sous la courbe d'ischémie</b> (unités.min)	moyenne	-64,21	-84,62	0,82
	médiane	-53,35	-64,37	
	25° – 75° percentile	(-81,45) – (-47,67)	(-122,65) – (-30,18)	
<b>pente de resaturation</b> (unités.sec-1)	moyenne	4,75	4,86	0,89
	médiane	5,32	5,56	
	25° – 75° percentile	4,26 – 6,27	3,47 – 6,13	
<b>aire sous la courbe de resaturation</b> (unités.min)	moyenne	-7,63	-5,62	0,44
	médiane	-4,42	-4,19	
	25° – 75° percentile	(-6,7) – (-3,94)	(-6,65) – (-3,4)	
<b>aire sous la courbe d'hyperhémie</b> (unités.min)	moyenne	12,32	5,42	<b>0,007*</b>
	médiane	13,55	4,94	
	25° – 75° percentile	9,52 – 16,48	3,73 – 7,38	

**Tableau 9 : Paramètres microcirculatoires entre groupes T2 et PE en post-partum (\* p < 0,05)**

Qc (L.min-1)

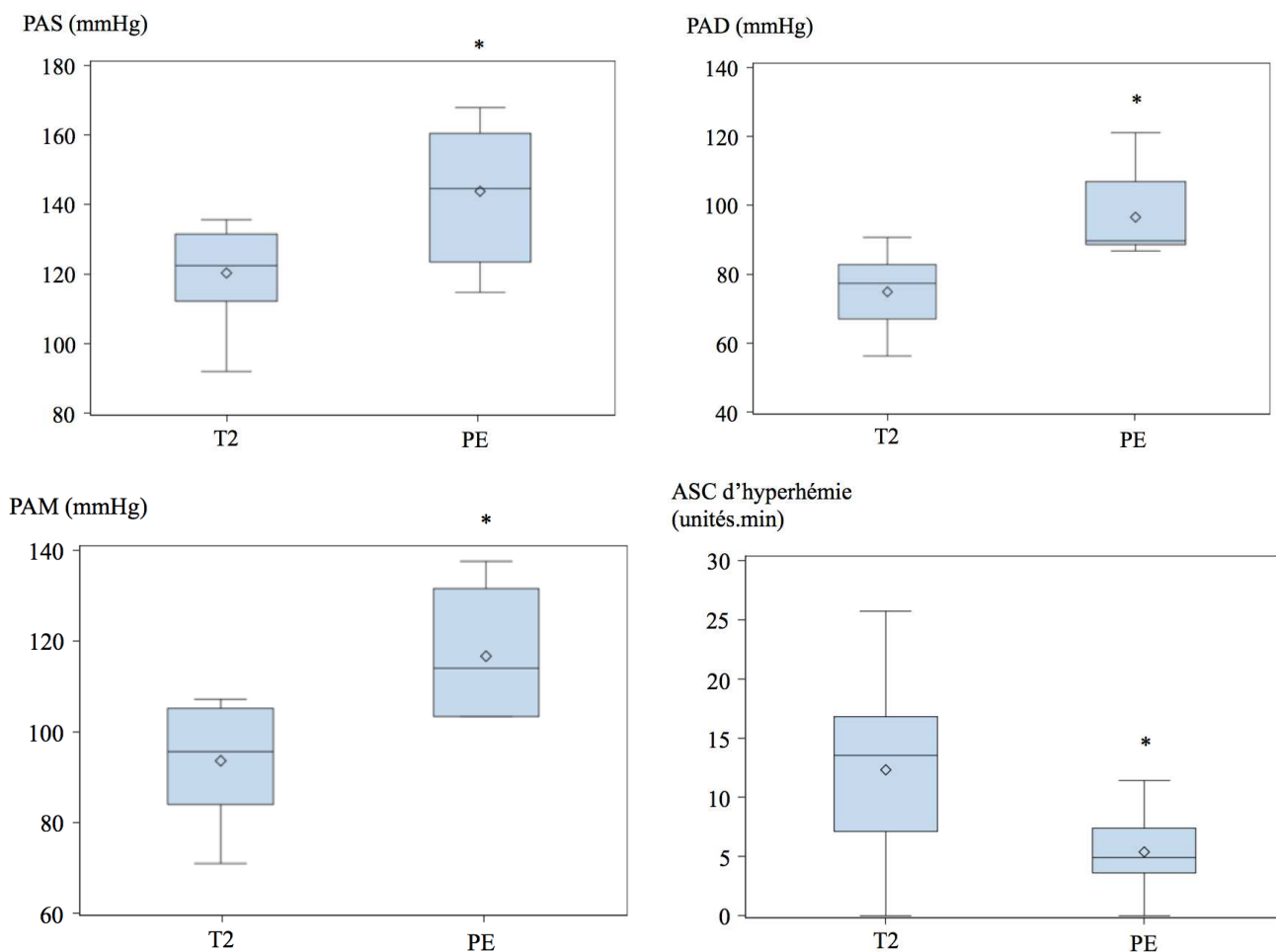


Pente de resaturation  
(unités.sec-1)



**Figure 3 : Résultats des critères de jugement pour les groupes T2 et PE (en post-partum)**





**Figure 4 : Résultats du post-partum pour lesquels la différence entre les groupes T2 et PE est significative (\* p < 0,05)**

#### **4. Comparaison « avant-après » sur 10 patientes PE entre pré- et post-partum :**

Les figures 5 et 6 montrent, sous forme de « boxplot », la comparaison entre les deux groupes pour les critères de jugement, ainsi que pour les résultats significatifs.

##### **4.1 Paramètres macrocirculatoires : (Tableau 10)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de Qc entre pré- et post-partum (Qc moyen de 8,32 L/min en pré-partum, contre 7,82 L/min en post-partum,  $p = 0,68$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'index cardiaque ( $p = 0,69$ ), le volume d'éjection systolique ( $p = 0,28$ ), la fréquence cardiaque ( $p = 0,28$ ), les pressions artérielles systolique ( $p = 0,86$ ), diastolique ( $p = 0,68$ ), et moyenne ( $p = 0,98$ ), les résistances vasculaires systémiques ( $p = 0,79$ ) et l'index de résistances vasculaires systémiques ( $p = 0,91$ ).

##### **4.2 Paramètres microcirculatoires : (Tableau 11)**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de pente de resaturation entre les deux groupes (pente moyenne de 5,34 unités/sec en pré-partum, contre 5,24 unités/sec dans le groupe post-partum,  $p = 0,86$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'aire sous la courbe de resaturation ( $p = 0,09$ ) et l'aire sous la courbe d'hyperhémie ( $p = 0,55$ ). La StO<sub>2</sub> basale était significativement supérieure en pré-partum (StO<sub>2</sub> moyenne de 87,71% en pré-partum, contre 81,62% en post-partum,  $p = 0,02$ ). La pente de désaturation était significativement supérieure en post-partum (pente moyenne de -10,4 unités/min pré-partum, contre -15,7 unités/min en post-partum,  $p = 0,02$ ). L'aire sous la courbe d'ischémie était significativement supérieure en pré-partum (aire moyenne de -153 unités.min en pré-partum, contre -87,9 unités.min en post-partum,  $p = 0,02$ ).

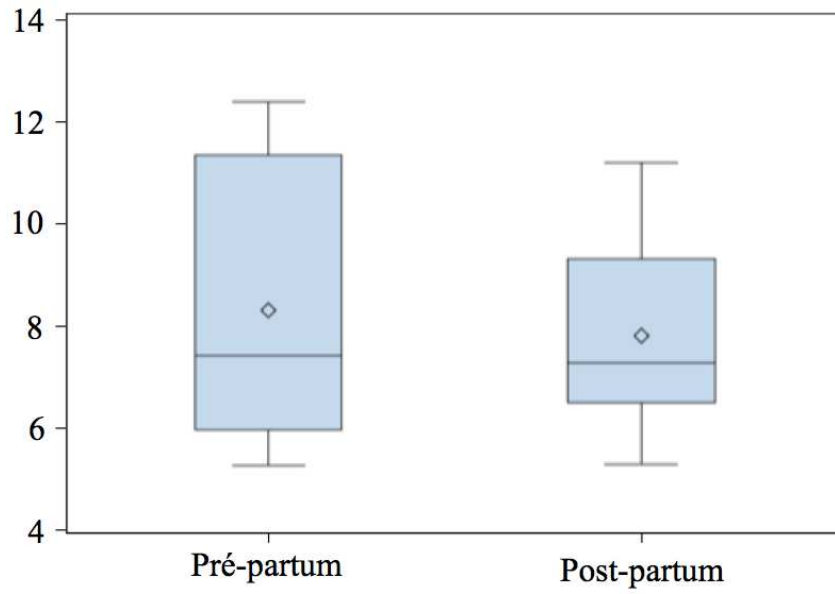
		Pré-partum (n=10)	Post-partum (n=10)	<i>p</i>
<b>Débit cardiaque</b> (L.min-1)	moyenne	8,32	7,82	0,68
	médiane	7,42	7,28	
	25° – 75° percentile	5,93 – 11,43	6,5 – 9,35	
<b>Index cardiaque</b> (L.min-1.m-2)	moyenne	4,55	4,3	0,69
	médiane	4,48	4,06	
	25° – 75° percentile	3,21 – 5,81	3,72 – 5,07	
<b>Volume d'éjection systolique</b> (mL)	moyenne	94,9	84,3	0,28
	médiane	85,52	84,9	
	25° – 75° percentile	78,61 – 113,2	65,67 – 102,6	
<b>Fréquence cardiaque</b> (bpm)	moyenne	86,63	94,35	0,28
	médiane	85,2	95,79	
	25° – 75° percentile	70,19 – 101,3	91,93 – 103	
<b>Pression artérielle systolique</b> (mmHg)	moyenne	144,3	141,6	0,86
	médiane	143,7	142,8	
	25° – 75° percentile	129,2 – 151,8	124,2 – 156,2	
<b>Pression artérielle diastolique</b> (mmHg)	moyenne	88,31	90,02	0,68
	médiane	86,58	89,58	
	25° – 75° percentile	81,64 – 89,63	88,63 – 92,64	
<b>Pression artérielle moyenne</b> (mmHg)	moyenne	112	112,3	0,98
	médiane	108,5	113	
	25° – 75° percentile	104,6 – 113,4	103,9 – 116,4	
<b>Résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5)	moyenne	1186	1222	0,79
	médiane	1218	1238	
	25° – 75° percentile	760,2 – 1593	993,5 – 1403	
<b>Index de résistances vasculaires systémiques</b> (dynes.sec.cm-5.m-2)	moyenne	2163	2132	0,91
	médiane	2205	2119	
	25° – 75° percentile	1493 – 2815	1823 – 2454	

**Tableau 10 : Paramètres macrocirculatoires chez 10 pré-éclamptiques du groupe PE en pré et post-partum (\* p < 0,05)**

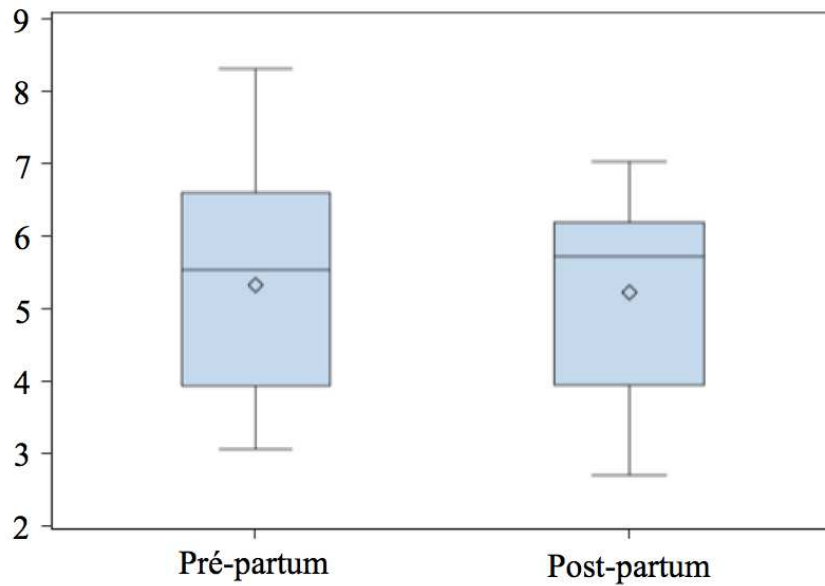
		Pré-partum (n=10)	Post-partum (n=10)	<i>p</i>
<b>StO2 basale</b> (%)	moyenne	87,71	81,62	<b>0,02*</b>
	médiane	86,17	82,56	
	25° – 75° percentile	84,27 – 90,41	76,78 – 86,12	
<b>pente de désaturation</b> (unités.min-1)	moyenne	-10,4	-15,7	<b>0,02*</b>
	médiane	-9,7	-13,6	
	25° – 75° percentile	(-10,5) – (-8,79)	(-20,2) – (-12,5)	
<b>aire sous la courbe d'ischémie</b> (unités.min)	moyenne	-153	-87,9	<b>0,02*</b>
	médiane	-135	-70,9	
	25° – 75° percentile	(-203) – (-99,5)	(-128) – (-29,6)	
<b>pente de resaturation</b> (unités.sec-1)	moyenne	5,34	5,24	0,86
	médiane	5,55	5,74	
	25° – 75° percentile	3,93 – 6,63	3,96 – 6,2	
<b>aire sous la courbe de resaturation</b> (unités.min)	moyenne	-7,39	-4,96	0,09
	médiane	-5,75	-3,95	
	25° – 75° percentile	(-8,01) – (-5,25)	(-6,41) – (-3,17)	
<b>aire sous la courbe d'hyperhémie</b> (unités.min)	moyenne	8,06	5,76	0,55
	médiane	3,95	4,94	
	25° – 75° percentile	0 – 11,59	3,98 – 10,6	

**Tableau 11 : Paramètres microcirculatoires chez 10 pré-éclamptiques du groupe PE en pré et post-partum (\*  $p < 0,05$ )**

Qc (L.min-1)

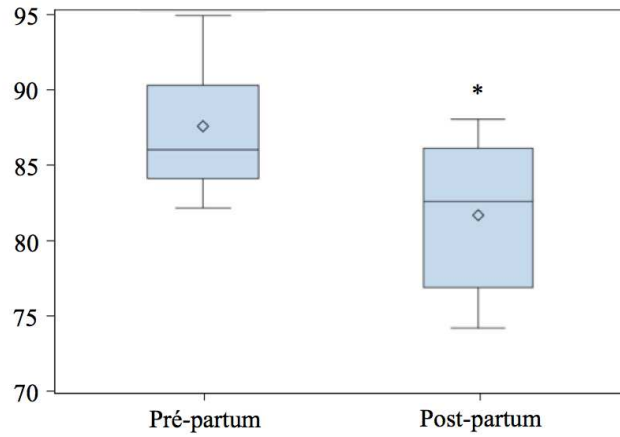


Pente de resaturation  
(unités.sec-1)

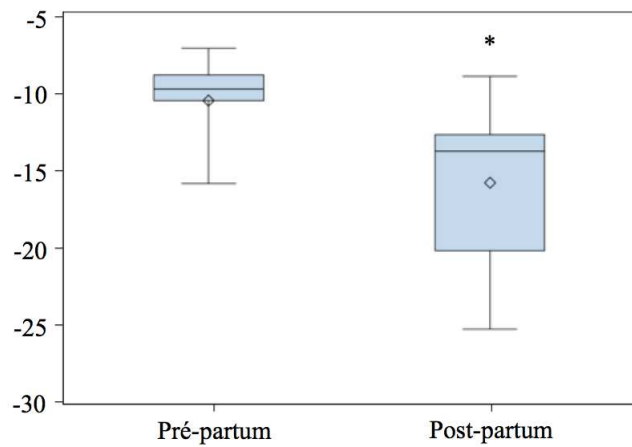


**Figure 5** : Résultats « avant-après » des critères de jugement sur 10 patientes du groupe PE

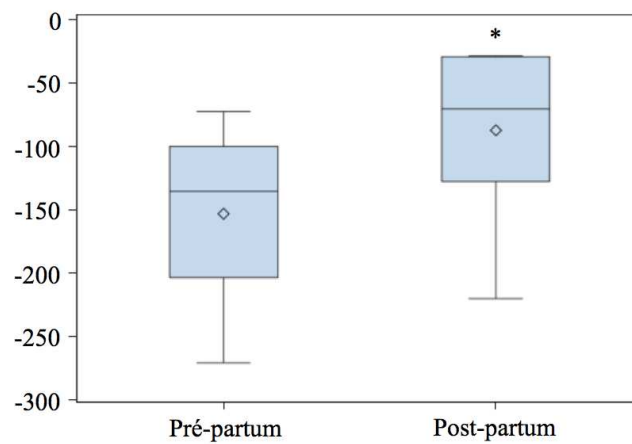
StO2 basale (%)



Pente de désaturation  
(unités.min-1)



ASC d'ischémie  
(unités.min)



**Figure 6 : Résultats « avant-après » sur 10 patientes PE pour lesquels la différence entre pré-et post-partum est significative (\* p < 0,05)**

#### IV. DISCUSSION :

Ce travail est la première étude utilisant les moniteurs Nexfin® et Inspectra® chez des parturientes pré-éclamptiques. De plus, aucune étude comparative n'avait auparavant étudié, en tant que critère de jugement spécifique, le Qc ou l'évolution de la StO<sub>2</sub> au cours d'un test d'ischémie-reperfusion artérielle dans cette pathologie, que ce soit en pré- ou en post-partum. Un travail comparatif très récent (52) a étudié la microcirculation dans la pré-éclampsie de manière non-invasive à l'aide du « Sidestream Darkfield » sublingual, mais cette technique n'apporte pas d'informations fonctionnelles sur la capacité microcirculatoire à s'adapter à un stimulus hypoxique ou au « shear stress ».

D'autre part, peu de travaux comparatifs ont à ce jour étudié l'hémodynamique macro- ou microcirculatoire à la fois en pré- et en postpartum chez la pré-éclamptique. *Simmons et al.* (45) et *San Frutos et al.* (46) avaient évalué des paramètres macrocirculatoires respectivement en ETT et en impédancemétrie. Plus récemment, *Yinon et al.* (67), *Tyldum et al.* (68), et *Kvehaugen et al.* (69) ont évalué la fonction endothéliale de manière dynamique, sur l'étude de la vasodilatation artérielle secondaire à l'application d'un « shear stress », mais ces travaux n'exploraient pas la microcirculation à proprement parler.

De plus, aucune mesure de Qc n'a été cliniquement aberrante ou impossible à obtenir au cours de notre étude, comme cela a été décrit en réanimation (70,71), et l'utilisation du moniteur Nexfin® s'est avérée facile, rapide et reproductible. Ce travail démontre donc la faisabilité de la mesure du Qc par ce moniteur sur des parturientes pré-éclamptiques. Deux autres travaux avaient auparavant utilisé le Nexfin® en Anesthésie-Réanimation obstétricale (72,73), avec également de bons résultats. De ce fait, au vu de son caractère totalement non-invasif, le Nexfin® est un outil de monitoring prometteur. Par ailleurs, toutes les mesures de StO<sub>2</sub> ont également pu être réalisées sans anomalie de signal, malgré une grande variabilité d'infiltration œdémateuse et de phototypes cutanés. Le test d'ischémie a pu être effectué avec une bonne tolérance chez la quasi-

totalité de nos patientes. Bien que la technique ait largement été utilisée dans la littérature dans d'autres situations cliniques, seule une étude a été réalisée chez des femmes enceintes (74). Notre travail confirme donc la faisabilité de cette technique en obstétrique et dans la pré-éclampsie. Le caractère dynamique de l'étude du comportement microcirculatoire, ainsi que la reproductibilité et la possibilité d'un monitoring au lit de la patiente, en font également une technique prometteuse.

Enfin, seules 3 équipes avaient auparavant réalisé une étude macrocirculatoire comparative avec un appariement correct sur l'âge gestationnel entre parturientes pré-éclamptiques et témoins en pré-partum (41,43,50). Quant à l'étude de *Dennis et al.* (41), celle-ci comparait des groupes d'âge gestationnel similaires, mais ne précisait pas si un appariement sur ce critère a été réalisé. De plus, cette étude a inclus des patientes en post-partum, sans précision sur leur nombre exact, ni l'intervalle séparant la naissance et la mesure. Cet appariement est essentiel car le transport en oxygène au fœtus est majoritairement assuré par le Qc maternel, qui augmente d'environ 50% au cours de la grossesse (75). L'absence d'appariement sur l'âge gestationnel est un biais important si l'on compare l'influence d'un état pathologique sur le Qc entre deux populations, ce qui justifiait notre choix méthodologique. Le choix d'une fourchette de +/- 2 semaines d'aménorrhée nous a semblé être un bon compromis entre les variations physiologiques de Qc et la difficulté à appairer les parturientes sur un âge gestationnel identique.

Concernant nos résultats préliminaires pour le critère de jugement principal, ceux-ci ne retrouvaient pas de différence significative de Qc en pré-partum entre les patientes T1 et PE, malgré un bon effectif global. Le Qc moyen était de 8,15L/min dans le groupe T1, contre 7,97L/min dans le groupe PE ( $p = 0,754$ ) et la différence de dispersion des valeurs n'était pas cliniquement significative (cf figure 1). Comme décrit précédemment, il n'existe actuellement que trois études comparatives ayant réalisé un protocole semblable au nôtre avec une méthodologie



satisfaisante (41,43,50). Leurs effectifs étaient compris entre 40 et 50 patientes dans chaque groupe, mais aucune de ces études n'avait pour objectif principal de comparer le Qc entre les deux populations. En effet, *Borghi et al.* (43) recherchaient une relation entre hémodynamique systémique, fonction ventriculaire gauche et concentrations en BNP chez les pré-éclamptiques, *Melchiorre et al.* (50) recherchaient à mettre en évidence une dysfonction diastolique VG chez les pré-éclamptiques, et *Dennis et al.* (41) souhaitaient déterminer le profil hémodynamique des pré-éclamptiques pour déterminer la cause de l'HTA. De plus, leurs résultats étaient discordants : *Borghi et al.* retrouvaient un Qc plus faible (6,5 versus 7,9 L/min,  $p < 0,05$ ), *Dennis et al.* décrivaient un Qc plus élevé (4,79 versus 4,11 L/min,  $p = 0,002$ ) chez les pré-éclamptiques que chez les parturientes témoin, alors que *Melchiorre et al.* ne retrouvaient pas de différence significative entre leurs deux groupes. Au vu de ces observations, nos résultats préliminaires sont plutôt concordants avec l'étude de *Melchiorre et al.* (qui retrouvait un index cardiaque compris entre 2,9 et 3,2 L/min/m<sup>2</sup> chez les pré-éclamptiques en fonction de la présence ou non d'une dysfonction diastolique à l'ETT), bien que nos valeurs de Qc et d'index cardiaque en pré-partum soient supérieures à celles retrouvées dans les trois études. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que notre étude est la seule à avoir inclus des pré-éclamptiques traitées, ce qui a pu limiter le retentissement cardiaque de l'élévation de postcharge liée à la pathologie. Etant donné que les 3 équipes sus-citées ont réalisé les mesures en ETT, et que nous ne disposons pas de donnée à ce jour comparant le Nexfin® à un « gold standard » en Obstétrique, il se pourrait que la mesure statique de Qc donnée par le Nexfin® dans notre étude sur- ou sous-estime la valeur réelle de Qc, ce qui pourrait gêner l'interprétation de nos résultats.

L'interprétation d'une mesure de Qc doit prendre en compte celle de ses composantes que sont la fréquence cardiaque, la précharge, la postcharge et la fonction systolique du ventricule gauche. Comme dans les travaux de *Bosio et al.* (76) et de *Dennis et al.* (41), la fréquence cardiaque n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Ce paramètre n'est donc

pas un facteur confondant dans l'interprétation des résultats du Qc. Ceci est également vérifié par l'absence de différence significative concernant les valeurs de volume d'éjection systolique.

Concernant le paramètre précharge, il existe des données montrant une hypovolémie chez la pré-éclampsique (37), avec possiblement des variations inter-individuelles en fonction de la sévérité de la pathologie. De plus, nos patientes avaient pu bénéficier d'une expansion volémique avant les mesures. Or, au vu de la loi de Franck & Starling (cf Annexe 4), une variation de précharge peut modifier le volume d'éjection systolique et donc le Qc (77). Les possibles variations de précharge (intrinsèques ou iatrogènes) chez nos patientes pré-éclampsiques peuvent causer un biais, car elles peuvent faire varier le Qc indépendamment de la pré-éclampsie ou de sa sévérité.

Parallèlement à l'augmentation du Qc pendant la grossesse normale, on assiste à une diminution physiologique de la postcharge ventriculaire gauche (78), liée au développement de la circulation utéro-placentaire à haut débit, à des facteurs hormonaux (1) et à la mise en jeu de la voie du NO (79). Ce phénomène participe au maintien d'un couplage ventriculo-artériel favorable, et minimise la consommation énergétique du myocarde. Dans la pré-éclampsie, les données descriptives obtenues par cathétérisme artériel pulmonaire (42,44) montrent des résistances vasculaires systémiques élevées. D'autres publications ont également démontré une augmentation de la rigidité aortique (« aortic stiffness ») (80,81). Ces observations démontrent une élévation pathologique de la postcharge en pré-partum chez la pré-éclampsique, ce que démontre également notre étude (résistances vasculaires systémiques significativement plus élevées chez les patientes PE par rapport aux T1).

Malgré cette élévation de postcharge chez les pré-éclampsiques, certains auteurs retrouvent une fraction d'éjection conservée, et une hypertrophie ventriculaire gauche (43,45,50). Il est probable que ces mécanismes reflètent une adaptation à l'élévation de postcharge (50). Ce mécanisme permettrait de maintenir un Qc constant, et de réduire la consommation d'oxygène par le myocarde par le biais de l'abaissement de la tension pariétale ventriculaire gauche (82).

Nous retrouvons un Qc comparable entre les patientes PE et T1 malgré une postcharge plus importante dans le groupe PE, ce qui pourrait être en rapport avec un mécanisme adaptatif de la fonction ventriculaire. Cette adaptation pourrait permettre de maintenir le débit utéro-placentaire et le transport en oxygène materno-fœtal, dans un contexte de souffrance fœtale chronique liée à la malplacentation et ses conséquences.

Comme en pré-partum, nos résultats préliminaires ne retrouvaient pas de différence significative de Qc en post-partum entre les groupes T2 et PE. Le Qc moyen était de 7,37L/min dans le groupe T2, contre 6,92L/min dans le groupe PE ( $p = 0,537$ ), ce qui peut être en rapport avec nos effectifs limités (7 et 10 patientes). Seuls 2 travaux ont actuellement comparé le Qc en post-partum entre patientes pré-éclamptiques et témoin, avec des effectifs de 15 patientes, et leurs résultats étaient discordants. *San Frutos et al.* (46) observaient un Qc plus élevé chez leurs témoins à 48h post-partum (6,53 contre 5,33L/min,  $p = 0,056$ ), avec une « égalisation » par la suite (Qc quasi identiques à 2 mois et à 6 mois post-partum). A l'inverse, *Simmons et al.* (45) retrouvaient un index cardiaque significativement supérieur chez leurs pré-éclamptiques à 16 semaines post-partum (3,9 contre 3,4L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Par contre, comme en pré-partum, nous retrouvions dans notre étude des valeurs de Qc et d'index cardiaque plus élevés que dans ces deux travaux. D'autres travaux comparatifs, avec des effectifs plus importants et des délais accouchement-mesure standardisés, seraient nécessaires pour déterminer le profil de Qc en post-partum chez la pré-éclamptique. Malgré l'absence de différence significative de Qc entre les groupes T2 et PE, la dispersion des chiffres de Qc chez les patientes PE a néanmoins tendance à se faire vers des valeurs plus basses que dans le groupe T2 (cf figure 3). Or, *Fujitani et al.* (83) et *Ouzounian et al.* (79) ont décrit une « auto-transfusion » physiologique d'environ 500mL en post-partum immédiat chez les parturientes saines, liée d'une part à la levée de la compression cave, mais surtout à la rétraction utérine qui remet en circulation le volume sanguin qui participait à la perfusion utéro-placentaire durant la grossesse. Ce volume « auto-transfusé » a pu être différent entre les groupes T2 et PE : chez les patientes saines, le volume « auto-transfusé »

était probablement maximal du fait d'une circulation utéro-placentaire peu résistive durant la grossesse. A l'inverse, chez les pré-éclamptiques, la circulation utéro-placentaire résistive pathologique a pu entraîner une séquestration sanguine utérine moindre durant la grossesse, et donc un volume « auto-transfusé » en post-partum moindre. De plus, du fait d'une hyperperméabilité capillaire et une faible pression oncotique chez la pré-éclamptique, il est possible que ce volume n'ait entraîné qu'une élévation de précharge partielle. Enfin, plusieurs auteurs (41,50,68,84) ont décrit une dysfonction diastolique du ventricule gauche au cours de la pré-éclampsie. Cette dysfonction a pu (par le biais d'un trouble de la relaxation ou de compliance), limiter l'augmentation de taille du VG en réponse à l'« autotransfusion ». Or, selon la Loi de Frank & Starling (cf Annexe 4), une faible variation de VTDVG n'entraîne qu'une variation limitée du VES, et donc du Qc. Tous ces éléments pourraient être des hypothèses intéressantes pour expliquer cette tendance à un Qc plus bas en post-partum chez nos pré-éclamptiques. Au vu du peu de données comparatives disponibles dans la littérature, d'autres études évaluant le Qc en post-partum seraient intéressantes.

Nos résultats préliminaires sur l'analyse « avant-après » de 10 patientes PE entre pré- et post-partum ne retrouvent pas de différence significative de Qc. Le Qc moyen était de 8,32L/min en pré-partum, contre 7,82L/min en post-partum ( $p = 0,678$ ). La seule étude ayant comparé le Qc en pré- et post-partum (45) retrouvait les mêmes résultats (index cardiaque moyen pré-partum de 4,1L/min/m<sup>2</sup>, contre 3,9L/min/m<sup>2</sup> en post-partum,  $p > 0,05$ ). Tous les autres paramètres macrocirculatoires des pré-éclamptiques de notre étude ne présentaient pas de différence significative entre pré- et post-partum. Dans ce sens, plusieurs auteurs (85,86) ont démontré que les pré-éclamptiques gardaient des pressions artérielles élevées jusque 2 voire 16 mois post-partum, et d'autres équipes (45,87) ont montré que les résistances vasculaires systémiques restaient élevées jusque 13 voire 16 semaines post-partum.

La pression artérielle et les résistances vasculaires étaient significativement plus élevées dans le groupe PE par rapport aux groupes T1 et T2. En ce qui concerne le pré-partum, ces résultats vont dans le sens des données descriptives et comparatives de la littérature (41–44,46,50,86,87). Ces observations peuvent paraître surprenantes au premier abord compte tenu de la forte prévalence de pré-éclampsiques traitées, car nous pourrions nous attendre à une normalisation de ces paramètres sous anti-hypertenseurs, avec des valeurs comparables entre les groupes T1 et PE, ainsi qu’entre T2 et PE. Ces résultats pourraient s’expliquer par le fait que les objectifs thérapeutiques ne visaient pas la normalisation mais plutôt un contrôle de la pression artérielle, comme ce qui est préconisé par les Recommandations Formalisées d’Experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN de 2009 (cf Annexe 5) (66).

Concernant le critère de jugement secondaire, nos résultats préliminaires en pré-partum ne montraient pas de différence significative entre les patientes T1 et PE pour la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> au cours du test d’ischémie-reperfusion artérielle (pente moyenne de 4,77 unités.sec-1 dans le groupe T1, contre 5,38 unités.sec-1 dans le groupe PE,  $p = 0,211$ ). Cette absence de différence significative sur la pente de resaturation pourrait signifier que la pré-éclampsique dispose d’une réactivité microcirculatoire conservée, ce qui ne va pas dans le sens de l’aire sous la courbe d’hyperhémie plus faible dans le groupe PE (9,09 contre 14,25 unités.min,  $p = 0,068$ ), ni des données concernant la raréfaction capillaire (32–35). Un manque de puissance statistique de notre étude pourrait être en cause et, comme pour le Qc, l’inclusion d’effectifs plus élevés pourrait modifier nos résultats. Parallèlement, la StO<sub>2</sub> basale et l’aire sous la courbe d’ischémie étaient significativement plus élevées dans le groupe PE en pré-partum. Or, la « valeur seule » de StO<sub>2</sub> peut varier à la fois avec le flux sanguin oxygéné et l’extraction locale d’O<sub>2</sub> (modifiant toutes deux le rapport HbO<sub>2</sub>/Hb totale) (54), ce qui explique qu’aucune valeur « normale » de StO<sub>2</sub> n’a été décrite dans la littérature. De plus, l’aire sous la courbe

d'ischémie dépend de l'extraction d'O<sub>2</sub> locale (61) (plus l'extraction est élevée, plus la diminution de la StO<sub>2</sub> durant l'ischémie est rapide, et plus la valeur-seuil de 40% est atteinte rapidement). Plusieurs auteurs ont montré que la pente d'ischémie était plus faible dans le sepsis (88–91), et d'autres équipes ont montré une corrélation entre StO<sub>2</sub> et saturation veineuse centrale (ScvO<sub>2</sub>) ou mêlée (SvO<sub>2</sub>) en O<sub>2</sub> (92,93). Or, il est souvent retrouvé en pratique clinique une ScvO<sub>2</sub>/SvO<sub>2</sub> anormalement élevées dans le sepsis (94), en rapport avec des hétérogénéités de perfusion capillaire et/ou une dysfonction mitochondriale (61). Au vu de nos résultats concernant la StO<sub>2</sub> basale et les paramètres d'ischémie, des similitudes physiopathologiques entre pré-éclampsie et sepsis, et des données montrant une raréfaction capillaire dans la pathologie (32–35), nous pouvons émettre l'hypothèse que nos patientes PE présenteraient une altération conjointe du flux sanguin microcirculatoire et de l'extraction d'O<sub>2</sub>.

Comme en pré-partum, nos résultats préliminaires ne retrouvaient pas de différence significative de pente de resaturation entre les groupes T2 et PE (pente moyenne de 4,75 dans le groupe T2, contre 4,86 dans le groupe PE,  $p = 0,9973$ ), ni pour la StO<sub>2</sub> basale et les paramètres d'ischémie. Ces résultats sont à prendre avec précaution car les effectifs sont deux fois moins importants qu'en pré-partum (14 contre 27 patientes). Par contre, malgré ces effectifs limités, nous retrouvions une aire sous la courbe d'hyperhémie significativement inférieure dans le groupe PE, ce qui pourrait aller dans le sens d'un moindre recrutement capillaire en réponse à l'ischémie et au « shear stress » chez les pré-éclamptiques en post-partum.

Nos résultats préliminaires sur l'analyse « avant-après » de 10 patientes PE entre pré- et post-partum ne retrouvent pas non plus de différence significative de pente de resaturation. Néanmoins, la StO<sub>2</sub> basale et l'aire sous la courbe d'ischémie étaient significativement plus faibles, et la pente de désaturation était significativement plus élevée en post-partum. Ces résultats sont intéressants : non seulement nous pouvions penser qu'il existait une diminution du flux microcirculatoire et de l'extraction d'O<sub>2</sub> sur nos données du pré-partum, mais ces troubles

pourraient se trouver améliorés en post-partum de façon précoce (nos mesures correspondent au 4<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> jour post-partum). Cette amélioration serait-elle liée à une évolution naturelle favorable de la pathologie sur le plan microcirculatoire, en rapport avec la délivrance placentaire ? Serait-elle liée à une amélioration du Qc suite à l'autotransfusion du post-partum ? Cette hypothèse semble peu probable, car nous avons observé parallèlement un Qc plus bas en post-partum chez la pré-éclamptique (6,92 dans le groupe PE contre 7,37 dans le groupe T2), même si ce résultat n'était pas significatif. D'autres études poursuivant l'évaluation de ces paramètres à des stades plus tardifs du post-partum, pourraient être envisagées pour apporter des éléments de réponse.

Enfin, dans le cadre du protocole « Prestige », notre travail était associé à une étude comparative biologique ayant pour objectif de démontrer une hypercoagulabilité chez la pré-éclamptique. Les résultats de cette étude retrouvaient un excès de génération de thrombine, avec un retour à un profil de coagulation comparable aux témoins à J2-J4 du post partum (95). Il nous a semblé intéressant de mettre en parallèle ces résultats avec nos observations microcirculatoires, car cette hypercoagulabilité pourrait non seulement expliquer le taux élevé d'infarctus placentaires retrouvé chez nos patientes pré-éclamptiques, mais également participer à l'hétérogénéité de perfusion capillaire et au défaut d'extraction tissulaire d'O<sub>2</sub> que nos résultats microcirculatoires pouvaient faire évoquer, notamment par le biais de la formation de microthrombi.

Notre étude comporte des biais. Tout d'abord, certains de nos résultats préliminaires ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les patientes témoin et pré-éclamptiques, et on ne peut écarter un éventuel manque de puissance statistique lié à de faibles effectifs (notamment sur les résultats en post-partum). L'étude définitive prévoit d'inclure 40 patientes en pré-partum, ce qui permettra d'améliorer la puissance de nos résultats futurs.

Ensuite, il existait une grande disparité dans la proportion de nullipares entre les groupes T1 et PE, ainsi qu'entre T2 et PE. Il est donc possible que l'absence de prise en compte de la nulliparité dans les critères d'inclusion constitue un biais au vu de l'influence potentielle de la multiparité sur le comportement hémodynamique des patientes témoins. De plus, le nombre de de pré-éclampsies sévères est supérieur à la moyenne nationale, ce qui témoigne de la particulière gravité de notre population de cas. De plus, les patientes du groupe T2 avaient accouché significativement plus tard que celles du groupe PE, avec en moyenne plus de 8 SA d'écart (probablement du fait de la forte prévalence de pré-éclampsies sévères). Compte tenu de l'élévation progressive physiologique du Qc durant la grossesse normale (75), cette donnée représente un biais, car le Qc post-partum des patientes T2 a pu être plus élevé que ce qu'il aurait été si un appariement sur le terme d'accouchement avait été réalisé. La comparaison du Qc entre patientes T2 et PE en post-partum a donc pu être influencée par ce paramètre.

Ensuite, plus de 80% des patientes PE recevaient un traitement antihypertenseur à l'inclusion. L'utilisation de ces anti-hypertenseurs crée un biais de confusion car toutes les composantes du Qc (fréquence cardiaque, précharge, inotropisme et postcharge) peuvent potentiellement être modifiées par le traitement, indépendamment de la pré-éclampsie ou sa sévérité, avec probablement des effets dose-dépendants. Certains auteurs ont déjà objectivé le retentissement bénéfique du traitement sur la postcharge (96) et nos résultats sont donc à prendre avec précaution. Notre protocole ne prévoyait pas d'inclure exclusivement des pré-éclampsies non traitées, dans un souci de non-retard thérapeutique, bien que la plupart des travaux comparatifs avaient étudié des patientes non traitées (41,43,45,50). Concernant les données microcirculatoires, l'inclusion d'une majorité de patientes traitées est également un biais important. Si l'on considère qu'il pourrait y avoir un « épuisement » du NO liée à l'atteinte endothéliale et à la présence de radicaux libres, le « shear stress » exercé par l'HTA (et la demande en NO qu'elle implique) pourrait précipiter cet épuisement. Le contrôle tensionnel exercé par les anti-hypertenseurs pourrait alors « réorienter » la production de NO vers une



meilleure adaptation du flux microcirculatoire, ce qui pourrait expliquer les bons paramètres de reperfusion dans le groupe PE en pré-partum. D'autre part, le traitement anti-hypertenseur pourrait améliorer la postcharge et par la même occasion le débit cardiaque et la perfusion microcirculatoire. L'étude de *Nanas et al.* (97) montrant une amélioration de la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> après l'administration d'inotropes chez des patients en insuffisance cardiaque sévère pourrait aller dans ce sens.

D'autre part, *Futier et al.* (98) ont démontré qu'un remplissage vasculaire guidé par des paramètres prédictifs de précharge-dépendance au cours de chirurgies abdominales lourdes améliorerait la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub>. Nos résultats concernant ce paramètre a donc pu être faussés par une réanimation volémique éventuelle.

Nos mesures effectuées en pré-partum ont pu être influencées par un « effet cave » lié à la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide, du fait de l'absence de décubitus latéral gauche (DLG) (73,79,99,100). Compte tenu de la prévalence importante de poids foetaux inférieurs au 10<sup>e</sup> percentile dans le groupe PE, le Qc a pu être surestimé dans ce groupe du fait d'un moindre effet cave, ce qui est un biais important de notre étude. Nous avons surtout été limités par la difficulté de placer les patientes T1 en DLG complet en consultation prénatale, sans risque de chute ou d'inconfort important (notamment en cas de BMI élevé).

La Maternité Jeanne de Flandre étant une maternité de niveau 3, avec un recrutement important de formes graves de pré-éclampsie, ce qui explique la prévalence élevée de pré-éclamptiques sévères et de patientes traitées dans notre étude. Ceci crée un biais de recrutement avec un effet centre, ce qui limite l'extrapolabilité de nos résultats à l'ensemble des maternités.

Dans une étude de 1999, *Bosio et al.* (76) ont mesuré le Qc en ETT de manière prospective sur 400 parturientes, à 6 âges gestationnels différents. Sur les 20 patientes ayant développé une pré-éclampsie, le Qc était plus élevé durant la phase pré-clinique de la pré-éclampsie, mais à

partir de la phase symptomatique, les auteurs notaient une baisse du Qc, qui restait néanmoins supérieur aux témoins durant un certain temps. Le Qc peut donc être influencé par le moment de la mesure et la rapidité d'évolution de la maladie. Ceci pourrait expliquer l'absence de différence significative et la plus grande dispersion des valeurs de Qc en pré-partum chez nos patientes PE.

A ce jour, la validité de la mesure du Qc statique par le Nexfin® a principalement été évaluée en chirurgie cardiaque et en réanimation (70,71,101–107). Les résultats sont décevants avec des limites d'agrément cliniquement significatives. Le principal biais rapporté pour expliquer ces mauvais résultats était la grande variabilité de tonus vasomoteur, notamment sous l'effet des vasopresseurs et des inodilatateurs. Or, la grande majorité de nos patientes pré-éclampsiques étaient sous vasodilatateurs, ce qui a pu mettre en défaut l'algorithme du Nexfin®. De plus, il n'existe à ce jour aucune étude comparant la validité du Qc statique Nexfin® à un « gold standard » en obstétrique. Nos résultats sont donc à prendre avec précaution, et il serait important de réaliser une étude en obstétrique comparant le Qc mesuré par le Nexfin® à un « gold standard » non invasif, tel que l'ETT.

La mesure de StO<sub>2</sub> à l'éminence thénar se limite à une zone anatomique restreinte. Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à d'autres sites (108), ou à l'ensemble de la microcirculation. D'autre part, la technologie NIRS est disponible sur plusieurs autres appareils (INVOS®, Equanox®, ForeSight®) avec des longueurs d'onde et un espacement d'optodes différents. Les résultats obtenus avec un moniteur ne sera pas superposable aux autres, notamment à cause d'une profondeur de tissu exploré différente (53,62).

#### • **Perspectives :**

Le Qc maternel conditionne le débit utéro-placentaire, mais le retentissement des traitements anti-hypertenseurs sur le Qc maternel est peu connu. Or, toute altération du débit

cardiaque maternel pourrait être à l'origine de complications fœtales. Il serait donc intéressant d'évaluer le Qc des pré-éclampsiques avant et après traitement. Ensuite, les praticiens prenant en charge les pré-éclampsiques sont fréquemment amenés à recourir au remplissage vasculaire, mais l'hyperperméabilité capillaire pulmonaire en impose une gestion raisonnée. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de l'ETT pour guider la réanimation hémodynamique des formes graves de pré-éclampsie (66), avec comme principal critère la présence d'une dysfonction ventriculaire droite ou gauche (cf Annexe 6) (109). Une étude récente en ETT a montré l'intérêt diagnostique de l'effet d'un lever de jambes passif (LJP) sur l'ITV sous aortique chez 23 pré-éclampsiques sévères oliguriques (110). Un travail visant à évaluer la capacité du Nexfin® à détecter les patientes précharge-dépendantes au cours d'un LJP serait pertinent. De plus, la seule technique alternative à l'ETT qui soit recommandée reste le cathéter artériel pulmonaire (cf Annexe 6). Or, le Nexfin® présente des bénéfices certains (monitorage continu et non invasif, coût et disponibilité plus avantageux qu'un échographe, utilisation possible par des opérateurs non formés à l'ETT), et pourrait trouver toute sa place dans la prise en charge hémodynamique au lit de la parturiente pré-éclampsique.

Sur le plan de l'hémodynamique microcirculatoire, au vu de l'action théorique potentielle des traitements anti-hypertenseurs sur le « shear stress » endothélial, une étude prospective observationnelle avant/après traitement permettrait d'évaluer l'effet microcirculatoire de ces thérapeutiques. Il serait également intéressant de déterminer l'influence de la gravité de la pré-éclampsie sur la microcirculation, en comparant des populations sévères et non sévères. D'autre part, l'HTA chronique et l'HTA gravidique peuvent se compliquer d'une pré-éclampsie dans leur évolution, et une étude prospective visant à observer le comportement microcirculatoire dans ces populations pourrait permettre de retrouver un facteur prédictif potentiel de l'évolution vers la pré-éclampsie. Par ailleurs, au vu des données de la littérature sur la valeur pronostique des paramètres microcirculatoires dans d'autres situations cliniques (sepsis, trauma, choc hémorragique...), il serait envisageable d'étudier la prédictibilité des données

d'oxygénation tissulaire à l'admission des pré-éclamptiques sur le devenir materno-fœtal. Il pourrait être également intéressant d'évaluer l'éventuel retentissement microcirculatoire bénéfique d'un remplissage vasculaire chez des pré-éclamptiques oliguriques, dont la précharge-dépendance aurait été dépistée par le Nexfin® au cours d'un LJP. Enfin, au vu de la prédisposition des pré-éclamptiques à l'HTA et aux maladies cardio-vasculaires, un suivi du profil microcirculatoire à distance du post-partum pourrait permettre d'apporter de nouveaux éléments physiopathologiques à l'origine de cette prédisposition.

## **V. CONCLUSION :**

Les résultats préliminaires de notre étude ne retrouvaient pas de modification significative du Qc chez la parturiente pré-éclamptique, que ce soit en pré- ou en post-partum. Malgré certains biais (notamment un possible manque de puissance), ces résultats pourraient refléter une bonne adaptation ventriculaire gauche à l'élévation de postcharge décrite dans la pathologie. Au vu des données de la littérature, il se pourrait que cette adaptation se fasse au prix d'une dysfonction diastolique du VG, renforçant la prudence nécessaire à la réanimation volémique des patientes pré-éclamptiques. Notre étude ne retrouvait pas non plus de modification significative de la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> chez la pré-éclamptique au cours d'un test d'ischémie-reperfusion artérielle au membre supérieur, que ce soit en pré- ou en post-partum. Il se pourrait donc que la pré-éclamptique présente une réactivité vasculaire conservée face à l'ischémie et au « shear-stress ». Néanmoins, les résultats concernant les autres paramètres microcirculatoires en pré-partum pourraient aller dans le sens d'une altération du flux sanguin et de l'extraction tissulaire en oxygène, ainsi que d'une capacité de recrutement capillaire réduite chez la pré-éclamptique. De plus, non seulement ces anomalies ont tendance à se normaliser entre pré- et post-partum, mais cette normalisation s'opère dans les premiers jours suivant la délivrance placentaire, ce qui n'a jamais été décrit auparavant. Au vu des données actuelles selon lesquelles la dysfonction endothéliale persisterait plusieurs mois en post-partum, nos résultats pourraient signifier qu'il existerait une distinction entre atteinte microcirculatoire et atteinte endothéliale dans la pathologie, puisque l'évolution de chacune d'entre elles se ferait différemment.

Enfin, par notre double approche macro- et microcirculatoire, notre étude ouvre des perspectives intéressantes en terme de recherche clinique et fondamentale qui, au delà d'une meilleure compréhension de la maladie, pourraient nous permettre à l'avenir de faciliter le dépistage et l'optimisation hémodynamique de cette pathologie complexe et encore pourvoyeuse d'une morbi-mortalité materno-fœtale importante.

## **VI. BIBLIOGRAPHIE :**

1. Edouard D. Hypertension artérielle et prééclampsie. In: Diemunsch P, Samain E. Anesthésie-réanimation obstétricale : Masson, 2009, p 179-93.
2. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):289–96.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066–74.
4. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008 Nov;156(5):918–30.
5. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet.* 2001 Jun 23;357(9273):2002–6.
6. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ.* 2003 Apr 19;326(7394):845.
7. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012 Aug;64(4):309–20.
8. Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012;2012:374047.
9. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N. The pathophysiology of preeclampsia involves altered levels of angiogenic factors promoted by hypoxia and autoantibody-mediated mechanisms. *Biol Reprod.* 2012 Aug;87(2):36.
10. Lamarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? *Int J Interferon Cytokine Mediat Res IJIM.* 2011 Jul 1;2011(3):59–64.
11. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Sep;11(6):342–52.
12. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta.* 2009 Mar;30 Suppl A:S55–65.
13. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirc N Y N* 1994. 2002 Jul;9(3):147–60.
14. Ducloy-Bouthors A-S. Hémostase et prééclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2010 May;29(5):e121–e134.
15. De Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):95–100.

16. Graeff H, von Hugo R, Schröck R. Recent aspects of hemostasis, hematology and hemorheology in preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984 May;17(2-3):91–102.
17. Ylikorkala O, Mäkilä UM. Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Jun 1;152(3):318–29.
18. Mousa AA, Strauss JF 3rd, Walsh SW. Reduced methylation of the thromboxane synthase gene is correlated with its increased vascular expression in preeclampsia. *Hypertension.* 2012 Jun;59(6):1249–55.
19. Weiner CP. Preeclampsia-eclampsia syndrome and coagulation. *Clin Perinatol.* 1991 Dec;18(4):713–26.
20. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol.* 1991 Dec;18(4):661–82.
21. Friedman SA, Lubarsky SL, Ahokas RA, Nova A, Sibai BM. Preeclampsia and related disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide. *Clin Perinatol.* 1995 Jun;22(2):343–55.
22. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med.* 1998 Jan;24(1):3–11.
23. Andrews AM, Jaron D, Buerk DG, Kirby PL, Barbee KA. Direct, real-time measurement of shear stress-induced nitric oxide produced from endothelial cells in vitro. *Nitric Oxide Biol Chem Off J Nitric Oxide Soc.* 2010 Dec 15;23(4):335–42.
24. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5 Suppl):S229–234.
25. Primary Hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, Victor RG. *Kaplan's Clinical Hypertension: Lipincott Williams & Wilkins*, p 67.
26. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999 Jan;31(1):61–74.
27. Walsh SK, English FA, Johns EJ, Kenny LC. Plasma-mediated vascular dysfunction in the reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia: a microvascular characterization. *Hypertension.* 2009 Aug;54(2):345–51.
28. Li F, Hagaman JR, Kim H-S, Maeda N, Jennette JC, Faber JE, et al. eNOS deficiency acts through endothelin to aggravate sFlt-1-induced pre-eclampsia-like phenotype. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2012 Apr;23(4):652–60.
29. Khan F, Belch JJF, MacLeod M, Mires G. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. *Hypertension.* 2005 Nov;46(5):1123–8.
30. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, Shibata E, Hubel CA, Karumanchi SA, et al. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Placenta.* 2005 Aug;26(7):563–73.

31. Carbillion L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Sep;55(9):574–81.
32. Nama V, Manyonda IT, Onwude J, Antonios TF. Structural capillary rarefaction and the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):967–74.
33. Lupton SJ, Chiu CL, Hodgson LAB, Tooher J, Ogle R, Wong TY, et al. Changes in retinal microvascular caliber precede the clinical onset of preeclampsia. *Hypertension.* 2013 Nov;62(5):899–904.
34. Coelho TM, Sass N, Camano L, Moron AF, Mattar R, Stávale JN, et al. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2006 Mar 2;124(2):96–100.
35. Antonios TFT, Nama V, Wang D, Manyonda IT. Microvascular remodelling in preeclampsia: quantifying capillary rarefaction accurately and independently predicts preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2013 Sep;26(9):1162–9.
36. Schauf B, Lang U, Stute P, Schneider S, Dietz K, Aydeniz B, et al. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy.* 2002;21(2):147–60.
37. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Apr 1;151(7):958–66.
38. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1998 May;16(5):617–24.
39. Hjertberg R, Belfrage P, Hägnevik K. Hemodynamic measurements with Swan-Ganz catheter in women with severe proteinuric gestational hypertension (pre-eclampsia). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(3):193–8.
40. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1990 Dec;76(6):1061–9.
41. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royse C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia.* 2012 Oct;67(10):1105–18.
42. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Dec;161(6 Pt 1):1443–8.
43. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, Cassani A, Boschi S, Bovicelli L, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):140–7.
44. Groenendijk R, Trimpos JB, Wallenburg HC. Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1;150(3):232–6.
45. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Oct;283(4):H1627–1633.



46. San-Frutos LM, Fernández R, Almagro J, Barbancho C, Salazar F, Pérez-Medina T, et al. Measure of hemodynamic patterns by thoracic electrical bioimpedance in normal pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Aug 1;121(2):149–53.
47. Tihtonen K, Kööbi T, Yli-Hankala A, Huhtala H, Uotila J. Maternal haemodynamics in pre-eclampsia compared with normal pregnancy during caesarean delivery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Jun;113(6):657–63.
48. Rang S, van Montfrans GA, Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):519.e1–9.
49. Benedetti TJ, Cotton DB, Read JC, Miller FC. Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Feb 15;136(4):465–70.
50. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension.* 2011 Jan;57(1):85–93.
51. Blaauw J, Graaff R, van Pampus MG, van Doormaal JJ, Smit AJ, Rakhorst G, et al. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):626–32.
52. Cornette J, Herzog E, Buijs EAB, Duvekot JJ, Rizopoulos D, Hop WCJ, et al. Microcirculation in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome: a case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Feb;121(3):363–70.
53. Creteur J. Monitoring de la saturation tissulaire musculaire en oxygène dans les états de choc. *Réanimation.* 2009 Apr;18(3):254–60.
54. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):11.
55. Skibsted S, Arnold R, Sherwin R, Singh S, Lundy D, Nelson T, et al. The association of near infrared spectroscopy-derived StO<sub>2</sub> measurements and biomarkers of endothelial activation in sepsis. *Intern Emerg Med.* 2013 Sep;8(6):529–36.
56. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, van Vollenhoven E, Weeda HW, de Wit B, et al. Evaluation of the Penáz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol.* 1984 Oct;79(5):598–609.
57. Gonzalez-Estevez M, Robin E, Vallet B. Apport des nouvelles technologies: vers une mesure non invasive de la pression artérielle pulsée ? *Réanimation.* 2012 Mar 1;21(2):142–8.
58. Gizdulich P, Prentza A, Wesseling KH. Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc Res.* 1997 Mar;33(3):698–705.
59. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 May;74(5):2566–73.

60. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech.* 1984;17(6):425–35.
61. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent J-L. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010 Nov;36(11):1813–25.
62. Pottecher J. *StO2. MAPAR 2009*, p 251-66
63. Poeze M. Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO2 values. *Intensive Care Med.* 2006 May;32(5):788–9.
64. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul J-L. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med.* 2011 Apr;39(4):695–701.
65. Creteur J. Monitoring de la saturation tissulaire musculaire en oxygène dans les états de choc. *Réanimation.* 2009 Apr;18(3):254–60.
66. Recommandations formalisées d'Experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN 2009: Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie.
67. Yinon Y, Kingdom JCP, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, et al. Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18):1846–53.
68. Tyldum EV, Backe B, Støylen A, Slørdahl SA. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 May;91(5):566–73.
69. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011 Jul;58(1):63–9.
70. Monnet X, Picard F, Lidzborski E, Mesnil M, Duranteau J, Richard C, et al. The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Crit Care Lond Engl.* 2012 Oct 29;16(5):R212.
71. Taton O, Fagnoul D, De Backer D, Vincent J-L. Evaluation of cardiac output in intensive care using a non-invasive arterial pulse contour technique (Nexfin®) compared with echocardiography. *Anaesthesia.* 2013 Sep;68(9):917–23.
72. Akkermans J, Diepeveen M, Ganzevoort W, van Montfrans GA, Westerhof BE, Wolf H. Continuous non-invasive blood pressure monitoring, a validation study of Nexfin in a pregnant population. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy.* 2009 May;28(2):230–42.
73. Constans B, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine 2013: Influence du terme et de la position sur l'hémodynamique maternelle. Mesures non invasives. Université Lille 2.

74. Heyer L, Mebazaa A, Gayat E, Resche-Rigon M, Rabuel C, Rezlan E, et al. Cardiac troponin and skeletal muscle oxygenation in severe post-partum haemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13 Suppl 5:S8.
75. Capeless EL, Clapp JF. Cardiovascular changes in early phase of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Dec;161(6 Pt 1):1449–53.
76. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O’Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999 Dec;94(6):978–84.
77. Wiel E, Lebuffe G, Vallet B. Physiologie vasculaire et microcirculatoire. In: Martin C, Riou B, Vallet B. *Physiologie humaine appliquée : Arnette*, 2009, p 95-109.
78. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Dec;169(6):1382–92.
79. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin*. 2012 Aug;30(3):317–29.
80. Elvan-Taşpınar A, Franx A, Bots ML, Bruinse HW, Koomans HA. Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. *Am J Hypertens*. 2004 Oct;17(10):941–6.
81. Avni B, Frenkel G, Shahar L, Golik A, Sherman D, Dishy V. Aortic stiffness in normal and hypertensive pregnancy. *Blood Press*. 2010 Feb;19(1):11–5.
82. Choukroun G. mécanismes moléculaires de l’hypertrophie ventriculaire gauche. *Actualités néphrologiques 2002*. Flammarion Médecine-sciences.
83. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10 Suppl):S354–361.
84. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):454–71.
85. Makkonen N, Harju M, Kirkinen P. Postpartum recovery after severe pre-eclampsia and HELLP-syndrome. *J Perinat Med*. 1996;24(6):641–9.
86. Evans CS, Gooch L, Flotta D, Lykins D, Powers RW, Landsittel D, et al. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension*. 2011 Jul;58(1):57–62.
87. Estensen M-E, Remme EW, Grindheim G, Smiseth OA, Segers P, Henriksen T, et al. Increased arterial stiffness in pre-eclamptic pregnancy at term and early and late postpartum: a combined echocardiographic and tonometric study. *Am J Hypertens*. 2013 Apr;26(4):549–56.
88. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock Augusta Ga*. 2007 Apr;27(4):348–53.

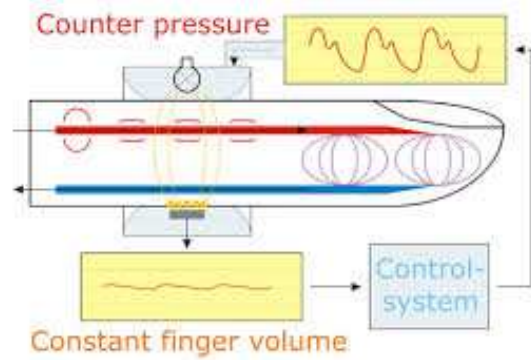
89. Nanas S, Gerovasili V, Renieris P, Angelopoulos E, Poriazi M, Kritikos K, et al. Non-invasive assessment of the microcirculation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2009 Sep;37(5):733–9.
90. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):87–92.
91. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Aug;293(2):H1065–1071.
92. Mulier KE, Skarda DE, Taylor JH, Myers DE, McGraw MK, Gallea BL, et al. Near-infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements. *Surg Infect*. 2008 Oct;9(5):515–9.
93. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1106–9.
94. Hamzaoui O, Teboul J-L. La saturation veineuse centrale en oxygène: de la physiologie à l'application clinique. *Réanimation*. 2012 Mar 1;21(2):134–41.
95. Masson L, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine 2013 : Phénotype hypercoagulable et prééclampsie: étude prospective de la génération de thrombine dans une population de patientes prééclamptiques. Université Lille2.
96. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar;113(3):646–54.
97. Nanas S, Gerovasili V, Dimopoulos S, Pierrakos C, Kourtidou S, Kaldara E, et al. Inotropic agents improve the peripheral microcirculation of patients with end-stage chronic heart failure. *J Card Fail*. 2008 Jun;14(5):400–6.
98. Futier E, Christophe S, Robin E, Petit A, Pereira B, Desbordes J, et al. Use of near-infrared spectroscopy during a vascular occlusion test to assess the microcirculatory response during fluid challenge. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R214.
99. Kundra P, Velraj J, Amirthalingam U, Habeebullah S, Yuvaraj K, Elangovan S, et al. Effect of positioning from supine and left lateral positions to left lateral tilt on maternal blood flow velocities and waveforms in full-term parturients. *Anaesthesia*. 2012 Aug;67(8):889–93.
100. Lee SWY, Khaw KS, Ngan Kee WD, Leung TY, Critchley LAH. Haemodynamic effects from aorticaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109(6):950–6.
101. Bogert LWJ, Wesseling KH, Schraa O, Van Lieshout EJ, de Mol BAJM, van Goudoever J, et al. Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia*. 2010 Nov;65(11):1119–25.
102. Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Caliebe A, et al. A comparison of the Nexfin® and transcatheter pulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia*. 2012 Apr;67(4):377–83.

103. Fischer M-O, Coucoravas J, Truong J, Zhu L, Gérard J-L, Hanouz J-L, et al. Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: a comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Jul;57(6):704–12.
104. Bubenek-Turconi SI, Craciun M, Miclea I, Perel A. Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):366–72.
105. Hofhuizen C, Lansdorp B, van der Hoeven JG, Scheffer G-J, Lemson J. Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy. *J Crit Care*. 2014 Feb;29(1):161–5.
106. Stover JF, Stocker R, Lenherr R, Neff TA, Cottini SR, Zoller B, et al. Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2009;9:6.
107. Ameloot K, Van De Vijver K, Broch O, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, et al. Nexfin Noninvasive Continuous Hemodynamic Monitoring: Validation against Continuous Pulse Contour and Intermittent Transpulmonary Thermodilution Derived Cardiac Output in Critically Ill Patients. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:519080.
108. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13 Suppl 5:S3.
109. Réanimation des formes graves de prééclampsie, conférence d'experts commune SFAR/CNGOF/SFMP/SFP 2000.
110. Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur J-P, Antonini F, et al. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):593–600.

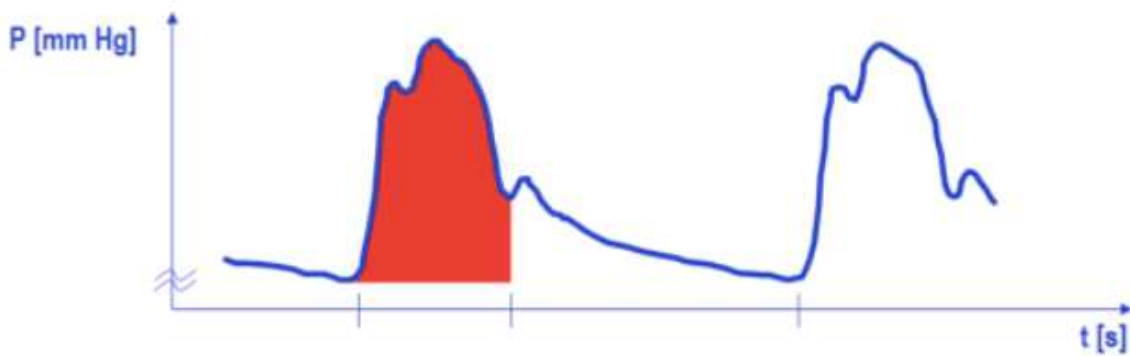
**Annexe 1 : informations complémentaires sur les moniteurs Nexfin® et InSpectra®**



Façade avant du moniteur Nexfin®.



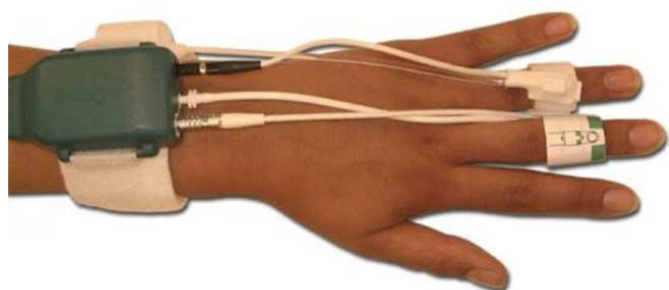
**Technique du volume clampé :**  
modélisation de la contre-pression dynamique digitale permettant le maintien constant du volume artériolaire.



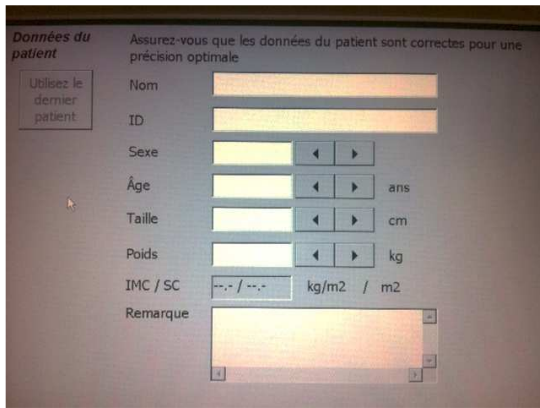
**Analyse du contour de pouls :** modélisation de l'aire sous la courbe de la portion systolique de l'onde de pouls (en grisé) utilisée pour le calcul du volume d'éjection systolique.



Brassard digital en position correcte, relié au module-relais.



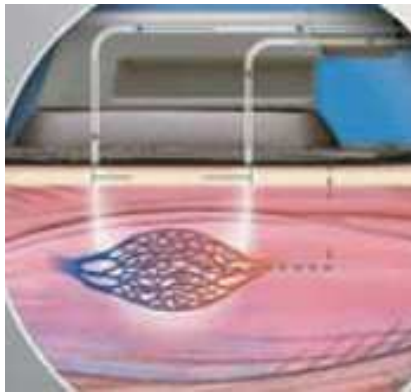
« Heart Reference System » : extrémité proximale apposée sur le doigt adjacent à la mesure



Ecran permettant la détermination manuelle de l'âge, de la taille et du poids.



Façade avant du moniteur Inspectra®.

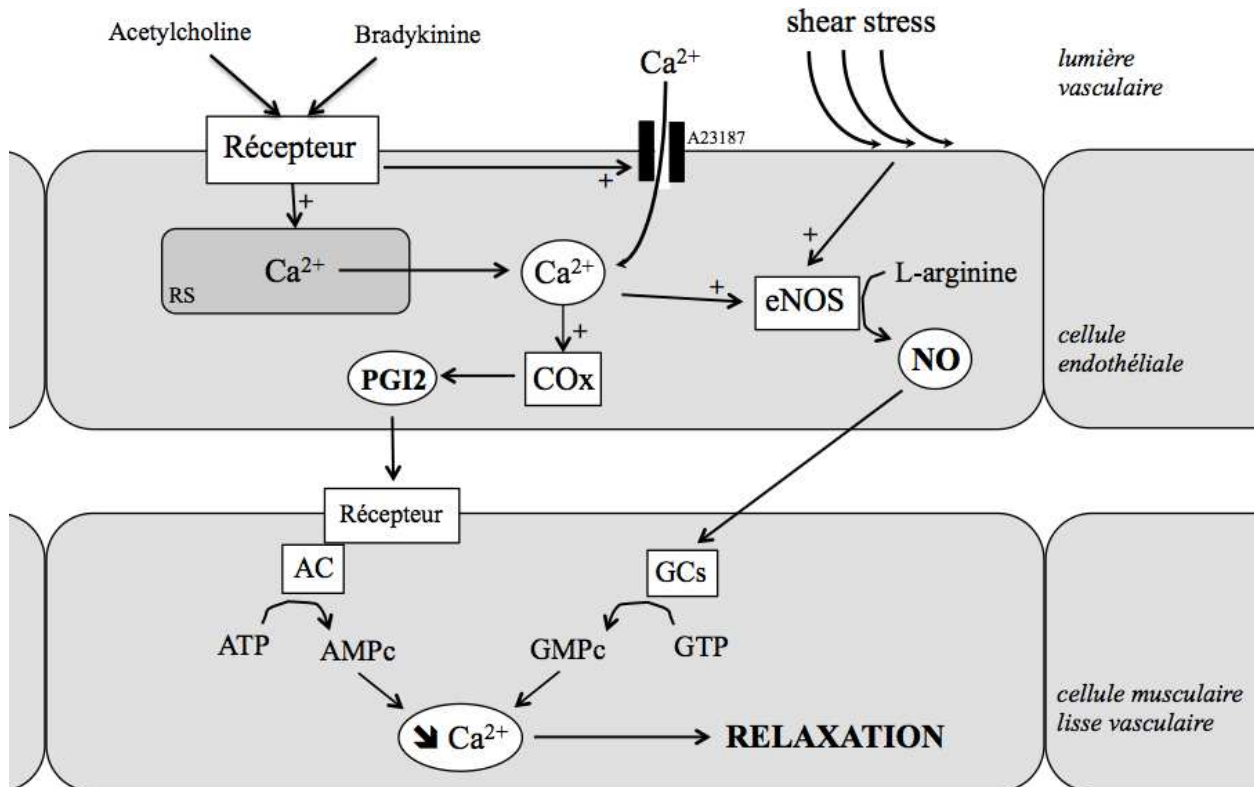


**Recueil de la StO2** : Schéma de l'aspect elliptique du faisceau de photons de proche infrarouge entre les optodes émettrice et réceptrice, permettant d'explorer la microcirculation musculaire.



Mise en place de l'électrode de mesure de StO2 à l'éminence thénar

**Annexe 2 : Schéma des voies vaso-dilatatrices médiées par l'endothélium,**  
d'après (26,77)



Cox : cyclo-oxygénase, eNOS : NO-synthase endothéliale, NO : monoxyde d'azote, AC : adénylate cyclase, GCs : guanylate cyclase soluble, RS : réticulum sarcoplasmique, A23187 : calcium ionophore A23187



### **Annexe 3 : Critères de sévérité de la pré-éclampsie :**

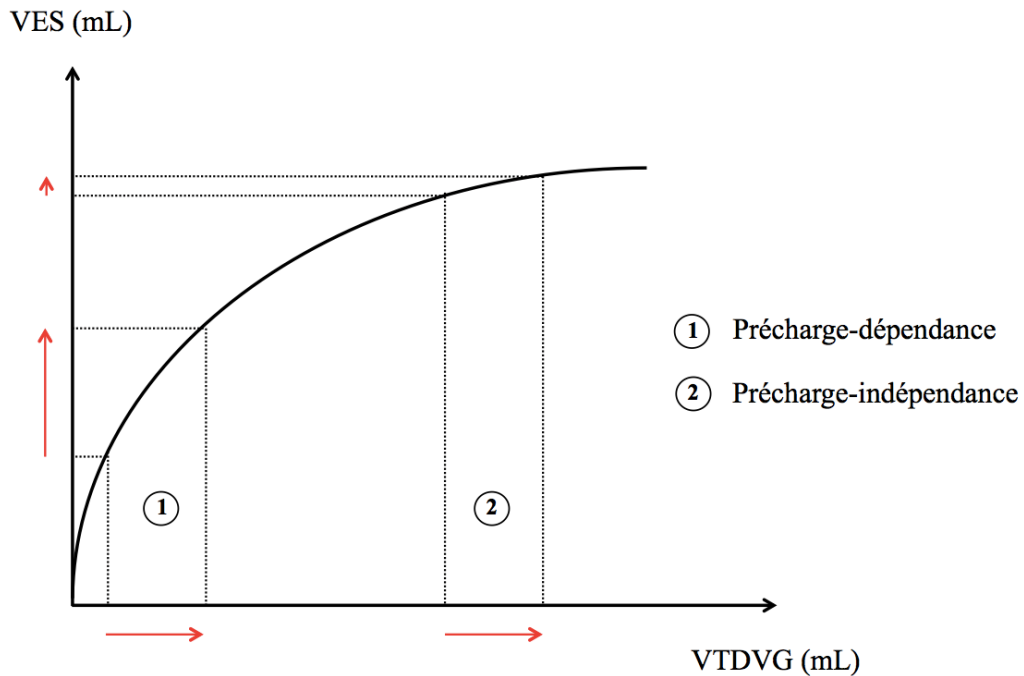
(d'après les Recommandations Formalisées d'Experts  
communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN de Janvier 2009)

#### **• Sévérité maternelle :**

- pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg (mesurée à deux reprises)
- pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHg (mesurée à deux reprises)
- oligurie (diurèse inférieure à 500ml/24h)
- insuffisance rénale (créatininémie > 12 mg/L)
- protéinurie supérieure à 5g/24h
- HELLP Syndrome associant une
  - hémolyse (LDH>600 UI/L □ou présence de schizocytes),
  - élévation des enzymes hépatiques □(TGO>75 UI/L)
  - thrombopénie (plaquettes<100 000/ mm<sup>3</sup>)
- œdème aigu pulmonaire
- Eclampsie ou troubles neurologiques rebelles
- hématome rétro-placentaire
- thrombopénie inférieure à 100G/L

#### **• Sévérité fœtale :**

- Retard de croissance intra-utérin inférieur au 10<sup>e</sup> percentile de Hadlock.



**Annexe 4 : Courbe de Frank & Starling :**

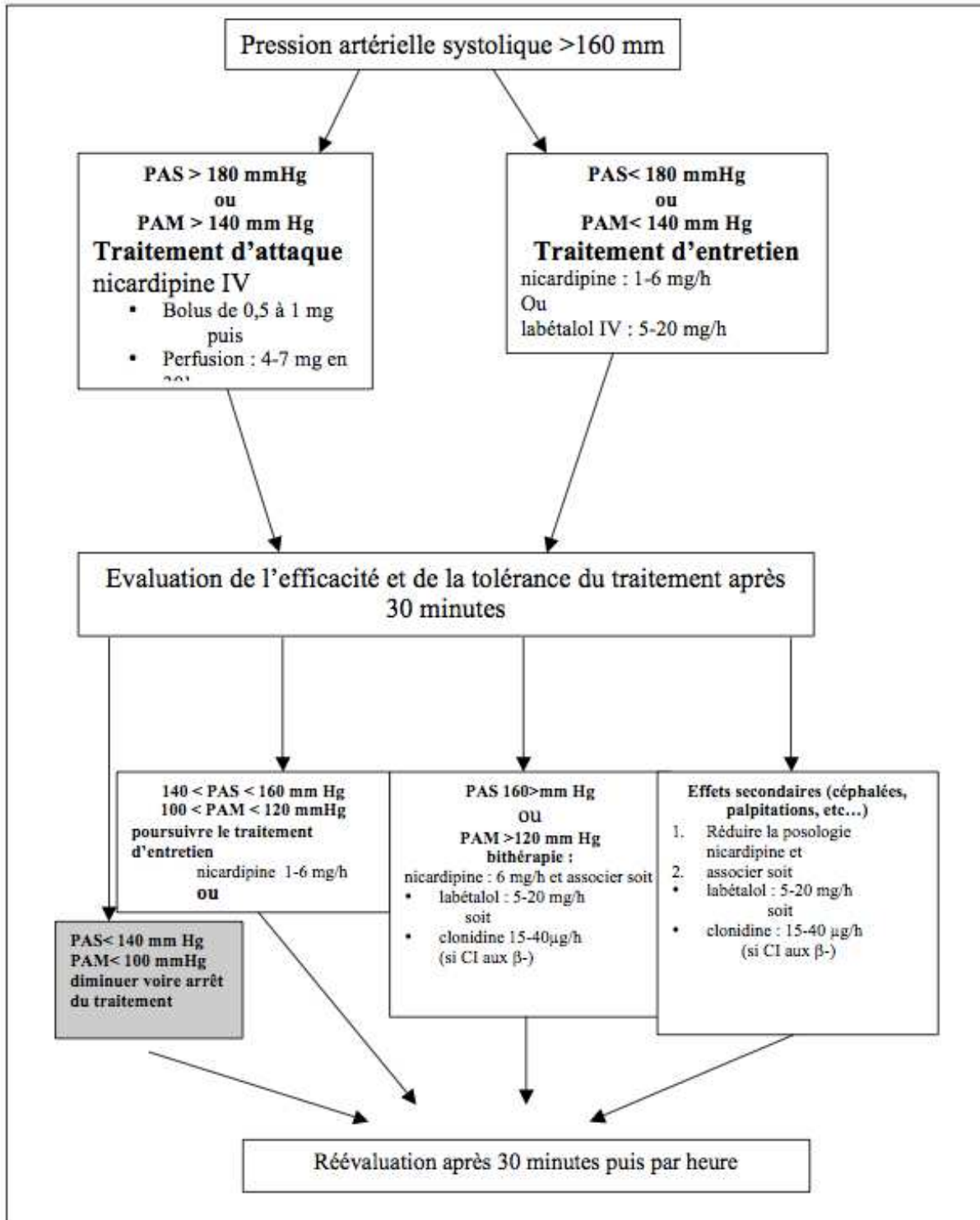
**évolution du volume d'éjection systolique en fonction du volume télé-diastolique du ventricule gauche (marqueur de précharge VG).**

Sur la portion ascendante de la courbe, une élévation de VDTVG entraîne rapidement une augmentation significative de VES (précharge-dépendance).

Sur la portion « plate » de la courbe, la même élévation de VTDVG n'entraînera qu'une très faible augmentation du VES (précharge-indépendance)

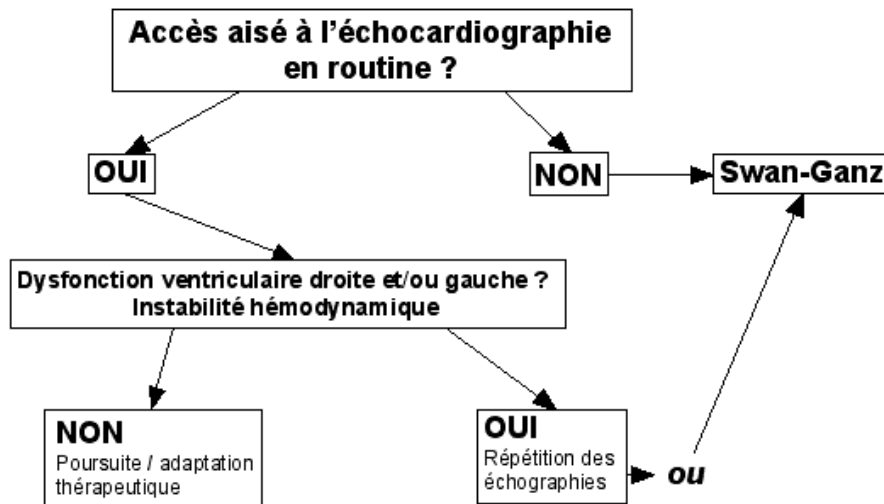
**Annexe 5: Algorithme de prescription du traitement anti-hypertenseur dans la pré-éclampsie**

(d'après les Recommandations Formalisées d'Experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN de Janvier 2009)



**Annexe 6: Algorithme de choix du monitoring cardiovasculaire (pré-éclampsie severe)**

(d'après la conference d'Experts commune SFAR/CNGOF/SFMP/SFP de 2000)



**AUTEUR : GONZALEZ ESTEVEZ Max**

**Date de Soutenance : 23 Mai 2014**

**Titre de la Thèse : Evaluation hémodynamique macro- et microcirculatoire non invasive comparative de la parturiente pré-éclampsique : résultats préliminaires**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : pré-éclampsie, débit cardiaque, StO<sub>2</sub>, test d'ischémie-reperfusion artérielle**

**Résumé :**

**Contexte :** La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse caractérisée par une atteinte cardiovasculaire et une dysfonction endothéliale pouvant altérer le débit cardiaque (Qc) et la microcirculation. Peu de données comparatives existent sur le Qc, et aucune étude dynamique sur l'oxygénation microcirculatoire n'a été réalisée dans cette pathologie. Notre étude avait pour but de rechercher une altération du débit cardiaque et de la microcirculation chez la parturiente pré-éclampsique.

**Méthode :** Etude prospective, observationnelle, comparative, monocentrique. Les patientes étaient incluses dans 3 groupes : PE (pré-éclampsiques), T1 (témoins appariés sur l'âge gestationnel) et T2 (témoins appariés sur le mode d'accouchement). Le Qc statique était mesuré par le moniteur Nexfin® (Edwards Lifesciences®), et la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> (saturation tissulaire en oxygène) était mesurée au cours d'un test d'ischémie-reperfusion artérielle au membre supérieur, par le moniteur InSpectra® (Hutchinson Technology®). Nous avons comparé les mesures en pré-partum entre les groupes T1 et PE, en post-partum entre les groupes T2 et PE, et entre pré- et post-partum dans le groupe PE. 40 patientes T1 et PE étaient prévues au total.

**Résultats :** Nous présentons ici des résultats préliminaires. 27 patientes ont été incluses dans le groupe PE, 27 dans le groupe T1, 12 dans le groupe T2, et 10 patientes PE ont été comparées entre elles entre pré- et post-partum. Le Qc n'était pas significativement différent en pré-partum entre les groupes T1 et PE (respectivement 8,15 et 7,97L/min,  $p = 0,75$ ), ni en post-partum entre les groupes T2 et PE (respectivement 7,37 et 6,92L/min,  $p = 0,54$ ), ni entre pré- et post-partum dans le groupe PE (respectivement 8,32 et 7,82L/min,  $p = 0,68$ ). La pente de resaturation de la StO<sub>2</sub> au cours du test d'ischémie-reperfusion n'était pas significativement différente en pré-partum entre les groupes T1 et PE (respectivement 4,77 et 5,38 unités/sec,  $p = 0,21$ ), ni en post-partum entre les groupes T2 et PE (respectivement 4,75 et 4,86 unités/sec,  $p = 0,89$ ), ni entre pré- et post-partum dans le groupe PE (respectivement 5,34 et 5,24 unités/min,  $p = 0,86$ ).

**Conclusion :** Nos résultats préliminaires seraient en faveur d'un maintien du Qc chez la pré-éclampsique, qui pourrait signifier une adaptation satisfaisante du ventricule gauche à l'élévation de postcharge. Malgré l'absence d'altération de la pente de resaturation de la StO<sub>2</sub>, d'autres paramètres issus du test d'ischémie-reperfusion pourraient aller dans le sens d'un moindre recrutement capillaire, ainsi qu'une atteinte du flux microcirculatoire et de l'extraction tissulaire en oxygène. Les résultats définitifs au terme des inclusions prévues pourraient confirmer ces hypothèses.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe Deruelle**

**Monsieur le Docteur Eric Kipnis**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane Langlois**