



*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

**HYPERCOAGULABILITE ET PREECLAMPSIE : PROFIL
THROMBOELASTOMETRIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2014 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Thomas CHRISTELLE

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Benoît Tavernier

Assesseurs :
Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debarge
Madame le Professeur Sophie Susen

Directeur de Thèse :
Madame le Docteur Anne-Sophie Ducloy-Bouthors

Avertissement

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

CHRISTELLE Thomas

Remerciements

Aux membres de mon jury

A mon président de jury de thèse, Monsieur le Professeur Benoît Tavernier,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; Médecine d'urgence

Clinique d'Anesthésie et Réanimation chirurgicale

Hôpital Roger Salengro – CHRU Lille

Vous me faites le très grand honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Votre gentillesse et votre souci de transmission du savoir m'ont accompagné tout au long de l'internat et ont contribué à la grande qualité de notre formation.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

CHRISTELLE Thomas

A Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debarge,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Gynécologie

Clinique d'Obstétrique

Hôpital Jeanne de Flandres – CHRU Lille

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Sophie Susen,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Institut d'hématologie et sécurité transfusionnelle

Hôpital Cardiologique – CHRU – 59037 LILLE Cedex

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Je vous prie de croire à l'assurance de mes sincères remerciements et de mes sentiments les plus respectueux.

A ma directrice de thèse, Madame de Docteur Anne-Sophie Ducloy-Bouthors

Praticien Hospitalier

Anesthésie-Réanimation

Hôpital Jeanne de Flandres-CHRU Lille

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci également pour votre disponibilité, vos conseils et votre motivation sans faille. Malgré un emploi du temps déjà bien chargé, vous avez été présente à toutes les étapes de l'élaboration de cette thèse. Vos qualités pédagogiques et votre soutien dans les moments de doute m'ont permis de mener à bien ce travail.

Aux acteurs du protocole Prestige

Aux Docteurs Laure Masson et Camille Vermersch

Vos réflexions m'ont beaucoup aidé dans la rédaction de cette thèse.

A Christine Nobecourt,

Merci pour l'énorme recueil de données que vous avez effectué et qui ont rendu possible ce travail.

A Madame Valérie Deken-Delannoy, à Monsieur Alain Duhamel,

Je vous remercie pour la réalisation des analyses statistiques indispensables à ce travail et pour vos nombreuses explications quant à leurs interprétations.

A Nathalie Leszczyna,

Merci pour votre aide dans l'extraction et l'utilisation des données ROTEM® et pour votre contribution dans la constitution des références bibliographiques.

A tous les membres du personnel de Jeanne de Flandre et de la Croix-Rousse,

Merci à toutes les personnes qui ont participé au bon déroulement de ce protocole de recherche.

A ma famille, a mes amis, à mes collègues

A mon grand-père,

Je te dédie ce travail. Tu m'as donné le goût des choses bien faites. Ton humanité, ta gentillesse, ta droiture et ton dévouement à ta famille et aux autres ont été un modèle pour moi. Je ne crois pas pouvoir faire mieux mais je m'efforcerai de faire aussi bien.

A mon frère,

Tu supportes depuis toutes ces années mes sautes d'humeur avec ta patience et ton humour habituel. Quand je soutiendrai cette thèse, tu auras passé la tienne et tu seras déjà en train de goûter au « repos du guerrier ». Je nous souhaite encore plein de soirées à comparer nos visions de ce monde et des autres.

A mes parents,

Vous m'avez aidé à traverser toutes les étapes qui m'ont amené jusqu'ici aujourd'hui. Votre amour et votre soutien sont mes racines. J'espère que mes choix continueront à vous rendre fiers de moi. Je vous aime.

A mes grands-parents et à ma famille,

Je ne vous vois pas aussi souvent que j'aimerais mais vous êtes toujours dans mes pensées. J'espère vous revoir très vite.

A Zakarya,

Depuis plus de 10 ans, de Bobigny à Lille, de la Réunion à la Thaïlande, tu accompagnes les moments importants de ma vie. J'ai la chance de pouvoir dire que tu es mon ami et j'espère que cette chance durera encore longtemps.

A mes amis,

Je ne citerai pas la liste de vos noms car vous vous reconnaîtrez tous sans difficultés. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et continuez à m'apporter chaque jour. Merci pour tous ces éclats de rire. Et merci de rester tels que vous êtes !

A mes chefs et collègues qui m'ont fait tant aimer ce métier,

Hicham, Nicolas, Elise, Lydie, Manue, Erika, Maher, Fred, Madame Fillette, Cédric, Damien, Nathalie, Christine, Guillaume, Delphine. Je tiens à remercier particulièrement Madame le Professeur Krivosic qui m'a donné l'opportunité d'accéder à cette belle spécialité.

A tous mes co-internes,

J'espère que vous vous prendrez autant de plaisir que moi pendant ces cinq années. Profitez de chaque journée, le temps passe très vite !

A tous ceux que je n'ai pas encore rencontrés, amis, collègues, patients,

Puisse votre lumière éclairer ma route.

Liste des abréviations

PE	Groupe prééclampsie
T1	Groupe témoin 1
T2	Groupe témoin 2
TAT	Complexes thrombine-antithrombine
RCIU	Retard de croissance intra-utérine
CT	Temps de coagulation
CFT	Temps de formation du caillot
MCF	Fermeté maximale du caillot
ALPHA	Angle alpha
ML	Lyse maximale
AUC	Aire sous la courbe
TEG	Thromboélastographie

Table des matières

Hypercoagulabilité et prééclampsie : profil thromboelastométrique.....	1
Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	6
I. Population étudiée.....	6
A. Groupe prééclampsie (PE)	6
1. Critères d'inclusion.....	6
2. Critères d'exclusion.....	7
B. Groupe témoin	7
1. Critères d'inclusion.....	7
2. Critères d'exclusion.....	7
C. Sites.....	8
D. Durée.....	8
II. Prélèvements.....	8
A. Prélèvements et analyses biologiques	8
1. Prélèvements destinés à l'analyse ROTEM®.....	8
2. Prélèvements destinés à la thrombinographie.....	10
3. Prélèvements destinés à l'analyse des paramètres de la coagulation ...	11
4. Prélèvements placentaires.....	11
5. Prélèvements destinés à l'étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase	11
B. Chronologie des prélèvements	12
C. Lieux des prélèvements.....	13
III. Critères de jugement	13
A. Critère de jugement principal.....	13
B. Critères de jugements secondaires	13
C. Cadre légal, recueil de données et financement	14
IV. Analyse statistique	14
A. Comparaison entre les groupes appariés témoins 1 et prééclampsie.....	15
B. Comparaison entre les groupes non appariés témoins 2 et prééclampsie.....	15
C. Evolution aux trois temps des paramètres ROTEM® dans le groupe prééclampsie.....	16
D. Corrélations entre les données ROTEM® et le taux de Fibrinogène dans le groupe prééclampsie	16
Résultats	17
I. Description des populations	17
A. Effectifs des populations.....	17
B. Caractéristiques des populations.....	18
II. Comparaison des paramètres ROTEM® des groupes prééclampsie et témoins.....	21
A. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 1 à l'inclusion	21
B. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 2 à l'accouchement.....	22
C. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 2 en post-partum	23
D. Analyse multivariée.....	24

III. Evolution au cours du temps des paramètres ROTEM® au sein du groupe prééclampsie.....	25
IV. Corrélations entre les paramètres ROTEM® et les examens d'hémostase standards dans le groupe prééclampsie	28
Discussion	31
I. Hypercoagulabilité physiologique de la grossesse.....	31
II. Association entre thrombophilie et prééclampsie	32
III. Dysfonction endothéliale et excès de génération de thrombine	33
IV. Caractéristiques thromboélastométriques du phénotype hypercoagulable des patientes prééclamptiques	35
Conclusion.....	41
Références bibliographiques	43
Annexes	50
Annexe 1 : Définition de la prééclampsie sévère (3).....	50
Prééclampsie avec au moins l'un des critères suivants :.....	50
Annexe 2 : Système delta ROTEM®	51
Annexe 3 : Thromboélastométrie	52
Annexe 4 : Evolution de l'INTEM CFT, INTEM MCF, INTEM ALPHA, INTEM AUC aux 3 temps de l'étude	53
Annexe 5 : Cascade de la coagulation (88)	55

RESUME

Introduction : La prééclampsie est associée à un état d'hypercoagulabilité comme le suggère l'augmentation de l'incidence des évènements thromboemboliques chez les patientes atteintes. Plusieurs études ont montré un excès de génération de thrombine dans cette population par l'utilisation d'examen standards et plus récemment par thrombinographie.

Matériel et Méthodes : Cette étude prospective cas témoin multicentrique comparait les paramètres ROTEM® (INTEM et FIBTEM) de 103 patientes prééclampsiques avec 103 femmes enceintes témoins appariées à l'inclusion, et 99 femmes enceintes témoins non appariées à l'accouchement et en post-partum. Dans le groupe prééclampsie, nous avons examiné l'évolution au cours du temps des paramètres ROTEM® ainsi que leur corrélation avec le taux de fibrinogène plasmatique.

Résultats : Il existait une diminution de l'INTEM ML dans les patientes prééclampsiques par rapport aux témoins à l'inclusion (2 vs 5 ; $p < 0,001$), à l'accouchement (1 vs 2 ; $p = 0,02$) et en post-partum (2 vs 4 ; $p < 0,01$). Dans le groupe prééclampsie, on retrouvait une diminution de l'INTEM ML ($p < 0,05$) entre l'inclusion et l'accouchement ; une augmentation de l'INTEM CT ($p < 0,01$), de l'INTEM ML ($p < 0,01$), du FIBTEM MCF ($p < 0,01$) et FIBTEM AUC ($p < 0,01$) entre l'accouchement et le post-partum ; une augmentation de l'INTEM CT ($p < 0,05$) et du FIBTEM AUC ($p < 0,01$) entre l'inclusion et le post-partum. Il existait une corrélation forte entre le

taux de fibrinogène plasmatique et le FIBTEM MCF aux 3 temps de l'étude dans ce groupe (0,74 ; 0,65 et 0,81 respectivement, $p < 0,01$).

Conclusion : Les résultats suggèrent que l'hypercoagulabilité chez les patientes prééclamptiques pourrait être en lien avec une diminution de la fibrinolyse pendant la grossesse persistant en post-partum. L'évaluation rapide du taux de fibrinogène par le ROTEM® devrait permettre d'améliorer la prise en charge hémostatique en cas d'hémorragie de la délivrance dans cette population.

INTRODUCTION

La prééclampsie survient dans 2-7% des grossesses (1). Cette pathologie est la deuxième cause de mortalité chez la femme enceinte en France après l'hémorragie de la délivrance et est associée à une morbidité maternelle et foetale importante dans le monde.

La prééclampsie est définie par la survenue d'une hypertension artérielle, chez une patiente normotendue auparavant, et d'une protéinurie après 20 semaines d'aménorrhée (2). La prééclampsie sévère s'associe à une HTA sévère ou au retentissement systémique maternel et foetal : atteinte rénale, atteinte hépatique, atteinte neurologique, atteinte pulmonaire, hématome rétroplacentaire, retard de croissance intra-utérin, anomalies du doppler utérin (3) (Annexe 1).

La grossesse est marquée par des modifications de l'hémostase en faveur d'un état d'hypercoagulabilité croissant avec le terme et persistant en post-partum immédiat (4,5) et est donc une période à risque d'évènements thrombotiques (6). Une explication probable de cet état est la nécessité de prévenir ou de contrôler le saignement au moment de l'accouchement afin d'éviter une hémorragie de la délivrance potentiellement fatale (7–9).

La prééclampsie semble associée à une augmentation exagérée de cet état d'hypercoagulabilité, comme le suggère la fréquence accrue des accidents thrombo-emboliques veineux, des anomalies placentaires thrombotiques et de la génération de thrombine dans cette population (10–12). La survenue de micro-thromboses systémiques, plus fréquentes en cas de prééclampsie sévère, explique probablement

certaines des complications de cette pathologie (13).

La thromboélastométrie est une méthode d'analyse viscoélastique de l'hémostase sur sang total qui permet de détecter rapidement, et au lit du patient, les modifications de la coagulation. Cette technique est une évolution de la méthode thromboélastographique développée par Hartert (14). Elle mesure les interactions entre les facteurs de coagulation et les inhibiteurs depuis l'initiation de la formation du caillot jusqu'à sa lyse et présente une bonne corrélation avec les examens de laboratoire standards (15–18). Dans un échantillon de sang total placé dans une cupule, la rotation d'une goupille cylindrique immergée est d'autant plus restreinte que le sang commence à coaguler et que la fermeté du caillot augmente. Ces variations cinétiques sont détectées et mesurées pour aboutir à une représentation graphique et aux paramètres numériques. L'utilisation de différents tests et réactifs dédiés permet de caractériser les différentes étapes du processus de coagulation ainsi que ses anomalies (Annexe 3).

Depuis plusieurs années, la thromboélastométrie (ROTEM®) et la thromboélastographie (TEG®) sont utilisées de manière croissante dans des situations à risque hémorragique telles que la chirurgie cardio-vasculaire ou la chirurgie de transplantation hépatique (19–25). Des recommandations récentes ont souligné l'intérêt de ces techniques dans la prise en charge des hémorragies massives d'origines traumatiques (26). En contexte obstétrical, elles ont permis d'améliorer et de guider la stratégie transfusionnelle notamment en cas d'hémorragie de la délivrance (27,28). Cependant, peu d'études se sont intéressées à leurs utilisations dans la détection des états prothrombotiques.

L'objectif de notre étude prospective observationnelle biomédicale cas/témoin

était de vérifier l'hypothèse d'une hypercoagulabilité associée à la pré-éclampsie à travers l'analyse ROTEM® et de caractériser son évolution au cours du temps. Nous nous sommes aussi intéressés à la recherche de corrélations entre le ROTEM® et le taux de fibrinogène plasmatique.

MATERIELS ET METHODES

Ce projet de recherche fait partie d'une étude multicentrique prospective observationnelle cas/témoin destinée à comparer les paramètres de coagulation d'une population de patientes prééclampsiques avec une population de patientes témoins.

I. Population étudiée

A. Groupe prééclampsie (PE)

Ce groupe était constitué de patientes pour qui la grossesse s'était compliquée d'une prééclampsie. Les patientes étaient recrutées dans les services de consultations, d'urgences et au bloc obstétrical.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour le groupe prééclampsie étaient : âge supérieur à 18 ans, consentement éclairé signé, diagnostic de prééclampsie pour la grossesse en cours. Le diagnostic de prééclampsie était retenu selon les critères suivants : pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, associée à une protéinurie

supérieure ou égale à 0,3g/l ou supérieure ou égale à deux croix sur la bandelette urinaire.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion pour le groupe prééclampsie étaient : patiente mineure, patiente incapable de donner un consentement éclairé, patiente sous mesure de protection juridique, grossesse multiple.

B. Groupe témoin

Les patientes étaient réparties en deux groupes témoins.

Les patientes du groupe témoin 1 (T1) étaient appariées aux patientes prééclamptiques selon l'âge gestationnel, à plus ou moins 3 jours, à l'inclusion. Ce groupe permettait la comparaison des résultats à l'inclusion.

Le groupe témoin 2 (T2) était constitué de patientes bénéficiant d'une césarienne programmée. Ce groupe permettait la comparaison des données à l'accouchement et en post-partum.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge supérieur à 18 ans, consentement éclairé, absence de pré-éclampsie selon les critères précédents.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patiente mineure, incapacité à donner un consentement éclairé, grossesse multiple, facteurs de risques de pré-

éclampsie (diabète antérieur, hypertension artérielle chronique, syndrome des antiphospholipides, lupus, antécédents de pré-éclampsie). Pour le groupe témoin 2, l'accouchement par voie basse était un critère d'exclusion.

C. Sites

Les inclusions ont été réalisées dans les services de gynécologie obstétrique du CHRU de Lille (Hôpital Jeanne de Flandres) et du CHU de Lyon (Hôpital de la Croix Rousse).

D. Durée

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

II. Prélèvements

A. Prélèvements et analyses biologiques

1. Prélèvements destinés à l'analyse ROTEM®

Pour chaque patiente, un tube de sang citraté BD était prélevé pour examen thromboélastométrique.

Les analyses thromboélastométriques étaient réalisées de façon délocalisée « au lit du patient » selon la méthode viscoélastométrique sur sang total à l'aide du système Delta ROTEM® (logiciel version 1.6) (Annexe 2). Les prélèvements étaient manipulés à l'aide de pipettes automatiques selon les instructions du fabricant. Les

réactifs standardisés fournis par le fabricant étaient utilisés pour les analyses sur sang total citraté. Le système Delta ROTEM® intègre un outil continu d'auto-diagnostic des dysfonctionnements et le fabricant met à disposition deux niveaux de contrôles lyophilisés à base de plasma humain modifié pour le contrôle externe de la performance des réactifs et de l'ensemble du système.

Les tests INTEM et FIBTEM étaient réalisés simultanément sur différents canaux. Les paramètres temps de coagulation (CT), temps de formation du caillot (CFT), angle alpha (alpha), fermeté maximale du caillot (MCF), lyse maximale (ML) et aire sous la courbe (AUC) étaient recueillis (schéma 1).

Le CT décrit la période depuis le début de l'analyse jusqu'au début de la formation du caillot et représente la phase d'initiation de la coagulation avec l'activation des facteurs de coagulation.

Le CFT est le temps nécessaire pour obtenir un caillot de 20mm d'amplitude et correspond à la phase d'amplification de la coagulation par l'interaction des facteurs de coagulation et des plaquettes.

L'angle Alpha est obtenu par la tangente de la courbe à 2mm d'amplitude. Il reflète la cinétique de formation du caillot.

Le MCF est l'amplitude maximum atteinte par le caillot avant que ne commence la fibrinolyse. Il correspond donc à la solidité et à la qualité du caillot.

Le ML décrit le pourcentage de lyse du caillot par rapport au MCF durant la période de mesure.

Le test INTEM utilise comme activateur l'acide ellagique, la thromboplastine et le chlorure de calcium pour l'évaluation de la voie intrinsèque de la coagulation. Le test FIBTEM utilise un activateur (du facteur tissulaire issu du cerveau de lapin) et un inhibiteur plaquettaire (la cytochalasine D) pour l'évaluation qualitative du fibrinogène.

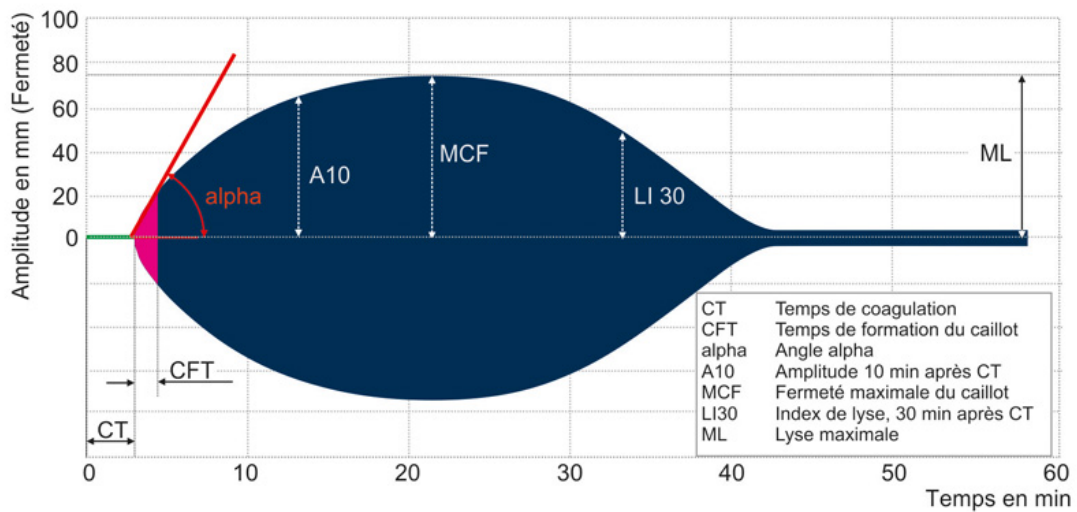


Schéma 1 : Exemple de thromboélastogramme obtenu par le Delta ROTEM®

(Disponible en ligne à l'adresse : www.rotem.de/fr/methodologie/analyse-rotem)

2. Prélèvements destinés à la thrombinographie

Pour chaque patiente, deux tubes de sang citraté de type Monovette étaient prélevés pour analyse thrombinographique. Les deux tubes étaient centrifugés, l'un pour obtention d'un plasma pauvre en plaquettes et l'autre pour l'obtention d'un plasma riche en plaquettes. Les plasmas étaient congelés jusqu'à analyse. Les plasmas congelés provenant de Lyon étaient acheminés par transporteur au laboratoire d'hémostase du centre hospitalier de Lille. Le test de génération de thrombine était réalisé selon la méthode d'HEMKER sur système CAT (Calibrated Automated Thrombogram®, Stago)

3. Prélèvements destinés à l'analyse des paramètres de la coagulation

Pour chaque patiente, un tube de sang citraté BD était prélevé pour analyse des paramètres de l'hémostase. Les tubes étaient centrifugés pour obtention d'un plasma pauvre en plaquette et réalisation du dosages du facteur II, facteur V, fibrinogène, D-dimères, antithrombine, monomères de fibrine, complexes thrombine-antithrombine. Le dosage des complexes thrombine-antithrombine (TAT) était réalisé après congélation. Les monomères de fibrine et les D-dimères étaient mesurés par immunoturbidimétrie, les complexes thrombine-antithrombine par méthode ELISA, l'antithrombine par colorimétrie, le fibrinogène par méthode de Clauss, le facteur II et le facteur V par méthode chromométrique.

4. Prélèvements placentaires

Deux biopsies placentaires étaient réalisées au bloc obstétrical, puis immergées dans un liquide de préservation des ARN pour congélation. Les prélèvements provenant de Lyon étaient envoyés par transporteur au laboratoire d'anatomo-pathologie du centre hospitalier de Lille. Le placenta à l'état frais était également transmis.

5. Prélèvements destinés à l'étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase

Pour chaque patiente, un tube de sang EDTA était prélevé pour extraction de l'ADN génomique.

Cinq ml de sang placentaire étaient prélevés au moment de l'accouchement après clampage et section du cordon ombilical.

Après césarienne, deux prélèvements urinaires de cinq ml étaient prélevés dans des flacons stériles contenant de l'indométacine et stockés à -80°C.

Les différents prélèvements étaient adressés au laboratoire de toxicologie et génopathie du centre hospitalier de Lille pour étude du polymorphisme du promoteur de la prostacycline synthase.

B. Chronologie des prélèvements

Pour les patientes pré-éclampsiques, les prélèvements étaient réalisés à trois temps : inclusion, accouchement et post-partum (entre J2 et J4) (figure 2).

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

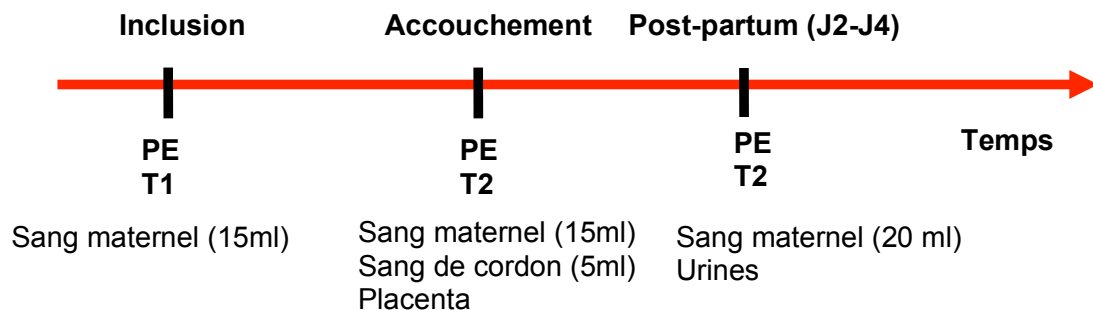


Figure 2 : Prélèvements biologiques à l'inclusion, à l'accouchement et en post-partum

PE = groupe prééclampsie. T1 = groupe témoin 1. T2 = groupe témoin 2

C. Lieux des prélèvements

Les prélèvements sanguins maternels étaient réalisés au bloc obstétrical, aux urgences obstétricales, en consultation prénatale ou dans le service de pathologie materno-foetale, par des sages femmes, des infirmiers, des infirmiers anesthésistes et des médecins anesthésistes.

Les autres prélèvements étaient réalisés au bloc obstétrical ou dans le service de maternité par des sages femmes et des obstétriciens.

III. Critères de jugement

Pour ce travail de thèse, seules les données ROTEM® ont été exploitées.

A. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la mise en évidence d'une différence sur les données ROTEM® (INTEM et FIBTEM) entre les patientes prééclampsiques et témoins. Ces mesures étaient comparées entre les groupes prééclampsie et témoins 1 à l'inclusion et entre les groupes prééclampsie et témoins 2 à l'accouchement et en post-partum.

B. Critères de jugements secondaires

Nous avons recherché une évolution au cours du temps (entre l'inclusion et l'accouchement, l'accouchement et le post-partum, l'inclusion et le post-partum) des paramètres ROTEM® dans le groupe prééclampsie.

Nous avons aussi essayé de mettre en évidence une corrélation entre le ROTEM® et le taux de fibrinogène plasmatique selon méthode de Clauss chez les patientes prééclampsiques.

C. Cadre légal, recueil de données et financement

Cette étude a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV (numéro 2009-A00526-51).

Le financement a été assuré par un PHRC et par le soutien des laboratoires LFB Biomédicament, TEM international et STAGO.

Les patientes ont reçu une information écrite et orale précisant le déroulement du protocole. Un consentement éclairé signé était recueilli en trois exemplaires.

Les données étaient reportées sur des cahiers d'observation prévus à cet effet.

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

Les données étaient ensuite saisies par informatique, sur fichier Excel.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de biostatistique du centre hospitalier de Lille.

Le nombre de sujets nécessaires a été déterminé en fonction de la comparaison des données issues du test de génération de thrombine entre les groupes témoins et prééclampsie et n'a pas été recalculé spécifiquement pour l'analyse ®ROTEM. Ce nombre était de 86 patientes dans chaque groupe mais il

avait été décidé d'inclure au minimum 100 patientes par groupe pour tenir compte des éventuelles données manquantes.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS.

Les résultats ont été exprimés en moyennes, médianes et intervalles interquartiles pour les variables continues et en fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives.

Pour toutes les analyses, la signification du test statistique était fixée à $p < 0,05$

A. Comparaison entre les groupes appariés témoins 1 et prééclampsie

Pour les variables qualitatives, un test de Mc Nemar a été utilisé.

Pour les variables continues, un test de Student pour groupe apparié ou un test de Wilcoxon a été employé selon la distribution des paramètres.

Une analyse multivariée pour les facteurs de confusion à l'inclusion (âge maternel, BMI, tabagisme, hémoglobine) a été effectuée à l'aide d'un modèle linéaire mixte.

B. Comparaison entre les groupes non appariés témoins 2 et prééclampsie

Pour les variables qualitatives, un test du Chi² a été utilisé.

Pour les variables continues, un test de Student ou un test de Mann Whitney a été employé.

Une analyse multivariée pour les facteurs de confusion à l'accouchement (âge maternel, BMI, tabagisme, âge gestationnel, hémoglobine) et en post-partum (âge

maternel, BMI, tabagisme, HBPM avant prélèvement biologique) a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariée.

C. Evolution aux trois temps des paramètres ROTEM® dans le groupe prééclampsie

L'évolution dans le temps des variables quantitatives du groupe prééclampsie a été testée par un modèle linéaire mixte.

D. Corrélations entre les données ROTEM® et le taux de Fibrinogène dans le groupe prééclampsie

Les corrélations entre les paramètres ROTEM et le taux de Fibrinogène selon méthode de Clauss ont été calculées à l'aide d'un test de Spearman ou de Pearson selon la distribution du paramètre étudié.

RESULTATS

I. Description des populations

A. Effectifs des populations

Les effectifs des populations sont résumés dans la figure 3.

Cent dix huit patientes ont été incluses dans le groupe prééclampsie. Parmi ces patientes quatorze ont été exclues.

Cent dix sept patientes ont été incluses dans le groupe témoin 1. Quatre de ces patientes ont été exclues.

Cent huit patientes ont été incluses dans le groupe témoin 2. Neuf de ces patientes ont été exclues.

Cent trois patientes prééclamptiques ont été appariées selon l'âge gestationnel à cent trois patientes témoins 1 pour la comparaison des paramètres ROTEM® à l'inclusion.

Cent onze patientes prééclamptiques ont été comparées à cent quatre patientes témoins 2 pour l'analyse ROTEM® à l'accouchement et en post-partum.

L'évolution des marqueurs ROTEM® ainsi que les corrélations avec le taux de fibrinogène plasmatique ont été réalisées à partir des cent trois patientes prééclamptiques.

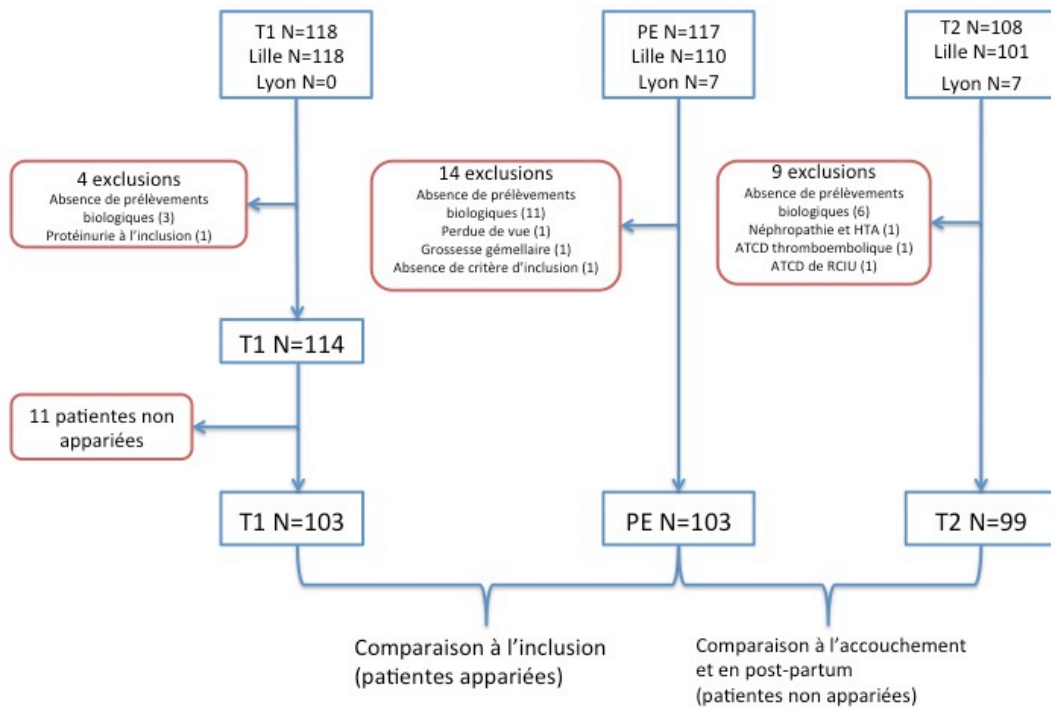


Figure 3 : Effectifs des populations

PE = groupe prééclampsie. T1 = groupe témoin 1. T2 = groupe témoin 2

B. Caractéristiques des populations

Les caractéristiques des groupes prééclampsie, témoins 1 et témoins 2 sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 (page suivante) : Caractéristiques des groupes témoins 1, témoins 2 et prééclampsie

NS = non significatif. NA = non applicable

PE = groupe prééclampsie. T1 = groupe témoin 1. T2 = groupe témoin 2

	Comparaison PE/T1			Comparaison PE/T2		
	T1 (N=103)	PE (N=103)	p	T2 (N=99)	PE (N=103)	p
Age (années)	28,7 ± 5	29,2 ± 5,4	NS	32,2 ± 4,9	29,2 ± 5,4	< 0,01
BMI (kg/m ²)	22,7 ± 4,3	25,5 ± 5,9	< 0,01	24,5 ± 5,2	25,5 ± 5,9	NS
Tabac (%)	12 (12)	12 (12)	NS	14 (13)	12 (12)	NS
ATCD thrombo-emboliques						
Personnels (%)	0	3 (3)	NA	0	3 (3)	NA
Familiaux (%)	0	10 (10)	NA	0	10 (10)	< 0,01
ATCD de diabète (%)	0	5 (5)	NA	0	5 (5)	NA
ATCD d'HTA (%)	0	11 (11)	NA	0	11 (11)	< 0,01
ATCD de pré-éclampsie (%)	0	20 (19)	NA	0	20 (19)	< 0,01
ATCD de HELLP syndrome (%)	0	2 (2)	NA	0	2 (2)	NA
ATCD de mort fœtale in utero (%)	0	2 (2)	NA	0	2 (2)	NA
ATCD de RCIU vasculaire (%)	0	9 (9)	NA	0	9 (9)	< 0,01
ATCD de maladie auto-immune (%)	0	2 (2)	NA	0	2 (2)	NA
ATCD de thrombophilie (%)	0	0 (0)	NA	0	0 (0)	NA
ATCD avortements spontanés						
≤ 11 SA (%)	29 (15)	27 (14)	NS	20 (16)	27 (14)	NS
12-22 SA (%)	0	4 (2)	NS	4 (3)	4 (2)	NA
Nombre de grossesses antérieures	1,2 ± 1,7	0,9 ± 1,2	NS	1,9 ± 1,5	0,9 ± 1,2	< 0,01
Nombre d'accouchements antérieurs	0,7 ± 1,1	1,1 ± 0,9	0,03	1,8 ± 1,1	1,1 ± 0,9	< 0,01
Travail spontané	86 (90)	4 (4)	< 0,01	0	4 (4)	NA
Déclenchement	10 (10)	48 (47)	< 0,01	0	48 (47)	< 0,01
Césarienne	7 (7)	66 (62)	< 0,01	100 (99)	66 (62)	< 0,01
Anesthésie péridurale	84 (81)	42 (40)	< 0,01	18 (18)	42 (40)	< 0,01
Rachianesthésie	2 (2)	49 (47)	NA	97 (95)	49 (47)	< 0,01
Anesthésie générale	4 (4)	13 (13)	NA	2 (2)	13 (13)	< 0,01
Age gestationnel à l'inclusion	32,8 ± 4,4	32,8 ± 4,4	NS	39 ± 0,7	32,8 ± 4,4	< 0,01
Age gestationnel à l'accouchement	39,7 ± 1,3	33,5 ± 4,1	< 0,01	39,1 ± 0,7	33,5 ± 4,1	< 0,01
Hémorragie de la délivrance > 500 ml	14 (13)	8 (8)	NS	39 (38)	8 (8)	< 0,01

L'âge moyen des patientes témoins 2 était significativement supérieur à celui des patientes prééclampsiques ($p < 0,01$).

Les patientes prééclampsiques avaient un BMI significativement supérieur aux témoins 1 ($p < 0,01$).

La gestité et la parité étaient significativement supérieures dans le groupe prééclampsie par rapport aux témoins 2 ($p < 0,01$).

De par les critères d'exclusion pour la constitution des groupes témoins, les antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de retard de croissance intra utérin d'origine vasculaire, de prééclampsie, d'antécédents thromboemboliques étaient plus fréquents dans le groupe prééclampsie. Aucune patiente ne présentait d'antécédents personnels de thrombophilie.

Dans le groupe prééclampsie, deux patientes présentaient un antécédent de maladie auto-immune (une sclérodémie, une maladie de Kawasaki).

Toutes les patientes ont accouché après 22 semaines d'aménorrhée. L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était significativement inférieur dans le groupe prééclampsie par rapport aux groupes témoins 1 et 2 ($p < 0,01$). Le taux de déclenchement et de césarienne était significativement supérieur dans le groupe prééclampsie par rapport aux témoins 1 ($p < 0,01$). Par définition, toutes les patientes du groupe témoin 2 ont bénéficié d'une césarienne.

La survenue d'une hémorragie de la délivrance supérieure à cinq cent millilitres était plus fréquente dans le groupe témoin 2 ($p < 0,01$) alors que le volume de saignement médian n'était pas différent entre les 2 groupes.

Concernant la prise en charge anesthésique, les patientes prééclampsiques ont bénéficié plus souvent d'une anesthésie péridurale ou d'une anesthésie générale par rapport aux témoins 2. Le taux de rachianesthésie était supérieur dans les groupes témoins 1 et 2 ($p < 0,01$).

Aucun décès maternel ni aucune mort foetale in utero n'ont été observés.

Dans le groupe prééclampsie, aucune patiente n'était sous anticoagulation curative. Quatre patientes étaient sous anticoagulation préventive par HBPM (deux patientes pour antécédents thrombo-emboliques veineux, une patiente pour antécédent de mort foetale in utero d'origine vasculaire et une patiente pour survenue d'une thrombose veineuse superficielle). Le nombre de patientes ayant bénéficié d'une anticoagulation préventive par HBPM avant le prélèvement du post-partum était significativement supérieur dans le groupe témoin 2 par rapport au groupe prééclampsie (93 % vs 51 %; $p < 0,01$).

Le taux d'hémoglobine à l'inclusion était significativement plus élevé dans le groupe prééclampsie ($12,2 \pm 1,5$ vs $11,7 \pm 1$; $p < 0,01$). Il n'y avait pas de différences à l'accouchement et en post-partum.

Treize patientes prééclamptiques ont reçu un traitement préventif par aspirine durant la grossesse.

II. Comparaison des paramètres ROTEM® des groupes prééclampsie et témoins

A. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 1 à l'inclusion

Les paramètres ROTEM® étudiés sont rapportés dans le tableau 2.

L'INTEM ML est significativement inférieur dans le groupe pré-éclampsie ($p < 0,01$) à l'inclusion.

Il n'y a pas de différences significatives pour les autres paramètres étudiés.

	N	T1	N	PE	p
INTEM					
CT (s)	84	150 [138 - 161]	84	149 [133 - 159]	NS
CFT (s)	84	50 [45 - 56]	84	52 [42 - 57]	NS
MCF (mm)	84	73 [70 - 75]	84	73.00 [71 - 76.00]	NS
ALPHA (°)	84	80 [79 - 81]	84	80 [78 - 82]	NS
ML (%)	84	5 [3 - 7]	84	2 [1 - 3]	< 0,001
AUC	81	7284 [6955 - 7414]	81	7294 [7060 - 7574]	NS
FIBTEM					
MCF (mm)	82	23 [21 - 27]	82	23 [21 - 29]	NS
AUC	79	2228 [1959 - 2575]	79	2417 [1982 - 2764]	NS

Tableau 2 : Comparaison des paramètres ROTEM® à l'inclusion pour les groupes prééclampsie (PE) et témoins 1 (T1)

B. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 2 à l'accouchement

Les paramètres ROTEM® sont rapportés dans le tableau 3.

L'INTEM ML est significativement inférieur dans le groupe prééclampsie ($p=0.02$).

Il n'y a pas de différences significatives pour les autres paramètres étudiés.

	N	T2	N	PE	p
INTEM					
CT (s)	89	144 [132 - 155]	57	140 [119 - 156]	NS
CFT (s)	89	52 [47 - 61]	57	51 [44 - 62]	NS
MCF (mm)	89	74 [72 - 75]	57	74 [70 - 77]	NS
ALPHA (°)	89	79 [78 - 81]	57	80 [78 - 81]	NS
ML (%)	89	2 [1 - 4]	57	1 [1 - 3]	0,002
AUC	87	7319 [7096 - 7485]	56	7400 [6593 - 7623]	NS
FIBTEM					
MCF (mm)	91	26 [23- 28]	62	26 [22 - 30]	NS
AUC	89	2339 [2118 - 2669]	61	2532 [2234 - 2919]	NS

Tableau 3 : Comparaison des paramètres ROTEM® à l'accouchement entre les groupes témoins 2 (T2) et prééclampsie (PE).

C. Comparaison des groupes prééclampsie et témoins 2 en post-partum

Les paramètres ROTEM® étudiés sont rapportés dans le tableau 4.

L'INTEM ML et l'INTEM ALPHA sont significativement inférieurs dans le groupe prééclampsie ($p < 0.001$ et $p=0.029$ respectivement). L'INTEM CFT est significativement allongé dans le groupe prééclampsie.

Il n'y a pas de différences significatives pour les autres paramètres étudiés.

	N	T2	N	PE	p
INTEM					
CT (s)	78	158 [144 - 165]	72	154 [139 - 165]	NS
CFT (s)	78	46 [40 - 52]	72	49 [42 - 63]	0.042
MCF (mm)	78	75 [73 - 77]	72	74 [70 - 77]	NS
ALPHA (°)	78	81 [79 - 82]	72	80 [78 - 82]	0.029
ML (%)	78	4 [3 - 5]	72	2 [1 - 4]	< 0.001
AUC	77	7419 [7240 - 7626]	69	7312 [6923 - 7647]	NS
FIBTEM					
MCF (mm)	78	31 [27 - 34]	76	29 [25 - 34]	NS
AUC	77	2861 [2593 - 3263]	73	2680 [2184 - 3338]	NS

Tableau 4 : Comparaison des paramètres ROTEM® en post-partum entre les groupes témoins 2 (T2) et prééclampsie (PE)

D. Analyse multivariée

A l'inclusion, après analyse multivariée ajustée sur l'âge maternel, l'âge gestationnel à l'inclusion, le BMI, le tabagisme et le taux d'hémoglobine), l'INTEM CT et l'INTEM ML sont inférieurs dans le groupe prééclampsie ($p=0,058$ tendance et $p<0,001$ respectivement).

A l'accouchement, après analyse multivariée sur l'âge maternel, le BMI, le tabagisme et l'hémoglobine, l'INTEM ALPHA est supérieur dans le groupe prééclampsie ($p=0,067$ tendance). L'INTEM ML reste inférieur dans le groupe prééclampsie ($p=0,061$ tendance).

En post-partum, après analyse multivariée ajustée sur l'âge maternel, le BMI, le tabagisme, l'hémoglobine et la prise d'HBPM avant le prélèvement du post-partum, l'INTEM ML est inférieur dans le groupe prééclampsie ($p=0,002$).

III. Evolution au cours du temps des paramètres ROTEM® au sein du groupe prééclampsie

Les résultats de l'évolution des paramètres ROTEM® des patientes prééclamptiques entre l'inclusion, l'accouchement et le post-partum sont rapportés dans les figures 4A, 4B, 4C, 4D et en annexe 4.

Entre l'inclusion et l'accouchement, on observe une diminution significative de l'INTEM ML.

Entre l'accouchement et le post-partum, on constate une augmentation significative de l'INTEM CT, de l'INTEM ML du FIBTEM MCF et du FIBTEM AUC.

Entre l'inclusion et le post-partum, il existe une augmentation significative de l'INTEM CT et du FIBTEM AUC.

Il n'y a pas d'évolution significative des autres paramètres ROTEM® au cours du temps.

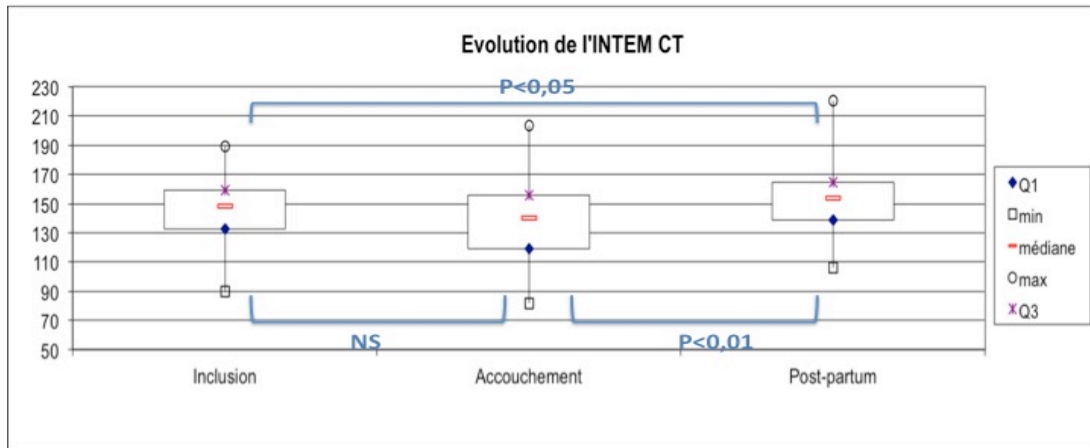


Figure 4A : Evolution de l'INTEM CT dans le groupe prééclampsie aux trois temps

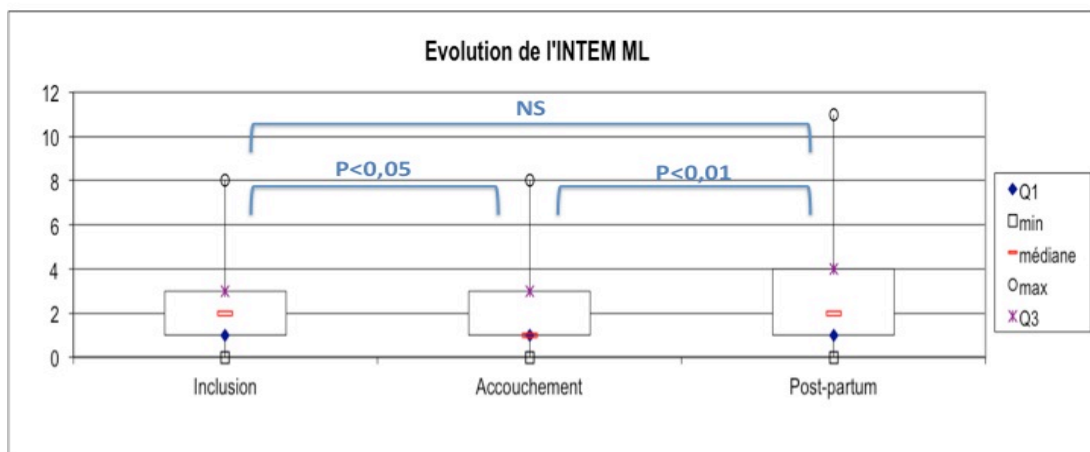


Figure 4B : Evolution de l'INTEM ML dans le groupe prééclampsie aux trois temps

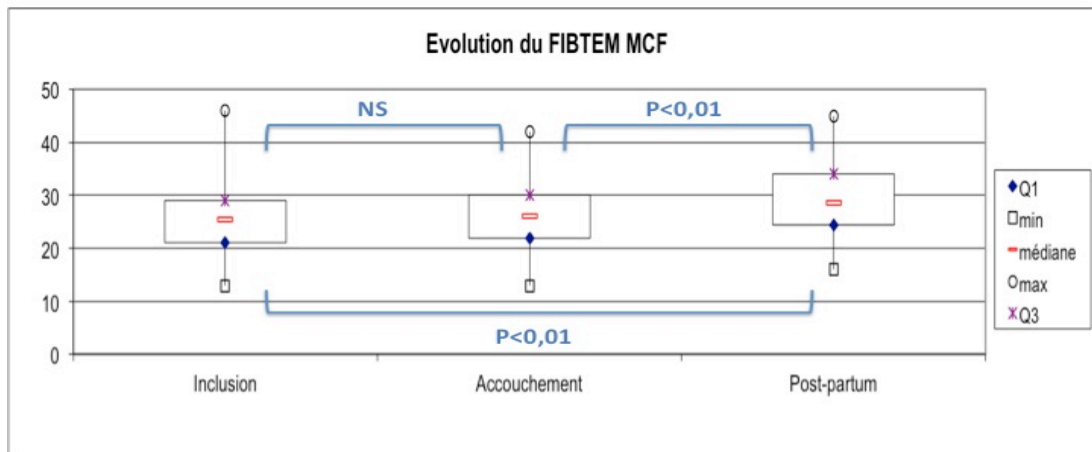


Figure 4C : Evolution du FIBTEM MCF dans le groupe prééclampsie aux trois temps

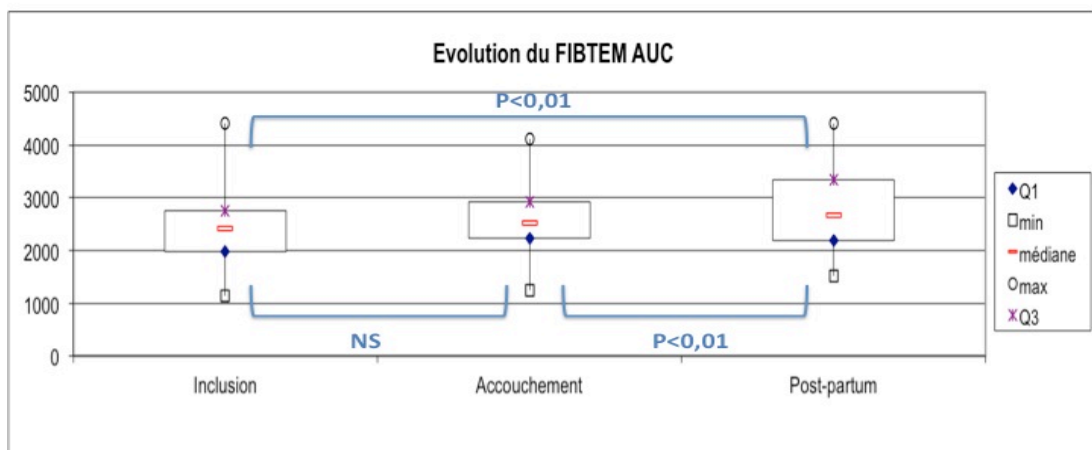


Figure 4D : Evolution du FIBTEM AUC dans le groupe prééclampsie aux trois temps

IV. Corrélations entre les paramètres ROTEM® et les examens d'hémostase standards dans le groupe prééclampsie

Les taux de fibrinogène plasmatique, antithrombine et complexes TAT à l'inclusion, à l'accouchement et en post-partum sont détaillés dans les tableau 5.

Les coefficients de corrélation entre les paramètres ROTEM et le taux de fibrinogène plasmatique, d'antithrombine et les complexes TAT sont rapportés dans les tableaux 6, 7 et 8

A l'inclusion, il existe une corrélation entre le fibrinogène et les paramètres INTEM CFT, MCF, ALPHA, AUC et FIBTEM MCF et AUC.

A l'accouchement, on retrouve une corrélation entre le fibrinogène et les paramètres INTEM CFT, MCF, ALPHA et FIBTEM MCF et AUC ; entre les complexes thrombine-antithrombine et l'INTEM CFT, MCF, AUC et FIBTEM MCF et AUC.

En post-partum, on retrouve une corrélation entre le fibrinogène et l'INTEM CFT, MCF, ALPHA, AUC et FIBTEM MCF et AUC ; entre l'antithrombine et l'INTEM MCF, ALPHA, ML, AUC et FIBTEM MCF et AUC

	N	Inclusion	N	Accouchement	N	Post-Partum
Fibrinogène (g/L)	97	4,2 [3,6–5]	79	4,6 [3,7–5,3]	95	5,3 [4,4–6,6]
Antithrombine (%)	97	91 [81-99]	71	85 [77-98]	91	95 [85-108]
TAT (µg/L)	95	8,4 [6,3-3,7]	66	10,7 [7,7-16,6]	84	6,2 [4-8,3]

Tableau 5 : Valeurs des paramètres d'hémostase standards dans le groupe prééclampsie aux 3 temps

	N	Inclusion	N	Accouchement	N	Post-Partum
INTEM						
CT (s)	83	0.08	53	0.16	69	-0.07
CFT (s)	83	-0.46**	53	-0.37**	69	-0.42**
MCF (mm)	83	0.60**	53	0.28*	69	0.46**
ALPHA (°)	83	0.46**	53	0.39**	69	0.46**
ML (%)	83	-0.12	53	0.28*	69	0.15
AUC	81	0.61**	52	0.24#	66	0.48**
FIBTEM						
MCF (mm)	81	0.74**	58	0.65**	73	0.81**
AUC	79	0.76**	57	0.62**	70	0.79**

Tableau 6 : Coefficients de corrélation entre les paramètres ROTEM® du groupe prééclampsie et le taux de fibrinogène plasmatique

* = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$

	N	Inclusion	N	Accouchement	N	Post-Partum
INTEM						
CT (s)	83	0.13	50	-0.11	66	-0.09
CFT (s)	83	0.01	50	-0.22	66	-0.21
MCF (mm)	83	0.08	50	0.25	66	0.25*
ALPHA (°)	83	-0.02	50	0.23	66	0.27*
ML (%)	83	0.01	50	0.13	66	0.27*
AUC	81	0.09	49	0.23	63	0.33**
FIBTEM						
MCF (mm)	81	0.13	54	0.10	69	0.30*
AUC	79	0.10	53	0.06	66	0.30*

Tableau 7 : Coefficients de corrélation entre les paramètres ROTEM® du groupe prééclampsie et le taux d'antithrombine

* = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$

	N	Inclusion	N	Accouchement	N	Post-Partum
INTEM						
CT (s)	80	-0.15	48	-0.24	61	-0.16
CFT (s)	80	0.05	48	-0.37**	61	0.08
MCF (mm)	80	-0.04	48	-0.33*	61	-0.08
ALPHA (°)	80	-0.03	48	-0.27	61	-0.03
ML (%)	80	0.00	48	-0.25	61	0.08
AUC	78	-0.04	47	-0.31*	58	-0.11
FIBTEM						
MCF (mm)	78	0.01	51	-0.40**	64	-0.18
AUC	76	0.02	50	-0.30*	61	-0.20

Tableau 8 : Coefficients de corrélation entre les paramètres ROTEM du groupe prééclampsie et le taux de TAT

* = $p < 0,05$. ** = $p < 0,01$

DISCUSSION

Cette étude prospective observationnelle fait partie d'un travail plus large qui a permis de démontrer le profil hypercoagulable des patientes préclamptiques par l'analyse du test de génération de thrombine et les marqueurs classiques de la coagulation (29).

I. Hypercoagulabilité physiologique de la grossesse

Au cours de la grossesse normale, il existe un état d'hypercoagulabilité physiologique afin de contrôler le saignement lors de la délivrance et de prévenir ou limiter une hémorragie de la délivrance potentiellement fatale (8,9). Ces modifications de l'hémostase sont en rapport avec une activation de l'hémostase primaire et des facteurs de coagulation (facteur Von Willebrand, facteur VIII, fibrinogène) alors que se produit parallèlement une diminution des anticoagulants naturels (protéine S, activateur du plasminogène) et des capacités fibrinolytiques (augmentation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 endothélial et 2 placentaire) (8,28). Ces modifications s'intensifient progressivement pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement et persistent en partie en post-partum (30–32). Cet état prothrombotique a fait l'objet de plusieurs études qui retrouvaient une augmentation significative de la génération de thrombine pendant la grossesse ainsi qu'une augmentation des complexes TAT (6,32). Récemment, plusieurs équipes ont mis en évidence ces modifications par l'utilisation de la thromboélastométrie.

Armstrong et al. dans une étude prospective comparant 54 femmes enceintes avec 54 femmes témoins retrouvaient une modification significative des paramètres ROTEM® chez les femmes enceintes avec une accélération de la formation du caillot (diminution INTEM CT et CFT) et une augmentation de sa solidité (augmentation INTEM et FIBTEM MCF) (33). Huissoud et al. mettaient en évidence une activation similaire de la coagulation (augmentation INTEM et FIBTEM MCF) dans une étude prospective chez 84 femmes enceintes (34).

II. Association entre thrombophilie et prééclampsie

Chez les patientes prééclamptiques, cet état d'hypercoagulabilité semble encore majoré, comme en témoigne la fréquence accrue des anomalies placentaires thrombotiques dans cette population (10). La prééclampsie est un facteur de risque identifié d'évènement thromboembolique veineux notamment en post-partum où il existe un risque jusqu'à dix fois supérieur d'embolie pulmonaire par rapport aux patientes ayant eu une grossesse non compliquée (35,36).

Ces constatations ont amené plusieurs auteurs à s'interroger sur le lien entre prééclampsie et thrombophilie. Les femmes atteintes de thrombophilie, d'origine familiale ou acquise, seraient plus à risque de développer une prééclampsie pendant la grossesse, notamment pour les formes sévères (37,38). Le syndrome des antiphospholipides est un facteur de risque connu de prééclampsie, celle-ci entrant même dans les critères internationaux de définition de la maladie (39). L'association entre prééclampsie et les formes familiales de thrombophilie paraît moins certaine. Grandone et al. dans une étude contrôlée comparant 96 femmes prééclamptiques et 129 femmes enceintes témoins retrouvaient une présence significativement plus

importante des mutations prothrombogènes facteur V Leiden et C > T MHTFR chez les femmes prééclamptiques (40). Dans une méta-analyse de 25 études (principalement des études cas-témoins) examinant l'association entre thrombophilie et plusieurs complications de la grossesse, Robertson et al. constataient une augmentation du risque de prééclampsie chez les patientes atteintes des mutations Facteur V Leiden (hétérozygote), mutation du gène de la prothrombine et MTHFR C677T (37). Plus récemment, une méta-analyse limitée aux seules études prospectives, ne parvenait pas à confirmer ou réfuter l'existence de cette association (41). L'intérêt d'un dépistage systématique de ces mutations en cas de prééclampsie demeure donc incertain (42).

III. Dysfonction endothéliale et excès de génération de thrombine

Le bon déroulement de la grossesse dépend en partie de la qualité de l'invasion trophoblastique au niveau des artères utérines et du développement d'une circulation utéro-placentaire adéquate. Un défaut de placentation ou une anomalie des artères spiralées par diminution du flux sanguin, augmentation de la réponse inflammatoire maternelle ou un état pro-thrombotique peut conduire au développement de pathologies placentaires chez la femme enceinte (43). Bien que la pathogénie de la prééclampsie ne soit que partiellement élucidée, celle-ci ne devrait pas être considérée comme une entité indépendante, mais plutôt comme une réponse maternelle à une placentation anormale (44,45). La prééclampsie est associée à des dépôts disséminés de fibrine au niveau vasculaire en faveur d'une activation de la coagulation et reflet d'une dysfonction endothéliale généralisée (46–48). La placentation anormale est à l'origine d'un excès d'apoptose des cellules

trophoblastiques entraînant la libération de substances pro-inflammatoires aboutissant à une réponse inflammatoire systémique maternelle. Ce stress oxydatif induit un effet toxique sur les cellules endothéliales. L'endothélium altéré serait le siège d'une libération anormale de facteur tissulaire qui entraînerait à son tour une production excessive de thrombine (1,47,49–53). Or la thrombine est un acteur clef de l'amplification de la coagulation par activation des facteurs V, VIII et XI et des plaquettes circulantes (Annexe 5). L'hypercoagulabilité associée à la prééclampsie pourrait ainsi avoir pour origine cette dysfonction endothéliale réalisant un tableau de « coagulation intra-vasculaire disséminée chronique » (8,54). L'importance de l'hypercoagulabilité pourrait être en lien avec la sévérité de la prééclampsie. La constitution de micro-thromboses systémiques serait à l'origine des complications spécifiques au niveau des organes cibles : insuffisance rénale en cas d'atteinte glomérulaire, éclampsie en cas d'atteinte cérébrale, HELLP syndrome en cas d'atteinte hépatique (13).

Cet excès de génération de thrombine a fait l'objet de travaux mesurant ses effets indirects : diminution de l'antithrombine par consommation et augmentation des complexes thrombine-antithrombine (8,9,49,55–63). On retrouve ces anomalies chez les patientes atteintes de prééclampsie mais aussi chez les patientes aux antécédents de prééclampsie ou présentant un retard de croissance intra-utérin (64–70). La diminution de l'antithrombine et l'augmentation des complexes TAT semblent corrélées à la gravité clinique de la prééclampsie et à la morbidité fœtale (poids fœtal à la naissance) (55,60,71).

Les examens standards de la coagulation ne fournissent qu'un reflet incomplet de la complexité des phénomènes mis en jeu. Certains auteurs ont donc tenté d'établir avec plus de précision le phénotype hypercoagulable des patientes prééclamptiques afin de mettre en évidence des marqueurs capables d'identifier le

risque thrombotique pendant la grossesse et en post-partum ainsi que le risque de récurrence pour une grossesse ultérieure. Le test de génération de thrombine ou thrombinographie permet, à partir de plasma pauvre ou riche en plaquettes, d'étudier les étapes de formation de la thrombine et de dresser un profil de la coagulation à travers différents paramètres dont l'ETP qui correspond au potentiel endogène de thrombine. Macey et al. dans une étude prospective comparant 46 femmes prééclampsiques avec 46 femmes témoins enceintes et 46 femmes témoins non enceintes mettaient en évidence une augmentation significative de l'ETP chez les patientes prééclampsiques pendant la grossesse (64). Plus récemment, Masson et al. dans une étude prospective comparant 103 femmes prééclampsiques à 103 femmes témoins non prééclampsiques appariées selon l'âge gestationnel et 103 autres femmes enceintes témoins non appariées confirmaient l'augmentation significative de la génération de thrombine (augmentation de l'ETP) chez les femmes prééclampsiques pendant la grossesse et à l'accouchement (29).

IV. Caractéristiques thromboélastométriques du phénotype hypercoagulable des patientes prééclampsiques

Dans notre étude prospective cas-témoin, nous avons tenté de mettre en évidence l'existence d'un profil hypercoagulable chez la femme enceinte prééclampsique par l'analyse thromboélastométrique ROTEM®. Pour cela, nous avons comparé les données ROTEM de 103 femmes enceintes prééclampsiques appariées selon l'âge gestationnel avec 103 femmes enceintes témoins pendant la grossesse. Nous avons ensuite comparé les données ROTEM du même groupe de

patientes prééclampsiques avec 99 femmes témoins non appariées à l'accouchement et en post-partum.

Il existait des différences entre les caractéristiques des trois groupes, principalement en raison des critères d'inclusion et d'exclusion ayant mené à la constitution de ces groupes. Le BMI des patientes prééclampsiques était plus élevé, le surpoids étant un facteur de risque de prééclampsie (72). Les patientes prééclampsiques présentaient plus de facteurs de risque vasculaire (diabète, HTA), d'antécédents de complications obstétricales d'origine vasculaire au cours des précédentes grossesses (prééclampsie, HELLP syndrome, RCIU vasculaire, hématome rétroplacentaire, mort fœtale in utero) et d'antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux. Ces éléments constituaient des facteurs d'exclusion pour les groupes témoins. L'âge gestationnel à l'accouchement était significativement supérieur dans les groupes témoins 1 et 2 en raison des complications induites par la pathologie prééclampsique et du recours au déclenchement artificiel du travail. Les groupes différaient aussi pour les voies d'accouchement avec un nombre supérieur de travail spontané pour les témoins 1, de césarienne pour les témoins 2 (de par les critères d'inclusion) et de déclenchement pour les patientes prééclampsiques. Les techniques anesthésiques reflétaient les modalités de l'accouchement, avec un nombre supérieur d'anesthésie péridurale dans le groupe témoin 1 et de rachianesthésie pour le groupe témoin 2. Le recours à l'anesthésie générale était plus fréquent dans le groupe prééclampsie par rapport aux deux groupes témoins, la pathologie prééclampsique étant plus à risque d'entraîner des complications aiguës nécessitant une anesthésie en urgence et les troubles de l'hémostase pouvant contre indiquer un geste périmédullaire.

A l'inclusion, à l'accouchement et en post-partum, nous avons retrouvé des valeurs significativement plus basses d'INTEM ML chez les patientes

prééclampsiques par rapport aux témoins 1 et 2. L'INTEM ML décrit le pourcentage de lyse du caillot par rapport à son amplitude maximale à la fin de la mesure et permet d'estimer l'importance de la fibrinolyse. Ces données nous amènent à émettre l'hypothèse que l'hypercoagulabilité chez les patientes prééclampsiques serait aussi en lien avec une diminution de l'activité du système fibrinolytique pendant la grossesse persistant en post-partum précoce. Plusieurs études ont mis en évidence des arguments thromboélastométriques confirmant une diminution de la fibrinolyse chez la femme enceinte dans le cadre de grossesses non pathologiques (73,74) et une association entre une baisse de la lyse en ROTEM® et certaines pathologies prothrombotiques (75,76). Rai et al. dans une étude prospective comparant une population de femmes enceintes avec ou sans antécédents de fausse couche spontanée retrouvaient une diminution de la lyse maximale en TEG chez les patientes avec antécédent de MFIU (77). La diminution de la lyse sur le ROTEM® semble donc un élément marquant de l'hypercoagulabilité chez les patientes prééclampsiques et pourrait aussi être un reflet de la sévérité de la maladie et de l'importance du retentissement materno-fœtal. Il convient cependant de rester prudent dans l'interprétation de ce résultat. Dans la littérature, il n'existe pas d'autres données thromboélastométriques chez la femme enceinte prééclampsique permettant de comparer nos résultats. Plusieurs travaux ont par contre mis en évidence une augmentation des D-dimères associée à la prééclampsie (9,56,61,66,71,78–80). Masson et al. constataient une augmentation significative des D-Dimères pendant la grossesse et en post-partum chez les patientes prééclampsiques (29). Les D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine stabilisée par action directe de la plasmine et peuvent être augmentés dans plusieurs situations : activation excessive de la coagulation comme en cas de

coagulation intravasculaire disséminée, augmentation de la fibrinolyse ou encore formation de microthromboses localisées.

Nous avons ensuite essayé de déterminer si certaines des différences existant entre les groupes (âge maternel et âge gestationnel plus élevé chez les témoins 2, BMI, taux d'hémoglobine à l'inclusion et administration d'HBPM en post-partum supérieur chez les patientes prééclampsiques) étaient susceptibles d'influencer nos résultats. L'âge maternel, l'âge gestationnel et le BMI sont des facteurs d'hypercoagulabilité (6,81–83) alors que l'hémoconcentration et l'utilisation d'héparine peuvent modifier les résultats thromboélastométriques (83–85). Nous avons donc inclus ces paramètres à l'analyse multivariée des données ROTEM®. Après prise en compte des facteurs de confusion, on retrouve aux trois temps une persistance de la diminution de l'INTEM ML chez les patientes prééclampsiques (significative à l'inclusion et en post-partum, tendance à l'accouchement). L'analyse multivariée permet aussi d'avancer d'autres arguments thromboélastométriques en faveur d'une hypercoagulabilité chez les femmes enceintes prééclampsiques. A l'inclusion apparaît une tendance à la diminution de l'INTEM CT dans ce groupe par rapport aux témoins 1, et à l'accouchement une tendance à l'augmentation de l'INTEM ALPHA par rapport aux témoins 2. Ces éléments sont en faveur d'une accélération de la phase d'initiation de la coagulation et de la cinétique de formation du caillot, pouvant refléter un excès de génération de thrombine.

Après avoir démontré une association entre hypercoagulabilité et prééclampsie, nous avons recherché s'il existait une évolution des paramètres ROTEM® entre les trois temps de l'étude chez les patientes prééclampsiques. Entre l'inclusion et l'accouchement, on retrouvait une diminution significative de l'INTEM ML, en faveur d'une baisse des capacités fibrinolytiques possiblement par augmentation progressive du PAI1 endothélial et du PAI2 placentaire avec l'âge gestationnel. Entre

l'inclusion et le post-partum et l'accouchement et le post-partum, il existait une augmentation significative de l'INTEM CT. On peut supposer que la délivrance met fin à la génération excessive de thrombine et à l'hypercoagulabilité liée à la prééclampsie. Cette augmentation de l'INTEM CT peut aussi être en rapport avec une hypocoagulabilité induite en post-partum par l'utilisation d'HBPM en prévention thrombo-embolique. On constatait une augmentation significative du FIBTEM MCF entre l'inclusion et le post-partum et l'accouchement et le post-partum. Ces résultats viennent confirmer ceux de Masson et al. qui mettaient en évidence une diminution significative de l'ETP en thrombinographie et une augmentation significative du taux de fibrinogène plasmatique aux mêmes temps (29).

Le dernier objectif de ce travail était de mettre en évidence une corrélation entre le taux de Fibrinogène selon méthode de Clauss et le FIBTEM chez les patientes prééclamptiques. En situation hémorragique, et particulièrement en cas d'hémorragie de la délivrance, la diminution du taux de fibrinogène est un marqueur précoce et indépendant d'évolution défavorable (86). Huissoud et al., dans une étude prospective comparant 37 femmes ayant présenté une hémorragie de la délivrance avec 54 femmes sans saignement anormal, mettaient en évidence une corrélation forte entre le taux de fibrinogène et le FIBTEM MCF dans les 2 groupes à l'accouchement (27). Plus récemment, Lange et al. retrouvaient cette corrélation à l'accouchement et en post-partum chez 161 femmes enceintes (87). Le MCF représente la force de l'interaction entre les plaquettes et le fibrinogène pour aboutir au caillot hémostatique. Notre étude vient confirmer ces résultats chez les patientes prééclamptiques avec une corrélation forte entre le taux de fibrinogène plasmatique et le FIBTEM MCF à l'inclusion, à l'accouchement et en post-partum. Il existait aussi une corrélation faible à modérée entre le fibrinogène et l'INTEM CFT, MCF et angle alpha aux 3 temps. Ces résultats devraient permettre de guider plus efficacement la

prise en charge hémostatique en cas d'hémorragie de la délivrance chez des patientes prééclamptiques. En effet, le ROTEM permet d'obtenir des résultats plus rapidement qu'avec les examens de laboratoire habituels, dans une situation où tout retard dans la prise en charge est associé à une aggravation du pronostic maternel (28).

Cette étude prospective observationnelle est la première présentant des données thromboélastométriques en cas de prééclampsie. Il s'agit aussi de la plus importante série de données ROTEM® existant chez la femme enceinte. Une des forces de cette étude est d'avoir ajusté les résultats statistiques en fonction des facteurs de confusion pouvant modifier les paramètres de la coagulation. Plusieurs critiques peuvent cependant être émises. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été effectué spécifiquement dans le cadre de l'analyse ROTEM®. La constitution du groupe prééclampsie incluait un nombre important de patientes considérées comme « sévères » (80%), alors que dans la littérature ce taux avoisine les 25% (1). Nos résultats ne sont pas donc pas totalement transposables à la majorité des patientes prééclamptiques. La deuxième critique concerne le nombre important de données ROTEM® manquantes. A l'accouchement, l'analyse des données INTEM n'a concerné que 57 patientes soit 55% de l'effectif. Certains de nos résultats ont donc pu être modifiés par manque de puissance. L'utilisation du ROTEM®, comme toute technique de biologie délocalisée au « lit du malade » nécessite une formation pour la mise en œuvre de l'analyse et l'interprétation des résultats. Solomon et al. soulignaient récemment que l'utilisation adéquate des différents réactifs et paramètres nécessite que les individus mettant en œuvre l'analyse soient suffisamment entraînés et expérimentés et qu'une procédure de contrôle qualité et d'évaluation des compétences soit mise en place (28).

CONCLUSION

Cette étude permet de confirmer à l'aide de la thromboélastométrie l'existence d'une hypercoagulabilité associée à la prééclampsie notamment en lien avec une diminution significative des capacités fibrinolytiques chez ces patientes pendant la grossesse. Bien qu'évolutive dans le temps, cette inhibition de la fibrinolyse semble persister à l'accouchement et en post-partum précoce.

En dehors de la prise en charge tensionnelle et du traitement spécifique des complications, le traitement actuel de la prééclampsie consiste à mettre un terme à la grossesse. La mise en évidence de marqueurs thromboélastométriques précoces de sévérité maternelle ou foetale, pourrait permettre d'adapter la prise en charge multidisciplinaire, anesthésique et obstétricale, en privilégiant la surveillance et le déclenchement à terme ou l'extraction foetale en urgence. La place du ROTEM® dans cette stratégie reste à préciser.

Le traitement préventif de la prééclampsie repose sur l'administration de faibles doses d'aspirine pendant la grossesse, avec cependant une efficacité modérée. L'identification chez ces patientes d'une sous population au profil prothrombotique pourrait permettre de mieux cibler la stratégie de prévention par antiagrégants plaquettaires et peut être de définir un groupe de patientes candidates à un traitement préventif par anticoagulant type HBPM ou par antithrombine.

Nous avons aussi confirmé l'intérêt du test FIBTEM pour l'évaluation du taux plasmatique de fibrinogène chez la femme enceinte prééclamptique. Ces résultats

devraient guider la prise en charge du clinicien en cas d'évènement hémorragique dans cette population, notamment en cas d'hémorragie de la délivrance.

Il pourrait être intéressant d'étudier l'apport du test STARTEM qui correspond à une analyse ROTEM® après recalcification seule de l'échantillon de sang total citraté, l'activateur de la coagulation étant alors le contact du sang avec la pointe et la cuvette. Ce test, de par l'absence de réactifs, présente une sensibilité importante à toutes les modifications de la coagulation au détriment d'une spécificité plus faible et pourrait contribuer à mettre en évidence des marqueurs thromboélastométriques de sévérité materno-foetale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Mar 26;365(9461):785–99.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):159–67.
3. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia. Experts guidelines 2008. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2009 Mar;28("):275-281.
4. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Apr;29(2):125–30.
5. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Apr 1;119(2):185–8.
6. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss E-C, Schlembach D, Lang U, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Jan 17 [cited 2014 Jul 7]; Available from: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH07-05-0359>
7. Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC - Obstétrique*. 2011 Jan;6(4):1–9.
8. Ducloy-Bouthors A-S. [Clotting disorders and preeclampsia]. *Ann Françaises Anesthésie Réanimation*. 2010 May;29(5):e121–134.
9. Perry KG, Martin JN. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1992 Jun;35(2):338–50.
10. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debargé V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2013 Feb;120(2):165–8.
11. Fournié A. [Thrombophilia and pregnancy: prevention of thrombotic and placental risk. Yearly conference consensus *Gynécol Obstét Fertil* 2003;31:876-885.]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2003 Nov;31(11):994–5.
12. Salafia CM, Pezzullo JC, López-Zeno JA, Simmens S, Minior VK, Vintzileos AM. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1097–105.

13. Vermersch C. L'hypercoagulabilité associée à la pré-éclampsie : Facteur de risque maternel et fœtal ? Lille : Université de Lille.; 2013.
14. Hartert H. [Thrombelastography, a method for physical analysis of blood coagulation]. *Z Für Gesamte Exp Med.* 1951;117(2):189–203.
15. Van Geffen M, van Heerde WL. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res.* 2012 Jun;129(6):681–7.
16. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost.* 1981 Dec 23;46(4):752–6.
17. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010 Sep 1;150(5):501–14.
18. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005 Apr;27(2):81–90.
19. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb 1;5(2):289–95.
20. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth.* 2008 Jun 1;100(6):792–7.
21. Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011 Oct;28(10):2033–41.
22. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2010 Apr 1;104(4):422–8.
23. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: A prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Nov;140(5):1117–1124.e2.
24. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion Triggers in Orthotopic Liver Transplantation: A Comparison of the Thromboelastometry Analyzer, the Thromboelastogram, and Conventional Coagulation Tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Aug;20(4):548–53.
25. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia.* 2010 Jan 1;65(1):44–9.
26. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(2):R76.

27. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009 Jul 1;116(8):1097–102.
28. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012 Dec 1;109(6):851–63.
29. Masson L. Phénotype hypercoagulable et pré-éclampsie : Etude prospective de la génération de thrombine dans une population de patientes pré-éclamptiques. Thèse de doctorat en médecine. Lille : Université de Lille.; 2013.
30. Van Rheenen-Flach LE, Zweegman S, Boersma F, Lenglet JE, Twisk JWR, Bolte AC. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013 Feb 1;53(1):32–6.
31. Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium “6 weeks postpartum” (HIP Study) — implication for maternal thromboembolism. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009 Nov 1;116(12):1602–12.
32. Joly B, Barbay V, Borg J-Y, Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies. *Thromb Res.* 2013 Sep;132(3):386–91.
33. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K, Simons R, Columb M. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth.* 2011 Oct;20(4):293–8.
34. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009 Apr;101(4):755–61.
35. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol.* 1999 Oct;94(4):595–9.
36. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):233.e1–7.
37. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171–96.
38. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003 Mar 15;361(9361):901–8.
39. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* 2006 Feb;4(2):295–306.
40. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P,

- et al. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1997 Jun;77(6):1052–4.
41. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010 Jun;7(6):e1000292.
 42. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S–736S.
 43. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008 Dec;14(6):623–45.
 44. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ.* 2002 Jul 20;325(7356):157–60.
 45. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565.
 46. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Jul;88(7):695–705.
 47. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):631–44.
 48. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–92.
 49. Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012;2012:374047.
 50. Lyall F, Greer IA. The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev Reprod.* 1996 May;1(2):107–16.
 51. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):499–506.
 52. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. [Pathophysiology of preeclampsia]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008 Feb;37(1):16–23.
 53. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* 2012 Jan;5(1):9–18.
 54. Bonnar J, Redman CW, Denson KW. The role of coagulation and fibrinolysis in preeclampsia. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1976;5:85–93.

55. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schoorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 15;148(8):1092–7.
56. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournié A, et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 May;100(5):416–20.
57. Reinthaller A, Mursch-Edlmayr G, Tatra G. Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Jun;97(6):506–10.
58. 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.
59. Caron C, Goudemand J, Marey A, Beague D, Ducroux G, Drouvin F. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of preeclampsia in pregnancy-associated hypertension? *Thromb Haemost.* 1991 Oct 1;66(4):410–4.
60. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Jun;101(6):488–92.
61. Schjetlein R, Haugen G, Wisløff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Jul;76(6):541–6.
62. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters: thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. *Gynecol Obstet Invest.* 1987;24(3):170–8.
63. Weiner CP. Preeclampsia-eclampsia syndrome and coagulation. *Clin Perinatol.* 1991 Dec;18(4):713–26.
64. Macey MG, Bevan S, Alam S, Verghese L, Agrawal S, Beski S, et al. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb Res.* 2010 Mar;125(3):e76–81.
65. Rafik Hamad R, Curvers J, Berntorp E, Eriksson M, Bremme K. Increased thrombin generation in women with a history of preeclampsia. *Thromb Res.* 2009 Feb;123(4):580–6.
66. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Berman S, Edwin S, et al. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2002 Jun;11(6):362–7.
67. Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Kim CJ, et al. Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and

- high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2009 Aug;22(8):672–87.
68. Erez O, Romero R, Kim S-S, Kim J-S, Kim YM, Wildman DE, et al. Over-expression of the thrombin receptor (PAR-1) in the placenta in preeclampsia: a mechanism for the intersection of coagulation and inflammation. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2008 Jun;21(6):345–55.
69. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Feb;33(1):111–7.
70. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Norwitz E, Funai EF, Huang S-TJ, et al. Thrombin regulates soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression in first trimester decidua: implications for preeclampsia. *Am J Pathol.* 2007 Apr;170(4):1398–405.
71. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* 1998 Feb;15(2):81–5.
72. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Oct;94(4):543–50.
73. Polak F, Kolnikova I, Lips M, Parizek A, Blaha J, Stritesky M. New recommendations for thromboelastography reference ranges for pregnant women. *Thromb Res.* 2011 Oct;128(4):e14–e17.
74. Karlsson O, Sporrang T, Hillarp A, Jeppsson A, Hellgren M. Prospective Longitudinal Study of Thromboelastography and Standard Hemostatic Laboratory Tests in Healthy Women During Normal Pregnancy. *Anesth Analg Oct 2012.* 2012;115(4):890–8.
75. Treliński J, Misiewicz M, Robak M, Smolewski P, Chojnowski K. Assessment of rotation thromboelastometry (ROTEM) parameters in patients with multiple myeloma at diagnosis. *Thromb Res.* 2014 Apr;133(4):667–70.
76. Misiewicz M, Robak M, Chojnowski K, Treliński J. [Correlations between ROTEM fibrinolytic activity and t-PA, PAI-1 levels in patients with newly diagnosed multiple myeloma]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Towar Lek.* 2014 May;36(215):316–9.
77. Rai R, Tuddenham E, Backos M, Jivraj S, El’Gaddal S, Choy S, et al. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2003 Dec 1;18(12):2540–3.

78. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Suzuki K, Kanayama N, Nishiguchi T, et al. Coagulation/fibrinolysis disorder in patients with severe preeclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(5):451–4.
79. Hofmann M, Casper F, Prellwitz W, Brockerhoff P. [Pre- and postpartum hemostatic characteristics in pregnancy-related hypertension and pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnancies]. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.* 1996 Jun;200(3):104–8.
80. Estellés A, Gilabert J, España F, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):138–42.
81. Juhan-Vague I, Alessi M-C. Tissu adipeux viscéral et thrombose. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/revues/1261694X0014016719](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/revues/1261694X0014016719) [Internet]; 2008.
82. Sharma S, Uprichard J, Moretti A, Boyce H, Szydlo R, Stocks G. Use of thromboelastography to assess the combined role of pregnancy and obesity on coagulation: a prospective study. *Int J Obstet Anesth.* 2013 Apr;22(2):113–8.
83. Roeloffzen WWH, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJGM, Bosman L, de Wolf JTM. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesth Analg.* 2010 Apr 1;110(4):987–94.
84. Boyce H, Hume-Smith H, Ng J, Columb MO, Stocks GM. Use of thromboelastography to guide thromboprophylaxis after caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2011 Jul;20(3):213–8.
85. Macafee B, Campbell JP, Ashpole K, Cox M, Matthey F, Acton L, et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG®) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia*. *Anaesthesia.* 2012 Jul 1;67(7):741–7.
86. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007 Feb 1;5(2):266–73.
87. Lange NM de, Rheenen-Flach LE van, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, Pampus EC van, et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014 May 1;112(5):852–9.
88. Bezeaud A, Guillin M-C. Physiologie de la coagulation. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/revues/13-29770](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/revues/13-29770) [Internet]. [cited 2014 Oct 1]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/851](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/851)

ANNEXES

Annexe 1 : Définition de la prééclampsie sévère (3)

Prééclampsie avec au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg)
- Atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h ou cratinine > 135 μ mol/L ou protéinurie > 5 g/j)
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- Eclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées)
- Thrombopénie < 100 G/L
- Hématome placentaire ou retentissement foeta

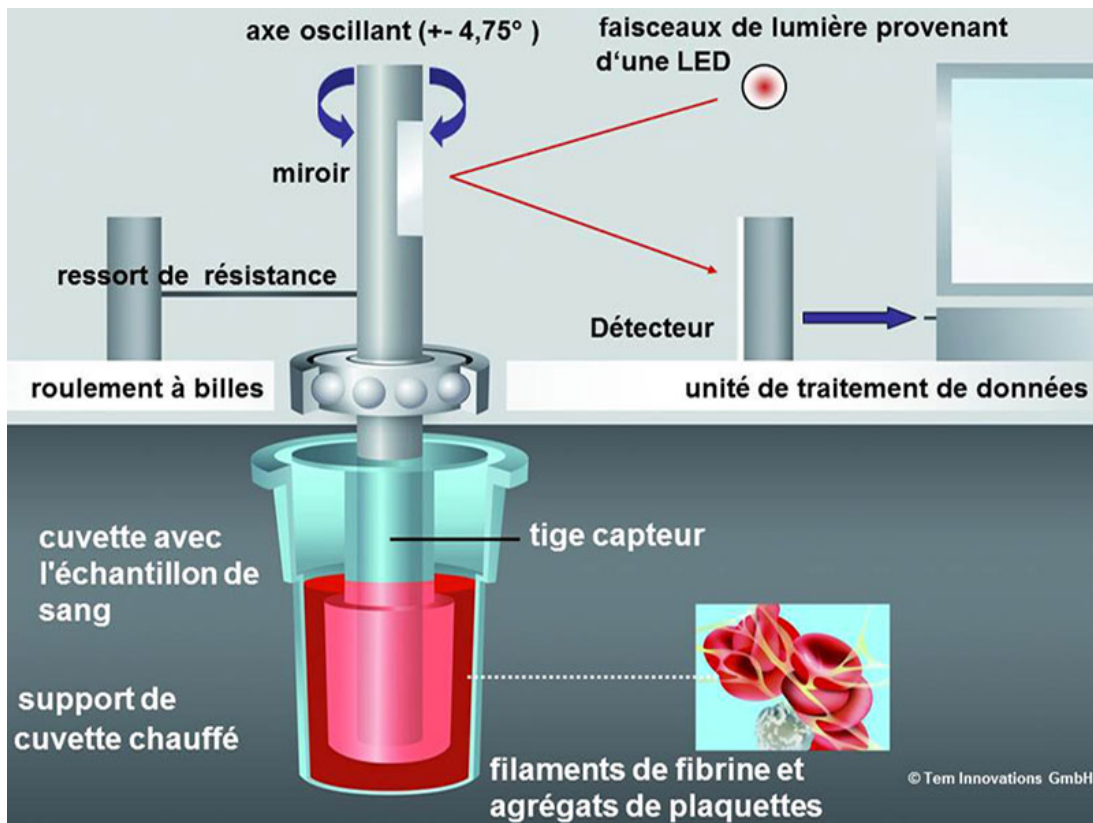
Annexe 2 : Système delta ROTEM®



Disponible en ligne à l'adresse suivante :

<http://www.rotem.de/fr/produits/rotem-delta/>

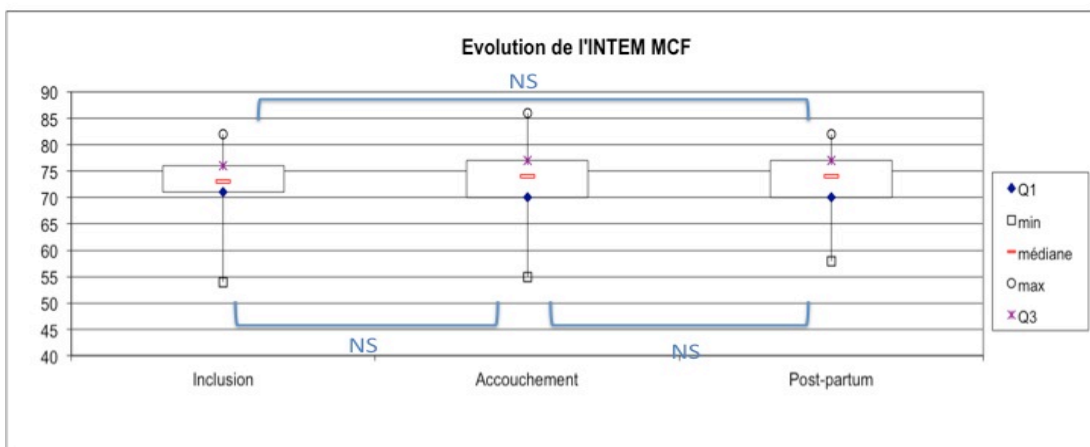
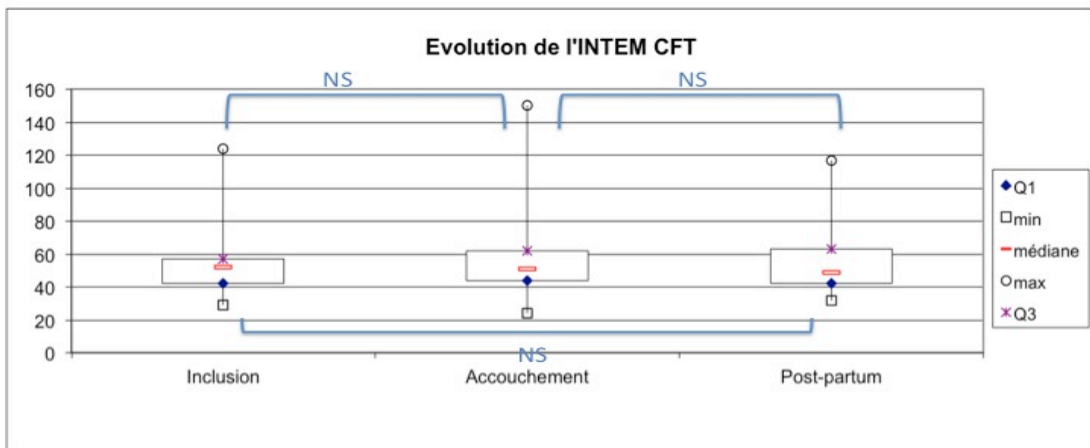
Annexe 3 : Thromboélastométrie

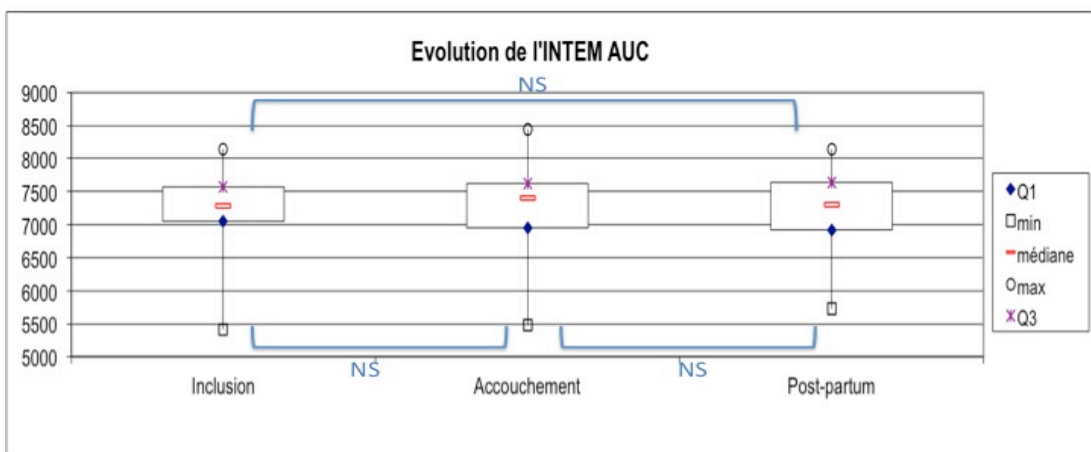
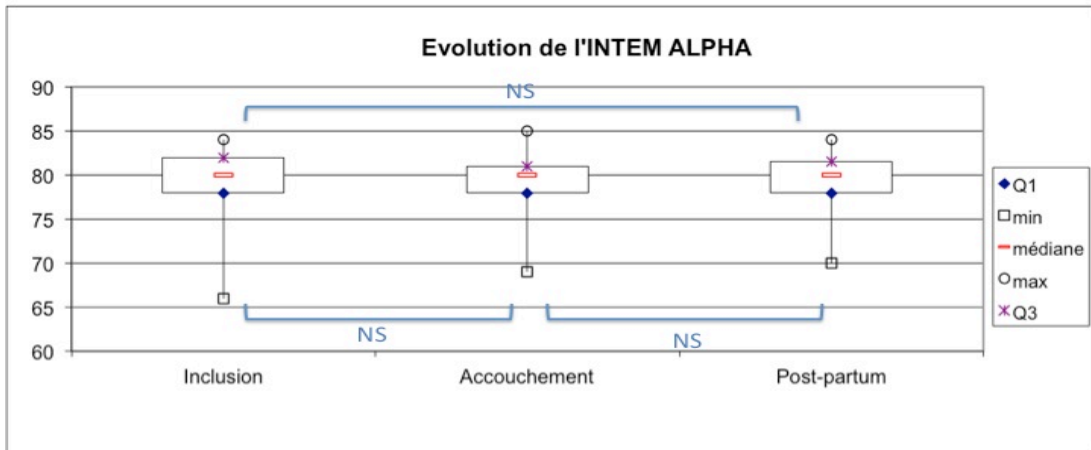


Disponible en ligne à l'adresse suivante :

<http://www.rottem.de/fr/methodologie/thromboelastometrie/>

Annexe 4 : Evolution de l'INTEM CFT, INTEM MCF, INTEM ALPHA, INTEM AUC aux 3 temps de l'étude





AUTEUR : Nom : CHRISTELLE

Prénom : Thomas

Date de Soutenance : Lundi 20 octobre 2014

Titre de la Thèse : Hypercoagulabilité et prééclampsie : profil thromboélastométrique

Thèse - Médecine - Lille 2014

DES d'Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : prééclampsie, hypercoagulabilité, thromboélastométrie, ROTEM

Introduction : La prééclampsie est associée à un état d'hypercoagulabilité comme le suggère l'augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques chez les patientes atteintes. Plusieurs études ont montré un excès de génération de thrombine dans cette population par l'utilisation d'examen d'hémostase standards et plus récemment par thrombinographie.

Matériel et Méthodes : Cette étude prospective cas témoin multicentrique comparait les paramètres ROTEM® (INTEM et FIBTEM) de 103 patientes prééclamptiques avec 103 femmes enceintes témoins appariées à l'inclusion, et 99 femmes enceintes témoins non appariées à l'accouchement et en post-partum. Dans le groupe prééclampsie, nous avons examiné l'évolution au cours du temps des paramètres ROTEM® ainsi que leur corrélation avec le taux de fibrinogène plasmatique.

Résultats : Il existait une diminution de l'INTEM ML dans les patientes prééclamptiques par rapport aux témoins à l'inclusion (2 vs 5 ; $p < 0,001$), à l'accouchement (1 vs 2 ; $p = 0,02$) et en post-partum (2 vs 4 ; $p < 0,01$). Dans le groupe prééclampsie, on retrouvait une diminution de l'INTEM ML ($p < 0,05$) entre l'inclusion et l'accouchement ; une augmentation de l'INTEM CT ($p < 0,01$), de l'INTEM ML ($p < 0,01$), du FIBTEM MCF ($p < 0,01$) et FIBTEM AUC ($p < 0,01$) entre l'accouchement et le post-partum ; une augmentation de l'INTEM CT ($p < 0,05$) et du FIBTEM AUC ($p < 0,01$) entre l'inclusion et le post-partum. Il existait une corrélation forte entre le taux de fibrinogène plasmatique et le FIBTEM MCF aux 3 temps de l'étude dans ce groupe (0,74 ; 0,65 et 0,81 respectivement, $p < 0,01$).

Conclusion : Les résultats suggèrent que l'hypercoagulabilité chez les patientes prééclamptiques pourrait être en lien avec une diminution de la fibrinolyse pendant la grossesse persistant en post-partum. L'évaluation rapide du taux de fibrinogène par le ROTEM® devrait permettre d'améliorer la prise en charge hémostatique en cas d'hémorragie de la délivrance dans cette population.

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur Benoît Tavernier

Assesseurs :

Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargé

Madame le Professeur Sophie Susen

Madame le Docteur Anne-Sophie Ducloy-Bouthors