

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Y a-t-il une association entre paramètres microcirculatoires maternels
mesurés en spectroscopie de proche infrarouge (NIRS) et les anomalies
foeto-placentaires observées dans la pré-éclampsie ?**

Présentée et soutenue publiquement le 5 octobre 2021 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Myriam DUMAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Madame le Professeur Véronique DEBARGE

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Madame le Docteur Anne Frédérique DALMAS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Max GONZALEZ ESTEVEZ

Avertissement

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

I. INTRODUCTION

La prééclampsie est définie par l'apparition après vingt semaines d'aménorrhée (SA) d'une hypertension artérielle (HTA) (pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90mmHg), associée à une protéinurie supérieure à 300mg/24h (1,2).

A l'échelle mondiale, c'est la deuxième cause de mortalité maternelle mondiale (3) et complique environ 4 à 8% des grossesses chaque année (4). En France, sa prévalence est plus faible : entre 1 et 3% chez les nullipares et entre 0,5 et 1,5% chez les multipares (5) avec une mortalité périnatale importante (entre 3 et 8%) (6). Le seul traitement curatif est actuellement la délivrance fœtale.

Plusieurs facteurs de risques sont identifiés : maternels, obstétricaux, immunologiques, génétiques et environnementaux mais sa physiopathologie ne reste que partiellement élucidée. Dans le modèle en deux étapes décrit par Redman (7) et Roberts (8), la première phase préclinique résulte d'un défaut d'invasion et de remodelage des artères utérines dans le myomètre par le cytotrophoblaste extra-villeux. Celles-ci resteront superficielles avec une média hypertrophiée limitant leur pouvoir vasoplégiant (9–11), à l'origine d'une ischémie placentaire et d'un stress oxydatif(12,13). Le placenta relargue alors diverses substances dans la circulation maternelle (tels que : facteurs anti-angiogéniques (14–16), radicaux libres, cytokines pro-inflammatoires (17,18)) responsables d'un déséquilibre au profit des facteurs anti-angiogéniques (19) et d'une réaction inflammatoire systémique (20). La résultante est l'apparition d'une dysfonction endothéliale maternelle systémique (21) à laquelle succède la phase clinique, caractérisée par l'HTA et la protéinurie (20), secondaire à l'hyperperméabilité vasculaire (22), l'athérosclérose (23) et l'altération du tonus vasculaire par l'augmentation du

taux sérique de facteurs vasoconstricteurs endothéliaux, l'activation du système rénine-angiotensine, la diminution de la production et de la biodisponibilité du Monoxyde d'Azote (NO) (24) et des prostacyclines endothéliales vasodilatatrices (20,25–27). Un état d'hypercoagulabilité est également observé par activation endothéliale (21,28) à l'origine de la formation de microthrombi, se traduisant notamment par l'apparition d'une cytolysse dans le HELLP syndrome, d'infarctus placentaire pouvant mener à l'hématome rétro placentaire (HRP), ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (29).

Sur le plan placentaire, la présence de lésion ischémique peut être objectivée à l'examen anatomopathologique du placenta à la naissance (30).

Sur le plan fœtale, la réduction de la perfusion utéro-placentaire requiert une adaptation hémodynamique fœtale avec une redistribution du flux sanguin artériel vers les organes nobles (cerveau, cœur, surrénale) et une vasoconstriction périphérique (rein, tube digestif, extrémités) potentiellement à l'origine d'un RCIU (31,32). Ce RCIU vasculaire est dit disharmonieux, avec une réduction du périmètre abdominal par rapport au périmètre crânien et la longueur fémorale, conséquence de cette adaptation hémodynamique (31,33). L'échographie obstétricale permet alors de faire le diagnostic de RCIU par la mesure de paramètres biométriques (32–34). Elle permet également d'en évaluer la sévérité par la mesure des dopplers vasculaires (32,35,36) et des marqueurs de viabilité fœtale telle que la présence d'un oligoamnios (reflet de la diurèse fœtale) (31,32,37).

Par ailleurs la spectroscopie de proche infrarouge (NIRS) est une technique non invasive permettant d'étudier la microcirculation (38). Elle permet la mesure de la saturation en oxygène tissulaire (StO₂) et l'évaluation de la réponse endothéliale à l'ischémie tissulaire lorsqu'elle est couplée à un test dynamique d'ischémie reperfusion (NIRS+ TIR) (38,39). Son utilisation a été largement validée pour évaluer la microcirculation de façon fonctionnelle (39–44).

Étant donné que l'atteinte microcirculatoire maternelle pourrait être associée à l'atteinte foeto-placentaire de la pathologie, l'objectif de notre étude était de rechercher un lien, parmi les patientes pré-éclamptiques, entre les anomalies microcirculatoires maternelles mesurées en NIRS+TIR et la présence d'anomalies fœtales échographiques et d'anomalies histologiques du placenta.

II. MATERIEL ET METHODE

Nous avons mené une étude prospective, observationnelle, monocentrique au sein de la maternité de Jeanne de Flandre du CHRU de Lille. Un accord du comité de protection des personnes Nord-ouest IV (N° 2009-A00526-51) a été obtenu, ainsi que le consentement éclairé signé de chaque participante. Les données caractéristiques de la population étudiée ont été obtenues à partir des dossiers médicaux papier et informatique des patientes et ont fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'informatique et des libertés) sous le numéro DEC2015-85). Les critères d'inclusion étaient : patientes > 18ans, grossesse compliquée d'une prééclampsie selon la définition des recommandations SFHTA/CNGOF de 2015 (1). Les patientes ayant refusé de participer à l'étude, dans l'incapacité de donner leur consentement ou ayant une atteinte artérielle documentée des membres supérieurs n'ont pas été incluses. Les patientes présentant une intolérance au test d'occlusion vasculaire, une grossesse multiple ou une autre cause de RCIU (par exemple anomalie chromosomique) étaient exclues.

Les critères de sévérité maternels de la prééclampsie étaient définis par la présence des signes suivant, (selon les recommandations de la SFHTA/CNGOF 2015 (1)) : HTA sévère (PAS>160mmHg et / ou PAD>110mmHg), atteinte rénale (oligurie <500 ml/24h et/ou créatininémie > 135mmol/l et/ou protéinurie > 5g/j), œdème aigue pulmonaire, barre épigastrique, HELLP syndrome, troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, reflexes ostéotendineux poly-cinétiques, céphalées), éclampsie ou Hématome Retro Placentaire (HRP). La mesure des paramètres microcirculatoires était réalisée lors du diagnostic de la maladie, au cours de l'hospitalisation en unité de grossesses pathologiques de Jeanne de Flandre. Les données échographiques fœtales étaient celles de l'examen réalisé au plus proche des mesures microcirculatoires, dans un délai maximum de 8 jours. Si le délai entre l'échographie et les mesure excédait 8 jours, la patiente était également exclue. Le poids fœtal était estimé selon la

formule d'Hadlock (basée sur les valeurs du périmètre céphalique, du périmètre abdominal et de la longueur fémorale). Le dépistage d'un RCIU était défini par une estimation du poids fœtal inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel pouvant être associé à des signes d'altération du bien être fœtal (32). Les courbes de référence utilisées pour les différentes biométries et le poids fœtal estimé sont celles établies par le CFEF (Collège Français d'échographie Fœtale) (44–46). Pour tous les RCIU détectés, les dopplers des artères cérébrales et ombilicales ainsi que le rapport cérébro-placentaire ont été évalués. La recherche d'un oligoamnios a été appréciée par la mesure d'une plus grande citerne inférieure à 2cm (45). Nous avons retenu comme critères de sévérité de l'atteinte fœtale, la présence d'un RCIU < 3^{ème} percentile, d'anomalies Doppler ou d'un oligoamnios. Les dopplers des artères utérines ont été également relevés dans le dossier obstétrical.

Les données histologiques reflétant une athéropathie déciduale ont été recueillies à partir de l'analyse anatomopathologique du placenta après la naissance : thrombose, infarctus, hématome décidual basal et chorangiome villositaires (lésions microscopiques d'hypoperfusion chronique distale) (30,46). Dans notre étude nous les avons regroupées en un seul groupe « lésion ischémiques placentaires ».

La spectroscopie de proche infrarouge est une technique non invasive qui couplée à un test d'ischémie reperfusion, permet l'étude de la microcirculation par la mesure des variations de la saturation tissulaire. Les photons de proche infrarouge (700-1100nm) sont capables de traverser des tissus sur plusieurs cm, détectant les transitions électroniques de l'hémoglobine. Le spectre d'absorption de l'hémoglobine change en fonction de ses interactions avec l'oxygène et de sa concentration et les photons sont absorbés différemment par l'oxy (HbO₂) ou la désoxyhémoglobine (Hb). La saturation est le reflet du rapport de l'oxyhémoglobine sur l'hémoglobine totale. (38)

$$StO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + HbH)$$

Selon la loi de Beer, le NIRS permet d'étudier les vaisseaux inférieurs à 1mm (artérioles, capillaire, veinules), correspondant au réseau microcirculatoire (38). L'espace entre les deux électrodes de l'appareil détermine la profondeur d'étude (plus elles sont rapprochées, plus la distance d'étude est superficielle) (47), dans notre étude, notre appareil avait un espace de 15mm, étudiant une profondeur de 14mm. Les mesures étaient effectuées au repos à l'éminence thénar. Cette zone anatomique peu pigmentée, a l'avantage d'être quasi indépendante de l'infiltration graisseuse et œdémateuse pouvant être responsable de variabilité inter-individuelle (48,49). Nous obtenions initialement la mesure de la saturation basale tissulaire en oxygène (StO₂ en %), reflet de l'oxygénation tissulaire globale, **[Figure1]** puis le test d'ischémie reperfusion brachiale (TIR) était réalisé en gonflant, sur le bras homolatéral, un tensiomètre à 50mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique de la patiente, réalisant une interruption du flux sanguin. L'ischémie provoquée se caractérisait alors par une décroissance de la saturation, mesurée par la pente de désaturation (Pdes en %/min), témoin d'une diminution de l'HbO₂ proportionnelle à l'extraction locale en oxygène (40). Lorsque que la StO₂ atteignait 40% (50), le brassard était dégonflé brutalement. C'est la phase de reperfusion : la StO₂ ré ascensionnait soudainement, selon une pente de re saturation (Pres en %/min), proportionnelle à la vitesse avec laquelle le flux sanguin se rétablissait dans les territoires ischémiés et donc à l'intensité de la vasodilatation artériolaire adaptative en réponse à l'ischémie initiale (40). Puis la StO₂ évoluait classiquement jusqu'à un dépassement de sa valeur de base c'est la phase d'hyperhémie, modélisée par l'aire d'hyperhémie (Ahyp en unité*min). Cette dernière est proportionnelle au nombre de capillaires ouverts pendant la phase d'ischémie, représentant ainsi le recrutement capillaire (40). Les mesures étaient arrêtées lorsque la StO₂ retournait à sa valeur de base.

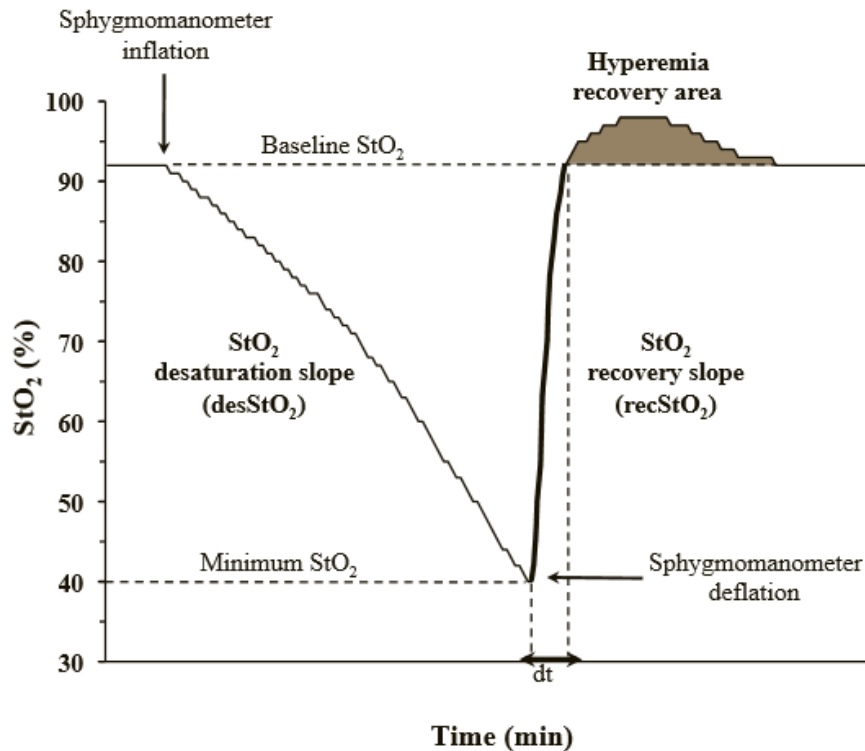


Figure 1 : réponse de la saturation tissulaire en oxygène au cours d'un test d'occlusion vasculaire d'après futier et al (51)

Baseline StO₂ : StO₂ basale (%); StO₂ desaturation slope (desStO₂) : pente de désaturation (Pdes %/min); StO₂ recovery slope (recStO₂) : pente de resaturation (Pres %/min); Hyperemia recovery area : aire d'hyperhémie (Ahyp unité*min)

Les mesures ont été obtenues grâce au moniteur InSpectra[®] (Hutchinson Technology[®]), puis la courbe était exportée informatiquement grâce au logiciel InSpectra StO₂ Case Graphing Software[®] 3.1, Hutchinson Technology Inc.[®] et secondairement analysée par le logiciel d'analyse de courbes (InSpectra StO₂ researcher's Analysis Software[®] 4.0, Hutchinson Technology Inc.[®])

L'objectif primaire de l'étude étaient de rechercher une association entre chaque paramètre microcirculatoire obtenu en NIRS+TIR (StO₂, Pdes, Pres, Ahyp) et une atteinte foeto-placentaire (présence ou non d'un RCIU et/ou de lésions ischémiques placentaires histologiques).

L'objectif secondaire était de rechercher une association entre chaque paramètre microcirculatoire et la présence de critère de sévérité échographique. Nous avons donc comparé

les groupes « RCIU < 10^{ème} percentile » et « RCIU < 3^{ème} percentile » ; « présence d'anomalies Doppler » et « absence d'anomalies Doppler », ainsi que « présence d'un oligoamnios » et « absence d'un oligoamnios ».

L'analyse statistique a été réalisée par le service Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de données, Archives du CHRU de Lille. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage), les variables quantitatives en moyenne \pm écart type ou médiane [intervalle interquartile] selon la distribution des variables. La comparaison entre les groupes a été réalisée par un test de Student (variables exprimées en moyennes) ou test de Wilcoxon (variables exprimées en médiane). La valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

III. RESULTATS

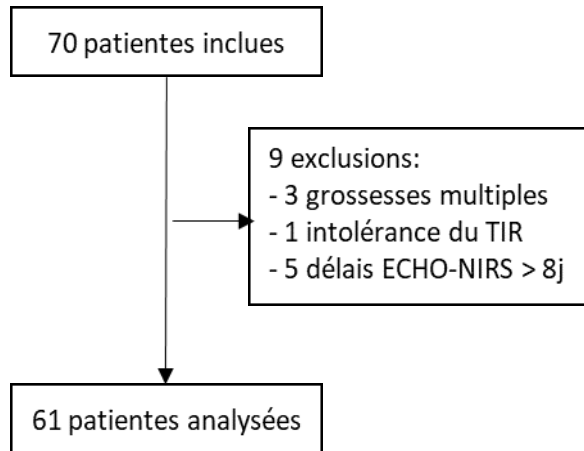


Figure 1 : Flow chart

Au total 61 patientes ont été analysées [Figure 1]. Les caractéristiques maternelles, obstétricales, histologiques, périnatales et microcirculatoires sont résumées dans le **tableau 1**. Le **tableau 2** présente dans le détail les caractéristiques fœtales selon trois groupes : « fœtus eutrophe », « RCIU < 10^{ème} percentile », « RCIU < 3^{ème} percentile ». La comparaison des différents paramètres microcirculatoires en fonction des groupes « fœtus eutrophe » et « RCIU » ont été présentés dans le **tableau 3**. La StO₂ basale était significativement plus élevée dans le groupe « RCIU » que dans le groupe « fœtus eutrophe » (respectivement 87% vs 83,7%, p = 0,009, taille d'effet 69% IC95% [17,3 ; 120,9]). Il n'a pas été retrouvé d'autres différences significatives pour les autres paramètres (P desat, P resat, Ahyp). La comparaison des données microcirculatoires entre les groupes « présence » ou « absence de lésions ischémiques placentaires » ont été présentés **tableau 4**. La StO₂ basale était significativement plus élevée dans le groupe « présence de lésion ischémique placentaire » (86,8% vs 83,4%, p = 0,010, taille d'effet 71,90% IC95% [18,10 ; 125,70]).

Caractéristiques maternelles	
Age (années)	28.8 ± 5.6
Taille (cm)	163 ± 6.3
IMC avant la grossesse (kg/m ²)	26 [24 ; 29]
Prise de poids (Kg)	11 [7.5 ; 16.5]
Nulliparité	48 (78.7)
Tabac pendant la grossesse	2 (3.3)
ATCD de Prééclampsie	7 (11.5)
ATCD de diabète	1 (1.6)
Diabète gestationnel	7 (11.5)
Prééclampsie sévère	17 (27.9)
Traitement par Aspégic	4 (6.6)
Traitement par HBPM	5 (8.2)
Traitement anti-hypertenseur	42 (68.9)
Caractéristiques obstétricales	
Paramètres échographiques	
Terme de réalisation	33.5 ± 4.5
RCIU < 10e percentile	14 (23.0)
RCIU < 3e percentile	19 (31.1)
Poids fœtal estimé	1804 [1100 ; 2798]
Oligoamnios	7 (11.5)
Doppler utérin pathologique	26 (42.6)
Anomalies Doppler foeto-placentaire (N=33)	
<i>Inversion cérébro-placentaire</i>	7 (21.2)
<i>Diastole nulle</i>	7 (21.2)
<i>Reverse flow</i>	0
Caractéristiques histologiques	
Ischémie placentaire à l'examen anatomo-pathologique	39 (63.9)
Caractéristiques péri-néonatales	
Terme à la naissance (SA)	35.6 [32.1 ; 37.6]
Accouchement par césarienne	38 (62.3)
Indication fœtale de l'accouchement	18 (29.5)
Présence d'ARCF dans le service	22 (36.1)
Poids (g)	1975 [1330 ; 2830]
APGAR à 5 minutes	10 [10 ; 10]
pH artériel	7.2 ± 0.1
pH veineux	7.3 [7.2 ; 7.3]
Réanimation néonatale en salle de naissance	25 (41.0)
Transfert en soins intensifs	9 (14.8)
Transfert en réanimation	17 (27.9)
Caractéristiques micro-circulatoires maternelles en NIRS + TIR	
Terme à la mesure (SA)	33.9 ± 4.1
StO ₂ Basale (%)	85.5 ± 5.0
Pente de désaturation (%/min)	12.2 ± 3.1
Pente de resaturation (%/s)	6.3 [5.1 ; 6.7]
Aire d'hyperhémie (unités*min)	9.8 [3.7 ; 13.8]

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles, obstétricales, périnatales et microcirculatoires

RCIU : retard de croissance intra utérin, PFE : poids fœtale estimé, ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal, SA : semaines d'aménorrhée

	RCIU < 10e P (N=14)	RCIU < 3e P (N=19)	Fœtus eutrophe (N=28)
Terme moyen (SA)	30.6 ±3.9	31.6 ±3.9	36.2 ±3.4
Anomalies doppler	6 (42.8)	8 (42.1)	0
<i>Inversion cérébro-placentaire</i>	4 (28.6)	3 (15.8)	
<i>Diastole Nulle</i>	2 (14.3)	5 (26.3)	
<i>Réverse flow</i>	0	0	
Oligoamnios	0	3 (15.8)	4 (14.3)

Tableau 2 : Caractéristiques fœtales

SA: semaines d'aménorrhée ; RCIU: retard de croissance intra-utérin

	Fœtus Eutrophe (N=28)	RCIU (N=33)	p-valeur	Taille de l'effet [IC95%] (%)
StO2 basale (%)	83.7 ± 4.9	87 ± 4.7	0.009	69.1 [17.3 ; 120.9]
Pente de désaturation (%/min)	12.6 ± 3.2	11.8 ± 3.0	0.34	-24.8 [-75.4 ; 25.7]
Pente de resaturation (%/sec)	6.4 [4.9 ; 6.8]	6.3 [5.1 ; 6.7]	0.79	-7.0 [-57.4 ; 43.3]
Aire d'hyperhémie (unités*min)	9.7 [4.6 ; 15.5]	10.3 [3.7 ; 12.8]	0.70	-10.0 [60.3 ; 40.4]

Tableau 3 : Paramètres microcirculatoires NIRS + TIR selon la présence ou non d'un RCIU

Ischémie placentaire	Absente (N=22)	Présente (N=39)	p-valeur	Taille de l'effet [IC95%] (%)
StO2 basale (%)	83.4 ± 4.6	86.8 ± 4.9	0.010	71.9 [18.1 ; 125.7]
Pente de désaturation (%/min)	12.9 ± 3.2	11.7 ± 3.0	0.15	-38.0 [-90.7 ; 14.7]
Pente de resaturation (%/sec)	6.4 [4.6 ; 6.8]	6.3 [5.1 ; 6.7]	0.60	-14.2 [-66.5 ; 38.1]
Aire d'hyperhémie (unités*min)	9.9 [5.4 ; 15.4]	9.1 [3.4 ; 12.8]	0.41	-22.1 [-74.5 ; 30.3]

Tableau 4 : Paramètres microcirculatoires NIRS + TIR selon la présence ou non d'une ischémie placentaire histologique

Concernant la sévérité de l'atteinte fœto-placentaire : la comparaison des paramètres microcirculatoires entre les groupes « RCIU < 10^e percentile » et « RCIU < 3^e percentile », ainsi qu'entre « absence » et « présence d'anomalies Doppler » ont été présentés **tableau 5**. Le critère de sévérité sur l'oligoamnios n'a pas pu être analysé en raison du trop faible effectif (N=7) de cette atteinte. Les paramètres microcirculatoires n'étaient pas significativement différents entre ces groupes.

Sévérité du RCIU	RCIU < 10e P (N=14)	RCIU < 3e P (N=19)	p-valeur	Taille de l'effet [IC95%] (%)
StO2 basale (%)	88.3 ± 4.4	86.1 ± 4.8	0.20	-46.7 [-116.6 ; 23.3]
Pente de désaturation (%/min)	12.3 ± 3.3	11.5 ± 2.8	0.47	-25.7 [-95.0 ; 43.8]
Pente de resaturation (%/sec)	6.3 [5.3 ; 6.8]	6.3 [4.6 ; 6.6]	0.69	-14.8 [-83.9 ; 54.4]
Aire d'hyperhémie (unités*min)	6.2 [3.4 ; 10.8]	10.9 [6.2 ; 14.3]	0.13	-54.0 [-14.4 ; 126.3]

Anomalies Doppler	Absentes (N=19)	Présentes (N=14)	p-valeur	Taille de l'effet [IC95%] (%)
StO2 basale (%)	84 ± 4.9	87.2 ± 4.5	0.91	4.1 [-64.9 ; 73.2]
Pente de désaturation (%/min)	11.6 ± 2.4	12.1 ± 3.7	0.63	16.7 [-52.5 ; 85.9]
Pente de resaturation (%/sec)	6.3 [4.6 ; 6.6]	6.4 [5.1 ; 7.1]	0.36	33.3 [-36.2 ; 102.8]
Aire d'hyperhémie (unités*min)	9.1 [2.9 ; 12.8]	10.4 [4.0 ; 12.8]	0.86	7.4 [-61.7 ; 76.4]

Tableau 5 : Paramètres microcirculatoires NIRS +TIR selon la présence ou non de critères de sévérité de l'atteinte fœto-placentaire

IV. DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence une StO₂ basale moyenne plus élevée chez les mères pré-éclamptiques enceinte d'un fœtus en RCIU par rapport à celles avec un fœtus eutrophe (respectivement 87% vs 83,7%). La StO₂ basale était également plus élevée chez les patientes présentant des lésions ischémiques placentaires en comparaison avec celles qui n'en présentaient pas (86,8% vs 83,4%).

La StO₂ dépend principalement du débit microcirculatoire et de l'extraction tissulaire en oxygène, contrairement à la pente de désaturation qui est un reflet exclusif de l'extraction. Cette dernière n'étant pas significativement différente selon la présence ou non d'un RCIU, nous pouvons suggérer que les différences de StO₂ basale observées proviennent d'une différence de perfusion microcirculatoire (20,21). Or, la pré-éclampsie est marquée par une dysfonction endothéliale, avec une activation de la coagulation génératrice de microthrombi, une augmentation des cellules et marqueurs de l'inflammation, aboutissant à l'obstruction de certains capillaires et à une hétérogénéité de perfusion microcirculatoire. Ce type d'atteinte, observée notamment dans le sepsis a donné lieu à des modélisations pouvant expliquer les raisons pour lesquelles la StO₂ basale était paradoxalement plus élevée chez les mères de fœtus présentant un RCIU. De Backer et al. (52) **[Figure 3]** ont par exemple proposé que, partant d'un tissu homogènement perfusé et extrayant un débit fixe d'oxygène, si certains capillaires s'obstruent, le même débit sanguin entrant se répartit uniquement dans les capillaires perfusés, avec un débit très élevé (« perfusion de luxe ») ne permettant pas à ce territoire d'extraire convenablement. De plus, les territoires non perfusés ne peuvent pas extraire d'oxygène. Par ces deux phénomènes, la quantité d'oxygène présente sur le versant veineux du capillaire se trouve anormalement augmenté. C'est une hypothèse avancée par l'équipe de De Backer pour expliquer l'élévation de la SvO₂ dans le sepsis. Nous pourrions également proposer ce modèle pour expliquer l'élévation paradoxale de la StO₂ chez les patientes ayant un fœtus en RCIU ou

des lésions ischémiques placentaires (à savoir des anomalies de perfusion microcirculatoire liées à une obstruction capillaire hétérogène).

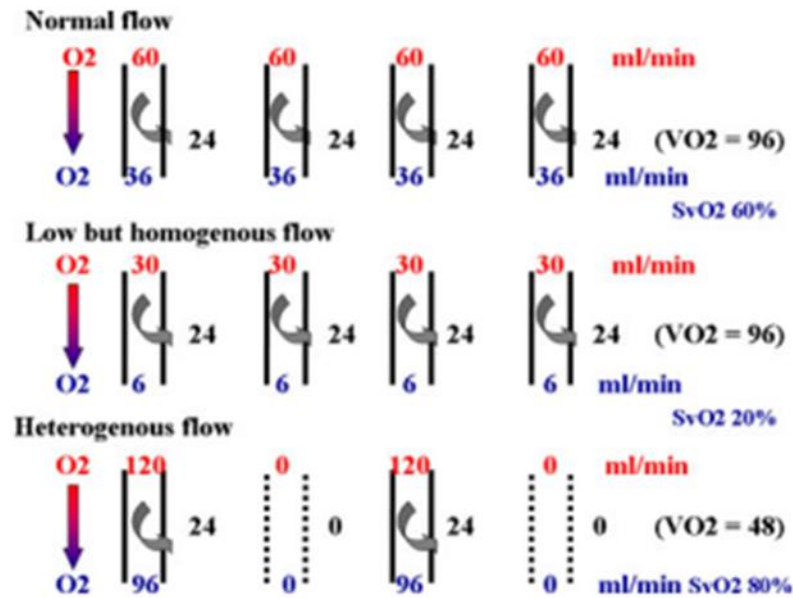


Figure 3 : Impact de la perfusion hétérogène sur le métabolisme tissulaire et la saturation veineuse en oxygène d'après De Backer et al (52)

Cependant, nos mesures microcirculatoires étaient réalisées à l'éminence thénar maternelle, et ne préjugent pas nécessairement d'une atteinte similaire au niveau placentaire. Pourtant, certaines études se sont intéressées à la relation entre la fonction placentaire et le RCIU grâce au NIRS au travers d'une électrode trans abdominale. L'étude de Hasegawa et al. de 2010 (53) avait comparé la StO2 placentaire avant l'accouchement chez 282 patientes enceintes de fœtus eutrophe pour l'âge gestationnel et 44 RCIU, et observait une StO2 plus élevée dans le groupe RCIU avec pré-éclampsie sévère que dans le groupe eutrophe (79,2% vs 74%). L'étude de Kawamura et al. de 2007 (54) comparait également la StO2 placentaire chez 15 patientes enceintes de fœtus RCIU (hors anomalies fœtale et grossesses multiples) avec 15 patientes ayant une grossesse normale, et la StO2 était significativement plus élevée en pré-partum dans le groupe RCIU (78,6% vs 70,2%) ainsi que juste avant l'accouchement (77,8%

vs 70,3%). Au total, le RCIU semble associée à une augmentation de la StO₂ à la fois placentaire et à l'éminence thénar. La pré-éclampsie étant une pathologie systémique, nous pouvons émettre l'hypothèse que d'après nos résultats, les anomalies de perfusion microcirculatoire observées dans la pré-éclampsie avec RCIU pourraient être approchées par ces deux techniques. Le NIRS placentaire ayant des inconvénients notables (il nécessite un placenta antérieur et une distance électrode-placenta inférieure à 4-5cm, et le signal peut être parasité par la circulation abdominale ou utérine maternelle, ainsi que les contractions), le NIRS à l'éminence thénar permettrait une approche indirecte mais fiable, aisée et reproductible de la microcirculation placentaire.

Par ailleurs, les paramètres microcirculatoires issus du NIRS lors du test d'ischémie-reperfusion brachiale n'étaient pas différents entre les groupes « RCIU » et « fœtus eutrophe » ainsi que dans les différents groupes histologique placentaire. La pente de désaturation reflète l'extraction en oxygène et l'utilisation de l'oxygène au niveau mitochondrial (38,40). L'absence de différence semble appuyer le modèle de De Backer et al. (cf.supra), dans lequel il n'y a pas de défaut d'extraction tissulaire chez les mères de fœtus RCIU mais une anomalie de perfusion liée à une décroissance de la densité fonctionnelle capillaire. Par ailleurs, la pente de resaturation étant le reflet de la vasodilatation artériolaire réactionnelle à l'ischémie et l'aire d'hyperhémie celui du recrutement capillaire post hypoxique (38,40), l'absence de différence sur ces paramètres pourrait s'expliquer par une réactivité vasculaire et un recrutement capillaire conservés chez les patientes ayant un fœtus en RCIU.

Concernant les critères de sévérité de l'atteinte fœto-placentaire échographique, il n'a pas été retrouvé de différence sur les paramètres microcirculatoires entre les groupes « RCIU <10^{ème} percentile » et « RCIU <3^{ème} percentile » ni entre les RCIU présentant une anomalie au doppler échographique et ceux n'en présentant pas. Etant donné que la StO₂ était plus élevée en cas de RCIU et de lésions ischémiques placentaires, nous nous serions attendus à des

anomalies microcirculatoires plus sévères (en l'occurrence une StO₂ encore plus élevée) en cas d'atteinte foeto-placentaire sévère. Une explication à l'absence de différence sur la StO₂ entre les groupes pourrait être le fait que parmi 14 les RCIU < 10^{ème} percentile, 43% comportait déjà des critères de sévérité doppler (4 inversions cérébro-placentaires et 2 une diastole nulle).

Nos résultats sont cohérents avec les données disponibles sur le sujet. Notre à équipe a réalisé deux études au préalable s'intéressant aux anomalies microcirculatoires obtenues à l'éminence thénar grâce à la technique NIRS+TIR. La première (55) avait pour objectif de rechercher une altération du débit cardiaque et de la microcirculation en comparant 26 patientes pré-éclamptiques et 26 témoins appariées selon l'âge gestationnel en pré-partum. La StO₂ était plus élevée chez les patientes pré-éclamptiques que chez les témoins (85,5% vs 80,7%). La seconde (56) étude étudiait l'évolution des paramètres microcirculatoires dans le postpartum immédiat chez 37 patientes pré-éclamptiques. Elle retrouvait une diminution significative de la StO₂ basale entre J0 et J2 (82,1 vs 79,6), ce qui pourrait laisser entendre que les anomalies microcirculatoires évolueraient favorablement après la délivrance placentaire, en accord avec l'évolution clinico-biologique habituelle des patientes. Ces deux études nous suggèrent 1) la présence d'anomalie micro circulatoire chez la patiente pré- éclamptique par rapport à la patiente saine et 2) une amélioration de ces anomalies dans le post partum immédiat. Au vu de ces résultats, et étant donné que dans notre étude, nous observons une StO₂ également plus élevée chez les patientes avec des lésions ischémiques placentaire et les patientes avec un fœtus en RCIU, nous pouvons penser que ces anomalies de perfusion capillaire pourraient refléter un défaut de perfusion placentaire avec potentiellement une hypoxie fœtale, pouvant avoir une part de responsabilité dans le développement du RCIU.

Concernant les biais notre étude : Jeanne de Flandre est une maternité de niveau 3 de recours régional, avec une population importante de forme sévère de pré éclamptique et de RCIU, créant un biais de recrutement et un effet centre pouvant limiter l'extrapolation de nos

résultats à d'autres maternités. Par ailleurs, les traitements anti-hypertenseur sont des facteurs confondants, nous avons une proportion importante de patientes traitées (68,9%), l'amélioration de la macro-circulation (diminution des résistances vasculaires systémiques par vasodilatations, diminution de la post charge et possiblement une amélioration du débit cardiaque) pourrait influencer sur la microcirculation (notamment la perfusion tissulaire et donc la StO₂), ainsi nous pouvons nous demander si nos résultats auraient été similaires chez des patientes non traitées. De même, l'utilisation de traitement anticoagulant et anti-agrégant plaquettaire peu agir sur l'obstruction capillaire en restaurant une partie du flux micro circulatoire par action sur les micro-trombi fibrino-cruoriques. Cependant, nous avons une proportion faible de patientes traitées (8,2 et 6,6%). Enfin, Les mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie selon son apparition précoce (<34SA) ou tardive sont différents dans la littérature. La dysfonction endothéliale est plus particulièrement décrite chez les PE précoce ayant pour origine une mal placentation, avec en conséquence un défaut de perfusion utéro placentaire précoce et très altérée. Dans la PE tardive il s'agit d'une sénescence placentaire (57) de fin de grossesse, les capacités placentaires devenant insuffisantes avec également des anomalies macro-circulatoire maternelles (augmentation des résistances vasculaire systémique au 3^{ème} trimestre, augmentation de la résistance des artères utérines) (58). Ces mécanismes aboutissent à un défaut de perfusion foeto placentaire tardif expliquant l'apparition plus tardive de RCIU et/ou de souffrance fœtale. Ceci peut être un facteur confondant de l'interprétation des chiffres de StO₂, car dans notre étude les termes moyens des RCIU étaient d'environ 32SA (précoce). Ceci peut suggérer que les anomalies microcirculatoires sont peut-être plus profondes dans notre population.

Notre étude comporte certaines limites, l'une des principales était des effectifs trop faibles de RCIU, ne permettant pas un appariement sur des facteurs tel que la présence d'une anomalie doppler ou d'un oligoamnios pour évaluer, sans biais de classement, la sévérité de

l'atteinte fœtale. La technique NIRS présente une variabilité inter-machine, ainsi il existe une limite de l'extrapolabilité en fonction du dispositif étudié (variations de longueur d'onde et d'algorithmes de mesure, degré de pénétration tissulaire) (59). Par ailleurs, nous ne pouvons donc pas écarter le biais de mesure lié à une variabilité inter-individuelle des valeurs de NIRS, car il n'existe pas de donnée chez la pré-éclampsie stable où sont répétées les mesures de StO₂ chez les mêmes patientes au cours du temps.

Concernant les perspectives de cette étude, le NIRS à l'éminence thénar pourrait permettre au travers de la mère d'avoir une approche de la perfusion microcirculatoire fœto-placentaire. Pour le confirmer, nous pourrions comparer les mesures aux deux sites chez les mêmes patientes. Par ailleurs, étant donné que le TIR est long et potentiellement gênant dans le cadre de mesure répétitives, et que les paramètres dynamiques issus du TIR ne semblent pas perturbés en cas d'atteinte fœto-placentaire dans notre étude, nous pourrions mesurer uniquement de la StO₂ basale sans TIR pour les études sur cette thématique, ce qui faciliterait les mesures et améliorerait l'acceptabilité pour la patiente. Il serait par exemple intéressant d'étudier le NIRS en début de grossesse, et de tester si la StO₂ est prédictive de la survenue d'une pré-éclampsie et/ou d'un RCIU, en comparaison au doppler utérin du 1^{er} trimestre de grossesse chez les patientes à risque. De plus, il pourrait être envisagé d'adjoindre le NIRS aux techniques de surveillance usuelles dans le management prénatal (32,46), et il serait en particulier pertinent de tester si la variation de StO₂ au cours de mesures répétées dans le temps est associée à la survenue d'issues fœtales défavorables, afin de proposer par exemple les modalités de surveillance échographique renforcée.

V. CONCLUSION

Cette étude microcirculatoire chez les patientes pré-éclamptiques effectuée à l'aide du NIRS + TIR a mis en évidence une augmentation significative de la StO₂ chez les patientes avec un fœtus en RCIU ou présentant des lésions ischémiques placentaires. Une dysfonction endothéliale causant une hétérogénéité de perfusion capillaire par la présence de micro-thrombi, pourrait nous permettre d'expliquer cette élévation « paradoxale » de la StO₂. Nous pouvons donc suggérer qu'il existe des troubles de perfusion microcirculatoire placentaire plus importants en cas de RCIU et de lésions ischémiques placentaires. L'absence de différence observée sur les autres paramètres microcirculatoires issus du TIR, nous laisserait penser que cette anomalie de perfusion capillaire est la principale altération microcirculatoire en cas d'anomalies fœto-placentaires chez la patiente pré éclamptique.

Cette technique non invasive, innovante dans le cadre de l'obstétrique, permettrait au travers de la mère, d'approcher la perfusion foeto-placentaire et l'oxygénation fœtale. Cette méthode pourrait devenir un outil diagnostique supplémentaire pour les cliniciens dans le management de cette pathologie imprévisible si davantage de données venaient à confirmer son utilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M. HTA et grossesse, Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle. 2015.
2. Bonnet M-P, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C. RFE Communes SFAR-CNGOF - Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. juin 2014;2(6):e323-33.
4. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. sept 2013;170(1):1-7.
5. Deneux-tharoux C, Saucedo M. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, 2010–2012. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. déc 2017;45(12):S8-21.
6. Données épidémiologiques générales liées à la grossesse (HAS 2012). 2012;10.
7. Redman CW. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science*. 10 juin 2005;308(5728):1592-4.
8. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. mars 2009;30:32-7.
9. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman MEA. Decidual vasculopathy in preeclampsia: Lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta*. sept 2013;34(9):805-9.
10. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mars 2011;204(3):193-201.
11. Stanek J. Histological Features of Shallow Placental Implantation Unify Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol*. mars 2019;22(2):112-22.
12. Zsengellér ZK, Rajakumar A, Hunter JT, Salahuddin S, Rana S, Stillman IE, et al. Trophoblast mitochondrial function is impaired in preeclampsia and correlates negatively with the expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health*. oct 2016;6(4):313-9.
13. Yung H, Korolchuk S, Tolkovsky AM, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Endoplasmic reticulum stress exacerbates ischemia-reperfusion-induced apoptosis through attenuation of Akt protein synthesis in human choriocarcinoma cells. *FASEB j*. mars 2007;21(3):872-84.
14. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant J-F, Pignon M-R, Noel A, et al. Overexpression of the Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor in Preeclamptic Patients: Pathophysiological Consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2003;88(11):5555-63.

15. Ahmad S, Ahmed A. Elevated Placental Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Inhibits Angiogenesis in Preeclampsia. *Circulation Research*. 29 oct 2004;95(9):884-91.
16. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. janv 2008;21(1):9-23.
17. Southcombe J, Tannetta D, Redman C, Sargent I. The Immunomodulatory Role of Syncytiotrophoblast Microvesicles. *Penha-Goncalves C, éditeur. PLoS ONE*. 25 mai 2011;6(5):e20245.
18. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS, et al. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia. *Kanellopoulos-Langevin C, éditeur. PLoS ONE*. 17 juin 2016;11(6):e0157584.
19. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 1 mars 2003;111(5):649-58.
20. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA. Preeclampsia: Linking Placental ischemia with maternal endothelium and vascular dysfunction, comprehensive physiology. 1^{re} éd. 2021 [cité 1 sept 2021]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/cphy>
21. Vial F, Baka N-E, Herbain D. prééclampsie eclampsie, EMC-anesthésie-Réanimation, Vol 40, n°2. Elsevier Masson SAS; 2020.
22. Neal CR, Hunter AJ, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Plasma from women with severe pre-eclampsia increases microvascular permeability in an animal model in vivo. *Clinical Science*. 1 oct 2004;107(4):399-405.
23. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning From the Placenta: Acute Atherosclerosis and Vascular Remodeling in Preeclampsia—Novel Aspects for Atherosclerosis and Future Cardiovascular Health. *Hypertension*. déc 2010;56(6):1026-34.
24. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia. *IJMS*. 2 mars 2015;16(3):4600-14.
25. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. 2008;294:10.
26. Goulopoulou S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension*. déc 2017;70(6):1066-73.
27. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Preeclampsia. :19.

28. Calicchio R, Buffat C, Vaiman D, Miralles F. Dysfonction endothéliale : rôle dans le syndrome maternel de la prééclampsie et conséquences à long terme pour le système cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. juin 2013;62(3):215-20.
29. Ducloy-Bouthors A-S. Hémostase et prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mai 2010;29(5):e121-34.
30. Marcorelles P. Intérêt de l'examen anatomopathologique dans la pré-éclampsie, Réunion du Groupe de Recherche et d'Etude du Placenta. 2012.
31. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. mai 2017;295(5):1061-77.
32. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. août 2020;56(2):298-312.
33. Campbell BA. UTILIZING SONOGRAPHY TO FOLLOW FETAL GROWTH. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. sept 1998;25(3):597-607.
34. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure: Consensus definition of FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol*. sept 2016;48(3):333-9.
35. Botsis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler Assessment of the Intrauterine Growth-Restricted Fetus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1 déc 2006;1092(1):297-303.
36. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction: Update on FGR. *Prenat Diagn*. juill 2014;34(7):655-9.
37. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. avr 2013;208(4):290.e1-290.e6.
38. Pottecher J. STO2. MAPAR 2009.
39. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent J-L. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. sept 2007;33(9):1549-56.
40. Creteur J. Monitoring de la saturation tissulaire musculaire en oxygène dans les états de choc. *Réanimation*. avr 2009;18(3):254-60.
41. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. 2007;293:7.
42. Butler E, Mahendran S, Nguyen J, Aneman A. Microvascular reactivity, assessed by near-infrared spectroscopy and a vascular occlusion test, is associated with patient outcomes following cardiac surgery: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*. mai 2018;35(5):356-64.

43. Lee J-H, Jang Y-E, Song I-K, Kim E-H, Kim H-S, Kim J-T. Near-Infrared Spectroscopy and Vascular Occlusion Test for Predicting Clinical Outcome in Pediatric Cardiac Patients: A Prospective Observational Study. *Pediatric Critical Care Medicine*. janv 2018;19(1):32-9.
44. Duret J, Pottecher J, Bouzat P, Brun J, Harrois A, Payen J-F, et al. Skeletal muscle oxygenation in severe trauma patients during haemorrhagic shock resuscitation. *Crit Care*. déc 2015;19(1):141.
45. Hughes DS, Magann EF. Antenatal fetal surveillance “Assessment of the AFV”. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. janv 2017;38:12-23.
46. Carbone B, Vayssière C, Senthilhes L. Le retard de croissance intra-utérin, Recommandation pour la pratique clinique (CNGOF). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2013;34(5):513.
47. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care*. 2009;13(Suppl 5):S4.
48. Poeze M. Tissue-oxygenation assessment using near-infrared spectroscopy during severe sepsis: confounding effects of tissue edema on StO₂ values. *Intensive Care Med*. mai 2006;32(5):788-9.
49. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim H, 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*. 2009;13(Suppl 5):S3.
50. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul J-L. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy: *Critical Care Medicine*. avr 2011;39(4):695-701.
51. 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*. 2011;15(5):R214.
52. 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*. nov 2010;36(11):1813-25.
53. Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Evaluation of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction. *Journal of Perinatal Medicine [Internet]*. 1 janv 2010 [cité 1 sept 2021];38(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm.2010.003/html>
54. Kawamura T, Kakogawa J, Takeuchi Y, Takani S, Kimura S, Nishiguchi T, et al. Measurement of Placental Oxygenation by Transabdominal Near-Infrared Spectroscopy. *Amer J Perinatol*. févr 2007;24(3):161-6.

55. Gonzalez Estevez M. Evaluation hémodynamique macro- et microcirculatoire non invasive comparative de la parturiente pré-éclamptique: résultats préliminaires. Thèse médecine 2014.
56. Vasse C. Microcirculation et prééclampsie: Evolution dans le post-partum précoce des paramètres microcirculatoires obtenus en spectroscopie de proche infra-rouge au cours d'un test d'ischémie-reperfusion artérielle brachiale. Thèse médecine 2017.
57. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 15 juill 2019;l2381.
58. Mecacci F, Avagliano L, Lisi F, Clemenza S, Serena C, Vannuccini S, et al. Fetal Growth Restriction: Does an Integrated Maternal Hemodynamic-Placental Model Fit Better? *Reprod Sci*. sept 2021;28(9):2422-35.
59. Chung J, Ji S-H, Jang Y-E, Kim E-H, Lee J-H, Kim J-T, et al. Evaluation of Different Near-Infrared Spectroscopy Devices for Assessing Tissue Oxygenation with a Vascular Occlusion Test in Healthy Volunteers. *J Vasc Res*. 2020;57(6):341-7.
60. Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. oct 2015;5(10):a023473.
61. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mars 2010;29(3):e13-8.

ANNEXES

ANNEXE 1 : physiopathologie de la prééclampsie

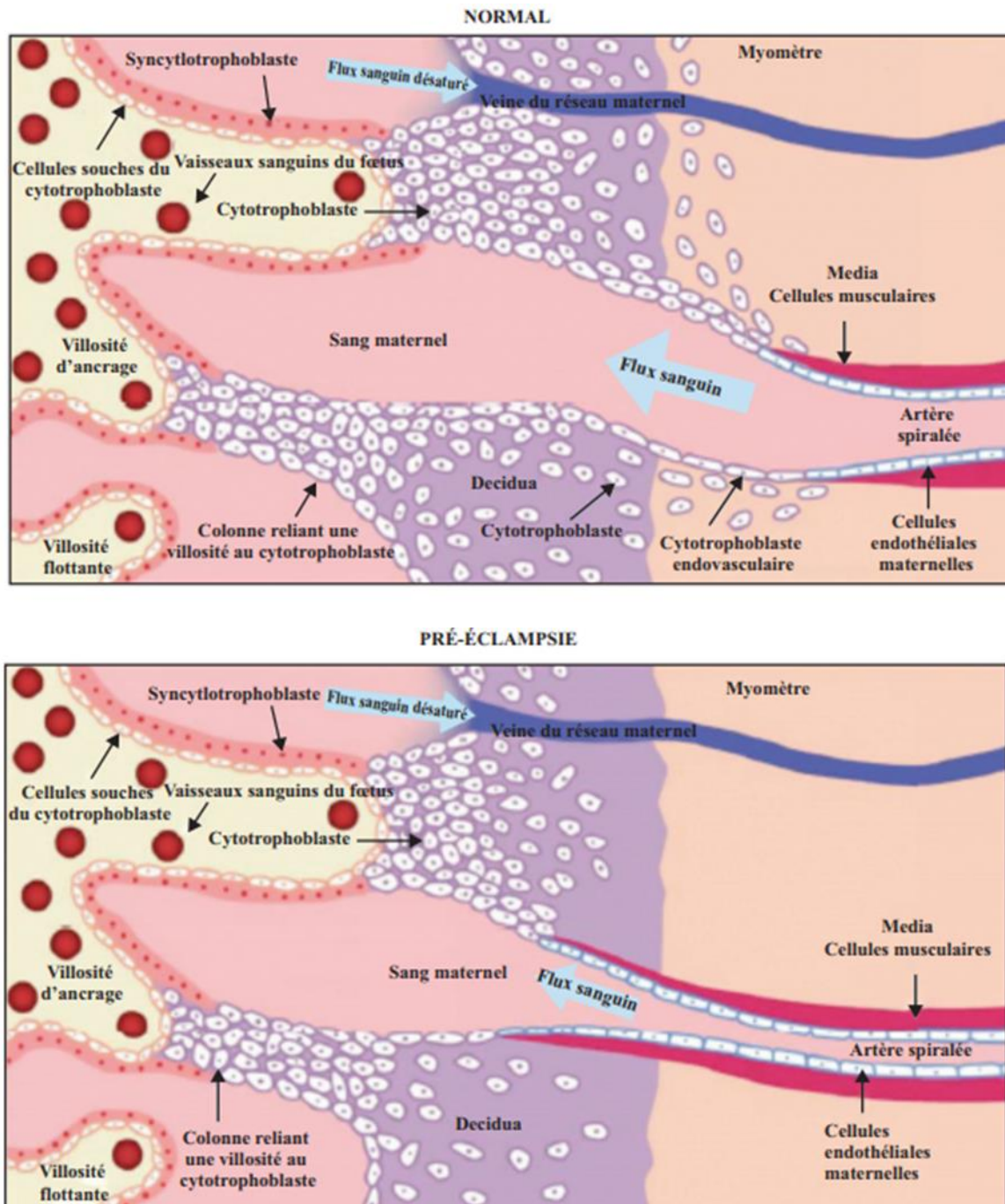


Image 1 : Représentation du remodelage des artères spiralées par les cellules du cytotrophoblaste d'après Hod et al (60)

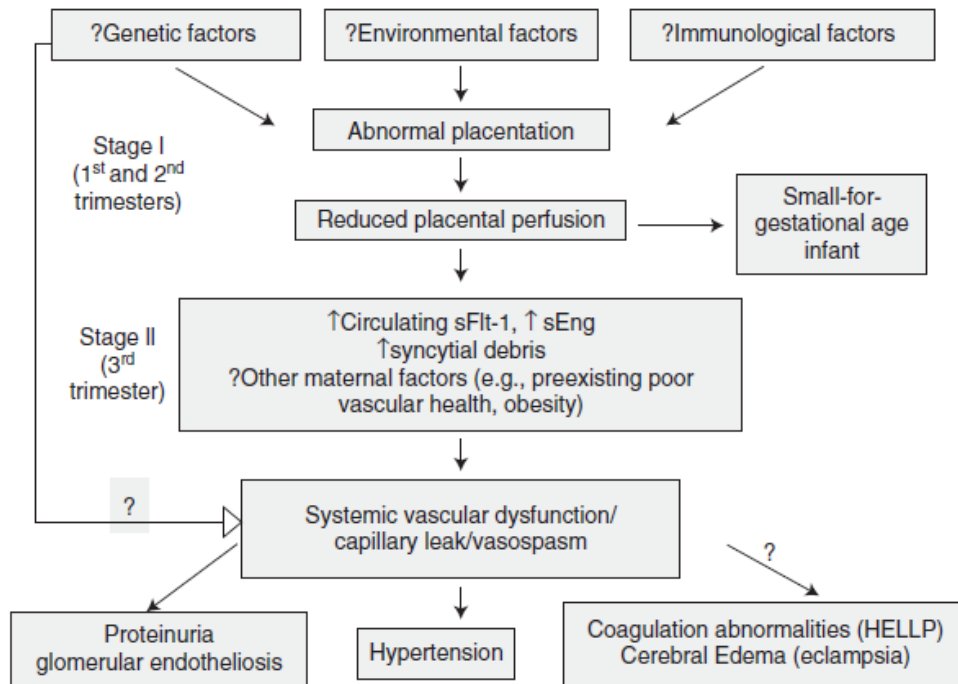


Figure 1 : schémas des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pré-éclampsie d'après Hod et al (60)

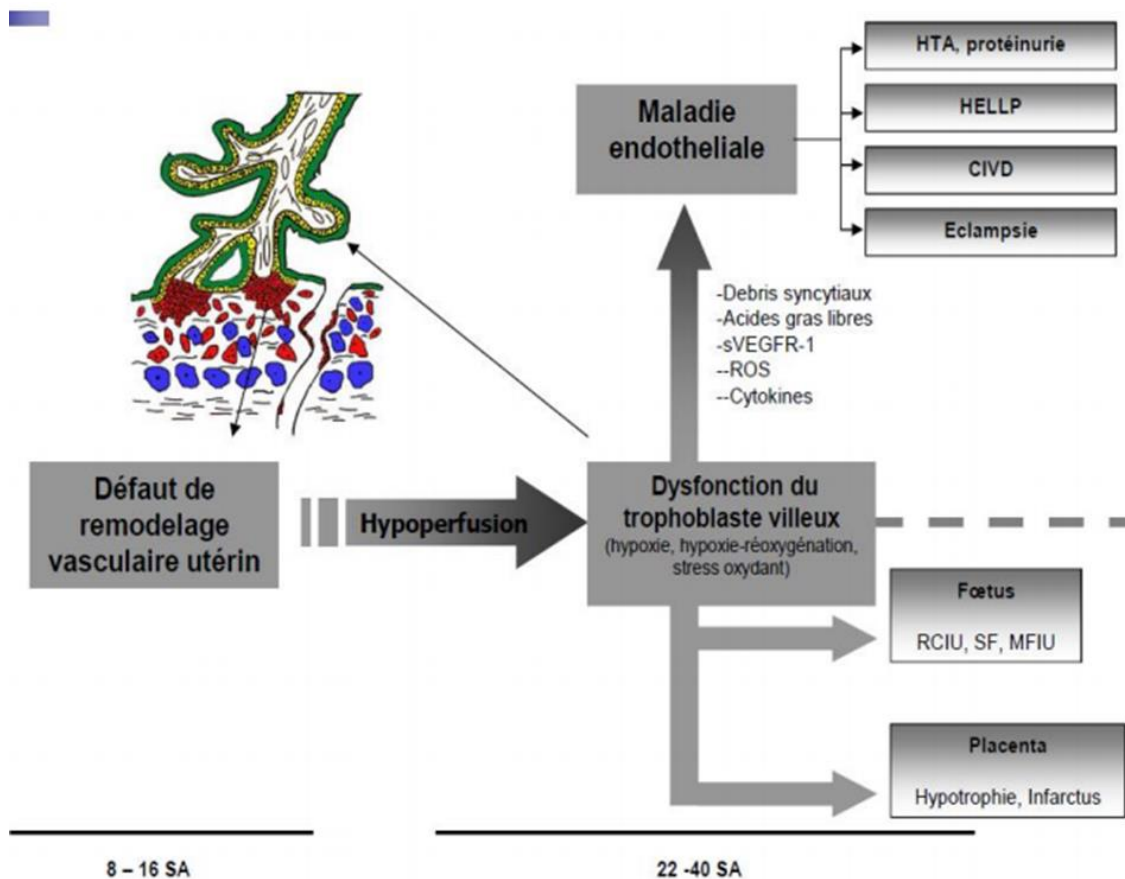


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie d'après Tsatsaris et al. (61)

ANNEXE 2 : Moniteur Inspectra® (Hutchinson Technology®)



Image 1 : Mise en place de l'électrode de mesure de StO2 à l'éminence thénar

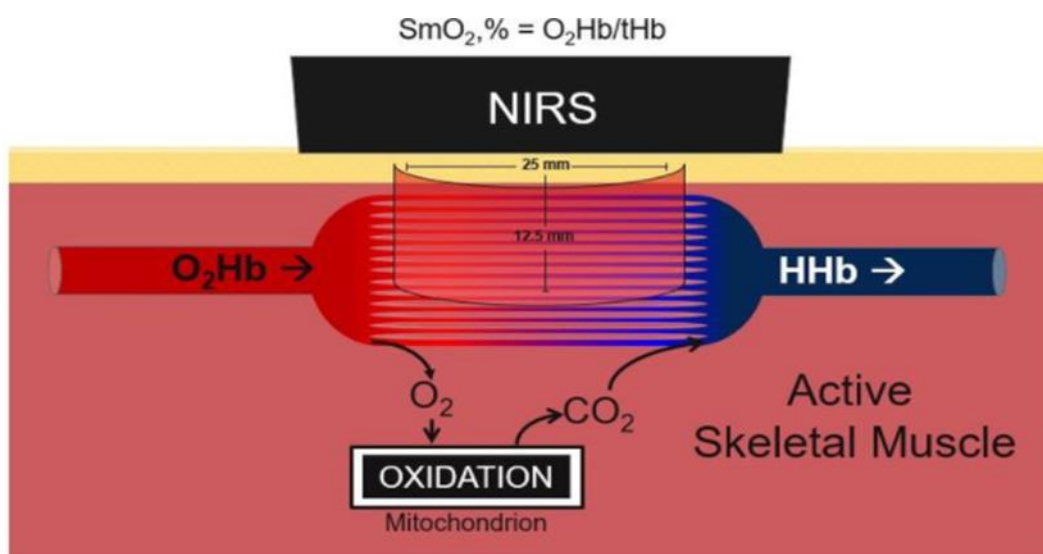


Image 2 : principe de mesure de la StO2 par spectroscopie de proche infrarouge

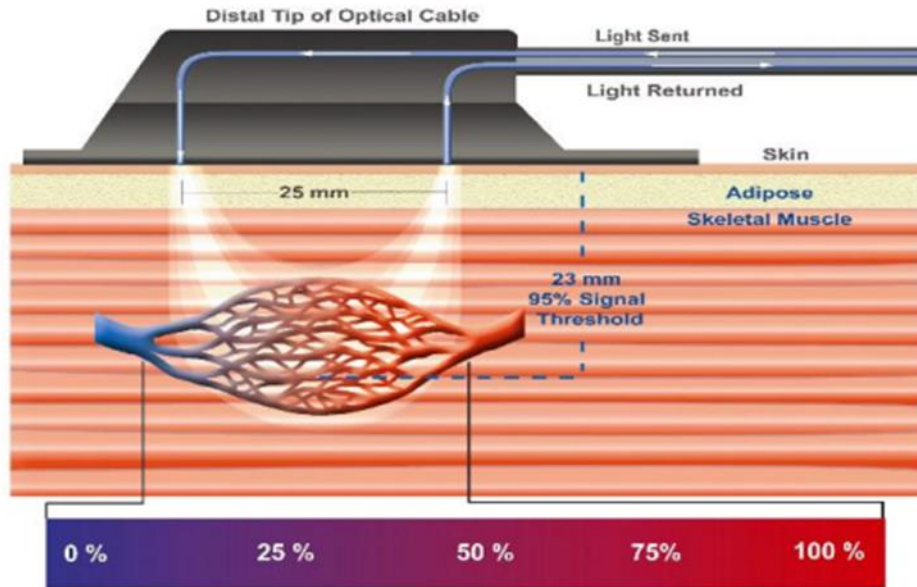


Image 3 : Principe de mesure de la technique NIRS d'après Pottecher et al. (38)

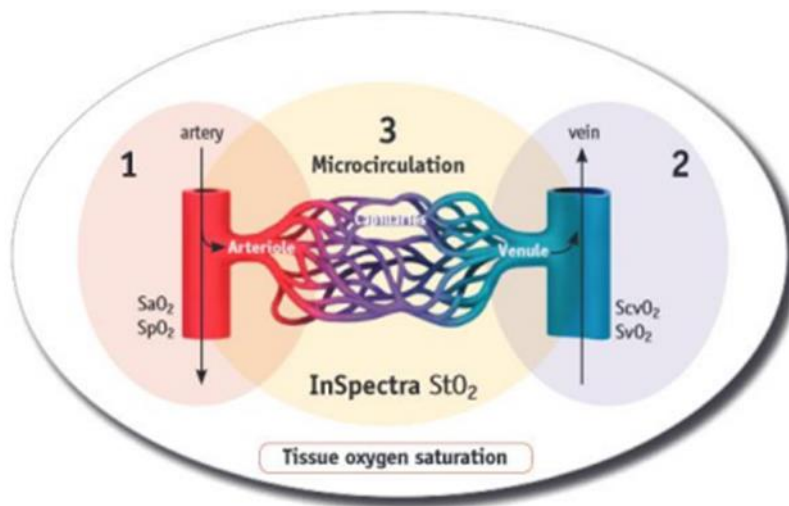
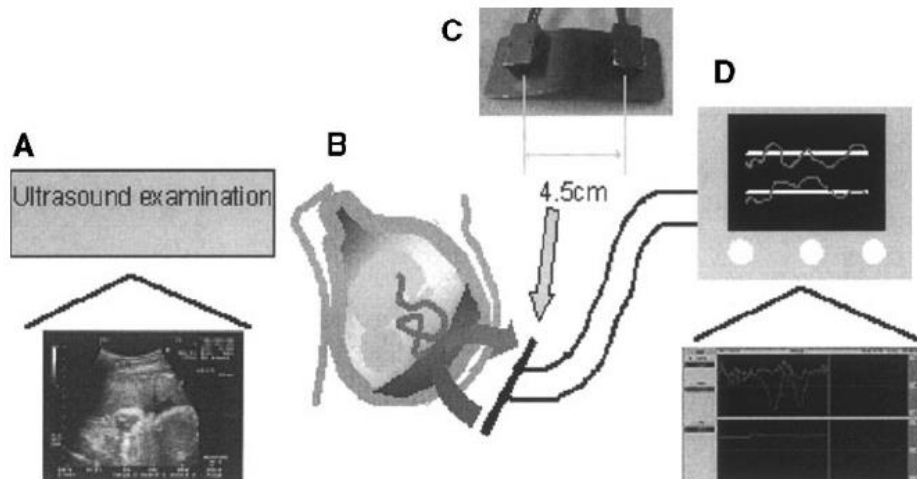


Image 4 : Evaluation de la microcirculation par la mesure de la StO2

ANNEXE 4 : NIRS placentaire d'après Kawamura et al. (54)



A : l'échographie permet d'évaluer la position du placenta ; B : l'électrode est placée en regard à la surface abdominale ; C : l'espacement des optodes (émetteur et receveur) permet de transmettre les faisceaux lumineux sur une profondeur de 4,5cm ; D : saturation veineuse en oxygène est mesuré par le NIRS

ANNEXE 5 : ABSTRACT

Purpose : Preeclampsia causes maternal systemic endothelial dysfunction affecting microcirculation. One of the consequences of this disease is an impaired fetal and placental perfusion that can lead to placental ischemia and intrauterine fetal growth restriction (FGR). The aim of this study is to seek a link between maternal microcirculatory parameters measured in near-infrared spectroscopy (NIRS) and the presence of feto-placental anomalies or fetal ultrasound severity criteria.

Method : Prospective, observational, monocentric study. We have measured tissue oxygen saturation (StO₂) and its variation by NIRS during brachial vascular occlusion test (VOT). Each one of the microcirculatory parameters was compared according to the appearance or not of an FGR, placental ischemic injuries to histological examination and ultrasound severity criteria (FRG <3^e percentile, and/or oligoamnios and/or doppler anomalies).

Results : 61 patients were analyzed, 33 with FGR. StO₂ was higher in « FGR » group than in the « eutrophic fetus » group (87%±4,7 vs 83,7%±4,9, p=0,009, standardized difference 69,08% IC95%[17,25 ; 120,91]). StO₂ baseline was also higher in case of ischemic placental injuries (86,8%±4,9 vs 83,4%±4,6, p=0,010, standardized difference 71,90% IC95%[18,10 ; 125,70]). There was no significant difference on other microcirculatory parameters in each group. No StO₂ difference was found between patients with or without ultrasound severity criteria.

Conclusion : This study reveals a higher StO₂ in case of feto-placental impairment. This could be explained by heterogeneity in microcirculation perfusion flow with obstructed capillaries by micro-thrombosis. Coagulation and inflammatory disorders are described in endothelial dysfunction. With this non-invasive method, it seems possible to assess microcirculatory fetal and placental perfusion through maternal measure.

AUTEUR : Dumas Myriam

Date de soutenance : Le 05 octobre 2021

Titre de la thèse : « Y a-t-il une association entre paramètres microcirculatoires maternels mesurés en spectroscopie de proche infrarouge (NIRS) et les anomalies foeto-placentaires observées dans la pré-éclampsie ? »

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : DES d'Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : pré-éclampsie, spectroscopie de proche infrarouge, NIRS, microcirculation

Résumé :

Contexte : La pré-éclampsie est à l'origine d'une dysfonction endothéliale systémique maternelle atteignant la microcirculation, avec potentiellement un défaut de perfusion foeto-placentaire pouvant aboutir à une ischémie placentaire et un retard de croissance intra-utérin (RCIU). L'objectif de notre étude était de rechercher un lien entre les paramètres microcirculatoires maternels mesurés en spectroscopie de proche infrarouge (NIRS), et la présence d'anomalies foeto-placentaires ou de critères de sévérité fœtale échographique.

Méthode : Etude prospective, observationnelle monocentrique. Nous avons mesuré en NIRS à l'éminence thénar, la saturation tissulaire en oxygène (StO₂) basale et ses variations au cours d'un test d'ischémie-reperfusion (TIR) brachiale. Chacun des paramètres microcirculatoires étaient comparés selon présence ou non d'un RCIU, de lésions ischémiques à l'examen histologique du placenta, et de critères de sévérité échographique (RCIU < 3^{ème} percentile, et/ou oligoamnios, et/ou anomalies au Doppler).

Résultats : 61 patientes étaient analysées, 33 fœtus présentaient un RCIU. La StO₂ était plus élevée dans groupe « RCIU » que dans le groupe « eutrophe » (87%±4,7 vs 83,7%±4,9, p=0,009, taille d'effet 69,08% IC95% [17,25 ; 120,91]). La StO₂ basale était également plus élevée en cas de lésions ischémiques placentaires (86,8%±4,9 vs 83,4%±4,6, p=0,010, taille d'effet 71,90% IC95% [18,10 ; 125,70]). Il n'y avait pas de différence significative sur les autres paramètres microcirculatoires entre ces groupes. Il n'a pas été retrouvé de différence de StO₂ entre les patientes présentant ou non des critères de sévérité échographique.

Conclusion : Notre étude met en évidence une StO₂ plus élevée en cas d'atteinte foeto-placentaire, pouvant s'expliquer par une perfusion microcirculatoire hétérogène liée à une obstruction capillaire par des micro-thrombi. Le NIRS pourrait permettre, au travers de la mère d'avoir un reflet de la perfusion microcirculatoire foeto-placentaire.

Composition du Jury :

Président : Pr Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Pr Véronique DEBARGE

Pr Charles GARABEDIAN

Dr Anne Frédérique DALMAS

Directeur de thèse : Max GONZALEZ ESTEVEZ