



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Philippe GUERCI

Le 16 septembre 2013

**Oxygénation cérébrale par spectrométrie en proche infrarouge
(NIRS) au cours de la prééclampsie.**
Etude préliminaire de l'impact du sulfate de magnésium.

Examineurs de la thèse :

M. Claude MEISTELMAN	Professeur	Président
M. Hervé BOUAZIZ	Professeur	Juge
Mme Marie-Reine LOSSER	Professeur	Juge
Mme Florence VIAL	Docteur en Médecine	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseeurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
 =====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel
WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale
Président de thèse

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, je ne peux que vous en exprimer ma gratitude. Depuis la première année de mon internat vous m'avez soutenu et donné votre confiance. Vous avez toujours été juste et protecteur, je vous en remercie sincèrement. J'admire votre charisme, vos prises de positions tant pour les internes que pour l'ensemble de la profession que vous défendez ardemment. Votre notoriété sur le plan international dans certains domaines d'excellence de notre spécialité, force le respect et l'admiration. J'espère être à la hauteur de vos attentes. Les années à venir seront faites de beaux projets à vos côtés, j'en suis persuadé. Que ces quelques mots soient le témoignage de mon infinie reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale
Jury de thèse

Ce travail n'aurait pas été possible sans votre accord, votre collaboration et votre confiance. Merci d'en être le juge. Au fil des années, s'est établie une relation de connivences intellectuelles qui nous ont permis de réaliser plusieurs publications et projets. J'apprécie votre sympathie et votre soutien pour les projets passés et à venir, ainsi que votre bonne humeur particulièrement agréable. Abordable en toutes circonstances, vous démontrez que l'Anesthésie-Réanimation est une discipline ouverte et à l'écoute des autres spécialités, s'intégrant dans un schéma de prise en charge globale du patient. Vous contribuez à maintenir cette image dynamique et positive de notre spécialité. L'ensemble des internes peut en témoigner. Soyez assuré de mon admiration et de mon respect.

A Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER
Professeur d'Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'Urgence
Directeur de thèse

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail. Votre rigueur et la pertinence de votre expertise sont un gage de perfection pour tous les internes. Votre disponibilité sans faille, votre expérience, vos conseils avisés, et la pertinence de vos remarques m'ont permis de mener à bien ce travail comme d'autres auparavant. Je vous en remercie de tout cœur. J'espère pouvoir être un futur collègue à la hauteur de vos attentes. Plusieurs projets scientifiques de grande envergure nous attendent, votre compagnonnage nous aidera à les réaliser. J'ai le plus grand respect et une immense estime pour vous.

A Madame le Docteur Florence Vial
Anesthésiste-réanimateur à la Maternité Régionale
Universitaire de Nancy
Jury de thèse

Florence, je connais l'importance que tu attaches aux mots, alors je souhaite que ces quelques lignes reflètent ma plus profonde gratitude. Il est des personnes dans la vie qui ont le don de vous porter, de vous révéler et de faire de vous le meilleur, tu es l'une d'entre elle. Je ne suis pas le premier à qui tu as mis le pied à l'étrier, et je ne serais pas non plus le dernier. Tu as la capacité de tisser des liens forts avec les internes et les assistants en leur insufflant une motivation particulière. Tu es pour certains, une épaule sur qui se reposer, une oreille attentive à qui se confesser, j'espère simplement qu'ils pourront te rendre la pareille. Ton altruisme est sans limite. Des praticiens hospitaliers tel que toi sont une richesse pour le CHU, les perdre serait un désastre. Sans toi ce travail aurait été simplement impossible. Les inclusions des patientes n'ont pas été faciles et ont demandé de nombreux sacrifices, j'en ai totalement conscience. Merci pour tes relectures et pour tes commentaires toujours pertinents. Depuis 2 ans maintenant, nous avons accomplis de belles choses, de beaux travaux et publications, et j'espère pouvoir pérenniser cette si précieuse collaboration. Nous avons de grands projets dans l'avenir et j'ai confiance dans leur réussite. Je te remercie pour la confiance que tu me portes et ce soutien indéfectible.

A Monsieur le Professeur Dan LONGROIS
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Votre départ de Nancy pour des horizons Parisiens est une perte immense. Malgré votre savoir sans limite, vous avez su rester accessible aux étudiants. Durant mon année de Master recherche vous m'avez toujours soutenu et vous vous êtes rendu disponible malgré la distance nous séparant. Vous avez su me transmettre l'envie de poursuivre la recherche et la science en dépit de toutes les barrières notamment celles des publications dans les journaux internationaux. Je suis fier d'avoir pu bénéficier de vos conseils sages et avisés. Merci d'avoir partagé toutes ces connaissances et ces projets. Votre héritage n'a pas de prix, mes remerciements pas de limites.

A mes parents

Maman, je te dois tout, j'ai pesé mes mots avant de les écrire je t'assure. Je me remémore tous ces instants de mon enfance qui ont fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Ta confiance inébranlable, tes encouragements et ton soutien perpétuel m'ont permis d'être là. J'espère que tu éprouves la même fierté que moi ce jour. Je sais que je ne te l'ai pas assez dit alors je l'écris : « je t'aime ».

Papa, nos relations ont toujours été complexes à plusieurs titres. Même si tu as déjà vécu plusieurs fois des thèses d'exercice, j'espère que tu savoureras cette ultime avec une certaine fierté. J'hérite d'un nom et d'une certaine vision de ce qu'est la médecine, j'espère pouvoir l'honorer.

A mon fils Paul

Tu es l'amour de ma vie. Il n'existe pas assez de mots pour décrire l'immense fierté que je ressens quand je te vois. Tes magnifiques yeux et ton sourire sont un moteur essentiel à ma vie. J'espère qu'un jour tu auras l'occasion de lire ces quelques mots. Je t'aime mon lapin.

A Magalie

Tu partages quotidiennement les bons comme les mauvais moments de cette vie. Tu as surmonté cette étape difficile qu'était l'écriture de cette thèse, en faisant preuve d'indulgence et de compréhension. Je te remercie profondément pour cela, je sais que tu l'as traversé également. Il y a 18 mois Paul naissait, c'est le plus beau cadeau que tu pouvais me faire.

A mon frère Pierre

Pierre, tu incarnes pour moi l'expression d'une certaine ambivalence sentimentale. Détestable aussi bien qu'adorable à certains moments, tu as toujours eu un certain chic pour faire basculer rapidement mes sentiments. Une certaine forme d'exception, diront certains.

A mes grands-parents

Grand-père, là où tu es, tu pourras certainement me voir. Je te remercie de tous ces tendres moments dans mon enfance à la quincaillerie, sur le quai de Londres, et où tu m'as fait découvrir les vestiges de la guerre sur les alentours de Verdun.

Grand-mère, même si les moments actuels sont difficiles à vivre, je ne garde que le meilleur. J'espère que tu es fière de moi.

Mamie Hélène, tu es toujours quelque part dans mes pensées, particulièrement quand je mange des spaghettis bolognaise.

A tous les autres membres de ma famille

A mes demi-frère et sœurs, mes oncles et tantes, vous êtes nombreux à avoir passé ce cap de la thèse ou travaillez dans le domaine paramédical. Vous connaissez l'importance de ce moment.

A mes amis proches

François, près de 27 ans d'amitié, tu réalises tes rêves, je réalise les miens. Je suis heureux que la vie nous offre cette opportunité. Tu as toujours été là pour moi à n'importe quel moment, considère la réciproque totalement vraie.

Romain, je te dédicace cette thèse, tu sais combien c'est un moment particulier. Dans le civil ou le militaire, l'important est d'aimer ce qu'on fait.

Arnaud, même en t'ayant perdu de vue je n'ai pas oublié. C'était un plaisir de travailler avec ton père.

A mes voisins, Cédric, Nathalie, Mathieu, Amélie, cette année a été dure et je ne vous ai pas vu autant que souhaité, mais c'est toujours un plaisir d'être avec vous. Merci pour les activités sportives et les soirées ensemble ces dernières années.

Loïc, Mathias, nous partageons les mêmes objectifs. L'année du master a été l'occasion de faire votre rencontre et de tisser des liens d'amitié forts.

A mes collègues, co-internes et amis

Manu, c'est un réel plaisir de travailler avec toi. Je serais ravi de poursuivre la route avec toi.

Jeanlou, Geoffrey, Rémi, Seb, Jérôme, Max, PP, Nico, Gilles, Basile, Kévin, Grégoire, Valérie, Ingrid, Adeline, Anne, Amélie, Charlotte, Elodie... j'en oublie forcément et j'en suis désolé, j'ai passé d'excellentes années.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs du Centre Anticancéreux Alexis Vautrin

Tout jeune vous m'avez accueilli, chapeauté, encadré, formé. Tous mes premiers gestes techniques c'était avec vous. Vous avez su me donner confiance. Je vous dois énormément. Catherine, Ju, Olivier, Benoit, Dr Salm je vous remercie profondément. Ces lignes sont dédiées à la mémoire de Ben que je n'oublierai jamais.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs de Legouest

A votre contact j'ai appris à ne plus avoir peur, à anticiper, à comprendre le mot formation continue, et les bons côtés du cursus militaire avec le respect de la hiérarchie. David, Julien, Georges, Aristide, Pascal je ne vous oublie pas.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs de la Réanimation Chirurgicale de Nancy-Central

Merci pour votre accueil. Un mot particulier au Dr Charpentier que je remercie pour sa rigueur et son exigence dans la formation et la rédaction des courriers. J'ai appris énormément en polytraumatologie et au déchocage.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs de la CGU

Les internes sont unanimes c'est un stage d'anesthésie excellent dans une excellente équipe. Je remercie les Drs Boulanger, Fuhrer, Marchand et Houot (et oui à l'époque tu étais en CGU Maeva) pour la transmission de leur savoir et de leur expérience. Il me restera des grands dogmes. Un mot particulier à Yannick pour le remercier pour les sorties VTT.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy

L'anesthésie obstétricale reste un challenge quotidien, j'ai pu en mesurer personnellement tout le sens. Je me suis pleinement épanoui dans ce stage qui a été le début de beaucoup d'aventures scientifiques et m'a mis le pied à l'étrier pour la rédaction d'articles et la conception d'études. Je remercie tout particulièrement les Drs Vial, Baka, Lerintiu et Boileau pour leur encadrement. L'ambiance du stage a simplement été exceptionnelle.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs de Réanimation Chirurgicale de Nancy-Brabois

Au contact de vous, puits de science, on ne peut qu'en ressortir grandi et plus humble. Merci aux Drs Perrier, Pertek, Strub, Lalot pour votre magnifique accueil. Je me suis senti bien, très bien chez vous, excellente ambiance. Admiratif de votre respect de la déontologie médicale, de votre expérience extrêmement riche, de votre savoir et votre culture générale notamment sur les arcanes du CHU. Je suis très fier et heureux de faire partie de votre équipe. J'espère pouvoir bénéficier de votre « background » clinique. Merci au Pr Losser pour son soutien et ses encouragements.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs du bloc opératoire du CHU de Brabois

Merci de m'avoir si gentiment accueilli. J'ai compris la complexité des relations avec les chirurgiens et les difficultés organisationnelles que vous affrontez chaque jour. J'espère pouvoir avoir votre entière coopération pour les études cliniques à venir. Un merci particulier au Dr Denis Schmartz pour sa sympathie, sa collaboration, son encadrement notamment en anesthésie en chirurgie cardiaque et sa volonté de faire évoluer les choses au sein de ce gros paquebot.

Aux médecins Anesthésistes-réanimateurs du bloc opératoire pédiatrique

Merveilleuse spécialité qu'est l'anesthésie pédiatrique. Ce stage m'a replacé au niveau maximal de l'humilité. Vous m'avez littéralement tout appris, car au delà du savoir et de la connaissance, la pédiatrie est une spécialité d'expérience et de sensations. Cela m'a rappelé mon expérience personnelle en tant que jeune patient en 1985. Merci aux Drs Simon, Boussard, Fabvre, Rosu d'avoir partagé leur riche expérience et leur assurance. Merci au Dr Mickael Leclerc pour son éternelle bonne humeur et sa riche expérience dans tous les domaines, reste tel que tu es.

Aux médecins de la Réanimation Médicale de Brabois

Merci pour votre accueil, votre enthousiasme scientifique. J'ai appris de réelles nouvelles techniques et je garderais un souvenir ému de patients que je pensais quadri-amputés et perdus, venir nous saluer pour nous remercier. Une leçon de vie et de courage. Merci au Pr Lévy pour la qualité et la pertinence de ses remarques et son expertise.

Aux assistants chef de cliniques que j'ai pu côtoyer

Les 2 Sébastien Gette & Brua, Yves, Alexis, François, Julien, les 2 Nicolas Rocq & Ducroq, Antoine, Marie-Alix, Olivier, Adel, Romain, Gregory et Julie, merci à vous tous.

A l'ensemble des cadres infirmiers

L'élément indispensable de la liaison infirmière-médecin parfois, vous avez contribué à me rendre la vie plus simple. Je remercie particulièrement pour leur gentillesse et leur efficacité Mesdames Dupanloup-Meistelman, Laviale et Simon ainsi que Messieurs Jean-Maire et Kupiec.

A l'ensemble des équipes infirmières anesthésistes et de réanimation

C'est à vos côtés au quotidien qu'un interne se forme. Tout au long de cet internat j'ai appris énormément à vos côtés, sur les relations patient-infirmier(e)-médecin, sur la manière d'être. Je saisis qu'une partie majeure de ce qu'est l'hôpital repose sur vous.

A l'ensemble de l'équipe de l'Ecole de Chirurgie et au laboratoire UMR 7561 de la Faculté de Médecine de Nancy

Merci aux Pr Menu et Dr Tran pour leur accueil chaleureux au cours de mon Master recherche. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir soutenu. J'admire votre engagement, votre gestion de cette « entreprise » et de ce que vous en avez fait ou en ferez. L'Ecole de Chirurgie a un superbe avenir devant elle. C'est toujours un plaisir de s'y rendre.

Aux différents représentants commerciaux

J'ai découvert au fil de mes années d'internat de précieux alliés qui sont devenus des amis. Christophe, David, sans oublier Anne, je vous remercie pour votre soutien, les pots, les soirées et les congrès. Nous seront amenés à travailler encore ensemble et à partager d'autres moments toujours sympathiques.

A la mémoire de Steve Jobs, mon idole

Mon adolescence et ma jeune vie d'adulte ont été bercées par vos innovations, vos designs époustouflants. Admiratif de l'Homme, du génie créatif et de votre vision de la vie, Apple m'a porté jusque dans l'écriture de cette thèse sans accros. Ces quelques mots sont le témoignage de mon immense admiration. Je retiendrais quelques phrases mythiques :

« *Stay foolish, stay hungry* »

« *Your time is limited, so don't waste it living someone else's life* »

Commencement speech, Stanford, 2005

« *Sometimes to take a major step forward, you have to completely change direction* »

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Oxygénation cérébrale par spectrométrie en proche infrarouge (NIRS) au cours de la prééclampsie.

Etude préliminaire de l'impact du sulfate de magnésium.

Table des matières

Partie I

Introduction	21
Définition de l'hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et éclampsie	23
Physiopathologie de la prééclampsie	24
Anomalie de placentation.....	25
Anomalie de la balance pro- et anti-angiogénique	25
Lésions endothéliales vasculaires et expression clinique.....	28
Atteinte cérébrale lors de la prééclampsie sévère et l'éclampsie	29
Apport du Doppler transcrânien	33
Rôle du sulfate de magnésium dans la prééclampsie et l'éclampsie	36
Vasodilatation artérielle médiée par le $MgSO_4$	37
Effet du $MgSO_4$ sur la barrière hémato-encéphalique et la formation de l'œdème cérébral.....	38
Activité antiépileptique.....	40
Intérêt de la spectrométrie en proche infra-rouge (NIRS) cérébrale	42
Principe de fonctionnement.....	43

Partie II

Protocole de recherche clinique.....	46
Objectifs de l'étude	46
Matériel et méthodes	46

<i>Critères d'exclusion des patientes</i>	47
<i>Mesures de la NIRS cérébrale</i>	48
<i>Doppler transcrânien</i>	48
<i>Echocardiographie transthoracique</i>	49
<i>Examens biologiques</i>	50
<i>Protocole de mesure</i>	50
<i>Analyse statistique</i>	51
Résultats	53
<i>Variables hémodynamiques systémiques et régionales</i>	54
<i>Doppler transcrânien et cardiaque</i>	56
<i>Résultats biologiques</i>	57
<i>Evolution des patientes prééclamptiques sous MgSO₄</i>	59
Discussion	65
Signification de la rScO ₂ basse au cours de la prééclampsie sévère	65
Effets de la perfusion de sulfate de magnésium	69
Limites et biais de l'étude	72
Conclusion	74
Références bibliographiques	76

Partie I

Introduction

L'hypertension artérielle est une pathologie compliquant 3 à 7% des grossesses.^{1,2} Environ 70% de ces hypertensions apparaissent après 20 semaines d'aménorrhée dans un contexte de prééclampsie.³ La prééclampsie est un processus dynamique généralisé associant une atteinte multiple d'organes, parmi lesquels le rein, le foie, le cerveau, et le système hématologique, secondaire ou accompagnée d'une hypertension artérielle sévère.^{3,4} Bien que le devenir des patientes et de leur(s) enfant(s) soit le plus souvent favorable, la prééclampsie génère une morbi-mortalité maternelle et néonatale majeure.³ L'éclampsie en est la complication ultime avec la survenue de convulsions généralisées. Dans les pays développés, l'incidence de l'éclampsie est estimée à 3,5 pour 10 000 naissances, alors que dans les pays en voie de développement elle complique 1/1700 à 1% des naissances. La mortalité directe liée à la prééclampsie et l'éclampsie est estimée à 15% dans le monde.³

Durant plusieurs dizaines d'années, seule une prévention secondaire de la récurrence de l'éclampsie reposant sur l'administration d'antiépileptiques était réalisée, essentiellement de la classe des benzodiazépines. En 2002, la parution des résultats de l'étude MAGPIE (MAGnesium for Prevention of Eclampsia) concluait au bénéfice de l'administration du sulfate de magnésium (MgSO_4) en prévention primaire de l'éclampsie au cours de la prééclampsie.⁵ Ces résultats étaient confirmés ultérieurement par une revue de la Cochrane Database, le sulfate de magnésium faisant preuve d'une efficacité supérieure aux autres traitements (benzodiazépine, phénytoïne et autres associations d'antiépileptiques).^{6,7} Le MgSO_4 est devenu depuis lors, le « gold standard » de la prévention primaire et secondaire de

la crise d'éclampsie.⁸ Même si son efficacité est prouvée et que certains de ses mécanismes d'action ont été démontrés par de récentes études,⁹⁻¹² plusieurs questions concernant l'action du MgSO_4 restent en suspens, notamment au niveau de son action cérébrale.

En effet, parmi les organes atteints lors de la prééclampsie, le cerveau demeure le plus complexe à évaluer en comparaison au rein, au foie et au système de la coagulation pour lesquels un certain nombre de tests biologiques sont disponibles. L'évaluation de l'atteinte cérébrale repose avant tout sur l'examen clinique à la recherche de céphalées, de phosphènes, d'acouphènes, ou de reflexes ostéo-tendineux vifs, polycinétiques et diffus laissant craindre l'imminence d'une crise d'éclampsie. A ce jour, il n'existe pas d'examen biologique simple et fiable permettant d'évaluer la fonction cérébrale et le risque de survenue d'une éclampsie. Des examens d'imagerie tels que l'IRM cérébrale ou la tomodensitométrie cérébrale ont été proposés.¹³ Cependant, ils ne permettent pas de préciser les lésions en cours de formation ou à venir, se limitant au constat d'éventuelles conséquences ou lésions liées à l'hypertension (œdème cérébral, infarctus, hémorragies...). De plus, ces examens ne sont pas facilement réalisables au décours de la grossesse et ne peuvent pas non plus être répétés. Le Doppler transcrânien a été évalué dans cette indication avec des résultats discordants selon les études.¹⁴⁻¹⁸ L'analyse de la microcirculation cérébrale et de l'oxygénation cérébrale n'a jamais été réalisée dans ce contexte. Elle pourrait cependant s'avérer être un moyen intéressant d'évaluer le retentissement cérébral de l'hypertension et de l'efficacité des thérapeutiques.

De nouveaux outils sont apparus ces dernières années permettant de déterminer la saturation régionale cérébrale en oxygène (rScO_2) de façon simple, reproductible et non invasive.¹⁹ Il s'agit de la spectroscopie en proche infrarouge ou NIRS (Near InfraRed Spectroscopy). Elle pourrait, dans une certaine mesure s'avérer être un bon reflet la microcirculation cérébrale.

Le but de ce travail est d'évaluer la rScO₂ par la NIRS dans une population de parturientes prééclamptiques sévères, et d'analyser l'impact du traitement par sulfate de magnésium dans ce cadre.

Définition de l'hypertension artérielle gravidique, prééclampsie et éclampsie

Le diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse correspond à la découverte d'une pression artérielle systolique (PAS) $\geq$ 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) $\geq$ 90 mm Hg à au moins 2 reprises mesurée au repos en position de Décubitus Latéral Gauche ou en position assise, souvent à une semaine d'intervalle.²⁰ La survenue d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse tient compte de l'âge gestationnel.

En effet, avant 20 semaines d'aménorrhée, il s'agit le plus souvent d'une **hypertension artérielle dite chronique**, préexistante à la grossesse. L' **HTA gravidique** quant à elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée. Elle peut rester stable, sans signe clinique surajouté ou évoluer vers une prééclampsie. Elle disparaît en général avant la 6^{ème} semaine du postpartum.

La **prééclampsie** associe une **HTA gravidique** à une protéinurie ($> 0,3 \text{ g/24}^{\text{H}}$). La **prééclampsie sévère** associe au moins un des éléments suivants : ⁸

- **HTA sévère** (PAS $> 160 \text{ mm Hg}$ et/ou PAD $> 110 \text{ mm Hg}$)
- Atteinte **rénale** avec : oligurie ($< 500 \text{ ml/24h}$) ou créatinine $> 135 \text{ } \mu\text{mol/L}$, ou protéinurie $> 5 \text{ g/j}$

- Atteinte **hépatique** : barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome (hémolyse-élévation des enzymes hépatique-thrombopénie syndrome) associant présence de schizocytes, LDH ≥ 600 UI/L, Bilirubine totale $> 20,4 \mu\text{mol/L}$, ALAT ou ALAT > 70 UI/L et thrombopénie < 100 G/L
- Atteinte **neurologique** : éclampsie (convulsions) ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, céphalées),
- Atteinte **hématologique** : thrombopénie $< 100 \text{ G.L}^{-1}$
- Atteinte **cardio-pulmonaire** : œdème aigu du poumon
- Complications **obstétricales** : Hématome Rétro-Placentaire (HRP) ou retentissement fœtal (retard de croissance intra-utérin, anomalies du Doppler fœto-placentaire).

L'éclampsie est la complication ultime de la prééclampsie sévère. Elle se manifeste par un état de mal convulsif généralisé, mettant en jeu le pronostic vital immédiat maternel et fœtal. Des lésions cérébrales réversibles ou non (ischémie corticale ou sous corticale, hématome intra parenchymateux, ou œdème cérébral) peuvent alors survenir, prédominant dans le territoire pariéto-occipital. En phase post-critique, l'absence de récupération d'un état de conscience normal ou la présence d'un déficit peut révéler une des lésions décrites ci-dessus et doit faire pratiquer une imagerie cérébrale en urgence.^{8,21}

Physiopathologie de la prééclampsie

La physiopathologie de la prééclampsie est complexe. Des théories auto-immunes ont été proposées.^{22,23} Sans pouvoir clairement identifier le ou les facteurs étiologiques initiaux, certainement multiples, l'initiation de la prééclampsie se décompose en 2 phases. La première est la survenue d'une anomalie de la placentation suivie dans un 2^{ème} temps d'un relargage de

facteurs placentaires perturbant la balance pro- et anti- angiogénique et favorisant l'apparition de dommages endothéliaux vasculaires.^{3,4} Ces mécanismes participent à la constitution d'un cercle vicieux de lésions vasculaires.

Anomalie de placentation

Le défaut de placentation à l'origine de cette pathologie est mal expliqué, cependant, il semblerait que l'invasion de l'utérus par le placenta soit limitée par une augmentation de l'apoptose trophoblastique ou une anomalie de différenciation des trophoblastes, réduisant ainsi la taille des artères spiralées.^{24,25} Il se pourrait qu'une réponse immunitaire maternelle inadaptée contre les trophoblastes soit une des causes de la survenue de cette anomalie de placentation. Il apparaîtrait alors une insuffisance circulatoire utéro-placentaire résultant d'un remodelage incomplet des artères utérines. Des épisodes d'ischémie-reperfusion (hypoxie-réoxygénation) surviendraient, générant des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) conduisant à un stress oxydatif placentaire et une dysfonction placentaire.^{3,4} La prééclampsie résulterait donc d'un conflit entre 2 organismes génétiquement différents.

Anomalie de la balance pro- et anti-angiogénique

Les données récentes faites dans ce domaine suggèrent qu'un déséquilibre de la balance pro-/anti-angiogénique interviendrait également dans la survenue de la prééclampsie.^{26,27} Il s'agirait d'un état d'hyperinflammation, comparable à celui du syndrome de réponse inflammatoire systémique (sans hypotension artérielle), marqué par une activation exagérée

de l'endothélium vasculaire et une libération de facteurs angio-actifs par un placenta chroniquement hypoperfusé, ou sujet à des phénomènes d'ischémie-reperfusion, le tout conduisant à une rupture de l'architecture syncytiale. Ces facteurs circulants dérivés du placenta induiraient des dommages endothéliaux systémiques conduisant à la survenue d'une prééclampsie.

L'ordre de survenue des évènements dans « cette cascade » conduisant à la prééclampsie, reste peu clair. Plusieurs études ont mis en évidence une production d'auto-anticorps activateurs du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT_1 -AA) chez les patientes prééclamptiques.^{22,23,28} Les AT_1 -AA stimulent la synthèse de la NADPH oxydase de nombreux types cellulaires, mais particulièrement des cellules des muscles lisses des vaisseaux et des cellules trophoblastiques conduisant à des dommages oxydatifs par augmentation de la production des ERO et autres radicaux libres. La synthèse de facteur tissulaire par les cellules des muscles lisses des vaisseaux contribue à l'hypercoagulabilité ainsi que la sécrétion du plasminogen activator inhibitor-1. Ces auto-anticorps stimulent également le *sFlt1* (*soluble fms-like tyrosine kinase* aussi connu sous le nom de *soluble Vascular Endothelial Growth factor receptor 1* (*sVEGFR-1*)) ainsi que la *soluble endoglin* (*sEng*).^{29,30} Il a été démontré que des taux circulants élevés de *sFlt1* d'origine placentaire contribueraient à la survenue d'une prééclampsie. En effet, *sFlt1* se fixe sur le *VEGF* et neutralise ses effets pro-angiogéniques, comme pour le *Placental Growth Factor* (*PlGF*).²⁹ La neutralisation de l'effet pro-angiogénique se fait par l'intermédiaire du domaine tyrosine kinase membranaire de *VEGF* et *PlGF* (Figure 1). Un taux circulant élevé de *sFlt1* associées à une diminution importante des taux de *VEGF* et *PlGF* libres sont observés dans la prééclampsie avant même la survenue clinique de celle-ci. La présence isolée d'un taux important de *sFlt1* peut produire une HTA

sévère, ainsi qu'une protéinurie dans un modèle murin mais ne suffit pas à lui seul pour engendrer un HELLP syndrome.²⁹

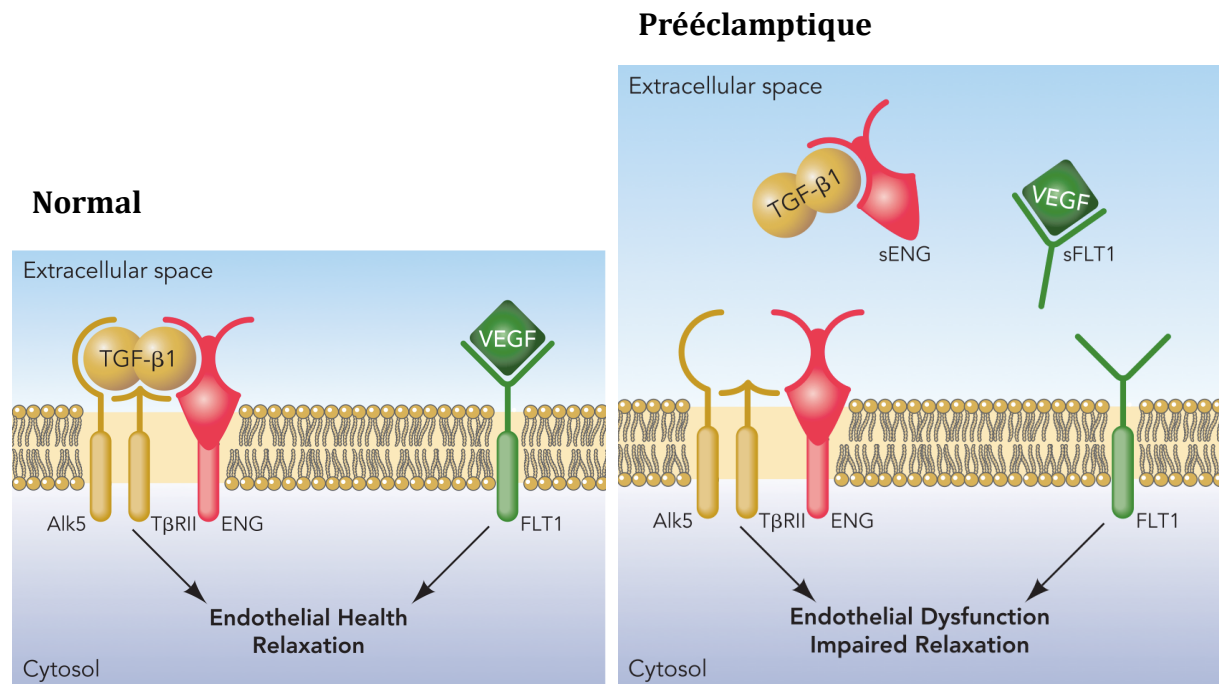


Figure 1. Dysfonction endothéliale et altération de la relaxation expliquée par l'antagonisation (trapping) de VEGF et TGF-β1 par *sFlt1* et *sEng* (d'après Wang *et al.*³¹). Durant la grossesse normale, l'homéostasie vasculaire est maintenue par des concentrations physiologiques de TGF-β1 et VEGF intervenant dans les voies de signalisation vasculaire. En cas de prééclampsie, la sécrétion excessive de *sEng* et de *sFlt1* inhibe la signalisation par TGF-β1 et VEGF. Une dysfonction endothéliale apparaît, avec diminution de la production de prostacycline, de monoxyde d'azote et la libération de facteurs procoagulants.

L'Eng ou CD105, est un co-récepteur du *Transforming Growth Factor (TGF)* -β1 et TGF-β3, exprimé à la surface des cellules endothéliales vasculaires et des syncytiotrophoblastes. Ce facteur comporte un domaine extra-cellulaire appelé *soluble endoglin (sEng)*. *sEng* interfère avec la signalisation du TGF-β1 et diminue la signalisation de l'*endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)* (Figure 1). Le *eNOS* régule l'activité et le tonus vasomoteur, essentiellement la vasodilatation. L'interaction de *sEng* avec le TGF-β1 et in fine avec *eNOS*, inhibe l'angiogenèse et favorise la dysfonction vasculaire et la vasoconstriction.^{32,33}

Des études expérimentales animales menées sur des modèles de grossesse chez des murins, démontrent que la perfusion d'AT₁-AA ou de *sFlt1* induit les caractéristiques cliniques de la prééclampsie. Ces résultats confirment que ces facteurs contribuent à la physiopathologie de la prééclampsie.

Lésions endothéliales vasculaires et expression clinique

La prééclampsie étant une maladie systémique, plusieurs organes essentiels maternels peuvent être lésés. La triade suivante explique les lésions cliniques secondaires à une baisse du flux sanguin qui peuvent être observées au niveau cérébral, rénal et hépatique:⁴

- Vasoconstriction avec une réponse amplifiée aux molécules vasoactives telles que l'angiotensine II et l'endothéline³²
- Réduction du volume plasmatique secondaire à la fuite capillaire et à la redistribution du volume extracellulaire total du compartiment intravasculaire vers le compartiment interstitiel
- Activation plaquettaire secondaire aux lésions endothéliales conduisant à des thromboses microvasculaires et à une consommation de thrombocytes

L'hypothèse physiopathologique expliquant le tableau clinique de la prééclampsie est résumé en figure 2.

Placenta

Maternal circulation/organs

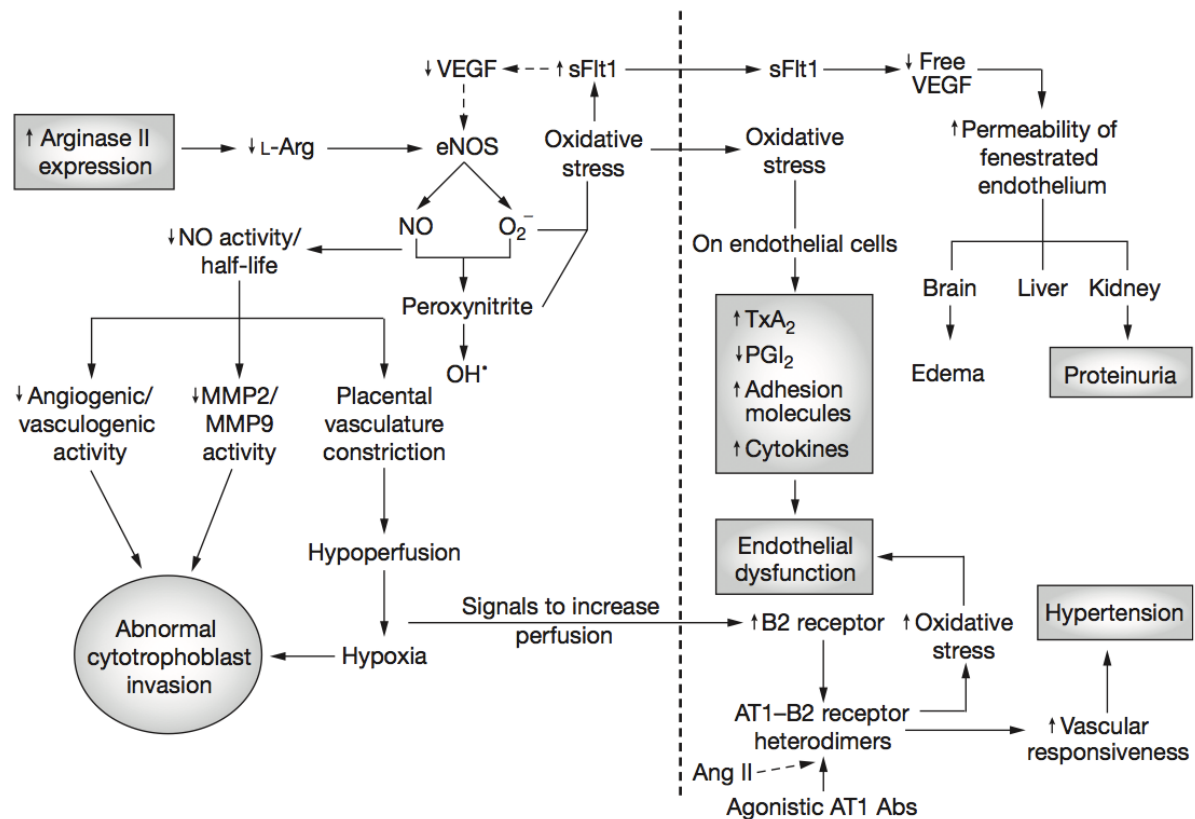


Figure 2. Hypothèse proposée de la physiopathologie de la prééclampsie. Implication moléculaires et conséquences (d'après Noris *et al.*³³).

Les anomalies de la placentation engendrent des phénomènes d'ischémie-reperfusion avec relargage d'ERO et autres radicaux libres. Cette hypoxie placentaire conduit à la production de sFlt1 qui « capture » le VEGF et augmente ainsi la perméabilité capillaire. La conséquence de ce stress oxydatif est la survenue d'altérations endothéliales maternelles contribuant à la survenue d'un cercle vicieux de lésions vasculaires.

Abs, anticorps; Ang II, angiotensine II; AT1, angiotensine II type 1 receptor; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; L-Arg, L-arginine; MMP2, matrix metalloproteinase 2; MMP9, matrix metalloproteinase 9; NO, monoxyde d'azote; O₂⁻, anion superoxyde; OH[•], radical hydroxyl; PGI₂, prostacycline; sFlt1, soluble Fms-like tyrosine kinase 1; TxA₂, thromboxane A₂; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Atteinte cérébrale lors de la prééclampsie sévère et l'éclampsie

Les atteintes observées en imagerie cérébrale au décours de la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sont très variables et parfois même contradictoires (ischémie, hémorragie, œdème cérébral...).^{13,15,34-38} A l'heure actuelle, les auteurs s'accordent à penser que l'atteinte

cérébrale au cours de l'éclampsie et de la prééclampsie résulterait d'un syndrome proche de celui d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES-like).^{34,36,38} Le PRES survient dans le cadre d'une poussée hypertensive et correspond à un œdème cérébral d'origine vasogénique prédominant initialement dans la substance blanche sous corticale des territoires occipitaux (figure 3), situés à la confluence des vascularisations des artères cérébrales moyennes et postérieures (zones dites de premier pré). Le territoire occipital est plus fréquemment touché du fait d'une innervation sympathique vasomotrice moins importante, néanmoins d'autres territoires peuvent être touchés. De fait, le PRES est une entité affectant globalement l'ensemble du cerveau. Les manifestations cliniques rapportées sont similaires à celle de la prééclampsie sévère associant céphalées, troubles visuels (phosphènes, vision floue) et à l'extrême l'apparition d'une crise convulsive. L'évolution en est généralement spontanément favorable après un traitement symptomatique et étiologique.

Dans le travail de Brewer *et al.*, 98% des patientes éclamptiques présentaient un PRES identifié par IRM, TDM cérébral ou angioIRM.³⁴ Les atteintes cérébrales concernaient majoritairement les régions occipitales (80%), mais s'avéraient être multiples dans 87% des cas. Toutes les patientes avaient reçu du sulfate de magnésium comme traitement de l'éclampsie. Liman *et al.* s'est attaché à comparer 2 cohortes de patients avec des étiologies de PRES différentes, séparant les patientes prééclamptiques/éclamptiques des autres patients. Au cours de la prééclampsie, les patientes avaient significativement moins d'œdème cérébral, moins d'œdème cytotoxique et d'hémorragie avec une résolution plus rapide des anomalies observées à l'imagerie.³⁶ Ces observations confirment une étude rétrospective menée à la Mayo Clinic qui mettait en évidence que des signes de PRES pouvaient apparaître malgré une HTA non sévère au cours de la prééclampsie (PAS < 160 mmHg).³⁸

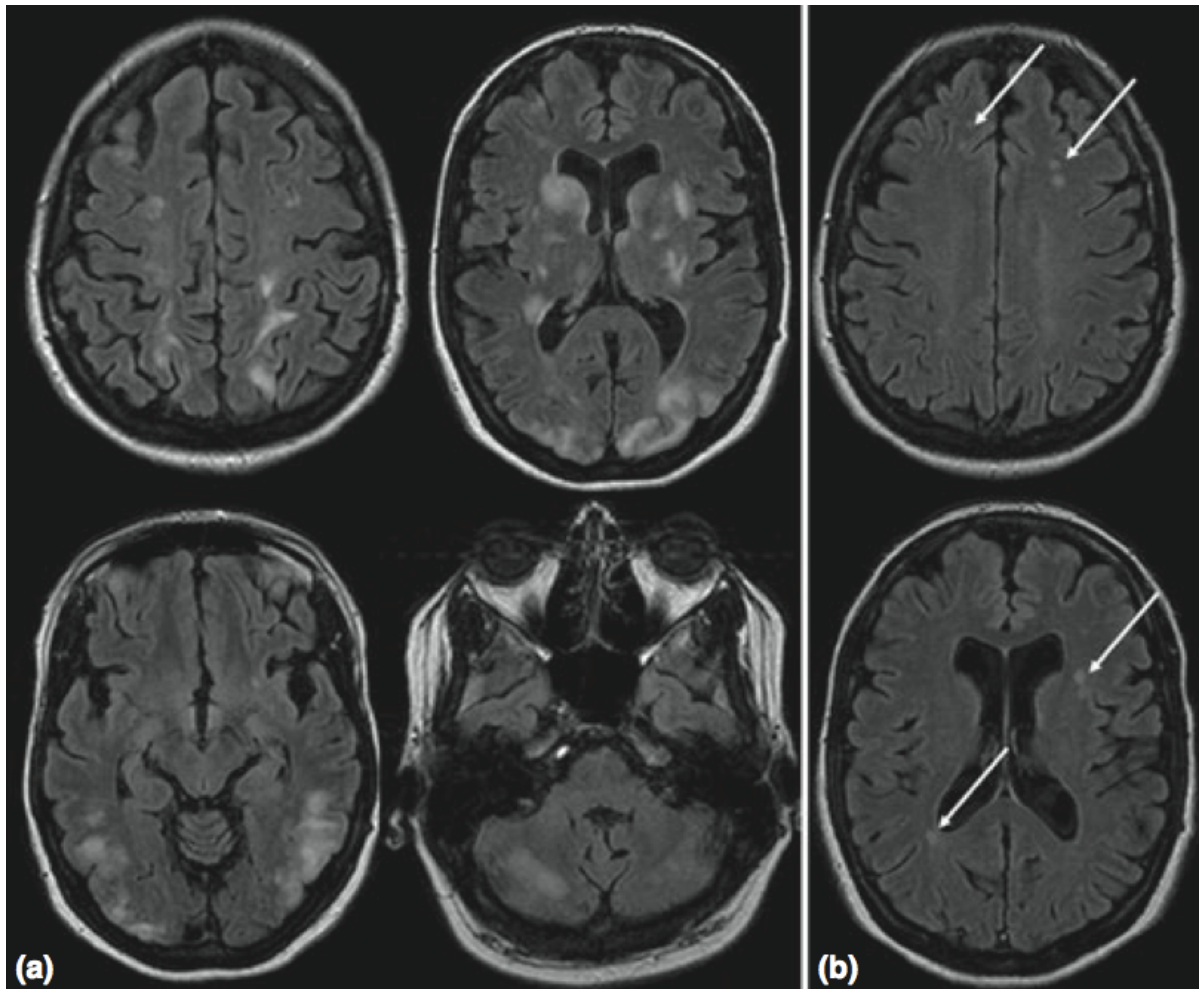


Figure 3. IRM encéphalique d'une patiente de 31 ans ayant présenté une éclampsie à 31 semaines d'aménorrhée. Signes cliniques de PRES avec une vision trouble avant l'apparition des convulsions. (a) Lésions cérébrales d'œdème vasogénique en FLAIR prédominantes dans la substance blanche des lobes pariéto-occipitaux mais aussi dans les parties profondes des lobes frontaux, dans le thalamus et le cervelet. **(b)** IRM de contrôle réalisée à 20 jours de l'éclampsie, montrant une régression complète de l'œdème avec développement de multiples lésions focales de la substance blanche.

L'hémodynamique cérébrale est peu modifiée dans la prééclampsie simple,³⁹⁻⁴² et l'autorégulation cérébrale à la pression et au CO₂ reste relativement préservée.⁴³ Néanmoins, lorsqu'elle évolue vers une forme sévère, cette autorégulation peut être abolie et des anomalies de la vasoréactivité cérébrale au CO₂ peuvent apparaître.^{42,44}

Lorsque les mécanismes d'autorégulation cérébrale (à la pression et au CO₂) sont dépassés dans le cadre d'une poussée hypertensive sévère, la limite supérieure de la courbe d'autorégulation (à droite de la courbe) est atteinte, et une vasodilatation cérébrale « forcée »

apparaît (figure 4). Les artéριοles cérébrales, ne peuvent plus répondre par une vasoconstriction à l'hypertension artérielle et à l'augmentation de la pression de perfusion cérébrale. Au cours de l'éclampsie, il existerait une perte de l'autorégulation cérébrale à la pression expliquant que le débit sanguin cérébral soit corrélé de façon linéaire à la pression de perfusion cérébrale. Cette hypothèse permettrait de comprendre pourquoi certaines éclampsies surviennent alors que les pressions artérielles systolique et moyenne sont relativement peu élevées (figure 4).

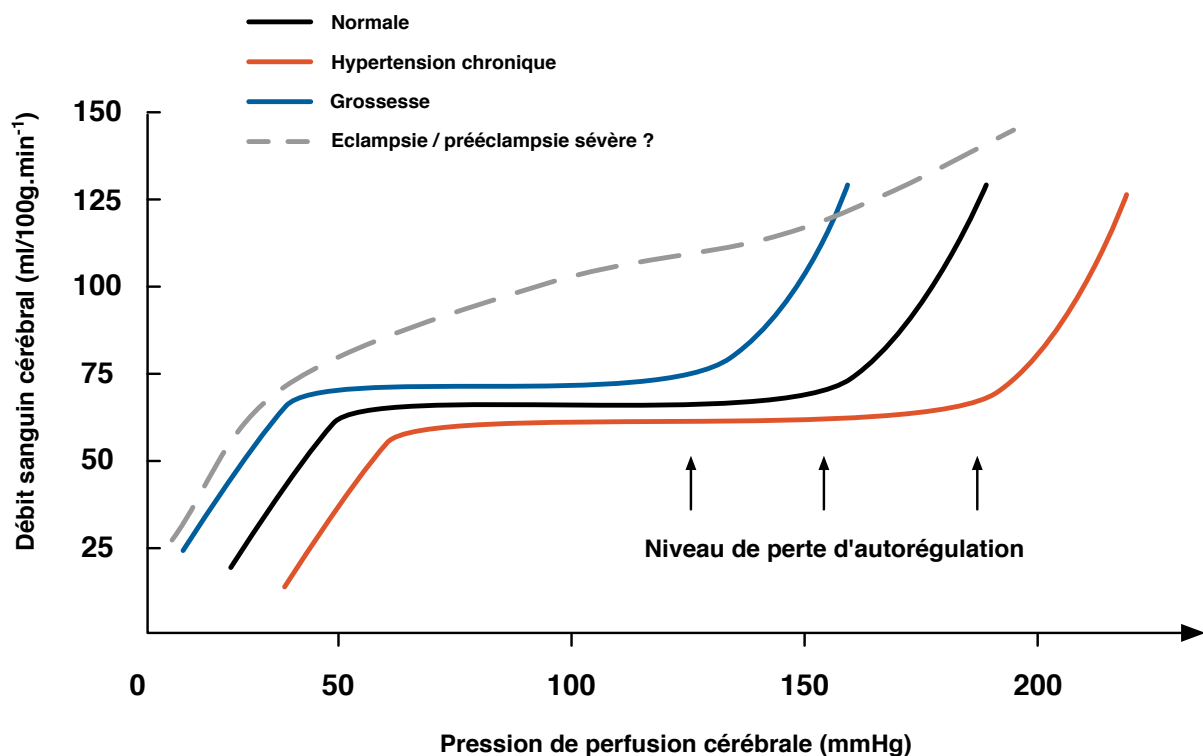


Figure 4. Courbe présentant l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC) en fonction de la pression de perfusion cérébrale au cours de différents états physiopathologiques (d'après Cipolla).⁴⁵ En situation physiologique, le DSC reste relativement constant pour une pression de perfusion cérébrale comprise entre 60 et 150 mmHg. Au delà de ces limites, l'autorégulation cérébrale ne fonctionne plus, et le DSC varie proportionnellement la pression de perfusion cérébrale. En cas d'hypertension chronique, la courbe d'autorégulation est décalée vers la droite (plus hautes pressions de perfusion). En cas de grossesse, la courbe se décale théoriquement vers la gauche. De fait, une vasodilatation survient pour une pression de perfusion cérébrale moindre que le seuil limite habituel de 150 mmHg. Dans l'éclampsie, ou certaines prééclampsies sévères, il se pourrait qu'il n'y ait plus d'autorégulation, expliquant la survenue d'œdème ou de convulsions pour une pression de perfusion cérébrale moindre.

La résultante de cette vasodilatation est une altération de la barrière hémato-encéphalique conduisant à l'apparition d'un œdème cérébral vasogénique par « hyperperfusion ».^{40,46,47} Cette altération de la barrière hémato-encéphalique est liée à la rupture des « tight junctions » des cellules endothéliales, conduisant à l'extravasation de plasma et de protéines dans l'interstitium. Elle est également la conséquence des taux importants de *sFlt1* et de *sEng* circulants qui altèrent de façon directe la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.⁴⁸ Cet œdème serait présent de façon diffuse en cas de prééclampsie, comme l'atteste la présence d'une hypertension intracrânienne mise en évidence par la mesure du diamètre de la gaine du nerf optique.⁴⁹ L'étiologie de la survenue de convulsions au cours de la prééclampsie reste peu claire, mais est probablement multifactorielle, favorisée par l'œdème vasogénique.

Apport du Doppler transcrânien

Le Doppler transcrânien permet l'évaluation non invasive de l'hémodynamique cérébrale (figure 5). Il s'agit d'un examen simple, rapide, reproductible, facilement disponible, contrairement aux autres examens d'imagerie cérébrale (IRM et tomodensitométrie). De plus, il se révèle non irradiant.

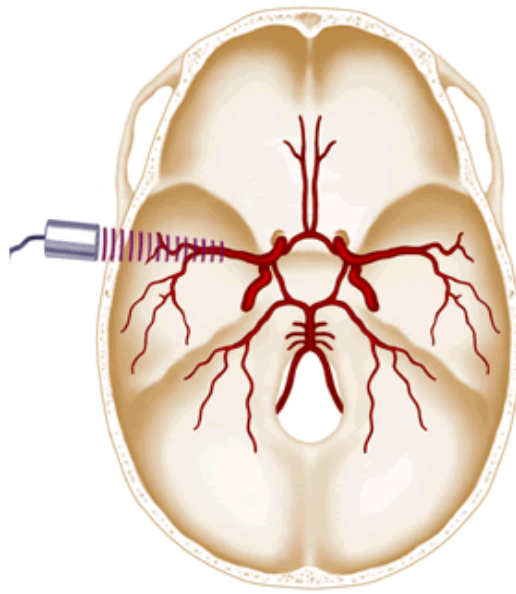


Figure 5. Insonation de l'artère cérébrale moyenne en fenêtre temporale par Doppler transcrânien. A noter que l'angle d'insonation est inférieur à 20° du fait de l'axe de l'artère cérébrale moyenne.

Plusieurs paramètres sont évalués à partir du tracé Doppler obtenu au niveau de la portion M1 de l'artère cérébrale moyenne (ACM, dans les 2 cm après la sortie du polygone de Willis) (ACM) (figure 5). De multiples valeurs ont été extrapolées de cette vitesse mesurée des globules rouges (vélocité). Parmi ces indices, seuls sont validés l'index de résistivité et l'index de pulsatilité. Certains auteurs ont proposé des calculs hybrides établis à partir du flux Doppler transcrânien et de la pression artérielle permettant d'estimer la pression de perfusion cérébrale, et des index de flux cérébral.^{41,46} A ce jour, ces nouveaux indices n'ont été que partiellement validés,^{50,51} et ont de plus, été sévèrement critiqués puisqu'ils ne reflètent parfois pas des valeurs plausibles.^{45,52}

Index de résistivité (IR) : cet index estime les résistances à l'écoulement sanguin liées au lit microvasculaire d'aval

$$IR = \frac{(V_{systolique} - V_{diastolique})}{V_{systolique}}$$

Index de pulsatilité (IP) : cet index est un bon indicateur de la pression de perfusion cérébrale. Supérieur à 1,2, il traduirait une hypertension intracrânienne.

$$IP = \frac{(V_{systolique} - V_{diastolique})}{V_{moyenne}}$$

L'hémodynamique cérébrale varie au cours de la grossesse.³⁹ En effet, il s'installe progressivement une vasodilatation cérébrale. De nombreux travaux ont été publiés sur le sujet, analysant les vitesses systolique, diastolique et moyenne, les index de pulsatilité et de résistivité au niveau de l'artère cérébrale moyenne, à différentes étapes de la grossesse ainsi qu'en situation pathologique (prééclampsie, éclampsie...).

Dans une étude observationnelle, portant sur 154 femmes enceintes normotendues, les auteurs observaient une stabilité de la vitesse systolique durant le 1^{er} et 2^{ème} trimestre ($71 \pm 22 \text{ cm.s}^{-1}$) puis une décroissance entre la 29^{ème} et 36^{ème} semaine d'aménorrhée, celle-ci atteignant un nadir de $62 \pm 17 \text{ cm.s}^{-1}$.⁵³ La vitesse diastolique n'était pas altérée, quant à la vitesse moyenne, elle décroissait de $52 \pm 16 \text{ cm.s}^{-1}$ à 21-24 semaines de gestation jusqu'à un nadir de $39 \pm 9 \text{ cm.s}^{-1}$ entre 33 et 36 SA. Ces diminutions de vitesses évoluaient de façon parallèle à la diminution de pression artérielle. L'index de résistance diminuait également significativement de $0,62 \pm 0,06$ à $0,58 \pm 0,08$. Bien que l'autorégulation cérébrale soit

respectée au cours d'une grossesse normale, le débit sanguin cérébral augmente de 15% à l'image de l'augmentation du débit sanguin dans les autres organes.³⁹

Au cours de la prééclampsie, les valeurs du Doppler transcrânien varient de façon importante. Certains auteurs ont mis en évidence des vitesses augmentées au niveau des artères cérébrales moyennes quelque soit le niveau de pression artérielle ainsi qu'une augmentation des résistances vasculaires cérébrales traduisant une élévation de la pression de perfusion cérébrale par perte d'autorégulation cérébrale.^{42,43,54} D'autres, au contraire, montrent que ces valeurs ne diffèrent pas de celles observées chez les femmes non enceintes.⁴³

Rôle du sulfate de magnésium dans la prééclampsie et l'éclampsie

Le MgSO_4 est utilisé depuis plusieurs dizaines d'années pour la prévention et le traitement des convulsions liées à la prééclampsie. Les valeurs normales de magnésémie varient de 1,5 à 2,5 mEq/L (1,8 à 3,0 mg/dL), entre un tiers et la moitié du MgSO_4 étant lié aux protéines plasmatiques.^{9,55} Les objectifs de concentration totale en magnésium pour la prévention d'une éclampsie sont de 3,5 à 7 mEq/L (4,2 à 8,4 mg/dL). Ils peuvent être obtenus par l'administration intraveineuse de 4g de MgSO_4 en bolus sur 20 minutes, puis une perfusion continue de 1g/H.⁹ La perfusion de fortes doses de MgSO_4 comporte certains risques de toxicité. Une aréflexie patellaire est observée pour des concentrations de 8 à 10 mEq/L, une paralysie respiratoire pour des valeurs supérieures à 13 mEq/L et peut à l'extrême, engendrer des arrêts cardiaques.

Bien que son efficacité ne soit plus à prouver dans la prévention de l'éclampsie depuis la parution du MAGPIE Trial,⁵ les mécanismes d'action du MgSO_4 ne sont que partiellement compris. La perfusion de MgSO_4 augmente les fractions totale et libre (ionisée) de Mg^{2+} , sans

modifier les fractions ionisées de calcium (Ca^{2+}) suggérant que l'effet du MgSO_4 ne s'exerce pas par modifications de la concentration en Ca^{2+} ionisé intravasculaire. Différents modes d'action du MgSO_4 ont été proposés, notamment une vasodilatation périphérique et cérébrale permettant de relâcher la vasoconstriction induite par la poussée hypertensive (autorégulation), une protection de la barrière hémato-encéphalique avec diminution de la formation de l'œdème cérébral, ou encore une action anti-épileptique.⁹

Vasodilatation artérielle médiée par le MgSO_4

Le Mg^{2+} est un antagoniste calcique agissant sur la plupart des canaux calciques des muscles lisses des vaisseaux en diminuant ainsi la concentration de Ca^{2+} intracellulaire.⁵⁶ L'effet majeur de cette diminution du calcium intracellulaire est l'inhibition de l'activité de la *calmodulin-dependent myosin light chain kinase*. Cette inhibition induit une diminution de la contraction musculaire provoquant ainsi une vasodilatation avec diminution de la pression artérielle (figure 6). Le MgSO_4 réduit également l'action des canaux calciques voltage-dépendants.⁹ Ces actions expliquent en partie la réduction de la pression de perfusion cérébrale observée par Belfort *et al.* chez les sujets prééclamptiques sévères.^{14,17}

Le magnésium possède, également une action directe sur les cellules endothéliales en stimulant la production de prostaglandine I_2 (PGI_2) responsable d'une vasodilatation et d'une diminution de l'agrégation plaquettaire (figure 6).⁹ Chez les patientes présentant une hypertension induite par la grossesse, le MgSO_4 diminue significativement les taux circulants d'enzyme de conversion de l'angiotensine.⁵⁷

Vascular Effects of Magnesium Sulfate.		
Cellular Target	Mode of Action	Possible Mechanism(s)
Smooth Muscle Uterine +++ Mesenteric +++ Aorta +++ Cerebral +	Relaxation	Calcium Antagonism
	↓ Vasodilation	Decreased Voltage-operated Calcium Channel (VOCC) Activity
	↓ Decreased Vascular Resistance	Decreased $[Ca^{+2}]_i$ Release From Sarcoplasmic Reticulum
Endothelium	Decreased Platelet Aggregation	Increased Prostaglandin I ₂ (PGI ₂)
	Vasodilation	Increased Nitric Oxide (NO, Gestation Dependent)

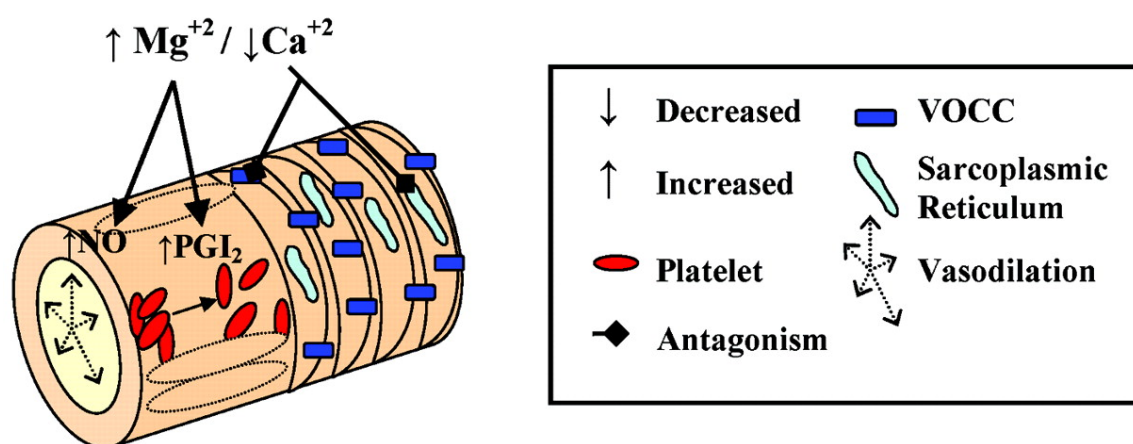


Figure 6. Effets vasculaires proposés du $MgSO_4$ (d'après Euser *et al.*⁹). L'effet vasodilatateur du $MgSO_4$ est maximal dans l'aorte, au niveau des artères mésentériques, et utérin mais reste minimal au niveau des artères cérébrales. Au niveau des muscles lisses des vaisseaux, le $MgSO_4$ agit comme un agent compétitif du calcium, notamment au niveau des canaux calciques voltage-dépendants.

Effet du $MgSO_4$ sur la barrière hémato-encéphalique et la formation de l'œdème cérébral

Plusieurs modèles animaux expérimentaux de rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) menées dans différents cadres (traumatisme crânien, sepsis), ont mis en évidence l'intérêt du $MgSO_4$ dans la réduction de la perméabilité de cette dernière, ainsi que la

réduction de la formation de l'œdème cérébral induit par l'altération de la BHE. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets « neuroprotecteurs » du MgSO_4 . Une des hypothèses proposées serait l'action du MgSO_4 au niveau des cellules endothéliales cérébrales et notamment du cytosquelette d'actine (figure 7). Son action au niveau du cytosquelette permettrait de s'opposer aux mouvements paracellulaires de fluides au travers des « tight junctions ». Le traitement par MgSO_4 permettrait aussi de réduire la pinocytose induite par l'hypertension artérielle limitant également les mouvements d'eau libre et de fluides transcellulaires, responsable de la formation d'œdème cérébral.

Enfin, le MgSO_4 aurait une autre action découverte récemment, sur l'expression de l'aquaporine 4 (AQP 4) (figure 7). L'AQP 4 est un canal hydrique qui se localise au niveau du pied des astrocytes et au niveau périvasculaire. L'œdème cérébral survenant dans les suites d'un traumatisme crânien conduit à la surexpression de l'AQP 4. Le MgSO_4 réduirait l'expression de l'AQP 4 au niveau du pied de l'astrocyte, diminuant ainsi la formation d'œdème cérébral.¹² Les mécanismes sous jacents par lesquels le MgSO_4 agirait sur l'expression de l'AQP 4 n'ont, à ce jour, pas été élucidés.

Effect of Magnesium Sulfate on Cerebral Edema and the Blood-brain Barrier.		
Cellular Target	Mode of Action	Possible Mechanism
Cerebral Endothelium	Decreased Blood-brain Barrier (BBB) disruption	Calcium Antagonism
	↓	Decreased Cell Contraction
	Limited Cerebral Edema Formation Via Paracellular Transport	Decreased Tight Junction Permeability
	Limited Transcellular Transport	Decreased Pinocytosis
Astrocyte	Limited Cerebral Edema	Decreased Aquaporin 4 (AQP4) Expression

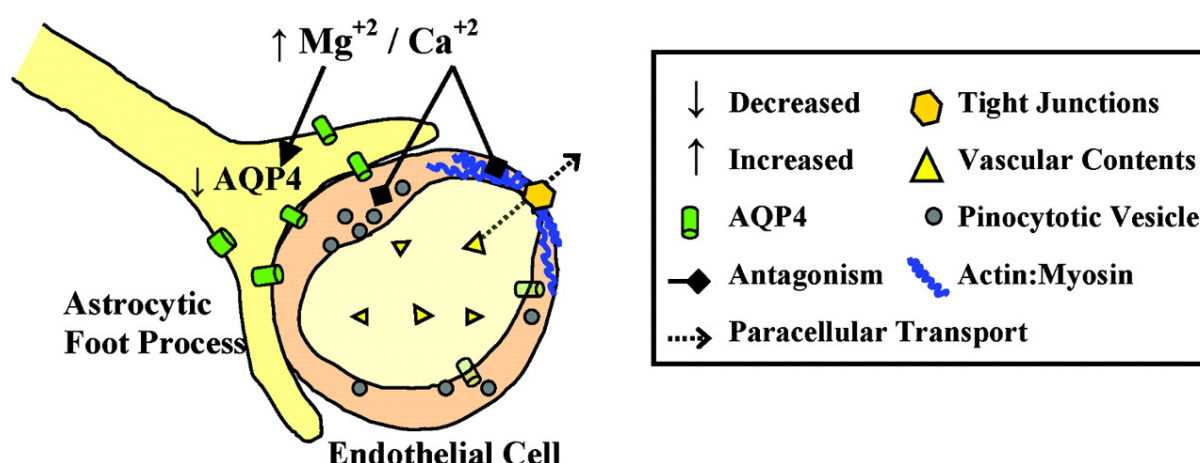


Figure 7. Effets du MgSO₄ sur la formation de l'œdème cérébral et sur la barrière hémato-encéphalique (d'après Euser *et al.*⁹).

L'effet antagoniste calcique du MgSO₄ a également un rôle sur l'endothélium cérébral qui forme la barrière hémato-encéphalique. La diminution de calcium intracellulaire inhibe la contraction endothéliale et l'ouverture des « tight junctions ». La diminution de la perméabilité au niveau des « tight junctions » limite les mouvements de fluide au niveau paracellulaire qui peuvent majorer l'œdème vasogénique. Le MgSO₄ diminue le transport transcellulaire en limitant la pinocytose. Or, il est admis que la pinocytose est un mécanisme rapide survenant au moment de la poussée hypertensive.

Activité antiépileptique

Des études encéphalographiques ont démontré, que l'administration de MgSO₄ n'entraînait que peu de modifications électriques. Néanmoins, les essais cliniques réalisés montrent qu'il existe une réduction et une prévention des crises convulsives au cours de la prééclampsie, supérieure aux autres traitements antiépileptiques, comme la phénytoïne ou le diazépam.

L'activité anti convulsivante du MgSO_4 pourrait être liée à son action anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) (figure 8), les convulsions étant en partie liées à la stimulation des récepteurs au glutamate, tels que les récepteurs NMDA. Cette hypothèse est confirmée chez l'animal. Dans un modèle murin, Cotton *et al.* ont démontré que l'administration intraveineuse de MgSO_4 permettait de prévenir les convulsions provoquées soit par une stimulation électrique directe, soit par la stimulation des récepteurs NMDA au niveau de l'hippocampe.⁵⁸

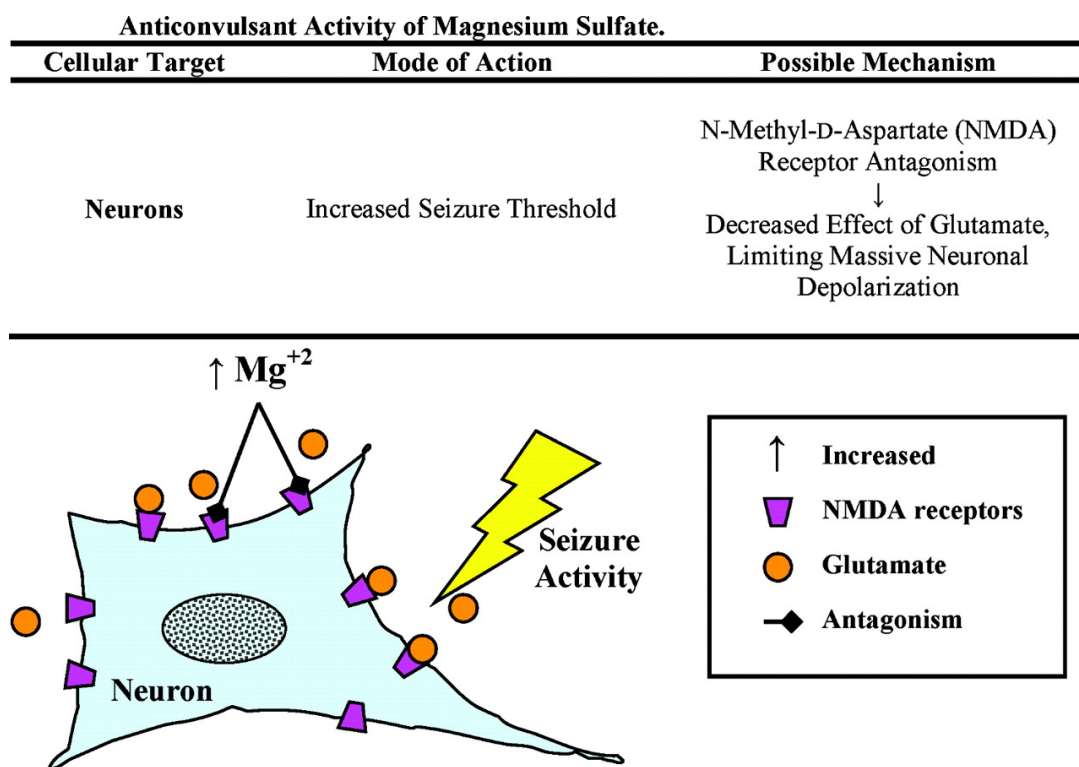


Figure 8. Action antiépileptique supposée du MgSO_4 médiée par un antagonisme des récepteurs NMDA (d'après Euser *et al.*⁹).

Le glutamate en excès peut activer les récepteurs NMDA conduisant à une dépolarisation neuronale massive. Le MgSO_4 agit en augmentant le seuil de dépolarisation par une action anti-NMDA, limitant de fait les effets du glutamate.

En conclusion, le traitement de la prééclampsie sévère repose sur l'association d'un traitement antihypertenseur à l'administration de sulfate de magnésium (MgSO_4) à fortes posologies afin

de prévenir la survenue d'une éclampsie. Les bénéfices et les mécanismes d'action du MgSO_4 ont été démontrés par de nombreuses études.^{7,9} Les effets du MgSO_4 sont multiples ; vasculaire par relaxation des muscles lisses, neurologique du fait de son rôle anticonvulsivant médié par une action anti-*N-methyl-D-aspartate* (anti-NMDA), ou encore anti-œdémateux cérébral en diminuant l'activité de l'aquaporine 4 (AQP4).^{9,14,55,59}

Intérêt de la spectrométrie en proche infra-rouge (NIRS) cérébrale

L'évaluation de la microcirculation cérébrale est complexe. Seuls des indices indirects peuvent être obtenus, et donner une image de la microcirculation à un temps donné. Le cerveau reçoit environ 15% du débit cardiaque, et utilise 20% de l' O_2 consommé par l'ensemble du corps humain. La spectroscopie en proche infrarouge ou near infrared spectroscopy (NIRS), permet une évaluation non invasive de la saturation en oxygène de l'hémoglobine microcirculatoire cérébrale de la région frontale (rScO_2).⁶⁰ La rScO_2 donne une information en temps réel au niveau cérébral de la balance entre la consommation et l'apport en O_2 . La valeur normale de la rScO_2 oscille entre 65 et 75% ($67 \pm 10\%$).

La NIRS a déjà été utilisée pour déterminer l'incidence des épisodes de désaturation cérébrale dans diverses procédures à risque de complications neurologiques (chirurgie cardiaque, vasculaire, transplantation hépatique, chirurgie abdominale majeure). En chirurgie cardiaque chez l'adulte, il a été montré que la sévérité de la désaturation cérébrale était le seul facteur prédictif de la détérioration des tests cognitifs.^{61,62} La NIRS représente donc un indicateur dynamique de l'oxygénation cérébrale régionale, par interprétation de sa valeur absolue et

surtout de ses variations. A ce titre, elle pourrait s'avérer utile dans le monitoring cérébral des patientes présentant une prééclampsie sévère, et nécessitant un traitement antihypertenseur et par MgSO_4 .

Principe de fonctionnement

L'oxymétrie cérébrale est basée sur la loi de Beer-Lambert qui stipule que l'on peut mesurer la concentration d'une substance selon son degré d'absorption de lumière. Il existe plusieurs systèmes d'oxymétrie cérébrale, comme le NIRO 500/1000 (Hamamatsu Photonics, UK) et le NIRS (Near infrared spectroscopy, Somanetics/Covidien, Troy, MI), qui fonctionnent différemment. Le NIRS est approuvé par la Food and Drug Administration aux États-Unis et par Santé Canada comme moniteur de tendance. Ceci est important car il existe une controverse quant à la signification réelle de la valeur absolue de $r\text{ScO}_2$ obtenue par l'oxymètre cérébral. Les modifications temporelles du signal d'oxymétrie par rapport au signal de base et la correction des diminutions de la $r\text{ScO}_2$ sont la base des applications courantes de ce type de monitoring.

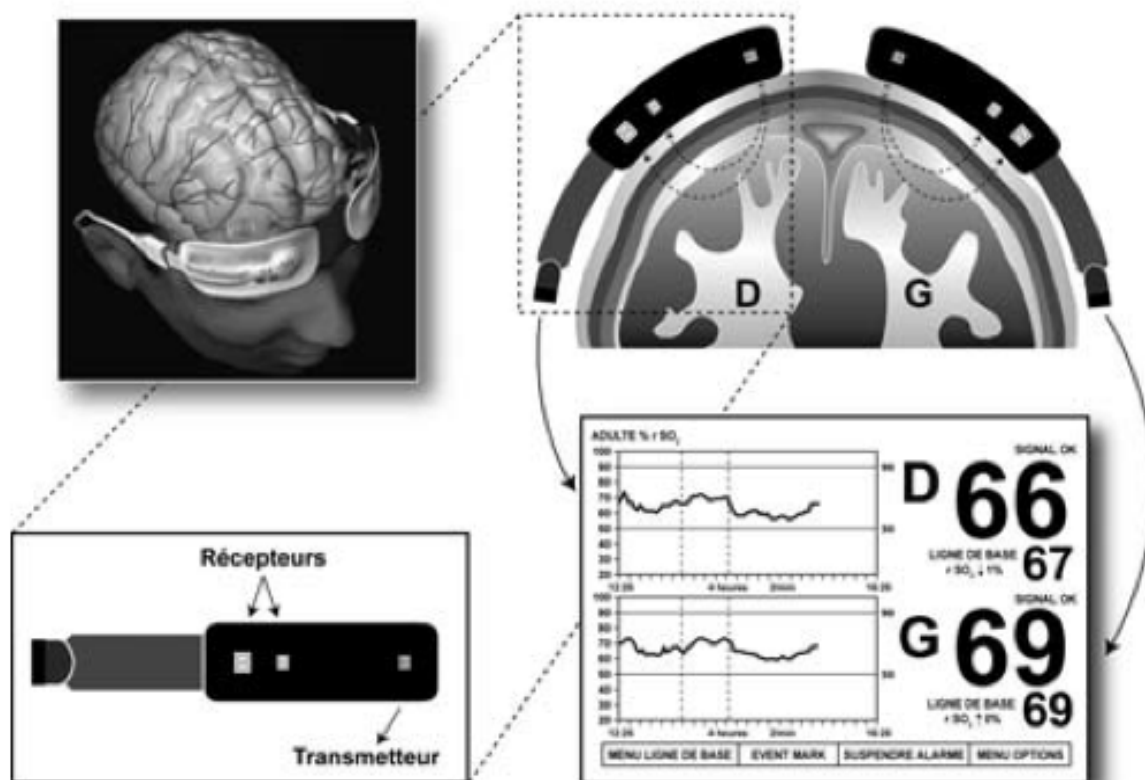


Figure 9. Principe de fonctionnement et placement des électrodes de la NIRS cérébrale pour l'évaluation de la $rScO_2$.

Le modèle INVOS 5100 du NIRS est muni d'une diode émettrice à infrarouge, à partir de laquelle des ondes de photons de deux longueurs d'onde différentes (730 et 810 nm) sont envoyées à travers la région frontale (figure 9). Ces photons sont absorbés par l'hémoglobine oxygénée ou désoxygénée (chromophore), dans les vaisseaux sanguins de moins de 100 μm .⁶³ Les vaisseaux « interrogés » ont un contenu à prédominance veineuse (veineux $\sim 70 \%$, artériel $\sim 25 \%$, capillaire $\sim 5 \%$). La pénétration des photons prend la forme d'un arc qui traverse le cuir chevelu, l'os et le tissu cérébral. La longueur du trajet de l'arc correspond au tiers de la distance entre l'émetteur et le récepteur. Les photons traversent ces régions et une fraction non absorbée est recaptée par deux photodiodes de silicone. Ces deux récepteurs sont séparés d'une distance de 30 mm (proximal) et 40 mm (distal) de l'émetteur. La pénétration

des photons est d'environ 1,5 cm et le volume interrogé correspond à environ 1,5 cm³. Le signal acquis par le récepteur proximal provient d'une source plus superficielle et le signal acquis par le récepteur distal inclut cette zone superficielle mais aussi une composante plus profonde. Le signal proximal de ce signal distal est alors soustrait pour obtenir la valeur d'un signal distal exempt des composantes superficielles ou extra-crâniennes. Le signal est mis à jour toutes les 5 à 6 secondes. Le résultat est donc un reflet de la saturation du tissu cérébral. Le terme rScO₂ est utilisé pour décrire la mesure de l'oxygénation cérébrale régionale.

Partie II

Protocole de recherche clinique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la saturation régionale de la microcirculation cérébrale en oxygène (rScO₂) par spectrométrie de proche infrarouge chez des patientes prééclamptiques sévères ayant des signes neurologiques, en les comparant à des parturientes contrôles d'âge gestationnel similaire. Les objectifs secondaires étaient d'analyser l'impact du traitement par sulfate de magnésium sur la rScO₂ ainsi que sur les paramètres du Doppler transcrânien et du Doppler cardiaque transthoracique.

Matériel et méthodes

Après approbation du comité de Recherche, d'Ethique et Enseignement Médical (C.R.E.E.M) (MRU-12-06) de la Maternité Régionale de Nancy, une étude observationnelle prospective était menée chez 40 parturientes hospitalisées entre Janvier 2012 et Mai 2013. Vingt parturientes prééclamptiques sévères (remplissant un des critères de la définition) présentant des signes neurologiques associés, étaient incluses après information et consentement éclairé oral dans l'étude lors de leur hospitalisation dans le service de soins polyvalents continus de la maternité. Ces patientes ne devaient pas encore avoir été traitées par sulfate de magnésium au moment de l'inclusion. Vingt parturientes « contrôle » d'âge gestationnel divers étaient incluses après information et consentement éclairé.

Critères d'exclusion des patientes

Critères communs d'exclusion :

- Age inférieur à 18 ans
- Refus au consentement
- Consentement impossible: absence de compréhension, notion de dépendance d'un tiers (curatelle ou tutelle), barrière linguistique
- Insuffisance cardiaque
- Hypoxémie – Insuffisance respiratoire
- Fièvre ou processus infectieux
- Diabète gestationnel

Critères d'exclusion des parturientes « contrôle » :

- Hypertension artérielle
- Protéinurie
- Céphalées
- Signes évoquant une prééclampsie débutante
- Traitement antihypertenseur ou prise de sulfate de magnésium

Critères d'exclusion des patientes prééclamptiques sévères :

- Absence de céphalée ou d'autres critères de la prééclampsie sévère définis précédemment
- Antécédent neurochirurgical encéphalique

- Tumeur ou malformation vasculaire intracrânienne
- Implantation trop basse des cheveux
- Traitement par sulfate de magnésium débuté avant l'inclusion et la mesure des valeurs basales

Mesures de la NIRS cérébrale

Toutes les parturientes étaient laissées au calme, dans une pièce faiblement éclairée sans stimulus sensoriel, en position demi-assise à 30° associée à un décubitus latéral gauche de 15°. Elles n'avaient pas consommé d'excitants (alcool, thé, café, tabac) dans les 2 heures précédant la mesure. Le capteur de la NIRS était placé sur le front en regard du lobe frontal droit après désinfection et dégraissage cutané selon les recommandations du fabricant. Le signal était acquis après une période de stabilisation de 5 à 10 minutes, jusqu'à ce que la valeur affichée soit stable. Parallèlement étaient relevées les variables habituelles : fréquence cardiaque, pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM), saturation en O₂ du sang, température centrale auriculaire. Toutes les patientes étaient laissées en air ambiant.

Doppler transcrânien

Une analyse de la vélocité du flux sanguin dans la partie M1 de l'artère cérébrale moyenne (dans les 2cm après la sortie du polygone de Willis) était réalisée chez chaque parturiente et ce de façon bilatérale. La sonde de Doppler transcrânien (sonde P10x 5-1MHz, échographe EDGE, SonoSite Inc., WA, USA) était placée au niveau de la fenêtre temporale. La

profondeur d'exploration se situait entre 45 et 65 mm avec un angle d'insonation maintenu inférieur à 20°. Le flux sanguin était acquis en Doppler pulsé. Une analyse du spectre était obtenue de façon automatique ou manuelle selon la qualité du signal. Les vitesses systolique, diastolique, moyenne ainsi que les index de pulsatilité et de résistivité étaient notés. Une moyenne des valeurs sur 6 battements cardiaques était réalisée. Les valeurs obtenues entre le côté droit et gauche étaient moyennées. En cas de valeur aberrante d'un côté, elle était exclue. Le même investigateur réalisait toutes les mesures afin de limiter la variabilité inter-observateur.

Echocardiographie transthoracique

Pour chaque parturiente, une estimation du débit cardiaque était réalisée par échocardiographie transthoracique (sonde P10x 5-1MHz, échographe EDGE, SonoSite Inc., WA, USA). Dans une incidence apicale 5 cavités, la mesure de l'intégrale temps-vitesse sous aortique était réalisée en mode Doppler pulsé. Le diamètre de la chambre de chasse aortique retenu était de 2 cm pour toutes les patientes, basé sur des valeurs physiologiques retrouvées dans la littérature.

Le débit cardiaque est déterminé par la formule suivante :

$$Q = \pi \frac{D^2}{4} .ITV .FC$$

Q : débit cardiaque, D : diamètre de la chambre de chasse sous aortique, ITV : intégrale temps-vitesse sous-aortique, FC : fréquence cardiaque

Afin de limiter les variations inter et intra-observateur, seuls 2 opérateurs réalisaient les mesures, et moyennaient 3 à 5 mesures.

Examens biologiques

Le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire et la protéinurie des 24 heures étaient relevés pour toutes les patientes. Les enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), la créatininémie, l'urémie étaient mesurées seulement pour les patientes prééclamptiques sévères.

Protocole de mesure

Parturientes « contrôle »

Les mesures de la rScO₂, du Doppler transcrânien et cardiaque étaient effectuées à 2 reprises, pour la valeur de base puis à 6 heures après la première mesure (H-0 et H+6).

Parturientes prééclamptiques sévères

Le protocole de mesure était le suivant (Figure 10) :

- Mesure des valeurs de NIRS, du Doppler transcrânien et cardiaque avec prise des paramètres à la prise en charge avant tout traitement par MgSO₄
- Un bolus de 4g de MgSO₄ était administré en intraveineux à la seringue électrique sur 20 minutes puis les mêmes mesures étaient effectuées 5 min après la fin du bolus
- Une perfusion continue de MgSO₄ en intraveineux à la seringue électrique était effectuée à la posologie de 1g par heure. Les mêmes mesures étaient répétées 1 heure après le début de la perfusion continue puis à la 6^{ème} heure.

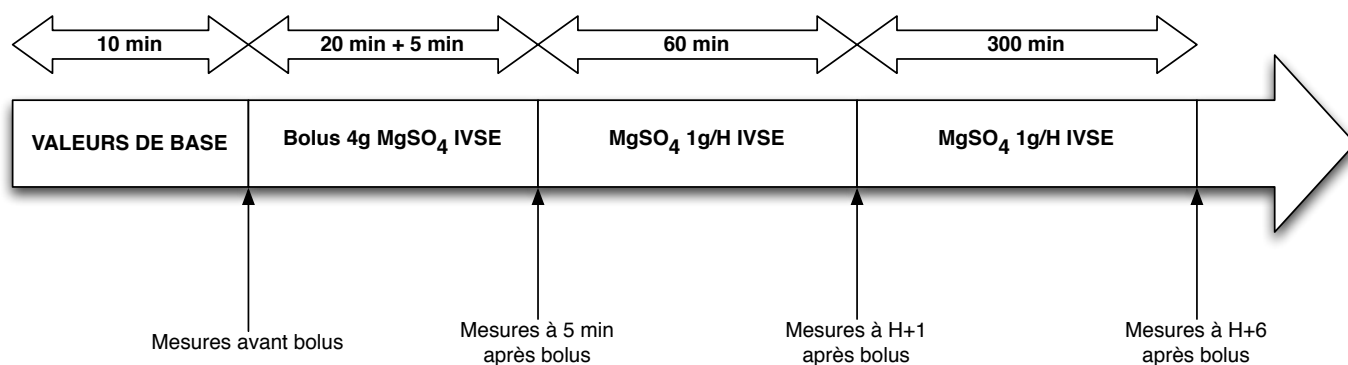


Figure 10. Protocole de mesure de la rScO₂, du Doppler transcrânien et du Doppler cardiaque transthoracique en fonction des différents temps de la perfusion de MgSO₄ chez les patientes prééclamptiques sévères.

Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel Prism® 6.0b pour Mac (Inc GraphPad Software, San Diego, CA). La distribution normale des données relevées au cours de l'étude était évaluée par le test d'Agostino-Pearson. Une comparaison bilatérale (two-tailed) était utilisée. Certaines variables faisaient l'objet de mesures répétées. Pour des variables quantitatives normales, un test t de Student était réalisé pour comparer les données quantitatives entre les 2 groupes. Pour les variables dont la distribution n'était pas normale, lorsqu'il s'agissait d'une comparaison simple entre groupe, le test de Mann et Whitney était utilisé, lorsqu'il s'agissait d'une comparaison entre deux mesures répétées d'une même variable le test de Wilcoxon était utilisé. Pour comparer les mesures répétées entre les deux groupes, une analyse de variance à un facteur (one-way ANOVA) à l'aide du test de Friedman était réalisée. Le test post hoc de Dunn avec un risque alpha global fixé à 5 % était utilisé pour

déterminer l'origine des différences trouvée par l'ANOVA. Les corrélations entre les variables continues étaient étudiées à l'aide du test non paramétrique de Spearman. Les données dans les tables et le texte sont présentées en médiane (25^{ème} – 75^{ème} percentiles, IQR), sauf mention contraire. Un seuil de significativité avec un $p < 0,05$ était retenu.

Il s'agissait d'une étude préliminaire et le calcul de la taille de l'échantillon n'a pas été possible

Résultats

Le diagramme d'inclusion des patientes prééclampsiques sévères est présenté figure 11. Toutes les patientes éligibles ont consenties aux modalités de l'étude. Aucune parturiente n'a été perdue de vue durant l'étude. L'ensemble des valeurs biologiques ainsi que les mesures Doppler ont été obtenues pour 15 des 20 parturientes « contrôle » et en totalité pour les parturientes prééclampsiques (20 patientes). Les caractéristiques démographiques sont présentées dans la Table 1 et sont similaires dans les 2 groupes. Parmi les patientes incluses dans l'étude, il existait 4 grossesses gémellaires dans le groupe de prééclampsie sévère et 2 dans le groupe contrôle.

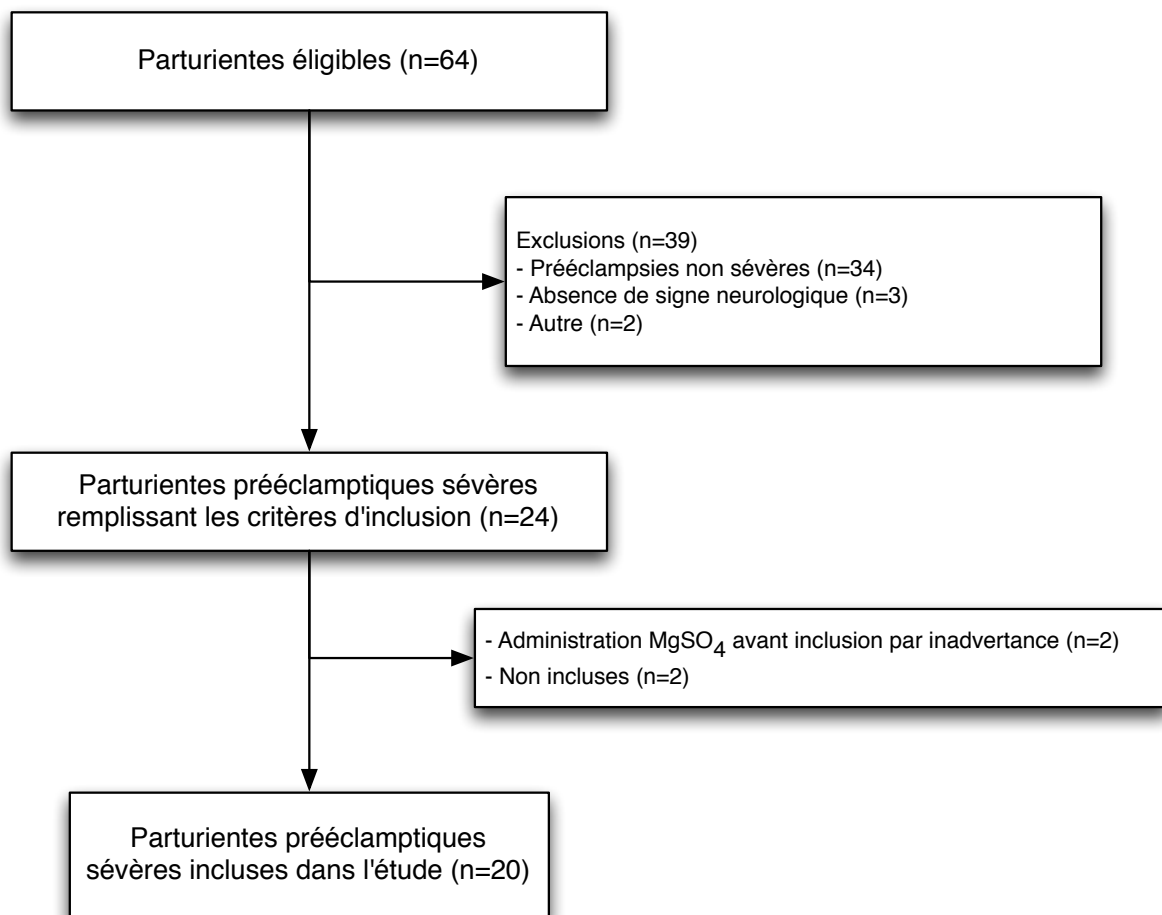


Figure 11. Diagramme d'inclusion des patientes prééclampsiques sévères

Table 1. Caractéristiques démographiques des patientes des 2 groupes au moment de l'inclusion dans l'étude

	Prééclampsique sévère (n=20)	Contrôle (n=20)	<i>p</i>
Age (Années)	34 (29-39)	33 (22-36)	<i>0,39</i>
Age gestationnel (S.A.)	29 (26-32)	31 (28-38)	<i>0,06</i>
Gestité	2 (2-4)	2 (2-3)	<i>0,53</i>
Parité	1 (0-2)	1 (1-2)	<i>0,99</i>
Poids (kg)	81 (66-96)	69 (57-80)	<i>0,10</i>
Taille (cm)	166 (158-171)	163 (159-166)	<i>0,22</i>
IMC (kg.m⁻²)	29 (25-32)	25 (21-30)	<i>0,07</i>

Valeurs sont exprimées en médiane (IQR). S.A. pour semaine d'aménorrhée.

Variables hémodynamiques systémiques et régionales

A l'admission, les PAS, PAD et PAM étaient significativement plus hautes dans le groupe des parturientes prééclampsiques que dans le groupe contrôle (Table 2).

Lors de l'inclusion des patientes, la rScO₂ évaluée par NIRS frontale était également significativement plus basse dans le groupe de parturientes prééclampsiques par rapport au groupe contrôle, 61 (57-69) vs. 66 (63-69), *p=0,04* (Table 2). Parmi les patientes prééclampsiques sévères, 3 ont développé cette pathologie en post-partum. Leurs valeurs de rScO₂ étaient parmi les plus basses observées (45 à 55%) (Figure 12).

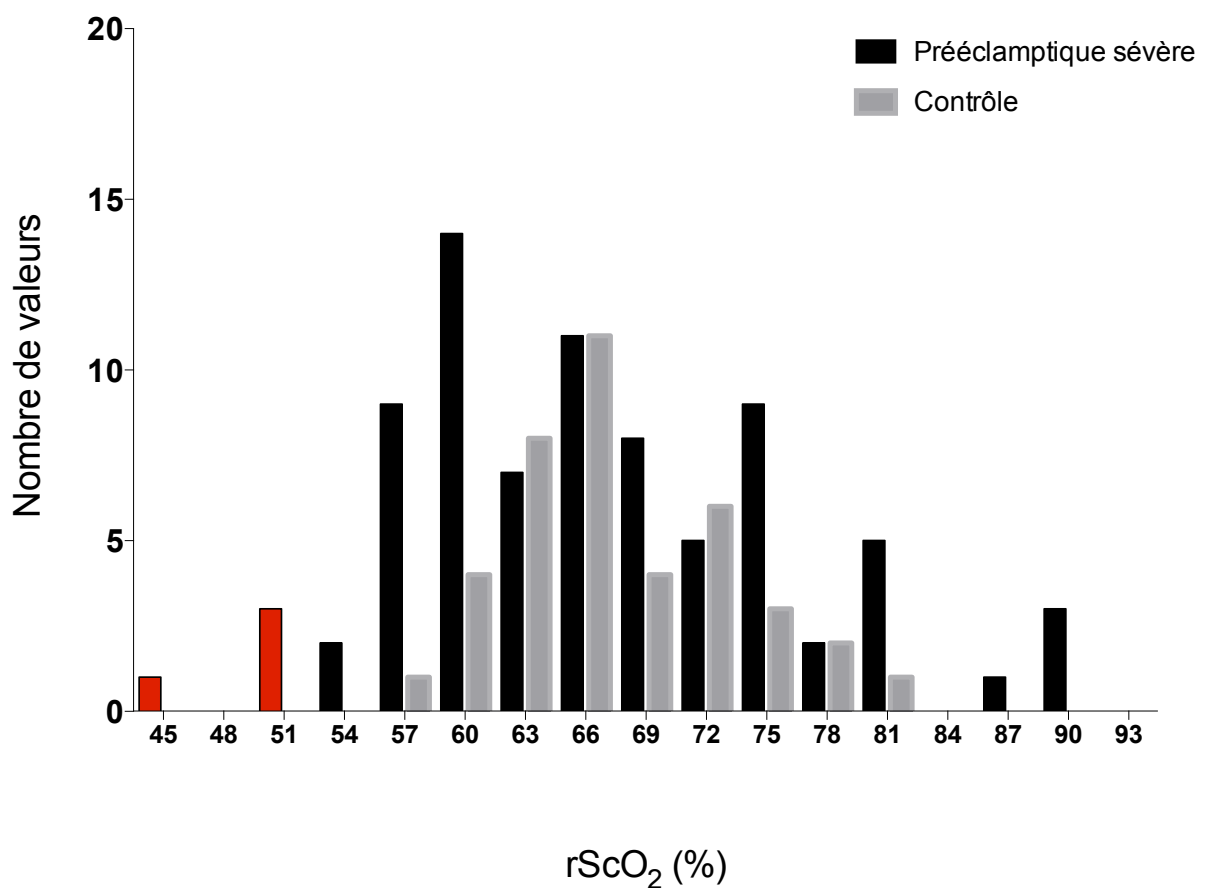


Figure 12. Distribution des valeurs de rScO₂ dans les 2 groupes de parturientes. A noter les valeurs des prééclampsiques sévères incluses en postpartum figurent en rouge. Ce sont les valeurs les plus basses de l'étude.

La fréquence cardiaque, le débit cardiaque étaient similaires dans les 2 groupes ainsi que la saturation pulsée en O₂ (SpO₂), et la température centrale.

Chez les parturientes contrôles ou prééclampsiques, la rScO₂ n'était pas corrélée à la vitesse cérébrale moyenne (respectivement $r^2=0,016$, $p=0,48$ et $r^2=0,009$, $p=0,69$).

Table 2. Constantes hémodynamiques et saturation régionale cérébrale en O₂ (rScO₂) à l'inclusion des patientes

	Prééclampsique sévère (n=20)	Contrôle (n=20)	<i>p</i>
PAS (mmHg)	165 (160-173)	112 (103-125)	<0,0001
PAD (mmHg)	95 (90-104)	68 (59-76)	<0,0001
PAM (mmHg)	119 (114-125)	81 (76-90)	<0,0001
Fréquence cardiaque (BPM)	76 (66-104)	80 (76-87)	0,76
Débit cardiaque (L.min⁻¹)	5,6 (4,9-7,2)	5,3 (4,8-6,3)	0,69
rScO₂ (%)	61 (56-69)	66 (63-71)	0,037
Température (°C)	37 (36,5-37,1)	36,9 (36,6-37,1)	0,90
SpO₂ (%)	99 (98-99)	99 (98-99)	0,64

Valeurs exprimées en médiane (IQR).

Doppler transcrânien et cardiaque

Les valeurs obtenues par le Doppler transcranien sont présentées dans la table 3. Les index de résistivité, les vitesses systolique, moyenne et diastolique du Doppler transcrânien effectué à l'inclusion des patientes étaient similaires dans les 2 groupes. Seul l'index de pulsativité était significativement différent ($p=0,01$).

Table 3. Valeurs comparatives des données du Doppler transcrânien dans les 2 groupes de patientes

	Prééclamptique sévère (n=20)	Contrôle (n=17)	<i>p</i>
Index de résistivité	0,55 (0,50-0,65)	0,62 (0,55-0,64)	<i>0,16</i>
Index de pulsatilité	0,92 (0,78-1,12)	1.14 (0,98-1,30)	<i>0,01</i>
VS (cm.s⁻¹)	85,9 (73,6-95,5)	96,3 (83,7-102,4)	<i>0,22</i>
VD (cm.s⁻¹)	36,8 (30,7-42,7)	35 (27,7-43,1)	<i>0,73</i>
VM (cm.s⁻¹)	52,1 (44,3-57,8)	52,0 (40,9-56,9)	<i>0,99</i>

Valeurs exprimées en médiane (IQR).

Résultats biologiques

Les résultats biologiques comparatifs des parturientes prééclamptiques et contrôles sont présentés dans la Table 4. Seuls, le taux d'hémoglobine et la protéinurie des 24 heures étaient obtenus pour l'ensemble des patientes incluses dans l'étude. Il n'y avait pas de corrélation entre le taux d'hémoglobine et la valeur de rScO₂. Il manquait des données biologiques de 5 parturientes du groupe contrôle.

Table 4. Paramètres biologiques des parturientes à l'inclusion

	Prééclampsique sévère (n=20)	Contrôle (n=15)	<i>p</i>
Plaquettes (G/L)	207 (121-273)	245 (180-319)	<i>0,10</i>
Hémoglobine (g/dL)	12,1 (11,5-12,8)	11,8 (11,5-12,6)	<i>0,60</i>
Protéinurie (g/L)	3,40 (1,6-4,7)	0,25 (0,15-0,3)	<i><0,0001</i>
ASAT (UI/L)	30 (23-125)	18 (16-25)	<i>0,03</i>
ALAT (UI/L)	26 (11-19)	15 (18-100)	<i>0,001</i>
Urée (mmol/L)	5,1 (3,6-7,2)	2,7 (1,9-4,4)	<i>0,002</i>
Créatininémie (μmol/L)	52,5 (48-70)	43,5 (35,8-55)	<i>0,02</i>

Valeurs exprimées en médiane (IQR).

Cinq patientes présentaient un tableau de HELLP syndrome à l'inclusion avec une thrombopénie et une cytolyse hépatique. Sans présenter un tableau d'insuffisance rénale aiguë, les taux d'urée et de créatininémie étaient significativement plus élevés dans le groupe des patientes prééclampsiques sévères.

L'évolution d'une des patientes prééclampsiques s'est compliquée de la survenue d'une éclampsie avec nécessité d'une césarienne en urgence sous anesthésie générale. La valeur de la rScO₂ était mesurée à 59% au cours de la crise. L'IRM cérébrale réalisée en postpartum montrait uniquement des signes de PRES, sans thrombophlébite cérébrale ni ischémie ou infarctus cérébral associé.

Une administration de nicardipine (P.O ou I.V.) était associée à celle du MgSO₄ pour 12 des 20 patientes prééclampsiques avant H+6.

Le décès de l'enfant est survenu chez 2 parturientes prééclampsiques, l'un dans les suites de la survenue d'une éclampsie, l'autre dans le cadre d'un HELLP syndrome avec retard de croissance intra-utérin et prématurité majeure.

Evolution des patientes prééclampsiques sous MgSO_4

Dans le groupe des patientes prééclampsiques, 5 minutes après la fin de la perfusion du bolus de 4 grammes de MgSO_4 , une augmentation significative de la valeur de la rScO_2 était observée, ($p=0,007$). Une augmentation médiane de 8.4 % (ΔrScO_2 3,2-18,1) de la valeur initiale de la rScO_2 était notée dans le groupe prééclampsie sévère entre l'inclusion et la 1^{ère} heure, soit 6 points en valeur absolue de médiane. Cette différence se maintenait à la 6^{ème} heure après la perfusion, avec une valeur de rScO_2 similaire à celle du groupe contrôle ($p=0,85$) (Figure 13). Dans le groupe contrôle, il n'existait pas de différence entre la mesure de la rScO_2 à H-0 et H+6. Les PAS, PAD et PAM étaient significativement plus basses à H+6 de l'admission ($p<0,0001$) (figure 13). Le débit cardiaque, n'était pas modifié (figure 14). Les autres mesures comme la saturation pulsée en O_2 ou la température centrale restaient inchangées également.

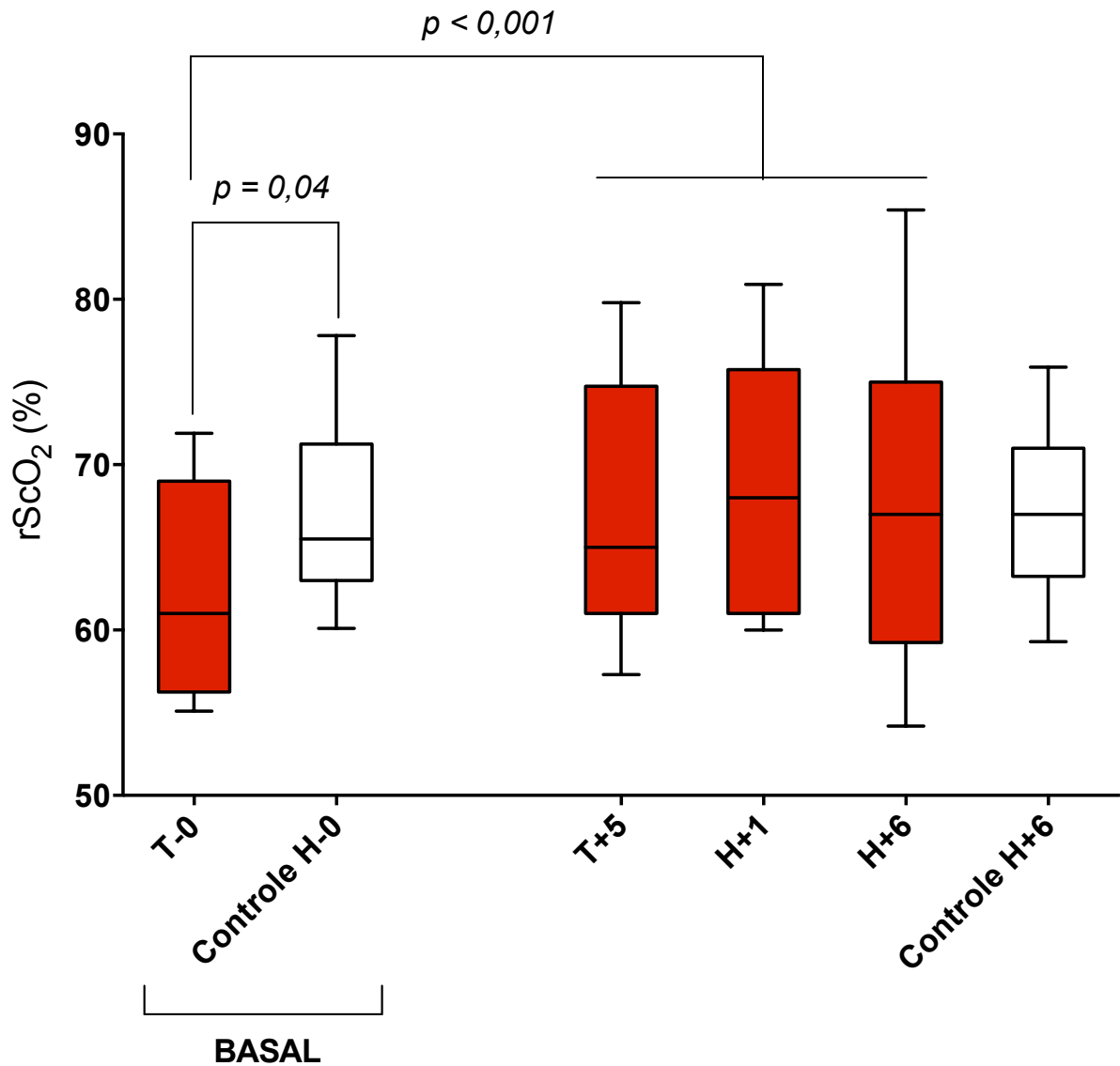


Figure 13. Evolution de la $rScO_2$ aux différents temps étudiés de la perfusion de $MgSO_4$ dans le groupe des patientes prééclamptiques (rouge). Les valeurs de $rScO_2$ du groupe contrôle à H-0 et H+6 sont représentées à titre comparatif (blanc).

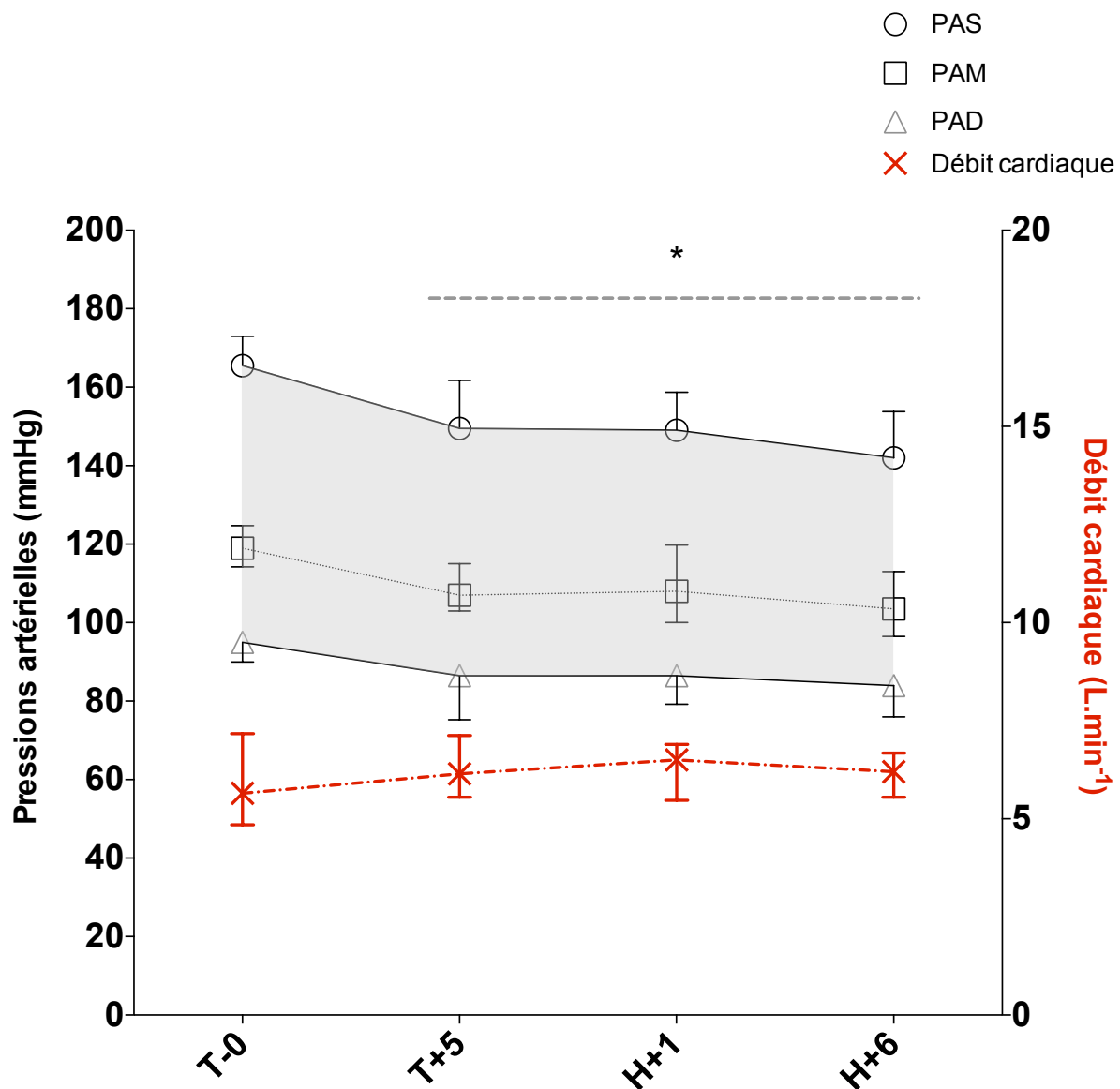


Figure 14. Evolution des paramètres hémodynamiques lors de la perfusion de $MgSO_4$ chez les patientes prééclamptiques sévères. T-0 : avant le $MgSO_4$, T+5 : 5 minutes après le bolus, H+1 : 1 heure après le bolus, H+6 : 6 heures après le bolus. *, $p < 0,001$ pour toutes les pressions artérielles. Absence de différence significative sur le débit cardiaque.

Seules les vitesses systoliques (VS_{ACM}) mesurées au Doppler transcrânien diminuaient significativement après le bolus de $MgSO_4$ (figure 15). Les index de résistivité et de pulsatilité n'étaient pas modifiés ($p > 0,05$) par le $MgSO_4$.

Chez les patientes prééclamptiques sévères, une faible corrélation était relevée entre la PAM et la VM au cours de l'administration de $MgSO_4$, permettant de suggérer une perte partielle de l'autorégulation à la pression. A contrario, chez les parturientes contrôles, la courbe de

corrélation plate laisse suggérer que dans cet intervalle de PAM il existe une indépendance des vitesses cérébrales par rapport à la PAM.

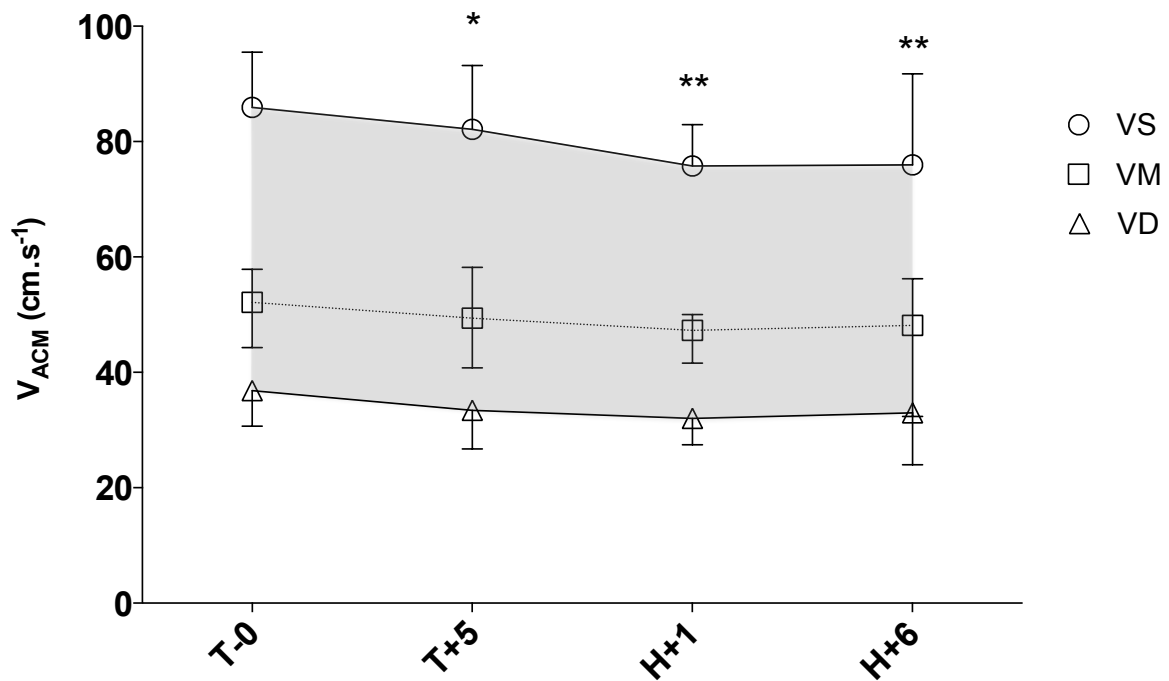


Figure 15. Evolution des données du Doppler transcrânien au cours de la perfusion de MgSO_4 chez les patientes prééclamptiques. T-0 : avant le MgSO_4 , T+5 : 5 minutes après le bolus, H+1 : 1 heure après le bolus, H+6 : 6 heures après le bolus. *, $p < 0,01$, **, $p < 0,0001$

Il n'existait pas ou peu de corrélation entre les valeurs absolues de débit cardiaque et de rScO_2 dans cette étude, que ce soit pour les patientes prééclamptiques ($r^2 = 0,14$) ou les parturientes contrôle ($r^2 = 0,003$) (figure 16).

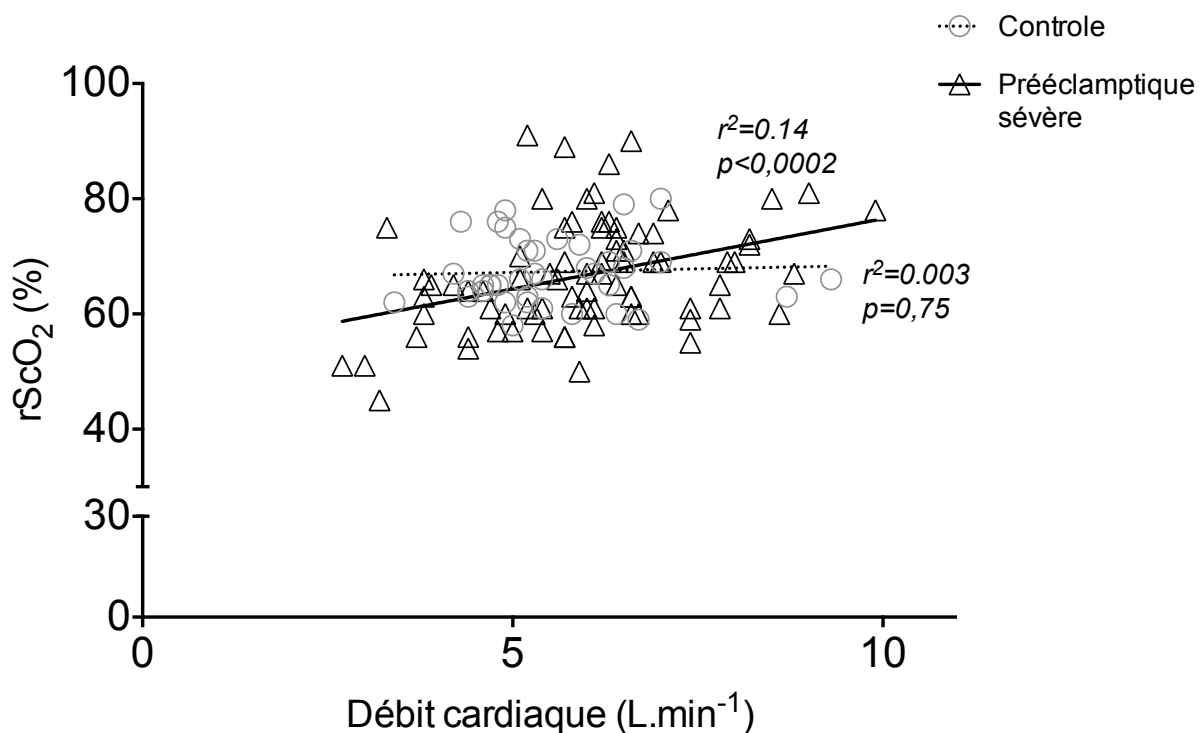


Figure 16. Corrélations entre la valeur de rScO₂ et le débit cardiaque dans les 2 groupes de patientes. Il n'existe pas de corrélation significative, pouvant expliquer une variation de la valeur de rScO₂ par une variation du débit cardiaque.

Néanmoins, il était observé une corrélation négative significative entre le pourcentage de variation de la rScO₂ ($\Delta rScO_2$) et le pourcentage de variation de la PAM dans le groupe des parturientes prééclampsiques sévères traitées par MgSO₄ ($r^2=0,60$, $p<0,0001$) (figure 16). Il existait également une corrélation positive entre le pourcentage d'augmentation du débit cardiaque et le pourcentage d'augmentation de la rScO₂ ($r^2=0,31$, $p<0,0001$) (figure 17). Enfin, la variation de la rScO₂ n'était pas liée aux modifications de la vitesse systolique ou moyenne observées au Doppler transcrânien ($r^2=0,04$, $p=0,59$).

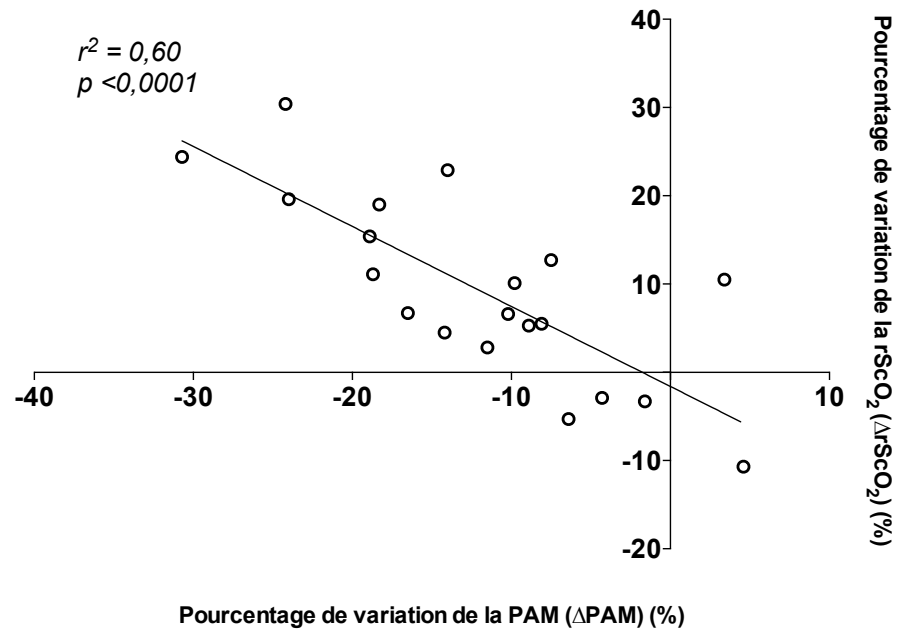


Figure 16. Corrélation négative significative avec régression linéaire entre le pourcentage de variation de la pression artérielle moyenne (% ΔPAM) et le pourcentage de variation de la $rScO_2$. (% $\Delta rScO_2$) entre T-0 et H+6 de la perfusion de $MgSO_4$. Lorsque que la PAM diminue, la valeur de $rScO_2$ semble augmenter.

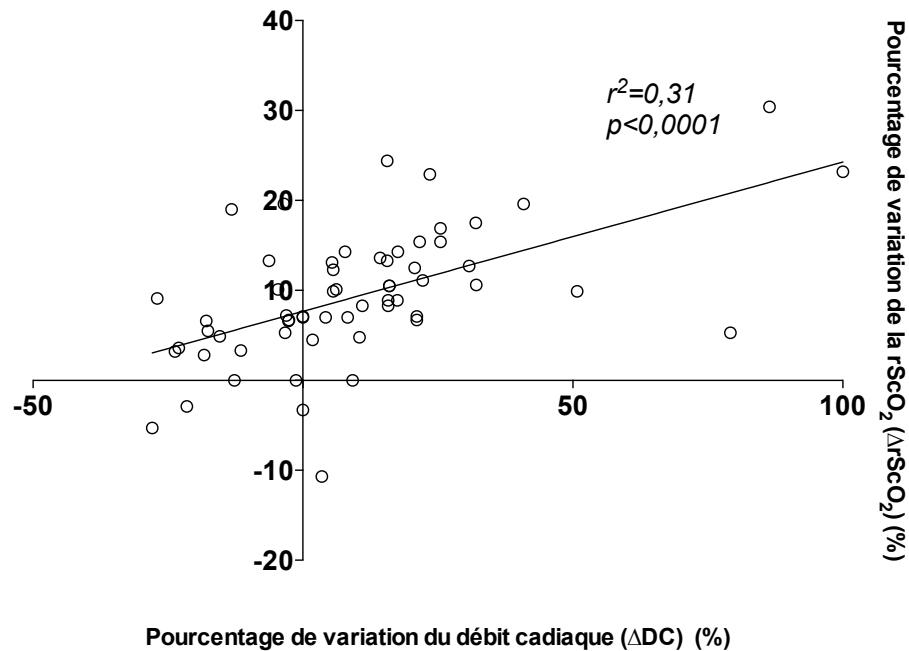


Figure 17. Corrélation positive significative avec régression linéaire entre le pourcentage de variation du débit cardiaque (% ΔDC) et le pourcentage de variation de la $rScO_2$. (% $\Delta rScO_2$). Lorsque le débit cardiaque augmente, la $rScO_2$ semble également varier dans le même sens.

Discussion

Dans cette étude observationnelle pilote évaluant la rScO₂ dans une population de parturientes prééclamptiques sévères, présentant des signes neurologiques associés (céphalées, réflexes ostéo-tendineux vifs), il était noté une rScO₂ significativement plus basse que dans le groupe de parturientes contrôle. Hormis l'hypertension artérielle, la prééclampsie sévère n'entraînait pas de modifications des autres variables hémodynamiques systémiques et cérébrales. La perfusion de MgSO₄ engendrait une faible diminution de la pression artérielle sans modification du débit cardiaque. Au niveau cérébral, une diminution des vélocités systoliques dans l'ACM était observée ainsi qu'une augmentation de la rScO₂ qui devenait ainsi similaire à celle du groupe contrôle. Ainsi, le MgSO₄ améliorerait la microcirculation cérébrale indépendamment de modifications hémodynamiques systémiques.

Signification de la rScO₂ basse au cours de la prééclampsie sévère

Actuellement, il existe peu de données sur la rScO₂ dans la prééclampsie, les crises aiguës hypertensives ou les PRES. Dans une étude évaluant la rScO₂ en spectroscopie avec résolution temporelle en cours de césarienne, quatre patientes prééclamptiques étaient incluses.⁶⁴ Les valeurs de rScO₂ observées étaient plus élevées que celles de notre étude (73,6% ± 4,4 versus 62,3% ± 8,1), alors que celles des 2 groupes contrôle étaient similaires. L'étiologie avancée par les auteurs était la présence d'une hyperperfusion cérébrale. Cette discordance de résultats pouvait s'expliquer par la petite taille de leur échantillon, mais aussi par la grande variabilité des valeurs de la rScO₂ mise en évidence dans notre étude. Par ailleurs, la valeur basale de rScO₂ des parturientes de notre groupe contrôle était similaire à celle observée dans d'autres études chez la femme enceinte (entre 65 et 68% en médiane).^{64,65}

La $rScO_2$ est déterminée par plusieurs facteurs, notamment le débit sanguin cérébral, la consommation cérébrale en O_2 ($CMRO_2$), la saturation artérielle en O_2 et le taux d'hémoglobine.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer la valeur basse de la $rScO_2$ observée. Une anomalie de la balance apport/besoin cérébral en O_2 pourrait exister. Une première hypothèse expliquant la $rScO_2$ basse rendrait compte d'une diminution de l'apport local en O_2 . La courbe d'autorégulation cérébrale à la pression au cours de la grossesse présenterait la particularité d'être décalée vers la gauche, c'est à dire que lors d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale, la vasoconstriction serait plus intense.⁴⁵ A l'inverse lors des poussées hypertensives, une vasodilatation « passive » surviendrait pour des pressions de perfusion cérébrales plus basses que pour les sujets sains (figure 4). Par ailleurs, la compliance artérielle semble être altérée au cours de la prééclampsie sévère, et contribuerait à l'augmentation de la pression artérielle et aux poussées hypertensives.⁶⁶ Cette valeur basse de $rScO_2$ traduirait donc une vasoconstriction potentiellement protectrice ou un bas débit sanguin régional, des artéioles dans les zones frontales explorées par la NIRS. Or, même si les artères cérébrales antérieures n'ont pas été analysées, cette hypothèse n'est pas vérifiée par les données du Doppler recueillies au niveau de l'ACM. En effet, les VS, VM, VD et l'index de résistivité sont similaires dans les 2 groupes, ce qui ne semble traduire ni une vasoconstriction dans le territoire l'ACM, ni une augmentation des résistances vasculaires d'aval. L'étude de Belfort *et al.* confirme ces résultats.³⁹ Seul, l'index de pulsatilité était plus bas dans le groupe prééclampsie comme constaté par d'autres auteurs.^{44,67} La perte d'autorégulation cérébrale est un des mécanismes proposés pour expliquer l'atteinte cérébrale. Les travaux de Belfort *et al.* mettent cependant en évidence une conservation de l'autorégulation avec augmentation de la pression de perfusion cérébrale jusqu'à la phase sévère de la prééclampsie.⁴⁴ Au delà, une

dysfonction de celle-ci expliquerait les phénomènes d'hyperperfusion. Si l'on considère une pression intracrânienne (PIC) stable, la pression de perfusion cérébrale est estimée par la PAM. Dans notre étude, la VM_{ACM} était totalement indépendante de la PAM chez les parturientes contrôles, suggérant une autorégulation cérébrale normale (figure 18). En revanche, chez les parturientes prééclamptiques plus la PAM était élevée plus la VM semblait augmenter, suggérant l'atteinte de la limite supérieure de l'autorégulation à la pression (figure 17). L'altération de l'autorégulation cérébrale à la pression, comme identifiée chez des patients cérébro-lésés, conduirait à une augmentation de la PIC proportionnelle à l'augmentation de la PAM. L'accroissement de la PIC est lié à l'augmentation du volume sanguin cérébral par une transmission pression-volume passive. Ainsi, cela provoquerait une diminution de la $rScO_2$.⁶⁸

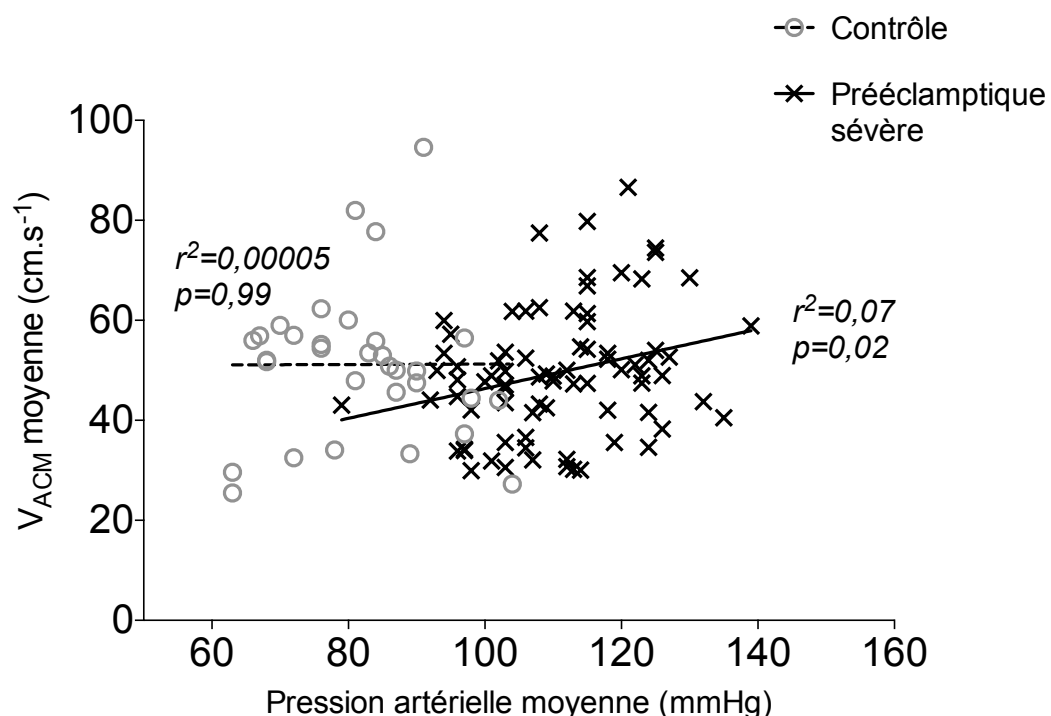


Figure 18. Corrélation entre la VM_{ACM} et la pression artérielle moyenne chez les parturientes contrôles et les prééclamptiques sévères. Si l'on assume que la VM_{ACM} est un bon reflet du DSC, l'autorégulation cérébrale à la pression semble être normale chez les parturientes contrôles. Le DSC reste stable quelque soit le niveau de PAM. En considérant les patientes prééclamptiques, la VM_{ACM} semble augmenter avec la majoration de la PAM, suggérant que la limite de l'autorégulation cérébrale à la pression serait atteinte

Par ailleurs, la VM_{ACM} représentant une bonne estimation du débit sanguin dans l'ACM, la baisse de la $rScO_2$ ne semble donc pas non plus liée à une diminution du débit sanguin régional. Le débit cardiaque n'était pas diminué au cours de la prééclampsie. Cependant, ces 2 marqueurs de la macro-circulation systémique et cérébrale ne préjugent pas d'une atteinte isolée de la microcirculation cérébrale.^{19,60} Cette atteinte microcirculatoire pourrait s'expliquer par une fermeture des capillaires cérébraux secondaire à une augmentation de la pression tissulaire cérébrale causée par l'œdème (pression critique de fermeture capillaire < pression tissulaire = PIC). Dans la prééclampsie sévère avec signes neurologiques, l'œdème se répartit de façon inhomogène dans le parenchyme cérébral, prédominant dans les zones cérébrales postérieures.³⁴ Dubost *et al.* ont confirmé, en évaluant le diamètre de la gaine du nerf optique par échographie, des valeurs compatibles avec la présence d'une hypertension intracrânienne (> 20 mmHg) chez les patientes prééclamptiques (95% de risque).⁴⁹ Si l'appareil de mesure de la $rScO_2$ monitorise cette zone, alors ces altérations pourraient être observées en partie avec une diminution de la valeur de la $rScO_2$.

La seconde hypothèse concerne l'augmentation possible de la consommation cérébrale en O_2 ($CMRO_2$) au niveau de la zone de mesure.⁶⁹ La prééclampsie induit des lésions de la BHE et conduit à une augmentation de l'excitabilité des cellules neuronales.⁷⁰ Cette excitabilité pourrait générer une augmentation du métabolisme et de la consommation de glucose cérébral et, par voie de conséquence, de la $CMRO_2$. Cela a été constaté dans des études d'imagerie fonctionnelle sous forme de modifications focalisées inhomogènes.^{69,71} Si la $CMRO_2$ augmente alors que le débit cardiaque et le DSC restent constants (en l'absence d'anémie aiguë) au cours de la prééclampsie sévère, l'autorégulation cérébrale à la pression étant à son

paroxysme, la $rScO_2$ diminue en rapport avec une augmentation de l'extraction en O_2 . Par ailleurs, il n'était pas noté de facteur autre pouvant modifier la $CMRO_2$ tel que la présence d'une hyperthermie dans nos 2 groupes.

Dans notre étude, la diminution de la $rScO_2$ ne pouvait être imputée ni à une anémie ni à une hypoxémie.

Certains auteurs ont défendu une étiologie ischémique dans la survenue de l'éclampsie avec l'apparition d'un œdème cytotoxique. Il n'existe pas ici d'argument direct (clinique) ou indirect (vasospasme au Doppler transcrânien) en rapport avec une ischémie cérébrale.

Effets de la perfusion de sulfate de magnésium

Cinq minutes après le bolus initial de 4g de $MgSO_4$ les pressions artérielles systoliques, diastolique et moyennes diminuaient significativement ($p < 0,0001$) et restaient significativement plus basses à H+6 sans modification du débit cardiaque (Figure 12). De nombreuses études animales et humaines ont démontré que le $MgSO_4$ est un vasodilatateur des gros vaisseaux et des vaisseaux des territoires peu résistifs (mésentérique, utérin et cérébral).⁹ Par ailleurs, au cours de la prééclampsie, il existe une altération de la compliance des artères. L'administration de $MgSO_4$ semble restaurer la compliance de ces vaisseaux avec une diminution de la rigidité, persistant jusqu'à 24H après l'arrêt de la perfusion.⁶⁶ Au niveau cérébral, le $MgSO_4$ entraîne une vasodilatation modérée comme le soulignent de précédents travaux.⁷²⁻⁷⁴ Dans 2 études menées chez des prééclamptiques, une diminution significative de l'IP était observée au niveau de l'ACM, ainsi qu'au niveau des artères centrales de la rétine et des artères ciliaires postérieures après perfusion de $MgSO_4$.⁷²⁻⁷⁴ Dans notre étude, la perfusion de $MgSO_4$ conduisait à une diminution significative isolée des VS_{ACM} . Des études récentes n'objectivent pas d'effet immédiat du $MgSO_4$ sur les mesures du Doppler transcrânien,

cependant celles-ci n'incluent pas de patientes prééclamptiques sévères.^{14,17} De même, chez des patientes prééclamptiques non sévères, le flux sanguin cérébral mesuré par angio-IRM avec codage de vélocité est inchangé après perfusion de MgSO_4 dans les artères cérébrales moyennes et postérieures.¹⁵ Dans une population de 15 volontaires sains, la perfusion de MgSO_4 ne modifiait pas la VM_{ACM} ni l'autorégulation cérébrale alors qu'elle provoquait une hypotension artérielle.⁷⁵ Au vu de ces résultats, la diminution des VS_{ACM} dans notre population de prééclamptiques sévères semble être la conséquence d'une diminution globale de la pression artérielle systémique plutôt que d'une action vasodilatatrice cérébrale directe importante du MgSO_4 . En effet, la vélocité systolique dépend du volume sanguin entrant (débit), de la compliance tangentielle de l'artère (et donc en partie de la section du vaisseau) et des résistances à l'écoulement diastolique du flux sanguin.⁷⁶ Ici, la diminution de la PAM entraîne une augmentation du diamètre de l'ACM, augmentant ainsi sa compliance tangentielle avec une baisse de la VS. Par ailleurs il est possible que MgSO_4 dilate les artéioles d'aval avec une baisse des résistances à l'écoulement du flux sanguin, participant à cette baisse de la VS.

L'augmentation de la rScO_2 observée après le bolus initial de MgSO_4 pourrait aussi s'expliquer par la réouverture de certains territoires microcirculatoires qui auraient pu être « shuntés » en conséquence d'une vasoconstriction intense en réponse à l'hypertension artérielle. Une baisse de la pression artérielle entraînant une vasodilatation réflexe permettrait une reperfusion de ces territoires « shuntés ». Cette hypothèse est soutenue par notre étude, celle-ci mettant en évidence une corrélation entre le pourcentage de diminution de la PAM et l'augmentation de la rScO_2 ($r^2=0,60$, $p<0,0001$). Deux mécanismes synergiques s'associeraient ; (i) une vasodilatation des artéioles cérébrales par action directe du MgSO_4 , (ii) une vasodilatation cérébrale en réponse à la diminution de la pression de perfusion

cérébrale. La normalisation de la PAM par le MgSO_4 permettrait d'améliorer l'hémodynamique cérébrale et de restaurer une oxygénation cérébrale plus proche de la normale.

Dans le cadre de l'obstétrique, chez des patientes sans pathologie associée bénéficiant d'une rachianesthésie pour césarienne, une étude confirme la relation entre la baisse de la rScO_2 ($\Delta \text{rScO}_2 > 5\%$) et la survenue d'une hypotension artérielle.⁶⁵ Il est probable que le seuil inférieur d'autorégulation à la pression soit atteint dans ce cadre, le DSC diminue ainsi que la rScO_2 . La variation de la rScO_2 constatée dans notre travail est corrélée négativement à la variation de la PAM. La PAM étant l'élément constitutif majeur de la postcharge ventriculaire gauche, sa baisse ne peut que favoriser l'éjection cardiaque et soulager le travail myocardique. Ainsi, même si il n'est pas observé de différence significative sur le débit cardiaque, il semble exister une légère corrélation positive entre le pourcentage d'augmentation du débit cardiaque et le pourcentage d'augmentation de la rScO_2 (figure 17). Classiquement, la diminution de la rScO_2 observée en peropératoire est associée à une baisse du débit sanguin cérébral et du débit cardiaque, et peut prédire la survenue d'une hypotension artérielle.⁶⁰ Cependant, dans les études ayant démontré cet effet, les patients étaient normotendus voire hypotendus et souvent sous anesthésie générale.

Le MgSO_4 pourrait également avoir une action cellulaire directe en diminuant l'excitabilité neuronale via le blocage des récepteurs NMDA.^{9,55} Cette moindre excitabilité neuronale se traduirait par une consommation moindre d'oxygène, même si des études électroencéphalographiques réalisées lors de la perfusion de MgSO_4 n'ont pas démontré d'effet sur le tracé.⁷⁷ Par ailleurs, le MgSO_4 est un agent altérant la transmission au niveau de la jonction neuro-musculaire. Il pourrait entraîner une diminution de la consommation musculaire en oxygène. Néanmoins, la saturation artérielle en O_2 dans notre étude n'est pas

significativement différente après le bolus de MgSO_4 . Enfin, la diminution de la force musculaire induite par le MgSO_4 pourrait créer une légère dépression respiratoire avec augmentation de la capnie corrigeant l'hyperventilation physiologique avec hypocapnie de la grossesse.⁷⁸ L'autorégulation cérébrale au CO_2 entraîne une vasodilatation réflexe en cas d'augmentation de la capnie, augmentant l'apport d' O_2 dans les territoires initialement vasoconstrictés.

Limites et biais de l'étude

NIRS cérébrale

Les limites et les biais d'utilisation de la technologie NIRS sont bien décrits. Premièrement, le signal de la NIRS, notamment la valeur numérique mesurée, est sujet à de possibles « contaminations » par le tissu extra-crânien. Les photons générés par les photodiodes doivent pénétrer plusieurs couches parmi lesquels, le scalp, l'os, la dure-mère, qui peuvent contenir des concentrations différentes en sang et en chromophores. Pour augmenter la profondeur d'analyse du tissu cérébral et ainsi limiter la contribution des tissus extra-cérébraux, il faudrait augmenter la puissance d'émission des photodiodes ce qui exposerait à un risque de lésion thermique directe.

Deuxièmement, il existe une large variabilité intra- et interindividuelle des valeurs obtenues. Ainsi, la fourchette « normale » se situe entre 60 et 75% avec un coefficient de variation des valeurs absolues de 10%. Cette constatation a déjà été soulignée dans de nombreux travaux.^{19,60,79,80} Ceci signifie que les moniteurs de NIRS sont avant tout utilisés pour suivre l'évolution des valeurs obtenues que pour la valeur en elle-même. Cette variabilité interindividuelle, s'explique en partie par le fait que dans le cortex cérébral, le taux moyen d'hémoglobine tissulaire se répartit avec un ratio de 70% veineux et 30% artériel. Or, des

études cliniques ont démontré qu'il existe des différences considérables dans ces ratios artério/veineux entre les patients.

Enfin, le faible échantillonnage de tissu cérébral analysé, environ 1,5 cm³, n'est qu'un reflet très local. L'analyse de cet échantillon est incapable de détecter une lésion contralatérale ou dans un autre territoire de vascularisation. Dans la prééclampsie sévère, une analyse des territoires postérieurs aurait été pertinente. Avec la technique de NIRS, seule la zone frontale peut être analysée puisque la présence de mélanine (dans les cheveux et poils) crée une interférence significative dans le spectre d'absorption. La NIRS cérébrale ne fournit qu'une idée de la rScO₂ au niveau du cortex frontal, laissant échapper les autres atteintes si elles ne sont pas diffuses.

Doppler transcrânien

L'analyse du flux Doppler dans l'ACM est sujette à une variabilité inter- et intra-opérateur surtout en cas de mesures répétées, toutefois inférieure à 10%. Il n'y a aucune garantie d'analyser le flux avec le même angle d'insonation. Pour limiter ce biais, seuls 2 opérateurs ont pratiqué les examens. Par ailleurs, l'analyse des vitesses dans l'ACM ne traduit pas le flux dans les autres territoires vasculaires, notamment postérieur ou antérieur.

Autres limites

Dans cette étude, la capnie n'a pas été évaluée par mesure directe (gaz du sang) ou indirecte (mesure de l'EtCO₂). Cependant, la perfusion de MgSO₄ ne semble pas modifier la fréquence respiratoire ni l'EtCO₂.⁷⁵

Il est difficile dans cette étude de conclure à un réel effet du MgSO₄ sur la rScO₂ en l'absence d'exposition du groupe contrôle au MgSO₄. De même, l'impossibilité d'utiliser un placebo dans le groupe des prééclamptiques sévères au vu des recommandations actuelles de la

littérature,^{5,18} ne nous a pas permis de comparer les valeurs de la rScO₂ avec et sans MgSO₄. Par ailleurs, cette étude ne permet pas de déterminer si l'utilisation d'autres agents antihypertenseurs auraient pu avoir le même effet sur la rScO₂ que le MgSO₄. Dans notre étude, des traitements antihypertenseurs tels que la nicardipine ont été utilisés en association au MgSO₄ (12 patientes) pour contrôler la poussée hypertensive et non pour étudier leurs effets. L'action de ces autres agents antihypertenseurs sur la rScO₂ dans la prééclampsie reste inconnue.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'outil prédictif de la survenue d'une éclampsie chez une patiente prééclamptique sévère. Dans notre étude, seule une patiente a présenté une éclampsie. Ainsi, établir une courbe ROC pour la survenue de l'éclampsie à l'aide du NIRS est impossible. Par ailleurs, la prévalence de cette pathologie est faible pour les patientes traitées par MgSO₄ (<1%).

Conclusion

Cette étude pilote sur l'évaluation de la rScO₂ par méthode NIRS au cours de la prééclampsie sévère permet de constater des anomalies de l'oxygénation cérébrale. Plusieurs hypothèses ont été évoquées, Ces résultats pourraient être liés à une altération de l'autorégulation cérébrale à la pression, traduisant la sévérité de l'atteinte. L'atteinte neurologique au cours de la prééclampsie sévère se présente sous des formes et des gravités variables. L'ensemble des auteurs souligne que cette atteinte cérébrale se manifeste comme un syndrome d'encéphalopathie cérébrale postérieure réversible, avec une composante d'hyperperfusion cérébrale et d'œdème vasogénique. Ces lésions prédominent dans le territoire postérieur et rendent leur exploration délicate. Afin de faire de la rScO₂ un outil permettant de déterminer

les patientes les plus graves, des études spécifiques d'autorégulation cérébrale et d'imagerie de perfusion cérébrale (DSC-IRM) corrélées aux valeurs de la $rScO_2$ seraient nécessaires. De même, une exploration de la $rScO_2$ au niveau des régions cérébrales postérieures apporterait d'avantage d'informations.

L'administration de $MgSO_4$ améliore la $rScO_2$, en partie par son action sur la pression artérielle moyenne, mais peut-être aussi par un effet microcirculatoire local indépendamment de l'hémodynamique systémique. D'autres études sont nécessaires afin de préciser si l'effet constaté est spécifique du $MgSO_4$ ou si l'administration d'un autre agent antihypertenseur conduit aux mêmes résultats.

Références bibliographiques

1. Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, Corakci A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. Arch Gynecol Obstet 2005;273:43-9
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006;367:1066-74
3. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376:631-44
4. Eastabrook G, Brown M, Sargent I. The origins and end-organ consequence of pre-eclampsia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25:435-47
5. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D, Group MTC. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877-90
6. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD007388
7. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD000025

8. Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN. SFAR 2009
9. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009;40:1169-75
10. Korish AA. Magnesium sulfate therapy of preeclampsia: an old tool with new mechanism of action and prospect in management and prophylaxis. *Hypertens Res* 2012;35:1005-11
11. Amash A, Holcberg G, Sapir O, Huleihel M. Placental secretion of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in preeclampsia: effect of magnesium sulfate. *J Interferon Cytokine Res* 2012;32:432-41
12. Ghabriel MN, Thomas A, Vink R. Magnesium restores altered aquaporin-4 immunoreactivity following traumatic brain injury to a pre-injury state. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:402-6
13. Demirtas O, Gelal F, Vidinli BD, Demirtaş LO, Uluç E, Baloglu A. Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:189-94
14. Belfort M, Allred J, Dildy G. Magnesium Sulfate Decreases Cerebral Perfusion Pressure in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:315-27

15. Hatab MR, Zeeman GG, Twickler DM. The effect of magnesium sulfate on large cerebral artery blood flow in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:187-92
16. Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC, Dizon-Townson D, Varner MA. Labetalol decreases cerebral perfusion pressure without negatively affecting cerebral blood flow in hypertensive gravidas. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:185-97
17. Belfort MA, Saade GR, Yared M, Grunewald C, Herd JA, Varner MA, Nisell H. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:402-7
18. Naidu S, Payne AJ, Moodley J, Hoffmann M, Gouws E. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:111-6
19. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg* 2012;115:1373-83
20. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:68-78
21. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T, College national des gynecologues et obstetriciens, Societe francaise de medecine perinatale, Societe francaise de neonatologie, Societe francaise de anesthesie et de reanimation. Eclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:75-82

22. LaMarca B, Wallace K, Granger J. Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:175-9
23. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, Keiser S, Ray LF, Dechend R, Martin JN, Granger JP, LaMarca B. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-alpha, and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *Am J Hypertens* 2010;23:911-6
24. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939-58
25. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12:747-55
26. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim K-H, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125:911-9
27. Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, Sorokin Y, Karumanchi SA. Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:152.e1-9
28. Xia Y, Kellems RE. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:659-74

29. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J-i, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim K-H, Yuan H-T, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9
30. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, Group CS. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005
31. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:147-58
32. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-8
33. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:98-114
34. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, LaMarca B, Martin JN. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013
35. Demir BC, Ozerkan K, Ozbek SE, Yıldırım Eryılmaz N, Ocakoglu G. Comparison of magnesium sulfate and mannitol in treatment of eclamptic women with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:287-93
36. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between

- patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol* 2012;19:935-43
37. Rutherford JM, Moody A, Crawshaw S, Rubin PC. Magnetic resonance spectroscopy in pre-eclampsia: evidence of cerebral ischaemia. *BJOG* 2003;110:416-23
 38. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, White WM, August P, Garovic VD. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc* 2011;86:851-6
 39. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:655-65
 40. Belfort MA. Is high cerebral perfusion pressure and cerebral flow predictive of impending seizures in preeclampsia? A case report. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:59-63
 41. Williams K, Galerneau F. Maternal transcranial Doppler in pre-eclampsia and eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:507-13
 42. Oehm E, Reinhard M, Keck C, Els T, Spreer J, Hetzel A. Impaired dynamic cerebral autoregulation in eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:395-8
 43. Sherman RW, Bowie RA, Henfrey MME, Mahajan RP, Bogod D. Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *Br J Anaesth* 2002;89:687-92

44. Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;98:827-32
45. Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 2007;50:14-24
46. Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:586-91
47. Belfort MA, Varner MW, Dizon-Townson DS, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: A new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:626-34
48. Amburgey OA, Chapman AC, May V, Bernstein IM, Cipolla MJ. Plasma from preeclamptic women increases blood-brain barrier permeability: role of vascular endothelial growth factor signaling. *Hypertension* 2010;56:1003-8
49. Dubost C, Le Gouez A, Jouffroy V, Roger-Christoph S, Benhamou D, Mercier FJ, Geeraerts T. Optic nerve sheath diameter used as ultrasonographic assessment of the incidence of raised intracranial pressure in preeclampsia: a pilot study. *Anesthesiology* 2012;116:1066-71
50. Belfort MA, Tooke-Miller C, Varner M, Saade G, Grunewald C, Nisell H, Herd JA. Evaluation of a noninvasive transcranial Doppler and blood pressure-based method for the assessment of cerebral perfusion pressure in pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:331-40

51. Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, Benhamou D, Mazoit JX. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br J Anaesth* 2005;94:216-21
52. Kontos HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke* 1989;20:1-3
53. Williams K, Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. *Obstet Gynecol* 1994;84:445-8
54. Williams KP, Moutquin JM. Do maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial Doppler antedate pre-eclampsia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:254-6
55. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302-20
56. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke* 1989;20:1273-5
57. Goldkrand JW, Fuentes AM. The relation of angiotensin-converting enzyme to the pregnancy-induced hypertension-preeclampsia syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:792-800
58. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF. Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:974-8
59. Greene MF. Magnesium sulfate for preeclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:275-6

60. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i3-13
61. Heringlake M, Garbers C, Käbler J-H, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger K-U, Dibbelt L, Sievers H-H, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114:58-69
62. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36-44; discussion -5
63. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004;29:463-87
64. Yamazaki K, Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Maeda H, Kanayama N. Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in pregnant women during caesarean section - a promising new method of maternal monitoring. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013;33:109-16
65. Berlac PA, Rasmussen YH. Per-operative cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) predicts maternal hypotension during elective caesarean delivery in spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:26-31
66. Estensen ME, Remme EW, Grindheim G, Smiseth OA, Segers P, Henriksen T, Aakhus S. Increased arterial stiffness in pre-eclamptic pregnancy at term and early and

- late postpartum: a combined echocardiographic and tonometric study. *Am J Hypertens* 2013;26:549-56
67. Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd AJ. Side-to-side differences in transcranial Doppler parameters in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:194-8
68. Budohoski KP, Zweifel C, Kasprowicz M, Sorrentino E, Diedler J, Brady KM, Smielewski P, Menon DK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Czosnyka M. What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury. *Br J Anaesth* 2012;108:89-99
69. Zunker P, Georgiadis AL, Czech N, Golombeck K, Brossmann J, Deuschl G. Impaired cerebral glucose metabolism in eclampsia: a new finding in two cases. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:41-6
70. Cipolla MJ, Pusic AD, Grinberg YY, Chapman AC, Poynter ME, Kraig RP. Pregnant serum induces neuroinflammation and seizure activity via TNFalpha. *Exp Neurol* 2012;234:398-404
71. Choi S-J, Lee JE, Oh S-Y, Kim G-M, Cho Y-S, Lee K-H, Kim J-H, Roh C-R. Maternal cerebral blood flow and glucose metabolism in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:177-88
72. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The effect of magnesium sulfate on maternal retinal blood flow in preeclampsia: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1548-53

73. Belfort MA. The effect of magnesium sulphate on blood flow velocity in the maternal retina in mild pre-eclampsia: a preliminary colour flow Doppler study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:641-5
74. Belfort MA, Moise KJ, Jr. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-6
75. Sherman R, Armory P, Moody P, Hope T, Mahajan RP. Effects of magnesium sulphate on cerebral haemodynamics in healthy volunteers: a transcranial Doppler study. *Br J Anaesth* 2003;91:273-5
76. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries : theoretic, experimental, and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011.
77. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Lewis JA, Anderson GD. Effect of magnesium sulfate on electroencephalographic findings in preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1984;64:261-6
78. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:1-13, vii
79. Tisdall MM, Taylor C, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M. The effect on cerebral tissue oxygenation index of changes in the concentrations of inspired oxygen and end-tidal carbon dioxide in healthy adult volunteers. *Anesth Analg* 2009;109:906-13

80. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia* 2002;57:999-1006

RESUME DE LA THESE

Titre : Oxygénation cérébrale par spectrométrie en proche infrarouge (NIRS) au cours de la prééclampsie. *Etude préliminaire de l'impact du sulfate de magnésium.*

Contexte : la prééclampsie est une complication fréquente de la grossesse (2%) responsable d'une atteinte multiviscérale. La sévérité de l'atteinte cérébrale est difficile à monitorer. La spectrométrie de proche infra-rouge permet de mesurer la saturation régionale en O₂ au niveau cérébral (rScO₂) de manière non-invasive. Elle serait un reflet de la microcirculation cérébrale.

But de l'étude : analyser la rScO₂ de patientes prééclamptiques sévères avec des signes d'atteinte neurologique en comparaison à une population de femmes ayant une grossesse normale. L'impact du traitement par sulfate de magnésium (MgSO₄) est également évalué.

Matériel et méthodes : 40 patientes étaient incluses (20 patientes prééclamptiques sévères (PS), 20 parturientes contrôles) à la Maternité Régionale de Nancy. Des mesures de pression artérielle, la rScO₂, des vitesses au niveau de l'artère cérébrale moyenne (V_{ACM}), et du débit cardiaque étaient réalisées à H0 et H6 dans les 2 groupes. Dans le groupe PS, ces valeurs étaient également acquises 5 minutes et 1H après le bolus de MgSO₄.

Résultats : la rScO₂ était significativement plus basse dans le groupe PS à H0 ($p=0,04$). Les données du Doppler transcrânien et le débit cardiaque étaient identiques à l'inclusion. Une augmentation significative de la rScO₂ était observée à 5 minutes et H6. Les V_{ACM} diminuaient significativement à H+1 ($p<0,002$). Une corrélation négative entre les variations de la rScO₂ et de la pression artérielle moyenne était observée ($r^2=0,60$; $p<0,0001$).

Conclusion : durant une prééclampsie sévère, la diminution observée de la rScO₂ est, améliorée par administration de MgSO₄. Ceci suggère que le MgSO₄ améliore la vasoréactivité microcirculatoire cérébrale.

TITRE EN ANGLAIS

Cerebral oximetry assessed by near infrared spectrometry (NIRS) during preeclampsia. Preliminary study on the impact of magnesium sulphate administration.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - 2013

MOTS CLEFS : prééclampsie - saturation régionale cérébrale en O₂ – NIRS - sulfate de magnésium – Doppler transcrânien

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
