

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

République du Mali  
**Un peuple-Un But-Une Foi**



UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



Faculté de Médecine et  
d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2017 - 2018

N°18/048 FMOS

## THESE

**ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DU HELLP SYNDROME  
DANS LE SERVICE DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE DU CHU  
GABRIEL TOURE**

**Présentée et soutenue publiquement le 03/02/2018 devant la Faculté de  
Médecine et d'Odontostomatologie**

**Par :**

**Mr SANOGO Soumaïla**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
(DIPLOME D'ÉTAT)**

## Jury

**Président : Pr Amadou DOLO**

**Membres : Pr Youssouf COULIBALY**

**Pr Ichaka MENTA**

**Directeur : Pr TEGUETE Ibrahima**

---

## DÉDICACES

---

Au nom d'ALLAH le tout MISERICORDIEUX, le très MISERICORDIEUX.

Louange à ALLAH l'Omniscient l'Omnipotent qui m'a permis de mener à bien ce travail.

A notre PROPHETE MOHAMED salut et paix sur lui.  
Je dédie cette thèse à :

A ma très chère défunte mère **Aïssata Coulibaly**

Cette dédicace est pour moi l'opportunité de reconnaître l'effort que tu n'as cessé de fournir durant ton existence dans ce bas monde à m'inculquer les agrégats du savoir être et du savoir vivre. Tes prières et bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour pour toi. Puisse Allah dans sa mansuétude bénir ton âme au paradis.

A mon oncle **Keletigui Keita**

Ce travail est la résultante du penchant de bienveillance pour la condition humaine que vous avez à tout instant exprimer à mon endroit tant sur le plan soutien moral que matériel.

A ma grande mère **Nounfina Bagayoko dite Nany**

Malgré l'absence de ma génitrice, tu as comblé la place d'une mère dans ma vie, que dieu t'accorde la santé et une longue vie. Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement, et mon affection pour toi.

A mon père **Sinaly Sanogo**

Puisse Allah dans son infinie bonté, t'inonder de sa grâce. Ce travail qui t'est dédié demeure la preuve évidente de l'amour filial que je berce tendrement pour toi. Tu m'as donné tout ce qu'un enfant peut attendre d'un père dans l'honneur, la dignité et le respect.

---

## REMERCIEMENTS

---

A mes **oncles** : Madoufing Keita, Issa Keita, Djan Coulibaly, Adama Coulibaly, Sidiki Coulibaly, Drissa Coulibaly, Balafing Coulibaly, Seydou Coulibaly : à travers ce travail, recevez mon profond respect et ma gratitude pour tous ce que vous avez consenti pour moi.

A mes **tantes et grand-mères** : Fanta Keita, Fatoumata Coulibaly, Mama Keita, Tenin Coulibaly, Kadiatou Coulibaly, Badiallo coulibaly, Djenebou Camara, Batoma Dembele, Adam Coulibaly, Assitan Konate, Doussouba Diawara, fanta Soumaoro, Fatoumata Coulibaly. Votre disponibilité, vos conseils combien précieux, et vos bons offices m'ont permis de mener à bien mes études : voudriez-vous bien recevoir à travers ce travail, mes très sincères remerciements ?

A mes **amis** : Bassidiki Toure, Cheick Oumar Yaffa, Rosalie Fatoumata Diallo, Diamori Bagayoko ; Yakouba Limane, Mohamed Lamine Sylla, Kader Sanogo, Titi Touré : merci pour votre soutien à mon égard.

A **Fatoumata korika Tounkara et sa fille Madina** : mon gilet par balle, sans toi, ce travail n'aurait pas cette qualité d'épidémiologie dans ma thèse. Grâce à votre effort, votre courage, votre gentillesse, ce travail est et restera de loin le meilleur des thèses de médecine. Je n'oublierai jamais le sacrifice que vous avez fait. Cordial remerciement à toi ma grande sœur chérie.

### Au **Pr Niani Mounkoro**

Vos conseils, votre méthode de travail et votre esprit d'équipe m'ont fasciné, j'ai adoré de travailler auprès de vous, cordiale remerciement cher maître.

### Au **Pr TEGUETE Ibrahima**

Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance pour avoir été un excellent enseignant, leader et mentor. Durant mes études à la faculté de médecine, j'ai été impressionné par votre qualité d'enseignement perfectionniste. Vos recommandations pertinentes, de même que vos soutiens à mon égard m'ont permis non seulement de développer un esprit critique, mais ont beaucoup contribué dans ma décision d'entreprendre ma thèse au sein du service de gynécologie-obstétrique. Les années passées au sein de votre service ont grandement contribué dans mon choix d'être spécialiste dans les jours à venir. Malgré ma grande détermination, sans votre appui, je crains que ce souhait reste une imagination. L'étendue de vos connaissances dans le domaine d'épidémiologie et de gynécologie-obstétrique ont contribué à mon épanouissement personnel et professionnel. Bien que la route ne fût pas toujours

facile durant ces dernières années, travailler à votre côté a été pour moi un enrichissement inimaginable.

Grace à votre excellente qualité de mentorat, je suis fier aujourd'hui d'évoluer dans le domaine de gynécologie-obstétrique. Je suis bien décidé à faire mes preuves et ainsi m'imposer dans mes nouvelles attributions, ainsi je vais mettre au profil mes compétences et participer à la prospérité de la discipline de gynécologie-obstétrique au Mali en apportant modestement ma pierre à l'édifice. Cette progression de ma carrière, je vous la dois, j'en suis conscient et je vous assure ne jamais vous décevoir, car vous avez été le pilier dont j'avais tant besoin pour chercher au fond de moi-même la confiance qui semblait me manquer. Je réalise le temps que vous m'avez consacré et votre investissement dans ma formation, d'ores et déjà, vous pouvez compter sur mon sérieux dans mes prises d'initiatives. Vous êtes l'un des professeurs modèles pour le Mali, l'Afrique et le monde entier. Je ne pourrai jamais vous remercier assez d'avoir eu confiance en moi.

#### **Au Pr Youssef Traore**

Ce travail est le fruit de votre perfectionnisme et de votre savoir-faire, toujours à l'écoute et à l'attention des étudiants. Vous faites partie de l'un de nos meilleurs enseignants dans le service de gynécologie-obstétrique. Un grand merci à vous.

Aux **gynécologues obstétriciens** : Dr SISSOKO A, Dr SANOGO S, Dr BOCOUM A, Dr TRAORE Boucadary, Dr DJIRE M.Y, Dr BAGAYOGO Moussa Arouna, vous avez été des guides et des conseillers attentifs. Votre disponibilité, votre rigueur et votre courage ont toujours fait l'objet d'une grande admiration de ma part et demeurent pour moi sources d'inspiration. Vous, avez créé en moi, l'engouement de la recherche scientifique. Très chers Maîtres les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance. Merci pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble. Que la Grâce du tout PUISSANT vous accompagne.

#### **Aux DES de la Gynécologie Obstétrique** : cordiale remerciement

A mes **très chers aînés** : Dr Fatoumata Bagayoko, Dr Kéka Diarra, Dr Kinta Hamadou, Dr Berthé Amadou, Dr Amadou Garango, Dr Doumbia Mahamadou, Dr TRAORE Sidy etc., aucune expression ne saurait exprimer ma profonde gratitude. Merci pour ce que vous avez été pour moi, que Dieu vous assiste.

A mes **tantes Sages-femmes et infirmières** : du service de gynécologie obstétrique du CHU-GT : BASSAN, AMTI, Awa, OUMOU, IRA, Tanti SAFI,

ADAM, NEISSA, Mme FOMBA, MOLO, NENE, ABSSA, Mme TOURE, NANAKASSE, MAI, Djelika, Mariam samba, Batoma, Maicha : que Dieu vous donne longue vie et succès dans votre profession. Au personnel du service de gynécologie-obstétrique et de tout le CHU Gabriel TOURE : un grand merci à vous.

A tous mes **camarades internes et cadets du service gynéco-obstétrique du CHU Gabriel TOURE** : Daniel DEMBELE, THERA Félix, Moussa DIARRA, Amos Kodio, Cheich Amala CISSOKO, Aissata TOGO, Bintou SANOGO, Broulaye DIAWARA, Malado GAMBY, Yacouba COULIBALY, Marc, Dado KASSE, Bruno KONE : merci pour la confiance et les échanges.

A mes **promotionnaires** : cordial remerciement.

**A mes amis** : Rosalie F Diallo, Diamori Bagayoko, Fousseyni Konare, Fadima Walet, Aiche Diallo, etc. : merci.

**A notre Maître et président du jury :**

**Professeur Amadou Ingré DOLO**

- **Professeur honoraire de Gynécologie Obstétrique à la FMOS,**
- **Ancien Chef de département de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel TOURE,**
- **Membre fondateur de la société malienne de gynécologie obstétrique (SOMAGO),**
- **Ancien coordinateur du DES de gynécologie obstétrique,**
- **Ancien président de la cellule Malienne du réseau africain de prévention de la mortalité maternelle.**
- **Ancien point focal de la vision 2010+ 5(2010-2015) au Mali.**
- **Chevalier de l'ordre national du Mali**

Honorable Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

L'intégrité, l'assiduité, le courage, le sens élevé de la responsabilité, le souci du travail bien fait sont des qualités que vous incarnez et qui ont forcé notre admiration.

Vous avez cultivé en nous l'esprit de justice de vérité, du travail bien fait et le respect de la vie humaine. Au-delà du maître vous êtes un père par vos conseils qui n'ont jamais cessé de nous éclairer.

Nous sommes fiers d'être votre élève.

Nous vous souhaitons longue et heureuse vie. Que Dieu nous permette de vous rendre un hommage particulier pour tout ce que vous faites pour la promotion de la médecine au Mali et surtout pour votre combat contre la mortalité maternelle et néonatale.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre plus haute considération.

**A notre Maître et membre du jury :**

**Pr Youssouf COULIBALY :**

- **Professeur titulaire en anesthésie et réanimation a la FMOS**
- **Chef de service d’anesthésie et réanimation du CHU point G**
- **Président de la société d’anesthésie réanimation et de médecine d’urgence (SARMU) du Mali.**
- **Coordinateur général des diplômes d’études spécialisés (DES) du Mali.**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant d’être membre de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Nous avons reçu de vous depuis nos premiers pas dans le service de réanimation une formation théorique et pratique de qualité.

Nous avons beaucoup apprécié votre bon sens et votre amour pour le travail bien fait. Votre disponibilité, votre simplicité, votre abord facile, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un maître inoubliable et hautement respecté.

Soyez rassuré de notre reconnaissance éternelle.

**A notre Maître et membre du jury :**

**Pr Ichaka MENTA :**

- **Maitre de conférences agrégé en cardiologie a la FMOS.**
- **Spécialiste en pathologies cardiovasculaire au CHU Gabriel Touré.**
- **Spécialiste en cardiologie du sport.**
- **Chef de service de cardiologie au CHU Gabriel TOURE.**
- **Membre de la SOMACAR.**

Cher Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant d’être membre de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations, votre ardeur au travail, votre disponibilité et vos qualités d’homme de science, de culture, et de recherche font de vous un homme admirable, veuillez trouver ici l’expression de notre profonde gratitude.

**À notre Directeur de thèse :**

**Professeur Ibrahima TEGUETE**

- **Maitre de conférences Agrégé en gynécologie obstétrique à la FMOS**
- **Chef de service de Gynécologie du CHU Gabriel TOURE**
- **Secrétaire général de la société Africaine de Gynécologie Obstétrique (SAGO)**

Vous avez quotidiennement tenté de nous inculquer les règles de la gynécologie et de l'obstétrique avec compétence et rigueur, témoins de vos amples connaissances. Vous nous avez initiés à la recherche. C'est avec patience et disponibilité que vous avez dirigé ce travail. Nous espérons ne vous avoir pas déçu. Nous sommes fiers d'être votre élève. Nous vous souhaitons longue et heureuse vie. Que Dieu nous permette de vous rendre un hommage particulier pour tout ce que vous faites pour la promotion de la médecine au Mali et surtout pour votre combat contre la mortalité maternelle et néonatale. Veuillez accepter cher maître, l'expression de notre plus haute considération.

---

TABLE DES MATIÈRES

---

DÉDICACES.....	II
REMERCIEMENTS .....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES .....	XIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	XIV
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS .....	3
1. GÉNÉRALITÉS .....	4
1.1. GROSSESSE ET SES COMPLICATIONS.....	4
1.2. HELLP SYNDROME .....	6
1.2.1. DÉFINITIONS.....	6
1.2.2. CLASSIFICATIONS.....	8
1.2.2.1. <i>Classification de MISSIPPI</i> .....	8
1.2.2.2. <i>Classification de Tennessee</i> .....	8
1.2.3. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	9
1.2.3.1. <i>Fréquences</i> .....	9
1.2.3.2. <i>Facteurs de risque</i> .....	10
1.2.3.3. <i>Pathogénie</i> .....	13
1.2.4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ET DU HELLP SYNDROME .....	22
1.2.5. DIAGNOSTIC DU HELLP SYNDROME .....	25
1.2.5.1. <i>Diagnostic clinique du HELLP syndrome</i> .....	25
1.2.5.2. <i>Diagnostic biologique</i> .....	26
1.2.5.3. <i>Diagnostic différentiel du HELLP syndrome</i> .....	28
1.2.6. PRONOSTIC DU HELLP SYNDROME .....	29
1.2.6.1. <i>Morbidité et mortalité maternelles</i> .....	29
1.2.6.2. <i>Morbidité et mortalité périnatales</i> .....	32
1.2.7. PRISE EN CHARGE MÉDICALE DU HELLP SYNDROME .....	33
2. MÉTHODOLOGIE .....	43
2.1. CADRE D'ÉTUDE .....	43
2.2. TYPE D'ÉTUDE.....	44
2.3. POPULATION D'ÉTUDE.....	44
2.4. ÉCHANTILLONNAGE.....	44
2.4.1. CRITÈRES D'INCLUSION.....	44
2.4.2. CRITÈRES DE NON INCLUSION .....	44
2.4.3. TECHNIQUE D'ÉCHANTILLONNAGE.....	44
2.5. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	45
2.6. COLLECTE DES DONNÉES .....	45
2.6.1. SOURCE DE DONNÉES .....	45
2.6.2. TECHNIQUE DE COLLECTE DES DONNÉES.....	45
2.7. ANALYSE DES DONNÉES .....	46
DÉFINITION DES ISSUES DE L'ÉTUDE .....	46

3.	RÉSULTATS.....	51
3.1.	FRÉQUENCES .....	51
3.2.	ÉVOLUTION DE LA FRÉQUENCE DU HELLP SYNDROME .....	52
3.3.	CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET ANTÉCÉDENTS OBSTÉTRICAUX DES PATIENTES ATTEINTES DE HELLP SYNDROME .....	53
3.4.	FACTEURS DE RISQUE DU HELLP SYNDROME .....	59
3.5.	PRISE EN CHARGE .....	61
3.6.	PRONOSTIC DU HELLP SYNDROME .....	62
3.6.1.	PRONOSTIC MATERNEL.....	62
3.6.1.1.	MORBIDITÉ MATERNELLE.....	62
3.6.1.2.	MORTALITÉ MATERNELLE .....	64
3.6.2.	PRONOSTIC PÉRINATAL.....	67
3.6.2.1.	MORBIDITÉ PÉRINATALE .....	67
3.6.2.2.	MORTALITÉ PÉRINATALE.....	67
4.	DISCUSSION.....	72
5.	RECOMMANDATIONS .....	78
6.	RÉFÉRENCES .....	80
7.	FICHE SIGNALÉTIQUE.....	95
8.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	97

---

LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Critères de définition du HELLP syndrome .....	7
<b>Tableau 2</b> : Variantes génétiques associées au HELLP syndrome.....	11
<b>Tableau 3</b> : Tableau atypique du HELLP syndrome .....	26
<b>Tableau 4</b> : Diagnostic différentiel du HELLP Syndrome .....	28
<b>Tableau 5</b> : Signes cliniques et biologiques des diagnostics différentiels.....	28
<b>Tableau 6</b> : Complications maternelles du HELLP syndrome .....	31
<b>Tableau 7</b> : <i>Caractéristiques sociodémographiques et antécédents obstétricaux</i> .....	54
<b>Tableau 8</b> : Caractéristiques cliniques, biologiques et traitements des admissions selon l'existence du HELLP syndrome.....	57
<b>Tableau 9</b> : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque du HELLP syndrome selon le modèle de régression logistique .....	60
<b>Tableau 10</b> : _Modalité de terminaison des grossesses compliquées par le HELLP syndrome au CHU GT.....	62
<b>Tableau 11</b> : Analyse multivariée des facteurs de risque d'éclampsie au cours du HELLP selon le modèle de régression logistique .....	64
<b>Tableau 12</b> : Facteurs influençant le pronostic des décès maternels au cours du HELLP syndrome selon le modèle bivarié du test exact du Fisher et du test T .....	66
<b>Tableau 13</b> : Facteurs de risque influençant la survenue de décès périnatal au cours du HELLP selon le modèle de régression polytomique .....	70
<b>Tableau 14</b> : Fréquence du HELLP syndrome dans des pays Africains .....	73

---

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Interventions fondées sur des preuves probantes des principales causes de mortalité maternelle. ....	5
Figure 2 : Facteurs de risque de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome .....	12
Figure 3 : Modèle intégré de la physiopathologie complexe de la pré-éclampsie.....	24
Figure 4 : Les changements dans les érythrocytes des femmes avec un certain type de désordre d'hypertension gestationnel. ....	27
Figure 5 : Diagramme général de l'étude .....	51
Figure 6 : Évolution annuelle du HELLP syndrome auprès des parturientes.....	52
Figure 7 : Évolution du HELLP syndrome en fonction des admissions mensuelles.....	53
Figure 8 : Morbidité maternelle par HELLP syndrome .....	63
Figure 9 : Évolution des décès maternels par HELLP syndrome en fonction des années .....	65
Figure 10 : Morbidité périnatale au cours du HELLP syndrome .....	67
Figure 11 : La mortalité périnatale des nouveau-nés de mères diagnostiquées avec le HELLP syndrome .....	68
Figure 12: Évolution de la mortalité périnatale au cours du HELLP syndrome .....	68

---

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

$\alpha$ GT	: Alpha GlutamylTransférase ( $\alpha$ GT)
ALAT	: ALanine Amino Transférase
ARV	: Antirétroviraux
ARN	: Acide Ribonucléique
ASAT	: ASpartates Amino-Transférase
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
CHU GT	: Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré
CIVD	: Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CSCOM	: Centres de Santé Communautaire au Mali
CSRef	: Centre de Santé de Référence
EDS	: Enquête Démographique et de Santé
FAS	: Fas cell surface death receptor
FV Leiden	: Thrombophilie par mutation du facteur V
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count
HIF	: Hypoxia inducible factor
HLA	: Human Leucocyte Antigens
HRP	: Hématome Retro-Placentaire
IC	: Intervalle de confiance
IL	: Interleukines
LDH	: Lactate Déshydrogénases
MAP	: Menace d'Accouchement Prématuro
MFIU	: Mort Fœtale In Utero
NF- $\kappa$ B	: Nuclear Factor-kappa B
OAP	: Œdème aigu du poumon
OMD	: Millénaire pour le développement
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odd ratio
PA	: Pression Artérielle
PIGF	: Placental growth factor
PTT	: Purpura Thrombotique Thrombocytopenique
RCIU	: Retard de Croissance Intra-Utérine
SA	: Semaine d'Aménorrhée
SAPL	: Anti-phospholipides
sFLT1	: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SHAG	: Stéatose Hépatique Aiguë Gravidique
SHU	: Syndrome Hémolytique et Urémique
SGPT	: Sérum Glutamopyruvate Transaminase
SNP	: Polymorphisme nucléotidique
SONU	: Soins Obstétricaux et Néonataux d'Urgence
SP	: Sulfadoxine Pyriméthamine
TA	: Tension artérielle
TGF- $\beta$	: Transforming growth

TNF : Tumor necrosis factor  
TPI : Traitement préventif intermittent  
VEGF : Vascular Endothelial Growth factor factor-beta

---

## INTRODUCTION

---

Les complications liées à la grossesse sont parmi les problèmes majeurs de santé publique dans le monde. Selon les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 2015, plus de 300 000 femmes sont décédées pendant la période gravido-puerpérale. Malgré les efforts considérables pour réduire la mortalité maternelle, près de 800 femmes meurent chaque jour à cause des complications liées à la grossesse ou à l'accouchement, et environ 99% de ces décès surviennent dans les pays à faible ou à moyen revenu [1]. Dans notre pays au Mali, selon la dernière enquête démographique et de santé (EDS-V), le ratio de mortalité maternelle a été estimé à 384 pour 100 000 naissances vivantes. Cependant, les institutions des Nations Unies ont corrigé ce ratio eu égard à de nombreux biais et l'ont estimé à 587 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes et 38 décès néonataux sur 1000 naissances vivantes [2].

Par ailleurs, plusieurs interventions fondées sur des données probantes suggèrent une réduction considérable des décès néonataux d'environ 72% dans les pays en développement [3]. Malheureusement, la plupart de ces essais randomisés n'ont pas été réalisés dans nos pays. Conséquemment, leurs résultats ne sont pas souvent extrapolables à notre contexte. De fait, la majorité des décès liés aux complications de la grossesse selon le contexte de notre pays s'explique en partie par l'accès limité aux infrastructures et au manque de personnel qualifié. Le retard dans la prise en charge des patientes en détresse (la méconnaissance des signes de danger et du choix de traitement, etc.), le transfert des femmes dans les centres de références (l'éloignement géographique), l'accès financier limité et l'acceptabilité culturelle des services de santé, etc., sont d'autres facteurs pouvant expliquer le taux élevé de décès maternels et néonataux observé dans nos pays. Ces facteurs limitent beaucoup la prise en charge des complications graves souvent aiguës de la grossesse et de l'accouchement telles que l'hémorragie, la rupture utérine, l'anémie, les infections virales et bactériennes, l'hématome retro-placentaire

(HRP), la pré-éclampsie et ses complications ; ce qui leur confèrent une mortalité maternelle materno-fœtale inacceptable [4-11]. Une complication particulièrement sensible à ces dysfonctionnements du système de santé en général, et celui de la consultation prénatale (CPN) en particulier est la pré-éclampsie dont les complications sont nombreuses et gravissimes eu égard à son caractère systémique. Une de ces complications gravissimes de la pré-éclampsie est le HELLP syndrome, acronyme anglais signifiant « Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count », en rapport avec l'anémie par l'hémolyse, l'élévation des enzymes hépatiques et l'effondrement du taux de plaquettes [8]. Ce syndrome est la traduction de l'atteinte viscérale diffuse survenant dans les formes sévères de la pré-éclampsie dont il est considéré classiquement comme une des complications; malgré que, dans 15% des cas, il ne soit pas associé aux signes cardinaux de cette maladie que sont l'hypertension artérielle (HTA) et/ou la protéinurie [12]. La diversité des présentations cliniques de cette affection lui a valu le qualificatif de « grand imitateur » clinique, ce qui rend son diagnostic possible dans des circonstances variées. Ceci nécessite de la part du clinicien d'y penser le plus souvent et de demander le bilan biologique pour confirmer ou infirmer son diagnostic.

La pré-éclampsie et ses complications constituent la première cause d'hospitalisation au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré (CHU GT) [13-15] où il existe, depuis 2003, une base de données obstétricales compilant de façon exhaustive toutes les admissions en obstétrique, ce qui nous permet d'avoir un échantillon statistiquement représentatif d'affection telle que le HELLP syndrome pour rapporter notre expérience.

## OBJECTIFS

---

L'objectif général de cette étude est de dresser le profil épidémiologique du HELLP syndrome et rapporté sa prise en charge dans le service de gynécologie et obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Toure.

### Objectifs spécifiques

1. Préciser la fréquence du HELLP syndrome dans le service de gynécologie obstétrique au CHU Gabriel Touré ;
2. Identifier les facteurs de risque du HELLP syndrome dans le service de gynécologie obstétrique au CHU Gabriel Touré ;
3. Décrire la prise en charge du HELLP syndrome dans le service de gynécologie obstétrique au CHU Gabriel Touré ;
4. Établir le pronostic du HELLP syndrome dans le service de gynécologie obstétrique au CHU Gabriel Touré ;

## 1. GÉNÉRALITÉS

---

### 1.1. Grossesse et ses complications

Le nombre de décès signalés pendant la période gravido-puerpérale reste toujours alarmant [16-18]. Entre 1990 à 2013, le ratio de mortalité maternelle dans le monde a diminué de 45%, passant de 380 à 210 décès pour 100 000 naissances vivantes. Malgré cette baisse, en 2013, l'Afrique subsaharienne a enregistré le ratio de mortalité maternelle le plus élevé estimé à 510 décès pour 100 000 naissances vivantes comparativement à 69 décès pour 100 000 naissances vivantes en Afrique du Nord [19]. Ceci constitue 62 % de tous les décès maternels dans le monde en 2013. Dans cette région, le risque de décès maternel au cours de la vie d'une femme est de 1 sur 38 versus 1 sur 3 800 dans les pays développés [19]. Au Mali, entre 1990 à 2015, le ratio des décès maternels est passé de 1010 à 587 décès pour 100 000 naissances vivantes. Cette réduction de 42 %, jugée bien que significative, était insuffisante pour être au rendez-vous des objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) [20].

Selon l'OMS, 5 % à 15 % de toutes les femmes enceintes développent de graves complications obstétriques [21, 22] dont la plupart sont traitables ou évitables [22, 23]. Bien que le profil des causes de décès maternels ait changé dans les pays développés, l'hémorragie, les troubles hypertensifs et les infections continuent d'être la triade létale au cours de la grossesse dans les pays en développement depuis des décennies, gardant ainsi le profil des décès dans le monde comme tel (Figure 1) [24, 25].

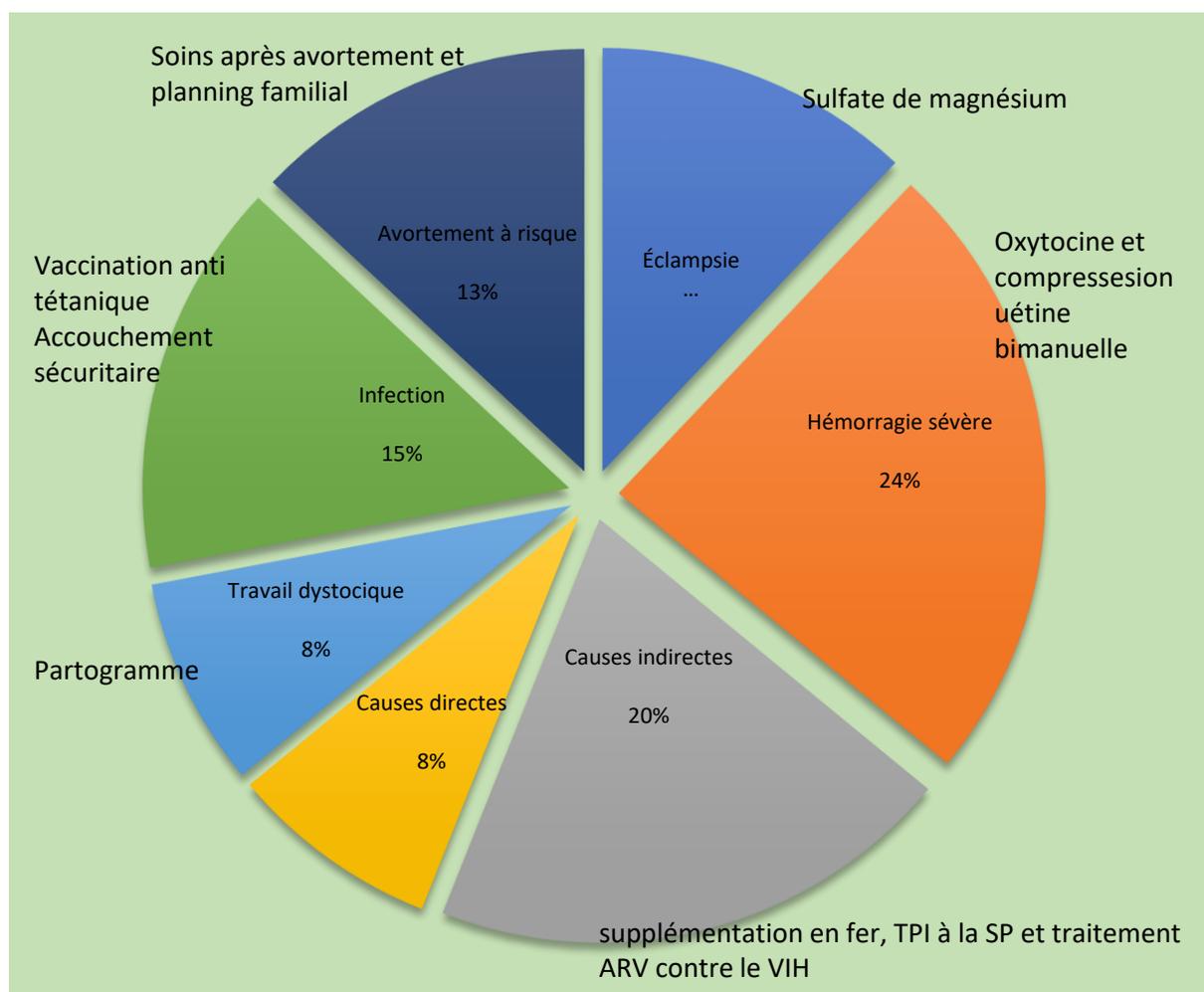


Figure 1 : Interventions fondées sur des preuves probantes des principales causes de mortalité maternelle.

Les autres causes directes comprennent la grossesse extra-utérine, l'embolie pulmonaire et les complications liées à l'anesthésie. Les causes indirectes comprennent l'anémie, le paludisme et les maladies cardiaques. ARV = antirétroviraux, TPI = traitement préventif intermittent, SP = Sulfadoxine Pyriméthamine. Figure traduite à partir de l'article de Nour et al.,[25].

La pré-éclampsie et ses complications constituent l'essentielle des formes létales des troubles tensionnels de la grossesse qui touchent 10% des femmes enceintes [26]. La pré-éclampsie touche environ 72000 femmes et est responsable de plus de 500000 décès périnataux chaque année. Elle est caractérisée par une hypertension artérielle (HTA) (une tension artérielle (TA) systolique  $\geq 140$  mm Hg et ou TA diastolique  $\geq 90$  mm Hg) et une protéinurie significative ( $\geq 300$  mg) qui se développent généralement à partir de 20 semaines d'aménorrhée (SA)[27]. Elle affecte 2% à 8% des femmes enceintes [24]. Cette pathologie dont la présence est liée à l'existence du placenta peut, dans ses formes sévères, caractériser des

lésions placentaires ischémiques étendues, entrainer un retard de croissance intra utérin (RCIU), une souffrance fœtale chronique voire la mort fœtale in-utero.

La mère paye également un lourd tribut. En effet, les femmes ayant une HTA légère ou modérée ont des issues de grossesse semblables à celles ayant une TA normale. Toutefois, quand la protéinurie survient ou que l'hypertension devienne sévère, l'issue de la grossesse est sérieusement compromise. Parmi les signes de sévérité chez la mère, on peut noter une TA  $\geq 160/110$  mm Hg, les signes de Dieulafoy, l'atteinte hépatique (rupture sous capsulaire du foie, douleur de l'hypocondre droit, etc.), l'atteinte rénale (insuffisance rénale aiguë ou chronique, nécrose corticale du rein, hypo-perfusion rénale, etc.), l'atteinte cérébrale (accident vasculaire cérébral (AVC), éclampsie, hémiplégie, etc.), les troubles de la coagulation (déficit en facteur V, consommation accrue des plaquettes, l'hématome retro placentaire (HRP)), les troubles visuels (rétinopathie, cécité, amaurose, etc.) et l'atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque).

Le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count ) [26, 28] est une de ses formes sévères/compliquées de la pré-éclampsie [5].

## **1.2. HELLP syndrome**

### **1.2.1. Définitions**

Plusieurs auteurs ont défini ce syndrome de différentes manières. Cependant, les critères biologiques demeurent la base de cette définition. La compréhension de la physiopathologie a aidé à mieux préciser les paramètres biologiques [8, 29-31].

En 1945, Pritchard et *al.* [31], considéraient ce syndrome comme une complication de la toxémie gravidique caractérisée par une hémolyse intra vasculaire et une thrombopénie.

En 1982, Weinstein et *al.* [8], l'ont défini selon les critères suivants : 1) une hémolyse définie par l'existence d'un frottis sanguin périphérique anormal avec

présence de schizocytes dans 97 % des cas et une diminution de l'hématocrite dans 72 % des cas ; 2) une cytolysé hépatique caractérisée par une élévation des transaminases [ALAT (ALanine Amino-Transférase), ASAT (ASpartates Amino-Transférase)] dans 100 % des cas sans que le seuil pathologique ne soit précisé ; et 3) une thrombopénie définie par une numération plaquettaire inférieure à 100 000 /mm<sup>3</sup>.

En 1990, Sibai et *al.* [32], ont repris les critères initiaux et l'ont défini selon les critères suivants : 1) une anémie hémolytique définie par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin périphérique, la chute de l'haptoglobine et une bilirubine supérieure à 12mg/l ou des lactates déshydrogénases (LDH) supérieures à 600 U/L ; 2) une cytolysé hépatique définie par des transaminases supérieures à 70 U/l ou des LDH supérieures à 600 U/l et 3) une thrombopénie définie par des taux de plaquettes inférieurs à 100 000/mm<sup>3</sup>.

Enfin, en 1991, Martin et *al.* [33], définissaient le HELLP syndrome comme étant : 1) une hémolyse caractérisée par une baisse de l'hématocrite avec des taux de LDH supérieurs à 164 U/L ; 2) une cytolysé hépatique définie par des ASAT supérieures à 48 U/L ; et 3) une thrombopénie cotée en trois classes (légende Tableau 1).

**Tableau 1** : Critères de définition du HELLP syndrome

	Weinstein et <i>al.</i> [8]	Sibai et <i>al.</i> [32]	Martin et <i>al.</i> [33]
<b>Chute de l'hémoglobine</b>	ND	ND	+
<b>Bilirubine totale (mol/L)</b>	≥ 17	≥ 17	+
<b>LDH (UI/L)</b>	ND	≥ 600	≥ 600
<b>Schizocytes</b>	+	+	ND
<b>ASAT (UI/L)</b>	ND	ND	≥ 40
<b>ALAT (UI/L)</b>	ND	≥ 70	ND
<b>Plaquettes (× 10<sup>9</sup>/L)</b>	ND	< 100	<150 <sup>a</sup>

ND : non défini. <sup>a</sup> Classe 1 : ≤ 50 × 10<sup>9</sup>/L ; classe 2 : 51 à 100 × 10<sup>9</sup>/L ; classe 3 : 101 à 150 × 10<sup>9</sup>/L. Tableau tiré des travaux de Pourrat et *al.*[34].

## 1.2.2. Classifications

Outre la définition du HELLP, certains auteurs classent les patientes ayant ce syndrome selon les degrés de thrombopénie et de perturbation des enzymes hépatiques et érythrocytaires [29, 35, 36].

### 1.2.2.1. Classification de MISSISSIPPI

La classification de Mississippi divise les patientes en trois classes selon les critères suivants :

- ✚ Classe 1 : Plaquette  $\leq 50\ 000$  cellules/ $\mu\text{l}$ , ASAT ou ALAT  $\geq 70$  UI/L, LDH  $\geq 600$  UI/L.
- ✚ Classe 2 : Plaquette [50 000 cellules/ $\mu\text{L}$  - 10 0000 cellules/ $\mu\text{l}$  [, ASAT or ALT  $\geq 70$  UI/L, LDH  $\geq 600$  UI/L.
- ✚ Classe 3 : Plaquette [10 000 cellules/ $\mu\text{L}$  - 150 000 cellules/ $\mu\text{l}$  [, ASAT or ALT  $\geq 70$  UI/L, LDH  $\geq 600$  UI/L.

### 1.2.2.2. Classification de Tennessee

La classification de Tennessee [6] distingue le HELLP complet d'une part et le HELLP incomplet ou partiel d'autre part.

#### Forme complète

Le HELLP syndrome est complet si au moins tous les critères cités ci-dessous sont présents :

- ✚ Critère 1 : Une thrombopénie modérée à sévère avec des taux de plaquette  $\leq 100\ 000$  cellules/  $\text{mm}^3$ .
- ✚ Critère 2 : Une dysfonction hépatique avec des ASAT supérieures ou égale à 70 UI /L.
- ✚ Critère 3 : Des signes d'hémolyse ayant un frottis périphérique anormal en plus des LDH sériques  $\geq 600$  UI / L ou de la bilirubine  $\geq 1,2$  mg / dl ou plus.

## **Formes incomplètes**

Le HELLP est dit incomplet ou partiel pour les patientes présentent certains des critères cités ci-dessus, mais pas tous. Plusieurs acronymes sont utilisés pour ces formes partiels. Ainsi, utilise-t-on l'acronyme **ELLP** qui caractérise les patientes ayant une absence d'évidence d'hémolyse. Tandis que l'acronyme **EL** est utilisé pour les patientes ayant une pré-éclampsie sévère avec des enzymes hépatiques modérément élevées seulement. L'acronyme **HEL** est pour les patientes ayant une hémolyse et une élévation des enzymes hépatiques sans thrombocytopénie. Alors que l'acronyme **LP** est défini pour les patientes ayant des taux faibles de plaquettes comme une pré-éclampsie sévère avec une thrombocytopénie, une thrombocytopénie gestationnelle, ou purpura thrombocytopénique immunologique (PTT) [30, 32, 37].

### **1.2.3. Épidémiologie**

#### **1.2.3.1. Fréquences**

Dans le monde, le taux d'incidence cumulée du HELLP syndrome varie entre 0,17% et 0,85% [38]. Sa prévalence est estimée respectivement à 10% et 20% pour les femmes pré-éclamptiques sévères et éclamptiques [29, 39-42]. Dans environ 70% des cas, le syndrome se développe spontanément durant la grossesse avec un pic entre la 27<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> SA [5, 43]. Dans 10% des cas, le syndrome survient avant la 27<sup>e</sup> SA et dans 20% des cas au-delà de la 37<sup>e</sup> SA [43]. À cet égard, dans d'une série de 442 cas de HELLP syndrome, le délai moyen d'apparition du syndrome était de 33 SA avec des extrêmes allant de 24 à 39 SA. Dans cette série, 30% des diagnostics avaient été faits en post-partum et 20 % des patientes ne présentaient aucun signe de pré-éclampsie avant l'accouchement [5]. Une prise de poids excessive et un œdème généralisé précèdent par ailleurs l'affection dans plus de 50% des cas [5, 10, 32].

### **1.2.3.2. Facteurs de risque**

Complication gravissime de la pré-éclampsie, comme celle-ci, le HELLP syndrome est un grand imitateur ; avec des présentations cliniques et des facteurs de risque rappelant la pré-éclampsie.

#### **Facteurs génétiques**

Plusieurs gènes sont incriminés dans la survenue du HELLP syndrome. Il s'agit pratiquement des mêmes que pour la pré-éclampsie. Nous présentons un synopsis de ces gènes dans le tableau 2 ci-dessous.

Aucune anomalie génétique n'est formellement retenue dans la littérature comme facteur de risque de HELLP syndrome. Une étude hollandaise sur le génome rapporte que le contexte génétique du HELLP est différent de celui de la pré-éclampsie [44]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés. Il a été rapporté que l'effet combiné de certains gènes ayant chacun des risques modérés pour le HELLP syndrome de même que les effets supplémentaires des facteurs maternels et environnementaux augmentent significativement le risque de HELLP syndrome [45]. Ainsi, les variants géniques du gène FAS « Fas cell surface death receptor », du gène VEGF « vascular endothelial growth factor A » et la mutation du facteur de coagulation V Leiden (FVL) sont potentiellement associés à un risque accru du HELLP syndrome [45, 46]. Pareillement, des variants du gène du récepteur des glucocorticoïdes et du gène du récepteur Toll-like sont également associés à un risque accru de HELLP syndrome.

Plusieurs travaux ont rapporté que les femmes ayant des antécédents de HELLP syndrome sont plus susceptibles de développer, lors de grossesses ultérieures, une pré-éclampsie (22% à 28% des cas) et un HELLP syndrome (14% à 24%), ceci suggère que les deux affections ont des mécanismes physiopathologiques apparentés [47, 48].

**Tableau 2:** Variantes génétiques associées au HELLP syndrome

Variantes des gènes	HELLP syndrome comparé à	HELLP (n)	OR IC 95%	Rôle	Références
Récepteur du gène du glucocorticoïde	Enceinte en bonne santé	17	2,89 (1,45 - 5,74) P = 0,004	Sensibilité immunitaire altérée	[49]
Polymorphisme SNP de Bell	Pré-éclampsie sévère	ND	2,56 (1,26 - 5,23) p = 0,013	Sensibilité au glucocorticoïde	
Gène du récepteur 4 de type toll (TLR4)	Enceinte en bonne santé	17	4,7 (2,0 - 1,9)	Inflammation incontrôlée ou nuisible	[49, 50]
D299G	Pré-éclampsie	ND	2,30 (1,3 - 4,3)	Immunité inefficace	[45]
T3991	ND	ND	ND	ND	
Polymorphisme	ND	ND	ND	ND	
Gène VEGF (VEGFA)	En bonne santé	16	3,03 (1,51 - 6,08)	Angiogenèse et vasculogénèse	[51]
C-460T	En bonne santé	ND	3,67 (1,05 - 6,08)	Relaxation musculaire artérielle	
G+405C	ND	ND	ND	ND	
Polymorphisme	ND	ND	ND	ND	
Gène FAS (TNFRSF6) homozygote polymorphisme dans A-670G	Enceinte en bonne santé	81	2,70 (1,20 - 5,59)	Régulation immunitaire, apoptose, maladie du foie	[46]
FV Leiden	Saine enceinte	71	4,50 (1,31 - 15,31)	Thrombophilie	[52]

OR = Odd ratio ; IC = Intervalle de confiance. ND = non disponible. SNP = Polymorphisme nucléotidique ; VEGF = Vascular Endothelial Growth factor : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; FAS = Fas cell surface death receptor ; FV Leiden = Thrombophilie par mutation du facteur V. Tableau traduit à partir de l'article Abildgaard et *al.*[45].

### Antécédents obstétricaux

Dans une revue de la littérature par Haram et *al.*, la nulliparité a été identifiée comme associée au HELLP syndrome. En effet, la fréquence de ce syndrome parmi les nullipares était de 67% versus 43% pour les témoins [53, 54].

La fréquence du HELLP syndrome pour les grossesses multiples a été estimée à 7% versus 2% pour les grossesses uniques [53, 54]. La littérature

rapporte une fréquence de survenue de HELLP syndrome de 14% à 24% en cas d'antécédents de HELLP syndrome [45].

Un constat similaire a été observé pour les femmes ayant un antécédent de troubles hypertensifs de la grossesse [53]. Dans une étude récente, le risque de survenue de HELLP était multiplié par 7,98 fois chez les femmes qui ont un antécédent de pré-éclampsie [55].

La pression artérielle moyenne des femmes qui développeront un HELLP est supérieure à celle des femmes qui resteront sans complication [55].

### Antécédents familiaux

Les parents de première génération (sœurs et filles) d'une gestante qui a présenté un HELLP syndrome ont un risque accru de développer le syndrome [44].

### Facteurs immunologiques

Le risque de HELLP syndrome est probablement augmenté en cas de syndrome des anticorps anti-phospholipides. L'incidence du HELLP en cas de syndrome des anticorps anti-phospholipides varie entre 0,66% et 10,6%. Parmi les 24 cas de HELLP syndrome décrits dans la littérature anglophone avant 2005, le SAPL a été révélé dans la moitié des cas [56].

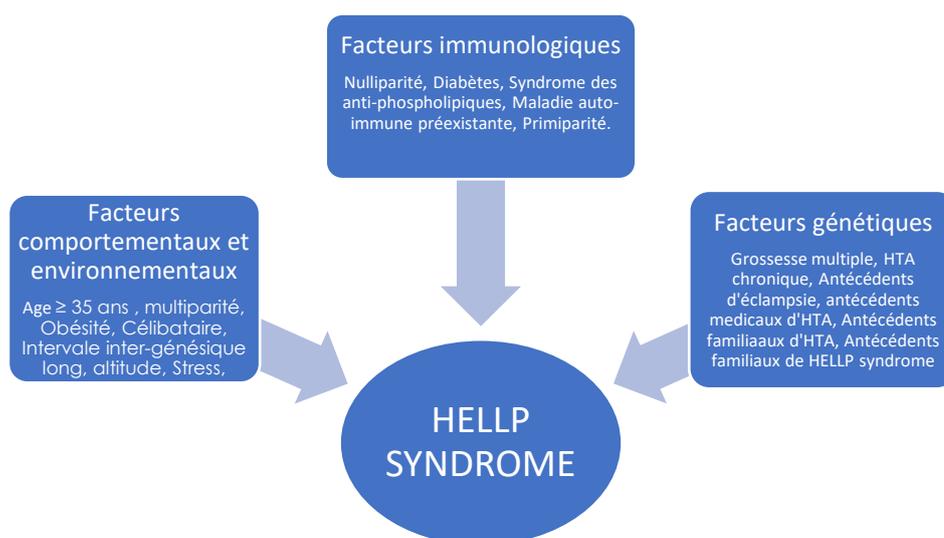


Figure 2 : Facteurs de risque de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome

### **1.2.3.3. Pathogénie**

#### **Ischémie placentaire**

L'essentiel de la compréhension de la pré-éclampsie dont une complication majeure est le HELLP syndrome est que l'affection est consécutive à une ischémie placentaire avec libération de substances vaso-actives et pro-inflammatoires (radicaux libres, lipides oxydés, protéases, débris syncytio-trophoblastiques, apoptotiques, cytokines, facteurs de croissance angiogéniques) dans la circulation sanguine maternelle. Il s'ensuit un syndrome de réponse inflammatoire systémique sur fond de lésions endothéliales vasculaires [57].

#### **Transformation des artérioles spiralées**

Au cours de la grossesse normale, les cellules trophoblastiques envahissent la paroi des artérioles spiralées et détruisent la couche musculaire entraînant un élargissement de leur diamètre, ce qui permet un afflux sanguin important dans la chambre intervillieuse, phénomène indispensable pour des échanges fœto-maternels de qualité. Au cours de la pré-éclampsie, il y a un défaut d'invasion trophoblastique ; les artérioles spiralées gardent leur couche musculaire donc leur contractilité ; leur diamètre est significativement réduit impactant sur l'afflux sanguin vers la chambre intervillieuse ; il s'ensuit une ischémie placentaire. Dans la paroi de ces artérioles qui n'ont pas subi l'invasion trophoblastique, il y a une lésion spécifique appelée athérose aiguë caractérisée par l'existence des macrophages ayant des inclusions lipidiques, une nécrose fibrinoïde et des infiltrats mononucléaires péri-vasculaires. Cette athérose aiguë est comparable à la lésion d'artériosclérose de l'adulte. Plusieurs hypothèses ont été édictées pour expliquer la survenue de la lésion athérosique, comprenant les réactions immunologiques contre les tissus fœtaux, le stress du flux sanguin anormal provenant des artérioles spiralées non transformées, la réaction inflammatoire systémique incluant la décidua et la susceptibilité génétique maternelle. Cette lésion diminue davantage la perfusion placentaire au 3<sup>e</sup> trimestre. Aussi, est-il nécessaire de préciser que la non transformation des artérioles spiralées n'est ni

spécifique de la pré-éclampsie ni suffisante pour l'expliquer ; ayant été observée dans la fausse couche spontanée, le RCIU, la mort fœtale, le décollement placentaire, le travail prématuré et la rupture prématurée des membranes. Les mécanismes responsables de l'échec de la transformation physiologique des artérioles spiralées ne sont pas clairement compris [58, 59].

### **Hypoxie et invasion des trophoblastes**

L'afflux initial du sang dans la chambre intervillieuse augmente la pression en oxygène, ce qui génère un stress oxydatif sur les cellules trophoblastiques les faisant passer du modèle prolifératif à un phénotype invasif [57, 60]. Le trophoblaste différencié envahi profondément la décidua et atteint le myomètre superficiel, facilitant ainsi la transformation des artérioles spiralées. Ainsi, la phase initiale de la placentation se produit dans des conditions d'hypoxie relative. En effet, lors des huit premières semaines de la gestation, l'envahissement des artérioles spiralées utérines par les trophoblastes créent un bouchon de cellules trophoblastiques qui obstruent leur lumière à l'extrémité distale. Les éléments figurés du sang (hématies) ne sont pas observés dans la chambre intervillieuse. Il en résulte ainsi un environnement placentaire pauvre en oxygène.

Cependant, une production excessive du facteur inducteur d'hypoxie (HIF) -1 $\alpha$  au-delà de la 9<sup>e</sup> semaine de grossesse ou un problème de régulation de l'expression de la TGF- $\beta$ 3 (transforming growth factor  $\beta$ 3) pourrait entraîner un défaut de différenciation des trophoblastes prolifératifs en trophoblastes invasifs avec comme conséquence un défaut de transformation des artérioles spiralées [57, 61].

### **Stress du réticulum endoplasmique**

Les artérioles spiralées étroites créent des conditions de lésion d'ischémie-répercussion dans l'espace intervillieux. Ces lésions pourraient conduire à un stress de réticulum endoplasmique qui régule l'homéostasie cellulaire et l'assemblage des protéines. Durant ces états de crises d'énergie (e.g. l'hypoxie), le réticulum endoplasmique suspend l'assemblage des protéines conduisant à un arrêt de la

prolifération cellulaire qui, lorsqu'elle est sévère, entraîne l'apoptose. L'apoptose trophoblastique entraîne la libération des microparticules et nanoparticules dans la circulation maternelle avec comme conséquence une réponse inflammatoire intravasculaire. L'évidence en faveur de l'implication du stress du réticulum endoplasmique dans la survenue de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome comprend l'activation des protéines mal repliées, comme démontré par l'amplification de plusieurs facteurs impliqués dans les voies de signalisation de la réponse des protéines mal repliées consécutive au stress du réticulum endoplasmique dans le placenta [62].

### **Stress oxydatif**

Le stress oxydatif survient lorsque la production des dérivés réactifs de l'oxygène dépasse les mécanismes intrinsèques de défense antioxydant des tissus. Le stress oxydatif est important dans la physiopathologie de la pré-éclampsie/HELLP syndrome puisqu'il induit la libération des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des débris trophoblastiques. La cause du stress oxydatif dans le placenta des femmes présentant une pré-éclampsie/HELLP syndrome est supposé être l'hypoxie-réoxygénation intermittente probablement due à un défaut de transformation myométrial des artérioles spiralées [62, 63].

L'exposition accrue aux dérivés réactifs de l'oxygène peut entraîner une carboxylation des protéines, une peroxydation des lipides et une oxydation de l'ADN lesquelles sont observées dans le placenta des femmes pré-éclamptiques/HELLP syndrome. Il en résulte de nombreuses anomalies dans le placenta de ces patientes.

### **Récepteur de type I de l'angiotensine II**

La grossesse normale est caractérisée par une réactivité vasculaire réduite à l'angiotensine II. Cependant, les femmes enceintes qui ont une pré-éclampsie/HELLP syndrome ont une sensibilité accrue à l'angiotensine II, une différence qui peut être détectée dès la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse. Les mécanismes responsables de la diminution physiologique de la réactivité à l'angiotensine II-

sensibilité accrue à l'angiotensine II chez les pré-éclamptiques/HELLP syndrome comprennent la prédisposition génétique, les réponses immunitaires inadaptées et les facteurs environnementaux [64].

### **Inflammation intravasculaire**

La grossesse normale est caractérisée par une évidence fonctionnelle et phénotypique d'activation des granulocytes et monocytes circulants, l'ampleur de cette réponse inflammatoire est augmenté chez les femmes pré-éclamptiques. L'inflammation intravasculaire n'est cependant pas spécifique à la pré-éclampsie et peut être observée en cas de la menace d'accouchement prématuré avec membranes intactes, rupture prématurée des membranes avant terme, RCIU et pyélonéphrite [62]. L'inflammation intravasculaire est donc un aspect de la pré-éclampsie/HELLP syndrome, mais n'est pas suffisante pour être la cause de ces troubles. Les mécanismes responsables de l'inflammation vasculaire dans la pré-éclampsie comprennent la libération des microparticules et des nanoparticules syncytio-trophoblastiques dans la circulation maternelle de même que les cytokines et chimiokines pro-inflammatoires libérées par l'activation du facteur nucléaire (NF- $\kappa$ B) dans le contexte du stress du réticulum endoplasmique et du stress oxydatif.

### **Activation des cellules endothéliales et/ ou dysfonction**

L'activation et/ou le dysfonctionnement des cellules endothéliales a été proposée comme un élément clé de la pré-éclampsie, un concept clé de la pré-éclampsie avec le vasospasme comme élément important de cette anomalie. La protéinurie aussi peut être considérée comme une manifestation de la lésion de l'endothélium glomérulaire fenêtré. En faveur de cette hypothèse, les sérums des patientes pré-éclamptiques (mais pas des grossesses normales) induisent la libération du chrome dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine. Des études ont montré que les niveaux de la E-sélectine et des protéines d'adhésion vasculaire cellulaire étaient augmentés chez les femmes pré-éclamptiques comparés aux femmes ayant une grossesse normale. Cependant,

cette observation sur la E-sélectine n'est pas spécifique à la pré-éclampsie/HELLP syndrome et a été rapportée en cas de RCIU. Il a été postulé que l'activation/dysfonctionnement des cellules endothéliales est secondaire à l'inflammation intravasculaire. Il n'y a pas d'explication claire des mécanismes de cette inflammation. Une possibilité est que différentes présentations cliniques dépendent du degré d'inflammation et/ou de la susceptibilité maternelle aux lésions endothéliales [65].

### **Activation des plaquettes et de la thrombine**

La pré-éclampsie peut être associée à la thrombopénie (due à une consommation des plaquettes), laquelle est également associée à un mauvais pronostic de la grossesse. Par ailleurs, la thrombopénie peut survenir avant le développement de l'hypertension. Plusieurs évidences sont en faveur du rôle de l'activation plaquettaire dans la survenue de la pré-éclampsie/HELLP syndrome, ce sont entre autres, l'augmentation de la taille des plaquettes, leur durée de vie réduite, l'augmentation des niveaux sériques maternels du facteur IV plaquettaire, de la  $\beta$ -thromboglobuline et des protéines spécifiques plaquettaires conservées dans les granules  $\alpha$  (libérées après activation) et une production accrue de la thromboxane A<sub>2</sub> par les plaquettes. L'activation plaquettaire entraîne aussi la formation de microthrombi, de thrombi dans la microcirculation de beaucoup d'organes cibles.

Puisque le vasospasme et la consommation des plaquettes sont des aspects de la pré-éclampsie, ce désordre a été proposé pour représenter une anomalie de l'interaction plaquette-endothélium due à un déficit en prostacycline. La prostacycline a des effets vasodilatateurs et inhibe l'agrégation plaquettaire. Des niveaux réduits des métabolites stables de la prostacycline dans le sang et l'urine maternels ont été rapportés associés à la pré-éclampsie/HELLP syndrome. Par ailleurs, le placenta des femmes pré-éclamptiques produit plus de thromboxane A<sub>2</sub> que de prostacycline, et la thromboxane A<sub>2</sub> peut induire une vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire [66]. Des arguments supplémentaires ont été formulés

pour un rôle de l'oxyde nitrique dans la pré-éclampsie, puisque le déficit en oxyde nitrique peut entraîner une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire accrues [67]. Des études expérimentales sous-tendant cette hypothèse proviennent de l'observation selon laquelle l'administration des facteurs bloquant l'oxyde nitrique (inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthétase tel que la « l-nitroarginine methyl ester ») chez le rat en gestation a entraîné un syndrome mimant la pré-éclampsie qui incluait l'HTA, la protéinurie, le RCIU et les lésions glomérulaires [68]. Un autre aspect important de la pré-éclampsie est l'activation des composants solubles de la cascade de coagulation. La génération excessive de thrombine a été démontrée de façon consistante dans la pré-éclampsie et peut être infra-clinique ou entraîner une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) clinique en présence d'HRP. Cette production excessive pourrait être reliée au dysfonctionnement des cellules endothéliales, à l'activation plaquettaire, au chimiotactisme des monocytes, à la prolifération des lymphocytes, à l'activation des neutrophiles ou à une production excessive des facteurs tissulaires en réponse à l'activité pro-inflammatoire des cytokines tels que l'interleukine (IL)-1 $\beta$  et le "Tumor Necrosis Factor" (TNF). L'activation de la thrombine peut aussi entraîner un dépôt de fibrine dans nombreux organes et systèmes, ce qui est un facteur contributif majeur de la pathologie pré-éclamptique. La production excessive de thrombine peut être évaluée en mesurant la concentration du complexe thrombine-antithrombine [69], l'activité de l'antithrombine III ou par une technique de production de la thrombine [70]. Chez certaines patientes, la pré-éclampsie et/ou HELLP peuvent être considérées comme des anomalies simulant la micro-angiopathie thrombotique, à la lumière des présentations cliniques ou pathologiques observées dans de nombreux organes (thrombopénie, hémolyse, lésions endothéliales, activation du complément, dépôt de fibrine et/ou thrombine dans les artérioles et les capillaires du cerveau, des reins et du foie). Des exemples d'autres anomalies micro-angiopathiques thrombotiques comprennent le PTT et le syndrome urémique hémolytique.

## **État anti-angiogéniques**

L'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux existant, est essentiel pour le bon déroulement de la grossesse [71]. Une angiogenèse défectueuse a longtemps été considérée comme une anomalie aboutissant à la pré-éclampsie, et des travaux de recherche rigoureux ont montré qu'un état anti-angiogéniques est impliqué dans la pathogénie de la pré-éclampsie. À partir des observations des patients cancéreux qui étaient traités par des médicaments anti-angiogéniques (comme le bevacizumab qui cible le VEGF-A), ces derniers ont développé une protéinurie et une hypertension. Une analyse différentielle de l'expression des gènes (puces à l'acide ribonucléique (ARN)) ont montré que le niveau l'ARNm (ARN messenger) du récepteur soluble du VEGF de type I était plus élevé dans le placenta des patientes pré-éclamptiques que ce des femmes enceintes en bonne santé. Des expériences convaincantes ont ensuite été rassemblées en soutien au concept selon lequel le sVEGFR-1 a un rôle dans la pathogénie dans la pré-éclampsie :

- ✚ les niveaux plasmatiques et/ou sériques de sVEGFR-1 sont plus élevés chez les patientes pré-éclamptiques comparés aux femmes ayant une grossesse normale [72];
- ✚ la pré-éclampsie est associée à des niveaux plasmatiques et/ou sériques réduits de VEGF libre et de facteur de croissance placentaire ((PIGF) [71]; le sérum des femmes pré-éclamptiques présentait des effets anti-angiogéniques sur la formation du type endothélial et cet effet peut être inversé par l'ajout de VEGF et de PIGF ;
- ✚ des niveaux sériques élevés de sVEGFR-1 chez les animaux en grossesse (obtenus par transfert du gène *sFlt1au* moyen d'adénovirus) ont induit une hypertension, une protéinurie et une endothéliose capillaire glomérulaire [72];

- ✚ les concentrations plasmatiques maternelles sVEGFR-1 sont augmentées avant le diagnostic clinique de la pré-éclampsie/HELLP syndrome et diminuent de façon dramatique après l'accouchement;
- ✚ les niveaux plasmatiques de sVEGFR-1 sont plus élevés dans la pré-éclampsie sévère / HELLP syndrome comparés aux formes sans signe de sévérité (anciennement appelé pré-éclampsie légère), et élevés dans la pré-éclampsie précoce que dans la pré-éclampsie tardive;
- ✚ les niveaux de sVEGFR-1 dans les échantillons de plasma de la veine utérine sont significativement plus élevés que dans les échantillons prélevés au niveau de la veine antécubitale des patientes ayant une pré-éclampsie. La même observation n'a pas été faite chez les femmes ayant une grossesse normale ;
- ✚ plusieurs facteurs de risque de la pré-éclampsie sont associés à des niveaux plasmatiques accrus de sVEGFR-1 (comprenant l'antécédent de pré-éclampsie, la nulliparité, les grossesses multiples, le diabète sucré, l'hypertension chronique, hypertension gestationnelle).

Le flux sanguin utéro placentaire diminué, les lésions de l'arbre villositaire, la libération des facteurs anti-angiogéniques syncytiaux, le stress oxydatif, les auto-anticorps anti-récepteur de l'angiotensine I, les cytokine pro-inflammatoires, l'excès de thrombine et l'hypoxie ont tous été proposés comme responsables de la modification de l'équilibre entre les facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques au cours de la pré-éclampsie/HELLP syndrome.

### **SVEGFR-1 induit l'hypertension et la protéinurie**

Le sVEGFR-1 exerce des effets anti-angiogéniques en se liant à et en inhibant l'activité biologique du PlGF et le VEGF circulants. Le VEGF est important pour le maintien de la fonction des cellules endothéliales notamment

l'endothélium fenêtré qui est retrouvé au niveau du cerveau, du foie et des glomérules. En fait, l'inactivation totale même d'un seul allèle entraîne la dégénération endothéliale progressive qui est fatale en 11-12 jours chez les souris *Knock-out*. La disponibilité accrue de sVEGFR-1 au cours de la pré-éclampsie pourrait aussi empêcher les effets vasodilatateurs du VEGF induit par l'oxyde nitrique, ce qui entraîne l'hypertension. L'effet global de l'augmentation de la production de sVEGFR-1 est l'augmentation du tonus vasculaire maternel qui maintient la perfusion utérine. Le sVEGFR-1 pourrait antagoniser les effets du VEGF-A, amenant ainsi les cellules endothéliales à avoir une sensibilité accrue aux facteurs pro-inflammatoires comme le TNF. Ces constats suggèrent la possibilité d'effet convergeant entre les facteurs anti-angiogéniques et les cytokines pro-inflammatoires [73].

En plus, le sVEGFR-1 peut induire la protéinurie en bloquant les effets du VEGF-A. Les souris ayant une délétion spécifique de podocytes du VEGF-A développent une endothéliose capillaire glomérulaire, la lésion rénale observée au cours de la pré-éclampsie. Inversement, la surexpression du VEGF-A dans les podocytes conduit à une lésion rénale irréversible indiquant que l'expression adéquate du VEGF-A est essentielle pour le maintien de la fonction glomérulaire. Par ailleurs, les femmes au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (25 – 28 semaines de grossesses) qui développent ensuite la pré-éclampsie et celles au moment du diagnostic de la pré-éclampsie ont un nombre plus élevé des podocytes par milligramme de créatinine dans leurs urines. Dans une autre étude, le nombre de podocytes urinaires par millilitre d'urine était corrélé avec la protéinurie totale, la pression artérielle systolique et diastolique et était inversement corrélé aussi bien avec le PIGF qu'avec les ratio PIGF /sVEGFR-1 au moment du diagnostic de la pré-éclampsie. Ces observations renforcent l'évidence d'un déséquilibre entre les facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques et la lésion des podocytes comme ayant un rôle dans le développement des aspects cliniques de la pré-éclampsie.

### **Rôle de l'endogline soluble**

Les rates en gestation ayant une surexpression du sVEGFR-1 ne montrent pas complètement les symptômes observés au cours de la pré-éclampsie. Spécifiquement, ces animaux développent l'hypertension, la protéinurie et l'endothéliose capillaire glomérulaire, mais aucun RCIU, aucun dysfonctionnement hépatique ni aucune thrombopénie [74]. Un 2<sup>e</sup> facteur anti-angiogénique impliqué dans la pathogénie de la pré-éclampsie est l'endogline soluble, un co-récepteur de surface du TGF- $\beta$ 1 et du TGF- $\beta$ 3 qui induit la migration et la prolifération des cellules endothéliales. La perte de fonction par mutation du gène *ENG* humain entraîne la télangiectasie hémorragique, une maladie caractérisée par des malformations vasculaires. Les souris qui manquent d'endogline (*Eng*<sup>-/-</sup>) meurent de défaut de développement vasculaire, de développement du muscle lisse vasculaire et d'arrêt du remodelage endothélial vasculaire. L'endogline recombinant soluble inhibe la formation du tube endothélial au même degré que la sVEGFR-1 dans les expériences *in vitro*. L'administration simultanée d'endogline et *sFlt-1* d'origine adénovirale aux rates en gestation produit un phénotype ressemblant au HELLP syndrome. Les preuves de l'implication de l'endogline soluble dans les mécanismes pathogéniques de la pré-éclampsie comprennent des concentrations plasmatiques maternelles d'endogline soluble plus élevées chez les pré-éclamptiques que chez les femmes enceintes normales, aussi bien qu'au moment du diagnostic clinique ; les niveaux sont corrélés avec la sévérité de la maladie [62, 74]. Par ailleurs, des niveaux sériques maternels d'endogline plus élevés ont été enregistrés parmi les patientes ayant le HELLP syndrome comparés à celles qui ont une pré-éclampsie sans HELLP syndrome. Cependant, d'autres études qui ont suivi trouvaient que les niveaux plasmatiques d'endogline soluble chez les patientes avec le HELLP syndrome soit plus élevés, soit non significativement différents comparés aux patientes ayant une pré-éclampsie, ce qui indiquerait que l'endogline ne serait pas un marqueur spécifique du HELLP syndrome.

#### **1.2.4. Physiopathologie de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome**

Cette physiopathologie intègre de façon complexe différents éléments (figure 3). Des facteurs génétiques (comprenant l'incompatibilité génotypique mère-fœtus) et environnementaux (exposition pré-conceptionnelle aux antigènes paternels) interrompent l'immunomodulation induit par la grossesse, conduisant à une pathologie trophoblastique et déciduale, une invasion endométriale insuffisante et un défaut de la transformation physiologique des artérioles spiralées (une anomalie de la placentation profonde). Le degré de l'ischémie utérine est déterminé par la sévérité de l'anomalie de la placentation et des besoins fœtaux en apport sanguin. Les anomalies obstétricales surviennent quand ces deux facteurs sont en déséquilibres. Le timing et le degré de déséquilibre déterminent la présentation clinique (la mort fœtale in utéro, la pré-éclampsie avec un retard de croissance intra-utérin, le retard de croissance isolé et la pré-éclampsie tardive). La pré-éclampsie survient comme résultat des réponses adaptatives impliquant la libération, dans la circulation maternelle, des cytokines inflammatoires, des auto-anticorps anti-angiotensine I (anti-AT<sub>1</sub>), des facteurs angiogéniques, anti-angiogéniques et des particules provenant du syncytiotrophoblaste. Ensemble, ces facteurs induisent l'activation leucocytaire, l'inflammation intra vasculaire, l'anomalie de fonctionnement des cellules endothéliales et la genèse excessive des thrombines. Le caractère systémique et multi-organiques de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome résulte de ces processus dans différents organes et systèmes [62].

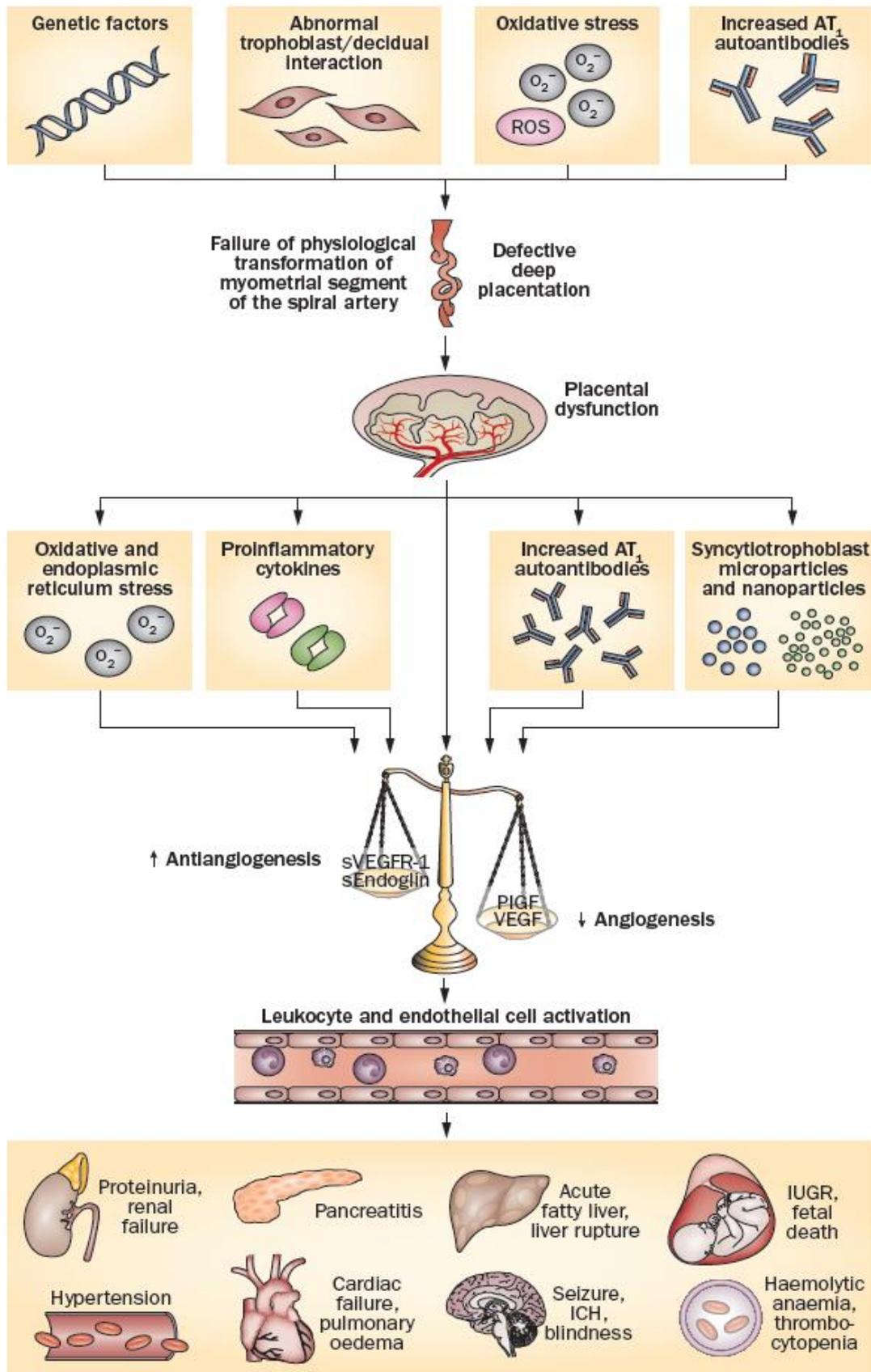


Figure 3 : Modèle intégré de la physiopathologie complexe de la pré-éclampsie. Figure tirée des travaux de Chaiworapongsa et al. [62].

### **1.2.5. Diagnostic du HELLP syndrome**

Le diagnostic du HELLP syndrome est basé sur les signes cliniques et les paramètres biologiques.

#### **1.2.5.1. Diagnostic clinique du HELLP syndrome**

Le diagnostic du HELLP syndrome est souvent posé au cours de la surveillance d'une pré-éclampsie. Les manifestations cliniques du HELLP syndrome sont très variables et non spécifiques. Ce syndrome est suspecté sur le plan clinique principalement devant des douleurs abdominales. Cette douleur abdominale supérieure peut être fluctuante, semblable à une colique [30, 75]. De nombreuses patientes rapportent des antécédents de malaise quelques jours avant leur admission à l'hôpital [30]. Jusqu'à 30 à 60% des femmes ont des maux de tête ; environ 20% ont des symptômes visuels [30]. Cependant, les femmes atteintes de ce syndrome peuvent également présenter des symptômes non spécifiques ou des signes subtils de pré-éclampsie ou de syndrome pseudo-grippal [30]. Les symptômes progressent et leur intensité change souvent spontanément. Le HELLP est caractérisé par une exacerbation pendant la nuit et une récupération pendant la journée [76].

La douleur épigastrique en barre de Chaussier est le signe clinique le plus fréquemment retrouvé dans 65 à 86 % des cas [5, 6, 32]. Cette douleur est la traduction de l'obstruction du flux sanguin dans les sinusoides et de la nécrose hépatocytaire. Ce symptôme peut être majoré par la mise en tension de la capsule de Glisson. C'est une douleur qui irradie vers le dos et qui évolue sous forme de crises souvent nocturnes. Aussi, toute douleur épigastrique survenant au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse devrait-elle faire suspecter un HELLP syndrome. Des nausées et vomissements sont fréquentes, avec une incidence variant entre 36 % à 84 %. L'ictère est rare (5 %). L'examen clinique est souvent pauvre, ne mettant en évidence parfois qu'une sensibilité de l'hypochondre droit. D'autres signes peuvent être une circonstance de découverte

du HELLP syndrome. Ils sont cliniques, biologiques voir biochimiques et sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3:** Tableau atypique du HELLP syndrome

Hyponatrémie sévère
Hypoglycémie secondaire à une insuffisance hépatocellulaire
Décollement rétinien avec hémorragie du vitré
Hémorragie digestive
Hématome sous-scapulaire du foie avec hémopéritoine
Hémorragie de la délivrance
Hémorragie cérébro-méningée
Complications thromboemboliques multiples (phlébite, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral)
Insuffisance rénale aiguë ainsi que les complications de la pré-éclampsie (hématome rétro-placentaire, éclampsie)

Tableau tiré à partir de l'article de Reubinoff et *al.*, [77].

### 1.2.5.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence des éléments traduisant la triade définissant l'affection constituée de l'hémolyse, la cytolysé hépatique et la thrombopénie.

✚ L'hémolyse : elle se traduit par une anémie hémolytique micro-angiopathique avec la présence sur le frottis sanguin périphérique de globules rouges déformés lors de leur passage à travers le réseau de fibrine et au niveau des lésions intimes des petits vaisseaux. Ces globules caractéristiques sont (Figure 4):

- les schizocytes (globules rouges à bords souvent déchiquetés, de forme extrêmement variable).
- les « Burr cells » ou échinocytes (globules rouges déformés se présentant sous une forme épineuse).

- les sphérocytes (globules rouges qui, de profil, ne sont pas biconcaves, mais d'épaisseur égale au centre et aux bords ; à l'extrême, il s'agit de sphères ou de microsphérocytes).
- les dacryocytes (globules rouges en forme de larmes).

Cette hémolyse entraîne une élévation de la bilirubine indirecte et une diminution de l'haptoglobine. Les niveaux sériques de la LDH sont élevés. Il y a une chute du taux d'hémoglobine [78, 79].

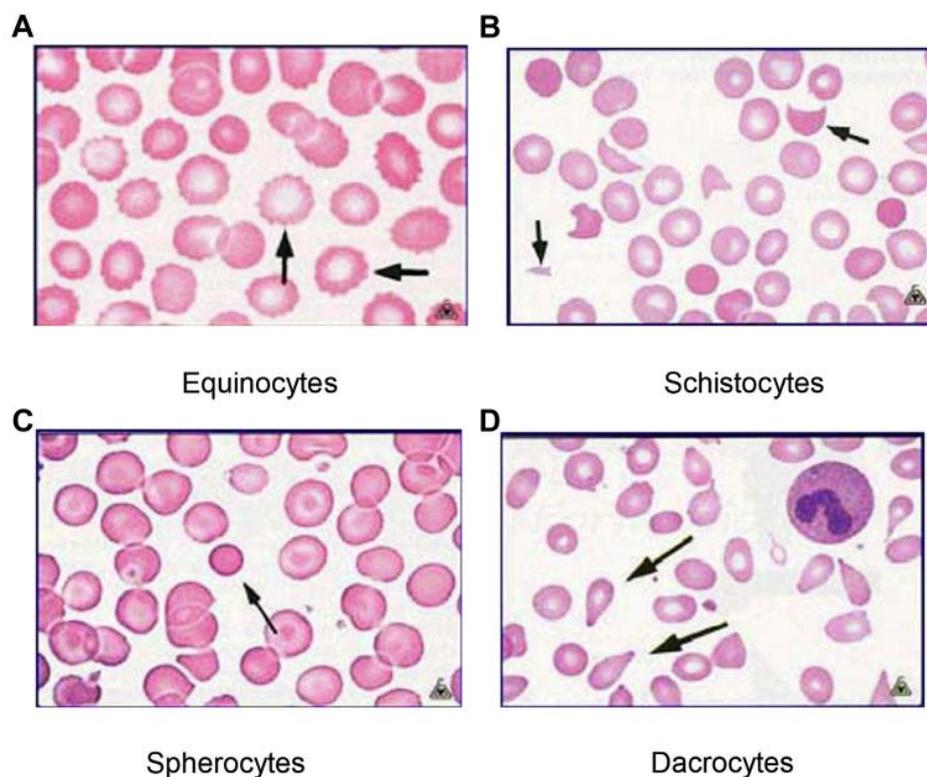


Figure 4 : Les changements dans les érythrocytes des femmes avec un certain type de désordre d'hypertension gestationnel.

A : Érythrocytes spiculés plus petits que les érythrocytes normaux avec un centre pâle. B : Érythrocytes brisés avec différentes formes : triangle, casque, virgule. C : Érythrocyte ayant perdu leur caractère biconcave et pouvant être plus petit que d'habitude. D : Érythrocyte allongé sous forme de gouttes de larmes. Figure tirée à partir de l'article de Hernández Hernández et *al.*, [80].

- ✚ La cytolyse hépatique. Elle est la conséquence d'une nécrose péri-portale due à une obstruction des capillaires sinusoides par des dépôts de fibrine, qui se traduit par une augmentation des transaminases sériques (ASAT et ALAT). Cependant, les seuils au-delà desquels une anomalie peut être retenue n'ont pas été clairement définis d'où l'absence de consensus dans

la littérature. Un marqueur précédent l'élévation des transaminases sériques est l'isomère glutamyltransférase  $\alpha$ .

- ✚ La thrombopénie. Elle est due à la consommation accrue de plaquettes au contact des lésions endothéliales. Comme pour les transaminases, il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant les valeurs seuils pour parler de thrombopénie avec des niveaux variant entre 75 000/mm<sup>3</sup> et 279 000/mm<sup>3</sup> [78, 79, 81].

Le manque de consensus sur les niveaux de transaminases et de plaquettes de même que l'absence parfois d'hémolyse dans ce syndrome a donné naissance aux différents acronymes cités plus haut pour caractériser les formes incomplètes ou partielles du HELLP syndrome.

### 1.2.5.3. Diagnostic différentiel du HELLP syndrome

Plusieurs pathologies peuvent mimer le HELLP syndrome du fait de la diversité de ses symptômes. Ils sont résumés dans les tableaux 4, 5.

**Tableau 4 :** Diagnostic différentiel du HELLP Syndrome

<b>Maladies liées à la grossesse</b>
Thrombopénie bénigne de la grossesse
Stéatose hépatique de la grossesse
<b>Maladies infectieuses et inflammatoires non spécifique de la grossesse</b>
Hépatite virale
Cholangite
Cholécystite
Infection urinaire haute
Gastrite
Ulcère gastrite
Pancréatite aigue
<b>Thrombocytopénie</b>
Thrombocytopénie immunitaire
Carence en folate
Lupus érythémateux disséminé
Syndrome des anti-phospholipidiques
<b>Maladies rares qui peuvent imiter le HELLP Syndrome</b>
Purpura thrombotique thrombocytopénie
Syndrome hémolytique et urémique

Tableau traduit à partir de l'article Haram et al., [54].

**Tableau 5:** Signes cliniques et biologiques des diagnostics différentiels

Clinique	HELLP syndrome	SHAG	PTT	SHU
HTA	85%	50%	20-75	80-90
Protéinurie	90-95%	30-50%	Avec hématurie	80-90
Fièvre	Non	25-50%	20-50%	
Ictère	5-10%	40-90%	Rare	Rare
Nausée, Vomissement	40%	50-80%	Fréquent	Fréquent
Douleur abdominale	60-80%	35-50%	Fréquent	Fréquent
Atteinte cérébrale	40-60%	30-40%	60-70%	
Biologie				
Thrombopénie	> 20g/l	>50g/l	≤ 20g/l	>20g/l
Hémolyse	50 -100%	15-20%	100%	100%
Anémie	< 50%	Non	100%	100%
CIVD	< 20%	50-100%	Rare	Rare
Hypoglycémie	Non	50-100%	Non	Non
Insuffisance rénale	50%	90-100%	30%	100%
Amoniémie élevé	Rare	50%	Non	Non
Hyperbilirubinémie	50-60%	100%	100%	
Transaminase élevée	100%	100%	Modéré	Modéré

SHAG : Stéatose hépatique aigue gravidique, PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique, SHU : Syndrome hémolytique et urémique, SAAPL : Syndrome des anticorps anti-phospholipidique, CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée. Tableau traduit à partir de l'article Sibai et *al.*, [82].

## 1.2.6. Pronostic du HELLP syndrome

### 1.2.6.1. Morbidité et mortalité maternelles

La mortalité maternelle dans le HELLP syndrome varie de 0% à 4% [5, 8]. Dans la série de Sibai et *al.*, [5], trois types de complications étaient associées à ces décès : une rupture d'hématome hépatique, une embolie pulmonaire et 3 cas d'encéphalopathie diffuse. Raval [83] a rapporté un décès maternel par CIVD tandis que Weinstein [8] présentait un décès maternel par anémie hémolytique micro-angiopathique marquée par une hyper-bilirubinémie, et une ascite importante. Comme le HELLP syndrome survient fréquemment dans un contexte où le score de Bishop est mauvais, la césarienne est souvent la voie d'accouchement préférable avec des taux oscillant entre 42 % à 98 % [5, 8, 84]. La transfusion de produits sanguins est fréquente avec ses nombreux risques. Dans une étude, le taux de transfusion atteignait 25% [10]. La fréquence de la

CIVD atteignait 15% avec la moitié des cas associés à un HRP. L'hématome et l'infection de la plaie opératoire sont des complications post-césarienne fréquente survenant dans 7% à 14% des HELLP syndrome [37, 85]. Jusqu'à 8% des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés dont la majorité secondaire à une nécrose tubulaire aiguë [8]. L'éclampsie a été observée chez 4% à 9% des patientes présentant le HELLP syndrome. Les autres complications comprennent l'ascite abondante (8%), la pleurésie (6%), ; L'œdème aigu du poumon (OAP : 6%), et l'hématome hépatique sous capsulaire nécessitant une laparotomie (1%) [8]. Les principales complications maternelles sont résumées dans le tableau 6 ci-dessous.

**Tableau 6 : Complications maternelles du HELLP syndrome**

Complications maternelles	Survenue du syndrome (%)	Références
Éclampsie	4-9	[86]
HRP	9-20	[6, 30, 37, 87, 88]
CIVD	5 - 56 <sup>1</sup>	[88-90]
Insuffisance rénale aiguë	7 - 36	[87, 91-93]
Ascite sévère	4 - 11	[90]
Œdème cérébral	1 - 8	[5, 90]
OAP	3 - 10	[37, 90, 93]
Hématome de la plaie/ infection <sup>2</sup>	7 - 14	[37, 86]
Hématome sous capsulaire du foie	Entre 0,9 % et < 2 %	[5, 30, 94, 95]
Rupture du foie	> 2 00 cas ou environ 1,8%	[6, 96]
Infarctus hépatique	> 30 cas combinés avec APC	[97]
Thrombopénie récidivante	Associée à la mutation du gène de la prothrombine 20210a	[75]
Décollement rétinien	1	[5]
Infarctus cérébral	Peu de cas rapportés	[98, 99]
Hémorragie cérébral	1,5 - 40 <sup>3</sup>	[37, 90, 100]
Décès maternel	1 - 25	[20, 101]
Complication foetale / néonatale		
Décès périnatal	7,4 - 34	[30, 102, 103]
IUGR	38 - 61	[93, 101, 104]
Accouchement prématuré <sup>4</sup>	470 (15% <28 SA)	[30]
Thrombopénie néonatale <sup>5</sup>	15 - 50	[83, 101]
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	5,7 - 40	[102, 105, 106]

<sup>1</sup> Selon les critères de diagnostic. <sup>2</sup>Après une césarienne. <sup>3</sup>Dans un groupe de patients hautement sélectionnés. <sup>4</sup>Associés à des risques accrus de SDRA, d'hémorragie intravasculaire et paralysie cérébrale. <sup>5</sup> Plaquette <100.10<sup>9</sup>/L. HRP : Hématome retro-placentaire ; CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée ; OAP : Œdème aigu du poumon ; IUGR : Intrauterine Growth Restriction. Tableau traduit à partir de l'article Haram et al., [54].

### 1.2.6.2. Morbidité et mortalité périnatales

La mortalité et la morbidité périnatales sont considérablement plus élevées chez les mères ayant le HELLP syndrome et dépendent principalement de l'âge gestationnel lorsque la maladie se développe. La mortalité périnatale dans le HELLP syndrome varie entre 5% à 20% [37, 84, 85]. Les équipes qui adoptent l'attitude conservatrice (expectative) ont des taux de mortalité périnatale plus élevés, principalement à cause de la mortinaissance [85]. Dans une série de 51 patientes avec le HELLP syndrome non en travail et avec des fœtus vivant à l'admission, Pampus et *al.* [107], ont rapporté un taux de mortalité périnatale de 19,6 %. Il y avait 10 décès fœtaux et un décès néonatal. La survie d'un nouveau-né de mère atteint de HELLP dépend principalement de l'âge gestationnel et du poids à la naissance. Il ne semble pas évident que le HELLP syndrome indépendamment de l'âge gestationnel augmente la mortalité périnatale [108]. Weinstein rapportait des cas d'anomalies hématologiques (thrombopénie, leucopénie et frottis périphériques anormaux) chez les nouveau-nés de mère ayant le HELLP syndrome. Ils spéculèrent que certaines substances humorales traversent le placenta et pourraient entraîner ces trouvailles [8]. Jusqu'à 50% des grossesses compliquées par le HELLP syndrome sont associées à une thrombopénie néonatale [83]. Cependant, la thrombopénie n'est pas spécifique au HELLP syndrome. Il n'y a pas de corrélation entre les numérations plaquettaires maternelles et néonatales [84]. Jusqu'à 40% des nouveau-nés de grossesses compliquées de HELLP syndrome, présentent une leucopénie et/ou une neutropénie [8, 84]. Cependant, ces anomalies existent aussi chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques en absence du HELLP syndrome [109]. Weinstein notait que les nouveau-nés de mères ayant le HELLP syndrome avaient des globules rouges déformés comme les « burr cells » et/ou les schizocytes [8]. Bien que ces résultats suggèrent une hémolyse chez le fœtus, l'anémie à la naissance est rare chez les nouveau-nés de mères atteintes de HELLP syndrome. De plus, peu de données sont disponibles sur la présence d'enzymes hépatiques chez les

nouveau-nés de mères ayant le HELLP syndrome. À cet effet, Harms et *al.* [84], ont évalué les enzymes hépatiques chez 13 nouveau-nés de mères atteintes de HELLP syndrome et ont trouvé une élévation de ces enzymes chez seulement deux bébés.

### **1.2.7. Prise en charge médicale du HELLP syndrome**

Trois principales options de prise en charge du HELLP syndrome sont rapportées dans la littérature [30, 102, 110]. Il s'agit :

- 1) Accouchement sans délai qui est l'option préférable quand l'âge gestationnel est supérieur ou égal à 34 SA.
- 2) Accouchement dans les 48 heures après évaluation, stabilisation de l'état maternel et la césarienne.
- 3) L'expectative (traitement conservateur) pendant plus de 48 à 72 heures peut être considérée pour les femmes enceintes avant 27 SA. Dans ces situation la césarienne est souvent le recours, mais les protocoles sont considérablement variés.

#### **Traitement conservateur (> 48 heures)**

Il manque des essais randomisés de grande valeur qui ont eu pour objectif de comparer le traitement conservateur versus une prise agressive avec accouchement immédiat. Cependant, le traitement conservateur avant 34 SA peut être une option acceptable dans des cas particuliers si cela est réalisé dans les unités de soins de niveau III avec surveillance stricte maternelle et fœtale (traitement antihypertenseur, examen échographie et Doppler) [111, 112]. Les avantages possibles liés à cette courte prolongation de la grossesse doivent être mis en balance avec les risques accrus de complications maternelles et fœtales (HRP, insuffisance rénale aiguë, OAP, CIVD, mort périnatal et mort maternel). Si l'état maternel se dégrade une césarienne immédiate est inévitable. Le traitement conservateur est contre indiqué chez les femmes ayant une CIVD [113].

Certains auteurs émettent des réserves sur le traitement conservation du HELLP syndrome. Cependant, cette expectative est souvent la règle en cas de HELLP syndrome loin du terme à condition que la vie de la mère ne soit pas en danger [54].

### **Corticothérapies pour la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP)**

Quel que soit la pathologie sous-jacente, l'accouchement prématuré (<37 SA) est associé au risque de détresse respiratoire du nouveau-né par production insuffisante de surfactant par le poumon fœtal. Les nouveau-nés peuvent être traités par corticoïde et par surfactant. Il a été démontré que la corticothérapie prénatale accélère la maturation pulmonaire à travers une interaction complexe des signaux hormonaux et intercellulaires qui conduisent à la différenciation des voies lipidiques, des protéines et à travers des augmentations moins bien définies de la compliance pulmonaire. Le poumon fœtal doit être biologiquement prêt pour répondre à la corticothérapie. Dans l'espèce humaine, cette fenêtre d'aptitude se situe entre 26 et 33 SA [114].

Récemment, la bétaméthasone a été préférée à la dexaméthasone comme médicament de premier choix pour la maturation pulmonaire en cas MAP [115]. Dans les essais cliniques ainsi que dans les études d'observations la corticothérapie est associée à un risque d'hémorragie intraventriculaire et d'infirmité cérébrale. La bétaméthasone serait plus sûre et plus protecteur du cerveau immature que la dexaméthasone [116].

Les cures multiples seraient plus efficaces, mais néfaste pour le fœtus. Deux essais randomisés chez les mères à risque élevé d'accouchement prématuré ont montré que la corticothérapie hebdomadaire entraîne moins de détresse respiratoire, moins de pneumopathie néonatale sévère, moins de morbidité néonatale sérieuse et moins d'assistance respiratoire mécanique et d'utilisation de surfactant [117, 118]. Les bénéfices à court terme soutiennent l'utilisation répétée des doses de corticoïdes chez les femmes qui demeurent à risque d'accouchement

prématuré sept jours ou plus après la dose initiale. Cependant, toutes les deux études ont soulevé des inquiétudes concernant la fréquence plus élevée de petit poids de naissance dans le groupe de cures répétées [117, 118]. Deux études de suivi à long terme ont été présentées. L'une est favorable à l'utilisation répétée des cures de corticoïde. Dans l'autre un taux plus élevé, mais non significatif d'infirmité cérébrale a été observé dans le groupe de cures répétées (6 versus 1) et il a été conclu que ces résultats présents n'indiquent aucun bénéfice à long terme évident plutôt un danger possible pour le fœtus, ce qui a fait contre indiqué l'administration hebdomadaire de corticoïde après une cure initiale. L'exposition aux cures répétées de corticoïde pourrait augmenter la mortalité, entraver la croissance fœtale et entraîner une suppression surrénalienne prolongée [119, 120]. Aussi bien l'exposition à la corticothérapie et l'administration précoce de la dexaméthasone au nouveau-né peuvent entraîner une infirmité motrice chez le nouveau-né prématuré [121, 122]. Il y a une augmentation de la prévalence d'infirmité motrice cérébrale parmi les naissances très prématurées (entre 24 et 30 SA). Le traitement en postnatal par dexaméthasone était associé à un taux plus élevé d'infirmité motrice cérébrale, tandis que la corticothérapie anténatale était associée à un taux plus faible [122]. Le traitement précoce par la dexaméthasone ne doit pas être recommandé pour la prévention de routine ou le traitement des maladies pulmonaires chroniques.

### **Corticothérapie pour les femmes ayant le HELLP syndrome**

Bien que l'accouchement soit la pierre angulaire du traitement du HELLP syndrome, la corticothérapie est un additif possible. Les alternatives actuelles pour la corticothérapie sont :

- 1) la corticothérapie standard pour la promotion de la maturation pulmonaire fœtale ;
  - 2) la corticothérapie à dose élevée avec la dexaméthasone pour la mère ;
- ou

- 3) le traitement avec des doses répétées pour réduire la morbidité maternelle et favoriser la guérison rapide.

Le bénéfice maternel de la corticothérapie pour le HELLP syndrome a été rapporté pour la première fois en 1984 [123]. En plus de l'accélération de la maturation des poumons du fœtus, des effets bénéfiques maternels ont été suggérés : diminution de l'œdème, inhibition de l'activation endothéliale, réduction du dysfonctionnement endothéliale, prévention de l'anémie microangiopathique thrombotique et inhibition de la production des cytokines donc induction d'effets anti-inflammatoires dans le HELLP syndrome [124]. Le bénéfice de la corticothérapie a été rapporté dans une publication de 1993 dans laquelle moins l'hémorragie intravasculaire de grade III et IV, moins d'entérocolite nécrosante, moins de fibroplasie rétroplacentaire, et moins de décès néonataux étaient observés [125]. En plus de l'accélération de la maturation pulmonaire fœtale, la corticothérapie a été utilisée pour réduire le risque d'hémorragie intravasculaire et entérocolite nécrosante dans des cas sélectifs de HELLP syndrome avec un compte des plaquettes  $> 50 \cdot 10^9/L$  entre 24 et 34 SA au cours de la surveillance continue de la mère et du fœtus. Ainsi, la corticothérapie de la mère au cours du HELLP syndrome semble théoriquement attractive.

### **Évaluation de la corticothérapie standard dans le HELLP syndrome maternel**

Il demeure incertain si la corticothérapie pour induire la maturation pulmonaire fœtale est associée de façon convaincante chez la mère ayant le HELLP syndrome. Une analyse de « Cochrane Database » de 2004 concluait que la corticothérapie n'affecte pas la mortalité maternelle et les issues telles que l'HRP, l'OAP et les complications hépatiques. Il y avait une durée de séjour hospitalier plus courte (4,5 jours en faveur de la corticothérapie versus placebo) et une tendance à une plus grande augmentation de la numération plaquettaire après 48 heures [126]. Une revue récente a confirmé que la corticothérapie

augmentait la numération plaquettaire sans améliorer la morbidité maternelle au cours du HELLP syndrome. Ainsi, la corticothérapie standard a seulement des effets cliniques minimes dans le HELLP. Il n'y a pas d'évidence forte pour une recommandation de la corticothérapie standard chez les femmes présentant le HELLP syndrome [127].

### **Les doses élevées de dexaméthasone pour le HELLP maternel**

Des études rétrospectives et de petits essais randomisés ont suggéré que l'utilisation de doses élevées de dexaméthasone (10 mg toutes les 12 heures) réduisait la morbidité maternelle et induisait une amélioration plus rapide de la numération plaquettaire. Ainsi, le taux d'anesthésie régionale pourrait être augmenté permettant par conséquent l'accouchement par voie basse [108, 124]. Dans une publication de 2006 par Martin et *al.*, (basée sur l'analyse rétrospective et se référant à l'expérience, aux publications et deux petits essais randomisés dans la période antepartum qui rapportaient moins de morbidité dans le groupe traitement), l'utilisation agressive de corticoïde puissant était recommandée comme une pierre angulaire de la prise en charge du HELLP syndrome de classe 1 et 2 ou pour les femmes ayant le HELLP de classe 3 accompagné de douleur épigastrique, éclampsie, hypertension sévère ou évidence d'une morbidité d'un organe majeur [110]. La corticothérapie était recommandée seulement comme une intervention de court terme. La poursuite de la grossesse pour plus de 48 heures après l'administration de corticoïde pour le HELLP syndrome de la période de très grande prématurité peut conduire à une mortalité et une morbidité maternelles et néonatales significatives [110, 128].

Par ailleurs, le plus grand essai randomisé en double aveugle contrôlé par le placebo (dexaméthasone versus placebo) par Fonseca et *al.*, a inclus chez 132 gestantes ayant le HELLP syndrome. L'étude a inclus aussi bien le HELLP syndrome survenant au cours de la grossesse (n = 60) qu'après l'accouchement (n = 72) [129]. Cette étude n'a pas pu confirmer les résultats favorables des petites études précédentes. La dexaméthasone ne réduisait pas les complications

maternelles (telles que l'insuffisance rénale aiguë, l'œdème aigu du poumon et l'oligurie). Ni les taux de plaquettes et de plasma frais congelés transfusés n'étaient pas significativement réduits, ni le délai de recouvrement des tests de laboratoire raccourcis, ni la durée de séjour hospitalier. Les résultats de cette étude n'étaient en faveur de l'utilisation en routine de dose élevée de dexaméthasone [129].

### **Que retenir de la corticothérapie en cas de HELLP syndrome**

En cas de MAP, une cure unique de corticoïde a un effet bénéfique clinique pour le fœtus sans effets secondaires. Les cures multiples doivent être évitées, sauf dans les cas de protocoles de recherche bien structurés [130]. Bien que la corticothérapie ait été efficace dans la pré-éclampsie sévère, elle semble moins bénéfique dans le HELLP syndrome. Le grand essai randomisé sur les doses élevées de dexaméthasone n'a pas supporté ce protocole chez les mères présentant le HELLP syndrome [30]. Son utilisation de routine n'est pas recommandée par Sibai qui préconise la corticothérapie à dose standard (soit 2 doses de betaméthasone toutes les 12 heures en intramusculaire ou 6 mg dexaméthasone en intraveineux) pour améliorer le pronostic périnatal du HELLP syndrome diagnostiqué entre 24 et 34 SA et procéder ainsi à l'accouchement 24 heures après la dernière dose [30]. Dans une revue récente de Vidaeff et Yeomas indiquait que l'évidence disponible ne supportait que la corticothérapie peut améliorer le devenir des grossesses affectées par le HELLP syndrome qu'il s'agisse de la période antepartum et/ou postpartum. Les bénéfices de la corticothérapie pour la modification du HELLP syndrome devraient être comparés avec l'accouchement immédiat, le « gold standard » actuel [131] Ainsi, il y a une évidence forte pour une dose standard unique de corticothérapie en période prématurée incluant la pré-éclampsie, mais d'évidence formelle en faveur de la corticothérapie du HELLP syndrome.

### **Prise en charge pratique d'une patiente ayant une suspicion ou un diagnostic de HELLP syndrome**

Plusieurs auteurs et sociétés savantes ont édicté des recommandations et formulé des attitudes pratiques dans le but de mieux prendre en charge le HELLP syndrome [30, 34, 110].

Eu égard à la gravité de ce syndrome, il faut y penser souvent devant une pré-éclampsie associée à des signes hépatiques et hématologiques. Et surtout se méfier des formes frustes et évoquer ainsi le HELLP devant toutes douleurs en fin de grossesse de même que les formes atypiques sans pré-éclampsie définie.

Pour certifier le diagnostic, il est important d'éliminer formellement certains syndromes mimant le HELLP syndrome notamment le PTT, le SHU et le SHAG.

Une fois le diagnostic certifié, la première étape est d'évaluer la patiente. Le statut clinique maternel, l'âge gestationnel (déterminé par échographie), l'existence du travail et le score de Bishop cervical doivent être déterminés. Les examens de laboratoire doivent inclure la numération de formule sanguine complète, en particulier la numération plaquettaire, les paramètres de coagulations, l'ASAT, la LDH et l'haptoglobine, et l'examen d'urine. La pression artérielle doit être mesurée, l'examen échographique et les tests d'évaluation du fœtus (cardiotocographie et examen Doppler) sont importants.

L'étape suivante est de stabiliser l'état clinique maternel avec des perfusions intraveineuses (par exemple labétalol ou nifedipine) et le sulfate de magnésium pour prévenir les convulsions [30, 110].

Il est d'une importance capitale de monitorer strictement les signes vitaux maternels et l'équilibre hydro-électrolytique. Au cours de cette surveillance, il faut se méfier d'une évolution suraiguë et évaluer régulièrement le taux de plaquettes. En effet, la hantise devrait être de diminuer la morbidité et la mortalité maternelles et néonatales.

Plusieurs auteurs ne recommandent pas la césarienne immédiate, mais conseillent l'accouchement par voie basse ou la césarienne 24 à 48 heures après, pour un maximum de bénéfice maternel et fœtal [30, 110]. Cependant, selon la littérature récente, il n'y a aucune évidence forte pour les effets bénéfiques de la

corticothérapie dans le HELLP syndrome. Si le HELLP syndrome survient avant 24 SA, l'interruption de la grossesse devrait être fortement conseillée [132].

Il faut prêter une attention particulière au postpartum en cas de HELLP syndrome. En effet, chez la majorité des femmes ayant le HELLP, les plaquettes continuent à diminuer immédiatement avec une tendance accrue le 3<sup>e</sup> jour [43]. Environ, 30% des cas de HELLP syndrome se développent après l'accouchement, la majorité dans les 48 premières heures. Cependant, le moment de survenue peut varier de quelques heures à sept jours après l'accouchement. Parmi les femmes dont le HELLP syndrome est survenu dans le postpartum, le risque d'insuffisance rénale et d'œdème pulmonaire est significativement augmenté comparé à celles dont le HELLP est survenu en antepartum [133]. Comme l'administration postpartum précoce de dose élevée de corticoïde peut accélérer la guérison, elle est fortement recommandée (10 mg dexaméthasone toutes les 12 heures) [43]. Cependant, un essai randomisé a démontré que l'administration intraveineuse de dexaméthasone en postpartum pour les patientes ayant une pré-éclampsie ne réduisait ni la durée ni la sévérité de la maladie [134]. Par ailleurs, le bénéfice de la dexaméthasone dans le HELLP en postpartum n'a pas été vérifié dans un essai contrôlé par le placebo sur 105 femmes dans le postpartum présentant cette pathologie. Il n'y avait aucune différence en termes de morbidité maternelle, durée du séjour hospitalier, nécessité de recourir aux produits sanguins entre les deux groupes. Il en était de même avec le profil de la numération plaquettaire, l'ASAT, la LDH, hémoglobine et la diurèse. Ces résultats ne supportent pas l'utilisation de dexaméthasone en perpartum pour la guérison des femmes ayant le HELLP.

Les cas de HELLP syndrome postpartum présentant une élévation de la bilirubine ou de la créatinine pendant plus de 72 heures après l'accouchement peuvent bénéficier d'échange de plasma avec du plasma frais congelé [135]. Dans le cas d'une hémolyse continue, une thrombopénie et une hypo-protéinurie persistantes, une transfusion de concentré érythrocytaire et un concentré

plaquettaire de même la supplémentation en albumine sont des protocoles de traitement standard [136]. Peu de perfusion peut exacerber une volémie réduite dans un contexte de vasoconstriction et conduire à des lésions rénales en cas de pré-éclampsie sévère ou de HELLP syndrome. Un bolus intraveineux de 250 – 500 ml de sérum physiologique est indiqué si l'oligurie persiste, et, si nécessaire une surveillance centrale de la patiente [43].

Une fois l'urgence maîtrisée, une cause sous-jacente doit être recherchée comme recommandée pour toute pré-éclampsie sévère dans la mesure où dans environ 8 cas sur 10 le HELLP syndrome survient sur ce terrain.

Enfin, ne jamais oublier de formuler des conseils dans le cadre d'une communication pour le changement de comportement et le changement sociale à l'attention de cette patiente. Et surtout, ne pas omettre de lui signifier le risque élevé de récurrence lors d'une grossesse ultérieure et les bienfaits avérés d'une salicylo-prophylaxie.

### **Autres options thérapeutiques**

Le traitement avec l'anti-thrombine a été suggéré comme une option thérapeutique possible pour la pré-éclampsie [137]. Dans un essai randomisé sur la pré-éclampsie sévère, il a été démontré que la supplémentation en anti-thrombine pourrait corriger l'hypercoagulabilité, stimuler la production de prostacyline, réguler la vasoconstriction induite par thrombine, améliorer l'état fœtal (amélioration du profil biophysique, diminution de souffrance fœtale) et promouvoir la croissance fœtale [138]. Contrairement à l'utilisation de l'héparine, l'anti-thrombine n'est pas associé à une augmentation du risque de saignement. Cependant, le traitement par anti-thrombine n'a pas fait l'objet de beaucoup d'investigation en cas de HELLP syndrome. Son bénéfice potentiel pourrait être l'objet d'essai thérapeutique dans des études multicentriques.

Parmi les autres options thérapeutiques on peut citer :

- Les perspectives d'utilisation du S-nitrosoglutathione ;

- L'utilisation de packing chirurgical en cas de rupture spontanée d'un hématome sous capsulaire hépatique qui serait préférable à une lobectomie. La ligature artérielle, l'embolisation artérielle sélective et la transplantation hépatique sont de rarissimes éventualités [95, 139].
- Le facteur VII recombinant a aussi été évoqué comme efficace dans la prise en charge de l'hématome hépatique ou de la rupture sous capsulaire.
- L'hémodialyse en cas d'OAP.
- Le sulfate de magnésium qui a aussi un effet neuro-protecteur lui conférant des propriétés de diminuer le risque d'infirmité motrice cérébrale chez le nouveau-né.

---

## 2. MÉTHODOLOGIE

---

### 2.1. Cadre d'étude

Le Centre hospitalier universitaire Gabriel Touré (CHU GT) est le deuxième hôpital de Bamako. Il a été créé le 17 janvier 1959 à la place d'un ancien dispensaire central. Il porte le nom d'un jeune médecin et humaniste soudanais né en 1910 à Ouagadougou et mort en 1935 après avoir été contaminé par un malade atteint de la peste pulmonaire. Il comporte 21 services médicaux-chirurgicaux dont le service de gynéco-obstétrique, le service de pédiatrie et le service d'anesthésie-réanimation.

**Le service de gynécologie-obstétrique comporte les unités suivantes :**

- ✚ Une unité de consultation en gynécologie-obstétrique ;
- ✚ Une unité de dépistage du cancer du col de l'utérus ;
- ✚ Une unité d'hospitalisation comportant 52 lits d'hospitalisation ;
- ✚ Une unité d'urgence qui reçoit les cas de complications obstétricales et gynécologiques référés des différentes structures sanitaires de Bamako et du Mali ;
- ✚ Deux unités de bloc opératoire dont une pour les urgences et l'autre pour les interventions programmées ;
- ✚ Une unité de saisie des dossiers obstétricaux et gynécologiques ;
- ✚ Une unité de soins après avortement ;
- ✚ Une salle dans laquelle se tient la réunion de compte rendu des gardes passées entre 8h à 8h30. Les réunions sont toujours dirigées par un des seniors du service.

**Les ressources humaines sont composées de :**

- ✚ Trois professeurs de gynécologie-obstétrique ;
- ✚ Trois gynécologues et obstétriciens praticiens hospitaliers ;
- ✚ Plusieurs sages-femmes ;

- ✚ Dix infirmières ;
- ✚ Trois aides de bloc ;
- ✚ 20 Étudiants en thèse de doctorat de médecine.

## 2.2. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude transversale portant sur les données des dossiers obstétricaux et gynécologiques des femmes admises au CHU GT pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2003 au 31 décembre 2013.

## 2.3. Population d'étude

C'est l'ensemble des admissions en obstétrique à la maternité du CHU GT. Il s'agit de gestante/parturiente admise directement ou référée/évacuée des structures de premier ou deuxième niveau de la pyramide sanitaire. **Dans ces missions, le CHU GT gère principalement les urgences venant du district de Bamako. L'étude a eu lieu à Bamako qui est composé de six communes et d'environ 1,5 million d'habitants.**

## 2.4. Échantillonnage

### 2.4.1. Critères d'inclusion

- ✓ Les dossiers de toutes les femmes ayant une grossesse de 22 SA ou plus avec un bilan complet répondant aux critères de définitions du HELLP syndrome.
- ✓ Les dossiers des femmes dans le post partum avec un bilan complet répondant aux critères de définitions du HELLP syndrome.

### 2.4.2. Critères de non inclusion

Les dossiers avec les bilans incomplets ont été exclus,

Les décès constatés à l'arrivée sans qu'aucun examen ne soit possible et sans documentation utile,

Les dossiers pour lesquels le devenir de la grossesse n'est pas précisé,

### 2.4.3. Technique d'échantillonnage

C'est un échantillonnage exhaustif.

## **2.5. Déroulement de l'étude**

Pour la mise en place de la base de données, une unité de saisie a été instituée dans le service. Une sage-femme senior a été responsabilisée pour animer cette unité sous la supervision du gynécologue en charge de la base. La sage-femme est épaulée dans cette tâche par les étudiants en année de thèse de médecine. Cette base, bien systématisée, a été conçue pour passer en revue les principales pathologies admises au cours de la période gravido-puerpérale, notamment leurs aspects épidémiologiques et cliniques de même que la prise en charge et son résultat. La base permet dans ce sens de compléter parfois les examens qui n'ont pas pu être insuffisamment renseignés dans les dossiers obstétricaux. Des analyses régulières, semestrielles et annuelles sont réalisées pour voir les tendances des principaux indicateurs et adopter les attitudes correctrices appropriés.

## **2.6. Collecte des données**

### **2.6.1. Source de données**

L'étude a eu comme support une banque des données obstétricales incluant toutes les admissions obstétricales. C'est une base de données qui prend en compte les variables relatives à l'identité de la gestante, ses antécédents, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, le devenir de la mère et son nouveau-né. La base a été complétée à partir des dossiers obstétricaux, des registres d'accouchement, des cahiers de sage-femme de garde, des registres de compte rendu du bloc opératoire, des registres d'admissions aux soins intensifs, des dossiers de service de médecine interne, d'urologie, de chirurgie générale, des dossiers des services de réanimation et de cardiologie.

### **2.6.2. Technique de collecte des données**

Les données étaient extraites des différents supports par simple lecture. Les variables à renseigner portaient sur les caractéristiques sociodémographiques

(l'âge de la femme, la situation matrimoniale, le niveau d'éducation, la profession, le poids, la taille, l'ethnie, etc.) ; les caractéristiques comportementales (le suivi prénatal, les antécédents de fausse couche provoquée, etc.) ; les antécédents familiaux et obstétricaux (les antécédents familiaux d'HTA et de diabète, la parité, la gestité, la grossesse multiple, etc.), les données cliniques (l'œdème des membres inférieurs, le vomissement et la nausée, l'ictère, la créatinine, l'insuffisance rénale, type d'HTA, la pré-éclampsie, l'éclampsie, etc.) ; les données sur les traitements reçus (les antihypertenseurs au troisième trimestre, la transfusion du sang total, la transfusion plaquettaire, la corticothérapie, etc.) et les données sur les issues de grossesse (les décès maternels et néonataux, la voie d'accouchement, les indications de césarienne, le pronostic materno-fœtal, etc.). Les données ont fait l'objet d'une double saisie dans le logiciel SPSS version 16-20.

Pour assurer la qualité des dossiers obstétricaux qui constitue le support principal de la base de données, une réunion matinale d'une heure et demie était réalisée chaque jour par un des gynécologues seniors. L'objectif de ces réunions était de passer en revue la prise en charge de tous les cas obstétricaux admis dans le service. Ces réunions étaient également une opportunité de formation médicale continue et d'audit permettant d'assurer des prises en charge uniformes et de bonne qualité. Tous les dossiers obstétricaux étaient ainsi corrigés et complétés.

## **2.7. Analyse des données**

### **Définition des issues de l'étude**

Notre variable dépendante était le HELLP syndrome dont nous avons défini les différentes classes selon les critères du MISSIPPI [29, 35, 36] :

1. Classe 1 : Plaquette  $< 50\ 000$  cellules/ $\mu\text{l}$ , ASAT ou ALT  $\geq 70$  UI/L, LDH  $\geq 600$  UI/L
2. Classe 2 : Plaquette  $[50\ 000$  cellules/ $\mu\text{l}$  -  $10\ 0000$  cellules / $\mu\text{l}[$ , ASAT or ALT  $\geq 70$  UI/L, LDH  $\geq 600$  UI/L.

3. Classe 3 : Plaquette [10 000 cellules / $\mu$ L - 150 000 cellules / $\mu$ l], ASAT or ALT  $\geq$  70 UI/L, LDH  $\geq$  600 UI/L.

Les principaux éléments pronostics que nous avons retenu sont définis ci-dessous :

- **Éclampsie** : accident aigu paroxystique des syndromes vasculo-rénaux peut être définie au point de vue clinique : état convulsif survenant par accès à répétition, suivis d'un état comateux, pendant les derniers mois de la grossesse, le travail ou plus rarement les suites de couches.
- **Mortalité maternelle** : a été définie selon la définition de l'OMS comme tous décès d'une femme survenant au cours de la période gravidopuerpérale ou dans un délai de 42 jours après la terminaison de la grossesse.
- **Mortinatalité** : a été définie par un score d'Apgar égale à zéro à la première minute.
- **Mortalité périnatale** : a été définie selon le dictionnaire de gynécologie comme tous décès d'un enfant nés vivants et morts avant le 7<sup>e</sup> jour de vie révolue.

La première étape de notre analyse a consisté à évaluer l'évolution de la prévalence du HELLP syndrome en fonction des années et des mois d'admission, des statistiques descriptives ont été utilisées. La différence des prévalences du HELLP syndrome en fonction des années et des saisons a été évaluée à l'aide du test Khi-carré de Pearson. Des statistiques descriptives ont également été utilisées pour analyser les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et obstétricales de même que l'évolution des décès maternels et périnatals (objectif 1). Le test de Cochran-Armitage a été utilisé pour calculer la valeur-p de tendance. Ce test est généralement utilisé dans l'analyse de variables catégorielles lorsque le but est d'évaluer la présence d'une association entre une variable dépendante à deux catégories et une variable ordinale avec plusieurs catégories. C'est un test modifié du Khi-carré de Pearson.

Pour l'étude des facteurs de risque, une revue exhaustive de la littérature a été réalisée pour identifier l'ensemble des déterminants ou facteurs de risque du HELLP syndrome [8, 32, 88, 90, 106, 140, 141], de même que ceux influençant la survenue de l'éclampsie, de décès maternel [40, 88, 90, 142] et de décès périnatal [9, 83, 93, 104, 105] dans un contexte de HELLP syndrome. Pour cette analyse, nous avons rendu la variable dépendante HELLP syndrome dichotomique [oui = HELLP syndrome (MISSISSIPPI 1 + 2 +3) et non = la population obstétricale générale de notre base, c'est-à-dire, les femmes qui n'ont pas développé le HELLP syndrome].

Pour l'identification des facteurs de risque, un modèle de régression logistique multivarié a été utilisé pour évaluer l'association indépendante des différents facteurs de risque potentiels du HELLP syndrome. Pour avoir le modèle le plus parcimonieux (modèle ayant peu de variables avec un bon pouvoir de prédiction), une première sélection des variables à inclure dans le modèle multivarié a été effectuée à l'aide d'analyses univariées avec un seuil statistique élevé (Valeur  $p \leq 0,2$ ). Des modèles initiaux incluant toutes les variables explicatives (indépendantes) présélectionnées au seuil alpha de 20% ont ensuite été construits avant d'être réduits manuellement par la méthode d'élimination descendante. Ainsi, chaque variable non statistiquement significative au seuil alpha de 1%, et dont le retrait n'engendre pas un changement de plus de 10% dans les paramètres estimés pour les autres variables, a été retirée. Enfin, le modèle multivarié a été élaboré à l'aide des variables présélectionnées en analyse univariée. Il est par ailleurs important de noter que le modèle de régression logistique a été choisie en se basant sur la prévalence brute du HELLP syndrome qui est de 1,09%. Dans ce cadre, plusieurs études suggèrent que quand la prévalence de la variable dépendante est inférieure à 10%, le rapport de cote, en anglais « Odd Ratio », calculé à l'aide de la régression logistique estime bien le rapport de prévalence pour une étude transversale [143]. L'ensemble des postulats du modèle de régression logistique ont été vérifiés. La linéarité a été vérifié à

l'aide des résidus studentisés ; la multicollinéarité à l'aide des facteurs d'inflation de la variance ( $VIF < 10$ ) ; la présence des données aberrantes ou extrême à l'aide des distances de Cook. La séparation (quasi-) complète, la sur-dispersion et l'indépendance ont également été vérifiées.

Pour identifier les facteurs de risque d'éclampsie chez les mères au cours du HELLP syndrome, nous avons également utilisé un modèle multivarié de régression logistique et la variable dépendante était cette fois-ci l'éclampsie. Les variables explicatives (indépendantes) incluses dans ce modèle ont été choisies en se basant sur celles rapportées dans l'article d'Haddad *et al.*, [88]. Tous les postulats du modèle de régression logistique ont également été vérifiés (objectif 2).

L'évaluation des facteurs influençant la morbidité maternelle a été essentiellement basée sur les principales complications du HELLP syndrome rapportées dans la littérature [54]. Des statistiques descriptives (les fréquences) ont ainsi été calculées. Un test de khi-carré de Pearson a été utilisé pour identifier les facteurs qui influencent le pronostic de décès maternel au cours du HELLP syndrome. De plus, un test exact de Fisher a également été utilisé pour toutes les situations où au moins un effectif théorique inférieur à 5 a été observé.

Un test de Student (t test) a été utilisé pour évaluer la relation entre les variables explicatives continues et le taux de décès maternel. Pour que ce test soit valide, la variable explicative doit suivre une distribution normale et les variances doivent être égales. Ainsi, la normalité a été évaluée à l'aide de la courbe de normalité et l'égalité de la variance a été évaluée à l'aide du test de Shapiro Wilk (objectif 3). Le pronostic de décès maternel a été évalué à l'aide d'analyse bivariée, car notre faible effectif de décès ne nous permettait de réaliser des analyses multivariées de régression logistique.

Les facteurs influençant le pronostic de décès périnatal ont été évalués à l'aide de la régression logistique polytomique (objectif 3). Le modèle de régression logistique polytomique est une simple extension du modèle de

régression logistique. Cette régression est bien adaptée pour les variables dépendantes catégorielles à plusieurs niveaux ou ordinales. Ainsi, la régression logistique polytomique estime un modèle de régression logistique binaire distinct pour chacune des variables explicatives en fonction des différents niveaux des variables dépendantes. Dans notre analyse, nous avons utilisé le décès périnatal à trois niveaux comme variable dépendante dont les trois niveaux sont : le mort-né macéré, le mort-né frais et le mort-néonatal. Les variables explicatives (indépendantes) incluses dans ce modèle ont été sélectionnées sur la base de la littérature [9, 23, 93, 105]. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA).

### 3. RÉSULTATS

#### 3.1. Fréquences

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2013, nous avons enregistré dans le service de gynécologie obstétrique du CHU GT 33 916 admissions en obstétrique, parmi lesquelles nous avons dénombré 371 cas de HELLP syndrome, soit une prévalence de 10,9 %. La prévalence du HELLP syndrome par rapport à l'ensemble des 28 488 accouchements était de 13,0 %.

La figure 5 montre que 15,2 % des cas de HELLP syndrome n'avaient pas d'HTA contre 86,8 % avec HTA.

Parmi l'ensemble des admissions en obstétrique, les prévalences de la pré-éclampsie et de l'éclampsie étaient respectivement de 18,8 % et 5,9 %. Les taux de décès étaient respectivement estimés à 1,9 % pour les décès maternels et à 12,3 % pour les décès périnataux.

Pour les mères ayant le HELLP syndrome, les prévalences de pré-éclampsie et d'éclampsie étaient respectivement de 75,2 % et 53,6 %. Tandis que les taux de décès chez ces mères étaient de 6,7 % et 44,9 % respectivement pour les décès maternels et périnataux.

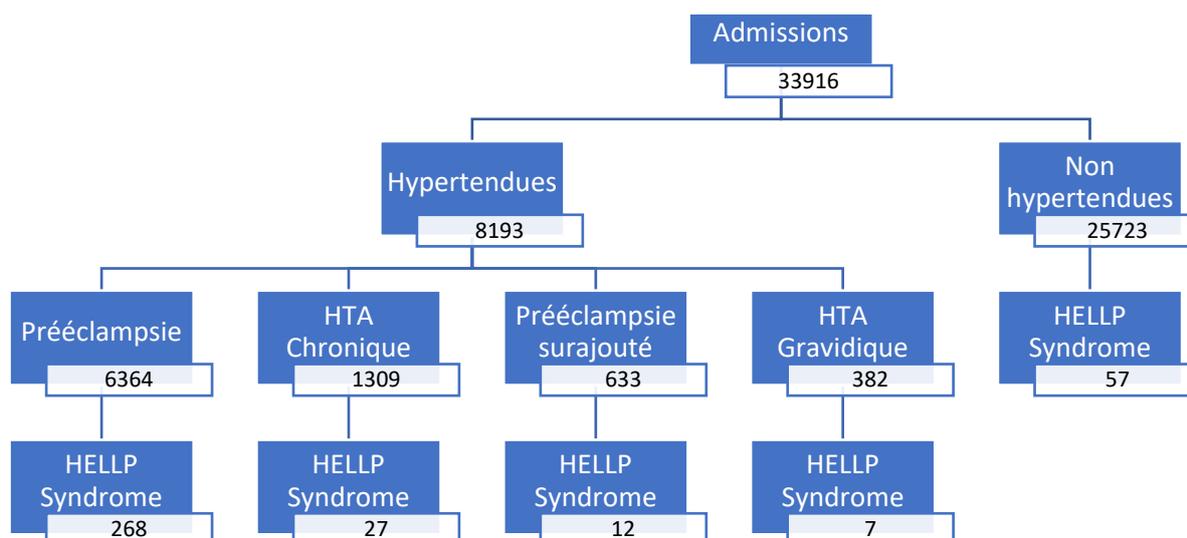


Figure 5 : Diagramme général de l'étude

### 3.2. Évolution de la fréquence du HELLP syndrome

La figure 6 présente l'évolution de la prévalence du HELLP syndrome ainsi que les nombres annuels d'admission totale en obstétrique, d'HTA au cours de la grossesse, de la pré-éclampsie et du HELLP syndrome. La courbe évolutive de la prévalence du HELLP syndrome présente un aspect biphasique avec une première partie où elle augmente de façon crescendo avec un pic en 2007, année au cours de laquelle il avait été décidé que tous les cas pré-éclampsie/éclampsie devraient prioritairement être référés vers le CHU GT où il existe la seule maternité de niveau III du pays. La deuxième phase présente un aspect decrescendo bien qu'en dents de scie. Cependant, cette tendance n'était pas statistiquement significative selon le test de tendance Cochran-Armitage ( $p = 0,582$ ).

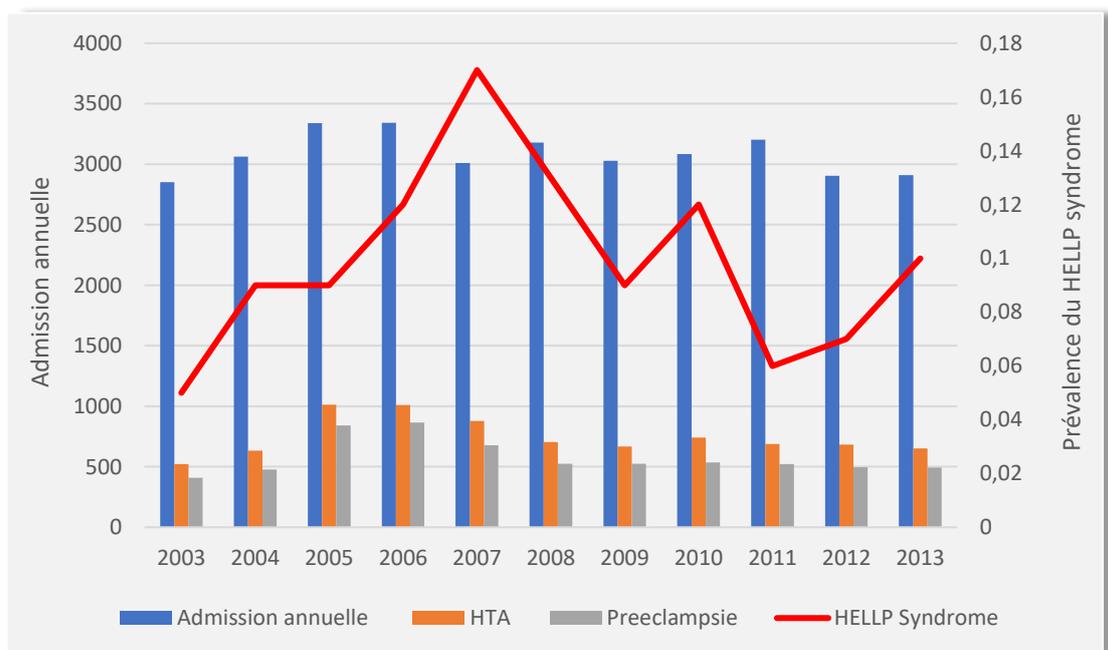


Figure 6 : Évolution annuelle du HELLP syndrome auprès des parturientes

Nos résultats montrent une forte variation de la prévalence du HELLP syndrome selon les mois d'admission. Cette variation était statistiquement significative selon un test Khi-carré de Pearson ( $p = 0,007$ ). Nous avons évalué aussi la prévalence du HELLP syndrome en fonction des saisons et observé une prévalence de 1,2 % pour la saison froide (de novembre à février), 0,9% pour la

saison chaude (de mars à juin) et 1,3 % pour la saison pluvieuse (de juillet à octobre). Ces différences de prévalence étaient statistiquement significatives ( $p = 0,0154$ ) selon le test Khi-carré Pearson (Figure 7). Toutefois, la valeur  $-p$  de tendance n'était pas statistiquement significative selon le test de tendance Cochran-Armitage ( $p = 0,938$ ).

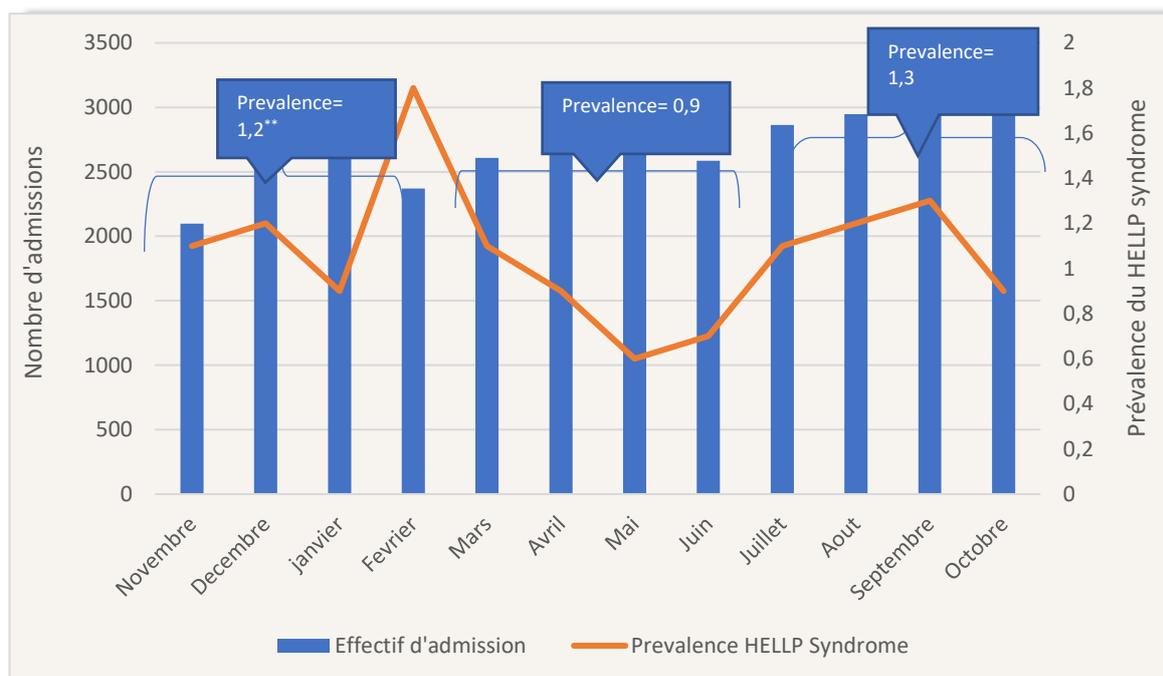


Figure 7 : Évolution du HELLP syndrome en fonction des admissions mensuelles

### 3.3. Caractéristiques sociodémographiques et antécédents obstétricaux des patientes atteintes de HELLP syndrome

Dans chacune des classes de MISSIPI, nous avons constaté que les femmes étaient généralement âgées de 35 ans et plus ( $\geq 46\%$  des cas). Dans les mêmes classes, les femmes mariées représentaient une plus grande proportion ( $\geq 72\%$  des cas) et les femmes ménagères étaient 3 fois plus représentées comparativement aux autres femmes.

Dans les trois classes de MISSIPI, une forte proportion de femme se trouvait également dans la catégorie des antécédents de trois avortements ou plus et de gestité supérieure à 4 (Tableau 7). Dans les mêmes classes, les femmes

évacuées en urgence étaient majoritaires ( $\geq 57\%$  des cas). Enfin, dans chacune des trois classes de MISSISSIPPI, plus de la moitié des femmes avait des antécédents de fausses couches spontanées ( $\geq 51\%$  des cas).

**Tableau 7: Caractéristiques sociodémographiques et antécédents obstétricaux**

Variables mesurées	Pas de HELLP N (%) 33545	Classification de Mississipi*		
		Classe 1 N (%) 112	Classe 2 N (%) 86	Classe 3 N (%) 173
Âge en année				
< 20	6223 (18,5)	15 (13,4)	15 (17,4)	28 (16,2)
20-35	22331 (66,6)	45 (40,2)	22 (25,6)	46 (26,5)
35 et plus	4991 (14,9)	52 (46,4)	49 (57,0)	99 (57,2)
Statut matrimoniale				
Mariée	30019 (89,5)	98 (87,5)	62 (72,1)	159 (91,9)
Célibataire	3526 (10,5)	14 (12,5)	24 (27,9)	14 (8,1)
Niveau de scolarité (33426) <sup>§</sup>				
Non scolarisée	10493 (31,7)	35 (31,3)	35 (40,7)	66 (38,2)
Primaire	3044 (9,2)	18 (16,1)	5 (5,8)	22 (12,7)
Secondaire	5188 (15,7)	26 (23,2)	14 (16,3)	27 (15,6)
Supérieur	1719 (5,2)	10 (8,9)	5 (5,8)	16 (9,3)
Non précisée	12611 (38,2)	23 (20,5)	27 (31,4)	42 (24,3)
Profession				
Commerçante	2518 (7,5)	19 (17,0)	3 (3,4)	16 (9,3)
Ménagère	22407 (66,9)	66 (58,9)	64 (74,4)	123 (71,1)
Fonctionnaire	5105 (15,2)	17 (15,1)	10 (11,6)	21 (12,1)
Étudiante	3490 (10,4)	10 (8,9)	9 (10,5)	13 (7,5)
Indice de masse corporelle, (Kg/m <sup>2</sup> )				
$\geq 30$	5907 (17,6)	58 (51,8)	36 (41,9)	111 (64,2)
<30	27638 (82,4)	54 (48,2)	50 (58,1)	62 (35,8)
Mode d'admission				
Venue d'elle-même	21178 (63,1)	24 (21,4)	20 (23,3)	52 (30,1)
Référée à froid	3447 (10,3)	25 (22,3)	13 (15,1)	22 (12,7)
Évacuée	8920 (26,59)	63 (56,3)	53 (61,6)	99 (57,2)
Gestité				
Primigeste	6168 (18,3)	9 (8,0)	9 (10,5)	22 (12,7)
Paucigeste	14804 (44,1)	49 (43,8)	26 (30,2)	78 (45,1)
Multigeste	12573 (37,5)	54 (48,2)	51 (59,3)	73 (42,2)
Parité				
Nullipare	9730 (29,1)	37 (33,0)	43 (50,0)	75 (43,4)
Primipare	11982 (35,7)	22 (19,6)	12 (14,0)	5 (2,9)
Paucipare	10056 (30,0)	38 (33,9)	26 (30,2)	72 (41,6)
Multipare	1777 (5,3)	15 (13,4)	5 (5,8)	21 (12,1)
Diabète				
Oui	1110 (3,3)	40 (35,7)	25 (29,1)	62 (35,8)
Non	32435 (96,7)	72 (64,3)	61 (70,9)	111 (64,2)
HTA chronique				

Variables mesurées	Pas de HELLP N (%) <b>33545</b>	Classification de Mississipi*		
		Classe 1 N (%) <b>112</b>	Classe 2 N (%) <b>86</b>	Classe 3 N (%) <b>173</b>
Oui	1296 (3,9)	14 (12,5)	5 (5,8)	16 (9,3)
Non	32249 (96,1)	98 (87,5)	81 (94,2)	157 (90,8)
Antécédents de HELLP syndrome (33913) <sup>§</sup>				
Oui	19 (0,1)	7 (6,3)	9 (10,5)	22 (12,7)
Non	33526 (99,9)	105 (93,8)	77 (89,5)	151 (87,3)
Antécédents familiaux d'HTA				
Oui	2674 (8,0)	24 (21,4)	11 (12,8)	29 (16,8)
Non	30871 (92,0)	88 (78,6)	75 (87,2)	144 (83,2)
Antécédents médicaux de l'HTA				
Oui	1346 (4,0)	14 (12,5)	6 (7,0)	21 (12,1)
Non	32199 (96,0)	98 (87,5)	80 (93,0)	152 (87,9)
Antécédents de trois avortements ou plus				
Oui	457 (1,4)	38 (33,9)	45 (52,3)	100 (57,8)
Non	33088 (98,6)	74 (66,1)	41 (47,7)	73 (42,2)
Antécédents de fausse couche spontanée				
Oui	4462 (13,3)	57 (50,9)	58 (67,4)	123 (71,1)
Non	29083 (86,7)	55 (49,1)	28 (32,6)	50 (28,9)
Antécédents obstétricaux d'éclampsie				
Oui	99 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Non	33446 (99,7)	112 (100)	86 (100)	171 (98,8)
Intervalle inter-génésique (33906) <sup>§</sup>				
0	9269 (27,6)	26 (23,6)	31 (36,1)	42 (24,3)
1-2	15243 (45,4)	48 (43,6)	31 (36,1)	58 (33,5)
3-4	8136 (24,3)	33(30,0)	22 (25,6)	67 (38,7)
5 et plus	897 (2,7)	3(2,7)	2 (2,3)	6 (3,5)

\*=La variable Mississipi a été classée de la façon suivante : Classe 1 = Plaquette  $\leq$  50,000/mL, AST or ALT  $\geq$  70 IU/L, Taux d'Hématocrite  $<$  35%. Classe 2 = 50,000/mL  $>$  Plaquette  $\leq$  100,000/mL AST or ALT  $\geq$  70 IU/L Taux d'Hématocrite  $<$  35%. Classe 3 = 100,000/mL  $>$  Plaquette  $\leq$  150,000/mL AST or ALT  $\geq$  40 IU/L Taux d'Hématocrite  $<$  35%.

§=Données incomplètes, HTA = hypertension artérielle chronique

Le Tableau 8 résume les principaux résultats des caractéristiques cliniques des femmes de notre étude. Nous avons observé que dans les trois classes du MISSISSIPPI, la non réalisation de la consultation prénatale (CPN) était fréquente chez les femmes ( $\geq$  68% des cas). Quelle que soit la classe, le taux de césarienne

était supérieur à 40%. Une forte proportion de femmes présentait des signes de vomissement dans chacune des classes de MISSIPPI. Nous avons aussi constaté que l'ictère n'était pas très fréquent chez les femmes dans chacune des trois classes du MISSIPPI ( $\geq 10\%$  des cas). Toutefois, l'épigastralgie ( $\geq 59\%$  des cas), l'HTA systolique sévère  $\geq 160$  mm Hg ( $\geq 45\%$  des cas) de même que l'HTA diastolique sévère  $\geq 110$  mm Hg ( $\geq 32\%$  des cas) étaient plus fréquentes chez les femmes dans chacune des classes de MISSIPPI. Enfin, dans chacune des classes 1 et 2 du MISSIPPI, l'insuffisance rénale ( $\geq 40\%$  des cas), la protéinurie à trois croix ( $\geq 85\%$  des cas), la réanimation ( $\geq 37\%$  des cas), la transfusion plaquettaire ( $\geq 70\%$  des cas) étaient prédominantes. Dans la classification de la pré-éclampsie, la pré-éclampsie sévère était présente dans 100% des cas chez les femmes dans chacune des classes du MISSISSIPPI.

**Tableau 8:** Caractéristiques cliniques, biologiques et traitements des admissions selon l'existence du HELLP syndrome

Variables	Classification de Mississippi*			
	Pas de HELLP N (%) 33545	Classe 1 N (%) 112	Classe 2 N (%) 86	Classe 3 N (%) 173
Consultation prénatale (32919) <sup>§</sup>				
Oui	24500 (75,2)	85 (78,7)	50 (68,5)	116 (69,5)
Non	80711(24,8)	23 (21,30)	23 (31,5)	51 (30,5)
Grossesse multiple				
Oui	324 (1,0)	35 (31,3)	22 (25,6)	79 (45,7)
Non	33221 (99,0)	77 (68,8)	64 (74,4)	94 (54,3)
Edème des membres inférieurs				
Oui	953 (2,8)	69 (61,6)	50 (58,1)	55 (31,8)
Non	32592 (97,2)	43 (38,4)	36 (41,9)	118 (68,2)
État général (26443) <sup>§</sup>				
Passable	2251 (31,7)	31 (28,2)	22 (25,6)	74 (44,1)
Altéré	959 (13,5)	67 (60,9)	45 (52,4)	49 (29,2)
Bon	3899 (54,9)	12 (10,9)	19 (22,1)	45 (26,8)
Vomissement, nausée (403) <sup>§</sup>				
Oui	4 (10,0)	64 (58,7)	45 (52,3)	60 (35,7)
Non	36 (90,0)	45 (41,3)	41(47,7)	108 (64,3)
Ictère (403)				
Oui	6 (15,0)	6 (5,5)	9 (10,5)	11 (6,6)
Non	34(85,0)	103 (94,5)	77 (89,5)	157 (93,5)
Épigastralgie				
Oui	10268 (30,6)	67 (59,8)	48 (55,8)	63 (36,4)
Non	23277 (69,4)	45 (40,2)	38 (44,2)	110 (63,6)
Protéinurie à la bandelette urinaire (6765) <sup>§</sup>				
Absente	1250 (19,31)	12 (13,2)	3 (4,6)	15 (11,2)
Une croix	128 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Deux croix	54 (0,8)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trois croix	5043 (77,9)	77 (84,6)	62 (95,4)	119 (88,8)
Tension artérielle systolique (mmHg)				
< 140	27506 (82,0)	24 (21,4)	28 (32,6)	50 (28,9)
[140 - 150]	2774 (8,3)	18 (16,1)	10 (11,6)	46 (26,6)
≥ 160	3265 (9,7)	70 (62,5)	48 (55,8)	77 (44,5)
Tension artérielle diastolique (mmHg)				
< 90	22075 (65,8)	28 (25,0)	27 (31,4)	49 (28,3)
[90 – 100]	9052 (27,0)	41 (36,6)	24 (27,9)	68 (39,3)
≥ 110	2418 (7,2)	43 (38,4)	35 (40,7)	56 (32,4)
Contexte d'admission selon HTA ou non				
Pré-éclampsie	3732 (11,1)	32 (28,6)	21(24,4)	57 (33,0)
HTA chronique	1282 (3,8)	7 (6,3)	4 (4,7)	16 (9,3)
Pré-éclampsie surajoutée	621 (1,9)	3 (2,7)	0 (0,0)	9 (5,2)
HTA gestationnelle	375 (1,1)	2 (1,8)	0 (0,0)	5 (2,9)
Éclampsie	1732 (5,2)	53 (47,3)	51(59,3)	54 (31,2)
Non hypertendue	25803 (76,9)	15 (13,4)	10 (11,6)	32 (18,5)

Variables	Classification de Mississippi*			
	Pas de HELLP N (%) 33545	Classe 1 N (%) 112	Classe 2 N (%) 86	Classe 3 N (%) 173
Classification de la pré-éclampsie (6364) <sup>§</sup>				
Pré-éclampsie légère	535 (8,8)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Pré-éclampsie modéré	491 (8,1)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Pré-éclampsie sévère	5059 (83,1)	87 (100)	72 (100)	120 (100)
Antihypertenseur <sup>#</sup>				
Oui	3027 (9,0)	78 (69,6)	65 (75,6)	130 (75,1)
Non	30518 (91,0)	34 (30,4)	21 (24,4)	43 (24,9)
Terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée (3244) <sup>§</sup>				
[22- 28[	625 (2,1)	18 (16,7)	11 (15,1)	18 (10,8)
[28 – 34[	1715 (5,7)	19 (17,6)	6 (8,2)	13 (7,8)
[34 – 37[	4834 (15,9)	24 (22,2)	15 (20,6)	55 (32,9)
≥ 37	23150 (76,3)	47 (43,5)	41 (56,2)	81 (48,5)
Période de l'admission de HELLP syndrome				
2 <sup>e</sup> Trimestre	267 (0,9)	15 (13,9)	11 (15,1)	19 (11,4)
3 <sup>e</sup> Trimestre	28618 (94,4)	86 (79,6)	60 (82,2)	127 (76,1)
Postpartum	1429 (4,7)	7 (6,5)	2 (6,5)	21 (12,6)
Voie d'accouchement (3256) <sup>§</sup>				
Voie basse	21629 (71,4)	42 (38,9)	32 (43,8)	97 (58,1)
Voie haute	8860 (28,7)	66 (61,1)	41(56,2)	70 (41,9)
Insuffisance rénale				
Oui	2466 (7,3)	68 (60,7)	53 (61,6)	68 (39,3)
Non	31079 (92,7)	44 (39,3)	33 (38,4)	105 (60,7)
Évolution antihypertenseur <sup>#</sup> (1162) <sup>§</sup>				
Oui	826 (67,3)	40 (44,9)	34 (49,3)	66 (44,6)
Non	401 (32,7)	49 (55,1)	35 (50,7)	82 (55,4)
Admission en réanimation				
Oui	1 (0,0)	55 (49,1)	32 (37,2)	2 (1,2)
Non	33544 (100)	57 (51,0)	54 (62,8)	171 (98,8)
Transfusion plasma frais congelé				
Oui	1 (0,0)	78 (69,6)	85 (98,8)	3 (1,7)
Non	33544 (100)	34 (30,4)	1 (1,2)	170 (98,3)
Transfusion du sang total				
Oui	296 (0,9)	88 (78,6)	74 (86,1)	107 (61,9)
Non	33249 (99,1)	24 (21,4)	12 (14,0)	66 (38,2)

\*=La variable Mississippi a été classée de la façon suivante : Classe 1 = Plaquette ≤ 50,000/mL, AST or ALT ≥ 70 IU/L, Taux d'Hématocrite < 35%. Classe 2 = 50,000/mL > Plaquette ≤ 100,000/mL AST or ALT ≥ 70 IU/L Taux d'Hématocrite < 35%. Classe 3 = 100,000/mL > Plaquette ≤ 150,000/mL AST or ALT ≥ 40 IU/L Taux d'Hématocrite < 35%.<sup>§</sup>=Données incomplètes, HTA = hypertension artérielle chronique ; # Nifedipine 10 ou 20 mg ; Méthyl dopa 250 ou 500 mg.

### 3.4. Facteurs de risque du HELLP syndrome

Les associations entre les principaux facteurs de risque et la prévalence du HELLP syndrome sont résumées dans le tableau 9. Comparativement aux femmes de 20-34 ans, la prévalence du HELLP était 6 fois plus élevée chez les femmes de 35 ans et plus ( $p < .0001$ ).

Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> avait également une plus grande prévalence du HELLP syndrome par rapport aux femmes ayant un IMC normal (Odd ratio ajusté [ORa] : 4,37 ; intervalle de confiance [IC] : 3,04 – 6,28). Nous avons observé aussi une association statistiquement significative entre la nulliparité et la prévalence du HELLP syndrome par rapport aux paucipares (ORa : 8,14 ; IC : 5,11 – 12,97).

Les femmes ayant eu une grossesse multiple avaient une prévalence du HELLP syndrome 31 fois plus élevée que celles ayant eu une grossesse unique ( $p < .0001$ ). Des associations positives statistiquement significatives étaient observées entre le statut diabétique, les antécédents personnels, les antécédents familiaux d'HTA, l'HTA chronique et la survenue du HELLP syndrome. Enfin, la prévalence du HELLP était également plus élevée chez les femmes ayant des antécédents de HELLP Syndrome (ORa : 77,27 ; IC : 33,07 – 180,54).

**Tableau 9:** Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque du HELLP syndrome selon le modèle de régression logistique

Facteurs de risque	OR brute IC à 95%	Valeur - p	OR <sub>a</sub> IC à 95%	Valeur- P
Âge en année				
[20 – 34]	1,00	-	1,00	-
< 20	1,84 (1,34 – 2,53)	0.0002	1,77 (1,20 - 2,61)	0,004
≥ 35	7,92 (6,28 – 9,99)	<.0001	4,95 (3,61 - 6,79)	<.0001
Indice de masse corporelle, Kg/m <sup>2</sup>				
< 30	1,00		1,00	-
≥ 30	5,78 (4,70 – 7,10)	<.0001	4,37 (3,04 - 6,28)	<.0001
Situation matrimoniale				
Célibataire	1,00	-	1,00	-
Mariée	0,72 (0,54 – 0,96)	0.030	0,99 (0,63 - 1,54)	0,967
Profession				
Ménagère	1,00		1,00	-
Commerçante	1,60 (1,04 - 2,46)	0,0304	1,47 (0,81 - 2,68)	0,209
Fonctionnaire	1,20 (0,88 - 1,64)	0,247	1,01 (0,65 - 1,55)	0,982
Étudiante	0,98 (0,62 - 1,53)	0,127	1,28 (0,70 - 2,33)	0,421
Parité				
Paucipare	1,00	-	1,00	
Nullipare	1,18 (0,93 – 1,49)	0.167	6,18 (3,57 - 10,72)	<.0001
Primipare	0,24 (0,17 – 0,34)	<.0001	0,47 (0,29 - 0,74)	0,001
Multipare	1,71 (1,20 – 2,43)	0.003	0,93 (0,56 - 1,54)	0,771
Grossesse multiple				
Non	1,00		1,00	-
Oui	59,34 (46,78 – 75,27)	<.0001	31,41 (21,10 - 46,74)	<.0001
Diabète				
Non	1,00		1,00	
Oui	15,21 (12,17 – 19,00)	<.0001	7,67 (5,25 - 11,21)	<.0001
Hypertension artérielle chronique				
Non	1,00		1,00	
Oui	2,59 (1,82 – 3,69)	<.0001	5,63 (3,33 - 9,52)	<.0001
Antécédents familiaux d'hypertension artérielle				
Non	1,00	-	1,00	-
Oui	2,41 (1,83 – 3,16)	<.0001	1,11 (0,75 - 1,65)	0,6121
Antécédents médicaux d'hypertension artérielle				
Non	1,00	-	1,00	-
Oui	2,97 (2,14 – 4,13)	<.0001	0,79 (0,50 - 1,25)	0,3068
Antécédent de HELLP Syndrome				
Non	1,00	-	1,00	-
Oui	201,34 (114,87 - 352,89)	<.0001	67,77 (25,02 - 183,60)	<.0001

Facteurs de risque	OR brute IC à 95%	Valeur - p	OR <sub>a</sub> IC à 95%	Valeur- P
Intervalle inter – génésique en année				
< 1	1,00	-	1,00	-
[1 – 2]	0,84 (0,65 – 1,09)	0,193	6,49 (3,76 - 11,22)	<.0001
[3 – 4]	1,40 (1,08 – 1,83)	0,013	11,17 (6,08 - 20,51)	<.0001
≥ 5	1,15 (0,61 – 2,15)	0,666	9,33 (3,73 - 23,35)	<.0001

OR = Odd ratio ; OR<sub>a</sub> = Odd ratio ajusté ; IC = Intervalle de confiance

### 3.5. Prise en charge

Les patientes sont systématiquement hospitalisées et bénéficient d'une surveillance stricte. Tous les cas ayant des chiffres tensionnels supérieurs à 15 cm Hg pour la systolique ou 10 cm Hg pour la diastolique bénéficient d'un traitement antihypertenseur. Dans cette étude la fréquence d'administration d'antihypertenseur était de 73,6%. Les principales molécules utilisées ont été le protocole de loxene 10 mg et sulfate de magnésium (51,2 %), association de méthyl-dopa et nifédipine (47,0 %). Association amlodipine et méthyl-dopa (20,0%). Amlodipine seule (5%), nifédipine seule (6%), méthyl-dopa seule (30%).

La prescription des corticoïdes pour des fins de maturation pulmonaire est systématique dans toutes les situations où le risque d'accouchement est élevé dans notre service avec un âge gestationnel inférieur à 34 SA. Nous utilisons le protocole de bétaméthasone 12 mg en intramusculaire à répéter 24 heures plus tard. Même en cas d'accouchement imminent la dose initiale est administrée. Globalement 60,7 % des patientes ont bénéficié de cette corticothérapie.

Chaque fois que le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 ou l'état clinique de la patiente est corrélé avec une anémie décompensée ou un risque de dégradation du fait d'une intervention potentiellement hémorragique comme la césarienne, la transfusion de culot globulaire a été indiquée. La fréquence de transfusion sanguine était de 72,3 %.

Toutes les fois qu'il y avait une thrombopénie inférieure à 100 000 /ml ou une hémorragie avec CIVD, l'administration de plasma frais congelé a été indiquée. La

fréquence d'administration de ce produit sanguin était de 44,7 %. Nous n'avons pas utilisé des concentrés plaquettaires pour des raisons de disponibilité.

Le mode de début du travail et la voie d'accouchement apparaissent dans le tableau 10 ci-dessous de même que les indications des interventions réalisées.

**Tableau 10 :** Modalité de terminaison des grossesses compliquées par le HELLP syndrome au CHU GT

Type d'accouchement	N (%)	Indication (N)
Travail spontané	153 (41,2)	
Travail induit	28 (7,6)	Drépanocytose (2), dépassement de terme (1), éclampsie (1), grossesse arrêté (8), HELLP syndrome (1), HRP (1), pré-éclampsie sévère (10), pathologie maternelle (2), RPM (2)
Césarienne d'urgence	157 (42,3)	Éclampsie (76), placenta prævia (10), rupture utérine (1), souffrance fœtale (8), pré-éclampsie sévère (58), présentation anormale (3), sommet mal fléchié (1)
Césarienne Programmée	33 (8,9)	Anomalie du bassin (1), chorioamniotite (1), diabète (1), Césarienne de convenance (1), césarienne prophylactique (1), HELLP syndrome (3), Hypotrophie sévère (8), Œdème vulvaire (2), primipare âgée (7), utérus bi cicatriciel (1), échec de l'épreuve utérine (5), hydrocéphalie (2)

### 3.6. Pronostic du HELLP syndrome

#### 3.6.1. Pronostic maternel

##### 3.6.1.1. Morbidité maternelle

Dans notre étude, 39% des femmes avaient une anémie (taux d'hémoglobine  $\leq 7$  g/dl). Les complications oculaires étaient de 16%. Au total 29% des femmes ayant le HELLP syndrome n'ont présenté aucune complication (Figure 8). La complication de HELLP syndrome la plus fréquente individuellement dans notre étude a été l'éclampsie avec 53,64 % des cas ; ce qui nous a amené à initier une analyse multivariée pour identifier les facteurs de risque de l'éclampsie au cours du HELLP (tableau 11).

Une association positive non statistiquement significative était observée entre l'âge maternel et la prévalence de l'éclampsie ( $p > 0,05$ ). Par contre, nous avons observé une association protectrice statistiquement significative entre la multiparité et la prévalence d'éclampsie (ORa : 0,43 ; IC : 0,19 – 0,98). Le facteur de risque le plus associé à la

prévalence de l'éclampsie au cours du HELLP syndrome dans notre analyse a été une thrombopénie < 50 000 cellules / $\mu$ L (ORa : 10,41 ; IC : 2,91 – 37,30).

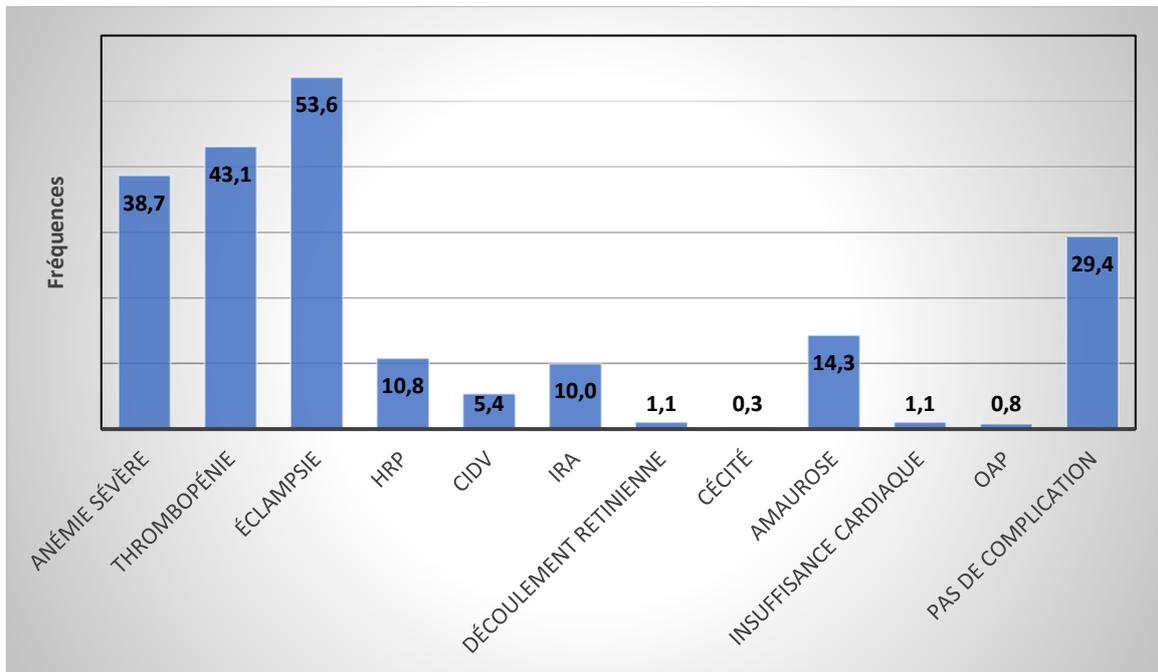


Figure 8 : Morbidité maternelle par HELLP syndrome

**Tableau 11:** Analyse multivariée des facteurs de risque d'éclampsie au cours du HELLP selon le modèle de régression logistique

Variables explicatives	ORa	IC à 95%	Valeur-P
Âge en année			
[20 – 34]	1,00	-	-
< 20	1,12	0,54 – 2,30	0,766
≥ 35	1,71	0,99 – 2,93	0,052
Parité			
Paucipare	1,00	-	-
Nullipare	0,88	0,52 – 1,48	0,625
Primipare	1,20	0,52 – 2,79	0,669
Multipare	0,43	0,19 – 0,98	0,044
Terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée (30672)			
[22 – 28[	0,65	0,31 – 1,34	0,239
[28 – 34[	1,48	0,66 – 3,32	0,337
[34 – 37[	0,70	0,40 – 1,22	0,208
≥ 37	1,00	-	-
Taux de plaquette, cellules / $\mu$ L			
> 50 000	1,00	-	-
< 50 000	10,41	2,91 – 37,30	0,0003
ASAT, U/L			
< 150	1,00	-	-
> 150	1,01	0,60 – 1,71	0,960

ORa = Odd ratio ajusté ; IC = Intervalle de confiance

### 3.6.1.2. Mortalité maternelle

De 2003 à 2005, le taux de décès maternel chez les femmes ayant le HELLP syndrome est passé de 24% à 6,9%. Par la suite, le taux de décès est resté stationnaire (Figure 8). Cette diminution est statistiquement significative selon le test de tendance de Cochran-Armitage ( $p = 0,003$ )

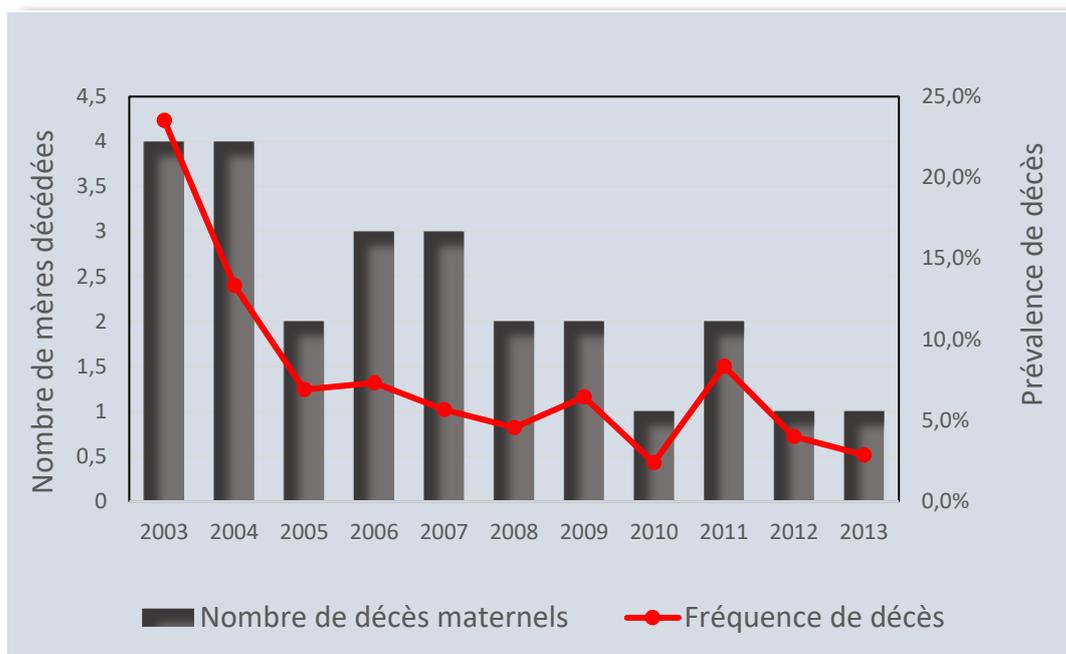


Figure 9 : Évolution des décès maternels par HELLP syndrome en fonction des années

Le Tableau 12 présente les résultats de l'analyse bivariée évaluant les facteurs pouvant influencer le pronostic de décès chez les mères au cours du HELLP syndrome. Nous avons constaté que le taux de décès était plus élevé chez les mères éclamptiques par rapport aux mères non éclamptiques. Cette différence était statistiquement significative selon le test exact de Fisher ( $p = 0,002$ ). Le taux moyen de plaquettes était statistiquement différent chez les mères décédées versus les non décédées (89,28 cellules / $\mu$ L versus 111,4 cellules / $\mu$ L). Nous avons également observé une différence statistiquement significative de la TA diastolique et systolique chez les mères décédées versus les non décédées ( $p < 0,02$ ). Le taux d'hémoglobine était également plus faible chez les mères décédées versus les non décédées (6,67 versus 8,37).

**Tableau 12:** Facteurs influençant le pronostic des décès maternels au cours du HELLP syndrome selon le modèle bivarié du test exact du Fisher et du test T

<b>Variables indépendantes</b>	<b>Mères décédées N (%)</b>	<b>Mères non décédées N (%)</b>	<b>Valeur-P<sup>\$</sup></b>
Âge en année, moy (é-t)	33,2 (6,44)	30,49 (8,81)	0,057*
Éclampsie			
Oui	21 (84,00)	178 (51,45)	0,001
Non	4 (16,00)	168 (48,55)	
Hématome retro placentaire			
Oui	0 (0,00)	40 (11,56)	0,092
Non	25 (100)	306 (88,44)	
Pré-éclampsie sévère			
Oui	22 (88,00)	257 (74,28)	0,153
Non	3 (12,00)	89 (25,72)	
Insuffisance Rénal au troisième trimestre			
Oui	15 (60,00)	168 (50,29)	0,410
Non	10 (40,00)	178 (49,71)	
Traitement au sulfate de magnésien au troisième trimestre			
Oui	20 (80,00)	174 (48,55)	0,003
Non	5 (20,00)	172 (51,45)	
Hospitalisation en réanimation			
Oui	8 (32,00)	81 (23,41)	0,336
Non	17 (68,00)	265 (76,59)	
Consultation prénatale fait			
Oui	18 (72,00)	233 (72,44)	0,100
Non	7 (28,00)	90 (27,86)	
Terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée			
< 28	5 (20,00)	42 (13,00)	0,080
[28 – 34[	6 (24,00)	32 (9,91)	
[34 – 37[	6 (24,00)	88 (27,24)	
≥ 37	8 (32,00)	161 (49,85)	
Voie d'accouchement			
Voie basse	13 (52,00)	158 (48,92)	0,837
Voie haute	12 (48,00)	165 (51,08)	
Complication du HELLP syndrome			
Oui	15 (60,00)	203 (58,67)	0,1654
Non	10 (41,33)	143 (41,33)	
Taux de plaquettes, cellules / $\mu$ L moy (é-t)	89,28 (37,74)	111,40 (49,94)	0,010*
Tension artérielle diastolique à l'admission, moy (é-t)	115,2 (21,43)	104,6 (20,74)	0,024*
Tension artérielle systolique à l'examen d'admission, moy (é-t)	190,8 (38,28)	164,3 (35,56)	0,002*
Taux d'hémoglobine, g/dl	6,67 (5,45)	8,37 (8,09)	0,010*

Moy = Moyenne ; é-t = écart-type. \$ Valeur -P calculée à l'aide du test exact de Fisher. \*Valeur p calculé à l'aide du test de Student.

### 3.6.2. Pronostic périnatal

#### 3.6.2.1. Morbidité périnatale

Il existe de nombreuses morbidités auxquelles sont exposés les fœtus/nouveaux-nés de mères présentant un HELLP syndrome (figure 10). Ainsi, dans notre série, nous avons eu un cas de malformation fœtale congénitale soit 0,3 %, 9,2 % de RCIU. La fréquence de petit poids de naissance était de 65,8 % sont 46,6 % cas de prématurité. Plus du quart des nouveaux-nés avaient un état d'apparente immédiatement à la naissance définie par un score d'Apgar compris entre 1-3 (27,7 %).

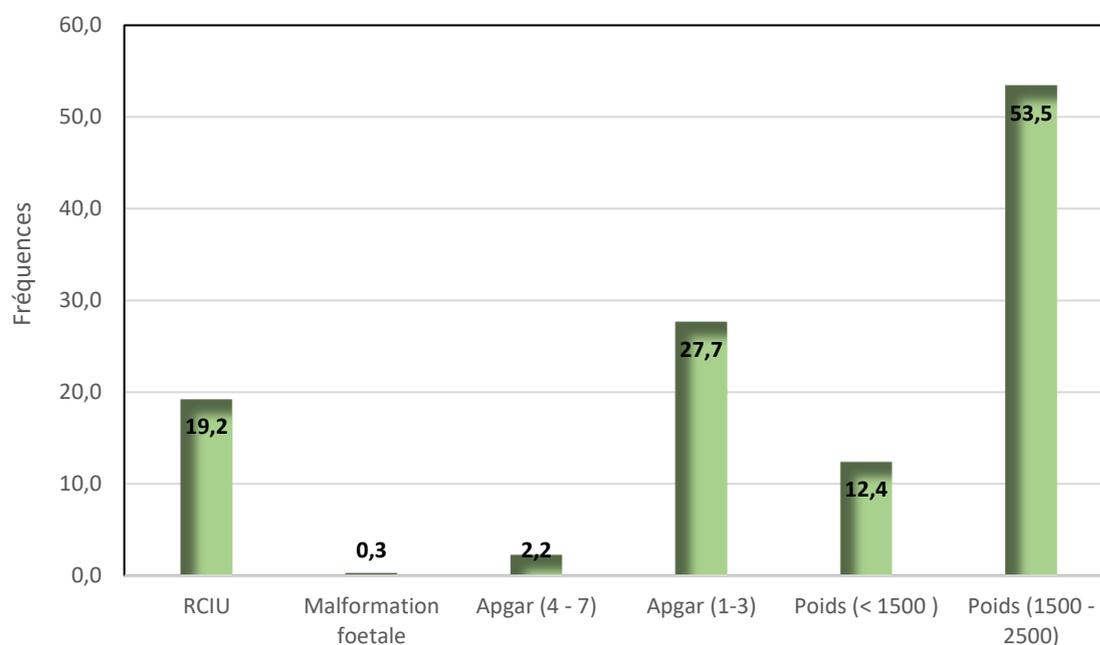


Figure 10 : Morbidité périnatale au cours du HELLP syndrome

#### 3.6.2.2. Mortalité périnatale

Pendant les 11 années de l'étude, nous avons recensé 58 mort-nés macérés, 48 mort-nés frais et 55 morts néonataux (Figure 11). Le taux global de mortalité périnatale a été estimé à 123,1 %. Il ressort sur la figure 12 que ce taux a évolué significativement de façon decrescendo pendant la période de l'étude bien qu'en dents de scie (statistique de Cochran-Armitage = 4,548 ; Test P tendance <.0001).

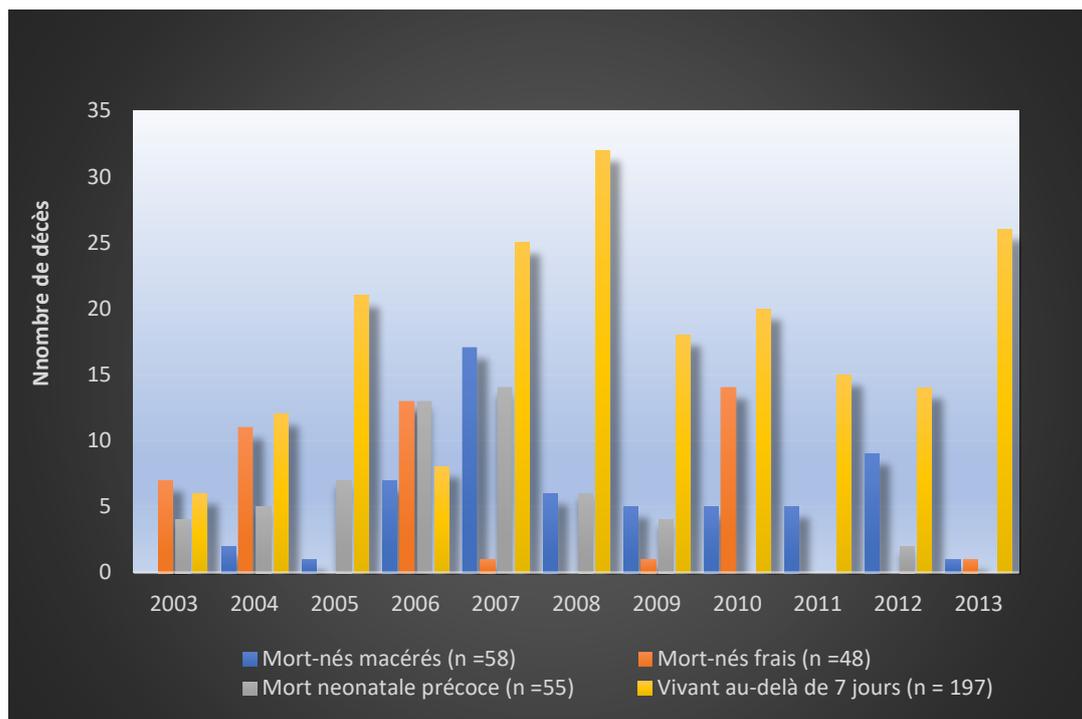


Figure 11 : La mortalité périnatale des nouveau-nés de mères diagnostiquées avec le HELLP syndrome

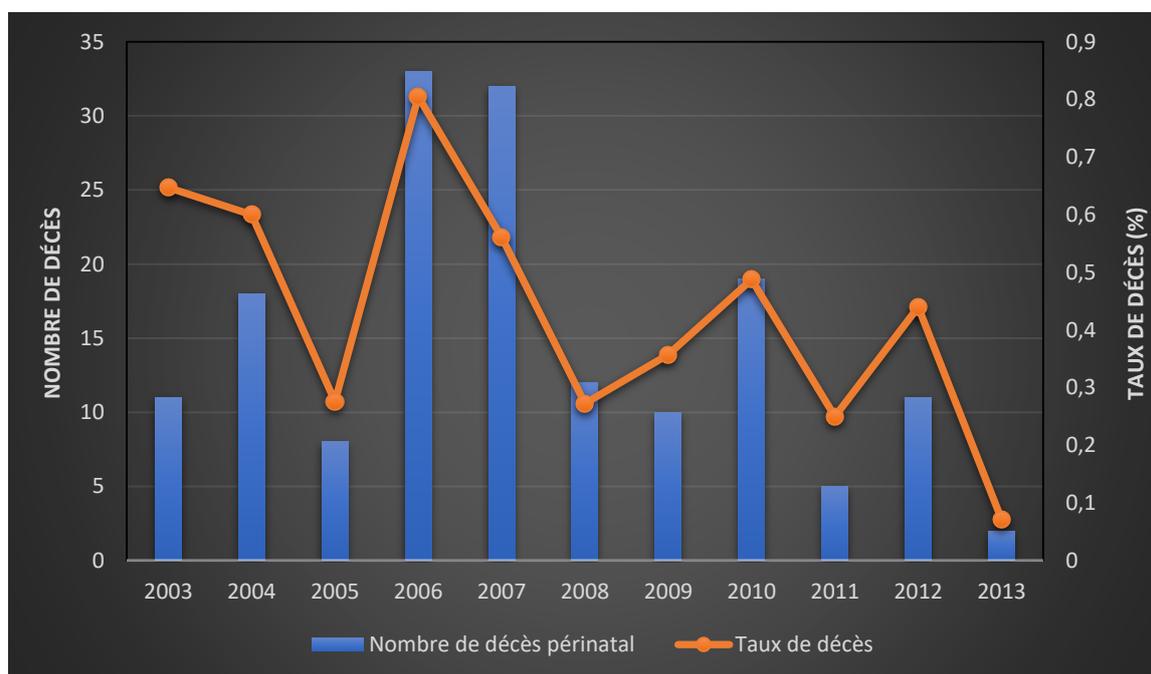


Figure 12: Évolution de la mortalité périnatale au cours du HELLP syndrome

Nous avons étudié les facteurs influençant la survenue de décès périnatal dans le contexte de HELLP syndrome par une étude analyse multivariée selon la régression logistique polytomique (Tableau 13). Il ressort que l'âge de la mère  $\geq 35$  ans était associé au décès périnatal, tandis qu'aucune association n'avait été trouvée entre cette modalité et

le mort-né macéré ou frais. La survenue d'une crise d'éclampsie chez la mère au cours du HELLP syndrome était associée au mort-né frais seulement, ORa 1,23 ; IC : 1,13 – 1,34. La non réalisation de la CPN était associée au trois types de décès. Les ORa étaient respectivement de 1,40 ; IC : 1,1,27-1,53 pour mort-né macéré ; ORa : 1,29 ; IC : 1,23-1,37 pour mort-né frais et ORa 1,43 ; IC : 1,33-1,53 pour mort-né. Nous avons observé que l'HRP était fortement associé au mort-né macéré seulement avec un ORa de 11,20 ; IC : 10,13-12,37. Enfin, aussi bien les références sans urgence qu'avec urgence (évacuées) constituaient des facteurs de risque significatifs de mortinaissance quel que soit le type, et de mortalité néonatale.

**Tableau 13** : Facteurs de risque influençant la survenue de décès périnatal au cours du HELLP selon le modèle de régression polytomique

Variables explicatives	Régression polytomique			Mortalité périnatale
	Mort-né macéré ORa (IC=95%)	Mort-né frais ORa (IC=95%)	Mort néonatale ORa (IC=95%)	dichotomique ORa (IC=95%)
<b>Âge en année</b>				
20 -34	1,00	1,00	1,00	1,00
< 20	0,79 (0,67-0,93)	1,07 (0,99-1,17)	0,92 (0,82-1,03)	1,10 (0,99-1,21)
≥ 35	1,17 (1,00-1,36)	1,08 (0,99-1,18)	1,23 (1,10-1,37)	1,26 (1,14-1,40)
<b>Éclampsie</b>				
Non	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,09 (0,95-1,26)	1,23 (1,13-1,34)	1,10 (0,98-1,23)	1,34 (1,17-1,53)
<b>Terme grossesse</b>				
< 28	1,01 (0,71-1,44)	1,31 (1,09-1,59)	1,45 (1,13-1,86)	1,75 (1,35-2,25)
28-34	1,35 (1,06-1,73)	1,46 (1,28-1,67)	1,47 (1,22-1,76)	1,96 (1,60-2,41)
34-37	0,76 (0,61-0,94)	0,70 (0,62-0,79)	0,75 (0,64-0,88)	0,97 (0,81-1,17)
≥ 37	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Hématome retro placentaire</b>				
Oui	11,20 (10,13-12,37)	1,00 (0,78-1,28)	1,75 (1,45-2,11)	19,79 (16,81-23,31)
Non	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Consultation prénatale</b>				
CPN fait	1,00	1,00	1,00	1,00
CPN non fait	1,40 (1,1,27-1,53)	1,29 (1,23-1,37)	1,43 (1,33-1,53)	1,82 (1,68-1,98)
<b>Poids du nouveau-né en g</b>				
< 1 500	1,68 (1,07 – 2,64)	1,34 (1,01 – 1,77)	1,64 (1,18 – 2,67)	2,50 (1,77 – 3,54)
[1500 – 2500 [	1,09 (0,82 – 1,44)	1,28 (1,09 – 1,51)	0,93 (0,75 – 1,14)	1,90 (1,59 – 2,27)
≥ 2500	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Voie d'accouchement</b>				
Haute	1,00	1,00	1,00	1,00
Basse	1,15(1,05-1,26)	1,83(1,71-1,96)	1,09(1,01-1,17)	1,99(1,82-2,18)

<b>Mode d'admission</b>				
Venue d'elle-même	1,00	1,00	1,00	1,00
Référée à froid	1,49(1,26-1,77)	1,19(1,07-1,31)	1,42(1,26-1,60)	2,51(2,23-2,83)
Évacuée	1,74(1,54-1,97)	1,56(1,45-1,69)	1,27(1,15-1,40)	2,92(2,68-3,17)

ORa = Odd ratio ajusté ; IC : Intervalle de confiance

---

## 4. DISCUSSION

---

Nous avons réalisé une étude transversale évaluant l'épidémiologie de HELLP syndrome chez les femmes admises au CHU GT sur une période de onze ans. Les données ont été analysées à partir d'une base obstétricale de l'ensemble des admissions en obstétrique pendant la période d'étude. Il ressort essentiellement que la fréquence du HELLP syndrome est de 1,09 % avec des extrêmes variant entre 0,6 % à 1,9 %. Le profil de la gestante exposée au HELLP syndrome est celui d'une nullipare, d'âge extrême (< 20 ans et > 35 ans), obèse (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) avec des antécédents des pathologies vasculaires (antécédents médicaux et obstétricaux d'HTA, antécédents de HELLP syndrome, et diabète). La survenue du HELLP met en jeu le pronostic fœto-maternel dans notre contexte avec un taux de mortalité maternelle de 1,9 % et un taux de mortalité périnatale de 12,3%.

Notre propos dans ce chapitre est d'étayer ces différents constats à la revue de la littérature.

La **fréquence du HELLP** syndrome observée à travers la littérature africaine montre une grande variabilité avec des valeurs oscillant entre 0,3 % à 39,5% (Tableau 14). En effet, la première difficulté est l'extrême variabilité des populations à partir desquelles les études ont été réalisées (admission en obstétrique, accouchement, admission en réanimation, pré-éclampsie et complications, etc.). Par ailleurs, les critères de définition du HELLP syndrome, essentiellement biologiques, diffèrent beaucoup en milieu africain du fait de l'insuffisance du plateau technique de laboratoire. De plus, les formes atypiques qui représentent 15,2 % dans notre série et 15 % dans la série de Sibai [6], ne présentant ni une hypertension ni protéinurie font appel à l'expérience de l'obstétricien et à la continuité des soins de qualité, condition qui manque souvent dans le contexte des pays en développement caractérisés par un déficit important de spécialiste en soins obstétricaux et néonataux d'urgence [5, 8, 32].

**Tableau 14** : Fréquence du HELLP syndrome dans des pays Africains

Auteurs	Année	Pays	Type de population	Nombre de HELLP	Fréquence
Makinde ON et al., [144].	2009	Nigéria	Pré-éclampsies et complications	6/34	17,6 %
Nakimuli A et al., [145].	2016	Ouganda	Complications de l'HTA	9/403	2,2 %
Priso EB et al., [146].	2015	Cameroun	Pré-éclampsies et complications	20/74	27,0 %
Mamouni N et al., [147].	2012	Maroc	Accouchements	61/22450	0,3 %
Adu-Bonsaffoh K et al., [148].	2014	Ghana	Accouchements	3/368	0,8 %
Wagnew M et al., [149].	2016	Éthiopie	Pré-éclampsies et complications	257/1809	39,5 %
Diallo A et al., [150].	2004	Mali	Admissions en réanimation	9/1559	0,6 %

Classiquement retenu comme une complication de la pré-éclampsie, le HELLP syndrome survient souvent sur un terrain qui partage les mêmes facteurs de risque que cette pathologie mère [47, 48, 53, 54]. Les antécédents de pathologies vasculaires ou de maladies vasculaires actives au cours de la grossesse index sont fortement associés et à la pré-éclampsie et au HELLP syndrome. Ces anomalies sont également associées au diabète et à l'obésité. Tous ces facteurs de risque ont été observés dans notre travail et sont largement rapportés dans la littérature [151, 152]. L'association d'anomalies vasculaires à la pré-éclampsie et au HELLP syndrome est sous-tendue par les mécanismes pathogéniques. En effet, plusieurs auteurs ont mis l'accent sur le déséquilibre entre les facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques en faveur de ces derniers dans la pré-éclampsie et ses complications dont le HELLP syndrome en est une. Associé à ces facteurs des substances pro-inflammatoires généralement des cytokines entraînent une lésion de l'endothélium vasculaire, créant une situation pro-coagulante, pro-thrombotique dont les conséquences hypoxiques entraînent les

souffrances tissulaires multiples et variées, lesquelles sont observées dans ces pathologies, qui prennent un caractère systémique [71, 72].

La prévalence élevée du HELLP syndrome chez les femmes ayant des antécédents de ce syndrome s'explique par le mécanisme génétique rapporté dans la littérature [45-48].

Par ailleurs, la mère paye un lourd tribut au HELLP syndrome dont la létalité a été estimée à 1,9 % dans notre série. Les principaux facteurs associés aux décès maternels dans notre étude étaient l'éclampsie, la thrombopénie sévère  $< 100\ 000$  cellules/ $\mu$ L, l'anémie sévère  $< 7$  g/dl et l'HTA sévère systolique et/ou diastolique. Des résultats similaires ont également été rapportés dans la littérature [88, 153]. En effet, le taux de décès maternel rapporté dans l'étude Vigil-De Gracia et *al.*, était de 4,1% chez les mères ayant le HELLP syndrome et l'éclampsie [154]. Il n'est également point étonnant dans notre contexte d'insuffisance du plateau technique que la létalité soit aussi élevée. En effet, au Mali comme dans beaucoup de pays en développement, les besoins transfusionnels non satisfaits sont fréquents [155, 156], notamment avec beaucoup de patients qui ne dépassent guère une ou deux poches de culot globulaire. Les concentrés plaquettaires ne sont pas techniquement produits et le plasma frais congelé disponible en quantité insuffisante. Il n'est souvent pas possible de trouver du sang total sécurisé en moins de 24 heures qui aurait pu compenser légèrement le manque des produits spécifiques cités ci-dessus [157, 158]. Nonobstant ces difficultés, la létalité maternelle du HELLP syndrome a été significativement améliorée au CHU GT au cours de la décennie précédente. En faveur de cet acquis, l'initiation et la poursuite du diplôme d'étude spécialisée en gynécologie obstétrique dont les médecins contribuent significativement à relever le niveau de qualité dans la prise en charge. Il faut aussi évoquer en faveur de cette réduction de la létalité la réorganisation des SONU (Soins Obstétricaux et Néonataux d'Urgence) en république du Mali en général et dans le district de Bamako en particulier. Notamment, dès 2006, tous les cas de pré-éclampsies sévères et compliqués sont

immédiatement référés vers la maternité du CHU GT seule maternité de niveau III du pays. Bien que les capacités d'accueil de cette petite unité soient régulièrement dépassées, cette décision a permis la prise en charge tempestive non négligeable de HELLP syndrome, ce qui fut salutaire pour la mère. Aussi, une mini banque de sang a été installée dans l'enceinte de l'hôpital. Elle n'éponge pas totalement les besoins transfusionnels, mais y a certainement amoindri l'ampleur.

Comme la mère, le fœtus et le nouveau-né étaient gravement affectés par le HELLP syndrome dans notre service. La fréquence du petit poids de naissance était de 65,8 % tandis que les prématurés représentaient 46,6%. Par ailleurs, le taux de décès périnatal était de 12,3% dans notre étude. Les facteurs qui ont été déterminants dans la survenue de cette issue défavorable dans notre travail étaient l'âge de la mère  $\geq 35$  ans, l'éclampsie, l'HRP, la prématurité (terme de grossesse  $< 34$  SA), le petit poids de naissance  $< 2500$  g et la non réalisation de la CPN. Ces trouvailles sont en cohérence avec celles documentées dans plusieurs récentes études qui indiquaient des taux de mortalité périnatale variant entre 7,7 % à 60 % au cours du HELLP syndrome [5, 54, 107]. En effet, Abramovici *et al.*, ont rapporté que plus l'âge gestationnel était bas, plus la morbidité et la mortalité périnatales étaient élevées chez les patientes atteintes du HELLP syndrome [9]. Des constats similaires ont été observés par Magann *et al.*[43]. Guzel *et al.*, ont constaté que le diagnostic initial (HELLP syndrome, pré-éclampsie et /ou éclampsie), le faible poids de naissance, le faible score d'Apgar et la prématurité étaient tous associés à un risque accru de mortalité périnatale [159]. Toutefois, les mécanismes physiopathologiques en faveur à ces observations ne sont pas clairement précisés dans la littérature. En effet, bien que Eeltink *et al.* aient trouvé un pronostic maternel fœtal préoccupant dans le HELLP syndrome, ils n'ont observé aucune modification pathologique néonatale spécifique due au HELLP syndrome maternel [160]. Steinborn *et al.*, ont utilisé le rationnel de l'activation leucocytaire dans le sang maternel au 3<sup>e</sup> trimestre pour apporter une hypothèse explicative. En effet, les niveaux d'un antigène HLA (Human Leucocyte

Antigens) soluble d'origine foetale (sHLA-DR) sont liés à l'activité des cellules immunocompétentes, et sont dus à une intense réponse immunitaire au fœtus. Puisque les molécules de sHLA-DR sont capables d'induire l'apoptose cellulaire, même à de faibles niveaux de sHLA-DR, peuvent être importantes pour la régulation du système immunitaire maternel ou pour le maintien de l'équilibre immunitaire fœto-maternel au cours de la grossesse. Dans le HELLP syndrome, des niveaux plasmatiques élevés de sHLA-DR ont été observés, ce qui fait considérer ce syndrome comme un marqueur du rejet de l'allogreffe fœtal par la mère ; d'où une morbidité et une mortalité périnatales élevées. En faveur de cette hypothèse, des travaux réalisés chez les mères pré-éclamptiques qui ont conclu que l'évaluation des niveaux de sHLA-DR peut être utilisée pour identifier les gestantes à risque de HELLP syndrome pendant la grossesse [161].

### **Limites et forces de l'étude**

Notre étude n'est pas exempte de biais de mesure de la variable dépendante et des variables explicatives. Les patientes admises au CHU GT pour pathologie de la grossesse proviennent de presque toutes les régions du pays et dans beaucoup de cas ont un niveau socio-économique faible qui ne leur permet pas de faire face financièrement à la charge induite par les examens de laboratoire. Il n'est exclu que des patientes ayant une pré-éclampsie sévère n'ont pas bénéficié des examens élémentaires permettant de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un HELLP syndrome. Cet écueil aura tendance à sous-estimer la prévalence du HELLP syndrome que nous rapportons dans notre étude.

En outre, en raison du devis transversal, nous ne sommes pas en mesure d'interpréter nos associations observées comme étant des effets causals. Ce devis ne nous permet pas non plus de statuer sur la temporalité, un élément important de la causalité. Nous ne sommes pas en mesure de savoir si l'ensemble des facteurs associés au HELLP syndrome ont précédé l'apparition du HELLP chez les femmes de notre étude.

Nonobstant ces limites évoquées ci-dessus, ce travail à l'avantage de se servir d'une des bases de données obstétricales rares au Sud du Sahara à notre connaissance. L'avantage de cette taille c'est qu'elle permet d'assurer une très bonne puissance statistique et une bonne précision des paramètres estimés (les intervalles de confiance étaient relativement étroits dans la majorité des cas).

## **Conclusion**

La fréquence du HELLP syndrome est relativement élevée au CHU GT. Les principaux facteurs de risque étaient l'âge, l'IMC, antécédents personnels et familiaux d'HTA, le statut diabétique et les antécédents de HELLP syndrome. La mère et le fœtus/nouveau-nés payent un lourd tribut. L'accouchement en période de grande prématurité, la non fréquentation des centres de consultation prénatale et l'insuffisance du plateau technique sont parmi les facteurs qui expliquent le pronostic fœto-maternel préoccupant de cette urgence obstétricale.

## 5. Recommandations

---

### **Aux autorités**

- ✚ Améliorer le plateau technique des différentes unités intervenant dans la prise en charge des mères atteintes de HELLP syndrome et leurs nouveau-nés :
  - Maternité : moyen de surveillance de la grossesse et l'accouchement (cardiocographe, pH mètre), aménager une salle de soins intensifs permettant le suivi des patientes venues de la réanimation.
  - Néonatalogie : augmenter le nombre de couveuses, mettre à disposition du surfactant.
  - Réanimation obstétricale : appareil respirateur, saturomètre
  - Laboratoire : développer l'unité de biochimie et d'hématologie par la mise à disposition de ressources humaines et matériels adéquats.
  - Cardiologie : Équiper le service avec les matériels adéquats pour permettre la meilleure prise en charge des femmes enceintes et les femmes dans le post partum.
- ✚ Prendre les dispositions pour un accès universel à la consultation prénatale.

### **Aux prestataires de service**

- ✚ Assurer la prise en charge de la grossesse selon les politiques, normes et procédure en santé de la reproduction dans le pays.
- ✚ Assurer régulièrement des séances de communications pour le changement de comportement et le changement social afin d'augmenter le niveau de connaissance de la population sur les signes de danger au cours de la gravidopuerpérale.

### **À la population générale**

- ✚ Fréquenter les services de consultation prénatale.
- ✚ Accoucher dans les structures sanitaires agréé par le ministère de la santé.
- ✚ Consulter immédiatement en cas de signe de danger au cours de la grossesse, de l'accouchement et les suites de couche.

Épidémiologie et prise en charge du HELLP syndrome dans le service de  
gynécologie-obstétrique du CHU Gabriel Touré

---

## 6. RÉFÉRENCES

---

1. WHO. Antenatal care. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/ANC\\_infographics/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/ANC_infographics/en/) . 2013; [accessed 22 Dec 2017].
2. UNICEF. Maternal and Newborn Health Disparities in Mali. Available at : [https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country\\_profiles/Mali/country%20profile\\_MLI.pdf](https://data.unicef.org/wp-content/uploads/country_profiles/Mali/country%20profile_MLI.pdf) . (Assessed on 22 december 2017).
3. Darmstadt GL, Choi Y, Arifeen SE, Bari S, Rahman SM, Mannan I, et al. Evaluation of a cluster-randomized controlled trial of a package of community-based maternal and newborn interventions in Mirzapur, Bangladesh. *PLoS One*. 2010 Mar 24;5(3):e9696. PubMed PMID: 20352087. Pubmed Central PMCID: PMC2844410.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 ;183(suppl) : S1-S22.
5. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993 Oct;169(4):1000-6. PubMed PMID: 8238109.
6. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986 Sep;155(3):501-9. PubMed PMID: 3529964.
7. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Jr., Roberts WE, Blake PG, Martin JN, Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Oct;171(4):940-3. PubMed PMID: 7943105.
8. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982 Jan 15;142(2):159-67. PubMed PMID: 7055180.
9. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Jan;180(1 Pt 1):221-5. PubMed PMID: 9914607.

10. Audibert F, Coffineau A, Edouard D, Brivet F, Ville Y, Frydman R, et al. [Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases]. *Presse medicale*. 1996 Feb 17;25(6):235-9. PubMed PMID: 8729324. Prise en charge du hellp syndrome avant 32 semaines d'amenorrhée. 22 observations.
11. Schroder W, Heyl W. HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1993;20(2):88-94. PubMed PMID: 8330436.
12. Réanimation des formes graves de pré éclampsie – Conférence d’experts – Eds Pottecher T, Launoy A. Collection de la SFAR, Editions Elsevier, Paris 2008.
13. Teguede I, Traore Y, Dennis N, Mounkoro N, Traore M, Dolo A. A 19-year retrospective investigation of maternal mortality at Point G National Hospital, Bamako, Mali. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2010 Mar;108(3):194-8. PubMed PMID: 19944419.
14. Teguede I, Maiga AW, Leppert PC. Maternal and neonatal outcomes of grand multiparas over two decades in Mali. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012 May;91(5):580-6. PubMed PMID: 22313177.
15. Sankaranarayanan R, Sauvaget C, Ramadas K, Ngoma T, Teguede I, Muwonge R, et al. Clinical trials of cancer screening in the developing world and their impact on cancer healthcare. *Ann Oncol*. 2011 Nov;22 Suppl 7:vii20-vii8. PubMed PMID: 22039141.
16. Zupan J, Aahman E. Perinatal mortality for the year 2000 : estimates developed by WHO. 2005 Geneva : World Health Organization.
17. Lozano R, Wang H, Foreman KJ, Rajaratnam JK, Naghavi M, Marcus JR, et al. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2011 Sep 24;378(9797):1139-65. PubMed PMID: 21937100.
18. WHO: The World Health Report 2005: Make every mother and child count. 2005 ; Geneva, World Health Organization.
19. World Health Organization, UNICEF, UNFPA, The World Bank, The United Nations Population Division. Trends in maternal mortality : 1990 to 2013. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, The World Bank and the United Nations Population Division. 2014 Geneva: WHO.
20. WHO. Tendances de la mortalité maternelle : 1990-2015. Estimations de l’OMS, l’UNICEF, l’UNFPA, le Groupe de la Banque mondiale et la Division de la population des Nations Unies. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204113/1/WHO\\_RHR\\_15.23\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204113/1/WHO_RHR_15.23_fre.pdf) (Accessed on decembre 24, 2017).
21. World Health Organization. UNFPA, UNICEF, AMDD : Monitoring emergency obstetric care : a handbook. 2009; Geneva : WHO.

22. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth, a guide for midwives and doctors. 2000 ; Geneva: WHO.
23. Ronsmans C, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering g. Maternal mortality: who, when, where, and why. Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1189-200. PubMed PMID: 17011946.
24. World Health Organization international collaborative study of hypertensive disorders of pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1988 ; 158 : 80-83.
25. Nour NM. An introduction to maternal mortality. Rev Obstet Gynecol. 2008 Spring;1(2):77-81. PubMed PMID: 18769668. Pubmed Central PMCID: PMC2505173.
26. Cunningham FD. Hypertensive Disorders, Williams Obstetrics 24th edn. McGraw-Hill Education. 2014 : 728-779.
27. MOUNIER-VEHIER C AJ, BOIVIN JM, DENOLLE T, FAUVEL JP et al. HTA ET GROSSESSE. Consensus d'Experts de la Société Française d'Hypertension Artérielle. 2015 decemb. [www.sfhta.org](http://www.sfhta.org).
28. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99. PubMed PMID: 15733721.
29. Martin JN, Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. American journal of obstetrics and gynecology. 1999 Jun;180(6 Pt 1):1373-84. PubMed PMID: 10368474.
30. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstetrics and gynecology. 2004 May;103(5 Pt 1):981-91. PubMed PMID: 15121574.
31. Pritchard JA, Weisman R, Jr., Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. The New England journal of medicine. 1954 Jan 21;250(3):89-98. PubMed PMID: 13119851.
32. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? American journal of obstetrics and gynecology. 1990 Feb;162(2):311-6. PubMed PMID: 2309811.
33. Martin JN, Jr., Blake PG, Perry KG, Jr., McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. American journal of obstetrics and gynecology. 1991 Jun;164(6 Pt 1):1500-9; discussion 9-13. PubMed PMID: 2048596.
34. Pourrat O BF. Insuffisance rénale aiguë du post-partum. In Insuffisance rénale aiguë en réanimation. Ed Elsevier, Paris, 2003: . 2003:295–309.
35. Martin JN Jr, Magann EF, Isler CM. HELLP Syndrome : the scope of disease and treatment. Hypertension in pregnancy. 2003 Chap 7 : 141-88.

36. Martin JN, Jr., Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Jr., Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstetrics and gynecology*. 1990 Nov;76(5 Pt 1):737-41. PubMed PMID: 2216215.
37. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 Aug;175(2):460-4. PubMed PMID: 8765269.
38. Abroug F, Boujdaria R, Nouria S, Abroug S, Souissi M, Najjar MF, et al. Hellp syndrome: incidence and maternal-fetal outcome--a prospective study. *Intensive Care Med*. 1992;18(5):274-7. PubMed PMID: 1527257.
39. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1991 Jun;18(2):165-79. PubMed PMID: 1945249.
40. MacKenna J, Dover NL, Brame RG. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets--an obstetric emergency? *Obstetrics and gynecology*. 1983 Dec;62(6):751-4. PubMed PMID: 6634002.
41. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, Jr., Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984 Sep 1;150(1):1-7. PubMed PMID: 6476014.
42. Martin JN, Jr., Perry KG, Jr., Miles JF, Jr., Blake PG, Magann EF, Roberts WE, et al. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993 Dec;100(12):1095-100. PubMed PMID: 8297842.
43. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Sep;42(3):532-50. PubMed PMID: 10451769.
44. Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdardottir S, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2001 Oct;9(10):758-64. PubMed PMID: 11781687.
45. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013 Feb;166(2):117-23. PubMed PMID: 23107053.
46. Sziller I, Hupuczi P, Normand N, Halmos A, Papp Z, Witkin SS. Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Mar;107(3):582-7. PubMed PMID: 16507928.

47. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E et al. "Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome," American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 201, no. 4, pp. 2009 ; 385.e1–385.e5.
48. Hupuczi P, Rigo B, Sziller I et al. "Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome," Fetal Diagnosis and Therapy. 2006 ; 21(6) : 519–522.
49. Bertalan R, Patocs A, Nagy B, Derzsy Z, Gullai N, Szappanos A, et al. Overrepresentation of BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2009 Jul;405(1-2):148-52. PubMed PMID: 19336230.
50. van Rijn BB, Franx A, Steegers EA, et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. PLoS ONE. 2008 ;3 : e1865.
51. Nagy B, Savli H, Molvarec A, Varkonyi T, Rigo B, Hupuczi P, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2008 Mar;389(1-2):126-31. PubMed PMID: 18167313.
52. Muetze S, Leeners B, Ortlepp JR, Kuse S, Tag CG, Weiskirchen R, et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in Caucasian women. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2008;87(6):635-42. PubMed PMID: 18568463.
53. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. Obstetrics and gynecology. 2014 Mar;123(3):618-27. PubMed PMID: 24499757.
54. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009 Feb 26;9:8. PubMed PMID: 19245695. Pubmed Central PMCID: PMC2654858.
55. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. Prenat Diagn. 2016 Jan;36(1):29-33. PubMed PMID: 26402854.
56. Le Thi Thuong D, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. Ann Rheum Dis. 2005 Feb;64(2):273-8. PubMed PMID: 15647435. Pubmed Central PMCID: PMC1755358.
57. Dekker GA. Etiology and pathophysiology of preeclampsia. Zentralblatt fur Gynakologie. 1994;116(2):57-60. PubMed PMID: 8147189.

58. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Mar;204(3):193-201. PubMed PMID: 21094932. Pubmed Central PMCID: PMC3369813.
59. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Nov;187(5):1137-42. PubMed PMID: 12439491.
60. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002 Jun;87(6):2954-9. PubMed PMID: 12050279.
61. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. *Placenta*. 2001 Apr;22 Suppl A:S70-7. PubMed PMID: 11312634.
62. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Aug;10(8):466-80. PubMed PMID: 25003615.
63. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Jun;25(3):287-99. PubMed PMID: 21130690. Pubmed Central PMCID: PMC3101336.
64. Dechend R, Gratz P, Wallukat G, Shagdarsuren E, Plehm R, Brasen JH, et al. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):742-6. PubMed PMID: 15699466.
65. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2002 Jul;12(1):19-27. PubMed PMID: 12422905.
66. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985 Jun 1;152(3):335-40. PubMed PMID: 3923838.
67. Freedman JE, Sauter R, Battinelli EM, Ault K, Knowles C, Huang PL, et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ Res*. 1999 Jun 25;84(12):1416-21. PubMed PMID: 10381894.
68. Young J. The AEtiology of Eclampsia and Albuminuria and their Relation to Accidental Haemorrhage: (An Anatomical and Experimental Investigation.). *Proc R Soc Med*. 1914;7(Obstet Gynaecol Sect):307-48. PubMed PMID: 20902433.

69. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Berman S, Edwin S, et al. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2002 Jun;11(6):362-7. PubMed PMID: 12389649.
70. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology.* 1999 Feb;90(2):385-90. PubMed PMID: 9952141.
71. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998 Dec;179(6 Pt 1):1539-44. PubMed PMID: 9855593.
72. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58. PubMed PMID: 12618519. Pubmed Central PMCID: PMC151901.
73. Cindrova-Davies T, Sanders DA, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. *Cardiovasc Res.* 2011 Feb 15;89(3):671-9. PubMed PMID: 21139021. Pubmed Central PMCID: PMC3028975.
74. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine.* 2006 Jun;12(6):642-9. PubMed PMID: 16751767.
75. Asherson RA, Schamroth-Rapaport N, Skudowitz B, Singh S, Marx D, Miesbach W. Recurrent deep vein thrombosis, ovarian carcinoma and antibodies to mitochondria M5 in a patient with asymptomatic primary "plus" antiphospholipid syndrome: an unusual combination. *Clinical and experimental rheumatology.* 2007 Nov-Dec;25(6):890-5. PubMed PMID: 18173927.
76. Koenen SV, Huisjes AJ, Dings J, van der Graaf Y, Visser GH, Bruinse HW. Is there a diurnal pattern in the clinical symptoms of HELLP syndrome? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2006 Feb;19(2):93-9. PubMed PMID: 16581604.
77. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official*

- organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1991 Oct;36(2):95-102. PubMed PMID: 1683323.
78. Clark DB. Dental findings in patients with chronic renal failure. An overview. J Can Dent Assoc. 1987 Oct;53(10):781-5. PubMed PMID: 3315141.
79. Goodlin RC, Holdt D. Impending gestosis. Obstetrics and gynecology. 1981 Dec;58(6):743-5. PubMed PMID: 7312242.
80. Hernandez Hernandez JD, Villasenor OR, Del Rio Alvarado J, Lucach RO, Zarate A, Saucedo R, et al. Morphological changes of red blood cells in peripheral blood smear of patients with pregnancy-related hypertensive disorders. Arch Med Res. 2015 Aug;46(6):479-83. PubMed PMID: 26216784.
81. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. American journal of obstetrics and gynecology. 2002 Mar;186(3):475-9. PubMed PMID: 11904610.
82. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2007 Apr;109(4):956-66. PubMed PMID: 17400860.
83. Raval DS, Co S, Reid MA, Pildes R. Maternal and neonatal outcome of pregnancies complicated with maternal HELLP syndrome. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 1997 Jul-Aug;17(4):266-9. PubMed PMID: 9280089.
84. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. American journal of perinatology. 1995 Jan;12(1):1-6. PubMed PMID: 7710566.
85. Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. British journal of obstetrics and gynaecology. 1995 Feb;102(2):111-7. PubMed PMID: 7756201.
86. Curtin WM, Weinstein L. A review of HELLP syndrome. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 1999 Mar;19(2):138-43. PubMed PMID: 10642976.
87. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2007;86(6):648-51. PubMed PMID: 17520393.
88. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 2000 Aug;183(2):444-8. PubMed PMID: 10942484.

89. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989 ; 73 : 97-102.
90. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Ulusoy H, Bozkaya H. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina.* 2006 Mar 2;124(2):85-9. PubMed PMID: 16878191.
91. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 ; 168 : 1682-1687.
92. Celik C, Gezginc K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyurek C, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Renal failure.* 2003 Jul;25(4):613-8. PubMed PMID: 12911166.
93. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal failure.* 2004 Sep;26(5):557-62. PubMed PMID: 15526915.
94. Merchant SH, Mathew P, Vanderjagt TJ et al. Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004, 103:1055-1058.
95. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PF, Pereira FV, Dantas EM, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006 Jul;195(1):129-33. PubMed PMID: 16579935.
96. Pliego Perez AR, Zavala Soto JO, Rodriguez BR et al. Spontaneous hepatic rupture of pregnancy. A report of four cases and medical literature review. *Ginecol Obstet Mex.* 2006 ; 74 : 224-231.
97. Pazner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2003 Aug;1(8):1758-63. PubMed PMID: 12911590.
98. Altamura C, Vasapollo B, Tibuzzi F, Novelli GP, Valensise H, Rossini PM, et al. Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2005 Apr;26(1):40-2. PubMed PMID: 15877186.
99. Hashiguchi K, Inamura T, Irita K, Abe M, Noda E, Yanai S, et al. Late occurrence of diffuse cerebral swelling after intracerebral hemorrhage in a patient with the HELLP syndrome--Case report. *Neurologia medico-chirurgica.* 2001 Mar;41(3):144-8. PubMed PMID: 11372559.

100. Zeidman LA, Videnovic A, Bernstein LP, Pellar CA. Lethal pontine hemorrhage in postpartum syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count. *Archives of neurology*. 2005 Jul;62(7):1150-3. PubMed PMID: 16009775.
101. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *Journal of perinatal medicine*. 2002;30(6):483-9. PubMed PMID: 12530105.
102. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;59(2):113-8. PubMed PMID: 15591806.
103. Osmanagaoglu MA, Erdogan I, Zengin U, Bozkaya H. Comparison between HELLP syndrome, chronic hypertension, and superimposed preeclampsia on chronic hypertension without HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine*. 2004;32(6):481-5. PubMed PMID: 15576268.
104. Aslan H, Gul A, Cebeci A. Neonatal outcome in pregnancies after preterm delivery for HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2004;58(2):96-9. PubMed PMID: 15159596.
105. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, et al. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei medical journal*. 2006 Jun 30;47(3):393-8. PubMed PMID: 16807990. Pubmed Central PMCID: 2688160.
106. Murray D, O'Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McKenna P. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Irish medical journal*. 2001 Jan;94(1):16-8. PubMed PMID: 11322219.
107. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1998 Jan;76(1):31-6. PubMed PMID: 9481543.
108. Magann EF, Perry KG, Jr., Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN, Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Oct;171(4):1154-8. PubMed PMID: 7943089.
109. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *The New England journal of medicine*. 1989 Aug 31;321(9):557-62. PubMed PMID: 2761599.
110. Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Oct;195(4):914-34. PubMed PMID: 16631593.

111. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol. 2005 Jun;48(2):430-40. PubMed PMID: 15805800.
112. Paruk F, Moodley J. Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset pre-eclampsia. Semin Neonatol. 2000 Aug;5(3):197-207. PubMed PMID: 10956445.
113. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 1989 Jan;73(1):97-102. PubMed PMID: 2909047.
114. Stiles AD. Prenatal corticosteroids--early gain, long-term questions. The New England journal of medicine. 2007 Sep 20;357(12):1248-50. PubMed PMID: 17881757.
115. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. American journal of obstetrics and gynecology. 2004 Apr;190(4):878-81. PubMed PMID: 15118606.
116. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Sep;83(2):F154-7. PubMed PMID: 10952714. Pubmed Central PMCID: PMC1721137.
117. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids Study G. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Jun 10;367(9526):1913-9. PubMed PMID: 16765760.
118. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. American journal of obstetrics and gynecology. 2006 Sep;195(3):633-42. PubMed PMID: 16846587.
119. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. American journal of obstetrics and gynecology. 1999 Sep;181(3):709-17. PubMed PMID: 10486488.
120. Banks BA, Macones G, Cnaan A, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids are associated with early severe lung disease in preterm neonates. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2002 Mar;22(2):101-7. PubMed PMID: 11896513.
121. Powell K, Kerkerling KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania

- Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2006 Jan;19(1):43-8. PubMed PMID: 16492591.
122. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1621-6. PubMed PMID: 17074842.
123. Tsatsaris V, Carbonne B, Dupre La Tour M, Cabrol D, Milliez J. Is conservative treatment of HELLP syndrome safe? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1998 Oct;80(2):139-41. PubMed PMID: 9846656.
124. van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2005 Jan;60(1):57-70; quiz 3-4. PubMed PMID: 15618920.
125. Magann EF, Graves GR, Roberts WE, Blake PG, Morrison JC, Martin JN, Jr. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 1993 May;33(2):131-5. PubMed PMID: 8216108.
126. Matchaba P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD002076.
127. Svenningsen R, Morken NH, Kahn JA. [Corticosteroids in the treatment of HELLP-syndrome?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006 Sep 7;126(17):2253-6. PubMed PMID: 16967063. Kortikosteroider i behandlingen av HELLP-syndrom?
128. Qureshi NS, Tomlinson AJ. Prenatal corticosteroid therapy for elevated liver enzyme/low platelet count syndrome: a case report. *J Reprod Med*. 2005 Jan;50(1):64-6. PubMed PMID: 15730178.
129. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005 Nov;193(5):1591-8. PubMed PMID: 16260197.
130. Lamer P. Current controversies surrounding the use of repeated courses of antenatal steroids. *Adv Neonatal Care*. 2002 Dec;2(6):290-300; quiz 1-3. PubMed PMID: 12881942.
131. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Ginecol*. 2007 Apr;59(2):183-90. PubMed PMID: 17505460.
132. Poole JH. Aggressive management of HELLP syndrome and eclampsia. *AACN Clin Issues*. 1997 Nov;8(4):524-38; quiz 646-8. PubMed PMID: 9392709.

133. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Feb;186(2):253-6. PubMed PMID: 11854645.
134. Barrilleaux PS, Martin JN, Jr., Klauser CK, Bufkin L, May WL. Postpartum intravenous dexamethasone for severely preeclamptic patients without hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome: a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2005 Apr;105(4):843-8. PubMed PMID: 15802415.
135. Martin JN, Jr., Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990 Jan;162(1):126-37. PubMed PMID: 2301481.
136. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004 Dec;59(12):838-45. PubMed PMID: 15572962.
137. Mangione S, Giarratano A. The role of antithrombin III in critical patients in obstetrics. *Minerva Anesthesiol*. 2002 May;68(5):449-53. PubMed PMID: 12029262.
138. Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Satoh K, Nakabayashi M, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. BI51.017 Study Group. *Thromb Haemost*. 2000 Oct;84(4):583-90. PubMed PMID: 11057854.
139. Das CJ, Srivastava DN, Debnath J, Ramchandran V, Pal S, Sahni P. Endovascular management of hepatic hemorrhage and subcapsular hematoma in HELLP syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2007 Sep-Oct;26(5):244-5. PubMed PMID: 18227578.
140. Poole J. HELLP syndrome and coagulopathies of pregnancy. *Critical care nursing clinics of North America*. 1993 Sep;5(3):475-87. PubMed PMID: 8217043.
141. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Aug;181(2):304-9. PubMed PMID: 10454673.
142. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Oct;181(4):924-8. PubMed PMID: 10521755.
143. Axelson O, Fredrikson M, Ekberg K. A comment on the implications of using odds ratios or prevalence ratios in cross sectional studies. In : Hemon D, ed. *Book of abstracts of the 8th International Symposium Epidemiology in Occupational Health*, 10 12 September 1991, Paris, 1991: 23.

144. Makinde ON, Adegoke OA, Adediran IA, Ndububa DA, Adeyemi AB, Owolabi AT, et al. HELLP syndrome: the experience at Ile-Ife, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Apr;29(3):195-9. PubMed PMID: 19358023.
145. Nakimuli A, Nakubulwa S, Kakaire O, Osinde MO, Mbalinda SN, Kakande N, et al. The burden of maternal morbidity and mortality attributable to hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study from Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Aug 4;16:205. PubMed PMID: 27492552. Pubmed Central PMCID: PMC4973370.
146. Priso EB, Njamen TN, Tchente CN, Kana AJ, Landry T, Tchawa UF, et al. Trend in admissions, clinical features and outcome of preeclampsia and eclampsia as seen from the intensive care unit of the Douala General Hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2015;21:103. PubMed PMID: 26523163. Pubmed Central PMCID: PMC4613832.
147. Mamouni N, Bougern H, Derkaoui A, Bendahou K, Fakir S, Bouchikhi C, et al. [HELLP syndrome: report of 61 cases and literature review]. *Pan Afr Med J.* 2012;11:30. PubMed PMID: 22514764. Pubmed Central PMCID: PMC3325068. Le HELLP syndrome: a propos de 61 cas et revue de la littérature.
148. Adu-Bonsaffoh K, Obed SA, Seffah JD. Maternal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at Korle Bu Teaching Hospital, Ghana. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2014 Dec;127(3):238-42. PubMed PMID: 25108587.
149. Wagnew M, Dessalegn M, Worku A, Nyagero J. Trends of preeclampsia/eclampsia and maternal and neonatal outcomes among women delivering in addis ababa selected government hospitals, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2016;25(Suppl 2):12. PubMed PMID: 28439336. Pubmed Central PMCID: PMC5390070.
150. D Abdoulaye, D Diénéba, S Fangoro et al. HELLP Syndrome in Mali. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2004 ; 4 (1).
151. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology.* 2007 Mar;18(2):234-9. PubMed PMID: 17237733.
152. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1997 Nov;177(5):1003-10. PubMed PMID: 9396883.
153. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Seminars in perinatology.* 2009 Jun;33(3):196-205. PubMed PMID: 19464511.
154. Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and

- associated mortality in Latin America. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2015 Jun;129(3):219-22. PubMed PMID: 25687238.
155. Dahourou H, Tapko JB, Kienou K, Nebie K, Sanou M. Recruitment of blood donors in Burkina Faso: how to avoid donations from family members? Biologicals. 2010 Jan;38(1):39-42. PubMed PMID: 20144550.
  156. Massenet D, Bouh A. [Aspects of blood transfusion in Djibouti]. Med Trop (Mars). 1997;57(2):202-5. PubMed PMID: 9304018. Aspects de la transfusion sanguine a Djibouti.
  157. Tagny CT, Mbanya D, Tapko JB, Lefrere JJ. Blood safety in Sub-Saharan Africa: a multi-factorial problem. Transfusion. 2008 Jun;48(6):1256-61. PubMed PMID: 18713111.
  158. World Health Organization. Global database on blood safety: report 2001–2002. [http://www.who.int/bloodsafety/GDBS\\_Report\\_2001–2002.pdf](http://www.who.int/bloodsafety/GDBS_Report_2001-2002.pdf). 2010 ; Accessed Nov 8.
  159. Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? Archives of gynecology and obstetrics. 2011 Jun;283(6):1227-32. PubMed PMID: 20526778.
  160. Eeltink CM, van Lingen RA, Aarnoudse JG, Derks JB, Okken A. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn. Eur J Pediatr. 1993 Feb;152(2):160-3. PubMed PMID: 8444227.
  161. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2003 Feb;188(2):473-9. PubMed PMID: 12592258.

---

## 7. FICHE SIGNALÉTIQUE

---

**Nom :** SANOGO

**Prénoms :** Soumaïla

**Titre :** Épidémiologie et prise en charge du HELLP syndrome dans le service de gynécologie-obstétrique du CHU Gabriel Touré

**Année universitaire :** 2016-2017

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de médecine, d'odontologie et stomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako.

**E-mail :** drsoumy@gmail.com

**Secteur d'intérêt :** Gynécologie et Obstétrique

### Résumé de la thèse

La pré-éclampsie et ses complications constituent la première cause d'hospitalisation au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré (CHU GT) où il existe, depuis 2003, une base de données obstétricales compilant de façon exhaustive toutes les admissions en obstétrique. À notre connaissance, l'une des complications graves de la pré-éclampsie qui est le HELLP syndrome n'est pas suffisamment étudié dans notre service. L'objectif de notre étude était donc de dresser un portrait épidémiologique du HELLP syndrome et sa prise en charge chez les femmes admises au CHU GT du 1<sup>er</sup> janvier 2003 au 31 décembre 2013.

**Méthodologie.** Nous avons réalisé une étude transversale portant sur les données des dossiers obstétricaux et gynécologiques des femmes admises au CHU GT sur une période de onze ans. Des statistiques descriptives ont été calculées à l'aide du test Khi-carré de Pearson, du test exact de Fisher et du test de tendance de Cochran-

Armitage. Des modèles de régression logistique multivariés et de régression logistique polytomique ont été utilisés pour évaluer les associations indépendantes des facteurs de risque du HELLP syndrome de même que les facteurs influençant le pronostic de décès périnatal.

### **Résultats :**

Durant la période de l'étude, nous avons enregistré 33916 admissions et nous avons recensé 371 HELLP syndrome, soit une prévalence de 10,9‰. Les taux de décès étaient respectivement estimés à 1,9 % pour les décès maternels et à 12,3 % pour les décès périnataux. Pour les mères ayant le HELLP syndrome, les prévalences de pré-éclampsie et d'éclampsie étaient respectivement de 75,20 % et 53,6 %. Les principaux facteurs de risque du HELLP identifiés dans notre étude étaient l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents personnels et familiaux d'hypertension artérielle (HTA), le statut diabétique et les antécédents de HELLP syndrome. Les principaux facteurs influençant le pronostic de décès maternel étaient l'éclampsie, la thrombopénie et l'anémie. Enfin, les facteurs influençant le pronostic de décès périnatal étaient principalement l'âge de la mère (> 35 ans), l'éclampsie, la prématurité (âge gestationnel < 34 SA), l'hématome retro placentaire, la non réalisation de la consultation prénatale et le petit poids de naissance.

**Conclusion :** Le HELLP syndrome contribue une extrême morbidité et mortalité maternelles et périnatales.

**Les mots clés :** Grossesse, Complications, HTA, HELLP syndrome, Mortalité, Morbidité.

---

## 8. SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE