



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 71

Troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et l'éclampsie

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../ 2008

PAR

M. **Yassine BOUKAIDI**

Né le 03 Août 1982 à Fkih Ben Saleh

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Prééclampsie sévère - Eclampsie - Thrombopénie -
HELLP syndrome - CIVD- Grossesse

JURY

M. **H. ABBASSI**
Professeur de Gynécologie Obstétrique

M. **S. YOUNOUS**
Professeur d'Anesthésie Réanimation

M. **A. SOUMMANI**
Professeur de Gynécologie Obstétrique

M. **A. ABOUSSAD**
Professeur de Pédiatrie

M. **MA. SAMKAOUI**
Professeur d'Anesthésie Réanimation

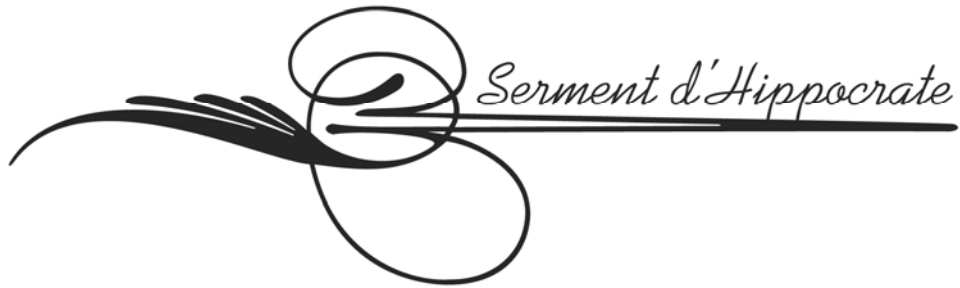
M. **L. MAHMAL**
Professeur d'Hématologie clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

رب اوزعني لر
أشكر نعمتك
التي أنعمت على
وعلى والدي
وأولادك الصالحين
ترضاه وأحب إليهم
برحمتك في
عبادك الصالحين



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah
: Pr. AIT BEN ALI Said
: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL
COOPERATION
VICE DOYEN AUX AFFAIRES : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD
PEDAGOGIQUES

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-ptisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. SBIHI

Pr. SOUMMANI

Pr. TAZI

Mohamed

Abderraouf

Imane

Pédiatrie

Gynécologie-Obstétrique

Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAÏAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophthalmologie
Pr. SAMKAOUI	MohamedAbdenasser	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed Rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anti-corps
ARA II : Antagonistes aux récepteurs de l'angiotensine II
AT III : Antithrombine III
AVC : Accident vasculaire cérébral
CG : Culot Globulaire
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CIVD : Coagulopathie intravasculaire disséminé
CRP : C-reactiv protein
CSMF : Complexes Solubles de Monomères de Fibrine
FPN : Faible poids à la naissance
GCS : Glasgow Coma Scale
Hb : Hémoglobine
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HCDt : Hypochondre Droit
HELLP syndrome: Haemolysis/ Elevated Liver enzymes/ Low platelets syndrome
HRP : Hématome rétro-placentaire
HSCF : Hématome sous capsulaire du foie
HTAG : Hypertension artérielle gravidique
IC : Intervalle de confiance
IEC: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRA: Insuffisance rénale aigue
NFS : Numération Formule Sanguine
OAP : Œdème aigu du poumon
PAS : Pression artérielle systolique
PAD : Pression artérielle diastolique
PES : Prééclampsie sévère
PFC : Plasma Frais Congelé
PP : Placenta Praevia
PSL : Produits sanguins labiles
ROT : Réflexes ostéotendineux
RR : Risque Relatif
SA : Semaines d'aménorrhée
TCA : Temps de céphaline activée
TP : Taux de prothrombine
UP : Unité Plaquettaire
USI : Unité de Soins Intensifs

PLAN

<u>Introduction:</u>	1
<u>Patientes et méthodes:</u>	3
I- Patientes d'étude:	4
1-Type d'étude et critères d'inclusion et d'exclusion:.....	4
2-Variables étudiées:	5
II- Méthode statistique:	9
<u>Résultats:</u>	10
I- Analyse descriptive:	11
1- Données épidémiologiques:	11
2- Données cliniques :	14
3- Bilans paracliniques :	18
4- Complications materno-foetales:	18
5- Prise en charge thérapeutique:	24
6- Évolution et pronostic:	25
II- Analyse bivariée:	27
1- Corrélacion entre les troubles de l'hémostase et les données épidémiologiques :.....	27
2- Corrélacion entre les troubles de l'hémostase et les complications maternelles :.....	28
3- Corrélacion entre les troubles de l'hémostase et les complications foetales :	29
4- Corrélacion entre les troubles de l'hémostase et la prise en charge	31

thérapeutique :	
5- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et la mortalité maternelle:	31
6- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et la mortalité périnatale:	32
7- Tableaux récapitulatifs :	33
<u>Discussion</u> :	41
I- Rappels physiopathologiques:	42
1- Physiopathologie de la prééclampsie:	42
2- Physiopathologie de l'éclampsie:	45
3- Physiopathologie du HELLP syndrome :	45
4- Physiopathologie de la CIVD :	46
5- Physiopathologie de la thrombopénie :	50
II- Epidémiologie de la prééclampsie sévère:	50
III- Facteurs de risques et pronostiques des troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et l'éclampsie :	52
1-Troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et l'éclampsie:	52
1-1. Incidence des troubles de l'hémostase:	52
1-2. Facteurs influençant cette incidence :	52
1-3. Impact des troubles d'hémostase sur le pronostic materno-foetal:	53
a- Mortalité maternelle :.....	53
b- Morbidité maternelle :.....	53
c- Mortalité et morbidité néonatale :	54
2-Thrombopénie isolée:	55
2-1. incidence de la thrombopénie isolée :	55
2-2. Facteurs influençant cette incidence:	55
2-3. Impact de la thrombopénie sur le pronostic materno-foetal :	56

3–HELLP syndrome:	57
3–1. Incidence du HELLP syndrome:	58
3–2. Facteurs influençant son incidence:	59
3–3. Impact du HELLP syndrome sur le pronostic materno–foetal :	59
a– Mortalité maternelle :	59
b– Morbidité maternelle :	60
c– Mortalité périnatale :	63
d– Morbidité néonatale :	64
4–CIVD:	65
4–1. Incidence de la CIVD :	65
4–2. Facteurs influençant son incidence, Impact de la CIVD sur le pronostic materno–foetal :	65
IV– Prise en charge thérapeutique des troubles d’hémostase au cours de la prééclampsie sévère :	67
1–Traitement curatif :	67
2–Traitement symptomatique et substitutif :.....	70
V– Prévention de la prééclampsie :	74
1–Prévention primaire :.....	74
2–Prévention secondaire : Médicaments antihypertenseurs.....	79
<u>Conclusion</u>	82
<u>Annexes</u>	84
<u>Résumés</u>	
<u>Références bibliographiques</u>	

INTRODUCTION

On estime actuellement à 529 000 décès par an la mortalité maternelle [1], ce qui représente une proportion à l'échelle mondiale de 400 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes. La moitié de tous les décès maternels, soit 270 000 ont lieu en Afrique. Les troubles hypertensifs de la grossesse (prééclampsie et éclampsie), comme 3^{ème} cause de mortalité maternelle [2], sont à l'origine de 12 % des décès maternels [3].

Au Maroc, le taux de mortalité maternelle est estimé à 227 pour 100 000 naissances, selon les résultats de l'enquête sur la population et la santé familiale 2003–2004 publiée par le ministère de la Santé. Cependant, ce taux est variable selon le lieu de résidence; Il est élevé dans les régions rurales. En 2005, le taux de mortalité maternelle pour 100 000 naissances vivantes est de 145 dans la région de Marrakech–Tensift Elhaouz. Les troubles hypertensifs de la grossesse sont des causes très fréquentes de mortalité maternelle dans notre pays, après les hémorragies obstétricales.

Il est primordial pour notre pays de réduire le taux de mortalité maternelle afin de pouvoir atteindre le cinquième objectif du Millénaire pour le développement (OMD), à savoir réduire des trois quarts d'ici 2015 le nombre des femmes qui meurent pendant une grossesse ou lors d'un accouchement. Par ailleurs, La mortalité et la morbidité maternelles constituent l'une des priorités du ministère de la Santé.

Dans ce contexte, on a estimé qu'il était judicieux d'étudier quelques aspects des désordres hypertensifs au cours de la grossesse, en particulier les troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et de l'éclampsie.

L'objectif principal de notre étude est de connaître l'incidence des troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et de l'éclampsie au sein de la maternité du CHU Mohammed VI. Elle a également pour objectif de connaître l'impact de ces troubles sur le pronostic maternel et fœtal.

PATIENTES
& METHODES

I- Patientes d'études :

La maternité du CHU Mohammed VI sert de centre de référence de niveau tertiaire pour toute la région du sud. Elle accueille en moyenne 12000 naissances par an.

1- Type d'étude et critères d'admission et d'exclusion :

Notre travail est une étude rétrospective analytique et descriptive menée entre mai 2007 et février 2008 à la maternité du CHU Mohammed VI. Toutes les patientes avec le diagnostic de prééclampsie sévère et d'éclampsie basé sur les critères de l'American College of Obstetricians and Gynecologists ont été incluses dans cette étude [4]. Les patientes ayant des antécédents d'hypertension artérielle, de néphropathie, d'hépatopathie ou de diabète ont été exclues.

L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) se définit comme une hypertension (PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg) isolée, sans protéinurie apparue à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) en l'absence d'antécédent [5]. La pré-éclampsie (PE) associée à cette HTAG une protéinurie $>$ à 300 mg/j ou $>$ à 2 croix à la mesure par les bandelettes urinaires. Dans certains cas, la protéinurie peut manquer initialement. Il est cependant licite de suspecter une PE devant une HTA de novo associée à l'un ou l'autre des signes suivants :

- Oedèmes d'apparition brutale ou rapidement aggravés ;
- Uricémie $>$ à 350 $\mu\text{mol/L}$;
- Augmentation des ASAT au-delà des normes du laboratoire ;
- Plaquettes $<$ 150 000/mm³ ;
- Retard de croissance *in utero* (RCIU).

La PE sévère se définit soit par une hypertension grave (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg), soit une HTAG telle que définie plus haut avec un ou plusieurs des signes suivants [5]:

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements ;
- Céphalées persistantes, hyper réflectivité ostéotendineuse, troubles visuels ;
- Protéinurie $>$ à 3,5 g/j ;
- Créatinémie $>$ à 100 $\mu\text{mol/L}$;

- Oligurie avec diurèse < 20 mL/H ;
- Hémolyse ;
- ASAT > à trois fois la norme du laboratoire ;
- Thrombopénie < à 100 000/mm³.

L'éclampsie a été définie par la survenue, chez une parturiente prééclamptique, de convulsions et/ou troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant.

2-Variables étudiées :

Les données épidémiologiques recueillies étaient :

- L'âge, le suivi de la grossesse, la voie de consultation : patiente référée ou non avec le délai de prise en charge (avant 12 heures, entre 12 et 24 heures, plus de 24 heures). Le délai de prise en charge a été estimé à partir des données relevées dans les lettres de transfert des patientes.

- L'âge gestationnel à l'admission de la patiente, en dehors des patientes admises à terme sans que celui-ci ne soit connu en semaines d'aménorrhée, a été déterminé en utilisant le meilleur critère obstétrical, que ce soit la date des dernières règles ou l'échographie obstétricale avant 20 SA, ou les deux si disponibles.

Les données cliniques recueillies comprenaient :

- La présence ou non de céphalées, de douleurs épigastriques, de réflexes ostéo-tendineux vifs, ou d'oligurie (définie par une diurèse < 20ml/H).

- Les chiffres tensionnels et le score de Glasgow à l'admission. Le score de Glasgow incluait les meilleures réponses verbale, motrice et d'ouverture des yeux.

- La survenue ou non de crises convulsives, leur nombre, le moment de survenue par rapport au travail (pré, per ou post-partum) et le lieu de survenue de la première crise.

- La survenue ou non d'hémorragie, le moment et le lieu de sa survenue par rapport au travail (pré, per ou post-partum).

- Le mode et le lieu de l'accouchement.

- Le choix du protocole d'anesthésie dans notre service variait entre une rachianesthésie, proposée quand la numération plaquettaire était $>80000/\text{mm}^3$, et une anesthésie générale, quand celle-ci était $<80000/\text{mm}^3$ ou si la patiente avait convulsé. une crush induction était réalisée selon la séquence : thiopental 5–7mg/kg, puis rocuronium 0,9 mg/kg et intubation à la sonde numéro 6,5. Après clampage du cordon, on administrait du fentanyl 3 à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en IV directe lente avec 10 UI d'ocytocine.

Les données paracliniques recueillies incluaient les données de l'échographie obstétricale, de la TDM cérébrale si elle avait été réalisée et les résultats du bilan biologique des premiers prélèvements réalisés à l'admission au service. Ce bilan était régulièrement contrôlé en fonction de la sévérité et de l'évolution de la patiente.

- Bilan biologique : numération plaquettaire, fibrinogénémie, taux de prothrombine, temps de céphaline activée, ASAT et ALAT, bilirubinémie totale, phosphatases alcalines et γGT , créatinémie et urémie, groupage sanguin, taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

- Échographie obstétricale : évaluation de l'évolutivité de la grossesse, terme échographique, estimation du poids fœtal, la présence ou non d'un oligoamnios, d'un retard de croissance intra-utérin, d'un hématome rétro-placentaire, d'un placenta praevia, d'un hématome sous capsulaire du foie, d'une ascite, et le résultat du doppler ombilical s'il a été réalisé. Le retard de croissance intra-utérin a été défini par un retard de développement du poids, de la taille, du périmètre crânien ou du périmètre abdominal et dont la valeur est située en dessous du 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel du fœtus [6].

- TDM cérébrale : présence ou non d'hémorragie, d'ischémie ou d'œdème cérébral.

Les complications maternelles recherchées comportaient le HELLP syndrome en précisant son type (complet ou partiel), la thrombopénie isolée et le moment de survenue du nadir de la numération plaquettaire par rapport au travail, la CIVD, l'insuffisance rénale aigüe, l'œdème aigu du poumon et l'accident vasculaire cérébral.

- Le HELLP syndrome complet a été défini selon les critères de Sibai [7] :

1. Hémolyse (association d'au moins deux signes)

- Présence de schizocytes sur le frottis sanguin

-LDH>600UI/l

-Bilirubine totale \geq 12mg/l

2. Élévation des enzymes hépatiques

-ASAT>70UI/l

3. Thrombopénie

-Plaquettes<100000/mm³

— Le HELLP syndrome partiel a été défini par la présence d'une ou deux des caractéristiques du HELLP sans que le syndrome ne soit complet.

— Une thrombopénie isolée a été définie par un taux de plaquettes<100000/mm³ sans signes de CIVD, ni de HELLP syndrome.

— La coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) a été définie par [8]:

- l'existence d'un syndrome hémorragique, une baisse du taux de prothrombine et de la concentration plasmatique du fibrinogène (\leq 1g/l), témoignant d'une consommation excessive de facteurs de la coagulation.
- l'élévation des D-dimères, comme témoin indirect de la formation excessive de thrombine.
- le purpura, un saignement diffus et la baisse du nombre de plaquettes (<100000/mm³), témoignant d'une consommation excessive de plaquettes.

— Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) était retenu devant la présence d'une oligurie (<20ml/H) ou d'une anurie de 4 heures, associées à une baisse sévère de la fonction rénale : une créatinémie élevée (\geq 22mg/l) [9]

— Le diagnostic d'œdème aigu du poumon (OAP) était retenu sur les critères cliniques et/ou radiologiques.

— Le diagnostic d'hématome rétroplacentaire (HRP) était fait cliniquement devant un saignement vaginal avec une douleur abdominale et une contracture utérine à la palpation chez une parturiente en 3^{ème} trimestre de grossesse. Il était ultérieurement confirmé par l'inspection du placenta après la délivrance.

Les complications fœtales recherchées comprenaient la prématurité et le décès (mort fœtale in utero, mort-né ou décès néonatal). Le score d'Apgar et le poids à la naissance étaient

également précisés. Le faible poids de naissance (ou petit poids de naissance) était défini par un poids inférieur à 2500 g, le très petit poids de naissance par une valeur inférieure à 1500 g et le poids extrêmement petit par une valeur inférieure à 1000 g [10].

Les données concernant la prise en charge thérapeutique qui ont été recueillies comportaient : La prise de corticothérapie préventive ; le nombre de culots globulaires, de PFC et d'unités plaquettaires transfusés; l'hystérectomie d'hémostase ; la dialyse.

Deux injections de 12mg de bétaméthasone étaient administrées en intramusculaire à 12 heures d'intervalle pour accélérer la maturation pulmonaire du fœtus chez les parturientes ayant un âge gestationnel entre 28 et 34 SA.

Les crises convulsives survenues avant l'arrivée à la maternité étaient traitées par une injection intraveineuse de 10mg de diazepam. Au niveau de notre service les patientes ayant une prééclampsie sévère ont reçu une dose de charge initiale de 5g de sulfates de magnésium en intraveineux suivie d'une dose d'entretien de 1g/heure pendant 24 heures soit 48 ml de sulfate de magnésium (24g) à passer à la seringue électrique (vitesse=2ml/h). La nicardipine ou l' α -métyldopa ou une combinaison de ces médicaments étaient administrées pour contrôler l'hypertension sévère et pour maintenir la pression artérielle moyenne <120 mmHg. Les produits sanguins labiles, si indiqués, étaient utilisés pour corriger les troubles de la coagulation ou une anémie. Les objectifs transfusionnels étaient : un TP>50%, un taux d'hémoglobine \geq 7 g/dl et un taux de plaquettes>50000/mm³.

L'oligurie était initialement prise en charge par un remplissage aux cristalloïdes. En cas de non réponse, la diurèse était relancée par du furosémide.

Les patientes ayant eu une insuffisance rénale aigue subissaient plusieurs séances d'hémodialyse au centre régional d'hémodialyse jusqu'à retour de leur fonction rénale à la normale.

Les données concernant l'évolution précisaient le nombre de jours écoulés pour la normalisation de la numération plaquettaire, ceux pour la normalisation du TP, ainsi que la durée de séjour en réanimation. Enfin, en cas de décès, la cause de celui-ci était précisée.

II- Méthode statistique:

L'analyse statistique a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Elle a fait appel à deux techniques d'analyses statistiques :

- Analyse univariée avec calcul des moyennes et écarts types pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives.
- Analyse bivariée utilisant des tests statistiques notamment le test de khi², le test exact de Fisher, le test de Student et l'analyse de variance à un facteur.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi info version 6.04dfr.

RESULTATS

I- Analyse descriptive:

1- Données épidémiologiques:

1-1. Incidence de la prééclampsie sévère :

Du 1^{er} mai 2007 au 29 février 2008, nous avons colligé 234 cas de prééclampsie sévère pour 10210 accouchements. L'incidence de la prééclampsie sévère dans notre maternité s'élève donc à 22,92 Pour mille accouchements.

1-2. Age :

L'âge moyen est de 28 ans \pm 7.233 avec des extrêmes allant de 16 à 45 ans. On note une nette prédominance des femmes âgées de moins de 30 ans avec une fréquence de 64,4% (figure n° 1).

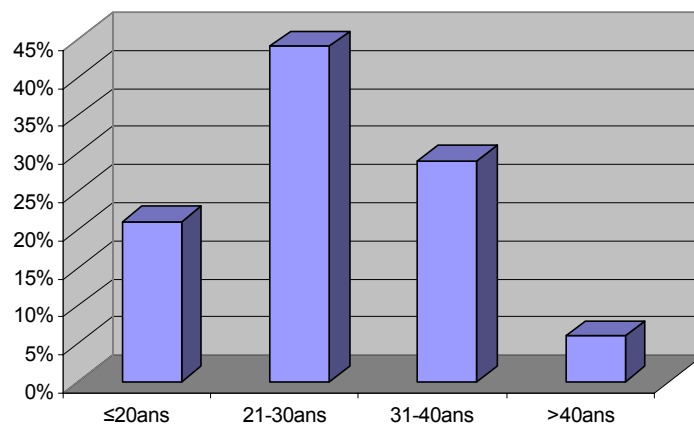


Figure n° 1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge

1-3. Gestité :

La répartition des patientes en fonction de leur gestité montre que 47% des femmes ayant une prééclampsie sévère sont primigestes (figure n° 2). Parmi nos 234 patientes, 11 femmes avaient une grossesse gémellaire

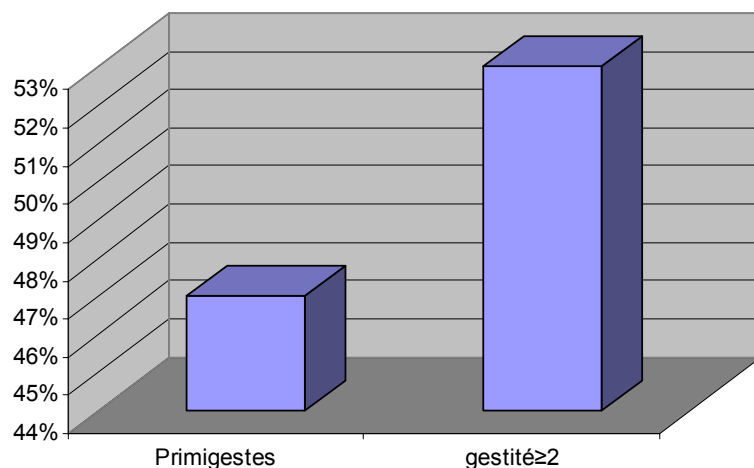


Figure n° 2 : Répartition des patientes selon la gestité

1-4. Parité :

La répartition des patientes en fonction de leur parité montre que 51.7% des femmes sont primipares (figure n° 3).

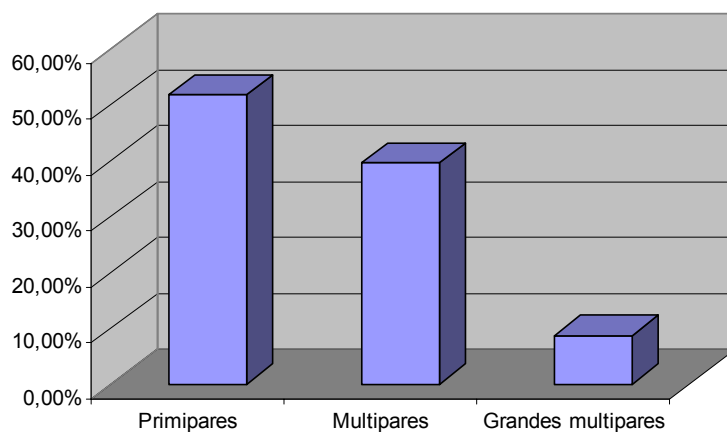


Figure n° 3 : Répartition des patientes selon la parité

1-5. Age gestationnel à l'admission :

58,5% des patientes sont admises à terme, 21,4% des femmes sont admises à un âge gestationnel compris entre 34 et 37 SA et 20,1% des patientes sont admises avant 34SA, (figure n° 4).

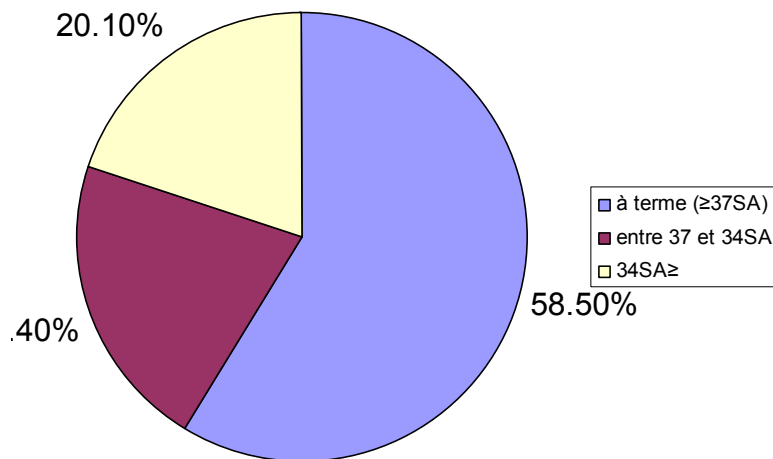


Figure n° 4 : Répartition des patientes selon l'âge gestationnel à l'admission

1-6. Suivi des grossesses :

70,9% des patientes n'ont pas bénéficié d'un suivi de leurs grossesses (figure n° 5).

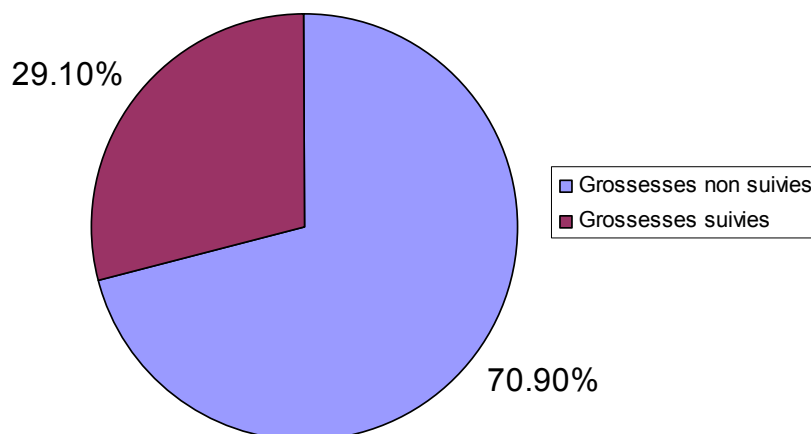


Figure n° 5 : Répartition des patientes selon l'existence ou non de suivi de la grossesse

1-7. Voie et délai de consultation :

Cent quarante six patientes ont été référées vers notre maternité, ce qui représente 62,4% des prééclampsies sévères (figure n° 6). Parmi les patientes de notre série, 77 femmes ont consulté dans un délai supérieur à 12 heures, soit un pourcentage de 32,9% (figure n° 7).

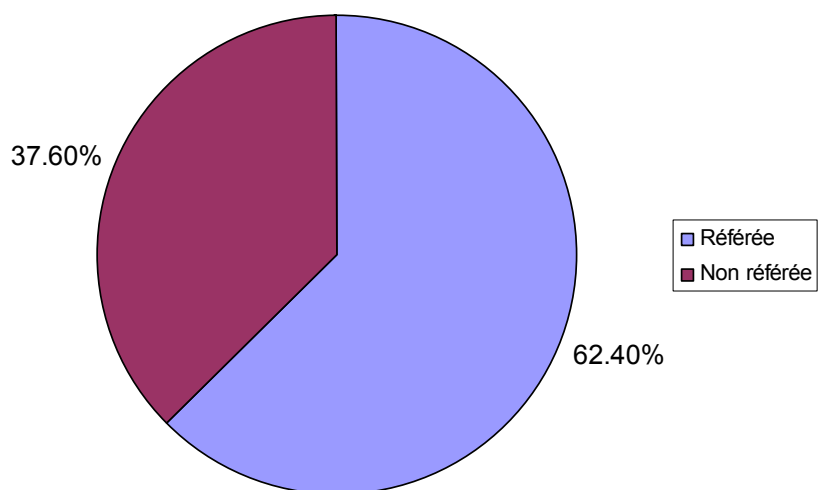


Figure n° 6 : Répartition des patientes selon leur voie de consultation

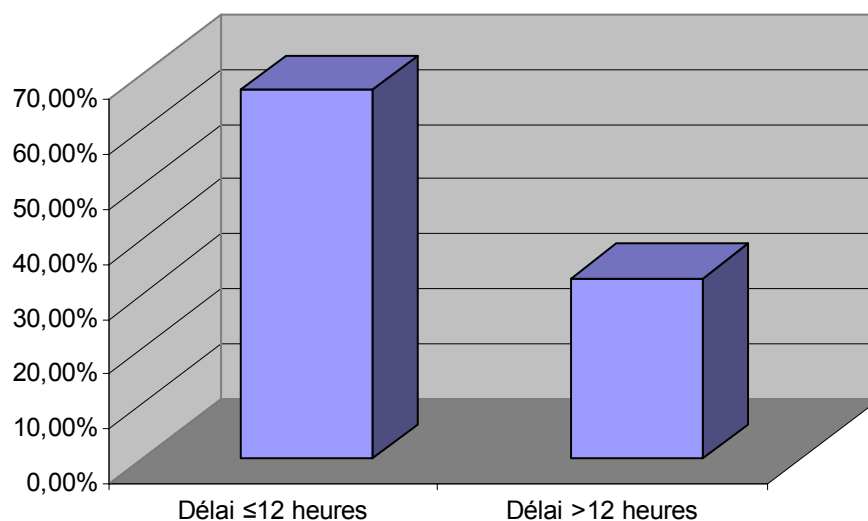


Figure n° 7 : Répartition des patientes selon le délai de consultation

2- Données cliniques :

2-1. Signes cliniques de gravité :

Le tableau suivant résume les signes cliniques de gravité retrouvés chez nos patientes à leur admission.

Tableau n° I : Signes cliniques de gravité

Signes	Nombre	Pourcentage
Céphalées	101	43,2
Épigastralgies ou douleur de l'HCDt	35	15
ROT vifs	78	33,3
PAS \geq 160 mmHg	167	71,4
PAD \geq 110 mmHg	134	57,3

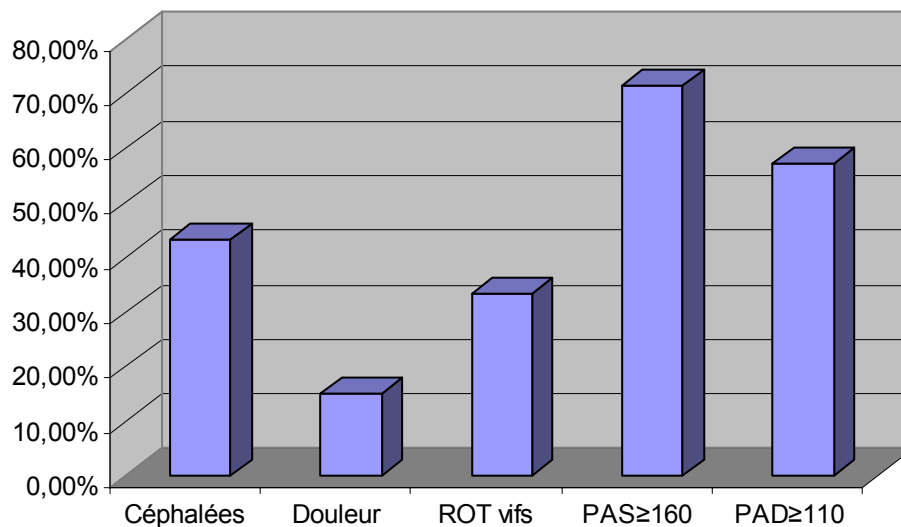


Figure n° 8 : Répartition des signes cliniques de gravité de la prééclampsie sévères selon leur fréquence

2-2. Éclampsie :

Une éclampsie est survenue chez 76 femmes, soit une fréquence de 32,6% (figure n° 9). 72,4% des patientes ont convulsé avant leur admission. Parmi celles-ci, 44,7% ont convulsé à domicile, 22,4% ont convulsé dans les maisons d'accouchements et 5,3% ont convulsé au cours de leur transfert. Quant aux femmes qui ont convulsé au sein de notre maternité, elles représentaient 27,6% des patientes. Parmi elles, 17,1% ont convulsé au niveau des services ou dans la salle d'accouchement, 7,9% ont convulsé à l'admission et 2,6% ont convulsé à la réanimation (figure n° 10). 51,3% de nos parturientes ont convulsé avant d'entrer en travail (figure n° 11).

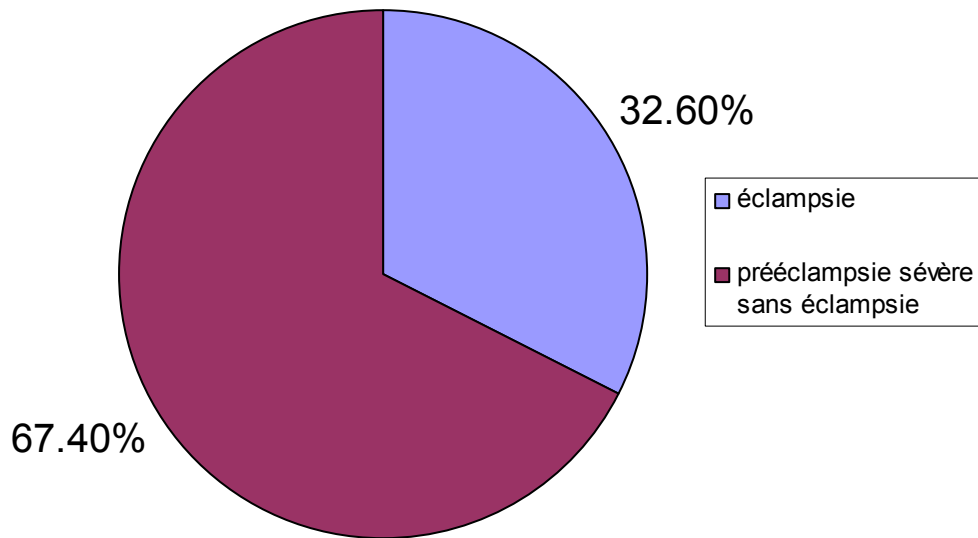


Figure n° 9 : Répartition des patientes selon la survenue ou non d'une éclampsie

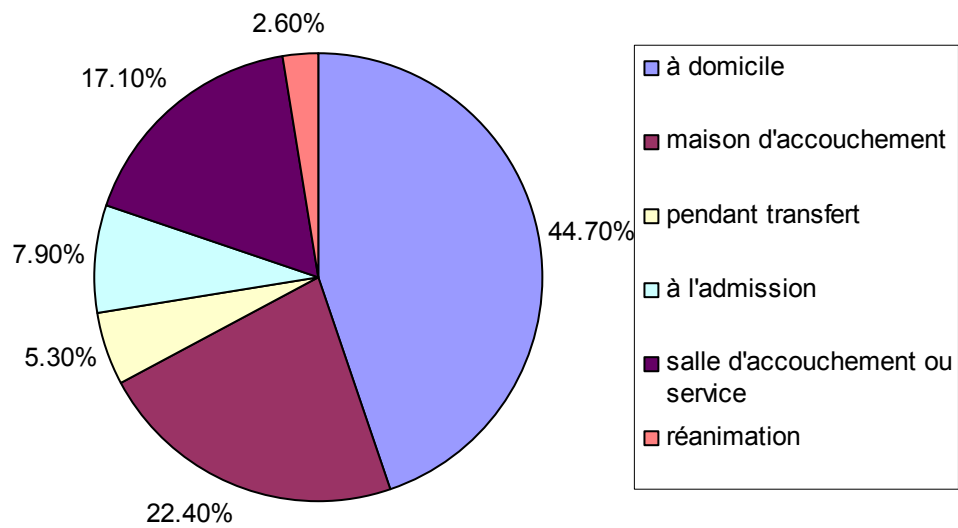


Figure n° 10 : Répartition des patientes selon le lieu de survenue de crise d'éclampsie

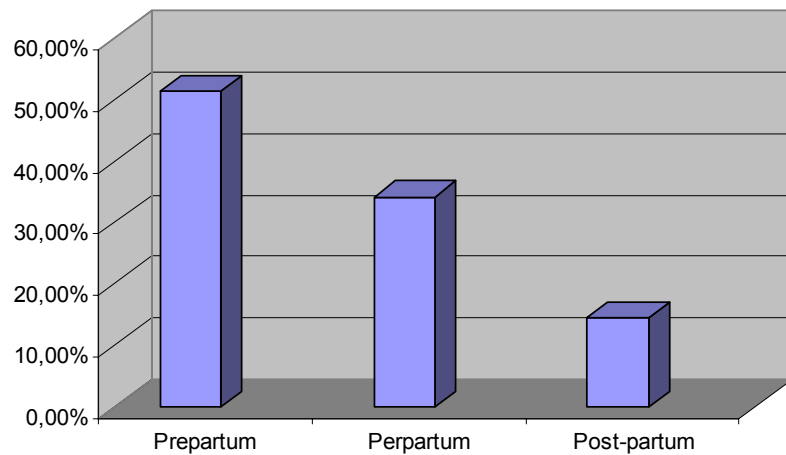


Figure n° 11 : Répartition des patientes éclamptiques selon le moment de survenue des crises par rapport au travail

2-3. Voie d'accouchement :

58,5% de nos patientes ont accouché par césarienne (figure 12). Parmi les patientes ayant accouché par voie basse, 11,4% ont accouché avant d'arriver à notre maternité. 2 patientes ont accouché à domicile, 9 patientes avaient accouché au niveau des maisons d'accouchements et 2 autres ont accouché pendant leur transfert.

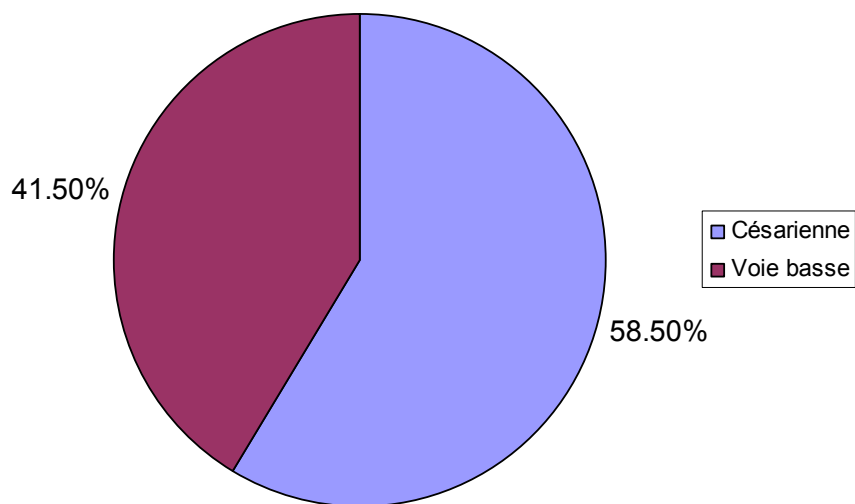


Figure n° 12 : répartition des parturientes selon la voie d'accouchement

3- Bilans Paracliniques :

3-1. Bilans biologiques :

Le tableau II résume les principaux résultats des bilans biologiques réalisés à l'admission des patientes de notre étude.

- 25,2% des patientes avaient une numération plaquettaire $\leq 150000/\text{mm}^3$.
- 12,5% des patientes avaient une hypofibrinogénémie $< 3\text{g/l}$.
- Un taux des ASAT $> 70\text{ UI/l}$ a été retrouvé chez 20,7% des femmes.
- Un taux de bilirubine totale $\geq 12\text{ mg/l}$ a été trouvé chez 13,8% des parturientes.
- 6,1% des femmes présentaient une anémie $< 7\text{g/dl}$ à leur admission.

3-2. Échographie obstétricale :

Elle a été réalisée chez 67,94% des patientes. Elle a révélé une grossesse non évolutive dans 18 cas, un liquide amniotique en quantité diminuée dans 31 cas, une ascite dans 2 cas et un placenta praevia dans 2 cas. L'écho doppler ombilical a été réalisé chez 35,2% des patientes ayant eu un examen échographique. Il était pathologique chez 28,6% des patientes. (Tableau n°III)

3-3.TDM cérébrale :

Elle a été réalisée chez 9 patientes (3,8%). (Figure n°13)

4- Complications materno-foetales:

4-1. complications maternelles :

a- HELLP syndrome :

Trente six patientes ont développé un HELLP syndrome, soit un taux de 15,4%. Parmi celles-ci, 9 avaient un HELLP syndrome complet et 27 avaient un syndrome partiel, soit une fréquence de 25 et 75% respectivement. (Figure n° 14)

Tableau n° II : Résultats des bilans biologiques réalisées à l'admission des patientes prééclamptiques sévères et éclamptiques

	Nombre	Pourcentage
--	--------	-------------

Numération plaquettaire		
Pq \geq 150000/mm ³	172	74,8%
Pq entre 100 et 150000/mm ³	39	16,9%
Pq<100000/mm ³	19	8,3%
	230	
Taux de fibrinogène		
Fg \geq 3g/l	70	87,5%
Fg<3g/l	10	12,5%
	80	
Taux de prothrombine		
TP>50%	209	94,6%
TP entre 30 et 50%	9	4%
TP<30%	3	1,4%
	221	
Temps de céphaline activée		
TCA \leq 35 secondes	195	91,5%
TCA>35 secondes	18	8,5%
	213	
Taux des ASAT		
ASAT>70 UI/L	30	20,7%
ASAT \leq 70 UI/L	115	79,3%
	145	
Bilirubinémie totale		
BT \geq 12mg/l	13	13,8%
BT<12mg/l	81	86,2%
	94	
Taux d'hémoglobine		
\geq 7g/dl	217	93,9%
<7g/dl	14	6,1%
	231	

Tableau n° III : Écho doppler ombilical

Doppler	Nombre	Pourcentage
Examen réalisé	56	35,2

Examen non réalisé	103	64,8
Doppler normal	40	71,4
Doppler pathologique	16	28,6

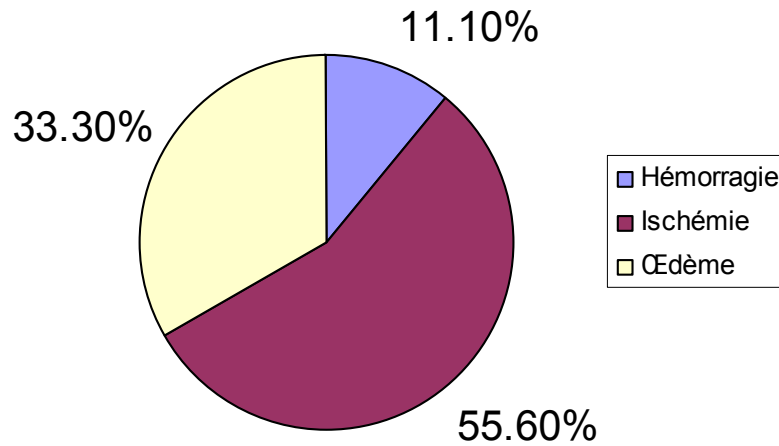


Figure n° 13 : anomalies détectées dans les TDM cérébrales réalisées

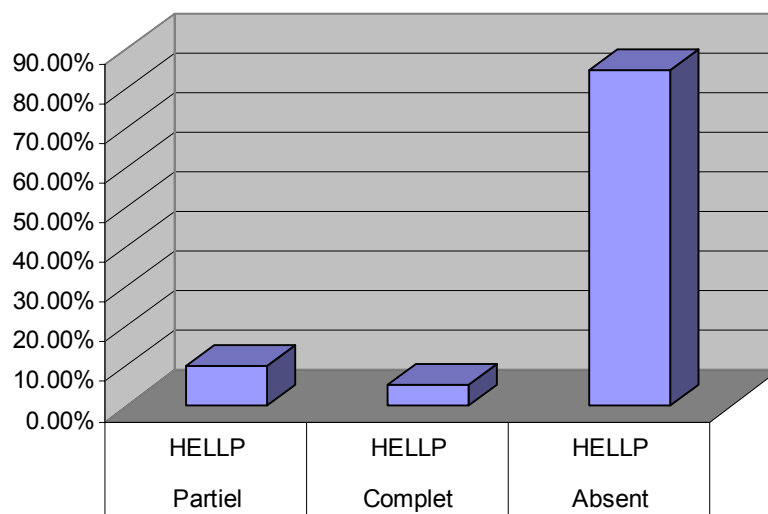


Figure n° 14 : Incidence du HELLP syndrome avec sa répartition selon le type complet ou partiel

Parmi les trois composantes du HELLP syndrome, La cytolyse représentait l'anomalie la plus fréquente (31 patientes), suivie de la thrombopénie (20 patientes). (Figure n° 15)

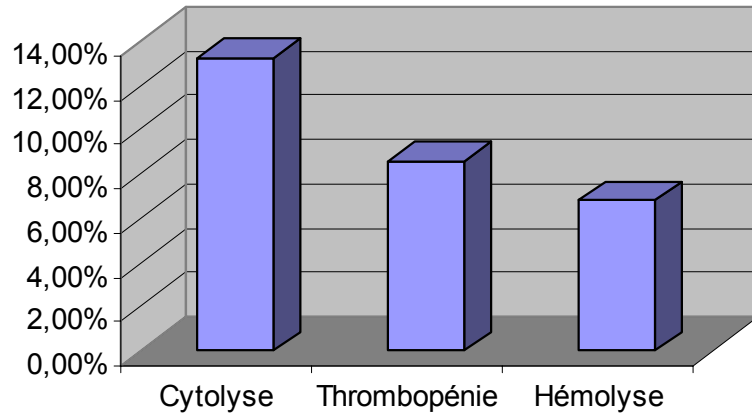


Figure n° 15 : Composantes du HELLP syndrome

Le nadir de la numération plaquettaire a été observé chez 54.8% des patientes avant l'accouchement (23 patientes), alors que 45.2% des patientes l'ont développé en post-partum (19 patientes).

b- CIVD :

Six patientes ont présenté une CIVD, ce qui représente un pourcentage de 2.6%. (Figure n° 16)

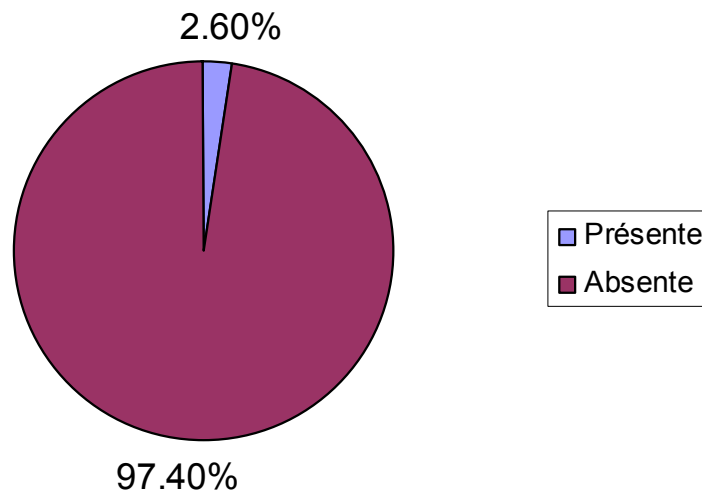


Figure n° 16 : Répartition des patientes selon la survenue ou non d'une CIVD

c- Thrombopénie isolée :

Vingt deux patientes ont développé une thrombopénie isolée, ce qui correspond à un pourcentage de 9,40%. (Figure n° 17)

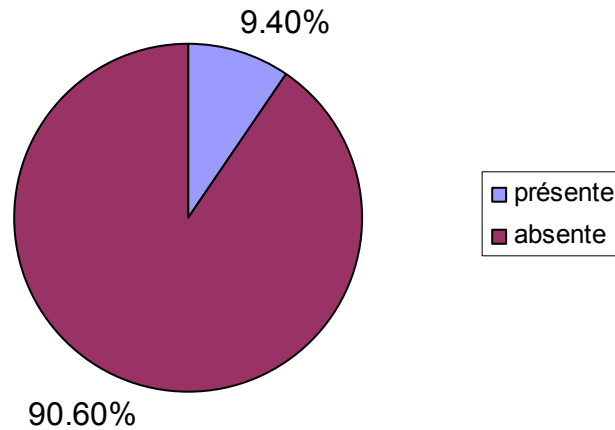


Figure n° 17 : Répartition des patientes selon la survenue ou non d'une thrombopénie isolée

d- Autres complications : (Tableau n° IV)

Un saignement est survenu chez 29 de nos patientes, soit une fréquence de 12,4%. Il était de gravité variable. Presque 45% des patientes ont saigné avant leur admission. Parmi celles-ci, 31,9% des femmes ont saigné à domicile, trois autres ont saigné au niveau des maisons d'accouchements et une seule femme avait saigné pendant son transfert. Quant aux patientes qui ont présenté une hémorragie au sein de la maternité, elles représentaient un pourcentage de 55,2%, parmi elles 7 patientes ont saigné au niveau de la réanimation, 5 femmes ont saigné à leur admission et 4 patientes ont saigné au niveau de la salle d'accouchement. L'hémorragie du post-partum a été notée chez 41,4% des parturientes.

4-2. Complications foetales :

a- Poids à la naissance :

La moyenne du poids à la naissance était de $2669.7 \pm 891,664$ grammes. 40,2% des nouveau-nés de mères prééclamptiques présentent un faible poids de naissance. (Figure n° 18)

Tableau n° IV : Complications maternelles survenues chez les patientes prééclamptiques sévères et éclamptiques

Complication	Nombre	Pourcentage
Hémorragie	29	12,4%

Postpartum	12	41,4%
Perpartum	9	31%
Prépartum	8	27,6%
IRA	5	2,1%
OAP	2	0,9%
AVC	6	2,6%
HRP	25	10,7%

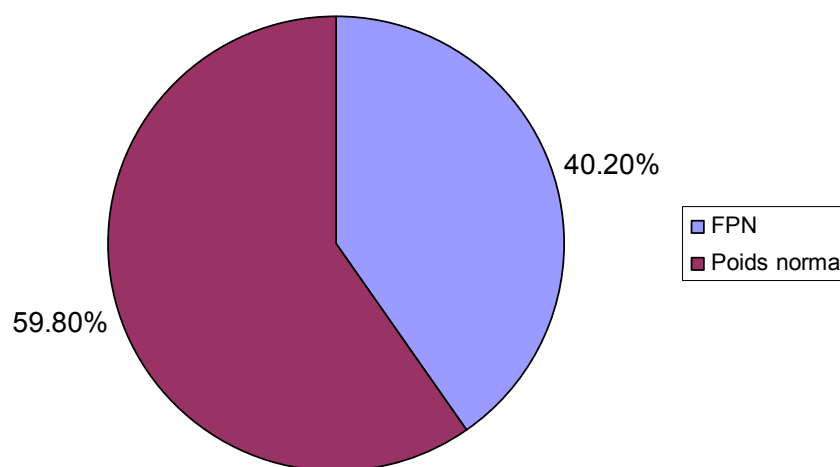


Figure n° 18 : répartition des nouveau-nés selon leur poids à la naissance

b- Score d'APGAR à la naissance :

Le score moyen à la 5^{ème} minute était de $7 \pm 3,903$. Parmi les 198 nouveau-nés dont le score a été recueilli, 22,7% avaient un score d'APGAR ≤ 3 à la naissance, 10,1% avaient un score entre 3 et 7 et 67,2% avaient un score ≥ 7 .

c- État du nouveau né à la naissance : (Tableau n°V)

L'évolution néonatale a été enregistrée chez 82 nouveau-nés. Le taux de prématurité dans notre étude est de 16,23%.

Tableau n° V : tableau récapitulatif de la morbidité néonatale dans notre série

Complication	Nombre	Pourcentage
Score d'APGAR à la naissance		
≤3	45	22,7%
3< et <7	20	10,1%
≥7	133	67,2%
Prématurité	38	16,23%
RCIU	13	8,2%

5- Prise en charge thérapeutique :

5-1. Produits sanguins labiles :

Trente trois patientes ont été transfusées (14.1%). Parmi celles-ci, 29 patientes ont reçu des culots globulaires (87.8%), 19 patientes ont reçus du PFC (57.6%) et 4 patientes ont reçu des unités plaquettaires (12.1%). (Figure n° 19)

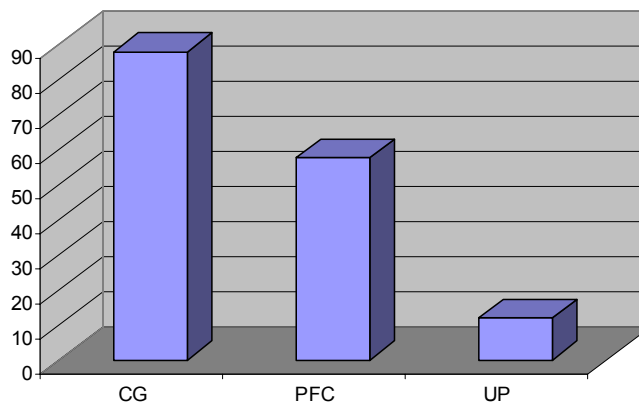


Figure n° 19 : Répartition des produits sanguins labiles selon leur fréquence d'utilisation

5-2. Corticothérapie préventive :

Parmi les patientes de notre étude, 42 femmes ont reçu une corticothérapie préventive (17.9%).

5-3. Épuration extra-rénale :

Quatre patientes ont subi des séances de dialyse jusqu'à retour de leur fonction rénale à la normale (1.7%)

6- Évolution et pronostic:

6-1. Délai de normalisation de la numération plaquettaire et du TP :

51.3% des thrombopénies se corrigeaient en moins de 48 heures alors que 33.3% ont persisté plus de 4 jours. Les 3/4 des TP bas (inférieurs à 50%) se sont corrigés en moins de 48 heures, alors que 15% de ceux-ci ont persisté plus de 4 jours (figure n° 20).

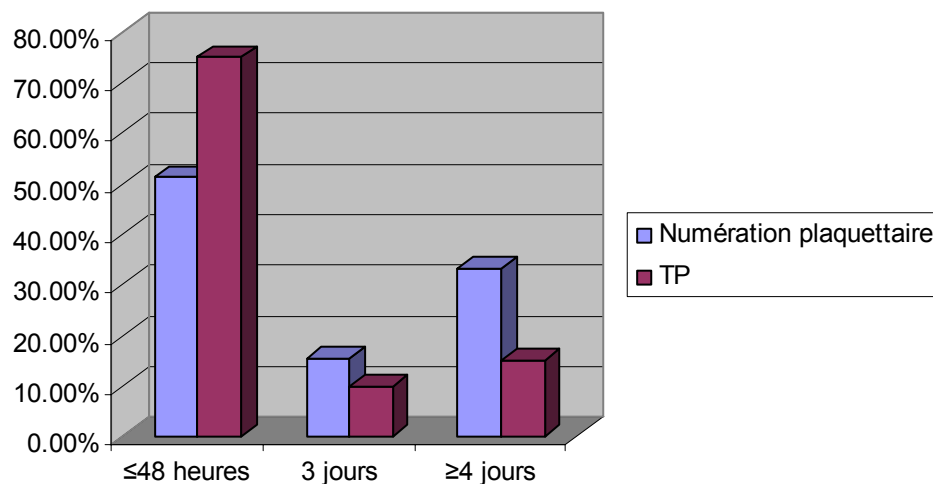


Figure n° 20 : Répartition des patientes ayant développé une thrombopénie ou une perturbation du TP selon le délai de normalisation de leurs numérations plaquettaires

6-2. Durée de séjour en réanimation :

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 3 jours \pm 3.268 allant de 0 à 25 jours. 82,7% des patientes ont séjourné moins de 4 jours. (Figure n° 21)

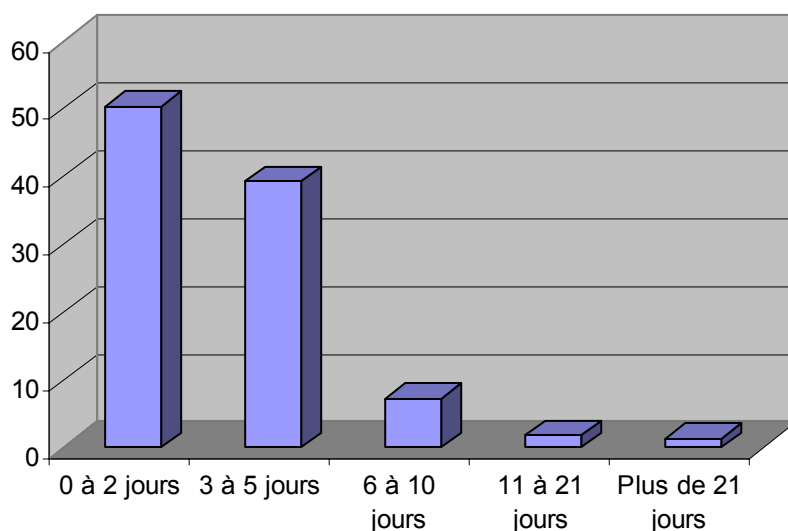


Figure n° 21 : Répartition des patientes selon la durée de leur séjour en réanimation

6-3. Mortalité maternelle et foetale :

On a déploré le décès de 3 patientes, l'une par un œdème aigu du poumon, une autre par un choc septique et la troisième par un arrêt cardio-respiratoire. La fréquence des décès est de 1,3%. Le taux de mortalité périnatale était de 20,5%. Le taux de morts fœtales in utero était de 9,8%, celui des morts nés était de 6% et celui des décès néonataux était de 4,7%. (Tableau n° VI)

Tableau n° VI : Mortalité périnatale dans notre série

	Nombre	Pourcentage
MFIU	23	9,8%
Mort-né	14	6%
Décès néonatal	11	4,7%

II- Analyse bivariée:

1- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et les données épidémiologiques :

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge, la gestité, la parité, l'âge gestationnel où le diagnostic a été fait, le mode de consultation ou le délai de prise en charge; la survenue des troubles de l'hémostase chez les patientes prééclampsiques sévères.

Nous avons remarqué que les patientes chez lesquelles le diagnostic de prééclampsie sévère ou d'éclampsie a été fait avant 34 SA avaient développé plus de troubles de l'hémostase que celle qui avaient été admises après (figure n° 22).

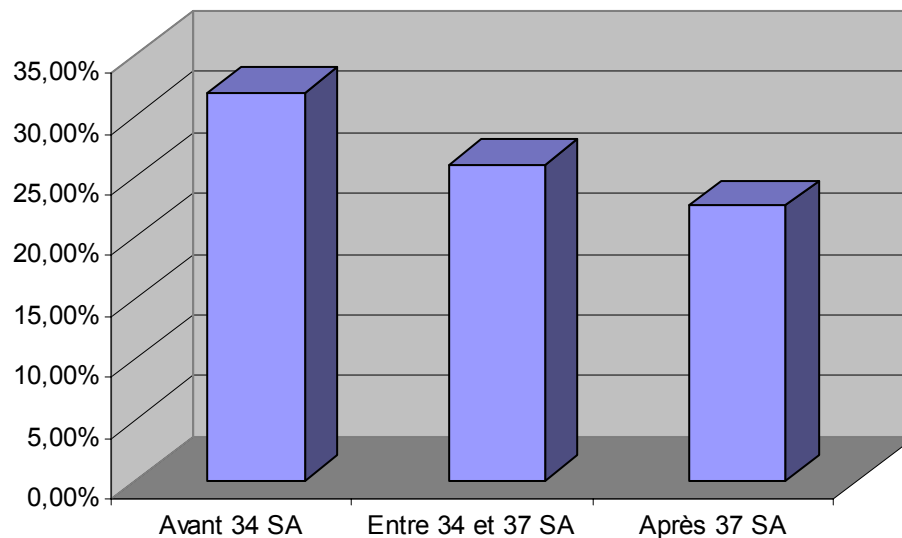


Figure n° 22 : Incidence des troubles de l'hémostase selon l'âge gestationnel de survenue de la prééclampsie sévère ou d'éclampsie

2- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et les complications maternelles :

Les patientes du groupe ayant développé des troubles d'hémostase avaient plus tendance à saigner que celles qui n'ont pas développées ces troubles (23,7 contre 8,6%). Ce résultat était statistiquement significatif : p (indice de significativité) = 0.00224585. (figure n° 23)

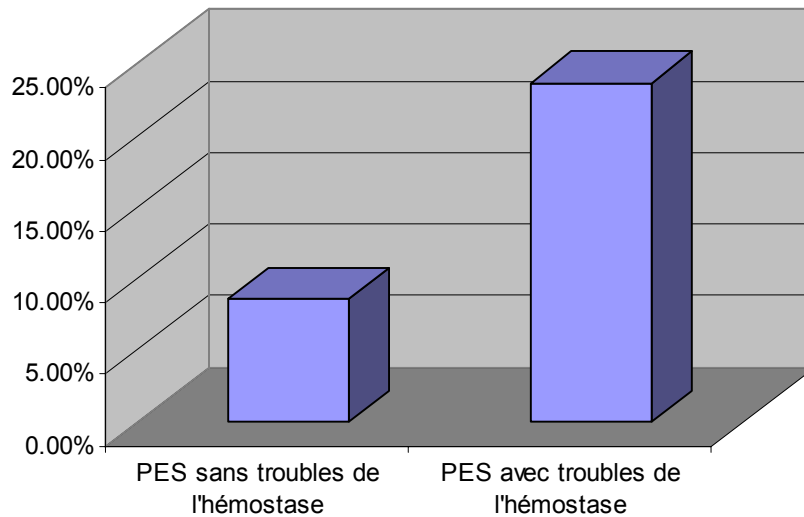


Figure n° 23 : Comparaison entre l'incidence des hémorragies chez les patientes avec prééclampsie sévère ou d'éclampsie compliquées ou non de troubles d'hémostase

L'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patientes prééclamptiques sévères ou éclamptiques avec des troubles d'hémostase (8,5%) est plus élevée que celle relevée chez les autres patientes (0,0%). Ce résultat était statistiquement significatif : $p = 0.0008939$ (figure n° 24).

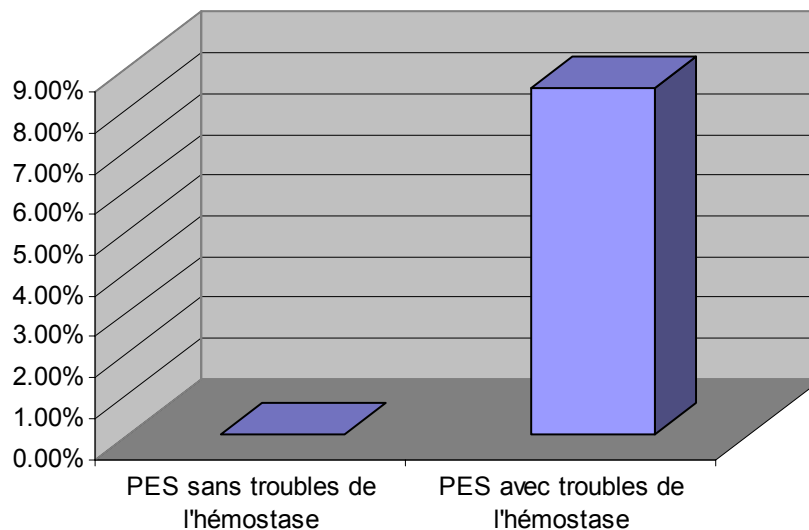


Figure n° 24 : Comparaison entre l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez les patientes avec prééclampsie sévère ou éclampsie compliquée ou non de troubles d'hémostase

La durée moyenne de séjour en réanimation était deux fois supérieure chez les patientes avec troubles d'hémostase (5jours \pm 5,106) comparées aux prééclampsiques sévères ou aux éclampsiques (2,5 jours \pm 2,005). Cette différence était statistiquement significative ($p=0,000000$).

3- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et les complications foetales :

La prématurité ou un état de mort apparente à la naissance (score d'APGAR à la naissance ≤ 3) survenaient plus chez les nouveau-nés de mères ayant une prééclampsie sévère ou une éclampsie compliquées de troubles d'hémostase que chez les autres nouveau-nés. Ces résultats étaient statistiquement significatifs avec respectivement $p=0.0015$ (figure n° 25) et $p=0.0017$ (figure n° 26).

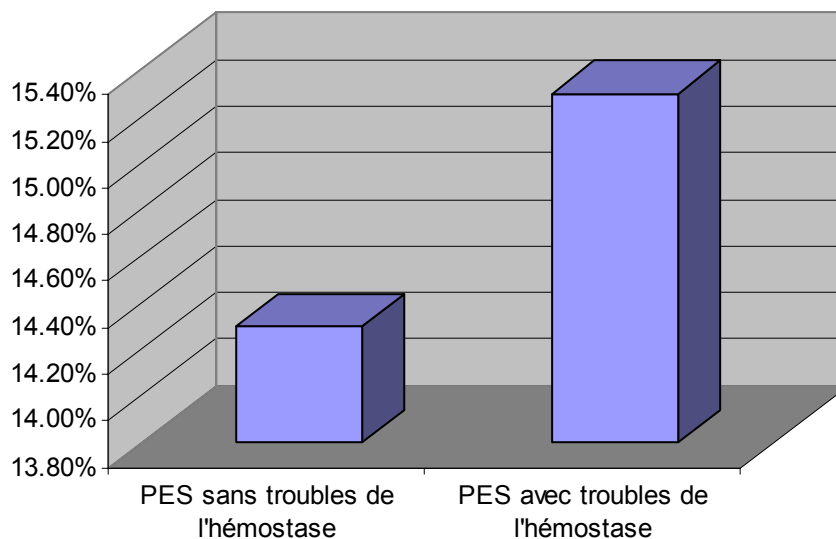


Figure n° 25 : Comparaison entre l'incidence de la prématurité au cours de la prééclampsie sévère ou l'éclampsie compliquée ou non de troubles d'hémostase

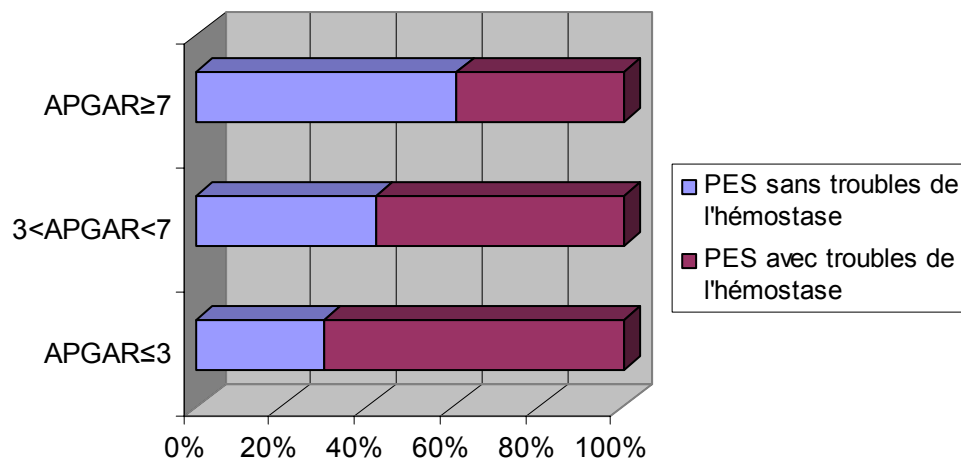


Figure n° 26 : Comparaison du score d'APGAR à la naissance chez les nouveau-nés de mères avec prééclampsie sévère ou éclampsie compliquées ou non de troubles d'hémostase

La moyenne du poids à la naissance des nouveau-nés de mères ayant une prééclampsie sévère compliquée de troubles d'hémostase est inférieure à celle des autres nouveau-nés sans que cette différence ne soit statistiquement significative : $p=0,113497$.

4- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et la prise en charge thérapeutique :

Les femmes avec une prééclampsie sévère ou une éclampsie compliquées de troubles de l'hémostase nécessitaient plus de transfusion de PSL et ont subi plus d'épurations extra rénales. Cette différence était statistiquement significative avec respectivement $p=0.00000000$ et $p=0.0037$ (figure n° 27).

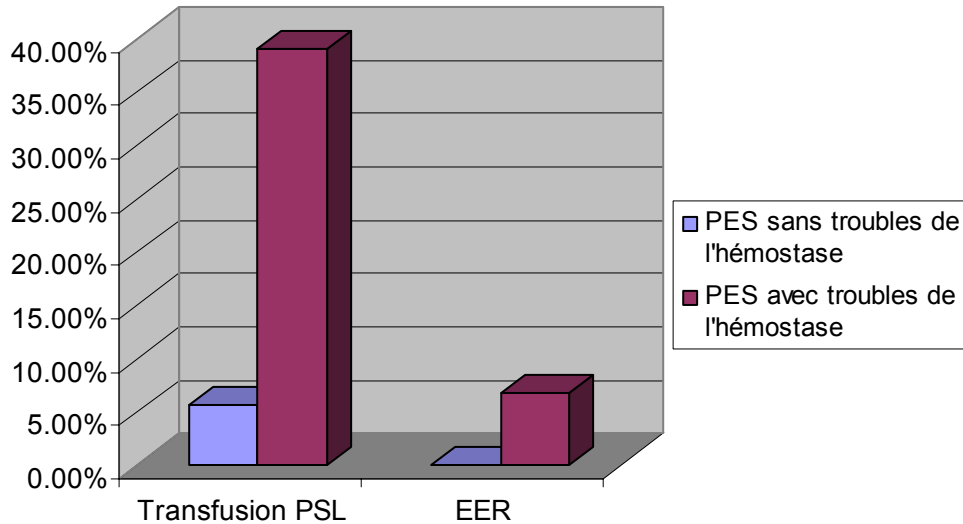


Figure n° 27 : Transfusion de produits sanguins labiles et épuration extra rénale chez les patientes avec prééclampsie sévère ou éclampsie compliquées ou non de troubles d'hémostase

5- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et la mortalité maternelle:

Deux patientes sur les trois décédées avaient des troubles de l'hémostase. L'incidence des décès maternels chez les patientes prééclamptiques sévères ou éclamptiques avec des troubles d'hémostase (3,4%) est plus élevée que celle chez les autres patientes (0,6%), sans que cette différence ne soit statistiquement significative : $p=0,1574502$.

6- Corrélation entre les troubles de l'hémostase et la mortalité périnatale:

La survenue des troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère était corrélée à une mortalité néonatale plus importante en comparaison avec la mortalité néonatale en l'absence de ces troubles. Ce résultat était statistiquement significatif : $p=0,0015$ (figure n° 28).

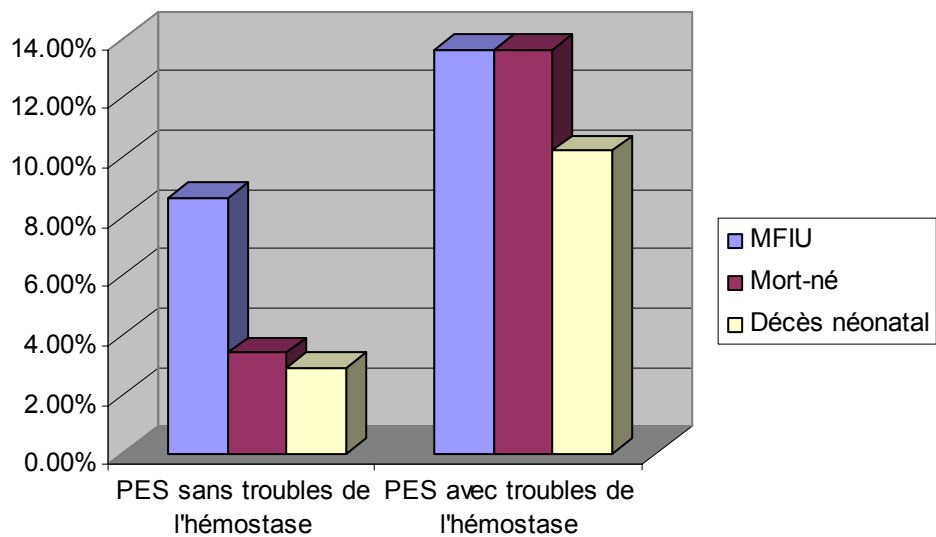


Figure n° 28 : Comparaison de la mortalité néonatale chez les patientes avec prééclampsie sévère ou éclampsie compliquées ou non de troubles d'hémostase

7- Tableaux récapitulatifs :

Tableau n° VII : Comparaison des patientes prééclamptiques sévères ou éclamptiques ayant ou non développé des troubles de l'hémostase

Paramètre	Groupe avec troubles de l'hémostase	Groupe sans troubles d'hémostase	Indice de significativité (p)
Age	27.610±7.490	28.211±7.160	0.581913
Gestité	2.576±2.458	2.486±1.976	0.921076
parité	2.492±2.466	2.149 ±1.749	0.589326
Age de la grossesse à l'admission			
Avant 34 SA	31.9%	68.1%	0.44451513
Entre 34 et 37 SA	26.0%	74.0%	0.44451513
Après 37 SA	22.6%	77.4%	0.44451513
Absence de suivi de la grossesse	74,6%	69,7%	0,47689297
Référée	69.5%	60.0%	0.19305965
Délai de PEC			
Supérieur à 24 heures	6.8%	5.7%	0.95293972
Entre 12 et 24 heures	27.1%	26.9%	0.95293972
Moins de 12 heures	66.1%	67.4%	0.95293972
Numération plaquettaire à l'admission	145.559±85.079	243.865±85.042	0.000000
Fibrinogénémie	4.167±1.480	4.885±1.287	0.027702
TP	82.034±24.064	95.665±11.032	0.000001
TCA	33.930±6.161	31.167±2.826	0.000536
ASAT	188.260±238.513	29.274±15.305	0.000000
Bilirubinémie	15.497±17.782	5.512±2.188	0.000565
Taux d'hémoglobine	10.497±2.658	10.934±2.041	0.368806
Accouchement par césarienne	57.6%	58.9%	0.86827350
Hémorragie	23.7%	8.6%	0.00224585
IRA	8.5%	0.0%	0.0008939
HRP	13.6%	9.7%	0.40833986
OAP	1.7%	0.6%	0.4415098
AVC	3.4%	2.3%	0.6436095
Paramètre	Groupe avec troubles de l'hémostase	Groupe sans troubles d'hémostase	Indice de significativité (p)

Décès	3.4%	0.6%	0.1574502
Durée de séjour en réanimation	4.966±5.106	2.463±2.005	0.000000
APGAR à la naissance			
≤3	40.4%	17.2%	0.00171944
Entre 3 et 7	12.8%	9.3%	0.00171944
≥7	46.8%	73.5%	0.00171944
Poids à la naissance	2464.595±908.652	2727.295±881.762	0.113497
Etat du nouveau-né			
Vivant	47.5%	70.9%	0.00157815
Prématuré	15.3%	14.3%	0.00157815
MFIU	13.6%	8.6%	0.00157815
Mort-né	13.6%	3.4%	0.00157815
Décès néonatal	10.2%	2.9%	0.00157815
EER	6.8%	0.0%	0.0037383
Transfusion PSL	39.0%	5.7%	0.0000000
Corticothérapie	18.6%	17.7%	0.87214215

Tableau n° VIII : Comparaison des patientes prééclamptiques sévères ou éclamptiques ayant ou non développé un HELLP syndrome

Paramètre	Groupe avec HELLP syndrome	Groupe sans HELLP syndrome	Indice de significativité (p)
Age	26.694±7.014	28.308±7.262	0.218937
Gestité	2.139±1.930	2.576±2.131	0.252437
parité	2.000±1.912	2.278±1.964	0.433985
Age de la grossesse à l'admission			
Avant 34 SA	25.5%	74.5%	0.02871515
Entre 34 et 37 SA	6.0%	94.0%	0.02871515
Après 37 SA	15.3%	84.7%	0.02871515
Absence de suivi de la grossesse	16.9%	83.1%	0.32595885
Référée	81.5%	18.5%	0.08958663
Délai de PEC			
Supérieur à 24 heures	21.4%	78.6%	0.66088394
Entre 12 et 24 heures	17.5%	82.5%	0.66088394
Moins de 12 heures	14.0%	86.0%	0.66088394
Numération plaquettaire à l'admission	229.784±90.271	158.639±99.542	0.000028
Fibrinogénémie	3.818±1.220	4.882±1.350	0.003571
TP	78.901±26.889	94.642±12.356	0.000000
TCA	33.771±5.678	31.539±3.713	0.005736
ASAT	250.143±262.181	31.264±16.147	0.000000
Bilirubinémie	19.344±19.365	5.420±2.181	0.000001
Taux d'hémoglobine	10.981±2.620	10.793±2.141	0.642538
Accouchement par césarienne	47.2%	60.6%	0.13376202
Hémorragie	22.2%	10.6%	0.0934672
IRA	13.9%	0.0%	0.0000673
HRP	10.6%	11.1%	1.0000000
OAP	2.8%	0.5%	0.2845824
AVC	5.6%	2.0%	0.2313793
EER	11.1%	0.0%	
Transfusion PSL	33.3%	10.6%	0.00031336
Corticothérapie	22.2%	17.2%	0.46761872
Paramètre	Groupe avec HELLP syndrome	Groupe sans HELLP syndrome	Indice de significativité (p)

Durée de séjour en réanimation	6.278±6.036	2.515±1.992	0.000000
Décès	5.6%	0.5%	0.0625562
APGAR à la naissance			
≥3	40.7%	19.9%	0.00705531
Entre 4 et 6	18.5%	8.8%	0.00705531
≥7	40.7%	71.3%	0.00705531
Poids à la naissance	2249.000±950.113	2726.262±871.481	0.024154
Etat du nouveau-né			
Vivant	41.7%	69.2%	Non valable
Prématuré	19.4%	13.6%	Non valable
MFIU	11.1%	9.6%	Non valable
Mort-né	16.7%	4.0%	Non valable
Décès néonatal	11.1%	3.5%	Non valable

Tableau n° IX : Comparaison des patientes prééclamptiques sévères ou éclamptiques ayant ou non développé une thrombopénie isolée

Paramètre	Groupe avec thrombopénie isolée	Groupe sans thrombopénie isolée	Indice de significativité (p)
Age	28.955±8.312	27.967±7.127	0.543284
Gestité	3.318±3.092	2.425±1.964	0.174917
parité	3.318±3.092	2.123±1.770	0.041359
Age de la grossesse à l'admission			
Avant 34 SA	6.4%	93.6%	0.01509626
Entre 34 et 37 SA	20.0%	80.0%	0.01509626
Après 37 SA	6.6%	93.4%	0.01509626
Absence de suivi de la grossesse	9.0%	91.0%	0.76465763
Référée	9.6%	90.4%	0.89935912
Délai de PEC			
Supérieur à 24 heures	7.1%	92.9%	0.83631468
Entre 12 et 24 heures	7.9%	92.1%	0.83631468
Moins de 12 heures	10.2%	89.8%	0.83631468
Numération plaquettaire à l'admission	121.136±48.464	228.962±93.058	0.000000
Fibrinogénémie	4.407±1.199	4.669±1.413	0.616751
TP	89.466±14.469	92.431±16.741	0.435556
TCA	33.048±4.653	31.781±4.105	0.186802
ASAT	43.867±16.124	88.738±167.213	0.263956
Bilirubinémie	4.811±2.150	9.580±12.276	0.056269
Taux d'hémoglobine	9.782±2.644	10.932±2.145	0.020291
Accouchement par césarienne	11.7%	88.3%	0.15606768
Hémorragie	22.7%	11.3%	0.1642182
IRA	0.0%	2.4%	1.0000000
HRP			
OAP	0.0%	0.9%	1.0000000
AVC	0.0%	2.8%	1.0000000
EER	0.0%	1.9%	1.0000000
Transfusion PSL	45.5%	10.8%	0.0001619
Corticothérapie	13.6%	18.4%	0.7733054
Paramètre	Groupe avec thrombopénie isolée	Groupe sans thrombopénie isolée	Indice de significativité (p)

Durée de séjour en réanimation	2.864±1.910	3.118±3.380	0.781338
Décès	0.0%	1.4%	1.0000000
APGAR à la naissance			
≥3	36.8%	21.2%	0.27272430
Entre 4 et 6	5.3%	10.6%	0.27272430
≥7	57.9%	68.2%	0.27272430
Poids à la naissance	2769.375±809.819	2659.366±901.601	0.640062
Etat du nouveau-né			
Vivant	59.1%	65.6%	Non valable
Prématuré	9.1%	15.1%	Non valable
MFIU	13.6%	9.4%	Non valable
Mort-né	9.1%	5.7%	Non valable
Décès néonatal	9.1%	4.2%	Non valable

Tableau n° X : Comparaison des patientes prééclampsiques sévères ou éclampsiques ayant ou non développé une CIVD

Paramètre	Groupe avec CIVD	Groupe sans CIVD	Indice de significativité (p)
Age	30.667±7.711	27.991±7.225	0.372252
Gestité	3.667±3.670	2.478±2.051	0.289320
parité	3.500±3.782	2.202±1.887	0.356549
Age de la grossesse à l'admission			
Avant 34 SA	2.1%	97.9%	0.21576645
Entre 34 et 37 SA	6.0%	94.0%	0.21576645
Après 37 SA	1.5%	98.5%	0.21576645
Absence de suivi de la grossesse	3.0%	97.0%	0.6748652
Référée	2.7%	97.3%	1.0000000
Délai de PEC			
Supérieur à 24 heures	0.0%	100.0%	0.39561005
Entre 12 et 24 heures	4.8%	95.2%	0.39561005
Moins de 12 heures	1.9%	98.1%	0.39561005
Numération plaquettaire à l'admission	120.000±70.815	221.290±94.423	0.009773
Fibrinogénémie	4.566±2.415	4.648±1.320	0.899544
TP	45.967±28.653	93.438±14.153	0.000003
TCA	36.333±11.057	31.778±3.784	0.482505
ASAT	310.400±400.602	76.014±140.155	0.082848
Bilirubinémie	25.275±22.501	8.406±10.743	0.066295
Taux d'hémoglobine	9.317±3.242	10.863±2.179	0.091870
Accouchement par césarienne	83.3%	57.9%	0.4049165
Hémorragie	50.0%	11.4%	0.0266273
IRA	50.0%	0.9%	0.0000930
HRP	9.2%	66.7%	0.0013392
OAP	0.9%	0.0%	1.0000000
AVC	0.0%	2.6%	1.0000000
EER	50.0%	0.4%	0.0000376
Transfusion PSL	100.0%	11.8%	0.0000052
Corticothérapie	0.0%	18.4%	0.5946097
Durée de séjour en réanimation	14.333±9.070	2.798±2.392	0.000272
Paramètre	Groupe avec CIVD	Groupe sans CIVD	Indice de

			significativité (p)
Décès	0.0%	1.3%	1.0000000
APGAR à la naissance			
≥3	100.0%	21.1%	0.00096807
Entre 4 et 6	0.0%	10.3%	0.00096807
≥7	0.0%	68.6%	0.00096807
Poids à la naissance	2247.500±734.274	2680.018±894.505	0.339269
Etat du nouveau-né			
Vivant	33.3%	65.8%	Non valable
Prématuré	0.0%	14.9%	Non valable
MFIU	66.7%	8.3%	Non valable
Mort-né	0.0%	6.1%	Non valable
Décès néonatal	0.0%	4.8%	Non valable

DISCUSSION

I- Rappels physiopathologiques:

1- Physiopathologie de la prééclampsie :

La prééclampsie est la manifestation clinique d'un dysfonctionnement endothélial maternel généralisé, secondaire à une anomalie de la vascularisation placentaire [11]. Elle comprend :

- Un premier stade placentaire caractérisé par une anomalie de la perfusion.
- Un deuxième stade maternel résultant d'un dysfonctionnement endothélial généralisé avec atteinte multiviscérale.

Dans ce modèle de la prééclampsie (figure n° 30), une dysfonction placentaire se développe à partir de nombreuses voies alternatives. Elle fera en sorte que les besoins circulatoires foeto-placentaires dépassent la suppléance maternelle. Dans une grossesse normale, les cellules musculaires lisses des artères spiralées qui vascularisent le placenta sont colonisées par des cellules trophoblastiques vers la 16^{ème} semaine de gestation. Chez une prééclamptique, ce phénomène d'invasion trophoblastique est loin d'être complet [12] (figure n° 29). Les causes de ce déficit d'invasion trophoblastique des artères spiralées pourraient être génétiques, immunologiques, liées à un excès de masse placentaire ou à des anomalies chromosomiques telles qu'on les observe dans les grossesses molaire. En réponse à cette dysfonction, probablement causée en partie par des lésions récurrentes d'ischémie-reperfusion à l'intérieur de la chambre intervillieuse (sang maternel) et une apoptose placentaire accélérée, une « soupe » de substrats endommageant l'endothélium est larguée, avec comme résultat une activation des cellules endothéliales et le développement du syndrome maternel. Certains éléments de cette « soupe », à savoir les leucocytes du sang périphérique activés, peuvent directement causer des lésions viscérales [13]. Il existe une interférence entre les éléments de cette soupe (non illustrée sur figure n° 30). Une protéine anti-angiogénique (fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1)), qui séquestre le facteur de croissance du placenta (PlGF, une protéine pro-angiogénique), joue un rôle dans la genèse de la prééclampsie [14]. Les données provenant d'une étude sur les rongeurs suggèrent qu'une autre protéine antiangiogénique, l'endogline

soluble (sEng) agit avec la sFlt1 pour causer un syndrome de type prééclampsique [15]. Selon ces auteurs, la prééclampsie apparaît être le résultat de l'augmentation de facteurs provenant du placenta et causant une dysfonction endothéliale. Plus spécifiquement les élévations d'endogline et de sFlt1 pourraient jouer un rôle en provoquant les complications de la grossesse. Ces changements furent observés des mois avant le début de la maladie clinique [14]. La CRP pourrait modifier les conséquences de l'activation des cellules endothéliales sur l'inflammation et la coagulation [13].

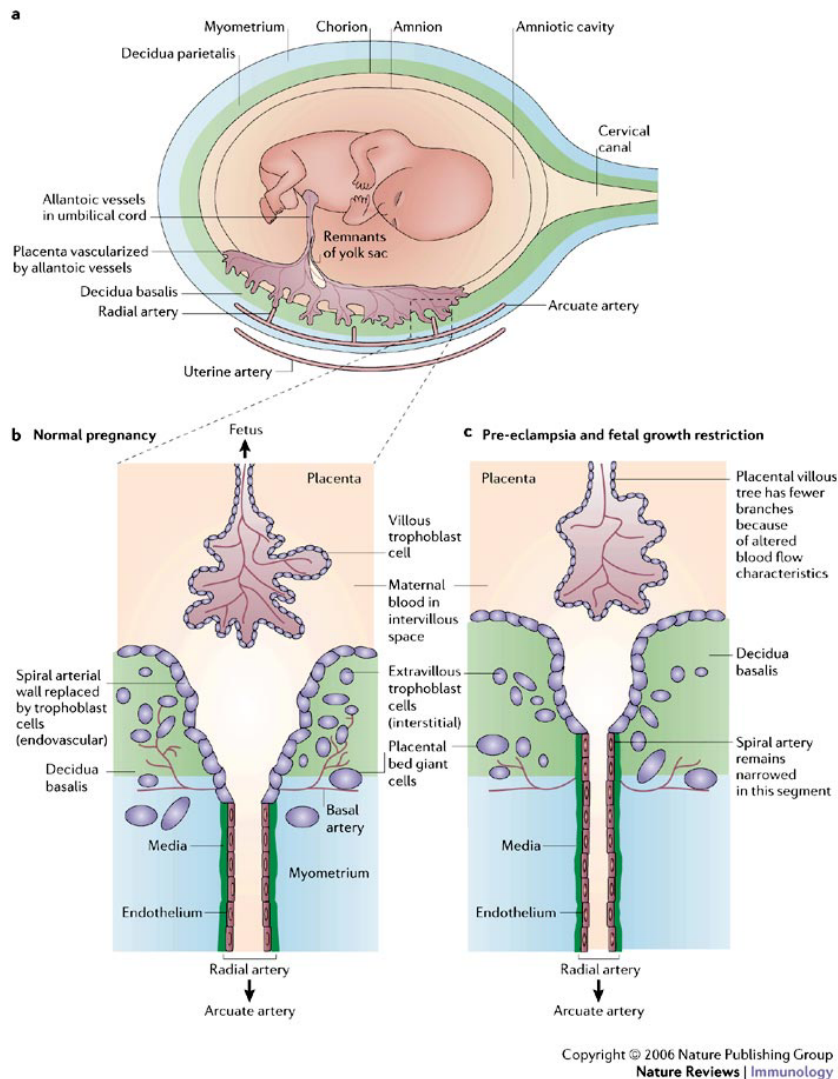


Figure n° 29 : Schématisation de l'invasion trophoblastique normale et au cours de la prééclampsie [16]

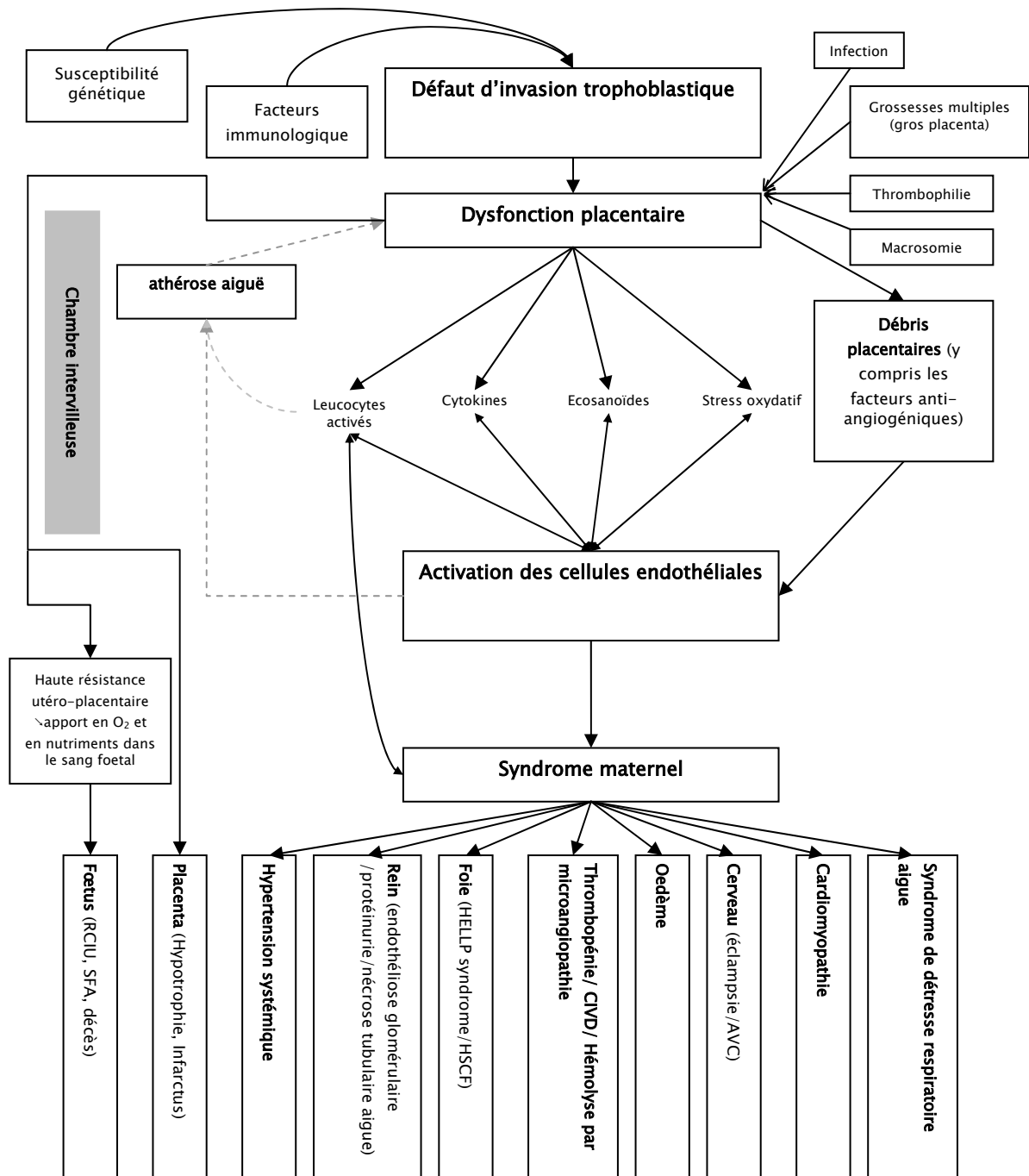


Figure n° 30 : Schématisation des données actuelles de la physiopathologie de la prééclampsie
(adapté de [13])

AVC : Accident vasculaire cérébral ; **CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée ; **HELLP syndrome** : Haemolysis/ Elevated Liver enzyme/ Low Platelets syndrome ; **HSCF** : Hématome sous-capsulaire du foie ; **RCIU** : Retard de croissance intra-utérin ; **SFA** : Souffrance fœtale aiguë

En résumé, La mise en évidence d'un déséquilibre spécifique des facteurs angiogéniques placentaires au cours de la prééclampsie permet enfin de relier de manière claire et précise le placenta au dysfonctionnement endothélial maternel. Il est désormais possible de dire que les manifestations maternelles de la prééclampsie sont la résultante d'un état antiangiogénique [11].

Ce nouvel éclairage sur la physiopathologie de la prééclampsie a au moins deux conséquences potentielles. La première est de pouvoir bénéficier de nouveaux marqueurs biologiques prédictifs, de la survenue de la prééclampsie, complémentaires des critères diagnostics déjà établis. Ces marqueurs biologiques participeront peut-être dans un avenir proche à une redéfinition de la prééclampsie. La deuxième conséquence est d'ordre thérapeutique. Dans la mesure où il existe désormais une base physiopathologique claire et précise, il est enfin possible d'envisager une approche thérapeutique rationnelle et pertinente en corrigeant par exemple le déséquilibre.

2- Physiopathologie de l'éclampsie:

La pathogénie des convulsions éclamptiques continue d'être un sujet large de recherche et de spéculations. Plusieurs théories et mécanismes étiologiques ont été proposés comme de possibles facteurs étiologiques, mais aucun d'entre eux n'a pu être définitivement démontré [17]. Certains de ces mécanismes comprenaient la vasoconstriction cérébrale ou le vasospasme de l'encéphalopathie hypertensive, l'œdème ou l'infarctissement cérébral, l'hémorragie cérébrale et l'encéphalopathie métabolique. Toutefois, il n'est pas clair si ces constatations sont des causes ou des conséquences des convulsions.

3- Physiopathologie du HELLP syndrome:

L'hémolyse est liée à une anémie hémolytique microangiopathique non spécifique du HELLP syndrome. Elle provient de la destruction des globules rouges sur les lésions endothéliales des capillaires systémiques et hépatiques. Ces lésions sont constituées par des dépôts de fibrine. Lorsque les globules rouges se fragmentent dans la microcirculation, ils forment des schizocytes. Les globules rouges détruits peuvent être des éléments sanguins normaux ou des

globules fragilisés (échinocytes). La cytolysse hépatique provient d'une nécrose périportale ou focalement parenchymateuse. Il s'y associe des dépôts hyalins dans les sinusoides hépatiques, provoquant une hyperpression pouvant conduire à une hémorragie intraparenchymateuse voire à un hématome sous-capsulaire du foie. La thrombopénie obéit à deux mécanismes. Il s'agirait d'abord d'une thrombopénie par consommation avec une agglutination plaquettaire secondaire aux lésions endothéliales précédemment décrites et au déficit en prostacycline de ces patientes. Le second mécanisme serait une thrombopénie par destruction avec agrégation plaquettaire secondaire à un excès en thromboxane A₂, le déséquilibre prostacycline-thromboxane étant habituel au cours des syndromes vasculo-rénaux [18].

Les lésions histologiques décrites dans le HELLP syndrome ne lui sont pas spécifiques mais entrent dans le cadre plus large des prééclampsies. Les lésions microscopiques sont périportales avec la présence de dépôts de fibrine, d'une inflammation et d'un certain degré d'hémorragie. Les lésions parenchymateuses incluent une nécrose focale et des dépôts hyalins dans les sinusoides hépatiques. Par immunofluorescence, on découvre des microthrombus de fibrine dans les sinusoides ou dans le parenchyme. Il n'existe aucune corrélation entre les lésions histologiques et le degré d'atteinte biologique, ce qui prouve que la conduite thérapeutique ne peut pas se baser uniquement sur la sévérité du syndrome biologique [19].

4- Physiopathologie de la CIVD:

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une rupture de l'équilibre hémostatique des parois vasculaires.

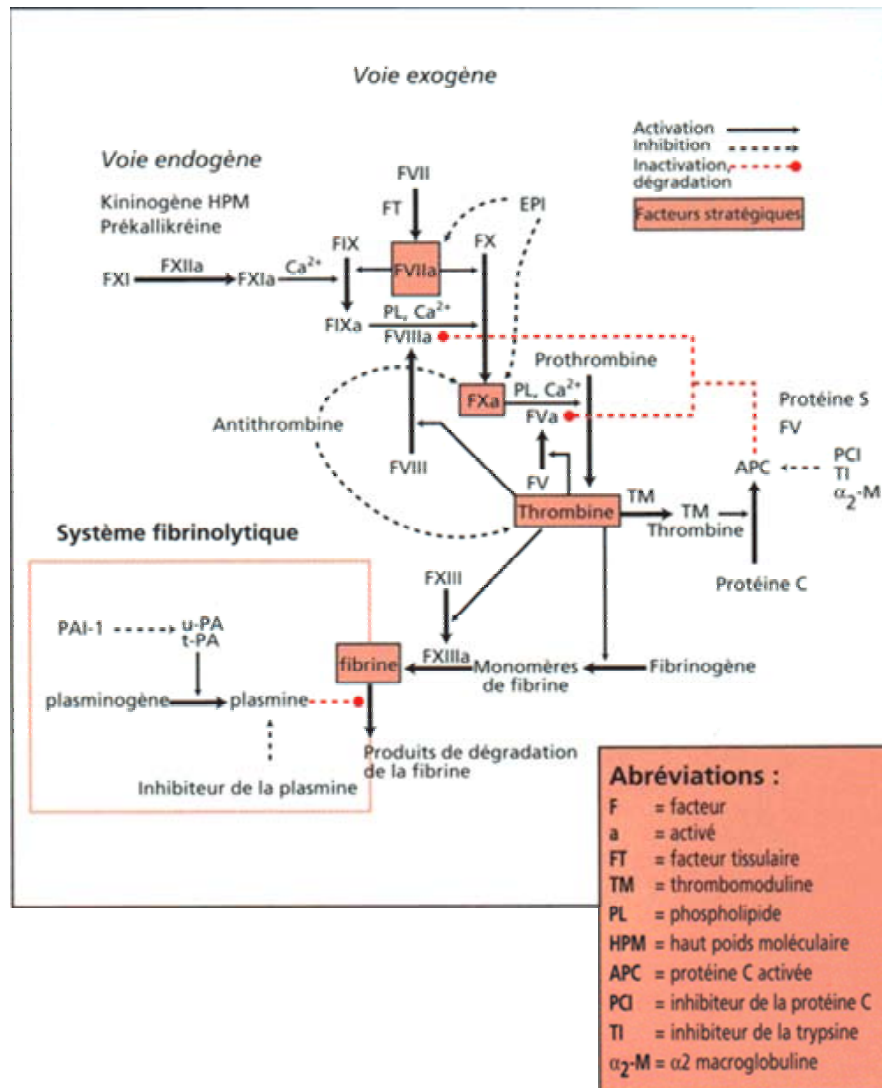


Figure n° 31 : Schéma de la coagulation [20]

A l'état de veille, en l'absence de lésion vasculaire, l'endothélium qui tapisse la paroi interne des vaisseaux assure la fluidité du sang. Il est coagulolytique et vasodilatateur. En présence d'une lésion vasculaire, le sous-endothélium est mis à nu. Il est procoagulant et vasoconstricteur. La grossesse normale se caractérise par un état d'hypercoagulabilité, dont le rôle est de permettre l'arrêt de l'hémorragie lors de la délivrance par une coagulation intravasculaire localisée. Cet état d'hypercoagulabilité est le résultat d'une activation endothéliale, de l'hémostase primaire, d'une activation de la coagulation plasmatique par augmentation des facteurs (facteurs Willebrand, VIII, V, VII, X, II, et fibrinogène) associée à une baisse d'activité des inhibiteurs physiologiques (diminution de l'antithrombine et de la protéine

S), et par une diminution de l'activité fibrinolytique (diminution du t-PA, augmentation du PAI-1 endothélial et présence de PAI-2 placentaire). Le placenta se comporte comme un organe endothélial et anti-fibrinolytique.

La grossesse est donc favorable au développement de la coagulation intravasculaire disséminée en particulier au cours de la prééclampsie.

Les connaissances physiopathologiques reposent sur une multitude d'études biologiques, pré cliniques et cliniques. Elles peuvent être résumées comme suit [21] :

1. L'activation anormale de la coagulation conduit à une thrombinofomation exagérée qui provoque la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Elle est secondaire à l'augmentation pathologique de l'expression du facteur tissulaire ou à son relargage.

2. Les facteurs déclenchant l'expression du facteur tissulaire monocytaire ou endothélial sont multiples : constituants bactériens (paroi, endotoxine), viraux ou fongiques ; médiateurs de l'inflammation (cytokines) ; débris cellulaires. Certains sites viscéraux sont particulièrement riches en facteur tissulaire (utérus, prostate, cortex cérébral) et les lésions focales de ces viscères peuvent déclencher une CIVD grave.

3. La thrombine est le médiateur-clé du processus, puisqu'elle est située au carrefour du processus de coagulation et sujette à un rétro-contrôle, assuré en amont ou en aval par les systèmes anticoagulants physiologiques (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), système de la protéine C, antithrombine). La diminution d'activité de ces systèmes—par consommation, inhibition, lésion endothéliale ou défaut de synthèse hépatique—conduit à l'emballement du processus coagulant.

4. La consommation secondaire des facteurs de l'hémostase touche à la fois les plaquettes et les facteurs coagulants. Si les capacités de synthèse de ces facteurs ne sont pas débordées par le processus de consommation, il n'existe pas de syndrome hémorragique, la CIVD est dite compensée, et évolue sur le mode thrombotique. La CIVD est dite décompensée et peut se compliquer de manifestations hémorragiques graves, soit lorsque les capacités de synthèse hépatique sont débordées (par l'intensité ou la durée de la consommation ou par l'existence d'une pathologie hépatique préalable ou acquise), soit lorsque le processus de fibrinolyse secondaire est exacerbé ou prédominant.

Dans la prééclampsie, la CIVD est caractérisée par une activation pathologique de la coagulation, initiée par une lésion endothéliale. Cette activation pathologique de la coagulation peut être compensée par les inhibiteurs naturels (antithrombine, protéine C, et TFPI) qui sont consommés. Elle peut se décompenser par dépassement du potentiel inhibiteur naturel ou par déficit constitutionnel quantitatif ou qualitatif en inhibiteurs naturels (thrombophilie). La microthrombose vasculaire est la conséquence de cette décompensation. Associée au vasospasme, elle est responsable de microischémies qui peuvent apparaître au niveau placentaire (retard de croissance in utero, souffrance fœtale, voire mort in utero, et infarctus placentaires) ou au niveau des organes maternels (hépatique : HELLP syndrome, rénal : insuffisance rénale, cérébral : éclampsie, microischémies et peut-être cardiaque). En cas d'excès de pression artérielle sur ces vaisseaux fragilisés, spasmés et thrombosés, une rupture vasculaire peut survenir à type de micropétéchies cérébrales voire d'hémorragie intracérébrale, d'hématome sous-capsulaire du foie et surtout d'hématome rétroplacentaire.

Dans les hémorragies obstétricales, l'hématome rétroplacentaire et la mort fœtale in utero, la CIVD est caractérisée par un relargage massif de facteur tissulaire (dont l'endomètre et les tissus fœtaux sont très riches) après rupture de la barrière placentaire. Ce relargage de facteur tissulaire dans la circulation maternelle crée les conditions d'une activation générale et brutale de la coagulation qui dépasse les capacités inhibitrices naturelles. La balance coagulation-anticoagulation se fait vers la coagulation avec consommation des facteurs de coagulation et en particulier du fibrinogène et la balance fibrinolyse-antifibrinolyse en faveur de la fibrinolyse. La CIVD accentue le phénomène hémorragique initial, par un saignement incoagulable.

5- Physiopathologie de la thrombopénie:

La thrombopénie serait liée à une consommation accrue des plaquettes (agrégation plaquettaire au niveau des lésions endothéliales), à une diminution du temps de vie plaquettaire et/ou à une destruction plaquettaire augmentée. En fait, le taux plasmatique de protéines spécifiques à la plaquette (comme la β -thromboglobuline ou le facteur plaquettaire 4) augmente dans la prééclampsie, suggérant une agrégation et une dégranulation plaquettaire actives.

L'étiologie de la thrombopénie semble donc multifactorielle, liée à des facteurs endothéliaux, à des mécanismes auto-immuns et/ou à une activation de la coagulation [22].

II- Epidémiologie de la prééclampsie sévère:

Entre mai 2007 et février 2008 nous avons colligé 234 cas de prééclampsie sévère et d'éclampsie sur un total de 10210 accouchements, soit une incidence globale de 2,29%. Le pourcentage de prééclampsie, et surtout de prééclampsie sévère, est en fait bien plus variable suivant les pays, avec une incidence nettement plus élevée dans les pays en voie de développement. Elle est comparable à celle rapportée par une étude réalisée dans un CHU en Iran et qui était de 3,17% [23]. Bien que l'incidence exacte de la prééclampsie sévère reste inconnue, il apparaît que l'incidence de cette pathologie est très élevée dans notre région en comparaison avec les chiffres rapportés aux Etats-Unis d'Amérique (0,90%) [24], au Royaume-Uni (0,39 à 0,50%) [25, 26] et à Singapour (0,29%) [27]. Cette incidence très élevée dans notre maternité peut être expliquée par le grand nombre de référées que nous recevons des autres structures sanitaires urbaines et rurales. En effet, 62,4% des prééclampsies sévères étaient référées vers notre hôpital. Parmi toutes les patientes de notre étude, 67,1% ont consulté dans un délai inférieur à 12 heures, car notre hôpital est bien desservi. Malgré cela, les 32,9% patientes qui ont consulté après un délai de 12 heures soulève le problème du transport médicalisé qui persiste dans certaines régions.

L'âge moyen de nos patientes est de 28 ans \pm 7.233 avec des extrêmes de 16 à 45 ans. L'âge jeune et la primigestité sont des facteurs de risques connus de la prééclampsie. En effet, plus de la moitié de nos patientes sont âgées de moins de 30ans avec une fréquence de 64,4%. Parmi elles 47% sont primigestes et 51,7% sont primipares. Nos résultats sont comparables à la moyenne d'âge de l'étude iranienne : 28,32 \pm 6,81 [23], et au pourcentage des primipares 50,53% [26].

Nous avons constaté que 70,9% des patientes n'avaient pas bénéficié d'un suivi de leurs grossesses. Ceci peut être expliqué par le fait que la grossesse soit encore considérée dans

notre société comme un phénomène physiologique ne comportant pas de risques de complications, et par le fait qu'une grande partie de nos patientes soient issue d'un milieu rural.

Le tableau I montre que l'absence de certains signes de gravité n'élimine pas la gravité de la prééclampsie, mais il faut chercher les autres signes de gravité déjà définis [2]. Il montre également que la présence d'un seul signe de gravité suffit pour retenir le diagnostic de sévérité de la maladie.

Le manque de méthodes diagnostiques simples telles que les bandelettes urinaires compromettent la prise en charge des parturientes dans notre maternité. Seulement 56,6% des patientes ont bénéficié d'une recherche de protéinurie à la bandelette. Treize patientes avaient une protéinurie négative au moment de la réalisation du test. En l'absence de protéinurie, la prééclampsie doit être envisagée quand l'hypertension est associée à des symptômes neurosensoriels persistants, des douleurs abdominales épigastriques ou de l'HCDt associées à des nausées et vomissements, ou avec une thrombopénie et des enzymes hépatiques perturbées [28,29].

L'incidence globale de l'éclampsie dans notre série est de 0,74% avec une mortalité maternelle de 2,6%. L'incidence de l'éclampsie varie de 0,03 à 0,9% avec une mortalité maternelle de 0,5 à 10% selon la disponibilité de soins intensifs de qualité [30,31]. Nos résultats sont comparables aux chiffres rapportés par la même étude iranienne [23] où l'incidence est de 0,6%. Dans les pays développés, l'incidence globale de l'éclampsie est relativement stable. Elle est de l'ordre de 0,4 à 0,5% dans les pays développés [32], alors qu'elle varie largement dans les pays en voie de développement où elle est de 0,6 à 1% [33].

III- Facteurs de risque et pronostiques des troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et l'éclampsie :

1-Troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère et l'éclampsie:

1-1. incidence des troubles de l'hémostase :

Parmi les patientes de notre étude, 25 femmes ont développé des troubles de l'hémostase, soit une incidence de 25,21%. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par Mjahed [34] qui a trouvé une incidence plus élevée (38%). Il faut noter que son étude portait seulement sur des patientes compliquées d'éclampsie, dont la maladie était donc plus grave ; De plus, la période de son étude était plus longue, étalée sur quatre ans.

1-2. facteurs influençant cette incidence :

On a constaté que les patientes chez lesquelles le diagnostic de prééclampsie sévère ou d'éclampsie a été fait avant 34 SA avaient développé plus de troubles de l'hémostase que celle qui ont été admises après. Cette donnée a été confirmée par Heilmann et ses collaborateurs [35], qui ont montré que les patientes ayant développé une prééclampsie sévère précoce (≤ 34 SA) constituent un sous-groupe différent des autres prééclamptiques sévères. Elles ont un haut risque de développer les troubles d'hémostase.

En effet, le taux de plaquettes à l'admission était inférieur à $150000/\text{mm}^3$ chez les patientes avec des troubles d'hémostase, alors qu'il était normal chez les patientes prééclamptiques sévères qui n'en ont pas développé. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,000000$). Selon Leduc et ses collaborateurs, la numération plaquettaire est un bon indicateur prédictif de la sévérité de la maladie chez les prééclamptiques sévère [36]. Ils ont établi qu'un taux de plaquettes $\leq 150000/\text{mm}^3$ était associé à 50% de chance de développer ultérieurement une thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$.

1-3. Impact des troubles d'hémostase sur le pronostic materno-fœtal :

a- Mortalité maternelle :

Bien que la différence entre la mortalité maternelle chez les prééclamptiques sévères ou les éclamptiques avec ou sans troubles d'hémostase ne soit pas statistiquement significative (respectivement 3,4 contre 0,6%), nous pensons que ces troubles constituent un important facteur pronostique de décès maternels au cours de la prééclampsie sévère ou l'éclampsie, vue l'importante morbidité maternelle qui lui est associée. Dans l'étude de Mjahed [34], la mortalité associée aux troubles d'hémostase compliquant l'éclampsie était de 10%.

b- Morbidité maternelle :

Les patientes qui présentent une prééclampsie sévère ou une éclampsie compliquées de troubles d'hémostase ont développé plus de complications maternelles que celles de l'autre groupe. De ces complications, l'hémorragie et l'insuffisance rénale aigue compliquaient plus le premier groupe avec une différence statistiquement significative.

La prééclampsie sévère et l'éclampsie sont donc les étiologies principales de l'insuffisance rénale aigue obstétricale. Ceci a été également mis en évidence par une étude réalisée à Casablanca, dans laquelle la prééclampsie sévère était la cause prédominante des insuffisances rénales obstétricales surtout au cours du 3^{ème} trimestre [37]. Drakeley et al. [9] avaient rapporté une incidence de l'insuffisance rénale aigue au cours de la prééclampsie sévère inférieure à la notre (1 cas pour 1060 contre 5 cas pour 1060 dans notre étude), mais l'ont tout de même considéré très élevée au sein de leur population d'étude. D'autres données plus anciennes concernant l'expérience d'un centre afghan, ont montré que 18% des insuffisances rénales aiguës étaient d'origine obstétricales, et que 20,9% parmi elles ont compliqué des prééclampsies [38]. D'autre part, la prééclampsie sévère est un état d'hypovolémie relative et de vasoconstriction, et la survenue d'une hémorragie aggraverait cette hypovolémie, ce qui expliquerait l'incidence très élevée d'insuffisance rénale aigue. En effet, parmi les causes de cette dernière au cours de la prééclampsie, les étiologies pré-rénales (en rapport avec une hypoperfusion rénale sans implication du parenchyme) et intra-rénales (qui concernent des dommages intrinsèques du parenchyme rénal comme la nécrose tubulaire aigue qui est fréquente au cours de la prééclampsie) représentent 83 à 90% de toutes les insuffisances rénales au cours de la prééclampsie [39,40,41].

c- Mortalité et morbidité périnatales :

La prématurité ou un état de mort apparente à la naissance (score d'APGAR à la naissance ≤ 3) survenaient plus chez les nouveau-nés de mères ayant une prééclampsie sévère ou une éclampsie compliquées de troubles d'hémostase que chez les autres nouveau-nés. Ces résultats étaient statistiquement significatifs avec respectivement $p=0.0015$ et $p=0.0017$.

La moyenne du poids à la naissance des nouveau-nés de mères ayant une prééclampsie sévère ou une éclampsie compliquées de troubles d'hémostase est inférieure à celle des autres

nouveau-nés sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Ce faible poids de naissance serait plus en rapport avec la prématurité iatrogène qu'avec l'hypotrophie.

La survenue de troubles de l'hémostase au cours de la prééclampsie sévère ou de l'éclampsie était corrélée à une mortalité néonatale plus importante en comparaison avec la mortalité néonatale en l'absence de ces troubles avec une différence statistiquement significative.

Nous n'avons pas pu comparer ces résultats avec d'autres résultats parce qu'il n'y avait pas dans nos références bibliographiques des études ayant fait une comparaison globale du pronostic périnatal de nouveau-nés de mères prééclamptiques sévères ou éclamptiques avec ou sans troubles d'hémostase.

2-Thrombopénie :

2-1. incidence de la thrombopénie :

Dans notre série, 22 patientes ont développé une thrombopénie isolée, ce qui correspond à un pourcentage de 9,40%. Chez les patientes présentant une prééclampsie sévère ou une éclampsie, la numération plaquettaire à l'admission est le meilleur indice d'une thrombopénie ultérieure [36]. La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment rencontrée dans la prééclampsie ou l'éclampsie. En effet, 11 à 50% des patientes prééclamptiques ou éclamptiques présentent un taux de plaquettes $< 150000/\text{mm}^3$ [36, 42-46]. Cette thrombopénie peut précéder les signes cliniques de plusieurs semaines. Une thrombopénie significative ($< 100000/\text{mm}^3$) s'observe dans 11 à 29% des prééclampsies sévères [47].

2-2. Facteurs influençant l'incidence de la thrombopénie :

Barton et ses collègues ont trouvé que la numération plaquettaire était significativement associée à la sévérité de la pression artérielle diastolique de la mère ($p=0.013$), à l'importance de la protéinurie par bandelettes urinaires ($p=0.003$), au pic du taux de LDH ($p<0.001$), au pic

du taux des ASAT ($p < 0.001$), à l'accouchement par césarienne ($p = 0.024$), et à la durée d'hospitalisation ($p = 0.035$) [48]. Dans notre série, cette complication n'était corrélée d'une façon statistiquement significative ni aux chiffres tensionnels, ni au taux des ASAT à l'admission, ni à la durée d'hospitalisation ni à l'accouchement par césarienne. Par contre elle était corrélée au taux de transfusion de PSL ($p = 0,0001$).

La thrombopénie survient habituellement chez les patientes éclamptiques (30%) plus que chez les patientes présentant une forme modérée ou sévère de prééclampsie (15%–18%) [49]. Il a été rapporté que l'incidence de la thrombopénie ($\leq 100000/\text{mm}^3$) au cours de l'éclampsie variait de 1,6% [50] à 55,6% [51]. Contrairement à notre série, 17,1% des éclamptiques ont développé une thrombopénie contre 18,5% de celles qui n'ont pas convulsé et ayant développé cette complication ($p = 0.7992$). Parmi nos patientes éclamptiques, celles qui ont convulsé en post-partum ont développé plus de thrombopénies.

Dans une étude analysant la thrombopénie chez 446 cas avec éclampsie, P. Vigil-De Gracia et ses collègues rapportent que 148 patientes (33.2%) avaient des plaquettes $\leq 100000/\text{mm}^3$ et que 10% avaient des plaquettes $\leq 50000/\text{mm}^3$ [52]; cette incidence étant inférieure à celle rapportée par Lopez-Llera et ses collègues (55.6 et 28%, respectivement), mais supérieure à celles rapportées par Pritchard et al. (16.8 et 3.2%) [51,45]. La différence entre ces trois études ainsi que la notre est peut être due aux variations des numérations plaquettaires et au moment où elles ont été obtenues. Les numérations plaquettaires utilisées ont été obtenues avant les crises d'éclampsie [52].

2-3. impact de la thrombopénie sur le pronostic materno-fœtal :

Romero et ses collègues ont montré que la numération plaquettaire chez les patientes présentant des troubles hypertensifs gravidiques était le meilleur indicateur des complications maternelles et périnatales, et que la majorité des complications néonatales étaient dues à la prématurité [44].

Selon une étude sur la thrombopénie modérée à sévère au cours de la grossesse, les femmes enceintes ayant une thrombopénie présentent plus de cas de prématurité, de souffrance

fœtale, de retard de croissance, et de mort fœtale; dont l'étiologie essentielle est le HELLP syndrome et la prééclampsie sévère [53].

Le tableau n° XI compare les issues néonatales chez les patientes avec une prééclampsie sévère avec ou sans thrombopénie et qui montre que la thrombopénie présage d'une évolution néonatale défavorable [48]:

Tableau n° XI : Corrélation entre la thrombopénie et les complications néonatales chez les nouveau-nés de patientes prééclamptiques sévères (adapté de [48])

	Numération plaquettaire normale (n=213)	Thrombopénie (n=114)	Valeur de p
Age gestationnel	34,3±3,8	31,9±4,3	0,0001
Poids à la naissance	2167±915	1658±922	0,0001
RCIU (%)	46 (22)	34 (30)	0,073
Détresse respiratoire (%)	34 (16)	27 (24)	0,0001
Jours en USI néonatale	11±18	23±30	0,0003
Jours sous respirateur	8±41	24±67	0,027
Mortalité périnatale	7 (3)	6 (5)	0,405

3-HELLP syndrome :

Le HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) est né sous la plume de Weinstein en 1982. Dans sa publication princeps, il a défini l'hémolyse par l'existence d'un frottis sanguin périphérique anormal avec présence de schizocytes dans 97 % des cas et diminution de l'hématocrite dans 72 % des cas, ce qui constitue un facteur inhabituel dans la prééclampsie qui habituellement comporte une hémococoncentration. La cytolysse était caractérisée par une élévation des transaminases dans 100 % des cas sans que le seuil pathologique ne soit

précisé. La thrombopénie était définie par une numération plaquettaire inférieure à 100 000 /mm³, chiffre constamment retrouvé dans la série de Weinstein [54].

En 1990, dans une série plus importante, Sibai reprenait les critères initiaux et les complétait (Tableau n° XII) [49]. Pour cet auteur, l'anémie hémolytique se définissait par l'existence de schizocytes sur le frottis sanguin périphérique, par la chute de l'haptoglobine mais aussi par l'augmentation de la bilirubine liée (>12 mg/l) et l'augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) (>600 U/l). La cytolyse était définie par une valeur des transaminases supérieure à 70 U/l correspondant à plus trois déviations standards et par une élévation des LDH supérieure à 600 U/l. Le seuil de thrombopénie était le même que celui de Weinstein.

Tableau n° XII : Critères diagnostiques du HELLP syndrome selon Sibai [55]

<p><i>Hémolyse (association d'au moins deux signes)</i></p> <p>Présence de schizocytes sur le frottis sanguin</p> <p>LDH (lactico-déshydrogénases)>660 UI/L</p> <p>Bilirubine totale ≥ 12 mg/L</p> <p><i>Élévation des enzymes hépatiques</i></p> <p>ASAT (aspartate aminotransférase)>70 UI/L</p> <p><i>Thrombopénie</i></p> <p>Plaquettes < 100000mm⁻³</p>
--

Le HELLP syndrome peut survenir dans deux circonstances bien différentes. Il va soit se greffer sur une prééclampsie déjà existante, soit il apparaîtra de façon aiguë au cours d'une grossesse normale révélant ainsi l'état de prééclampsie. [56].

3-1. Incidence :

En tenant compte de ces critères stricts de définition, on a trouvé que 36 de nos patientes ont développé un HELLP syndrome, soit une incidence de 15,4%. Parmi celles-ci, 9 avaient un HELLP syndrome complet et 27 ont eu un syndrome partiel, soit un taux de 3,8 et

11,5% respectivement. D'autres études ont trouvé que le HELLP syndrome est concomitant de 4 à 10 % [57–59] des prééclampsies et de 30 à 50% [60] des éclampsies. Dans notre série, le HELLP syndrome a compliqué 10,2% des prééclampsies sévères et 26,3% des éclampsies. Parmi les patientes prééclamptiques, 6% manifesteront une seule anomalie évoquant le HELLP syndrome— usuellement une élévation des enzymes hépatiques ou une thrombopénie— ,12% en développeront deux, et près de 10% manifesteront les trois anomalies [55].

Cependant l'incidence réelle du HELLP syndrome reste inconnue compte tenu des différents critères diagnostiques retenus dans les séries. Les seuils pathologiques des paramètres biologiques doivent être définis de manière stricte pour éviter de parler abusivement de ce syndrome [61]. Bien que plusieurs auteurs ont montré que le HELLP syndrome est une complication de la prééclampsie et de l'éclampsie, Sibai ainsi que Martin ont observé que l'hypertension et la protéinurie pouvaient être absentes ou minimales [55,62]. En effet, 90% des HELLP syndromes sont associés à une prééclampsie ce qui veut également dire que 10 % des patientes ne présentent ni hypertension artérielle ni protéinurie [55]. Parmi nos patientes avec HELLP syndrome, 85% avaient une protéinurie au Labstix® positive. Par ailleurs, 70 % des HELLP surviennent avant l'accouchement et les 30 % restants se déclarent dans le post-partum, qu'une prééclampsie ait existé ou non auparavant [55].

3-2. Facteurs influençant cette incidence :

Notre étude montre que les patientes chez lesquelles l'éclampsie est survenue en pré ou perpartum ont développé plus de HELLP syndromes (prépartum : 15,4% et perpartum : 42,3%). De même, Mattar et ses collègues [63] ont également constaté que la survenue d'une éclampsie en antepartum était significativement associée à une plus haute incidence de HELLP syndrome ($P=0.005$).

La moyenne d'âge gestationnel des prééclampsies sévères compliquées de HELLP syndrome dans notre série est supérieure à celle des grossesses sans HELLP syndrome sans que cette différence n'ait une signification statistique ($p=0,6343$), ceci montre que les prééclampsies sévères compliquées de HELLP syndrome surviennent plus tardivement que celles non compliquées par ce syndrome. Une étude rétrospective concernant 485 patientes présentant une

prééclampsie sévère a montré que le groupe ayant une prééclampsie sévère précoce (survenue <34 SA) ont développé plus de HELLP syndrome (29 vs 21%, P<0.03) que celui ayant manifesté la prééclampsie tardivement (survenue >34SA) [64].

3-3. Impact du HELLP syndrome sur le pronostic maternel et fœtal :

a-Mortalité maternelle :

La mortalité maternelle, exprimée comme un taux, mesure le risque obstétrical pour 100000 naissances vivantes. Elle a été internationalement définie comme le nombre total de femmes décédées au cours de la grossesse ou au cours des 42 jours après la fin de la grossesse [65] La mortalité maternelle due au HELLP syndrome qui a été rapportée varie de 0 à 24% [55]. Des données issues des pays développés ont montré une mortalité maternelle due à la prééclampsie d'environ 10% et à cause du HELLP syndrome dans 3 à 5% [66,67].

La série la plus récente de Weinstein notait deux décès maternels sur 57 cas (3,5 %) [68]. La publication la plus significative est celle de Sibai qui ne rapportait que 5 décès sur 442 HELLP syndrome, ce qui correspond à une incidence de 1,1 % [69]. Ces décès n'étaient pas directement liés au HELLP syndrome mais plutôt aux complications associées à des syndromes vasculo-rénaux sévères (hématome sous-capsulaire du foie, insuffisance rénale aiguë, éclampsie) [58]. Dans notre série, la mortalité maternelle était de 1,3% et celle due au HELLP syndrome était de 11,1% (2 décès maternels sur les 3).

b- Morbidité maternelle :

Les patientes souffrant de HELLP syndrome sont à haut risque de développer une CIVD, un hématome rétroplacentaire, un œdème aigu du poumon, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), la rupture d'un hématome hépatique, une insuffisance rénale aiguë ou une défaillance multiviscérale [70,71].

Tableau n° XIII : Complications maternelles associées au HELLP syndrome

	Notre étude	Sibai [69]	Martin [72]	Haddad [73]
Eclampsie (%)	55,6	9	12	6
HRP (%)	11,1	16	-	10

CIVD (%)	11,1	21	12	8
Transfusion (%)	33,3	55	29	22
Insuffisance rénale (%)	13,9	7	1	5
OAP (%)	2,8	6	15	10

HRP : hématome rétroplacentaire ; **CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée ;

OAP : œdème aigu du poumon

Une étude rétrospective portant sur 453 parturientes pour évaluer les complications du post-partum survenant chez les patientes prééclampsiques ou avec un HELLP syndrome [74] a montré que la présence simultanée d'un HELLP syndrome avec une prééclampsie est associée à la survenue de complications du post-partum (OR : 1,74, 95% IC : 1,02–2,93), tandis que le risque de survenue de ces complications au cours d'une prééclampsie non compliquée de HELLP syndrome est significativement moindre. Elle a conclu que la césarienne au cours de la prééclampsie ou du HELLP syndrome augmentait la morbidité du post-partum, mais après une régression logistique, les 6 principaux facteurs de risques associés aux complications du post-partum étaient : l'ascite ou l'OAP ; numération plaquettaire <100000/mm³, acide urique >360µmol/l, créatinémie >120µmol/l ou une protéinurie >5g/l.

L'incidence des complications maternelles est plus élevée dans les formes complètes que dans les formes partielles du HELLP syndrome [51]. En effet, Les syndromes HELLP n'ont pas tous la même gravité, comme le confirme l'analyse de 54 décès maternels chez ces patientes, qui montre que 60 % des décès s'observent chez des patientes ayant moins de 50 000 plaquettes et 35 % chez des patientes ayant un taux de plaquettes entre 50 et 100 000/mm³ [75].

L'étude de 777 patientes ayant un HELLP syndrome confirme que lorsqu'il existe moins de 50 000 plaquettes, dans 50 % des cas des complications maternelles graves sont observées [59]. La même étude rapporte qu'il y avait une solide association entre la classe du HELLP syndrome et les troubles de coagulation, avec une tendance linéaire significative dans les risques (P<0,001). Le HELLP syndrome partiel et la pré-éclampsie sévère ont un risque de complications bien moindre [59,34]. Le HELLP syndrome partiel peut progresser vers un HELLP syndrome complet parce que les perturbations des bilans paracliniques peuvent survenir après un intervalle

de temps variable [76]. Audibert et ses collègues n'ont pas observé de CIVD ou d'autres complications maternelle ou périnatales parmi les femmes présentant un HELLP syndrome partiel ou une prééclampsie sévère [77]. Cette information suggère que les patientes avec un HELLP syndrome partiel peuvent avoir quelques complications mais elles ne seront pas aussi sévères que celles du HELLP syndrome complet. Ceci souligne l'importance de reconnaître le HELLP syndrome comme une entité distincte qui est associée avec une mortalité maternelle grave [78].

Notre étude a montré une association statistiquement significative entre le HELLP syndrome et l'éclampsie : 26,3% de HELLP syndrome chez les éclamptiques contre 10,2% chez les prééclamptiques sévères ($p=0,00141007$). Vigil-De Gracia [79] a également rapporté une association fréquente et significative entre le HELLP syndrome et l'éclampsie de l'ordre de 34.6%. Cette association solide a été auparavant rapportée par Miles et ses collègues [80]. Ces données s'opposent à celles trouvées par Sibai et ses collègues [81] qui ont rapporté une faible association entre les deux. Certains pensent que le HELLP syndrome est un facteur de risque élevé d'éclampsie aussi bien en antepartum qu'en post-partum [55,82]. Haddad et ses collègues [73] ont décrit une tendance significative vers l'augmentation du risque de survenue d'éclampsie avec la précocité de l'âge gestationnel de survenue du HELLP syndrome. Ils ont aussi démontré que la race noire était associée à un risque élevé de survenue d'éclampsie parmi les femmes souffrant de HELLP syndrome sans que cet effet ne soit associé à l'âge gestationnel lors du diagnostic. Enfin, ils ont rapporté qu'un antécédent de prééclampsie lors d'une grossesse suivante était associé à un risque élevé de survenue d'un hématome rétroplacentaire parmi les femmes présentant un HELLP syndrome. En outre, Witlin et ses collègues [82] avaient montré que l'âge maternel, la nulliparité et la grossesse compliquée d'une hypertension artérielle chronique n'étaient pas des facteurs de risque d'issue défavorable maternelle.

La CIVD au cours du HELLP syndrome est la complication la plus fréquente. Elle est de mauvais pronostic en raison du risque hémorragique. En effet, nous avons trouvé que 11,1% de ce groupe de patientes ont développé une CIVD contre 1% de celles n'ayant pas de HELLP syndrome ($p=0,0057330$). Tank [83] rapporte lui aussi que la CIVD est la complication la plus fréquente retrouvée dans 61% des cas. Ben Letaïfa [61] rapporte dans sa série un taux de 15 à 21% de CIVD. Pour Levy[84] la fréquence de la CIVD était de 20%. Enfin Sibai et ses collègues [69]

ainsi qu'Audibert [77] ont rapporté une haute incidence de CIVD (15–21%) chez les patientes présentant un HELLP syndrome.

L'insuffisance rénale était une complication très fréquente chez les patientes avec HELLP syndrome, puisqu'elle est rapportée chez 13,9% de celles-ci, alors qu'aucune patiente sans HELLP syndrome n'a développé cette complication ($p=0,00006$). L'OAP est survenu chez 2,8% des malades avec un HELLP syndrome. L'œdème aigu du poumon a été rapporté dans 6 % des cas et l'insuffisance rénale aiguë dans 7,7 % [69]. Il semble que ces deux complications ne soient pas inhérentes au HELLP syndrome mais plutôt à la sévérité de la prééclampsie. Ces trois situations cliniques (CIVD, œdème pulmonaire et insuffisance rénale) sont souvent associées à un décollement prématuré du placenta normalement inséré qui survient dans 16 % des HELLP syndromes [69].

Une des complications relativement spécifique du HELLP syndrome est l'hématome sous-capsulaire du foie [80]. Moins de 200 cas ont été décrits, généralement situés dans le lobe hépatique droit (75 %). De ces HSCF, 70 à 95 % sont survenus lorsqu'il existait une prééclampsie ou une éclampsie associées au HELLP syndrome. Son incidence est de 0,9 % (4/442) dans la série de Sibai [69]. Aucune de nos patientes n'a développé cette complication.

Selon une étude d'Isler et ses collègues, l'hémorragie cérébrale (36% des cas) constituait la principale et la plus fréquente cause de décès maternels [70].

c- Mortalité périnatale :

La mort périnatale au cours du HELLP syndrome est étroitement liée à des complications de la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, et l'hématome rétroplacentaire. Les taux rapportés varient de 7,7 % à 60 % des cas [82]. Ce taux était de 38,9% dans notre étude. Le taux de morts in utero atteignait 19,3 % dans la série la plus longue [58]. Ce taux n'est pas lié au syndrome biologique lui-même mais plus probablement aux complications associées. L'incidence de la MFIU au cours du HELLP syndrome dans notre série est de 11,1%.

À l'opposé du pronostic maternel, le pronostic néonatal n'est pas influencé par l'existence d'un HELLP syndrome dans la population des femmes prééclamptiques ou éclamptiques. Abramovici [85] a en effet constaté que la mortalité néonatale chez les enfants

extraits à des termes comparables était identique dans les cas où il existait un syndrome HELLP complet, partiel ou une prééclampsie sévère, et pour chacune de ces pathologies, la morbidité et la mortalité néonatales diminuaient à mesure que l'âge gestationnel augmente.

d- Morbidité néonatale :

Le risque principal est la prématurité. Parmi 38 nouveau-nés prématurés recensés dans notre étude, 19,4% étaient issus de grossesses compliquées de HELLP syndrome contre 13,6% de mères avec prééclampsie sévère. Pour Abramovici [85], la médiane d'apparition de ce syndrome est de 32 SA, induisant dans près de 50 % des cas une prématurité sévère responsable en grande partie du pronostic néonatal. Dans une autre étude, 93 enfants sur 114 (82 %) étaient nés avant 37 SA avec un terme moyen à l'accouchement de 32,1 semaines [71]. Il s'agit souvent d'une prématurité iatrogène, induite en raison des anomalies biologiques maternelles.

Eeltink et ses collègues ont étudié rétrospectivement l'issue de 87 grossesses compliquées par HELLP syndrome et ont conclu que le pronostic périnatal était médiocre mais sans trouver de changements pathologiques néonataux spécifiques causés par le HELLP syndrome [86]. Harms et ses collègues ont évalué 80 grossesses compliquées de HELLP syndrome avec un taux élevé de césariennes (98%) et ont conclu que le pronostic néonatal chez les patientes de leur étude était comparable à celui des nouveau-nés avec un âge gestationnel similaire, et que les enfants hypotrophiques n'avaient pas de spécificité en cas de HELLP par rapport à ceux découverts lors de prééclampsies sans HELLP associé [87].

Par ailleurs, les risques de souffrance fœtale aiguë sont majorés en présence d'un hématome rétroplacentaire, complication décrite dans 20 % des cas par Magann [88]. Dans 32 % de ces syndromes, le fœtus présentait un retard de croissance intra-utérin. Là encore, le syndrome biologique n'est pas la cause de l'hypotrophie mais celle-ci accompagne une pathologie vasculo-rénale maternelle.

4-CIVD :

4-1. Incidence :

Six patientes ont présenté une CIVD, ce qui représente un pourcentage de 2.6%. La survenue de la CIVD chez les patientes prééclamptiques ou éclamptiques est variable dans les études publiées, de 1.6 à 39% [70,73,81,89], principalement à cause de l'utilisation de critères disparates.

Mjahed [34] a défini la CIVD par l'existence d'au moins trois critères parmi les suivants: $Pq < 100\ 000/mm^3$, un taux de Fg $< 3\ g/l$, un TP allongé, une recherche positive des CSMF, et un taux de PDF ou de D-dimères augmentés. Son incidence était de 11%. Quant à l'évolution, elle était généralement de mauvais pronostic (50% des décès dans cette série). Dans notre série, aucune patiente ayant développé une CIVD n'est décédée.

4-2. facteurs influençant son incidence, impact sur le pronostic materno-foetal :

L'association de la CIVD avec un HELLP syndrome est un sujet de controverses. Sibai et ses collègues ont défini la CIVD par l'association de saignements importants avec une thrombopénie ($< 100\ 000/mm^3$), une fibrogénémie inférieure à 300mg/dL, et des produits de dégradation de fibrine (PDF) supérieurs à 40 μ g/mL [71]. En utilisant cette définition stricte, il a rapporté une incidence de la CIVD au cours du HELLP syndrome de 38%. Ceci correspond à nos résultats, puisqu'on a trouvé que le HELLP syndrome était statistiquement corrélé à la survenue de CIVD, avec 66,7% des cas présentant cette association morbide ($p=0,00573$). Pour Van Dam et Aarnoudse la CIVD était présente dans 100 % des cas [71,90]. La controverse est probablement liée à l'existence d'un cercle vicieux ne permettant pas de définir l'élément primitif, la CIVD ou le HELLP syndrome. La CIVD serait liée d'une part à une activation plaquettaire par augmentation du thromboxane A2, de la sérotonine et par agglutination plaquettaire, et d'autre part à un lien étroit avec les lésions endothéliales et le déficit en prostacycline. L'utilisation de tests sensibles en permettrait le diagnostic précoce avant l'apparition de complications maternelles et foetales [61,88]. Metz et ses collègues ont suggéré que l'approche la plus pratique et la plus économique pour le dépistage de la coagulopathie consommative au cours de la prééclampsie est la combinaison de la numération plaquettaire

avec le temps de céphaline activé (TCA) [91]. Par ailleurs, Prieto et ses collaborateurs affirment que l'évaluation du TP, TCA et de la fibrinogénémie ne doivent être réalisés que lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $100000/\text{mm}^3$ en cas de prééclampsie, et ils ont estimé que les économies sur le coût dans leur maternité, qui accueillait approximativement 15000 accouchement/an, serait de 286425 dollars américains [92]. Nous considérons qu'un monitoring biologique doit être réalisé systématiquement par des NFS régulières et qu'un bilan d'hémostase avec une étude de la fonction hépatique doivent être demandés à l'admission de chaque patiente prééclamptique sévère ou éclamptique.

Pour Barton [59], la CIVD est toujours associée à un décollement prématuré du placenta normalement inséré. Nos résultats sont concordants avec cette idée puisqu'on a trouvé une corrélation significative entre CIVD et HRP. En effet, 66,7% des patientes ayant développé une CIVD ont eu un HRP au cours de l'évolution de leurs grossesses. Dans une série relativement récente, il apparaît que les taux de complications maternelles (6/10) et de mortalité périnatale (5/21) sont plus élevés en présence de CIVD [75].

Dans une étude entreprise pour déterminer les facteurs de risque d'une évolution défavorable parmi les patientes présentant un HELLP syndrome [88], l'incidence de la CIVD était de 8%, contre 11,1% dans notre série, et celle de la transfusion de dérivés sanguins était de 22%, contre 33,3% dans notre étude. Les femmes ayant un nadir de la numération plaquettaire $<50000/\text{mm}^3$ avaient plus de risque d'avoir une évolution défavorable comparées à celles qui avaient un nadir de numération plaquettaire entre 50000 et $100000/\text{mm}^3$. Dans la même étude, une analyse à variable unique à révélé une incidence élevée de CIVD et de besoin de transfusion de dérivés sanguins chez les patientes avec un nadir de numération plaquettaire $<50000/\text{mm}^3$. Martin et ses collègues ont trouvé que les femmes qui avaient un nadir de numération plaquettaire $<50000/\text{mm}^3$ avaient plus de risque de développer des anomalies hématologiques et de la coagulation, y compris la CIVD et le besoin de transfusion de dérivés sanguins [72].

Sur une série de 16 patientes présentant un HELLP syndrome, Ben letaifa et ses collègues ont trouvé que la CIVD était la complication la plus fréquente [61]. La CIVD a été définie par l'association d'une thrombopénie inférieure à $100\ 000$ plaquettes/ mm^3 , d'un fibrinogène $< 3\text{g/l}$ et de la présence de produits de dégradation de la fibrine ou de D-dimères $> 3\ \mu\text{g/mL}$. Elle était

présente dans 15 à 21 % des cas. Certains auteurs suggèrent l'existence de formes infracliniques (compensées) ou incomplètes de CIVD chez toutes les patientes présentant un HELLP syndrome, et elles seraient diagnostiquables si des tests de coagulation plus sensibles étaient utilisés, tels que les taux plasmatiques de l'antithrombine III, les complexes thrombine-antithrombine III, le fibrinopeptide A et la protéine C [69,88,93-95].

Parmi les nouveau-nés vivants de notre série, 65,8% étaient issus de mères prééclampsiques sévères ou éclampsiques n'ayant pas développé une CIVD, contre 33,3% de nouveau-nés de mères ayant eu cette complication. D'autre part, 66,7% des grossesses compliquées de CIVD ont débouché sur une MFIU contre seulement 8,3% parmi les autres grossesses.

IV- Prise en charge thérapeutique des troubles d'hémostase au cours de la prééclampsie sévère:

1- Traitement curatif :

Le traitement étiologique de la prééclampsie et de ses complications demeure l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta. Cependant, ce traitement peut être à l'origine de complications fœtales, particulièrement en rapport avec une éventuelle prématurité. Dans la prééclampsie sévère, le traitement curatif est fortement conseillé dès 34 semaines d'aménorrhée (SA). En revanche, en dessous de 34 SA, la mortalité et la morbidité périnatales demeurent élevées et incitent à retarder l'arrêt de la grossesse.

L'analyse des études rétrospectives et prospectives concernant les critères d'extraction fœtale dans la prééclampsie sévère indique clairement que l'expectative est bénéfique pour le nouveau-né, lorsque le terme est < 34 SA. Cependant, elle n'est pas dénuée de risques pour la mère. Dans cet esprit de balance des risques, Friedman et al. ont proposé des critères maternels et foetaux qui excluraient ou interrompraient l'attitude conservatrice après une corticothérapie préventive, lorsque cette dernière est possible (tableau XIV) [96]. En revanche, au-delà de 34 SA, l'expectative au cours de la prééclampsie sévère semble peu justifiée.

Tableau n° XIV : Contre-indications à l'expectative dans la prééclampsie [96]

Maternelles	Éclampsie HTA sévère non contrôlée Céphalées ou troubles visuels persistants Œdème aigu du poumon Hématome rétroplacentaire Plaquettes < 100000/mm ³ ASAT ou ALAT > 2 fois la normale + Barre épigastrique persistante
Foetales	Rythme cardiaque fœtal pathologique Retard de croissance intra-utérin sévère Oligoamnios sévère Diastole nulle ?

La survenue d'une thrombopénie au cours de la prééclampsie sévère constituerait à elle seule une indication à une extraction fœtale par la voie la plus rapide.

Pour le HELLP syndrome compliquant une prééclampsie sévère, la conduite obstétricale est un sujet de controverse :

La plupart des auteurs [54,55,69,71,97] recommande un traitement non conservateur par interruption immédiate de la grossesse et ceci quel que soit l'âge gestationnel. Weinstein pense que le HELLP syndrome ne peut pas s'améliorer et que toute attente serait préjudiciable à la mère et à l'enfant [68].

L'autre alternative est un traitement conservateur : un tel traitement n'a pas lieu d'être mis en place après 32 SA. Cependant, lorsque le terme est inférieur à 32 SA et lorsque le taux de plaquettes est > 50000/mm³, certains auteurs proposent, en l'absence de souffrance foetale aiguë et de complications maternelles, de différer le moment de l'extraction foetale. Ceci améliorerait le pronostic foetal, le pronostic maternel, et permettrait un transfert *in utero* vers un centre de niveau tertiaire [98-101]. Roussillon et al. ont proposé une conduite à tenir devant cette situation (figure n° 32). Le HELLP syndrome est de classe 1 lorsque les plaquettes sont < 50000/mm³. Il est de classe 2 lorsqu'elles sont comprises entre 50000/mm³ et 100000/mm³ [56]:

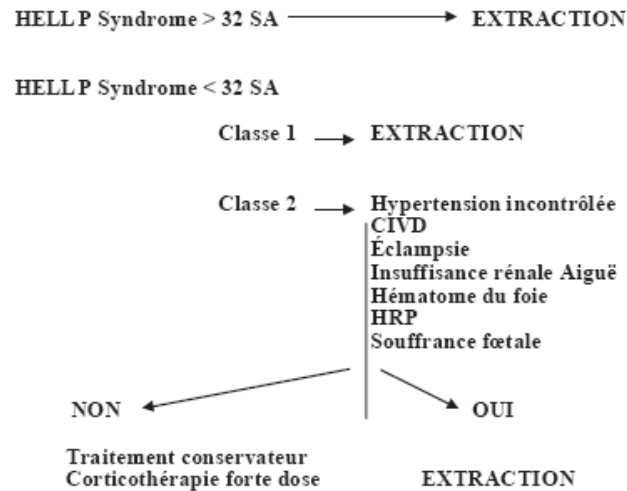


Figure n° 32 : Proposition de conduite à tenir obstétricale du HELLP syndrome

Audibert et al. indiquent l'interruption immédiate de la grossesse dans les circonstances suivantes [102]:

- Signes de souffrance foetale aiguë avec anomalies du rythme cardiaque foetal ;
- Hématome rétroplacentaire ;
- Thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ;
- Signes de CIVD ;
- Hématome sous-capsulaire du foie diagnostiqué par échographie ou scanner.

Lorsque cette décision est prise, une césarienne est le plus souvent réalisée. L'accouchement par voie basse peut être possible sous réserve de l'absence de thrombopénie sévère et si les conditions obstétricales sont favorables. Au cours de la césarienne, toute palpation et mobilisation hépatique sont à proscrire. Une rupture hépatique doit être suspectée en cas d'hémopéritoine et/ou de signes de choc [103].

2- Traitement symptomatique et substitutif :

2-1. Thrombopénies :

La transfusion d'unités plaquettaires au cours des thrombopénies sévères survenant au cours des troubles hypertensifs de la grossesse est peu efficace à cause du processus de leur destruction en cours. Les deux situations où cette thérapeutique substitutive est indiquée sont la thrombopénie avec un syndrome hémorragique et l'obtention d'une numération plaquettaire supérieure à $>50000/\text{mm}^3$ avant une césarienne [104]. La numération plaquettaire retourne habituellement à la normale en moins de 72 heures après l'accouchement [105,106].

Pour évaluer l'efficacité de la transfusion plaquettaire, il faut se doter d'un critère de jugement pertinent et reproductible, en dehors de l'arrêt de l'épisode hémorragique. Le rendement transfusionnel plaquettaire est un moyen d'évaluation indirecte de cette efficacité [8]. Il peut être mesuré de plusieurs façons, soit l'augmentation simple du chiffre de plaquettes circulantes, soit l'incrément post-transfusionnel, ou encore une mesure corrigée qui prend en compte le nombre de plaquettes transfusées et un paramètre lié au patient : poids ou surface corporelle (SC). Ce dernier type de mesure est un peu plus compliqué mais permet de normaliser le résultat quels que soient les paramètres physiques du patient. Le plus utilisé est le « corrected count increment » ou CCI dont la formule est : $(\text{plaquettes post-transfusionnelles} - \text{plaquettes pré-transfusionnelles}) \times \text{SC} \times 100 / \text{nombre de plaquettes transfusées} (\times 10^{11})$, la numération post-transfusion est faite soit 1 h, soit 24 h après la fin de la transfusion. Le plus simple est souvent sa réalisation le lendemain, 24 h après. Le seuil du CCI pour une transfusion efficace est alors de sept. Bien qu'encore discuté, certains préférant utiliser l'incrément plaquettaire corrigé par une analyse régressive [108,109], le CCI reste la mesure de référence.

Il faut, chaque fois que possible, utiliser des produits adéquats, et en particulier une quantité de plaquettes ABO compatibles, adaptée au poids du patient. Si l'on peut transfuser des plaquettes en dehors de toute compatibilité ABO, la présence d'Ac ABO dans le plasma du produit a été impliquée dans le risque d'accident d'hémolyse [110]. Cependant l'incompatibilité ABO antigénique (Ac, chez le patient, dirigé contre un Ag ABO porté par les plaquettes—exemple : patient O recevant des plaquettes d'un donneur A) peut conduire à une diminution du rendement transfusionnel postplaquettaire [111].

Concernant la thrombopénie due au HELLP syndrome, il est à noter qu'une plasmaphérese pourrait être proposée après 72 heures de thrombopénie dans le post-partum. Martin et al. ont

effectué des échanges plasmatiques chez 18 femmes en 10 ans. Dans la moitié de ces cas, la thrombopénie régressait très rapidement et dans l'autre moitié, la plasmaphérèse était inefficace. Dans les échecs, souvent associés à des atteintes multiviscérales, le bilan étiologique doit être poursuivi car la thrombopénie est rarement liée à un HELLP syndrome [112]

2-2. HELLP syndrome :

Le traitement médical du HELLP syndrome a un double objectif : lever la vasoconstriction systémique et favoriser la perfusion tissulaire. Dès la suspicion diagnostique, la prise en charge du HELLP syndrome ne se conçoit que dans une structure comprenant à la fois une réanimation maternelle et néonatale [113].

La transfusion de plaquettes est indiquée uniquement en cas de thrombopénie sévère ($< 40\ 000/mm^3$) avec saignement actif [114]. La transfusion de culots globulaires est indiquée en cas d'anémie grave ou mal tolérée. En cas de troubles de la coagulation, le déficit en facteurs doit être compensé par du fibrinogène, du plasma frais congelé, des concentrés globulaires et de l'antithrombine III.

Les corticoïdes sont utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire foetale. Plusieurs auteurs ont rapporté l'amélioration des critères biologiques et des symptômes cliniques du HELLP syndrome après corticothérapie [115-118]. Des études récentes amènent des informations précises sur le type de protocole de corticothérapie à utiliser dans cette indication. Dans une étude comparant 19 patientes traitées par dexaméthasone et 21 autres traitées par bêtaméthasone pour HELLP syndrome, la dexaméthasone intraveineuse semblait plus efficace que la bêtaméthasone intramusculaire dans le traitement du HELLP syndrome antepartum [119]. De plus, l'utilisation de corticoïdes à haute dose (plus de 24 mg, soit 20 mg IV de dexaméthasone sur 12 heures en deux injections puis 12 mg IV en deux injections sur 48 heures) semblait plus efficace en terme de bénéfice maternel et foetal, que les doses habituellement utilisées pour la maturation pulmonaire foetale (12 mg de bêtaméthasone IM en deux fois soit 24 mg) [120]. La littérature est discordante sur ce sujet. Une revue systématique disponible sur la Cochrane Library a résumé les études disponibles sur les effets de la corticothérapie sur le pronostic materno-foetal au cours du HELLP syndrome. Malgré

l'amélioration des paramètres biologiques après un traitement par Dexaméthasone comparé au placebo et à la Bétaméthasone, ainsi que quelques effets cliniques comme une baisse de la pression artérielle et une amélioration de la diurèse après un traitement par Dexaméthasone comparée à la Bétaméthasone, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée concernant la mortalité materno-fœtale ou concernant les principales complications maternelles (HSCF, OAP, IRA et PP). Cette analyse a conclu qu'il n'existait pas suffisamment de preuves disponibles pour déterminer si une corticothérapie réduirait la morbi-mortalité materno-fœtale au cours du HELLP syndrome [121]

À ce jour, l'utilisation de corticoïdes à hautes doses pour traiter le HELLP syndrome n'est pas validée et son efficacité thérapeutique n'est pas clairement démontrée. Par ailleurs, ce traitement peut avoir des effets néfastes sur la croissance foetale.

2-3. CIVD :

Le traitement de la CIVD a été développé lors de la récente conférence de consensus en 2002 [8]. Le traitement étiologique est fondamental. Les moyens thérapeutiques peuvent être de nature « substitutive » visant à restaurer le potentiel hémostatique de sécurité ou « spécifique » dans le but d'intervenir sur la coagulation et la fibrinolyse. Mais il faut insister sur la nécessité de valider les indications de ces innovations médicamenteuses, notamment en raison de leur coût élevé [122].

Selon le consensus français, les indications des traitements des CIVD obstétricales sont les suivantes [8]:

- Le traitement étiologique doit être mis en oeuvre le plus rapidement possible, permettant seul de contrôler la CIVD (extraction foetale, embolisation ou chirurgie si hémorragie) dans la majorité des cas. Exception faite de l'embolie amniotique, la caractéristique majeure de la plupart des CIVD obstétricales est leur régression spontanée quand la grossesse est terminée et l'évacuation du contenu utérin correctement et rapidement conduite

- Dans les hémorragies de la délivrance, le traitement est principalement le contrôle mécanique de l'hémorragie. L'adjonction d'un traitement spécifique de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse n'a pas fait la preuve de son efficacité autre que celle d'une

correction plus rapide des anomalies biologiques. L'utilisation de l'héparine et de l'AT III n'a pas fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de l'aprotinine est fréquente en cas de défibrination. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée

- Dans l'embolie amniotique, le bénéfice d'un traitement spécifique n'a pas été démontré. L'héparinothérapie est habituellement utilisée. Cependant, aucune étude n'a démontré son efficacité et son utilisation n'est pas recommandée

- L'AT III n'est pas recommandée dans les pathologies obstétricales.

Il n'existe pas d'études spécifiques validant des recommandations de transfusions plaquettaires, de plasma frais congelé ou de fibrinogène au cours des CIVD. De même, le risque théorique d'aggravation de la CIVD après l'administration de ces produits n'est pas démontré. Le rendement de la transfusion de concentrés plaquettaires est faible et la durée de l'efficacité de la transfusion est toujours inférieure à 24 heures. La transfusion plaquettaire n'est indiquée qu'en cas d'association d'une thrombopénie inférieure à $50000/\text{mm}^3$ et de facteurs de risque hémorragique (intervention chirurgicale, geste invasif, thrombopénie associée) ou d'hémorragie grave (CIVD compliquée). La posologie minimale est $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes par 7 kg de poids [8].

Le plasma frais congelé est le seul produit apportant du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase du facteur Willebrand. La transfusion de PFC est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35—40 %) associées à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif, intervention chirurgicale). Le volume initial à transfuser est de l'ordre de 10 à 15 ml/kg. Le PFC ne doit pas être utilisé à titre systématique ou comme soluté de remplissage. En revanche, il n'y a pas d'indication démontrée à l'utilisation du fibrinogène dans la CIVD. Le complexe prothrombique (PPSB), potentiellement thrombogène, est contre-indiqué dans la CIVD [8].

Concernant les traitements spécifiques :

- L'héparine n'est pas recommandée ;
- L'antithrombine III ne peut être recommandée, bien qu'elle permette d'améliorer les paramètres cliniques et biologiques de la CIVD ;
- Aucune étude n'a été conçue pour évaluer l'efficacité de la protéine C activée au cours des CIVD. Son utilisation n'est pas recommandée ;

- L'utilisation de fibrinolytiques n'est pas recommandée.

Le facteur VII recombinant (rFVIIa, NovoSeven®, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) issu du génie génétique est identique au facteur VII activé, dérivé du plasma. Classiquement, le mode d'action retenu est une génération locale de thrombine en favorisant la formation du complexe FVIIa–facteur tissulaire (FT) au site lésionnel. La génération de ce complexe initie la cascade de la coagulation en activant les facteurs X et IX. Utilisé à dose supraphysiologique il n'est pas considéré comme un traitement substitutif mais comme un traitement spécifique [123]. Cette thérapeutique a été utilisée avec succès pour juguler des hémorragies du post-partum survenant au cours de CIVD compliquant des HELLP syndrome [124,125,126]. Il faut insister sur l'importance de la chirurgie et de l'embolisation pour juguler l'hémorragie du post-partum, et le rFVIIa ne sera qu'une thérapie adjuvante qui ne devra pas retarder les premières [127].

V- Prévention de la prééclampsie:

1- Prévention primaire :

La prévention de tout processus pathologique nécessite la connaissance de ses étiologies et de sa pathogénie, ainsi que la disponibilité de moyens pour prédire ou identifier ceux qui sont à haut risque de développer ce trouble. De nombreux tests cliniques, biophysiques et biochimiques ont été proposés pour une détection précoce de la prééclampsie. Malheureusement, la plupart de ces tests souffraient d'une faible sensibilité et d'une faible valeur prédictive positive et ils n'étaient pas dans leur majorité, adaptés pour une utilisation courante dans la pratique clinique [128].

A présent, il n'y a pas un seul test de dépistage valable ayant un bon rapport coût-efficacité pour prédire la survenue de prééclampsie [128]. En conséquence, toutes les études portant sur la prévention ont inclus des femmes avec divers facteurs de risque de prééclampsie [129] (Tableau n° XV).

Tableau n° XV : Facteurs de risque de la prééclampsie

Nulliparité
Grossesse multiple
Obésité
Antécédent familial de prééclampsie-éclampsie
Prééclampsie durant une grossesse antérieure
Anomalie au doppler utérin à 14 et 28 SA
Diabète avant la grossesse/pré gestationnel
Thrombophilie
Hypertension ou néphropathie

L'évaluation de l'intérêt d'une action préventive ne dépend pas seulement du fait qu'elle réduirait le risque de prééclampsie mais aussi de son impact sur d'autres conséquences importantes, comme les décès néonataux et la prématurité [130].

1-1. Mode de vie:

Le repos et l'exercice sont connus pour leurs effets sur l'hypertension. Par contre, il est moins connu comment les changements du niveau d'activité physique durant la grossesse influenceraient le risque de prééclampsie. D'après deux essais peu fiables, on suggère 4 heures de repos par jour à la maison chez les femmes à haut risque et normotendues afin de réduire le risque de prééclampsie (figure n° 33). Pour celles qui sont hypertendues, il n'est pas systématique que le repos à l'hôpital offre un quelconque avantage par rapport à l'activité normale. D'autre part, le repos au lit prolongé durant la grossesse augmenterait le risque thrombo-embolique [131]. Le fait de faire plus d'exercice physique réduirait le risque de prééclampsie, malgré que les données soient encore une fois éparses. Puisque aucune de ces données n'est assez convaincante, le choix entre le repos et l'exercice devra dépendre des préférences personnelles de la femme.

1-2. Régime et nutrition:

Il n'y a pas de preuves claires montrant qu'en conseillant aux femmes enceintes des régimes hypercaloriques (par la prescription de suppléments énergétiques ou protéiques) ou au

contraire hypocaloriques (pour leur faire perdre du poids), cela les protégerait contre la prééclampsie. Il n'est pas plus clair que le fait de leur conseiller de réduire la consommation en sel durant la grossesse aurait cet effet [131]. Plusieurs produits alimentaires ont été suggéré comme ayant un rôle préventif sur la prééclampsie :

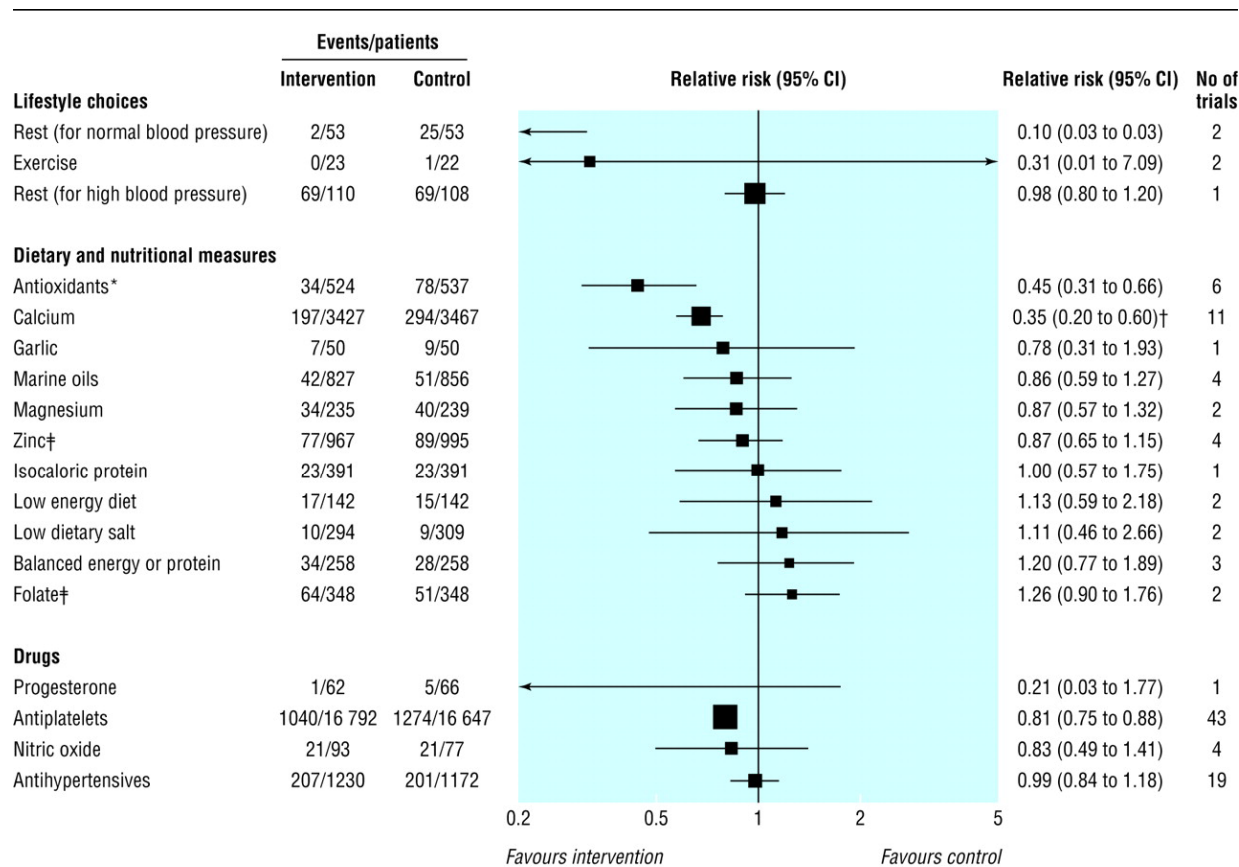
a- Les anti-oxydants :

Il semble que les anti-oxydants, essentiellement les vitamines C et E réduiraient le risque de prééclampsie (figure n° 33). Ceci paraît associé avec une augmentation du nombre d'accouchements prématurés (3 essais, 585 femmes; RR 1.38, 1.04 à 1.82), mais les preuves sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant leur impact sur la mortalité périnatale.

b- Le calcium :

Une mise au point récente a montré que la supplémentation quotidienne avec 1 g de calcium réduisait de moitié le risque relatif de prééclampsie, particulièrement pour les femmes à haut risque et celles ayant une faible consommation calcique [132]. La conclusion de cette revue était que la supplémentation avec du calcium devait être apportée aux femmes à consommation faible de ce nutriment, en vue de réduire le risque relatif de morbi-mortalité maternelle ainsi que celui de l'HTAG. L'efficacité de cette supplémentation chez les femmes ayant un apport adéquat n'est pas concluante.

Dans le même ordre d'idées, une étude antérieure avait montré que cette supplémentation réduisait le risque relatif de prééclampsie (figure n° 33), mais sans effet clair sur le risque de mort-né ou de décès néonatal avant la sortie de l'hôpital (9 essais, 6763 nouveau-nés; RR 1.04 ; IC 95% ,0.65 à 1.66) [133]. Les effets semblaient plus importants chez les femmes à haut risque et celles avec une faible consommation alimentaire de calcium.



* Excludes quasi-random studies, which were included in the review

† Random effects model, due to heterogeneity

‡ Data reported for "pregnancy hypertension" not specified whether gestational hypertension or pre-eclampsia

Figure n° 33: Résumé des résultats des essais contrôlés d'intervention pour prévenir la prééclampsie. Données issues de Cochrane reviews [134]

c- Médicaments:

L'altération de l'endothélium aboutit à un relargage de substances vasoactives et à une activation plaquettaire. Cette situation perturbe l'équilibre prostaglandines/prostacyclines avec une classique inversion du rapport prostacycline (vasodilatatrice)/thromboxane A2 (vasoconstricteur). Lors d'une grossesse physiologique, la synthèse de prostacycline permet l'équilibre et la baisse des résistances vasculaires. Une augmentation de la sensibilité à l'angiotensine est à noter lors des prééclampsies. Il avait un effet prépondérant du thromboxane par rapport à la prostacycline favorisant les thromboses et les infarctus placentaires. La conséquence étant une moindre sensibilité aux régulations neuro-hormonales des messagers.

Un traitement préventif efficace passe par une administration précoce au cours de la grossesse pour avoir une action à la fois antithrombogène et agir sur un plan plus général par le rétablissement de la balance prostacycline/thromboxane en faveur de la prostacycline. C'est le mode d'action recherché par l'aspirine à faibles doses. Aucun traitement préventif n'a été mieux évalué que l'aspirine pour tenter de prévenir l'apparition d'une prééclampsie. La prééclampsie est associée à un défaut de remodelage vasculaire utérin et notamment à un défaut d'invasion trophoblastique. Les processus impliqués dans le remodelage vasculaire utérin débutent dès le premier trimestre de la grossesse [135].

L'aspirine à faible dose 75-150 mg/j est la thérapie prophylactique acceptée chez les femmes sujettes au développement de la prééclampsie. Il n'a pas été démontré que si cette thérapeutique a été démarrée durant le premier trimestre et à cette posologie, elle serait délétère pour la mère et son fœtus. Elle pourrait être prise durant toute la grossesse. La thérapie par l'aspirine à faible dose ne contre-indique pas l'utilisation de l'anesthésie régionale chez une patiente ayant un taux normal de plaquettes et sans coagulopathie [136].

L'héparine, seule ou en combinaison avec un anti-agrégant plaquettaire, a été suggérée chez certaines femmes ayant particulièrement un haut risque, comme les patientes ayant une néphropathie avec une prééclampsie antérieure. Les essais réalisés à ce jour sont négligeables pour pouvoir tirer des conclusions valables [130].

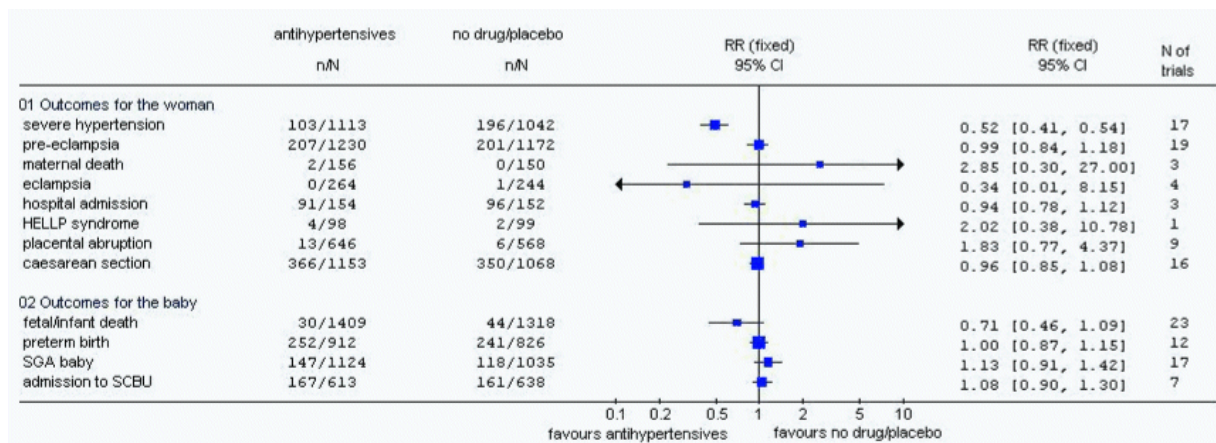
Les héparines de bas poids moléculaire ont été utilisées de manière sûre et efficace pour prévenir, entre autres, la survenue de la prééclampsie chez certaines patientes. En effet, dans 5 études (88 grossesses) les HBPM ont été utilisées pour prévenir la survenue de prééclampsie, de RCIU ou d'autres complications de la grossesse. Ces études sont hétérogènes du fait de la coexistence chez les patientes d'une thrombophilie [137,138,139,140,141].

2- Prévention secondaire :

❖ Médicaments antihypertenseurs

Les antihypertenseurs sont utilisés pour traiter les hypertensionnelles légères à modérées au cours de la grossesse avec la conviction qu'ils préviennent ou retardent la progression vers la

prééclampsie ou l'hypertension sévère, améliorant ainsi leurs issues. Il est peu probable que ceci soit vérifié. Les médicaments antihypertenseurs diminuent de moitié le risque d'hypertension sévère comparés au placebo ou à l'abstention thérapeutique (figure n° 34), chose qui est attendue des médicaments qui baissent la pression artérielle chez les femmes qui ne sont pas enceintes. Par ailleurs, on ne peut pas toujours affirmer la diminution des taux d'admissions à l'hôpital (3 essais, 306 femmes ; Risque relatif 0.94, 0.78 à 1.12). Il est improbable que ces médicaments aient un impact majeur sur le risque de progression vers la prééclampsie. Ils permettent d'obtenir une petite réduction, cliniquement importante, du risque de décès fœtal ou néonatal sans qu'elle ne soit statistiquement significative. Le fait que la baisse de la tension artérielle engendrée par l'utilisation des antihypertenseurs chez les femmes enceintes prééclampsiques causerait un RCIU a été débattu [142]. Toutefois, cette hypothèse repose sur une méta-régression. Ainsi, malgré que cette analyse ait utilisé des données d'essais randomisés, elle est sujette à tous les biais des études basées sur l'observation. Il est à noter que quand les données de tous les essais ont été combinées dans une méta-analyse, le fait de prendre ces médicaments n'avait plus d'effet global sur le risque relatif d'avoir un bébé avec un faible poids de naissance (RR 1.13, 0.91 à 1.42). Cependant, parmi les essais des β -bloquants ce risque paraissait très probable (8 essais, 810 femmes ; RR 1.56, 1.10 à 2.22) [143]. C'est pour cette raison qu'il reste plausible que l'association au RCIU qui a été observée est particulièrement liée aux β -bloquants plutôt qu'à l'effet général des anti-hypertenseurs.



HELLP = haemolysis, elevated liver enzymes, and lowered platelets
 SGA = small for gestational age
 SCBU = special care baby unit

Adapted from: Abalos E, Duley L, Steyn D, Henderson-Smart D. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252

Figure n° 34 : Résumé des résultats des essais comparant un antihypertenseurs avec un placebo/aucune intervention chez les femmes ayant une hypertension légère/modéré [143]

La preuve qui appuie le traitement de la prééclampsie sévère est irréfutable. Les médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension au cours de la grossesse sont répertoriés dans le tableau 2. Pour l'hypertension légère à modérée, un traitement par methyldopa est souvent indiqué [144]. Cette mesure pourrait permettre de prolonger la grossesse, réduire le risque d'HRP, des complications cérébro-vasculaires maternelles et d'encéphalopathie hypertensive. Le registre des décès maternels « The Confidential Enquiry into Maternal Deaths » a décrit à plusieurs reprises la mesure dans laquelle le traitement d'une pression artérielle élevée par une thérapie anti-hypertensive qui échoue, contribuait aux décès maternels par hémorragies intracrâniennes. Quand la pression artérielle est mesurée avec un automate, il est recommandé d'opérer un étalonnage régulier par un sphygmomanomètre à mercure parce que les automates sous-estiment souvent l'hypertension sévère. Les autres alternatives thérapeutiques incluent le labetalol et les inhibiteurs calciques. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure de la supériorité de l'un ou de l'autre [143]. Les médicaments qui doivent être évités sont l'atenolol dans la crainte d'un éventuel RCIU, les IEC et les ARA II qui sont contre-indiqués durant la grossesse. L'accouchement devra être indiqué quand on utilise la dose maximale de trois agents anti-hypertenseurs afin de contrôler la

pression artérielle. Le « Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) green top guideline for eclampsia » [145] recommande l'hydralazine ou le labetalol en première intention dans le traitement de l'hypertension sévère, mais d'autres médicaments (nifedipine per os par exemple) sont aussi efficaces pour baisser la pression artérielle maternelle et peuvent être utilisés dans des situations moins graves où le traitement oral est souhaité. Il se peut qu'ils soient associés à peu d'effets indésirables.

Tableau n° XVI : Médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension au cours de la grossesse [136].

	Médicament	Commentaire
En 1^{ère} intention	Méthyl dopa à 3g par jour en plusieurs prises	Certaines femmes ne peuvent pas le tolérer à cause de la dépression, de la somnolence et la fatigabilité qu'il provoque.
En 2^{ème} intention	Inhibiteurs calciques (nifedipine) B-bloquants (labetalol)	La nifedipine donne des céphalées Les β -bloquants ne doivent pas être utilisés chez les parturientes asthmatiques. Leur utilisation précoce peut être associée à un RCIU et à une bradycardie néonatale.
En 3^{ème} intention	α -bloquants (doxazosin)	Certains effets secondaires peuvent être confondus avec une aggravation de la prééclampsie.

CONCLUSION

La prééclampsie représente l'une des premières causes de mortalité et morbidité maternelle et néonatale dans notre pays. Les altérations du système d'hémostase contribuent à la fois à la pathogénie et au spectre clinique de la prééclampsie, surtout dans ses formes graves.

Au cours de notre étude, nous avons essayé de connaître l'incidence de certains troubles de l'hémostase compliquant la prééclampsie sévère et l'éclampsie, ainsi que leur impact sur le pronostic materno-foetal. Nous avons pu mettre le point sur certains éléments importants :

- Une patiente sur 4 prééclamptiques sévères a développé des troubles d'hémostase à type de thrombopénie sévère, HELLP syndrome ou CIVD.

- La mortalité et la morbidité maternelles et périnatales étaient élevées au sein du groupe de patientes ayant développé des troubles d'hémostase en comparaison avec celui des patientes n'ayant pas développé ces troubles. En effet, les troubles d'hémostase étaient corrélés à la survenue d'hémorragies obstétricales et d'insuffisance rénale aiguë. D'autre part, 2 patientes des 3 décès déplorés avaient développé des troubles d'hémostase.

L'optimisation de la prise en charge des patientes prééclamptiques sévères et éclamptiques compliquées de troubles d'hémostase passerait par une collaboration pluridisciplinaire au sein de notre maternité avec une homogénéisation des pratiques.

Plusieurs défis à propos du dépistage, de la prévention et du management de la prééclampsie sont encore à relever. Les recherches à venir doivent élargir nos connaissances sur des marqueurs biologiques pour la détection précoce de la prééclampsie sévère. Elles doivent aussi viser à réduire la prévalence de cette pathologie, particulièrement ses formes sévères ou de survenue précoce (avant 34 SA).

ANNEXE

Fiche d'exploitation:

Identité : Nom & prénom : Age : **NE :**
Parité : Gestité : EV : Age de la grossesse à l'admission : SA
Suivi de la grossesse : oui non
Référée oui non délai PEC : >24h 12-24h <12h

Clinique :

Céphalées oui non Barre épigastrique oui non
ROT vifs oui non Oligurie oui non
PAS= PAD= GCS=.../15 Bandelettes urinaires= Croix
Déficit neurologique oui non
Convulsion oui non Nbre épisode :
Moment de la crise / à la prééclampsie : prepartum perpartum postpartum
A domicile Maison d'acct pdt transfert service à l'admission réa
Hémorragie oui non prepartum perpartum postpartum
A domicile Maison d'acct pdt transfert service à l'admission réa
Mode d'accouchement : Voie basse Césarienne
A domicile Maison d'acct pdt transfert salle d'acct réa

Bilan biologique : Numération plaquettaire Fibrinogène TP
TCA ASAT ALAT Bilirubine PAL
γGT Créatininémie Urée Hb Ht

Complications maternelles : HELLP complet partiel non
Hémolyse Cytolyse thrombopénie CIVD IRA
Œdème aigu de poumon Inhalation AVC

Complications fœtales :

APGAR...../..... Poids à la naissance (en grammes).....
Vivant prématuré MFIU Mort-né Décès néonatal

Echographie: grossesse évolutive oui non
Terme échographique : Poids fœtal :
Oligoamnios oui non RCIU oui non
HRP oui non HSCF oui non
PP oui non Ascite oui non

Doppler : oui non
Normal oui non

TDM cérébrale : oui non
Hémorragie ischémie oedème

Prise en charge :

Transfusion PSL oui non Nbre CG..... Nbre PFC..... Nbre UP.....
Corticothérapie oui non Dialyse oui non
Hystérectomie d'hémostase oui non

Evolution : Délai normalisation Plq.....j Délai normalisation TP.....j
Durée de séjour en réanimation :j Décès oui non
Cause du décès : hémorragie AVC IRA Infection OAP autre
Précisez.....

RESUMES

RESUME

La prééclampsie sévère et l'éclampsie sont la 2^{ème} cause de décès maternels dans notre pays et l'existence de troubles de l'hémostase compliquant cette maladie constitue un facteur pronostique important. Le but de notre étude est de connaître l'incidence des troubles de l'hémostase associés à la prééclampsie sévère et l'éclampsie ainsi que leur impact sur le pronostic materno-fœtal. Cette étude rétrospective a colligé 234 dossiers de patientes prééclamptiques sévères et éclamptiques hospitalisées en réanimation entre mai 2007 et février 2008. La comparaison des patientes avec ou sans troubles de l'hémostase a été réalisée à partir des données épidémiologiques, cliniques, biologiques ainsi que la morbidité et la mortalité materno-fœtale. Cinquante neuf patientes (25%) ont présenté des troubles de l'hémostase à type de thrombopénie isolée (22 cas), de coagulation intravasculaire disséminée (6 cas), de Hellp syndrome (36 cas). Il n'y avait pas de corrélation entre l'âge maternel, l'âge gestationnel, la parité, les chiffres tensionnels avec l'existence de troubles d'hémostase. Les complications sont plus fréquentes lorsqu'il existe des troubles de l'hémostase, notamment l'hémorragie et l'insuffisance rénale aigue. Sur les 3 patientes décédées (1,3%) dans cette série, 2 présentaient des troubles d'hémostase. L'existence de troubles de l'hémostase lors de la prééclampsie sévère ou de l'éclampsie constitue un facteur pronostique imposant leur diagnostic précoce par un bilan clinico-biologique systématique. L'optimisation de la prise en charge de ces patientes gravement malades passerait par une homogénéisation des pratiques et une collaboration multi-disciplinaire.

SUMMARY

Severe preeclampsia and eclampsia are the second causes of maternal death in our country. The occurrence of haemostasis disorders is an important prognosis factor. The aim of our study is to determine the incidence of haemostasis disorders during severe preeclampsia and eclampsia, and their impact on the maternal and neonatal mortality and morbidity. This retrospective study concerned 234 patients treated in intensive care between May 2007 and February 2008. Patients with or without haemostatic disorders were compared for epidemiological and clinical data, laboratory findings, maternal and neonatal complications and mortality. Fifty nine patients had haemostasis disorders as follows: isolated thrombocytopenia in 22 cases, disseminated intravascular coagulation (DIC) in 6 cases and HELLP syndrome in 36 cases. Haemostasis disorders weren't associated to maternal age, gestational age, blood pressure or the lack of prenatal care. Complications associated with haemostasis disorders were more frequent compared to patients without haemostasis disorders, specially haemorrhage and acute renal failure. In our study, 2 out of the three deceased patients had haemostasis disorders.

ملخص

تعتبر مقدمة الإرتعاج الصارم والإرتعاج ثاني مسببات وفيات الأمهات في بلادنا، كما أن وجود اضطرابات الإرقاء يشكل عاملا حديسيا مهما. الهدف من دراستنا هو التعرف على نسبة حدوث اضطرابات الإرقاء المقترنة بمقدمة الإرتعاج الصارم والإرتعاج، والتعرف على التأثير الحاسم لهذه التعقيدات على تكهن حالة الأم وجنيها. في هذه الدراسة الإستيعادية، انتقينا وحللنا 234 حالة مقدمة الإرتعاج الصارم والإرتعاج، ما بين ماي 2007 وفبراير 2008. تمت المقارنة بين المريضات في حالة وجود أو غياب اضطرابات الإرقاء انطلاقا من المعطيات الوبائية، السريرية، والمخبرية بالإضافة إلى المضاعفات الأمومية والجنينية. 59 مريضة طورن اضطرابات الإرقاء. لم يكن هناك أي ارتباط بين حدوث اضطرابات الإرقاء و سن الأم، مدة الحمل وغياب المراقبة الطبية للحمل. تكثر المضاعفات لدى الأم عند حدوث اضطرابات الإرقاء، خصوصا النزيف والقصور الكلوي الحاد. من بين ثلاث حالات وفيات مسجلة، حدثت اضطرابات الإرقاء لدى مريضتين. إن حدوث اضطرابات الإرقاء خلال مقدمة الإرتعاج الصارم والإرتعاج يشكل عاملا تكهنيا يفرض تشخيصا سريريا ومخبريا مبكرا ومنهجيا، كما أن توسيع تحمل هذا المرض المخطر يتطلب مجانسة للممارسات وتكاتف متعدد الاختصاصات.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF, and UNFPA 2004.

2-ABOUZAH R. C.

Global burden of maternal death and disability

Reducing maternal death and disability in pregnancy. Oxford University Press, 2003:1-11.

3- ABOUZAH R. C., GUIDOTTI R.

Hypertensive disorders of pregnancy

Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, HIV, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies. Harvard School of Public Health, 1998 (Global Burden of Disease and Injury Series, No. III):219-241.

4-AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

Hypertension in pregnancy.

Washington: The College; 1996 (Technical Bulletin n°:219).

5-POTTECHER T., SOCIETE FRANCAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION; SOCIETE FRANCAISE DE MEDECINE PERINATALE; SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE; COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES OBSTETRICIENS FRANÇAIS

Resuscitation in severe forms of pre-eclampsia (short text).

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30(2):121-32.

6-DIGUET A.

Taux de reconnaissance du RCIU en échographie.

Journées parisiennes d'échographie CHU rouen.

Disponible sur (<http://www.jpecho.com/textes>, consulté le 17 avril 2008)

7-SIBAI B.M.

The HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets): much ado about nothing?

Am J Obstet Gynecol 1990; 162:311-6.

8-CONFERENCE DE CONSENSUS FRANÇAISE EN REANIMATION ET MEDECINE D'URGENCE (SRLF, GEHT, GROUPE FRANÇAIS DE REANIMATION PEDIATRIQUE).

Coagulations intravasculaires disséminées en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes).

Réanimation 2002;11:567-74.

9-DRAKELEY A.J., LE ROUX P.A., ANTHONY J., PENNY J.

Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit.

Am J Obstet Gynecol 2002 Feb; 186(2):253-6.

10–CLARIS O.

Prématurité et hypotrophie à la naissance : épidémiologie, causes et prévention
Rev. Prat. 1999; 49:857 – 860.

11–BOULANGER H., FLAMANT M.

New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications.
Nephrol Ther 2007; 3(7):437–48.

12–SIBAI B.M., DEKKER G.A.

Cardiovascular physiopathology of hypertensive disorders in pregnancy.
Diagnosis of diseases in pregnancy; Chapter 151: 997–1007; édition 2002, collection: Saunders.

13–VON DADELSZEN P., MENZIES J., GILGOFF S., XIE F, DOUGLAS M.J., SAWCHUCK D., MAGEE L.A.

Evidence-based management for preeclampsia.
Front Biosci 2007; 12, 2876–2889.

14–LEVINE R.J., LAM C., QIAN C., YU K.F., MAYNARD S.E., SACHS B.P., SIBAI B.M., EPSTEIN F.H., ROMERO R., THADHANI R., KARUMANCHI S.A.; CPEP STUDY GROUP.

Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.
N Engl J Med 2006; 355(10):992–1005.

15–VENKATESHA S., TOPORSIAN M., LAM C., & al.

Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia.
Nat Med 2006; 12:642–649.

16–MOFFETT & al.

Nature Reviews.
Immunology 2006; 6:584–594.

17–SIBAI B.M.

Diagnosis, prevention and management of eclampsia.
Obstet Gynecol 2005; 105(2):402–10

18–DREYFUS M., TISSIER I., BALDAUF J-J., RITTER J.

HELLP syndrome Review and Update.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997; 26: 9–15.

19–BARTON J.R., RIELY C.A., ADAMEC T.A., SHANKLIN D.R., KHOURY A.D., SIBAI B.M.

Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)
Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1538–43.

20-BIOGENIC©

Schéma de la coagulation.

Domaines de compétence : DIAGNOSTIC ET RECHERCHE EN BIOLOGIE HEMOSTASE – DIAGNOSTIC ET RECHERCHE (Partenaires associés Hyphen BioMed et Corgenix) 2006–2008.

Disponible sur (<http://www.biogenic.fr/competences/hemostase-schema-coagulation.php> consulté le 09/06/08)

21-FOURRIER F.

Coagulations intra-vasculaires disséminées.

STV 2003; 15(6):333–9.

22-ICKX B., VANDERLINDEN P.H.

Troubles de l'hémostase et prééclampsie.

Med Hyg 1999; 57:150–2

23-AALI B.S., GHAFORIAN J., MOHAMAD-ALIZADEH S.

Severe preeclampsia and eclampsia in Kerman, Iran: complications and outcomes.

Med Sci Monit, 2004; 10(4): CR163–167.

24-SIBAI B.M., BARTON J.R.

Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications.

Am J Obstet Gynecol 2007; 196(6):514.e1–9.

25-GLEESON C., SCRUTTON M.

Obstetric emergencies.

Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2008; 9(3):115–21.

26-WATERSTONE M., BEWLEY S., WOLFE C.

Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study.

Br Med J 2001; 322:1089–93.

27-LOI K., KHOO C.K., TAN K.H., YEO G.S.H, KWEK K.

A review of 93 cases of severe preeclampsia in Singapore: are there risk factors for complications?

Singapore Med J 2007; 48(9):808–12.

28-SIBAI B.M.

Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia.

Obstet Gynecol 2003 Jul; 102:181–92.

29-BROWN M.A., HAGUE W.M., HIGGINS J., & al.

The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary.
Aust N Z J Obstet Gynaecol 2000;40:133-38.

30-CUNNINGHAM F.C., GANT N.F., LEVENO K.J. & al.

Williams Obstetrics.

21st ed. Vol. 1, New York, McGraw-Hill 2001, pp: 567-610.

31-DAHMAS M.A., BARTON J.R., SIBAI B.M.

Cerebral imaging in eclampsia: Magnetic resonance imaging versus computed tomography.

Am J Obstet Gynecol 1992; 167(4) pt 1: 935-41.

32-DOUGLAS K.A., REDMAN C.W.

Eclampsia in the United Kingdom

Br Med J 1994; 309: 1395.

33-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.

34-MJAHED K., HAMMAMOUCHE B., HAMMOUDI D., HARTI A., MIGUIL M., BARROU L.

Analyse critique des troubles de l'hémostase au cours de l'éclampsie.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:607-10.

35-HEILMANN L., RATH W., POLLOW K.

Hemostatic Abnormalities in Patients With Severe Preeclampsia.

Clin Appl Thromb Hemost 2007; 13(3): 285-91.

36-LEDUC L., WHEELER J.M., KIRSHON B., MITCHELL P., COTTON D.B.

Coagulation Profile in Severe Preeclampsia.

Obstet Gynecol 1992 Jan;79(1):14-8.

37-HACHIM K., BADAHI K., BENGHANEM M., FATIHI EL M., ZAHIRI K., RAMDANI B., ZAID D.

Insuffisance rénale aiguë obstétricale.

Néphrologie 2001 ; 22(1):29-31.

38-NAQVI R., AKHTAR F., AHMED E., & al.

Acute renal failure of obstetrical origin during 1994 at one center.

Renal Fail. 1996;18: 681-683.

39-FIASCHI E., NACCARATO R.

The histopathology of the kidney in toxemia–serial renal biopsy during pregnancy, puerperium and several years post–partum.

Virchows Arch 1986; 345: 299–309.

40-SIBAI B.M., VILLAR M.A., MABIE B.C.

Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty–one consecutive cases.

Am J Obstet Gynecol. 1990;162: 777–783.

41-RODRIGUEZ G.D., GODINA G.M., HERNANDEZ C.A., & al.

Severe pre–eclampsia, HELLP syndrome and renal failure.

Ginecol Obstet Mex. 1998;66:48–51.

42-KELTON J.G., HUNTE D.J.S., NEAME P.B.

A platelet function defect in preeclampsia.

Obstet Gynecol 1985;65:107–12.

43-CINCOTTA R., ROSS A.

A review of eclampsia in Melbourne 1978–1992.

Aust NZ J Obstet Gynaecol 1996;36:264–7.

44-ROMERO R., MAZOR M., LOCKWOOD C.J., EMAMIAN M., BELANGER K.P., HOBBS J.C., & al.

Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy–induced hypertension.

Am J Perinatol 1989; 6:32–8.

45-PRITCHARD J.A., CUNNINGHAM F.G., MASON R.A.

Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis.

Am J Obstet Gynecol 1976; 4:855–64.

46-BURROWS R.F., HUNTER D.K.S., ANDREW M., KELTON J.G.

A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia.

Obstet Gynecol 1987; 70:334–8.

47-CLASP: COLLABORATIVE LOW-DOSE ASPIRIN STUDY IN PREGNANCY.

A randomized trial of low–dose aspirin for the prevention and treatment of the preeclampsia, among 9364 pregnant women.

Lancet 1994; 343: 619–29.

48-BARTON J.R., O'BRIEN J.M., AUDIBERT F., FRIEDMAN S.A., SIBAI B.M.

Platelet count: The bellwether of maternal and neonatal outcome in severe preeclampsia.

Am J Obstet Gynecol 1997 Jan;345.

49-SULLIVAN C.A., MARTIN J.N. JR.

Management of the obstetric patient with thrombocytopenia.

Clin Obstet Gynecol 1995;38:521-34.

50-SIBAI B.M., ANDERSON G.D., MCCUBBIN J.H.

Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings.

Obstet Gynecol 1982;59:153-57.

51-LOPEZ-LLERA M., ESPINOZA M.D., DIAZ D.M., RUBIO L.G.

Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia. A clinical and laboratory correlation study.

Am J Obstet Gynecol 1976;124:681-88.

52-VIGIL-DE GRACIA P., GARCIA-CACERES E.

Thrombocytopenia, hypertension and seizures in eclampsia.

Int J Gynaecol Obstet 61(1998) 15-20.

53-PARNAS M., SHEINER E., SHOHAM-VARDI I., BURSTEIN E., YERMIAHU T., LEVI I., HOLCBERG G., YERUSHALMI R.

Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;128(1-2):163-8.

54-WEINSTEIN L.

Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy.

Am J Obstet Gynecol 1982; 142:159-67.

55-SIBAI B.M.

The HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets): much ado about nothing?

Am J Obstet Gynecol 1990; 162:311-6.

56-ROUSSILLON E., ESTRADE J.-P., GUYON F., EKOUEVI D., GUILLAUME V., HOROVITZ J.

Importance de la thrombopénie dans la prise en charge du HELLP syndrome : à propos de 104 cas.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32: 541-548.

57-MCKENNA J., DOVER N.L., BRAME R.G.

Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. An obstetric emergency?

Obstet Gynecol 1983; 62: 751-4.

58–THIAGARAJAH S., BOURGEOIS F.J., HARBERT G.M. Jr, CAUDLE M.R.

Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles.
Am J Obstet Gynecol 1984; 150:1–7.

59–BARTON J.R., SIBAI B.M.

Care of pregnancy complicated by HELLP syndrome.
Obstet Gynecol Clin North Am 1991;18:165–79.

60–MARTIN J.N. Jr, PERRY K.G. Jr, MILES J.F. Jr, BLAKE P.G., MAGANN E.F., ROBERTS W.E. & al.

The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk.
Br J Obstet Gynaecol 1993;100:1095–100.

61–BEN LETAIFA D., BEN HAMADA S., SALEM N., BEN JAZIA K., SLAMA A., MANSALI L., JEGHAM H.

Morbidité et mortalité materno-foetales associées au Hellp syndrome.
Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:712–8.

62–MARTIN J.N., BLAKE P.G., PERRY K.G., MCCAUL J.F., HESS L.W., MARTIN R.W.

The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression.
Am J Obstet Gynecol 1991;164:1500–13.

63–MATTAR F., SIBAI B.M.

Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity.
Am J Obstet Gynecol 2000;182(2):307–12.

64–GOODWIN A., MERCER B.

Is severe preeclampsia expression different when it occurs preterm or at term?:103. Poster Session I.
Am J Obstet Gynecol 2004;191(6) Supplement: S39.

65–VIGIL-DE GRACIA P.

Maternal mortality in Panamá city (CHMCSS) 1992–1996.
Int J Gynaecol Obstet 1998;61(3):283–4.

66–REUBINOFF B.E., SCHENKER J.G.

HELLP syndrome—a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count—complicating preeclampsia-eclampsia.
Int J Gynaecol Obstet 1991;36(2):95–102.

67–WELSCH H., KRONE HA.

Mütterliche Mortalität bei HELLP-Syndrom in Bayern 1983– 1992. [Maternal mortality in HELLP syndrome in Bavaria 1983–1992].
Zentralbl Gynakol 1994;116(4):202–6.

68-WEINSTEIN L.

Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia.
Obstet Gynecol 1985;66:657-60.

69-SIBAI B.M., RAMADAN M.K., USTA I., SALAMA M., MERCER B.M., FRIEDMAN S.A.

Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome).
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000-6.

70-ISLER C.M., RINEHART B.K., TERRONE D.A., MARTIN R.W., MAGANN E.F., MARTIN JR J.N.

Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome.
Am J Obstet Gynecol 1999;181:924-8.

71-SIBAI B.M., TASLIMI M.M., EL-NAZER A., AMON E., MABIE B.C., RYAN G.M.

Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia.
Am J Obstet Gynecol 1986;155:501-9.

72-MARTIN J.N. JR, RINEHART B.K., MAY W.L., MAGANN E.F., TERRONE D.A., BLAKE P.G.

The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification.
Am J Obstet Gynecol 1999;180:1373-84.

73-HADDAD B., BARTON J.R., LIVINGSTON J.C., CHAHINE R., SIBAI B.M.

Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome.
Am J Obstet Gynecol 2000;183:444-8.

74-DERUELLE P., COUDOUX E., EGO A., HOUFFLIN-DEBARGE V., CODACCIONI X., SUBTIL D.

Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Mar 1;125(1):59-65. Epub 2005 Aug 22.

75-VAN DAM P.A., RENIER M., BAECKELANDT M., BUYTAERT P., UYTENBROECK F.

Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia.
Obstet Gynecol 1989;73: 97-102.

76-MARCHIOLI M.

Repercussões maternas e perinatais relacionadas à classificação da hipertensão arterial na gravidez [MSc dissertation].
Botucatu (SP): Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista; 1999.

77-AUDIBERT F., FRIEDMAN A.S., FRANGIEH A.Y., SIBAI B.M.

Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome.

Am J Obstet Gynecol 1996;175:460-4.

78-ABBADE J.F., PERAÇOLI J.C., COSTA R.A., CALDERON IDE M., BORGES V.T., RUDGE M.V.

Partial HELLP Syndrome: maternal and perinatal outcome.

Sao Paulo Med J. 2002 Nov 1;120(6):180-4.

79-VIGIL-DE GRACIA P.

Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome.

Int J Gynaecol Obstet. 2001;72(1):17-23.

80-MILES JR. J.F., MARTIN JR. J.N., BLAKE P.G. & al.

Post-partum eclampsia: a recurring perinatal dilemma.

Obstet Gynecol 1990;76:328-331.

81-SIBAI B.M., SPINNATO J.A., WATSON D.L., HILL G.A., ANDERSON G.D.

Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia.

Obstet Gynecol 1984;64:319-25.

82-WITLIN A.G., SAADE G.R., MATTAR F., SIBAI B.M.

Risk factors for abruption placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia.

Am J Obstet Gynecol 1999;180:1322-9.

83-TANK P.D., NADANWAR Y.S., MAYADEO N.M.

Outcome of pregnancy with severe liver disease.

Int J Gynaecol Obstet. 2002;76(1):27-31.

84-LEVY G., DAILLAND P.

Hémorragies en obstétrique.

Encycl Med Chir Elsevier Paris Anesthésie-Réanimation (1998), p. 16p 36-820-A-10.

85-ABRAMOVICI D., FRIEDMAN S.A., MERCER B.M., AUDIBERT F., KAO L., SIBAI B.M.

Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter?

Am J Obstet Gynecol 1999; 180:221-5.

86-EELTINK C.M., VAN LINGEN R.A., AARNOUDSE J.G., DERKS J.B., OKKEN A.

Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn.

Eur J Pediatr 1993;152:160-3.

87-HARMS K., RATH W., HERTING E., KUHN W.

Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and neonatal outcome.
Am J Perinatol 1995; 1(12):1-6.

88-MAGANN E.F., ROBERTS W.E., PERRY K.G., CHANCHAN S.P., BLAKE P.G., MARTIN J.N.

Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of Hellp (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets).
Am J Obstet Gynecol 1994 ;170:1828-34.

89-VISSER W., WALLENBURG H.C.

Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome.
Br J Obstet Gynaecol 1995;102(2):111-7.

90-AARNOUDSE J.G., HOUTHOFF H.J., WEITS J., VELLENGA E., HUISJES H.J.

A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study.
Br J Obstet Gynaecol 1986;93:145-55.

91-Metz J., Cincotta R., Francis M., & al.

Screening for consumptive coagulopathy in preeclampsia.
Int J Gynaecol Obstet 1994;46:3-9.

92-PRIETO J.A., MASTROBATTISTA J.M., BLANCO J.D.

Coagulation studies in patients with marked thrombocytopenia due to severe preeclampsia.
Am J Perinatol. 1995;12(3):220-2.

93-SIBAI B.M., RAMADAN M.K.

Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.
Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1682-90.

94-DE BOER K., BFILLER H.R., TEN CATE J.W., TREFFERS P.E.

Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets.
Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 42-7.

95-SCHIFF E., FRIEDMAN SA, SIBAI BM.

Conservative management of severe preeclampsia remote from term.
Obstet Gynecol 1994;84:626-30.

96-FRIEDMAN S.A., SCHIFF E., LUBARSKY S.L., SIBAI B.M.

Expectant management of severe preeclampsia remote from term.
Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 470-8.

97-MONNIER J.C., VAKSMANN S., VINATIER D., PATEY-SAVATIER P., MAUNOURY-LEFEBVRE C.

Faut-il individualiser le HELLP syndrome ?

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987 ; 16 : 765-71.

98-HEYBORNE K.D., BURKE M.S., PORRECO P.

Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets.

J Reprod Med 1990; 35: 53-7.

99-MAGANN E.F., BASS D., CHAUHAN S.P., & al.

Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets.

Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1148-53.

100-MAGANN E.F., MARTIN R.W., ISAACS J.D., & al.

Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome.

Aust NZ J Obstet Gynaecol 1993; 33: 127-31.

101-TOMPKINS M.J., THIAGARAJAH S.

HELLP syndrome: the benefit of corticosteroids.

Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 304-9.

102-AUDIBERT F., COFFINEAU A., EDOUARD D., BRIVET F., VILLE Y., FRYDMAN R., & al.

Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases.

Presse Med 1996;25(6):235-9.

103-COLLINET P., JOURDAIN M.

The HELLP syndrome.

Réanimation 2007; 16:386-92.

104-SILVER R, BERKOWITZ R, BUSSEL J.

Thrombocytopenia in pregnancy.

Practice bulletin, No 6. Chicago: American College of Obstetrics and Gynecology, 1999.

105-PADDEN M.O.

HELLP syndrome: recognition and perinatal management.

Am Fam Physician 1999;60: 829-36, 839.

106-EGERMAN R.S., SIBAI B.M.

HELLP syndrome.

Clin Obstet Gynecol 1999;42:381-9.

107–SENSEBÉ L.

Factors affecting posttransfusion platelet efficiency “close relationship between patient and product”.

Transfusion Clinique et Biologique 2007; 14:90–3.

108–DAVIS K.B., SLICHTER S.J., CORASH L.

Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of post-transfusion platelet response: problems and a solution.

Transfusion 1999;39:586–92.

109–SLICHTER S., DAVIS K., ENRIGHT H., BRAINE H., GERNSEIMER T., KAO K-J., & al.

Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients.

Blood 2005;105:4106–14.

110–HERMAN J.H.

Apheresis platelet transfusions; does ABO matter?

Transfusion 2004;44:802–4.

111–CARR C, HUTTON JL, JENKINS JA, LUCAS GF, AMPHLETT NW.

Transfusion of ABO-mismatched platelets leads to early platelet refractoriness.

Br J Haematol 1990;75:408–13.

112–MARTIN J.N. JR., FILES J.C., BLAKE P.G., PERRY K.G. JR., MORRISON J.C., NORMAN P.H.

Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome.

Am J Obstet Gynecol 1995;172:1107–25.

113–COLLINET P. & al.

Management of HELLP syndrome.

Gynecol Obst Fertil 2006; 34: 94–100.

114–ROBERTS W.E., PERRY JR. K.G., WOODS J.B., FILES J.C., BLAKE P.G., MARTIN JR. J.N.

The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications?

Am J Obstet Gynecol 1994;171(3):799–804.

115–TOMPKINS M.J., THIAGARAJAH S.

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids.

Am J Obstet Gynecol 1999;181(2):304–9.

116–CLARK S.L., PHELAN J.R., ALLEN S.H., GOLDE S.R.

Antepartum reversal of hematologic abnormalities associated with the HELLP syndrome. A report of three cases.

J Reprod Med 1986;31(1):70-2.

117–HEYBORNE K.D., BURKE M.S., PORRECO R.P.

Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. A report of five cases.

J Reprod Med 1990;35(1):53-7.

118–MAGANN E.F., MARTIN R.W., ISAACS J.D., BLAKE P.G., MORRISON J.C., MARTIN JR. J.N.

Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome.

Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993;33(2):127-31.

119–ISLER C.M., BARRILLEAUX P.S., MAGANN E.F., BASS J.D., MARTIN JR. J.N.

A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome.

Am J Obstet Gynecol 2001;184(7):1332-7.

120–O'BRIEN J.M., MILLIGAN D.A., BARTON J.R.

Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome.

Am J Obstet Gynecol 2000;183(4):921-4.

121–MATCHABA P., MOODLEY J.

Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy (Cochrane Review).

The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.

122–LEVI M., DE JONGE E., VAN DER POLL T.

New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology.

Ann Med 2004;36:41-9.

123–GROUNDS M.

Recombinant factor VIIa and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review.

Blood Rev 2003;17:511-21.

124–ZUPANCIC S.S., SOKOLIC V., VISKOVIC T., & al.

Successful use of recombinant factor VIIa for massive bleeding after caesarean section due to HELLP syndrome.

Acta Haematol 2002; 108: 162-3.

125-SOKOLIC V., BUKOVIC D., FURES R., & al.

Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is effective at massive bleeding after cesarean section – a case report.

Coll Antropol 2002; 26(Suppl.): 155-7.

126-PEPAS L.P., ARIF-ADIB M., KADIR R.A.

Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation.

Obstet Gynecol 2006; 108: 757-61.

127-FRANCHINI M.

The use of recombinant activated factor VII in life-threatening postpartum hemorrhage.

TATM 2007; 9:1-7.

128-FRIEDMAN S.A., LINDHEIMER M.D.

Prediction and differential diagnosis.

Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange, 1999:201-27.

129-SIBAI B.M.

Prevention of preeclampsia: A big disappointment.

Am J Obstet Gynecol 1998;179:1275-8.

130-DULEY L., MEHER S., ABALOS E.

Management of pre-eclampsia – clinical review.

Br Med J 2006; 332: 463-8.

131-SIBAI B.M.

Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia.

Obstet & Gynecol 2003 ;102(1) :181-92.

132-HOFMEYR G.J., DULEY L., ATALLAH A.

Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary.

BJOG 2007; 114: 933-43.

133-ATALLAH A., HOFMEYR G., DULEY L.

Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems.

Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD001059.

134-DULEY L. & al.

Management of preeclampsia.

Br Med J 2006;332:463-468.

135–WINER N., TSASARIS V.

État des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 :5–15.

136–CLARKE D.S., NELSON–PIERCY C.

Pre-eclampsia and HELLP syndrome.
Anesthesia and Intensive Care Medicine 2008 ; 9:3 :110–14.

137– KUPFERMINC M.J., FAIT G., MANY A., & al.

Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias.
Hypertens Pregnancy. 2001;20:35–44.

138– RASMUSSEN C., WADT J., JACOBSEN B.

Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy.
Int J Gynaecol Obstet 1994;47:121–125.

139– REY E., RIVARD GE.

Prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with dalteparin.
Int J Gynaecol Obstet. 2000;71:19–24.

140– RIYAZI N., LEEDA M., DE VRIES JI., HUIJGENS PC., VAN GEIJN HP., DEKKER GA.

Low-molecular weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;80:49–54.

141– SPAANDERMAN ME., AARDENBURG R., EKHART TH., & AL..

Non-pregnant circulatory volume status predicts subsequent pregnancy outcome in normotensive thrombophilic formerly preeclamptic women.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 95:218–221.

142– VON DADELSZEN P., ORNSTEIN M., BULL S., LOGAN A., KOREN G., MAGEE L.

Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis.
Lancet 2000;355:87–92.

143– ABALOS E., DULEY L., STEYN D., HENDERSON–SMART D.

Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy.
Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD002252.

144– NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN PREGNANCY.

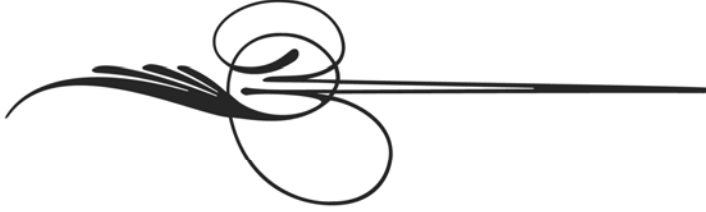
Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.

Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1–22.

145–ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS.

Clinical green top guidelines: the management of severe pre-eclampsia/eclampsia (10A).

London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِدْلَالٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ
وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي
الطَّبِيبَةِ لِلقَرِيبِ وَالبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالعَدُوِّ.
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ.. لَا
لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعَلَّمَ مَنْ يَصْغُرْنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ
زَمِيلٍ فِي المِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.
وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً
مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 71

سنة 2008

اضطرابات الإرقاء خلال مقدمة الإرتعاج الصارم والإرتعاج

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2008/././.

من طرف

السيد بوقيدي ياسين

المزداد في 82/08/03 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

حمل- اضطرابات الإرقاء - الإرتعاج-الإرتعاج الصارم

اللجنة

الرئيس

المشرف

القضاة

السيد ج. عباسي

أستاذ في طب النساء

السيد س. يونس

أستاذ في الإنعاش

السيد ع. سوماني

أستاذ في طب النساء

السيد ع. أبو السعد

أستاذ في طب الأطفال

السيد م. سمكاوي

أستاذ في الإنعاش

السيد ل. مهمال

أستاذ في أمراض الدم