

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 90

LE HELLP SYNDROME

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Lamiae YESRAOUI

Née le 23 Février 1988

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Grossesse – Pré-éclampsie – Thrombopénie – Cytolyse hépatique – Hémolyse

JURY

Mr. D. MOUSSAOUI RAHALI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَلَّى
الْحَقَّ

سورة البقرة: الآية: 31



17 JUN 2013



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*
Pr. BENSOUHA Mohamed
Pr. BENOSMAN Abdellatif
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie
Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-physiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie

Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabihha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique

Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid

Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed

Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amin
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :
Mars 2009

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. ABOUZAHIR Ali* | Médecine interne |
| Pr. AGDR Aomar* | Pédiatre |
| Pr. AIT ALI Abdelmounaim* | Chirurgie Générale |
| Pr. AIT BENHADDOU El hachmia | Neurologie |
| Pr. AKHADDAR Ali* | Neuro-chirurgie |
| Pr. ALLALI Nazik | Radiologie |
| Pr. AMAHZOUNE Brahim* | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. AMINE Bouchra | Rhumatologie |
| Pr. AZENDOUR Hicham* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BELYAMANI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BJIJOU Younes | Anatomie |
| Pr. BOUHSAIN Sanae* | Biochimie-chimie |
| Pr. BOUI Mohammed* | Dermatologie |
| Pr. BOUNAIM Ahmed* | Chirurgie Générale |
| Pr. BOUSSOUGA Mostapha* | Traumatologie orthopédique |
| Pr. CHAKOUR Mohammed * | Hématologie biologique |
| Pr. CHTATA Hassan Toufik* | Chirurgie vasculaire périphérique |
| Pr. DOGHMI Kamal* | Hématologie clinique |
| Pr. EL MALKI Hadj Omar | Chirurgie Générale |
| Pr. EL OUENNASS Mostapha* | Microbiologie |
| Pr. ENNIBI Khalid* | Médecine interne |
| Pr. FATHI Khalid | Gynécologie obstétrique |
| Pr. HASSIKOU Hasna * | Rhumatologie |
| Pr. KABBAJ Nawal | Gastro-entérologie |
| Pr. KABIRI Meryem | Pédiatrie |
| Pr. KADI Said * | Traumatologie orthopédique |
| Pr. KARBOUBI Lamya | Pédiatrie |
| Pr. L'KASSIMI Hachemi* | Microbiologie |
| Pr. LAMSAOURI Jamal* | Chimie Thérapeutique |
| Pr. MARMADÉ Lahcen | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| Pr. MESKINI Toufik | Pédiatrie |
| Pr. MESSAOUDI Nezha * | Hématologie biologique |
| Pr. MSSROURI Rahal | Chirurgie Générale |
| Pr. NASSAR Ittimade | Radiologie |
| Pr. OUKERRAJ Latifa | Cardiologie |
| Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-ptisiologie |
| Pr. ZOUHAIR Said* | Microbiologie |

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Enseignants Militaires**

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



Au Prophète MOHAMED

*Paix et salut soient sur lui (SAW) et sur tous ceux qui l'ont suivi jusqu'au jour
de la rétribution.*

A la mémoire de mon cher père

Yesraoui Abderrahmane

Partie tôt, qui attendait ce jour

Tu seras toujours parmi nous

Ni la mort ni le temps te feront oublier

Qu'ALLAH protège ton âme en sa sainte miséricorde

A ma chère mère

Yammouri Amina

Pour ton inéluctable patience et pour tous les efforts que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as enduré durant mes longues années d'études.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

A mon être cher, je te témoigne mon profond amour et mes respects les plus dévoués.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes sœurs et mon frère

Soumia, Hind et Ali

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers vous.

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon grand affection pour vous.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute ma chère famille

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

A mes amies distinguées

Vous avez toujours donné l'exemple des amies fidèles, serviables et marrantes.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Au Dr. Alban gildas colman zohoun

Pour votre disponibilité et vos conseils avertis, qui m'ont été d'un grand secours.

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont chers

A mes enseignants et professeurs de la maternelle à ce doctorat.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



Remerciements



A ALLAH

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*A notre maître et président de thèse
Monsieur Driss Moussaoui Rahali
Professeur de Gynécologie Obstétrique*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Nezha Messaoudi

Professeur d'Hématologie Biologique

Nous avons eu le privilège de trouver auprès de vous la conseillère en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles nous ont énormément marqués.

Nous tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements pour nous avoir suggéré ce sujet très passionnant et pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordé et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Madame Saida Tellal

Professeur de Biochimie

C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de venir juger ce travail.

Veillez accepter, cher maître, nos remerciements et notre admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie Biologique

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



Liste des illustrations



Liste des abréviations

| | |
|------------------------|--|
| AHSP | : protéine de stabilisation de l'hémoglobine alpha |
| ALAT | : Alanine-Amino-Transférase |
| ASAT | : Aspartate-Amino-Transférase |
| AVC | : accident vasculaire cérébral |
| BC | : bilirubine conjuguée |
| BNC | : bilirubine non conjuguée |
| BT | : bilirubine totale |
| CIVD | : Coagulation intravasculaire disséminée |
| EC | : vascular endothelial cells |
| FasL (ou CD95L) | : Fas ligand (ou CD95 ligand) |
| GOT | : Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase |
| GPT | : Glutamate-Pyruvate-Transaminase |
| Hb | : hémoglobine |
| HELLP | : hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; |
| HRP | : Hématome rétro-placentaire |
| HTA | : Hypertension artérielle |
| HS | : HELLP syndrome |
| Hsp | : protéine du choc thermique |
| IMC | : Indice de masse corporelle |
| IRA | : insuffisance rénale aiguë |
| LCHAD | : 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue |

| | |
|-------------------------------|--|
| LDH | : lactate déshydrogénase |
| LED | : lupus érythémateux disséminée |
| MAHA | : microangiopathic hemolytic anemia |
| OAP | : œdème aigu pulmonaire |
| PA | : pression artérielle |
| PE | : pré-éclampsie |
| PTI | : purpura thrombopénique immunitaire |
| PTT | : purpura thrombocytopénique thrombotique |
| RCIU | : Retard de croissance intra-utérin |
| SA | : Semaines d'aménorrhées |
| SAPL | : Syndrome des antiphospholipides |
| sEng | : Endogline soluble |
| SFAR | : Société française d'anesthésie et de réanimation |
| sFLT-1 | : soluble fms-like tyrosine kinase-1 |
| SHAG | : stéatose hépatique aiguë gravidique |
| sHLA-DR | : Antigènes des leucocytes humains-DR solubles |
| SHU | : syndrome hémolytique urémique |
| TDM | : tomodensitométrie |
| TNFα | : tumor necrosis factor α |
| vWF | : facteur von Willebrand |
| αGT | : alpha -glutamyl transférase |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1. Le remodelage vasculaire au cours d'une placentation normale et anormale | 18 |
| Figure 2. Dépôt de fibrine dans un sinusoiide | 19 |
| Figure 3. Le rôle des multimères du facteur von Willebrand dans la microangiopathie thrombotique au cours du HS | 21 |
| Figure 4. Nécrose cellulaire et infarctus au niveau du foie maternel durant le HS | 23 |
| Figure 5. A : Image du laser confocale de la villosité placentaire immunocolorées pour CD95L. B : Apoptose hépatocytaire après injection du placenta | 23 |
| Figure 6. Développement du HS. | 25 |
| Figure 7. Principales étapes nécessaires à la survenue de la pré-éclampsie et du HS..... | 26 |
| Figure 8. Images de référence pour l'identification des schizocytes | 34 |
| Figure 9. Le phénomène de « rebond » de la numération plaquettaire après HS | 53 |
| Figure 10. Algorithme décisionnel en cas de HELLP syndrome | 63 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Signes cliniques au cours du HS | 30 |
| Tableau II : Résultats de la protéinurie au cours du HS | 39 |
| Tableau III : Diagnostic biologique rapide d'une hémolyse périphérique et d'une microangiopathie thrombotique..... | 39 |
| Tableau IV : Critères de diagnostic du HS..... | 40 |
| Tableau V : Signes cliniques et biologiques présents dans chaque diagnostic différentiel du HELLP syndrome. D'après Sibai . | 46 |
| Tableau VI : Complications maternelles en cas de HELLP syndrome | 49 |



Sommaire



| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| I. Historique | 4 |
| II. Epidémiologie | 7 |
| III. Etiopathogénie | 10 |
| 1. Les théories pathogéniques | 11 |
| 2. Les facteurs favorisants | 13 |
| 3. Predisposition héréditaire | 14 |
| IV. Physiopathologie | 15 |
| 1. L'hémolyse | 19 |
| 2. La thrombopénie | 20 |
| 3. La cytolysé hépatique | 22 |
| 4. Le dysfonctionnement rénal | 24 |
| 5. La coagulation intravasculaire disséminée | 24 |
| V. Diagnostic clinique | 27 |
| VI. Diagnostic biologique | 31 |
| 1. Au laboratoire d'hématologie | 32 |
| a. La thrombopénie | 32 |
| b. L'anémie hémolytique | 33 |
| c. Les autres examens | 35 |
| 2. Au laboratoire de biochimie | 35 |

| | |
|--|----|
| a-Le bilan d'hémolyse | 35 |
| b-La cytolyse hépatique | 37 |
| c-Les autres anomalies biochimiques | 38 |
| 3- Les critères de diagnostic du HS | 40 |
| VII. Diagnostic différentiel | 43 |
| 1-La stéatose hépatique aiguë gravidique | 44 |
| 2-Le purpura thrombocytopénique thrombotique | 45 |
| 3-Le syndrome hémolytique et urémique | 45 |
| 4-La poussée de lupus érythémateux disséminé | 45 |
| 5-Les autres diagnostics différentiels | 47 |
| VIII. Complications et pronostic | 48 |
| A-Les complications | 49 |
| 1-Les complications maternelles | 50 |
| a-La Coagulation Intra Vasculaire Disséminée | 50 |
| b-Les risques liés à la thrombopénie | 50 |
| c-La thrombocytose | 52 |
| d-L'hématome rétro-placentaire | 54 |
| e-Les complications hépatiques | 54 |
| f-Les complications neurologiques | 55 |
| g-Les autres complications | 56 |

| | |
|---|----|
| 2-Les complications péri et néo-natales | 56 |
| B-Le pronostic | 57 |
| IX. Stratégies thérapeutiques | 58 |
| A-Prise en charge obstétrical | 60 |
| B-Traitement par les corticoïdes | 62 |
| Conclusion | 64 |
| Résumé | |
| Bibliographie | |



Introduction



Le HELLP syndrome (HS) est né il y a un quart de siècle sous la plume de Weinstein à partir de 29 observations de pré-éclampsie (PE) associée à :

- ✓ une **hémolyse** : **H** pour **hemolysis**,
- ✓ une cytololyse hépatique : **EL** pour **elevated liver enzymes**
- ✓ et une thrombopénie : **LP** pour **low platelet count**,

dont le regroupement lui a permis de définir un acronyme suggestif et accrocheur [1, 2] « **HELLP** ».

Ce syndrome est caractérisé par un polymorphisme symptomatique, évolutif et étiologique [3].

La description du HS a contribué à faire comprendre clairement le fait que la PE, pathologie demeurant la deuxième cause de mortalité maternelle dans les pays développés [4], ne se résume pas à une hypertension artérielle (HTA) apparaissant au cours de la grossesse mais à une véritable maladie générale [5].

Le HS est généralement considéré comme une forme clinique particulière de la PE sévère [6, 7, 8, 9, 10], pouvant être responsable d'une morbidité importante, voire d'une mortalité, tant maternelle que périnatale [11, 12]. Cependant, il peut survenir de manière isolée en l'absence de tout signe de pré-éclampsie [6, 11, 12, 13], parfois même en être la révélation [14], comme il peut n'apparaître qu'en post-partum [11, 12, 15]. Le tableau clinique est souvent incomplet et fruste au début.

A ce jour, le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome font encore l'objet de controverses [12, 13, 16, 17] et tentent d'améliorer le pronostic fœtal sans majorer la morbidité maternelle.

Ainsi, le diagnostic précoce est primordial pour l'optimisation de la prise en charge maternelle et fœtale car le HELLP syndrome est doté d'une lourde morbidité maternelle et périnatale.

En abordant ce sujet qui pose donc un immense défi au biologiste comme au clinicien, exigeant de leur part une bonne et étroite collaboration, nous nous proposons de faire un point complet sur le HS qui apportera des informations essentielles sur cette pathologie.

Les objectifs de ce travail sont :

- Présenter le HS, de point de vue épidémiologique, physiopathologique, clinique, thérapeutique et évolutif,
- Préciser les examens biologiques permettant le diagnostic,
- Rappeler et préciser le rôle du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic.



I. Historique



Le HS a été décrit pour la première fois par **Weinstein** en **1982** [1] sur 29 cas de pré-éclampsies sévères compliquées de thrombopénies, d'anomalies des globules rouges sur le frottis sanguin et une augmentation des enzymes hépatiques [2].

La longue histoire du HELLP syndrome a peut-être débuté en **1954**, puisque **Pritchard** rapportait un cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée à une thrombopénie et à une anémie hémolytique [18].

Dans sa publication princeps, Weinstein décrivait les observations des 29 patientes avec :

- une thrombopénie inférieure à $100 \times 10^9/L$, chiffre constamment retrouvé dans la série de Weinstein [1],
- une cytolyse hépatique présente dans la totalité des cas sans que le seuil pathologique ne soit précisé,
- une hémolyse confirmée par la présence sur le frottis sanguin de schizocytes [1] et par diminution de l'hématocrite, facteur inhabituel dans une pré-éclampsie qui est habituellement responsable d'une hémococoncentration [1, 19].

Weinstein suggère alors que cette association de signes dont il a retiré l'acronyme constitue une entité distincte et à part de toute autre pathologie vasculo-rénale [1, 13], alors que pour d'autres auteurs, il s'agirait plutôt d'une forme clinique de pré-éclampsie [20, 21, 22, 23].

Qu'il soit une entité à part entière ou une forme particulière de pré-éclampsie, ce syndrome reste à connaître car il présente un facteur de gravité surajouté sur un terrain vasculo-rénal [19, 24].

Depuis 1982, de nombreux auteurs dont deux équipes celles de **Sibai** et de **Martin**, se sont plus particulièrement attachées à en fixer les critères précis de définition et de diagnostic, décrire les symptômes, les complications et l'évolution à long terme de ce syndrome [25, 26].



II. Epidémiologie



Le HS complique **0,2 à 1%** des grossesses [27, 28].

Son incidence varie de **4 à 12%**. Cependant l'incidence réelle reste inconnue compte tenu des différents critères diagnostiques retenus dans les séries [24].

Cette pathologie peut se présenter en dehors de tout syndrome vasculo-rénal [3, 29]. La plupart des PE ne sont pas associées à un HS ; **2 à 20%** des PE se compliquent de HS [12, 30, 31, 32, 33]; enfin, **10 à 20%** des HS ne présentent ni HTA et/ou ni protéinurie (sont inauguraux de la PE) [11, 12, 17, 28, 29, 34].

Le HS est retrouvé dans **10 à 50%** des éclampsies [12, 32, 33, 35, 36]. Par ailleurs, une difficulté supplémentaire vient du fait que **30%** des HS, parfois sévères, n'apparaissent que dans les heures ou les jours suivants l'accouchement [12, 15, 35], qu'une PE ait ou non existée auparavant [19].

Selon Sibai et *al.* [17, 37], la patiente typique présentant un HS serait de race blanche, multipare, âgée de plus de 25 ans. Par ailleurs, au Maghreb et en Europe, l'âge de survenue de ce syndrome est plus avancé [24, 38] ; cela pourrait s'expliquer par la survenue tardive de la première grossesse dans ces régions [39]. L'âge maternel avancé (> 35 ans) constitue un facteur de risque important [12, 40].

Dans la plupart des grandes séries de la littérature [41], les primigestes concernées par cette pathologie seraient 1,5 à 2 fois plus nombreuses que les multigestes, mais cette tendance n'est pas toujours retrouvée [37]. Pour Goppinger et *al.* [42] Vallejo Maroto et *al.* [38], il s'agirait plutôt d'une pathologie de la primipare, rapportant respectivement **90 et 57,4 %** de

primipares. D'autres études font état de résultats contraires avec une incidence plus forte des **multipares** [24, 43].

Cette pathologie se déclarerait **avant la fin de la grossesse**, à un terme généralement inférieur à 36 semaines d'aménorrhée (SA) [17, 37], en général au troisième trimestre de grossesse mais peut se manifester dès 20 SA ou dans le post-partum [44]. Le terme moyen de survenue varie selon les auteurs entre 29 et 34 SA [38, 45, 46, 47]. Pour Sibai et *al* [12], le terme moyen d'apparition du HS:

- se situe entre **27 et 36 SA** dans **71%** des cas,
- était inférieur à 27 SA dans 11% des cas,
- et était supérieur à 37 SA dans 18% des cas.



III. Etiopathogénie



1. Les théories pathogéniques :

Plusieurs théories ont tentées d'expliquer la survenue du HS :

➤ **Théorie immunologique :**

Le fœtus représente l'équivalent d'une greffe semi-allo génique, dont la survie requiert un état de tolérance immunitaire maternelle.

L'augmentation des antigènes des leucocytes humains-DR solubles (sHLA-DR) dans le sang maternel a été interprétée comme étant une réaction immunitaire de la mère contre la circulation des cellules fœtales qui expriment des antigènes paternels, mais pourrait également représenter les molécules sHLA-DR issus du fœtus [48, 49].

La capacité de la protéine du choc thermique Hsp 70 (HSPA1A) extracellulaire de susciter des réponses immunitaires pro-inflammatoires innées et adaptatives (type Th1) pourrait être nocive pendant la grossesse. En cas de HS, l'augmentation du taux sérique de Hsp70 est un marqueur des lésions tissulaires (hémolyse et lésions hépatocellulaires) et de la gravité de la maladie comme il pourrait également jouer un rôle dans leur pathogenèse. La Hsp70 extracellulaire peut stimuler la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6) des cellules présentatrices d'antigène. La Hsp70 peut également activer la voie classique du complément. En effet, la réponse immunitaire maternelle à médiation cellulaire présentant des lésions endothéliales dues à des médiateurs tels que les cytokines; pourrait jouer un rôle crucial dans la pathogenèse du HS [50].

➤ **Théorie génétique :**

- Sept Transcriptions placentaires :

Sept Transcriptions placentaires caractérisant le HS ont été identifiées selon une étude avec une signature moléculaire hétérogène placentaire du HS comme étant composé de l'expression combinée et altérée de CTNNA1, FLT1, GSTP1, le LEP, PAPP2, S100A8 et WWTR1 [51]. Cette signature moléculaire distincte du placenta du HS suggère ainsi que le HS n'est pas une variante de la PE, mais une entité distincte [51].

- Maladie héréditaire du métabolisme fœtal :

La découverte récente d'une association significative entre le déficit héréditaire en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD) fœtal et la survenue chez la femme enceinte de HS et de stéatose aiguë du foie, devrait inciter davantage la recherche dans ces domaines [52].

- Déficit de l'oxydation mitochondriale des acides gras :

L'association d'un HS maternel à un déficit d'oxydation des acides gras a été rapportée. La mutation habituellement responsable de la déficience enzymatique, G1528C, porte sur le gène codant la sous-unité α de la protéine trifonctionnelle mitochondriale, protéine tri-enzymatique clé de la β -oxydation dans la mitochondrie et qui porte l'activité LCHAD [53].

- Contrôle anormal de la voie alternative du complément :

Le tissu placentaire constitue une cible du complément activé au cours de la grossesse physiologique et pathologique [54, 55, 56]. Ainsi, un contrôle local

de l'activation du complément s'avère nécessaire pour réduire les lésions tissulaires induites par celui-ci [57]. Une mutation dans un des gènes codant pour les protéines : facteur H, facteur I et protéine de cofacteur de membrane impliquées dans la régulation de la voie alternative du complément, a été identifiée chez des femmes présentant le HS, suggérant ainsi qu'un contrôle anormal de la voie alterne du complément est un facteur de risque pour la survenue du HS [57].

- Mutations de CDKN1C

L'implication de mutations de CDKN1C maternelles et/ou fœtales chez les femmes atteintes de pré-éclampsie / HELLP syndrome [58] a été rapportée récemment, incitant à suggérer d'autres voies dans l'implication du HS.

2. Les facteurs favorisants :

➤ Facteurs de risque maternels :

Certaines maladies augmentent le risque du HS, telles le diabète, les affections vasculaires et néphrétiques, les maladies du système auto-immunitaire ou l'hypertension artérielle déjà existante [12].

Une grossesse multiple et l'âge élevé présentent également un facteur de risque [30].

Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à l'apparition de HS [59].

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) peut être associé à l'apparition précoce du HS [60].

Le traitement de l'infertilité augmente le risque de la PE [61], il est probable mais on ignore si cela en a également une influence sur le risque de HS.

➤ Taux anormaux de marqueurs et protéines sériques corrélés à la survenue de HELLP syndrome :

Plusieurs marqueurs peuvent favoriser la survenue d'un HS, on cite :

- l'élévation des marqueurs sériques d'aneuploïdie (hCG et AFP) [62]
- les concentrations anormales de la protéine placentaire 13 et des facteurs angiogéniques émises par le placenta dans le sang maternel [63]
- l'élévation de l'endogline soluble (sEng) [48, 64, 65] et du soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1) [48]. Les taux sanguins maternels de sFlt1 sont similaires, chez les femmes prééclamptiques ainsi que chez les femmes présentant le HS, mais ceux de sEng et de Fas ligand seraient plus élevés en cas de HS que dans la PE [48] ce qui génère une réponse inflammatoire prononcée et plus forte en cas de HS.
- La réduction de la protéine de stabilisation de l'hémoglobine alpha (AHSP) [66]
- La diminution des taux circulants de thrombospondine-1 [67].

3. Prédilection héréditaire :

Les filles et les sœurs d'une femme qui a eu un HS présentent des risques accrus de développer ce syndrome [68]. Une femme qui a eu un HS présente un risque élevé de récurrence qui varie entre 2 à 24% [69, 70, 71].



IV. Physiopathologie



Le HS est la traduction biologique d'une microangiopathie gravidique disséminée pouvant survenir lors de la pré-éclampsie [6, 7, 11, 35]. Apparaissant le plus souvent au 3^e trimestre, l'origine du HS est plutôt située au 1^{er} trimestre, au moment de l'implantation placentaire [7, 35, 62], avec un défaut d'implantation trophoblastique.

La physiopathologie du HS reste toujours mal élucidée, complexe et multifactorielle.

L'ischémie placentaire, généralement liée à un défaut de remodelage vasculaire utérin (**figure 1**), provoque la libération dans la circulation maternelle de différentes molécules vaso-actives et pro-inflammatoires (radicaux libres, lipides oxydés, protéases, débris syncytio-trophoblastiques apoptotiques, cytokines, facteurs de croissance angiogéniques), induisant :

- une réaction inflammatoire systémique inappropriée et un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium vasculaire,
- une augmentation de la perméabilité capillaire (volume sanguin circulant inadéquat, œdèmes interstitiels, glomérulo-endothéliose rénale),
- une augmentation des résistances vasculaires périphériques (vasoconstriction généralisée, altération de la réactivité aux molécules vaso-modulatrices),
- et une activation de la coagulation [48, 72, 73, 74, 75].

L'identification récente de deux nouveaux facteurs placentaires circulants solubles anti-angiogéniques, le sFLT-1 et le sEng, permettrait d'établir un lien causal entre le placenta hypoxique et le dysfonctionnement endothélial maternel [72, 73, 76].

Ces éléments, témoins de la souffrance endothéliale, puis placentaire, permettraient d'expliquer les vaso-spasmes artériolaires et ses complications.

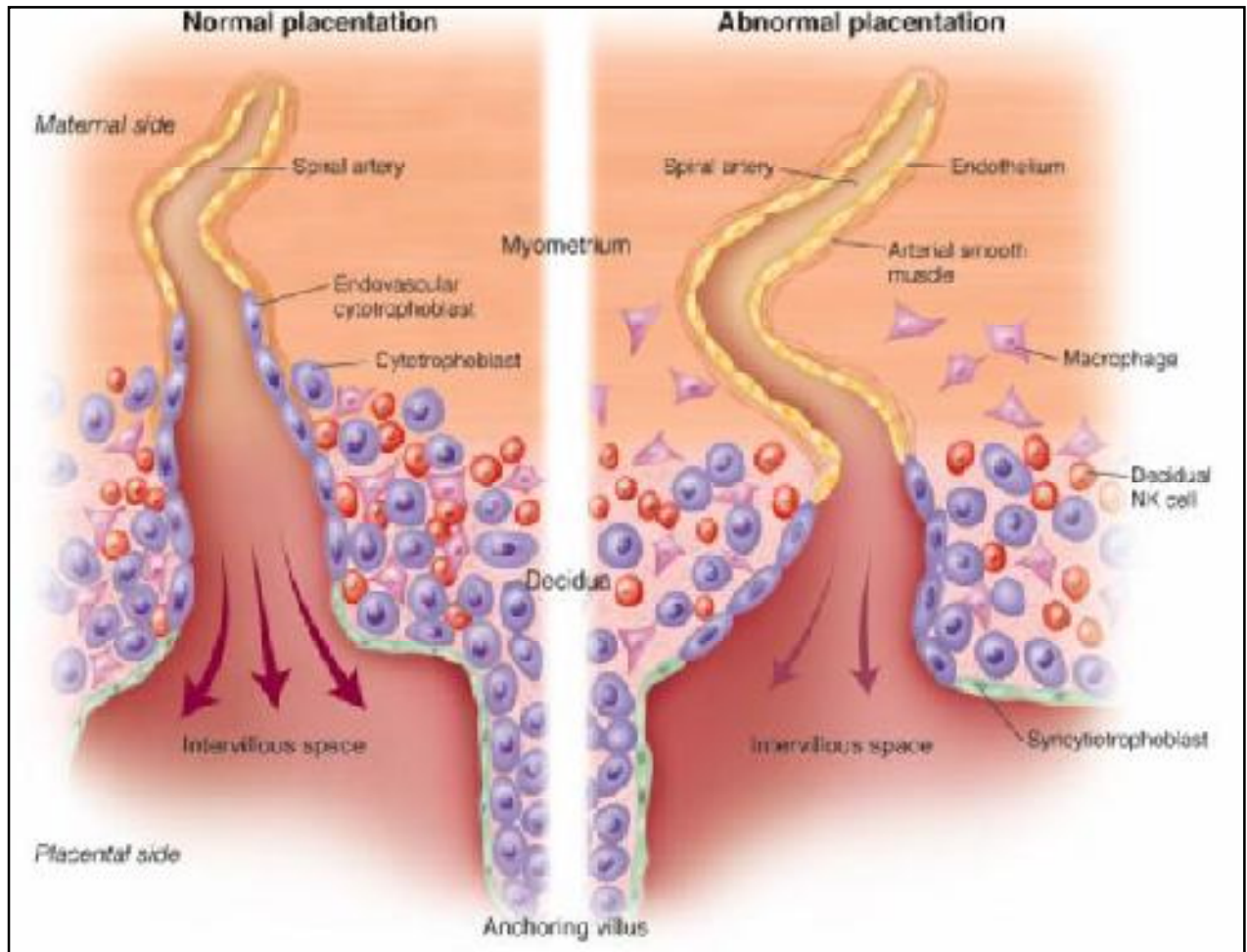


Figure 1. Le remodelage vasculaire au cours d'une placentation normale et anormale [77]

Les signes cardinaux du HS sont expliqués de la façon suivante :

1. L'hémolyse :

L'hémolyse est liée à une anémie hémolytique microangiopathique non spécifique [19].

L'atteinte micro-vasculaire, qui correspond à une vaso-constriction et à des phénomènes thrombotiques liés aux dépôts de fibrine et à l'adhésion cellulaire, est responsable de la déformation et la destruction des globules rouges par contact direct avec les dépôts de fibrine (mécanisme traumatique) (**Figure 2**) [78, 79]. Les globules rouges dans la micro-circulation se fragmentent et forment des schizocytes ou des globules fragilisés (échinocytes) [19, 34, 48] soulignant ainsi le caractère mécanique de l'hémolyse.

L'hémolyse intra-vasculaire peut activer la coagulation et augmenter le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée [48].

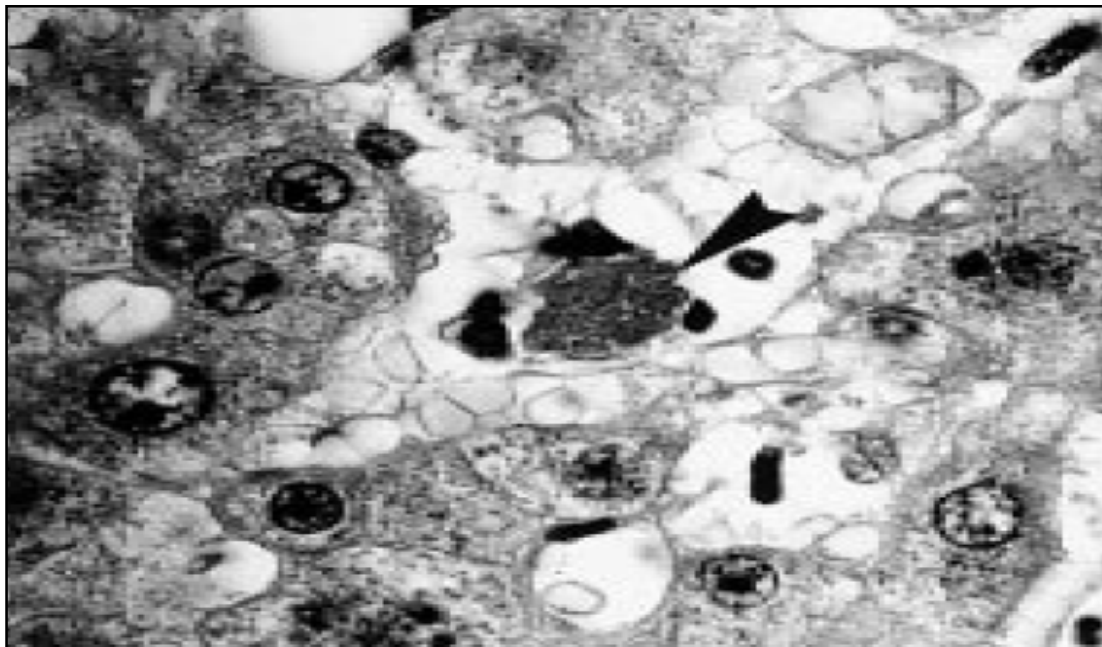


Figure 2. Dépôt de fibrine dans un sinusöide (flèche) [80]

2. La thrombopénie :

La thrombopénie est la conséquence d'un déficit en prostacycline, de lésions endothéliales responsables d'une agrégation et d'une consommation plaquettaire et d'un excès en thromboxane A2 à l'origine d'une destruction plaquettaire [6, 78, 81]. De même, l'activation de l'endothélium vasculaire joue un rôle majeur au cours du HS. L'activation des cellules endothéliales libère des multimères du facteur von Willebrand (vWF) qui réagissent avec les plaquettes et participent à la thrombopénie. Ainsi, des taux diminués d'activité de la protéine de clivage ADAMTS 13 ont été mis en évidence chez les patientes présentant un HS. Il en résulte une élévation des multimères de vWF qui participent à la microangiopathie thrombotique observée (**figure 3**) [6, 60, 82, 83, 84].

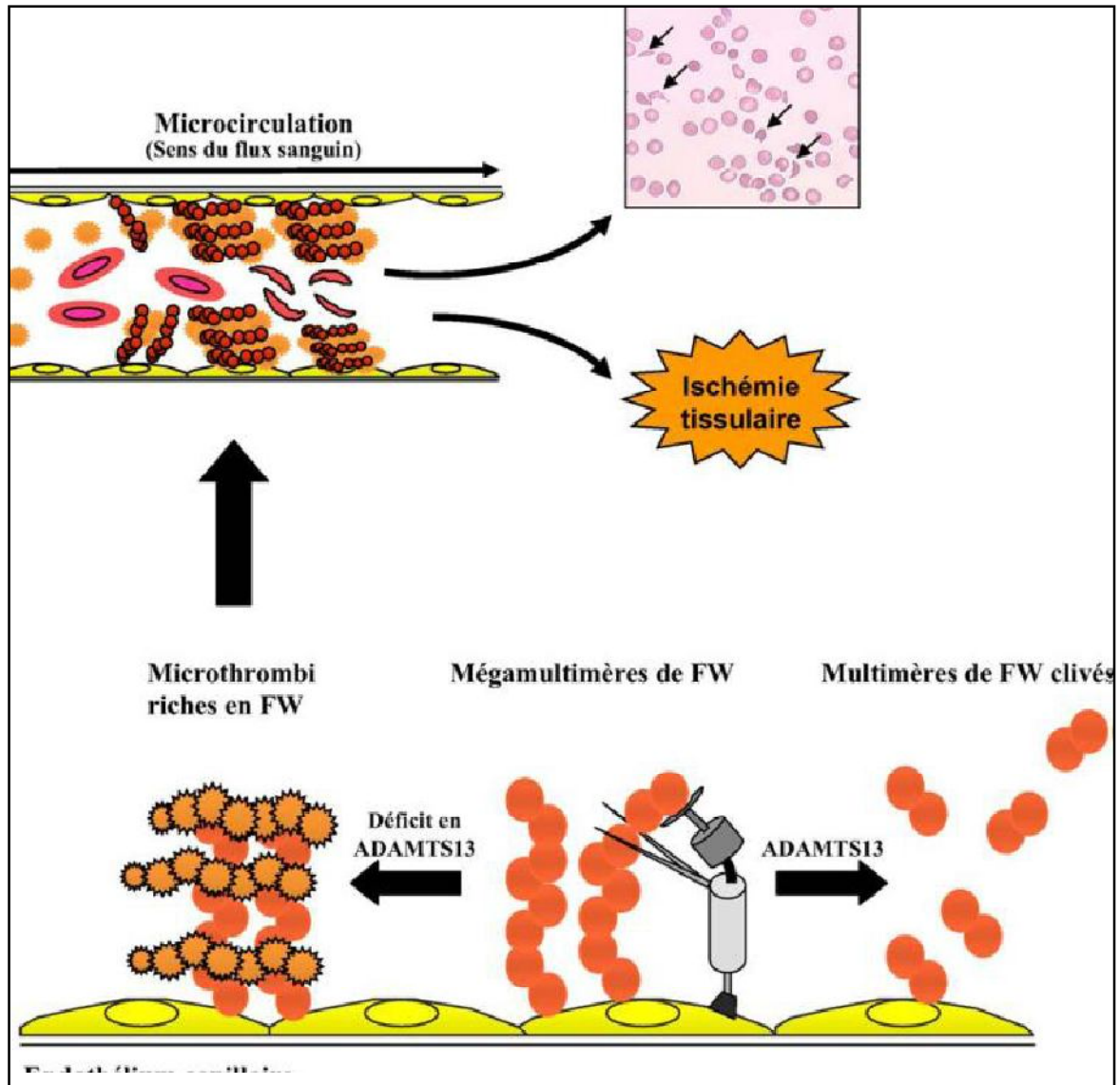


Figure 3. Le rôle des multimères du facteur von Willebrand dans la microangiopathie thrombotique au cours du HS [72]

3. La cytolyse hépatique :

La lésion endothéliale provoque une vasoconstriction et une activation de la coagulation avec activation plaquettaire, excès de formation de thrombine et de fibrine, consommation des inhibiteurs de la coagulation, aboutissant à des microthromboses disséminées [78]. Le HS est la traduction de cette microangiopathie thrombotique localisée au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques, principalement dans la région péri-portale, induisant une ischémie hépatocytaire puis des lésions nécrotiques et hémorragiques (**figure 4**) [6, 85]. La cytolysse est le reflet de la nécrose hépatocytaire.

Il n'existe aucune corrélation entre les anomalies biologiques hépatiques et l'importance des lésions histologiques lorsqu'une biopsie hépatique est réalisée [6, 85]. Lorsque les lésions hémorragiques sont étendues, elles peuvent s'étendre à la région sous-capsulaire et constituer exceptionnellement un hématome sous-capsulaire du foie et une hémopéritoine [6, 19, 44, 85]. Cette association d'obstructions vasculaires et d'hémorragies peut provoquer une dissection du tissu conjonctif péri-portal pouvant évoluer vers une complication gravissime, la rupture spontanée du foie [78]. Ainsi, les lésions hépatiques sont composées de zones hémorragiques mais aussi de foyers ischémiques. Ces lésions expliquent les douleurs de l'hypochondre droit et l'élévation des enzymes hépatiques [44].

Une libération accrue dans la circulation maternelle de formes solubles du ligand CD95 appartenant au système Fas antigène (CD95)/Fas ligand provenant du placenta, provoquerait une stimulation des cellules immunitaires cytotoxiques et de l'apoptose hépatocytaire [48, 86] (**figure 5**).

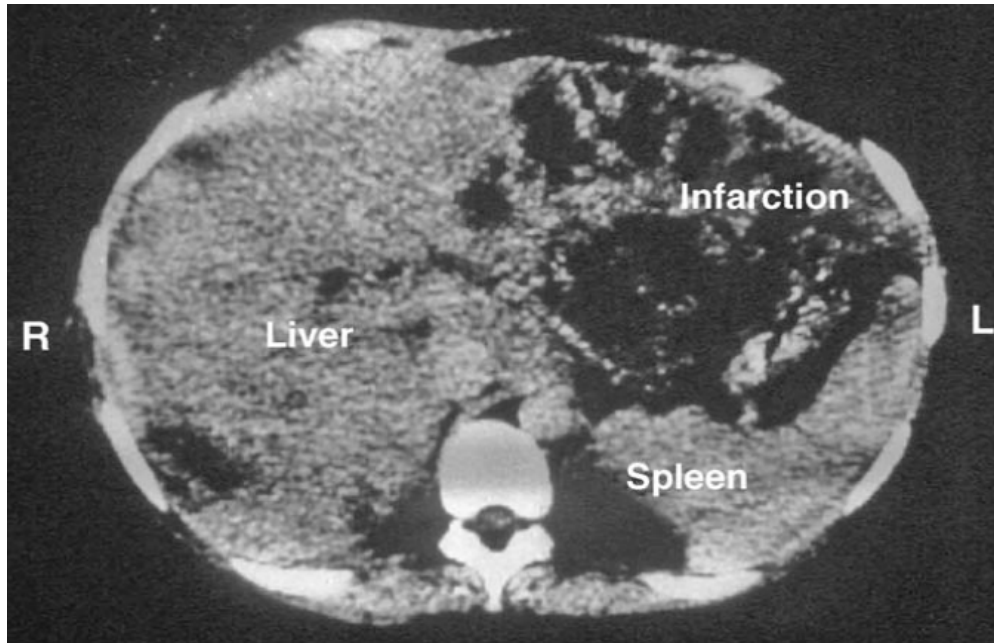


Figure 4. Nécrose cellulaire et infarctus au niveau du foie maternel durant le HS [87].

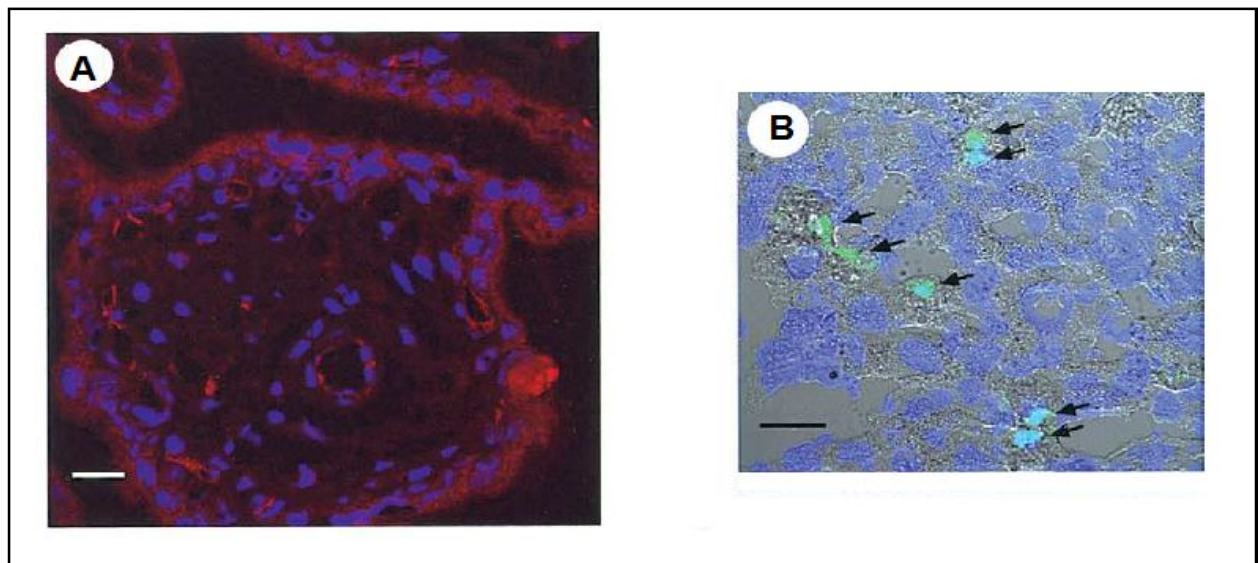


Figure 5. [86]

- A : Image du laser confocale de la villosité placentaire immunocolorée pour CD95L. CD95L (en rouge) est principalement localisée dans les membranes des cellules syncytiotrophoblastiques bordant les espaces sanguins maternels. Les noyaux ont été marqués en bleu.
- B : Apoptose hépatocytaire après injection (vert). Les flèches indiquent l'apoptose hépatocytaire.

Plusieurs études de cas ont rapporté une forte prévalence des anticorps anti-cardiolipines et/ou d'anticoagulants circulants en cas de complications hépatiques (infarctus) chez des patientes présentant un HS plus ou moins complet, à des termes le plus souvent très précoces (inférieurs à 24 SA) [60, 88, 89, 90, 91].

4. Le dysfonctionnement rénal :

Le dysfonctionnement rénal est généralement modéré en cas de HS et il est probablement causé par l'endothéliose glomérulaire de la PE [48]. La biopsie rénale d'une femme ayant un HS et en post-partum une insuffisance rénale, a révélé une microangiopathie thrombotique et une nécrose tubulaire aiguë [92].

5. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

La CIVD, présente dans un tiers des cas, est un critère de mauvais pronostic [84, 93]. L'une des grandes controverses est l'existence ou non d'une CIVD. La controverse est probablement liée à l'existence d'un cercle vicieux ne permettant pas de définir l'élément primitif, la CIVD ou le HS. La CIVD serait liée d'une part à une activation plaquettaire par augmentation de la 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 [19].

AU TOTAL : La physiopathologie du HS peut être perçue comme des cascades de réactions (**Figures 6 et 7**).

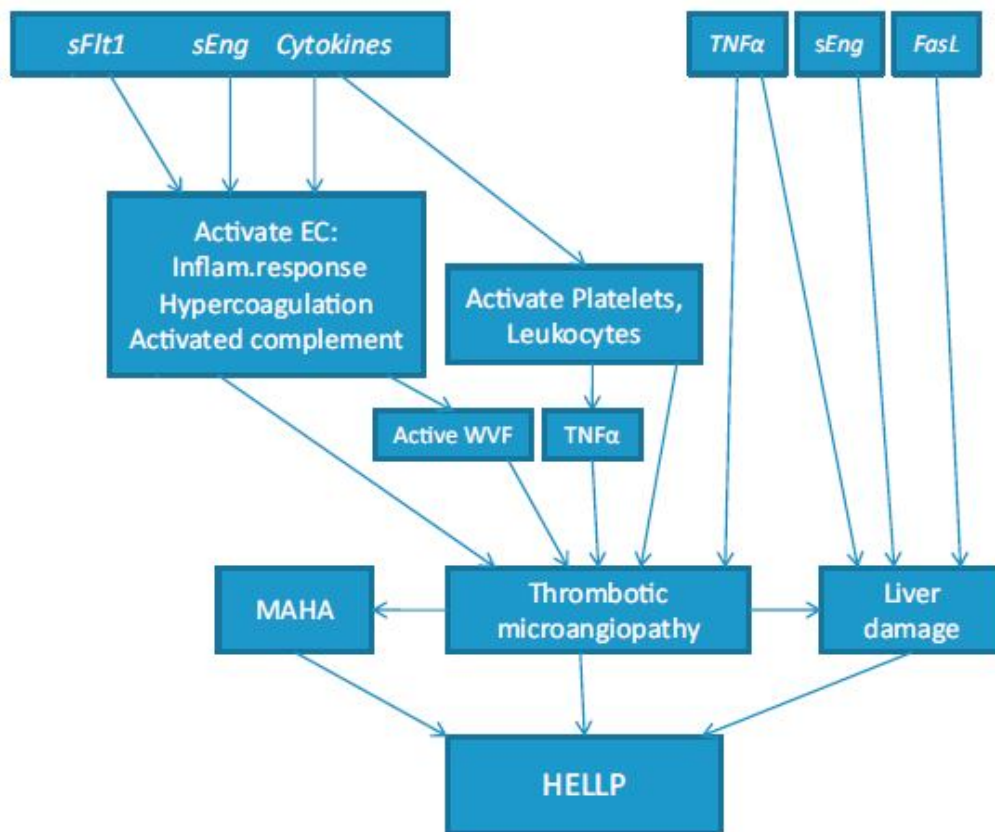


Figure 6. Développement du HS.

Les substances bioactives émises à partir du placenta (présentées dans la rangée supérieure) dans le sang maternel. Leurs concentrations augmentent progressivement et ils activent les cascades de réactions, dans la seconde moitié de la grossesse, aboutissant aux signes et aux symptômes du HELLP syndrome chez la mère [48]

sFlt1: soluble fms-like tyrosine kinase; **sEng**: soluble endoglin; **FasL**: Fas Ligand, also called CD95 ligand; **EC**: vascular endothelial cells; **vWF**: von Willebrand Factor; **TNFα**: tumor necrosis factor α; **MAHA**: microangiopathic hemolytic anemia.

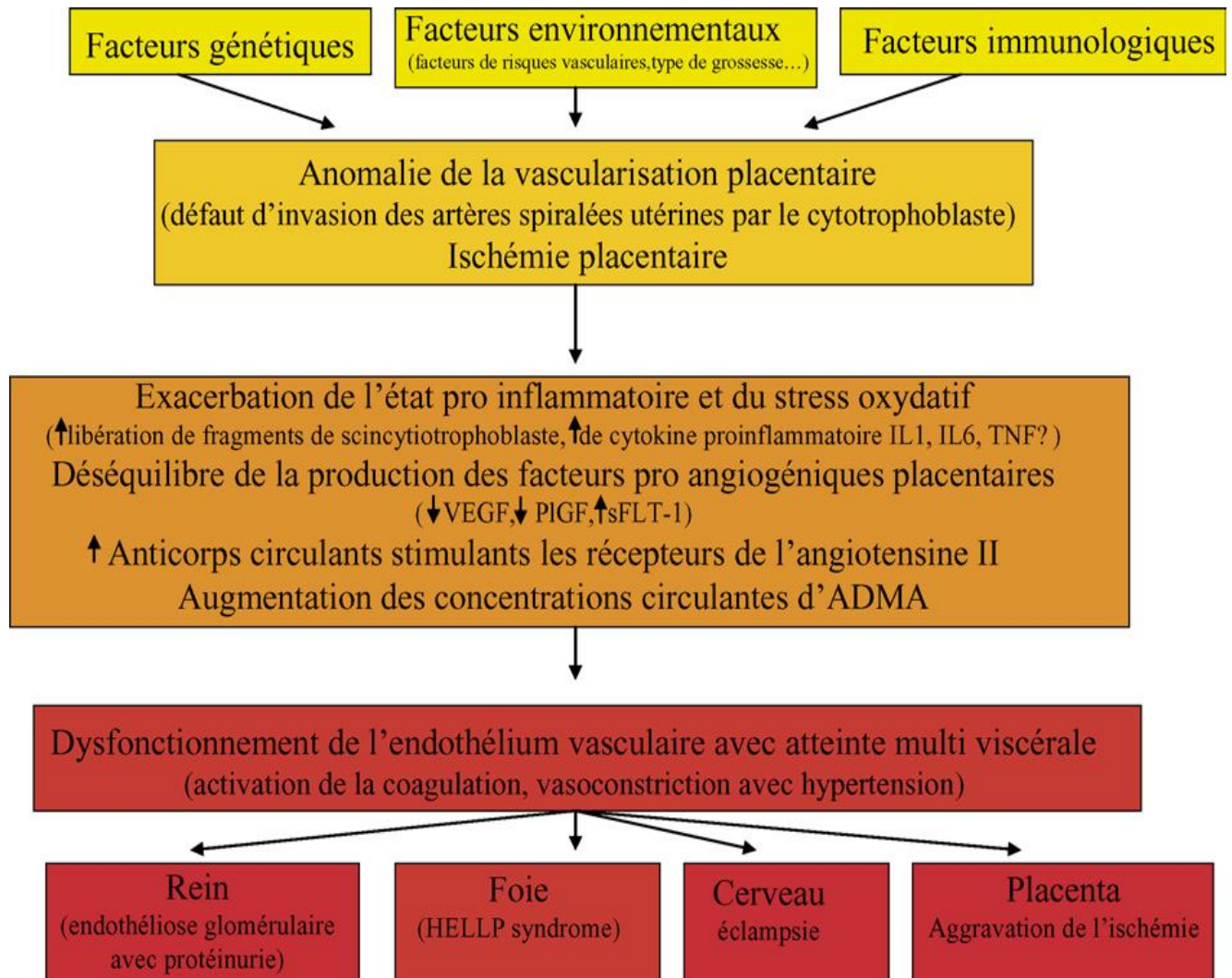


Figure 7. Principales étapes nécessaires à la survenue de la pré-éclampsie et du HS [72]



V. Diagnostic clinique



Les signes cliniques du HS sont variables et non spécifiques, raison pour laquelle il est appelé le « grand imitateur » [6, 19, 94]. Le diagnostic est le plus souvent posé au cours d'une pré-éclampsie [6, 7, 35].

Le tableau digestif est au premier plan dans 30 à 90% des cas, et pouvant faire errer le diagnostic du fait que les **douleurs** peuvent être confondues avec celles d'une crise de colique hépatique, d'une pyélonéphrite ou d'une appendicite, surtout s'il n'existe pas de signes associés de pré-éclampsie [34, 78]. Toute symptomatologie digestive de la deuxième moitié de la grossesse ou du post-partum doit faire évoquer le diagnostic [29, 35, 95, 96] et réaliser un bilan hépatique et une numération formule sanguine. Cependant, des signes digestifs peuvent être présents dans 15% des pré-éclampsies sévères sans HS associé [29].

Une **douleur en barre de l'épigastre** ou de **l'hypochondre droit** (le traditionnel signe de Chaussier) rarement de siège scapulaire [24] est présente dans 40 à 86 % des cas [6, 12, 29, 35, 95] et est considérée jusqu'à preuve du contraire comme un indicateur très fort de la possibilité d'un HS [3, 9, 97]. Elle est la traduction de l'obstruction vasculaire au niveau des sinusoides hépatiques (hyperpression intra-parenchymateuse et mise en tension de la capsule de Glisson) et de la nécrose hépatocytaire [7,78]. Cette douleur irradie vers le dos et évolue par crises souvent nocturnes [6, 7, 35]. Des douleurs intenses doivent faire évoquer une hémorragie, voire une rupture hépatique surtout si elles s'associent à un collapsus.

Des **nausées** ou des **vomissements** sont présents dans 29 à 84 % des cas [7, 29, 95, 98].

Les signes de pré-éclampsie sont présents dans 85 à 90% des HS : HTA (82 à 85%), œdèmes, céphalées (28 à 61%) et troubles visuels (14 à 17%) [12, 13, 29, 95, 96].

D'autres signes peuvent apparaître au cours de HS ou précéder de quelques jours l'apparition du HS, on cite l'état de malaise, un syndrome pseudo-grippal, des convulsions, une rétention d'eau entraînant une prise de poids rapide, des fourmillements, une oligurie [34, 98, 99]. L'ictère est rare (5 à 10% des cas) [6, 15]. La myasthénie a été également rapportée [100].

IL FAUT BIEN NOTER :

- qu'aucun signe clinique n'est pathognomonique du HS. **Trois signes cliniques** doivent cependant attirer l'attention : l'**HTA**, les **céphalées** et la **barre épigastrique de Chaussier** [37].

- que le HS reste plus difficile à diagnostiquer quand il survient : au deuxième trimestre de la grossesse; au cours du post-partum [12] ou de manière isolée sans pré-éclampsie associée. Ces formes sont pourvoyeuses de retard diagnostic qui a été estimé par Sibai et *al.* en moyenne de huit jours (3–22 jours) [101].

Le **Tableau I** représente les principaux signes cliniques retrouvés dans les séries publiées.

Tableau I : Signes cliniques au cours du HS (%)

| | Weinstein [13] (n = 57) | Sibai [12] (n = 442) | Audibert [95] (n = 67) | Haddad [96] (n = 183) | Martin [29] (n = 501) | Vigil De Gracia [102] (n = 63) |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Douleurs épigastriques | 86 | 90 | 66 | 67 | 40 | 51 |
| Nausées, vomissements | 84 | 36 | 34 | 42 | 29 | NC |
| Céphalées | NC | 33 | 48 | 28 | 61 | 76 |
| Hypertension artérielle | NC | 85 | NC | NC | 82 | 85 |
| Troubles visuels | NC | NC | 17 | 14 | NC | 32 |

NC : non communiqué



VI. Diagnostic biologique



La définition du HS est biologique [17, 29, 103]. Son diagnostic est confirmé par la mise en évidence de la **triade** :

- hémolyse,
- thrombopénie
- et cytolysse hépatique.

L'évolution et la progression des signes biologiques sont très variables et souvent rapides, imposant ainsi une surveillance rapprochée de ces paramètres dans le temps [104]. Ainsi, un des critères biologiques peut être absent initialement, puis apparaître au cours de l'évolution.

1. Au laboratoire d'hématologie :

Les deux anomalies retrouvées au cours du HS sont :

a. La thrombopénie :

Elle se constitue généralement deux à trois jours après le début des symptômes [19]. Martin et *al* [105] considère que la thrombopénie est le critère pronostique le plus important du HS et serait prédictive du risque de récurrence ultérieure de cette pathologie. Pour Audibert et *al*. il est important de corréler la thrombopénie avec les autres paramètres biologiques [95].

En dehors de la grossesse, la thrombopénie est définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 Giga/L. Or, la numération plaquettaire diminue physiologiquement au cours de la grossesse. Ainsi, le seuil 100 Giga/L a été proposé par certains auteurs [106]. Elle doit être toujours confirmée sur frottis sanguin et sur tube citraté [107, 108].

b. L'anémie hémolytique :

Le diagnostic d'hémolyse est porté conjointement par des examens hématologiques et des examens biochimiques. L'anémie hémolytique est diagnostiquée sur l'hémogramme par la baisse du taux d'hémoglobine (Hb) en tenant compte de la baisse physiologique de celle-ci au cours de la grossesse [109], liée principalement à une hémodilution. Ainsi l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11,5 g/dl.

L'anémie est **normochrome normocytaire** ou **macrocytaire régénérative** avec un taux de réticulocytes supérieur à 120 Giga/L.

L'examen du frottis sanguin est primordial, il permet de mettre en évidence des **schizocytes** confirmant le caractère périphérique et mécanique de l'hémolyse [6, 7, 110].

Les schizocytes, sont des hématies fragmentées circulantes [111]. Les formes qualifiantes pour désigner des schizocytes sont les formes en triangle ou en casque ou hématie en « tête de chat » ou en « chapeau de gendarme ».... Parfois les hématies sont déformées en gardant un bord convexe donnant un aspect dit en « croissant de lune ». Les hématies crénelées, spiculées ne sont pas à considérer comme des schizocytes (**figure 8**). Les hématies « mordues », en virgule ou en bâtonnet, et les hématies de taille diminuée et déformée de manière importante ne doivent pas être prises en compte [112].

Les automates actuels d'hématologie, en raison de leur capacité à analyser les caractéristiques physiques des cellules, sont une alternative non observateur-dépendante au comptage des schizocytes. Ces techniques ont une excellente sensibilité mais manquent de spécificité, imposant ainsi un contrôle microscopique des résultats positifs [113].

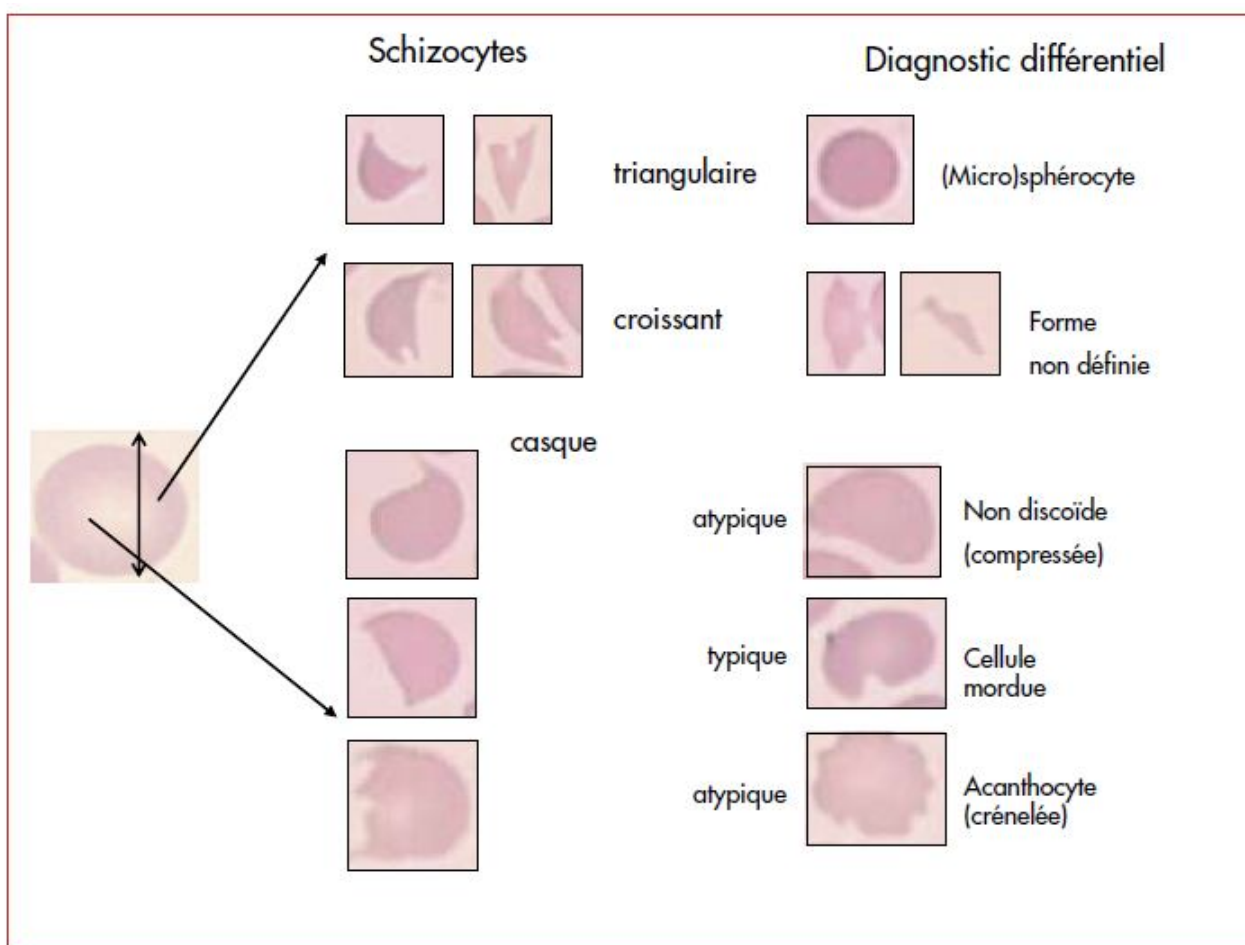


Figure 8. Images de référence pour l'identification des schizocytes [112]

c. Les autres examens :

Le dosage de l'Hb et des plaquettes ainsi que celui de la bilirubine, des lactates déshydrogénases (LDH), de l'haptoglobine, des transaminases, semble consensuel [15]. Toutefois, d'autres paramètres peuvent être également évalués en vue d'orienter immédiatement le diagnostic tels :

- le **test de Coombs direct** : Ce test est négatif dans le HS, éliminant en pratique une hémolyse auto-immune [114].

- le **bilan de coagulation standard** : comportant le taux de prothrombine, le temps de céphaline activée, le dosage du fibrinogène, la recherche des produits de dégradation de la fibrine; doit être demandé. Cette demande est systématique et urgente au cours du HS pour deux raisons principales : d'abord parce qu'une césarienne peut être décidée rapidement, ensuite parce que la cytolyse hépatique peut être majeure et à l'origine d'un syndrome hémorragique par insuffisance hépatocellulaire [115]. Ce bilan est normal en l'absence de coagulation intra-vasculaire disséminée [6, 11].

2. Au laboratoire de biochimie :

Deux paramètres biologiques sont recherchés : l'hémolyse et la cytolyse hépatique.

a- Le bilan d'hémolyse :

En plus de la baisse de l'Hb et la présence de schizocytes, l'effondrement de l'haptoglobine et l'augmentation des LDH et de la bilirubine sous sa forme indirecte témoignent de l'hémolyse [34]. L'effondrement de l'haptoglobine est un meilleur marqueur de l'hémolyse microangiopathique que l'élévation des LDH [110, 116].

➤ **Le dosage de l'haptoglobine :**

Le dosage est réalisé sur sérum par méthode immunonéphélométrique ou immunoturbidimétrique [117, 118].

Les valeurs de référence : 0,50-2,50 g/L

➤ **Le dosage du lactate déshydrogénase (LDH) :**

Le dosage est réalisé sur sérum ou plasma hépariné. Les prélèvements capillaires sont à proscrire (LDH 2 fois plus élevée). Tout prélèvement présentant une trace d'hémolyse doit être exclu en raison de la présence de cette enzyme au niveau érythrocytaire. Il faut noter qu'il y a une légère augmentation du LDH au cours du troisième trimestre de grossesse.

Les techniques utilisées pour le dosage de l'activité enzymatique sont des techniques spectrophotométriques de type cinétique [119, 120].

Les valeurs de référence : 200-400 UI/L (37°C)

➤ **Le dosage de la bilirubine :**

La bilirubine existe sous 2 formes : bilirubine indirecte (aussi appelée non conjuguée BNC ou libre) et bilirubine directe (ou conjuguée BC). Le dosage est réalisé sur sérum ou plasma hépariné. Le prélèvement doit être conservé à l'abri de la lumière. Tout prélèvement présentant une trace d'hémolyse doit être exclu. De nombreux médicaments ou leur métabolites peuvent induire une interférence analytique; d'où la nécessité de signaler tout traitement.

La méthode de dosage la plus utilisée est la méthode colorimétrique se basant sur la réaction de Jendrassik et Grof (réaction de diazotation).

Pour l'interprétation des résultats, il faut tenir compte [121] :

- des causes possibles de diminution :
 - Grossesse : diminution modérée de la bilirubine totale (BT)
 - Prise de certains médicaments : aspirine, phénobarbital...
- des causes possibles d'augmentation :
 - Hémolyse du prélèvement
 - Médicaments : Rifampicine, diurétiques

Les valeurs de référence : BT : 4-12 mg/L

BC : 0-3 mg/L

BNC : 2-10 mg/L

b- La cytolyse hépatique :

La cytolyse hépatique se caractérise par une élévation modérée des transaminases, supérieure à trois déviations standard [78] en plus de l'augmentation des LDH [34].

Par ailleurs, l'isomère alpha de la glutamyl transférase (α GT), produite par les hépatocytes, est un marqueur plus précoce de l'atteinte hépatique en raison de sa demi-vie très courte (deux heures). L'élévation du taux de l'activité sérique de l' α GT précède celle des transaminases [7, 122, 123, 124].

➤ **Le dosage des Transaminases :**

Les deux transaminases : Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase (GOT) ou Aspartate-Amino-Transférase (ASAT) et Glutamate-Pyruvate-Transaminase (GPT) ou Alanine-Amino-Transférase (ALAT) sont dosées sur sérum ou sur plasma hépariné. Tout prélèvement présentant une trace d'hémolyse doit être exclu en raison de la présence de ces enzymes au niveau érythrocytaire.

Les techniques spectrophotométriques de type cinétique sont les techniques utilisées pour le dosage [125, 126, 127, 128].

Une augmentation des transaminases peut se voir au cours de l'exercice physique (libération d'enzymes musculaires et surtout d'ASAT), la consommation de l'alcool, le tabagisme. Certains médicaments comme les antiépileptiques, les hypolipémiants, les contraceptifs oraux peuvent augmenter les taux sériques de l'ASAT et de l'ALAT. La surcharge pondérale est également un des facteurs d'augmentation des transaminases.

Les valeurs de référence : ASAT : 10-40 UI/L (37°C)

ALAT : 10-45 UI/L

c- Les autres anomalies biochimiques :

Le HS peut également se révéler par :

- Une protéinurie dans 86 à 96 % des cas (**Tableau II**)
- Une hyponatrémie sévère,
- Une hypoglycémie secondaire à une insuffisance hépatocellulaire,
- Une insuffisance rénale aiguë (IRA)
- Hémoglobinurie
- Hémosidérinurie [6, 7, 129].

Tableau II : Résultats de la protéinurie au cours du HS (%)

| | Weinstein [13] (n = 57) | Sibai [12] (n = 442) | Audibert [95] (n = 67) | Haddad [96] (n = 183) | Martin [29] (n = 501) | Vigil De Gracia [102] (n = 63) |
|-------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Protéinurie | 96 | 87 | NC | NC | 86 | 93 |

Le **Tableau III** représente les éléments de diagnostic biologique d'une hémolyse périphérique et d'une microangiopathie thrombotique.

Tableau III : Diagnostic biologique rapide d'une hémolyse périphérique et d'une microangiopathie thrombotique [112]

| Éléments du diagnostic biologique d'une hémolyse périphérique avec fragmentation des hématies | |
|---|---------------------------|
| Hémoglobine ↓, réticulocytes ↑ ↑ | = anémie régénérative |
| Haptoglobine ↓, bilirubine non conjuguée ↑, LDH ↑ | = hémolyse |
| Hémoglobinurie +, hémosidérinurie + | = intravasculaire |
| Test de Coombs érythrocytaire direct - | = non immunologique |
| Schizocytes présents | = fragmentation mécanique |
| Autres critères en faveur d'une microangiopathie thrombotique | |
| Plaquettes ↓ | |
| Autre cause évidente d'anémie et de thrombopénie écartée en particulier CIVD (TP ↓, TCA ↑, fibrinogène ↓, monomères de fibrine ↑) | |
| Créatinine ↑ (insuffisance rénale) | |

3- Les critères de diagnostic du HS :

Les critères de diagnostic du HS sont variables selon les auteurs [1, 12, 29, 32] (**Tableau IV**) et font l'objet de nombreuses controverses [11, 17, 103].

Cependant pour éviter de parler abusivement de ce syndrome, les seuils pathologiques des paramètres biologiques doivent être définis de manière stricte [19, 24]. Ceux établis par Sibai et *al.* en 1990 [17] sont habituellement retenus [130] et les plus souvent utilisés dans la littérature [12] et par la plupart des obstétriciens [2, 12].

En effet, Sibai a repris les critères initiaux et les a complété [17]. Pour cet auteur [6, 12, 95], l'hémolyse est reconnue par l'augmentation de la bilirubine totale au-dessus de 12 mg/L et/ou des LDH à plus de 600 UI/L. Le caractère mécanique, microangiopathique de l'hémolyse est affirmé par l'existence de schizocytes. La cytolyse hépatique est facilement mise en évidence devant des ASAT supérieures à 70 UI/L [12, 17, 35, 130] et des LDH supérieures à 600 UI/L [12, 17, 29, 32]. Le dernier critère retenu est la thrombopénie, définie par Sibai et *al.* par un chiffre en-dessous de $100 \times 10^9/L$ [12, 130].

Tableau IV : Critères de diagnostic du HS

| | Weinstein [1] | Sibai et <i>al</i> [12] | Martin et <i>al</i> [29, 32] |
|--------------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Bilirubine totale (mg/L) | Anormale | > 12 | ND |
| LDH (UI/L) | ND | > 600 | > 164 |
| ASAT (UI/L) | Anormale | > 70 | > 48 |
| ALAT (UI/L) | Anormale | ND | > 24 |
| Plaquettes ($\times 10^9/L$) | < 100 | < 100 | < 150* |

ND: non défini.

* **Classe 1** : $\leq 50 \times 10^9/L$; **classe 2** : 50 à $100 \times 10^9/L$; **classe 3** : 100 à $150 \times 10^9/L$.

Il faut noter que l'hémolyse est difficile à mettre en évidence [97] et qu'elle est le signe le plus inconstant puisqu'elle manque dans 30% des observations initiales de Weinstein [1]. Les signes d'hémolyse ne sont pas toujours présents dans les études publiées : l'hyperbilirubinémie manque dans 40 à 92,59% des cas selon les séries [21, 103].

Concernant la thrombopénie, elle est presque constante et constitue souvent le premier signe objectif précédant l'élévation des enzymes hépatiques [131].

Martin et *al.* ont proposé de distinguer trois classes de gravité selon l'ampleur de la thrombopénie :

- Classe 1 : la plus grave, avec un taux de plaquettes inférieur ou égal à 50 Giga/L
- Classe 2 : entre 50 et 100 Giga/L
- Classe 3 : un taux entre 100 et 150 Giga/L [29, 32, 95, 105].

Cette classification permet d'élaborer une définition plus «élargie» du HS permettant ainsi de porter le diagnostic de façon plus précoce, ce qui peut avoir des incidences pratiques réelles sur l'attitude à adopter pour réduire la morbidité maternelle et fœtale [3]. Par ailleurs, si cette classification n'est pas adoptée par tous, les seuils de gravité sont repris dans toutes les publications s'intéressant au sujet.

Au-delà du chiffre absolu des plaquettes, il faut prendre en considération l'évolution du taux de celui-ci avec la possibilité d'une baisse rapide qui aggrave le tableau [35].

L'équipe de Memphis a décrit, quant à elle, une classification se basant sur les formes complètes ou incomplètes du HS [11, 132], des formes incomplètes :

- hémolyse et cytolysé hépatique (HEL),
- cytolysé isolée (EL),
- cytolysé et thrombopénie (ELLP),
- thrombopénie isolée (LP) [95].



VII. Diagnostic différentiel



L'imprécision des symptômes de HS peut être trompeuse conduisant souvent à des erreurs diagnostiques en raison de nombreuses similitudes avec d'autres pathologies gravidiques ou non. Pour cela il doit être distingué d'autres pathologies compliquant la grossesse et dont le traitement et le pronostic sont différents.

Quatre diagnostics différentiels doivent être évoqués (**Tableau V**) :

- ❖ la stéatose hépatique aiguë gravidique SHAG,
- ❖ le purpura thrombocytopénique thrombotique PTT,
- ❖ le syndrome hémolytique urémique SHU [94, 133] et
- ❖ la poussée du lupus érythémateux disséminée LED [133].

1- La stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG):

C'est une pathologie rare du troisième trimestre de la grossesse [134, 135, 136, 137].

Sur le plan clinique, il existe le plus souvent un tableau digestif marqué avec des nausées et vomissements, des douleurs épigastriques ou de l'hypochondre droit, un ictère et un syndrome polyuro-polydipsique. Une hypertension artérielle peut être également associée. Lorsque le diagnostic est plus tardif, des signes d'encéphalopathie hépatique ou un syndrome hémorragique révèlent la gravité de l'insuffisance hépatique.

Sur le plan biologique, on constate une élévation majeure des transaminases, de la bilirubine conjuguée et dans les formes évoluées une hypoglycémie, une chute des taux de prothrombine, du facteur V, de fibrinogène, de l'antithrombine et des plaquettes. Une CIVD est fréquente dans les formes sévères.

2- Le purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) :

Extrêmement rare durant la grossesse (moins d'un cas pour 100 000 grossesses) [138, 139,140], il survient au cours du second trimestre. Il correspond à l'agrégation des plaquettes et à l'altération endothéliale au niveau de la micro-vascularisation, notamment rénale, entraînant une thrombopénie, une hémolyse mécanique sévère et une IRA avec hématurie et protéinurie. L'agrégation plaquettaire est liée à la formation en excès de multimères du vWF, elle-même liée au déficit d'une enzyme ADAMTS 13 [35, 141, 142, 143]. Sur le plan clinique, outre le purpura, il associe des troubles neurologiques, une fièvre et une hématurie [11].

3- Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) :

L'atteinte rénale est prédominante, survenant habituellement durant le post-partum [6, 7, 35, 144]. La triade classique associe une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et une IRA. Il est parfois accompagné d'une hypertension artérielle.

4- La poussée de lupus érythémateux disséminé (LED) :

Une poussée aiguë de LED peut également faire évoquer un tableau de HELLP syndrome [145, 146, 147, 148]. La connaissance initiale de la maladie lupique, de son degré de stabilité avant la grossesse et des différents organes atteints (rein, peau, articulations et autres) est primordiale dans le diagnostic. La présence d'une maladie évolutive en début de grossesse, d'une néphropathie ou d'anticorps antiphospholipides est cependant des facteurs de risque de pathologie vasculaire placentaire sévère et précoce.

Tableau V : Signes cliniques et biologiques présents dans chaque diagnostic différentiel du HELLP syndrome (%).

D'après Sibai [133].

| | HELLP | SHAG | PTT | SHU | Poussée de LED |
|--|---------|-----------|----------------|----------|-------------------------|
| HTA | 85 | 50 | 20-75 | 80-90 | 80 (si APL ou néphrite) |
| Protéinurie | 90-95 | 30-50 | Avec hématurie | 80-90 | 100 (si néphrite) |
| Nausées, vomissements | 40 | 50-80 | Fréquent | Fréquent | Si APL |
| Douleurs abdominales | 60-80 | 35-50 | Fréquent | Fréquent | Si APL |
| Signes neurologiques | 40-60 | 30-40 | 60-70 | NR | 50 si APL |
| Fièvre | Absente | 25-32 | 20-50 | NR | Fréquente |
| Ictère | 5-10 | 40-90 | Rare | Rare | Absente |
| Thrombopénie \square 100 000/mm ³ | 100 | Fréquente | 100 | 100 | Fréquente |
| Hémolyse | 50-100 | 15-20 | 100 | 100 | 14-23 si APL |
| Anémie | 50 | Absente | 100 | 100 | 14-23 si APL |
| CIVD | 20 | 50-100 | Rare | Rare | Rare |
| Insuffisance rénale | 50 | 90-100 | 30 | 100 | 40-80 |
| Cytolyse hépatique | 100 | 100 | Modérée | Modérée | Si APL |
| Elévation bilirubine | 50-60 | 100 | 100 | NR | 10 |
| Hypoglycémie | Absente | 50-100 | Absente | Absente | Absente |

SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique ; PTT : purpura thrombocytopénique thrombotique ; SHU : syndrome hémolytique urémique ; LED :lupus érythémateux disséminée ; HTA : hypertension artérielle ; APL : anticorps antiphospholipides ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; NR : non renseigné.

5- Les autres diagnostics différentiels :

Ces pathologies posent des problèmes de diagnostic différentiel quand le tableau du HS est incomplet. Ce sont :

- La thrombopénie gestationnelle idiopathique représentant 74% des thrombopénies observées au cours de la grossesse [149, 150] ;
- Le purpura thrombopénique immunitaire (PTI) [150];
- Les infections : primo-infection à VIH, dengue, paludisme, cholécystite, choc septique, salmonellose, hépatite virale, leptospirose, infections à cytomégalo virus et à mycoplasmes [35] ;
- Les Causes carencielles : certaines formes cliniques de carence en vitamine B12 peuvent mimer un tableau de HS sans HTA le plus souvent [8, 151, 152]. Une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique peut se manifester par un tableau d'anémie hémolytique et de thrombopénie ayant amené à parler de pseudo-purpura thrombotique thrombocytopénique [153, 154] ;
- Intoxications : médicamenteuses, alcool, cocaïne;
- Autres : hypersplénisme, leucémie, syndrome catastrophique des antiphospholipides [3].



*VIII. Complications
et pronostic*



A- Les complications :

Les complications du HS sont en rapport avec la défaillance systémique provoquée par la microangiopathie disséminée. La défaillance multi-viscérale gravidique est une évolution de la maladie au-delà du HS et non une complication intrinsèque de celui-ci [14].

Le HS est associé à 40% de complications maternelles sévères contre 10% en cas de pré-éclampsie sévère isolée [29, 96]. Le **Tableau VI** reprend les prévalences des complications les plus fréquentes citées dans les études observationnelles.

Tableau VI : Complications maternelles en cas de HELLP syndrome (%).

| | Sibai [12] (n = 442) | Audibert [95] (n = 67) | Haddad [96] (n = 183) | Martin [29] (n = 501) | Vigil De Gracia [102] (n = 63) |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| CIVD | 21 | 15 | 8 | 13 | 5 |
| HRP | 16 | 9 | 10 | 11 | 13 |
| Transfusion sanguine | 55 | 25 | 22 | 29 | 38 |
| OAP | 6 | 8 | 10 | 15 | NC |
| IRA | 7 | 3 | 5 | 1 | 15 |
| Eclampsie | 9 | 9 | 6 | 12 | NC |
| AVC hémorragique | NC | 1,5 | 0,5 | NC | NC |
| Hématome sous capsulaire du foie | 1 | 1,5 | 1,5 | 1 | NC |

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HRP : hématome rétro-placentaire ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; AVC : accident vasculaire cérébral ; NC : non communiqué.

Les principales complications sont :

1- Les complications maternelles :

a- La Coagulation Intra Vasculaire Disséminée :

La CIVD est la complication la plus fréquemment retrouvée dans les différentes séries de la littérature [37]. Sibai et *al.* retrouvent la CIVD dans 38% [101] et 21% [12] des cas de ses deux séries. Certains auteurs suggèrent l'existence de formes infra-cliniques ou incomplètes de CIVD chez toutes les patientes présentant un HS [12, 155, 156].

Pour Sibai, la CIVD est toujours associée à un décollement prématuré du placenta [157] et que dans la plupart du temps, elle serait associée à un facteur déclenchant : hématome rétro-placentaire (HRP), hémorragie sévère ou hématome sous-capsulaire du foie. Pour Van Dam et *al.* [155], la CIVD serait associée à un risque élevé de complications obstétricales : hémorragies de la délivrance, hématomes de paroi. D'autres complications lui sont également souvent associées : l'œdème aigu pulmonaire (OAP) et l'insuffisance rénale [96].

Cette complication joue un rôle primordial dans le pronostic de la maladie. C'est le témoin d'une atteinte poly-viscérale et lorsqu'elle est présente, les taux de mortalité et de morbidité seront plus élevés [155].

b- Les risques liés à la thrombopénie :

Le principal risque maternel, dans l'immédiat, est le risque hémorragique par thrombopénie majeure [12, 31].

Il existerait une corrélation entre les risques de complications maternelles et la classification de l'université du Mississippi établie en fonction du taux de plaquettes [29, 102, 104]. En fait, plus la thrombopénie est importante, plus le délai d'accouchement sera bref, plus les atteintes viscérales [30] et les complications seront plus nombreuses et sévères et plus le taux de transfusion sera élevé [37]. Parmi 777 patientes présentant un HS, une thrombopénie inférieure à 50 Giga/L est associée dans la moitié des cas à au moins une complication maternelle sévère [29], contre respectivement 22 et 11% lorsque les plaquettes sont au-dessus de ce taux et en cas de pré-éclampsie sévère isolée [29]. De même, une thrombopénie inférieure à 50 Giga/L était associée à 32% de complications hémorragiques, contre respectivement 13 et 1% en cas de HS de classe 3 et de pré-éclampsie sévère.

Dans une autre étude, parmi 183 patientes présentant un HS, Haddad et *al.* ne retrouvent pas la thrombopénie inférieure à 50 Giga/L comme critère indépendant de morbidité maternelle mais celle-ci était associée à la survenue d'une CIVD [96]. De même, Cavkaytar et *al.* retrouvent respectivement 33 et 4% de survenue de CIVD selon que les plaquettes sont inférieures ou non à 50 Giga/L [158]. Le risque de complication hémorragique grave secondaire à la thrombopénie serait majoré par l'association à une CIVD [149, 159].

L'analyse de 54 décès maternels secondaires au HS montre que 60% des décès s'observent chez des patientes ayant moins de 50 Giga/L de plaquettes et 35% chez des patientes ayant entre 50 et 100 Giga/L [160].

En fin de la grossesse, il faut impérativement surveiller l'évolution de la numération plaquettaire dès le lendemain de l'accouchement, de manière à identifier la thrombopénie qui survient le plus souvent au décours de l'accouchement [161]. L'intensité maximale de la thrombopénie est variable selon les auteurs : 29 heures après l'accouchement pour Chandran et *al* [162], le jour de l'accouchement (33%) et le lendemain (33%) pour Martin et *al*. [32].

c- La thrombocytose :

Le chiffre de plaquettes remonte toujours dans le post-partum, mais cette remontée ne se fait pas immédiatement [163]. Il existe en effet « un cap critique» dans les trois premiers jours, notamment avec un risque d'apparition ou d'aggravation du HS [32, 161]. Une hyper-plaquettose de rebond est habituelle, les plaquettes pouvant atteindre 400 à 500 Giga/L [19, 164]. Chandran et *al*. [162] observent dans certains cas un phénomène de rebond avec une thrombocytose réactionnelle allant jusqu'à 680 Giga/L. Ce phénomène de rebond survient en fait dans tous les cas après une thrombopénie de la grossesse (**Figure 9**) [163]. Le risque thrombo-embolique potentiel secondaire à ce rebond d'hyper-plaquettose n'a jamais été évalué. Enfin, après ce rebond d'hyper-plaquettose, les plaquettes reviennent à leur valeur d'avant la grossesse, mais ce retour aux valeurs de base nécessite au strict minimum trois semaines et souvent même six semaines, voire davantage [163, 165]. Dans une étude anglaise, la résolution moyenne après l'accouchement était de 67 heures, toutes les patientes normalisant leur numération plaquettaire en moins de cinq jours [162].

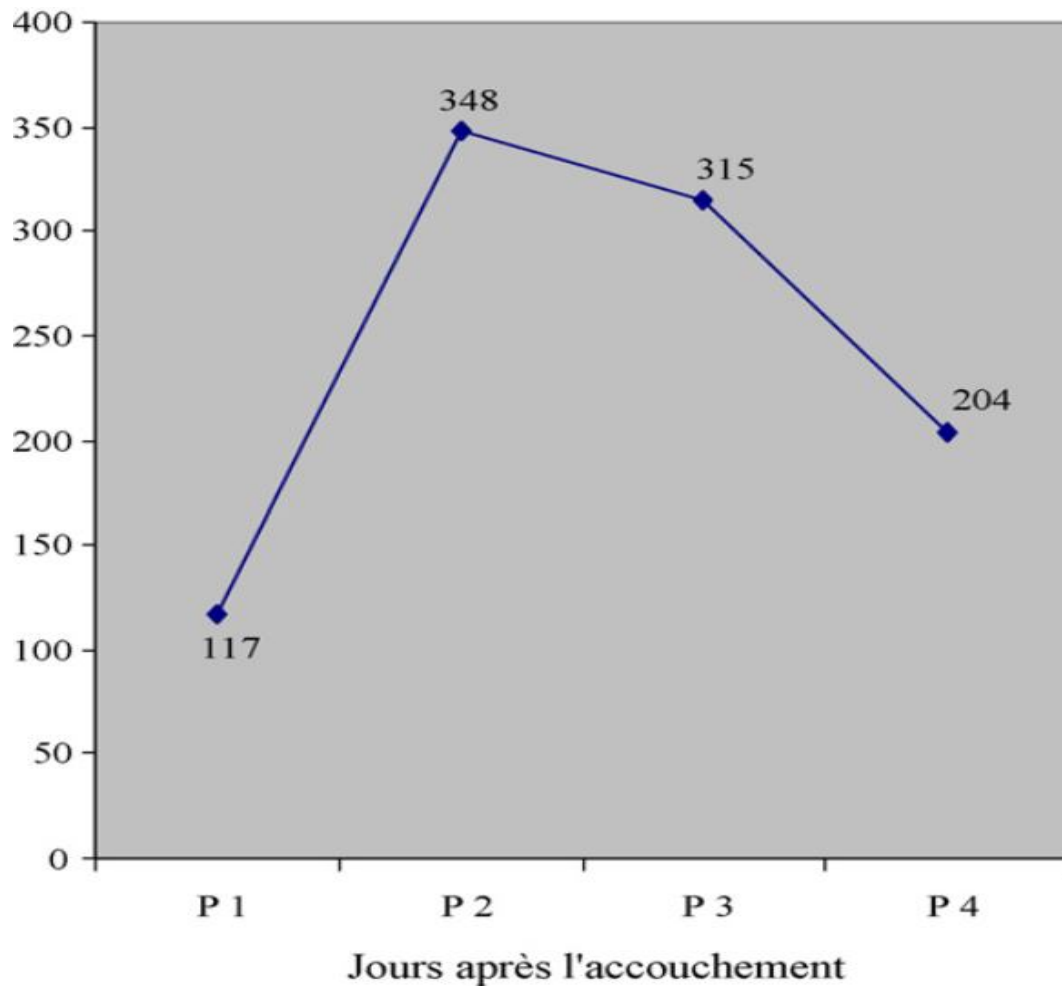


Figure 9. Le phénomène de « rebond » de la numération plaquettaire après HS [163].

Chiffre moyen des plaquettes ($\times 10^9$ par litre) du post-partum en fonction du temps. P1 désigne la période du post-partum immédiat (de l'accouchement à j4) ; P2 de j5 à j14 ; P3 de j15 à j21 et P4 de j22 à j45.

d- L'hématome rétro-placentaire (HRP) :

L'HRP survient dans 20% des cas de la première série de Sibai et *al* [101] et dans 16% des cas de sa série de 1993 [12].

e- Les complications hépatiques :

En plus de la lésion hépatique élémentaire, des lésions intra-hépatiques telles des foyers de nécrose hépatocytaire et des lacs hémorragiques, sont considérées comme les conséquences ischémiques des dépôts intra-vasculaires de fibrine [166]. Les complications macroscopiques incluent des hématomes intra-hépatiques, des infarctus hépatiques et la rupture capsulaire du foie. Ces complications surviennent dans moins de 5–10% des cas. Les autres complications hépato-gastriques sont représentées par l'hémorragie digestive, l'hépatite cholestatique qui succède souvent à la cytolyse initiale et une pancréatite d'origine vasculaire n'est pas exceptionnelle [29, 167, 168]. L'ischémie dans le HS peut non seulement endommager le foie, mais aussi le pancréas et la vésicule biliaire [168, 169].

L'hématome sous-capsulaire du foie reste la complication rare mais relativement spécifique du HS [170]. Son incidence est de 0,9% dans la série de Sibai et *al*. [12]. Le pronostic materno-fœtal est péjoratif surtout en cas de rupture hépatique, dans un tableau de défaillance multi-viscérale [171, 172, 173].

Ces complications sont souvent corrélées au chiffre de plaquettes, ainsi les hématomes intra-hépatiques sont souvent associés à une thrombopénie ≤ 20 Giga/L [6, 174], mais le degré d'augmentation des transaminases ne reflète ni leur présence, ni leur gravité. Il n'existe pas de corrélation entre le volume de

l'hématome et l'altération des fonctions hépatiques. Une coagulation intravasculaire disséminée est parfois associée [171]. L'échographie abdominale est l'imagerie de dépistage la plus facilement accessible. Elle peut montrer un épaississement de la paroi vésiculaire [174], un épanchement péritonéal de faible abondance, mais elle peut méconnaître un hématome intra-hépatique. La tomодensitométrie (TDM) et la résonance magnétique nucléaire hépatiques ont la meilleure sensibilité dans la détection des hématomes intrahépatiques [87].

Dans l'infarctus hépatique, les transaminases sont inhabituellement nettement élevées, souvent entre 30 et 60 fois la valeur normale. La TDM est la technique de choix pour l'exploration de cette pathologie souvent associée à une thrombophilie [175] ou à un syndrome des antiphospholipides [176].

f- Les complications neurologiques :

Les complications neurologiques sont rares mais graves, dominées par les accidents vasculaires cérébraux [177]. L'atteinte neurologique [12, 178, 179] peut être d'expression très diverse : encéphalopathie hypertensive [167], vasospasme cérébral [180], troubles du comportement, convulsions (majorées d'un facteur trois par comparaison avec des femmes présentant une pré-éclampsie sévère sans HELLP syndrome [14]), déficits focaux, cécité corticale, neuro-myélite optique [177]. Cependant, par rapport aux pré-éclampsies simples, les complications neurologiques se traduisent par un risque plus élevé d'œdème cérébral et de crises d'éclampsies [165]. Le risque d'hémorragie cérébrale ne deviendrait significatif qu'au-dessus des valeurs : pression artérielle (PA) diastolique ≥ 110 mmHg ; PA systolique ≥ 160 mmHg [181, 182]. Il est cependant possible que ces seuils soient trop élevés ou au contraire plus basses [183].

g- Les autres complications :

➤ **L'insuffisance rénale aiguë :**

L'insuffisance rénale s'inscrit souvent dans le cadre d'une atteinte multi-viscérale [184, 185, 186, 187, 188]. Sa prévalence est estimée entre 8 et 31% en cas de HS [12, 24, 96, 184].

➤ **Les complications oculaires :**

Ces complications peuvent survenir dans environ 1,4% des cas, elles sont représentées par le décollement de rétine, l'hémorragie vitréenne et la cécité corticale [29].

2-Les complications péri et néo-natales :

➤ **Le retard de croissance intra-utérin (RCIU):** La complication fœtale la plus fréquente du HS, comme de la pré-éclampsie, reste le RCIU par hypo-perfusion placentaire [189, 190]. Le taux est compris entre 20 et 30% [35, 156, 190].

➤ **La thrombopénie fœtale** ou dans les premiers jours suivant la naissance dont le mécanisme principal est une mégacaryocytopoïèse inefficace liée à la prématurité [7, 149, 150, 191].

➤ **Les anomalies de la fonction rénale :** le nouveau-né d'une mère en insuffisance rénale présente un taux d'urée et de créatinine à la naissance comparable à celui de sa mère. Ces désordres métaboliques chez un enfant ayant une fonction rénale normale peuvent entraîner, les premiers jours de vie, une polyurie osmotique [188].

B- Le pronostic :

Le pronostic du HS tient davantage pour la mère au risque de complications hémorragiques cérébrales du fait de la thrombopénie et pour l'enfant aux risques de mort fœtale *in utero* ou de séquelles graves liées à la prématurité et au retard de croissance intra-utérin, voire à la survenue d'un hématome rétro-placentaire au cours de la prise en charge, qu'à la simple élévation de la tension artérielle maternelle [5, 31].

Le taux de mortalité maternelle oscille de moins 1,1 à 24% selon les séries. Un taux plus élevé peut être noté en cas de rupture hépatique [1, 6, 11, 12, 17]. Les décès sont essentiellement liés aux complications et surtout au retard du diagnostic et au délai de prise en charge [160].

La mortalité fœtale varie de 7 à 60% dans les différentes séries [1, 12, 19, 101]. Dans deux autres séries récentes, la mortalité était respectivement de 5 et 6% [190, 192]. Ce taux n'est pas lié au syndrome biologique lui-même mais plus probablement aux complications associées.

Le pronostic périnatal n'est pas aggravé par la présence d'un HS dans la population de femmes pré-éclampsiques [156, 190, 193, 194, 195]. Abramovici a en effet constaté que la mortalité néonatale chez les enfants extraits à des termes comparables est identique dans les cas où il existe un HS ou une pré-éclampsie sévère [190].

Le pronostic fœtal est essentiellement lié à la prématurité induite en raison des anomalies biologiques maternelles.

Le risque de récurrence du HS pour les grossesses suivantes était évalué à 19% à partir d'une série de 81 patientes suivies sur une période de 12 années [26]. Dans une autre étude réalisée à partir de 192 grossesses compliquées de HS avec un suivi de 15 ans, le taux de récurrence était de 3% [25].



*IX. Stratégies
thérapeutiques*



Le sujet le plus largement débattu dans la littérature reste le choix de la conduite à tenir face à cette pathologie dans le but d'améliorer le pronostic materno-fœtal [156, 196, 197, 198].

L'obstétricien se trouve devant le dilemme de l'interruption systématique de la grossesse quel que soit l'âge gestationnel contre un traitement conservateur avec surveillance clinique et biologique assidue permettant d'atteindre un terme convenable pour le fœtus sans accentuer la morbidité maternelle. Ce dilemme démontre l'existence d'un réel conflit d'intérêt materno-fœtal car s'il y a un bénéfice pour le fœtus en l'absence de souffrance aiguë à prolonger la grossesse, l'expectative peut s'accompagner d'un accroissement du risque maternel [156, 196].

Dès que le diagnostic est suspecté, la prise en charge est multidisciplinaire associant anesthésistes, obstétriciens, radiologues, chirurgiens et pédiatres et ne se conçoit que dans une structure hospitalière comprenant à la fois une réanimation maternelle et une réanimation néonatale [7]. Une surveillance continue, en pré- per- et post-partum, par un personnel soignant qualifié est incontournable.

A- Prise en charge obstétrical :

Le traitement étiologique du HS étant l'interruption de la grossesse. D'après Audibert et al., l'interruption s'impose immédiatement dans les circonstances suivantes :

- signes de souffrance fœtale aiguë avec anomalies du rythme cardiaque fœtal ;
- hématome rétro-placentaire ;
- thrombopénie inférieure à 50 Giga/L;
- signes de CIVD ;
- hématome sous-capsulaire du foie diagnostiqué par échographie ou scanner [199].

Dès 1982, Weinstein propose l'extraction immédiate lorsque le diagnostic du HS est posé en raison de la gravité du pronostic maternel [13, 195]. Cependant, cette attitude peut être à l'origine de complications fœtales, particulièrement en rapport avec une éventuelle prématurité [200, 201]. La prolongation de la grossesse pourra être discutée alors au cas par cas et après analyse du rapport risque/bénéfice.

Au-delà de 34 SA, une naissance immédiate doit être envisagée.

Pour un terme inférieur à 34 SA, plusieurs équipes ont mis en évidence une régression des manifestations après corticothérapie et remplissage vasculaire.

Avant 32 SA, une surveillance stricte s'impose sous corticothérapie avec hospitalisation en dehors des complications qui imposent une extraction fœtale immédiate qui sont l'éclampsie, la CIVD, la souffrance fœtale aiguë, la thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ou HTA non contrôlée. [6]

Le mode d'accouchement dépend du terme de la grossesse et des conditions cervicales. Le HS n'est pas une indication à une césarienne systématique [7, 11, 34, 104]. Dans une série rétrospective de 189 HS avant 34 SA, le taux global de césarienne était de 76% [202]. Il était de 87% avant 30 SA et de 68% entre 30 et 34 SA. En cas d'induction du travail, le taux de voies basses était de 15% avant 30 SA contre 47% au-delà. L'existence d'une thrombopénie sévère (< 50 Giga/L) n'est pas une contre-indication à la voie basse, du fait de l'absence de corrélation entre le taux de plaquettes maternel et celui du fœtus [19].

En cas de césarienne, l'anesthésie générale est le seul mode anesthésique envisageable.

Quant à la péridurale, elle dépend de la présence ou non de troubles de l'hémostase. Les thrombopénies importantes font courir le risque d'hématome intra-rachidien compressif en cas de péridurale. Un seuil de 75 Giga/L est recommandé par la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) [203]. L'utilisation des corticoïdes à fortes doses permettrait une amélioration du taux de plaquettes avant l'anesthésie loco-régionale [11, 204].

B- Traitement par les corticoïdes :

Des études observationnelles ont suggéré que le fait d'attendre 24 à 48 heures avant la naissance, afin d'administrer les corticoïdes pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale et prévenir la maladie des membranes hyalines [11, 196, 205, 206], était associé à une amélioration des paramètres biologiques chez des femmes présentant un HS [207, 208, 209]. En plus et même en l'absence de données de la littérature comparant sur de grandes séries les HS ayant reçu des corticostéroïdes et ceux n'en ayant pas reçu mais ayant été traités en réanimation, on peut considérer à l'heure actuelle que les corticostéroïdes représentent certainement la solution la plus simple pour réduire la morbidité maternelle. En plus, un essai multicentrique contrôlé contre placebo (étude PRETTY) a testé chez 70 patientes l'hypothèse selon laquelle l'administration précoce de fortes doses de méthyl-prednisolone (180 mg sur 36 heures) pourrait limiter la chute des plaquettes; les résultats sont en cours d'analyse [11, 210]. Les résultats de deux équipes néerlandaises suggèrent qu'un traitement conservateur au cours du HS est possible avant 34 SA afin d'améliorer le devenir néonatal sans majorer les risques maternels à la condition d'une surveillance materno-fœtale stricte et de l'absence de critères évolutifs péjoratifs [156, 193].

L'arbre décisionnel ci-dessous a été proposé pour la prise en charge du HS (Figure 10).

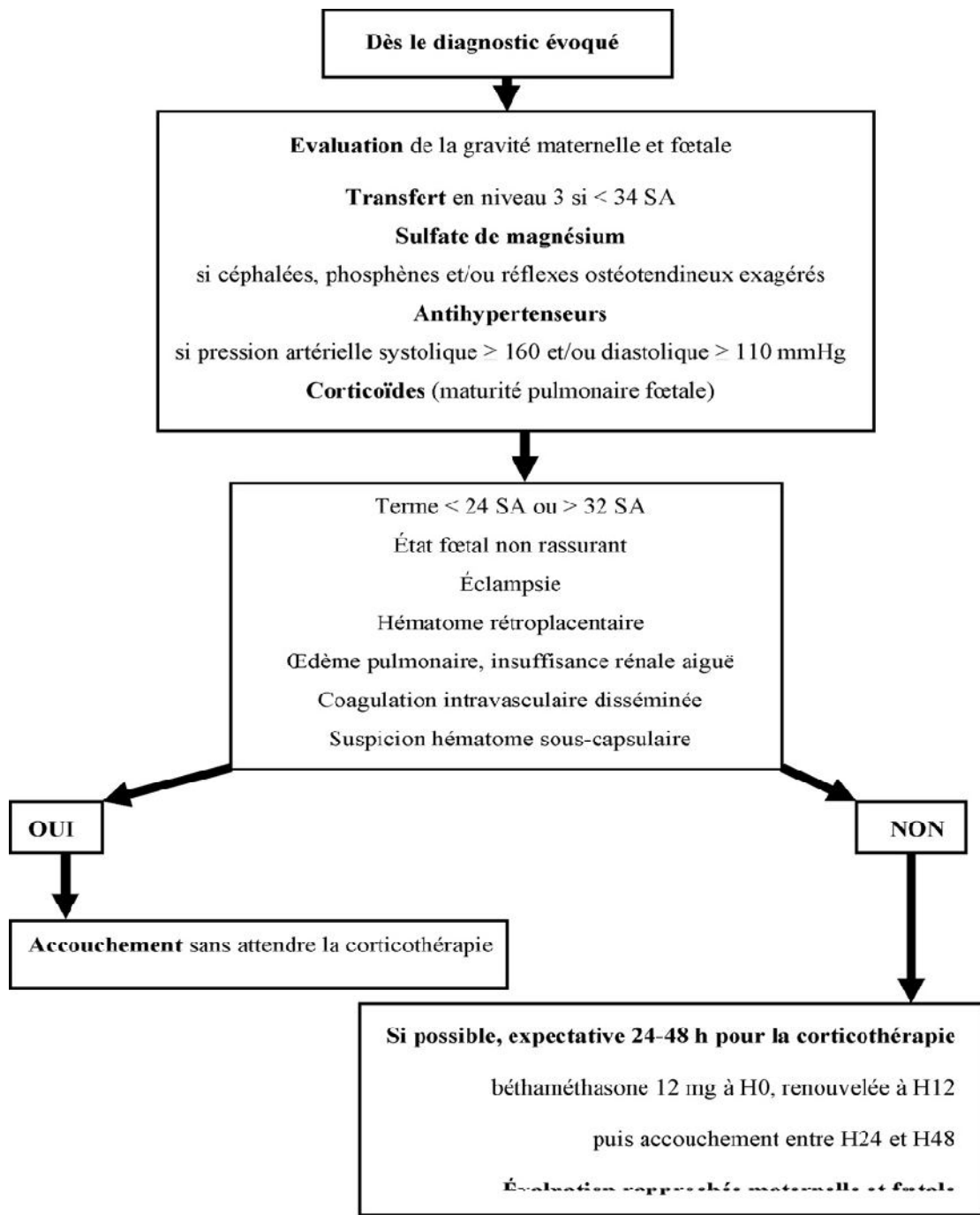


Figure 10. Algorithme décisionnel en cas de HELLP syndrome [11].



Conclusion



Actuellement, le HELLP syndrome est considéré comme une complication de la pré-éclampsie et ne serait pas une entité en soi bien qu'il existe environ 15% de formes biologiques isolées. Il est l'expression de la microangiopathie disséminée induite par la maladie placentaire. Toutefois, sa pathogénie reste mystérieuse même si les mécanismes physiopathologiques de la microangiopathie gravidique sont de mieux en mieux connus.

Le manque de spécificité de la symptomatologie du HELLP syndrome peut conduire à des erreurs diagnostiques. Il doit être recherché avec soin chez toutes les patientes présentant des vomissements ou des douleurs épigastriques dans la deuxième moitié de la grossesse. Le diagnostic de ce syndrome biologique requiert une définition stricte reposant sur la triade thrombopénie, cytolyse hépatique et hémolyse. A cet effet, le laboratoire d'hématologie et celui de la biochimie ont un rôle primordial aussi bien dans le diagnostic que dans la surveillance.

Le HELLP syndrome présente souvent une évolution variable, parfois suraiguë sous la forme d'un syndrome de défaillance multi-viscérale, posant alors des problèmes de diagnostic différentiel difficiles à résoudre avec certitude en urgence. Il est volontiers récidivant surtout s'il est apparu précocement durant la grossesse. Son traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire associant anesthésistes, obstétriciens, radiologues, chirurgiens et pédiatres.

L'étude des facteurs prédictifs du HELLP syndrome reste une voie de recherche très importante afin de mieux suivre à l'avenir les patientes à risque.



Résumé



RESUME

Titre : Le HELLP syndrome

Auteur : YESRAOUI Lamiae

Mots clés : Grossesse - Pré-éclampsie – Thrombopénie - Cytolyse hépatique – Hémolyse.

Associant une hémolyse, une cytolysse hépatique et une thrombopénie, le HELLP syndrome est la traduction biologique d'une microangiopathie gravidique disséminée pouvant survenir lors de la pré-éclampsie et engageant le pronostic maternel et fœtal. Ce syndrome est caractérisé par un polymorphisme symptomatique, évolutif et étiologique. Toute symptomatologie digestive de la deuxième moitié de la grossesse ou du post-partum doit faire évoquer le diagnostic. La physiopathologie de ce syndrome reste toujours mal élucidée, complexe et multifactorielle malgré les différents mécanismes qui ont tenté de l'expliquer.

Le diagnostic et la prise en charge de ce syndrome font encore l'objet de controverses. Le diagnostic précoce est primordial pour l'optimisation de la prise en charge maternelle et fœtale. L'interruption de la grossesse constitue le traitement étiologique du HELLP syndrome. Cependant, en vue des risques liés parfois à cette attitude la prolongation de la grossesse pourra être discutée alors au cas par cas et après analyse du rapport risque/bénéfice.

L'objectif de notre travail est de présenter le HELLP syndrome, de point de vue épidémiologique, physiopathologique, clinique, thérapeutique et évolutif, de préciser les examens biologiques permettant le diagnostic et de rappeler le rôle du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic.

ABSTRACT

Title: The HELLP syndrome

Author: YESRAOUI Lamiae

**Keywords: Pregnancy - Preeclampsia - low platelet count - elevated liver enzymes
– hemolysis.**

HELLP syndrome which combines hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, is the biological manifestation of disseminated gravidic microangiopathy, which can occur during preeclampsia and affect the maternal and fetal prognosis. This syndrome is characterized by symptomatic, progressive and etiological polymorphism. Any gastrointestinal symptoms in the second half of pregnancy or postpartum are suggestive of the diagnosis. The pathophysiology of this syndrome remains poorly understood, complex and multifactorial, despite the different mechanisms that have been used to explain it.

The diagnosis and management of this syndrome are still controversial. Early diagnosis is essential for optimizing the maternal management and fetal care. Delivery is the etiological treatment of the HELLP syndrome. However, in view of the risks that are related to premature delivery, the prolongation of pregnancy can be discussed case by case after analysis of the risk / benefit ratio.

The objective of our work is to present the HELLP syndrome, from epidemiological, pathophysiological, clinical, progressive and therapeutic perspectives, to specify the diagnostics tests and to highlight the role of the hematological laboratory in the diagnosis.

ملخص

العنوان: المتلازمة هيلب

الكاتبة: لمياء يسراوي

الكلمات الأساسية: حمل - تسمم الحمل - نقص الصفائح - ارتفاع انزيمات الكبد - التحلل الدموي.

الجمع بين التحلل الدموي، ارتفاع انزيمات الكبد و نقص الصفائح الدموية، هو اختصار لمتلازمة هيلب والتي هي الترجمة البيولوجية لاعتلال الأوعية الدقيقة خلال فترة الحمل و التي لها تأثير على الأم و الجنين و يمكنها أن تحدث أثناء مرحلة تسمم الحمل. تتميز هذه المتلازمة بتعدد أعراضها، مراحل تطورها و أسبابها. الأعراض التي تشير إلى خلل في الجهاز الهضمي خلال النصف الثاني من الحمل أو بعد الولادة توجب التشخيص. أما فيما يخص التفسير الفيزيولوجي لهذه المتلازمة فهو لا يزال غير مفهوم تماما، معقدا و متعدد العوامل على الرغم من الآليات المختلفة التي حاولت شرح فيزيولوجية متلازمة هيلب.

تشخيص وعلاج هاته المتلازمة لا يزال مثيرا للجدل. إلا أن التشخيص المبكر يضل أمرا أساسيا للتمكين من رعاية الأم والجنين. و يبقى إنهاء الحمل هو علاج العوامل المسببة لمتلازمة هيلب إلا أنه نظرا للمخاطر التي ترتبط بهذا العلاج فإطالة فترة الحمل تناقش وفقا لكل حالة حسب خارج نسبة المخاطر / المنافع.

الهدف من هذا العمل هو التعريف بمتلازمة هيلب من الناحية الفيزيولوجية، المرضية، السريرية و العلاجية و كذلك سرد مراحل تطورها، بالإضافة لتحديد الاختبارات المعملية للتشخيص و تسليط الضوء على دور مختبر أمراض الدم في تشخيص هاته المتلازمة.



Bibliographie



- [1] **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.
- [2] **Robert S, Egerman MD, Baha M, Sibai MD.** *HELLP Syndrome.* *Clinical Obstetrics & Gynecology* 1999; 42: 381-9.
- [3] **Pourrat O, Pierre F, Magnin G.** *Le syndrome HELLP : les dix commandements.* *La Revue de médecine interne* 2009; 30: 58–64.
- [4] **ACOG Practice Bulletin.** *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists.* *Int J Gynaecol Obstet* 2002 ; 77(1):67–75.
- [5] **Roberts JM, Redman CWG.** *Preeclampsia: “more than pregnancy induced hypertension”.* *Lancet* 1993;357:53–6.
- [6] **Collinet P, Jourdain M.** *Le HELLP syndrome.* *Réanimation* 2007; 16 : 386–392.
- [7] **Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot J.-P, Subtil D, Puech F.** *Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique.* *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34 : 94–100.
- [8] **Chauvet E, Youssef M, Boukhari R, El Guindi W, Carles G.** *Pseudo-HELLP syndrome par carence en vitamine B12 : à propos de sept cas.* *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009 ; 38 : 226—230.
- [9] **Beaufils M.** *Hypertension artérielle gravidique.* *Rev Med Interne* 2002;23:927–38.

- [10] **Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM.** *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20:IX–XIV.*
- [11] **Beucher G, Simonet T, Dreyfus M.** *Prise en charge du HELLP syndrome. Gynecol Obstet Fertil 2008; 36 : 1175–1190.*
- [12] **Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA.** *Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1000–6.*
- [13] **Weinstein L.** *Preeclampsia – eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 657 – 60.*
- [14] **Edouard D.** *Le syndrome Hellp. Vers une définition de la durée du traitement conservateur. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 710-1.*
- [15] **Launoy A, Sprunck A, Collange O, Pottecher T.** *Prééclampsie, éclampsie, HELLP syndrome : définitions, éléments de diagnostic et de prise en charge. 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Urgences vitales. 2009.*
- [16] **Bacq Y.** *Acute fatty liver in pregnancy. Gastroenterol Clin Biol 1997;21(2):109–15.*

- [17] **Sibai BM.** *The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing?. Am J Obstet Gynecol 1990;162(2):311–6..*
- [18] **Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ.** *Intra-vascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. New Engl J Med 1954; 250:89-98.*
- [19] **Dreyfus M, Tissier I, Baldauf J.-J, Ritter J.** *HELLP syndrome Revue et mise à jour. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997; 26 : 9-15.*
- [20] **Greer IA, Cameron AD, Walker JJ.** *Hellp syndrome : pathologic entity or technical inadequacy ? Am J Obstet Gynecol 1985;152:113-4.*
- [21] **McKenna J, Dover NL, Brame RG.** *Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. An obstetric emergency ? Obstet Gynecol 1983; 6 2: 751 - 4.*
- [22] **Monnier JC, Vaksmann S, Vinatier D, Patey-Savatier P, Maunoury-Lefebvre C.** *Faut-il individualiser le Hellp syndrome ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987; 1 6: 7 6 5 - 7 1 .*
- [23] **Yannoulopoulos B, Pourrat O, de Meeus JB, Magnin G, Deshayes M, Ducroz B et al.** *Le Hellp syndrome. A propos de 13 observations. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992; 21:65-71.*
- [24] **Ben Letaifa D, Ben Hamada S, Salem N, Ben Jazia K, Slama A, Mansali L, et al.** *Morbidité et mortalité materno-fœtales associées au Hellp syndrome. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 712-8.*

- [25] **Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA.** *Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) : subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995;172:125-9.*
- [26] **Sullivan CA, Magann EF, Perry Jr. KG, Roberts WE, Blake PG, Martin Jr. JN.** *The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. Am J Obstet Gynecol 1994; 171(4):940–3.*
- [27] **Le Boterff C, Masson D.** *DECOUVERTE D'UN HELLP SYNDROME ASYMPTOMATIQUE CHEZ UNE JEUNE FEMME DREPANOCYTAIRE HETEROZYGOTE A/S. Revue Française des Laboratoires. 2003 juin/juillet ; (354). .*
- [28] **Roopa S, Hegde H.V, Bhat Pai R, Yaliwal VG, Raghavendra Rao P.** *A case of atypical HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome presenting as bleeding from the epidural puncture site during labour. Current Anaesthesia & Critical Care 2010; 21: 153-55.*
- [29] **Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG.** *The spectrum of severe preeclampsia : comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1373-84.*

- [30] **El youssoufi S, Salmi S, Araqui-houssaini S, Miguil M.** *Hellp syndrome au cours de l'éclampsie : facteurs pronostiques. Pathologies et complications de la grossesse. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009 ; 28S : S132–S135.*
- [31] **Pottecher T.** *Réanimation des formes graves de prééclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001;30:121–32.*
- [32] **Martin JN, Blake PG, Perry Jr KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW.** *The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1500–13.*
- [33] **Sibai BM.** *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;102:181-192.*
- [34] **Sibai BM.** *Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004; 103:981-91.*
- [35] **Carles G.** *HELLP syndrome/ Formes cliniques et étiologies alternatives. Obstétrique 2009. Consultable à l'URL: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1281 .*
- [36] **Keiser SD, Owens MY, Parrish MR, et al.** *HELLP syndrome with and without eclampsia. Am J Perinatol 2011;28:187-194.*
- [37] **Mamouni N, Bougern H, Derkaoui A, Bendahou K, Fakir S, Bouchikhi C, et al.** *Le HELLP syndrome: à propos de 61 cas et revue de la littérature. Pan African Medical Journal 2012; 11: 30.*

- [38] **Vallejo Maroto I, Miranda Guisado ML, Stiefel Garcia-Junco P, et al.** *Clinical and biological characteristics of a group of 54 pregnant women with HELLP syndrome. Med Clin (Barc) 2004 ; 122 : 259-61.*
- [39] **Tebeu P, Major A, Ludick F, Obam M, Kouam L, Doh A.** *Devenir de l'accouchement aux âges extrêmes de la vie reproductive. Rev Med Liege 2004 ; 59 : 455-9.*
- [40] *<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1000.html>.*
- [41] **Sebban E, Benifla JL, Pennehouat G, Proust A, Enriquez I, et al.** *Prédisposition ethnique de la sévérité du HELLP syndrome. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1994; 23(2):181-7.*
- [42] **Goppinger A, Ikenberg H, Birmelin G, Ouaas L.** *Experiences with HELLP syndrome. Z Geburtshilfe Perinatol 1992 ; 196 : 193-8.*
- [43] **Diallo A, Doumbie D, Saharé F, et al.** *HELLP syndrome in Mali. Internet J Gynecol Obstet 2005 ; 4(number 1).*
- [44] **Emonts E, Thoumsin H, Foidart J.M.** *HELLP Syndrome. Rev. Med. Liege 1999 ; 54 (5) : 444- 447.*
- [45] **Audibert F, Coffineau A, Edouard D, et al.** *Prise en charge du HELLP syndrome avant 32 semaines d'aménorrhée : 22 observations. Presse Med 1996 ; 25 : 235-9.*
- [46] **Bèye M.D, Diouf E, Bah M.D, Ndoye-Diop M, Kane O, Sall-Ka B.** *Prise en charge du HELLP syndrome en réanimation à Dakar. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2006 ; 25 : 291–295.*

- [47] **Capellino MF, Galetto S, Sad Larcher JM, Travela C, Ferrevra M, Ruiz Orrico G.** *Nine cases of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets).* *Medecina (B Aires)* 2003; 63:383-7.
- [48] **Abildgaard U, Heimdal K.** *Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review.* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 166: 117–123.
- [49] **Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H.** *Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188:473–9.
- [50] **Molvarec A, Tamsi L, Losonczy G, Madach K, Prohaszka Z, Rigo J.** *Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies.* *Cell Stress and Chaperones* 2010 ; 15: 237-247.
- [51] **Buimer M, Keijser R, Jebbink J.M , Wehkamp D, van Kampen A.H.C, Boer K, et al.** *Seven Placental Transcripts Characterize HELLP-syndrome.* *Placenta* 2008; 29: 444-453.
- [52] **Barnerias C, Beyler C, Lonlay P, Saudubray J.-M, Touati G.** *Maladies héréditaires du métabolisme et grossesse - Partie 1. Pédiatrie* 2003. Consultable à l'URL:
http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=883.
- [53] **Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ.** *Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects.* *Mol Gen Metabol* 2000; 71:182–9.

- [54] **Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE.** *Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. J Exp Med.* 2006; 203:2165-2175.
- [55] **Redecha P, Tilley R, Tencati M, et al.** *Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. Blood.* 2007; 110:2423-2431.
- [56] **Cavazzana I, Manuela N, Irene C, et al.** *Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? J Autoimmun.* 2007; 28:160-164.
- [57] **Fakhouri F, Jablonski M, Lepercq J, Blouin J, Benachi A, Hourmant M, et al.** *Factor H, membrane cofactor protein, and factor I mutations in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. BLOOD* 2008; 112: 4542-4545.
- [58] **Romanelli V, Belinchon A, Campos-Barros A, Heath K.E, Garcia-Minaur S, Martinez-Glez V, et al.** *CDKN1C Mutations in HELLP/Preeclamptic Mothers of Beckwith–Wiedemann Syndrome (BWS) Patients. Placenta* 2009; 30: 551–554.
- [59] **Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al.** *Les facteurs de risque associés à la prééclampsie chez les femmes nullipares en bonne santé. Le calcium pour la prévention pré-éclampsie (CPEP) Groupe d'étude. Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:1003-1010.

- [60] **Koenig M, Roy M, Baccot S, Cuilleron M, de Filippis JP, Cathebras P.** *Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome. Clinical Rheumatology 2005; 24:166–8.*
- [61] **Redman CW.** *Preeclampsia: a multistress disorder. La Revue de médecine interne 2011; 325:541–4.*
- [62] **Hughes C, Tstatsaris V, Cabrol D.** *Place des marqueurs sériques d'aneuploïdie dans le dépistage du HELLP syndrome. La Revue Sage-femme 2005 ; 4 : 8-13.*
- [63] **Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH.** *First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2010; 117:1384–9.*
- [64] **Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.** *Soluble endoglin and other circulating anti-angiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006; 355:992–1005.*
- [65] **Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al.** *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nature Medicine 2006; 12:642–9.*

- [66] **Emanuelli M, Sartini D, Rossi V, Corradetti A, Landi B, Vianna C.R, et al.** *Alpha-hemoglobin-stabilizing protein (AHSP) in hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet (HELLP) syndrome, intrauterine growth restriction (IUGR) and fetal death. Cell Stress and Chaperones 2008 ; 13: 67-71.*
- [67] **Stenczer B, Molvarec A, Szabó G.** *Circulating levels of thrombospondin-1 are decreased in HELLP syndrome. Thrombosis Research 2012; 129: 470–473.*
- [68] **Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, et al.** *A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. European Journal of Human Genetics 2001; 10:758–64.*
- [69] **Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al.** *Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2009; 201:385.e1–.e5.*
- [70] **Hupuczi P, Rigo B, Sziller I, Szabo G, Szigeti Z, Papp Z.** *Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. Fetal Diagnosis and Therapy 2006; 21:519–22.*
- [71] **Cathelain-Soland S, Coulon C, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P.** *Incidence et facteurs de risque d'une complication vasculaire lors de la grossesse suivant un antécédent de prééclampsie et/ou de HELLP syndrome. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2010 ; 38 : 166–172.*

- [72] **Boulanger H, Flamant M.** *Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles. Néphrologie & Thérapeutique 2007 ; 3 : 437–448.*
- [73] **Tsatsaris V, Fournier T, Winer N.** *Physiopathologie de la prééclampsie. J Gynecol Obstet Reprod Biol 2008;37:16–23.*
- [74] **Tranquilli AL, Landi B, Corradetti A, Giannubilo SR, Sartini D, Pozzi V, et al.** *Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet) syndrome. Cytokine 2007; 40:82–8.*
- [75] **VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E.** *Vascular function in preeclampsia. Cardiovascular Research 2000; 47:38–48.*
- [76] **Robinson CJ, Johnson DD.** *Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007; 197(174):e1–5.*
- [77] **Kalkunte S, Lai Z, Tewari N, Chichester C, Romero R, et al.** *In vitro and in vivo evidence for lack of endovascular remodeling by third trimester trophoblasts. Placenta 2008; 29: 871-878.*
- [78] **Baxter JK, Weinstein L.** *HELLP syndrome: The state of the art. Obstet Gynecol Surv 2004;59:838–45.*
- [79] **Poole J.** *HELLP syndrome and coagulopathies of pregnancy. Crit Care Nurs Clin North Am 1993; 5(3):475–87.*

- [80] **Debette M, Samuel D, Ichai P, Sebagh M, Saliba F, Bismuth H.** *Accouchement compliqué de HELLP syndrome sans facteur prédictif de survenue: Deux observations. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 264-267.*
- [81] **Crocker IP, Wellings RP, Fletcher J, Baker PN.** *Neutrophil function in women with preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106(8):822–8.*
- [82] **Hulstein JJ, van Runnard Heimeel PJ, Franx A, et al.** *Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. Journal of Thrombosis and Hemostasis 2006; 4:2569–75.*
- [83] **Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM.** *Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. Haematologica 2003;88:1029–34.*
- [84] **Boyer-Neumann C.** *Hémostase et grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie/Obstétrique, 5-043-A-10, 2011.*
- [85] **Barton JR, Riely CA, Adame TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM.** *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.*

- [86] **Strand S, Strand D, Seufert R, Mann A, Lotz J, Blessing M, et al.** *Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in HELLP syndrome. Gastroenterology* 2004; 126:849–58.
- [87] **Barton JR, Sibai BM.** *Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1820–7.
- [88] **Pauzner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al.** *Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. J Thromb Haemost* 2003; 1:1758–63.
- [89] **Haram K, Trovik J, Sandset PM, Hordnes K.** *Severe HELLP syndrome in the 18th week of pregnancy associated with the antiphospholipid-antibody syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:679–80.
- [90] **Thuong DLT, Tieulie' N, Costedoat N, Andreu M-R, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al.** *The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. Ann Rheum Dis* 2005; 64:273–8.
- [91] **Gaches F, Cavalier B.** *Infarctus placentaires multiples, prééclampsie, Hellp syndrome et anticorps antiphospholipides. Rev Méd Interne* 1999 : 20 Suppl 1.

- [92] **Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ.** *Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2003; 108:99–102.
- [93] **Bremme KA.** *Haemostatic changes in pregnancy. Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:153-68.
- [94] **Martin JN Jr, Stedman CM.** *Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18:165-98.
- [95] **Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM.** *Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460–4.
- [96] **Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM.** *Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:444–8.
- [97] **Koenen SV, Huisjes AJM, Dings J, van Der Graaf Y, Visser GHA, Bruinse HW.** *Is there a diurnal pattern in the clinical symptoms of HELLP syndrome ? J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19:93–9.
- [98] **Barton JR, Sibai MD.** *Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol* 2004; 31: 807– 833.

- [99] **Sabbah-Briffaut E, Bourzoufi K, Fourrier F, Subtil D, Houfflin-Debauge V, Deruelle P.** *Morbidité et mortalité des patientes ayant eu une prééclampsie ou un hellp syndrome transférées en réanimation. Presse Med. 2009 ; 38: 872–880.*
- [100] **Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Pellicano M, Romano L, Acunzo G, Bifulco G, et al.** *Myasthenia and HELLP syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2004; 116: 108–111.*
- [101] **Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM.** *Maternal–perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia–eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155(3):501–9.*
- [102] **Vigil-De Gracia P.** *Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 2001; 72:17–23.*
- [103] **Weinstein L.** *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(3 Pt 1):859 (discussion 860).*
- [104] **Martin Jr JN, Rose CH, Briery CM.** *Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:914–34.*

- [105] **Martin Jr. JN, Blake PG, Lowry SL, Perry Jr. KG, Files JC, Morrison JC.** *Pregnancy complicated by pre-eclampsia–eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: how rapid is the post-partum recovery?.* *Obstet Gynecol* 1990; 76:737–41.
- [106] **Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P.** *Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold.* *Obstet Gynecol* 2000; 95:29-33.
- [107] **Lavigne-Lissalde G, Dorangeon E, Brun S.** *LES THROMBOPENIES : Un état des lieux 2005.* *Spectra Biologie* 2006 ; (152).
- [108] **J.-J, Sotto.** *Conduite à tenir devant une thrombopénie (335).* *Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble* 2005.
- [109] *HEMATOLOGIE ET HEMOSTASE.*
<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/hemato-hemostase.pdf>.
- [110] **Poldre PA.** *Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome.* *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(5):1267.
- [111] **Bessis M.** *Réinterprétation des frottis sanguins.* Paris :Masson Springer, 1976 ; 92:5.
- [112] **Lesesve J.-F, Salignac S, Bordigoni P, Lecompte T, Troussard X, le Groupe français d'hématologie cellulaire.** *Rôle du biologiste confronté à une recherche de schizocytes.* *Hématologie* 2007 ; 13 (3) : 193-204.

- [113] **Lesesve JF, Salignac S, Alla F, Defente M, Benbih M, Bordigoni P, et al.** *Comparative evaluation of schistocyte counting by an automated method and by microscopic determination. Am J Clin Pathol* 2004; 121: 739-45.
- [114] **Lesesve JF, Salignac S, Lecompte T.** *Diagnostic des anémies hémolytiques mécaniques : contribution de l'hémogramme. Ann Biol Clin (Paris)* 2001 ; 59 : 551-7.
- [115] **Trablya C, Rudigoza R.C, b, Dubernard G, Huissoud C.** *Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : aspects physiopathologiques et cliniques. Revue Francophone Des Laboratoires* 2010 ; (421).
- [116] **Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W.** *Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39:29–34.
- [117] http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_352004/haptoglobine.
- [118] http://ng3.economie.fgov.be/NI/belac/medilabs/scope_pdf/128-MED.pdf.
- [119] http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498244/lactate-deshydrogenas.
- [120] *Systèmes SYNCHRON® LD Lactate déshydrogénase REF 442655 (200 tests par cartouche) REF 476841 (300 tests/cartouche). 2010 Beckman Coulter, Inc. .*
- [121] <http://www.sunulabo.com/Examens-biologiques/bilirubine.html>.

- [122] **Steeegers EA, Mulder TP, Bisseling JG, Delemarre FM, Peters WH.** *Glutathione S-transferase alpha as marker for hepatocellular damage in preeclampsia and HELLP syndrome. Lancet 1995; 345(8964):1571–2.*
- [123] **Osmers RG, Schutz E, Diedrich F, Wehry B, Krauss T, Oellerich M, et al.** *Increased serum levels of hyaluronic acid in pregnancies complicated by preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998; 178(2):341–5.*
- [124] **Knapen MF, van Altena AM, Peters WH, Merkus HM, Jansen JB, Steegers EA.** *Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1998;105(11):1208–10.*
- [125] http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498650/glutamate-oxaloacetate-transaminase-tgo-ou-aspartate-aminotransferase-asat .
- [126] http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498662/glutamate-pyruvate-transaminase-tgp-ou-alanine-aminotransferase-alat.
- [127] *Systèmes SYNCHRON® ALT Alanine aminotransférase REF 442620 (200 tests par cartouche) REF 476826 (400 tests par cartouche). 2010 Beckman Coulter, Inc. .*
- [128] *Systèmes SYNCHRON® AST Aspartate aminotransférase REF 442665 (200 tests par cartouche) REF 476831 (400 tests par cartouche). 2010 Beckman Coulter, Inc.*

- [129] **Reubinoff BE, Schenker JG.** *HELLP syndrome-a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count-complicating preeclampsia-eclampsia. Int J Gynecol Obstet 1991; 36(2):95–102.*
- [130] **Eds Pottecher T, Launoy A.** *Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts. Collection de la SFAR, Editions Elsevier, Paris, 2008.*
- [131] **Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W.** *Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. Am J Perinatol 1991; 195:187–92.*
- [132] **Kirkpatrick C.A.** *The hellp syndrome. Acta Clinica Belgica 2010 ; 65–2.*
- [133] **Sibai BM.** *Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007; 109:956–66.*
- [134] **Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM.** *Reversible peripartum liver failure: A new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:389–95.*
- [135] **Vigil-De Gracia P, Lavergne JA.** *Acute fatty liver of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2001; 72:193–5.*
- [136] **FesenmeierMF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM.** *Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1416–9.*

- [137] **Francoz C, Durand F.** *Insuffisance hépatique aiguë. EMC (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-014-C-10, 2009.*
- [138] **Proia A, Paesano R, Torcia F, Annino L, Capria S, Ferrari A, et al.** *Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: A case report and a review of the literature. Ann Hematol 2002; 81:210–4.*
- [139] **Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin Jr JN.** *Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108:817–20.*
- [140] **George JN.** *Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006;354:1927–35.*
- [141] **Sadler JE.** *Von Willebrand factor, ADAMST13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2008; 112:11-8.*
- [142] **Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Dixon Kaiser S, May WL.** *Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1995-2006. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:98-104.*
- [143] **Coppo P, Veyradier A, Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Scrobohaci ML, Amesland F, et al.** *Physiopathologie des microangiopathies thrombotiques. Ann Med Interne (Paris) 2001; 153: 153-66.*
- [144] **Moake JL.** *Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347: 589–600.*

- [145] **Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al.** *Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1897–904.*
- [146] **Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, Bringman JJ, Bush AJ, Wan JY.** *Hypertensive disease in pregnancies complicate by systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:1676–9.*
- [147] **Dhar JP, Essenmacher LM, Ager JW, Sokol RJ.** *Pregnancy outcomes before and after a diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:1444–55.*
- [148] **Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A.** *Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes Syndrome). Lupus 2006; 15:156–60.*
- [149] **McCrae KR.** *Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. Blood Rev 2003; 17:7-14.*
- [150] **Federici L, Serraj K, Maloysel F, Andrès E.** *Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. Presse Med. 2008; 37: 1299–1307.*
- [151] **Hartong SC, Steegers EA, Visser W.** *Hemolysis elevated liver enzymes and low platelet during pregnancy due to vitamin B12 and folate deficiencies. Am J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 131:241–2.*

- [152] **Gupta RS, Rataram S, Goel N, Singh KC.** *Severe folate deficiency mimicking HELLP syndrome. Report of two cases. J Indian Med Assoc 2003; 101:32—4.*
- [153] **Pourrat O, Pierre F.** *Pseudo-HELLP ou . . . vrai HELLP et pseudo-MAT ? . J Gynecol Obstet Biol Reprod 2009 ; 38 : 604—605.*
- [154] **Jubault V, De Lacroix-Szmania I, Zittoun J, Jouault H, Lesprit P, Godeau B, et al.** *Hémolyse et schizocytose, malabsorption et piège à folates : à propos de particularités sémiologiques mal connues des carences en vitamine B12. Rev Med Interne 1998; 19:921—3.*
- [155] **Van Dam PA, Renier M, Baeckelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F.** *Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1989; 73: 97 -102.*
- [156] **Visser W, Wallenburg HCS.** *Temporizing management of severe preeclampsia with and without the Hellp syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 111-7.*
- [157] **Barton JR, Sibai BM.** *Care of pregnancy complicated by HELLP syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 1991; 18:165-79.*
- [158] **Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N.** *Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86:648–51.*

- [159] **Letsky EA.** *Disseminated intravascular coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:623-44.*
- [160] **Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN.** *Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 924-8.*
- [161] **Pourrat O, Pierre F.** *Que faire en pratique à la découverte d'une thrombopénie en cours de grossesse ? La Revue de médecine interne 2008 ; 29 : 808–814.*
- [162] **Chandran R, Serra-Serra V, Redman CWG.** *Spontaneous resolution of pre-eclampsia related thrombocytopenia. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 887-90.*
- [163] **Pourrat O, Jabouille E, Brizard A, Ragot S, Marechaud M, Pierre F.** *Speed of returning of the platelet count back to normal during postpartum period after occurrence of thrombocytopenia during pregnancy: a consecutive series of 92 cases. Hypertens Pregnancy 2002; 21:139, abstract.*
- [164] **Neiger R, Contag SA, Coustan DR.** *The resolution of preeclampsia related thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1991; 77:692–5.*
- [165] **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.*

- [166] **Costentin L, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mallat A.** *Constitution rapide de calcifications intra-hépatiques au décours d'un syndrome HELLP. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26:802–3.*
- [167] **Fournié A.** *Facteurs de gravité des HELLP syndromes et des prééclampsies sévères. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie/Obstétrique, 5-000-A-05, 2000.*
- [168] **Hojo S, Tsukimori K, Hanaoka M, et al.** *Acute pancreatitis and cholecystitis associated with postpartum HELLP syndrome: A case and review. Hypertens Pregnancy 2007; 26:23-29.*
- [169] **Barton JR, Sibai BM.** *Gastrointestinal Complications of Pre-eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33:179-188.*
- [170] **Tin LN, Mulard C, Talon A, Garnier JM, Lambert A, Stroh-Marcy A et al.** *Hématome sous-capsulaire du foie, complication du HELLP syndrome. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1994; 23:311-4.*
- [171] **Delrieu D, Kadhel P, Manouana M, Janky E.** *Hématome sous-capsulaire du foie au cours du HELLP Syndrome. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 : 191-192.*
- [172] **Ralston SJ, Schwaitzberg SD.** *Liver hematoma and rupture in pregnancy. Semin Perinatol 1998; 22:141–8.*
- [173] **Pottecher T, Launoy A.** *Foie et prééclampsie. In: Sfar, editor. Conférences d'experts. Réanimation des formes graves de prééclampsie. Paris: Elsevier; 2000. p. 161–75.*

- [174] **Ducarme G, Bernuau J, Luton D.** *Foie et prééclampsie. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2010 ; 29 : e97–e103.*
- [175] **Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG.** *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51:876–80.*
- [176] **Pauzner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al.** *Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete hellp syndrome. J Thromb Haemost 2003; 1:1758–63.*
- [177] **Hassani R, Rabhi R, Benabdejilil M, Aidi S, El Alaoui Faris M.** *Un cas de neuro-myélite optique compliquant un HELLP syndrome. Rev Neurol (Paris) 2007.*
- [178] **Cincotta R, Ross A.** *A review of eclampsia in Melbourne: 1978-1992. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36: 264-267.*
- [179] **Mattar F, Sibai BM.** *Eclampsia.VIII. Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 307-312.*
- [180] **Gliemroth J, Knopp U, Kehler U, Felberbaum R, Nowak G.** *HELLP syndrome with haemaglobin vasospasm. Journal of Clinical Neuroscience 2000; 7(1) : 59–62.*
- [181] **Remuzzi G, Ruggenti P.** *Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: what have we learned in the last 10 years? Am J Kidney Dis 1991; 18:285–305.*

- [182] **Cunningham FG, Lindheimer MD.** *Hypertension in pregnancy. N Engl J Med* 1992; 3(26):927–32.
- [183] **Martin Jr JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W.** *Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol* 2005; 105:246–54.
- [184] **Sibai BM, Ramadan MK.** *Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1682–90.
- [185] **Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J.** *Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:253–6.
- [186] **Mounier-Vehier C, Equine O, Valat-Rigot AS, Devos P, Carre A.** *Hypertensive syndromes in pregnancy. Physiopathology, definition and fetomaternal complications. Presse Med* 1999; 28: 880-1285.
- [187] **Zuberi NF, Arif K, Khan FM, Pal JA.** *A comparison of severe preeclampsia/eclampsia in patients with and without HELLP syndrome. J Pak Med Assoc* 1998; 48: 29-32.
- [188] **Belenfant X, Pallot J.-L, Reziz K, Saint Léger S.** *Insuffisance rénale aiguë et grossesse. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Néphrologie, 18-059-L-10, 2004.*
- [189] **Hughes C.** *Morbidité maternelle et néonatale du HELLP syndrome. A propos de 100 cas à Port-Royal. La Revue Sage-femme* 2004 ; 3 : 9-16.

- [190] **Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM.** *Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999; 180:221–5.*
- [191] **Sibai B, Dekker G, Kupferminc M.** *Preeclampsia. Lancet 2005; 365:785-99.*
- [192] **Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W.** *Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count and neonatal outcome. Am J Perinatol 1995;12(1):1–6.*
- [193] **Van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, Van Der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE.** *Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 76:31–6.*
- [194] **Van Pampus Mg, Wolf H, Ilsen A, Treffers PE.** *Maternal outcome following temporizing management of the (H)ELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2000; 19:211–20.*
- [195] **Magnin G, Vequeau-Goua V, Pourrat O, Pierre F.** *La pré-eclampsie sévère précoce : comment gérer le conflit d'intérêt fœto-maternel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 : 230-233.*
- [196] **Magann EF, Martin JN.** *Twelve Steps to Optimal Management of HELLP Syndrome. Clinical Obstetrics and Gynecology 1999; 42: 532-50.*

- [197] **Tchobroutsky C, Bernuau J, Jorrot JC, Hosanski M.** *Le syndrome HELLP: une forme particulière de l'hypertension de la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989; 18: 325-30.
- [198] **Visser w, Wallenburg CS.** *Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 147-54.
- [199] **Audibert F, Coffineau A, Edouard D, Brivet F, Ville Y, Frydman R, et al.** *Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases. Presse Med* 1996;25(6):235–9.
- [200] **Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ.** *Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070–5.
- [201] **Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.** *Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818–22.
- [202] **Magann EF, Roberts WE, Perry KG, Chanchan SP, Blake PG, Martin JN.** *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.
- [203] *SFAR. Les blocs périmédullaires chez l'adulte, RPC, 2006.*
<http://www.sfar.org>.

- [204] **Bayoumeu F, Verspyck E.** *Prise en charge anténatale : la gestion du risque. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004; 33 (suppl. au n° 8): 4S17-4S28.*
- [205] **Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN.** *Antepartum corticosteroids : disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1148-53.*
- [206] **Barton JR, Sibai BM.** *HELLP syndrome. In: Sibai BM, editor. Hypertensive Disorders in Women.. 1st ed., Philadelphia, PN: Saunders; 2001. p. 25–40.*
- [207] **Clark SL, Phelan JR, Allen SH, Golde SR.** *Antepartum reversal of hematologic abnormalities associated with the HELLP syndrome. J Reprod Med 1987; 32:781–4.*
- [208] **Heyborne KD, Burke MS, Porreca RP.** *Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. J Reprod Med 1990; 35:53–7.*
- [209] **Heller CS, Elliott JP.** *High-order multiple pregnancies complicated by HELLP syndrome: a report of four cases with corticosteroid therapy to prolong gestation. J Reprod Med 1997; 42:743–6.*
- [210] **Pourrat O, Pierre F.** *Utilité de la corticothérapie dans le syndrome HELLP : mythe ou réalité ?. La Revue de médecine interne 2012 ; 33 : 297–299.*

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis*
- *fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

المتلازمة هيلب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: لمياء يسراوي

المزداة في: 23 فبراير 1988

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: حمل - تسمم الحمل - نقص الصفائح - ارتفاع انزيمات الكبد - التحلل الدموي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ادريس موساوي رحالي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

مشرف

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي