

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ferhat ABBAS – SETIF

Faculté de Médecine

Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

INTERET DU DOPPLER HEPATIQUE DANS LA PREDICTION DU HELLP SYNDROME

PRESENTEE PAR

DR HICHEM BEY BENLAHARCHE

MAITRE-ASSISTANT EN GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Présentée et soutenue publiquement le :

Devant le jury :

Pr. LAOUMRI SLIMANE	Faculté de médecine de Setif	Président
Pr. MOULAY ELHADJ	Faculté de médecine d'Oran	Examineur
Pr BOUAOUD SOUAD	Faculté de médecine de Setif	Examineur
Pr. MOKRANE MEDJTOUH	Faculté de médecine d'Alger	Examineur
Pr. BELATECHE BADRA	Faculté de médecine d'Oran	Examineur
PR ADJIRI DJAMILA	Faculte de medecine de Setif	Examineur
PR HAIBA FATMA	Faculte de medecine d'Oran	Directerice

DEDICACES

A MON PERE LE DOCTEUR
BENLAHARCHE MOHAMED CHERIF

ET A MA MERE

A MA FEMME MME BENLAHARCHE K ET MES
ENFANTS HAITHEM BEY .ANES ABDELHAMID
ET MA PRINCESSE SIRINE

DEDICACES II

A MON MAITRE ET MON FRERE LE PROFESSEUR
ABDESSELAM BRIHMAT DU CAC ABDELAZIZ EL
SAOUD

A MES COLLEGUES, FRERE ET SOEURS DE
TRAVAIL DR BELKHIR DR BELOUNES DR
FELLAOUINE ET DR KERRACHE

A MON FRERE ET AMI MR MEGUELATI AZZIZ
QUI M'A SOUTENU DANS MES TEMPS DIFFICILES

REMERCIEMENTS

MADAME HAIBA FATMA

PROFESSEUR GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

FACULTE DE MEDECINE D'ORAN

Vous m'avez honoré en acceptant de diriger mon sujet de thèse. Je vous exprime ici toute ma reconnaissance pour votre aide et vos précieux conseils. Vos encouragements, votre appui, vos conseils avisés et votre confiance ont contribué à la progression et à l'aboutissement de ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon profond respect

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LAOUAMRI SLIMANE

Professeur CHEF DE SERVICE d'EPIDEMIOLOGIE

CHU SAADNA ABDENOU SETIF

ET

DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE FERHAT ABBAS

SETIF

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

A notre maître et juge de thèse

Monsieur **MEDJTOUH MOKRANE**

Professeur chef de service Gynecologie
Obstetrique CHU Nafissa Hamoud Ex Parnet.

C'est un réel plaisir et un honneur pour moi 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. J'ai appri beaucoup de vous et je vous dois tout ; Veuillez accepter, cher maître, mes remerciements et mon admiration pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur MOULAY ELHADJ

Professeur en GYNECOLOGIE
OBSTETRIQUE.ORAN

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.

A notre maître et juge de thèse

MADAME BELHATECHE BADRA

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Je suis très heureux de vous avoir comme membre de jury. Merci d'avoir pris sur votre temps pour juger ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissant, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude, et mon profond respect.

A notre maitre et juge de these

MADAME BOUAOUD SOUAD

Professeur en epidemiologie

Nous vous remercions sincèrement de
l'honneur que vous nous faites en siégeant
dans notre jury. Veuillez accepter, cher Maître,
l'assurance de notre estime et notre profond
respect.

A notre maître et juge de thèse

MADAME ADJIRI DJAMILA

Professeur de **PHYSIOLOGIE**

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à vous remercier vivement pour toute la confiance que vous m'avez témoignée et pour tous les conseils prodigués. Je vous en suis très reconnaissante et vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect

SOMMAIRE

DEDICACES	II
DEDICACES II	II
REMERCIEMENTS	III
SOMMAIRE	XI
LISTE DES FIGURES	XV
LISTE DES TABLEAUX	XIX
ABREVIATIONS	XXI
1 INTRODUCTION	1
REVUE DE LA LITTERATURE	1
2 HISTORIQUE	3
3 BASES EPIDEMIOLOGIQUES	5
4 BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES	6
4.1 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PREECLAMPSIE	6
4.1.1 <i>Introduction</i>	6
4.1.2 <i>Rôle du placenta dans les grossesses normales</i>	7
4.1.3 <i>Réponse inflammatoire systémique dans les grossesses normales</i>	8
4.1.4 <i>Flux sanguin placentaire dans la prééclampsie et ses conséquences</i>	9
4.1.5 <i>Facteurs pro-angiogéniques, VEGF, PlGF et TGF-β</i>	11
4.1.6 <i>Facteurs anti-angioniques sFlt-1 et sEng</i>	15
4.1.7 <i>Déséquilibre entre l'état angiogénique et anti-angiogénique dans la prééclampsie</i>	18
4.1.8 <i>Facteurs immunitaires et inflammation, cytokines et chimiokines</i>	19
4.1.9 <i>Faible tension d'oxygène, stress oxydatif au niveau de l'expression génétique dans le PE</i>	20
4.1.10 <i>SRAA et angiotensine II et récepteur AT-1 auto anticorps</i>	21
4.2 PATHOPHYSIOLOGIE DU HELLP SYNDROME	22
4.2.1 INTRODUCTION	22
4.2.2 HISTOPHYSIOLOGIE HEPATIQUE	22
4.2.3 <i>Les Cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSEC)</i>	24

4.2.4	<i>INSIGHT DE PHYSIOPATHOLOGIE</i>	25
4.2.5	<i>VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire)</i>	28
4.2.6	<i>ENDOGLINE soluble sENG</i>	28
4.2.7	<i>Galectine-1 / Gal-1</i>	28
4.2.8	<i>Endothéline-1 / ET-1</i>	29
4.2.9	<i>Angiopoïétine-2 / Angs-2</i>	29
4.2.10	<i>ADMA (diméthylarginine asymétrique)</i>	30
4.2.11	<i>Growth Factors</i>	30
4.2.11.1	Activine et Inhibine.....	30
4.2.12	<i>Apoptosis/Necrosis-Related Factors</i>	31
4.2.12.1	(Fas receptor/Fas ligand).....	31
4.2.12.2	HSPA1A/Hsp70 (protéine de choc thermique A1A/70).....	32
4.2.12.3	PP 13 (protéine placentaire 13).....	32
4.2.13	<i>Au total</i>	32
4.2.14	<i>Mécanismes pathogéniques chez les femmes HELLP</i>	36
4.2.14.1	Réponse inflammatoire.....	36
4.2.14.2	Microangiopathie thrombotique.....	36
4.2.14.3	Anémie hémolytique microangiopathique.....	37
4.2.14.4	Dysfonctionnements du foie et des reins.....	37
4.2.14.5	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).....	38
5	BASES HISTOPATHOLOGIQUES	39
5.1	INTRODUCTION.....	39
5.2	HISTOPATHOLOGIE PLACENTAIRE.....	39
5.3	HISTOPATHOLOGIE HÉPATIQUE.....	42
6	ÉTUDES GENETIQUES	45
6.1	INTRODUCTION.....	45
6.2	ASPECTS GENETIQUES.....	45
7	LE HELLP SYNDROME LE DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL	47
7.1	INTRODUCTION.....	47
7.2	FACTEURS DE RISQUE DE PREECLAMPSIE ET DE LE SYNDROME HELLP.....	51
7.3	LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET CLINIQUE DU HELLP SYNDROME ET SA CLASSIFICATION.....	52
7.4	CLASSIFICATION DU HELLP SYNDROME.....	54
7.5	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	55
7.5.1	<i>PURPURA THROMBOCYTOPENIQUE THROMBOTIQUE ET SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE (TTP-HUS)</i>	55
7.5.2	<i>STEATOSE HEPATIQUE AIGUË GRAVIDIQUE SHAG</i>	58

7.5.3 LE LED ET LE SYNDROME CATASTROPHIQUE ANTI-PHOSPHOLIPIDES -
CAPS 61

8	BASES RADIO-ANATOMIQUES	62
8.1	INTRODUCTION	62
8.2	ANATOMIE	64
8.2.1	VEINE PORTE	64
8.2.2	ARTÈRE HÉPATIQUE.....	65
8.2.3	LES VEINES HEPATIQUES.....	66
8.2.4	DISTRIBUTION DU FLUX INTRA-HEPATIQUE	67
8.2.5	Contrôle du débit sanguin hépatique ET Regulation	69
8.3	SIGNATURES ECHO DOPPLER	72
9	DOPPLER ET HELLP SYNDROME	77
9.1	INTRODUCTION	77
9.2	MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES.....	78
9.3	MODIFICATONS PATHOLOGIQUES	79
10	COMPLICATIONS	83
10.1	INTRODUCTION	83
10.2	HEMATOME SOUS CAPSULAIRE.....	84
10.3	L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE.....	89
10.3.1	INTRODUCTION	89
10.3.2	LESION GLOMERULAIRE DANS LA PREECLAMPSIE	91
10.3.3	HELLP syndrome TMA ou pas TMA?	93
10.4	COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE CIVD.....	94
10.5	ECLAMPSIE ET HELLP SYNDROME	98
11	ATTITUDE THERAPEUTIQUE	101
11.1	TRAITEMENT DU HELLP SYNDROME.....	101
11.2	LE TRAITEMENT MEDICAL DU HELLP SYNDROME	101
11.2.1	LA CORTICOTHERAPIE A VISEE FCETALE.....	104
11.2.2	LA CORTICOTHERAPIE A VISEE MATERNELLE	104
11.3	PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE.....	108
11.3.1	PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE	108
11.3.2	STRATEGIES THERAPEUTIQUES	108
	PRESENTATION DE L'ETUDE PRATIQUE.....	108
	PROBLEMATIQUE.....	110

13 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	111
13.1objectif primaire.....	112
13.2Objectifs secondaires.....	112
14 PROTOCOLE DE L'ETUDE.....	113
15 PROTOCOLE DU DOPPLER HEPATIQUE.....	117
16 RESULTATS.....	123
DISCUSSION.....	177
PERSPECTIVES.....	206
CONCLUSION.....	207
ANNEXES.....	209
ANNEXE 1 : FICHE TECHNIQUE DE L'ETUDE (QUESTIONNAIRE).....	210
ANNEXE 2 PHYSIOPATHOLOGIE DU HELLP SYNDROME.....	216
ANNEXE 3 ACTION ALGORITHM FOR WOMEN WITH SUSPECTED AFL/HELLP SYNDROME	217
ANNEXE 4 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE CIVD	218
ANNEXE 5 : CONDUITE A TENIR DEVANT UNE RUPTURE HEPATIQUE.....	219
ANNEXE 6 : CONDUITE A TENIR DEVANT CIVD ET HELLP.....	220
ANNEXE 7 INTRAVENOUS DEXAMETHASONE FOR PATIENTS WITH HELLP SYNDROME.	221
REFERENCES	222

LISTE DES FIGURES

<i>figure 1: uterus with placenta in situ from patient with severe hypertensive disease and intrauterine growth restriction.....</i>	<i>8</i>
<i>figure 2: abnormal placentation in preeclampsia</i>	<i>9</i>
<i>figure 3: the sflt-1/plgf ratio.....</i>	<i>11</i>
<i>figure 4 circulating plgf concentrations.....</i>	<i>12</i>
<i>figure 5: summary of the proposed actions of transforming growth factor (tgf) b superfamily members during implantation.</i>	<i>13</i>
<i>figure 6: actions des membres de la superfamille des tgfb</i>	<i>14</i>
<i>figure 7: role of sflt 1and pigf in pre eclampsia.....</i>	<i>15</i>
<i>figure 11: sflt1 and seng.....</i>	<i>17</i>
<i>figure 12 : sflt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) and seng (soluble endoglin).....</i>	<i>18</i>
<i>figure 13 schematic depicting the hypothesis that angiogenic imbalance</i>	<i>18</i>
<i>figure 14 serum concentrations (conc) of sflt-1</i>	<i>19</i>
<i>figure 17 : rat liver lobule. scanning electron micrograph.....</i>	<i>23</i>
<i>figure 20: le sinusoid hepatique</i>	<i>24</i>
<i>figure 22 hepatocytes and sinusoid</i>	<i>25</i>
<i>figure 23 Interacting pathway of the placenta -endothelial- liver axis</i>	<i>26</i>
<i>figure 26 the fas-mediated apoptosis of hepatocytes in vivo</i>	<i>31</i>
<i>figure 27 svegf-r1 expression in the adult liver</i>	<i>34</i>
<i>figure 30: histopathologic findings in placentas.....</i>	<i>40</i>
<i>figure 31 frequency of infants born sga and aga in pe and hellp patients</i>	<i>40</i>
<i>figure 32: hellp syndrome placental findings.....</i>	<i>41</i>
<i>figure 33: normal placenta.</i>	<i>41</i>
<i>figure 34: confluent lobular necrosis</i>	<i>43</i>
<i>figure 35: periportal fibrin deposits.....</i>	<i>43</i>
<i>figure 37: hellp syndrome liver findings</i>	<i>44</i>
<i>figure 38: hellp syndrome liver findings.....</i>	<i>44</i>
<i>figure 41: adamts13</i>	<i>57</i>
<i>figure 42 : differential diagnostic approach in clinically suspected pre-eclampsia/hellp.....</i>	<i>57</i>
<i>figure 43: the biochemistry of tfp and lchad deficiencies</i>	<i>59</i>
<i>figure 44: aflp histology.....</i>	<i>60</i>
<i>figure 48: lobule hépathique du foie vascularisation.....</i>	<i>63</i>

<i>figure 52: anatomie segmentaire du foie</i>	65
<i>figure 53: aspect echographique de la veine porte- chu setif</i>	65
<i>figure 54: conventional hepatic artery</i>	66
<i>figure 57 : sonographic appearance of the hepatic vein variants</i>	67
<i>figure 58: diagram illustrating vascular supply at the level of the hepatic lobule</i>	68
<i>figure 59 normal portal vein waveforms</i>	72
<i>figure 60 heart failure with tricuspid regurgitation and hepatic congestion</i>	73
<i>figure 61 : portal vein enlargement in a patient with portal hypertension</i>	73
<i>figure 62: hepatic artery spectrum</i>	74
<i>figure 63: normal hepatic waveform</i>	74
<i>figure 64: hepatic veine spetrum</i>	76
<i>figure 65 : blood flow parameters of hepatic artery and portal vein</i>	79
<i>figure 67 the mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index</i>	79
<i>figure 68 mean (\pm sd) pulsatility index (pi) of common hepatic. artery</i>	81
<i>figure 71 hematome sous capsulaire</i>	85
<i>figure 72: hematome sous capsulaire chu setif</i>	86
<i>figure 75 : pathogenesis of glomerular endotheliosis,</i>	92
<i>figure 76 : thrombotic microangiopathy with acute tubular necrosis</i>	94
<i>figure 80 the kahun gynaecological papyrus</i>	98
<i>figure 81 : posterior reversible encephalopathy syndrome</i>	100
<i>figure 82 : hellp syndrome mri cerebral findings</i>	101
<i>figure 83: protocole de messissipi</i>	104
<i>figure 84: interet de la corticotherapie</i>	105
<i>figure 54 echographie hepatique – la voie intercostale</i>	118
<i>figure 55 : hepatic artery - mickey mouse sign</i>	119
<i>figure 56 le signe de mickey mouse en coupe transversale</i>	120
<i>figure 57 l'artere hepatique</i>	120
<i>figure 58 la veine porte au niveau du hile hepatique</i>	120
<i>figure 59 doppler pulse de l'artere hepatique</i>	121
<i>figure 60 la veine porte- abord epigastrique et intercostale</i>	122
<i>figure 61 doppler pulse de la veine porte</i>	122
<i>figure 62 repartition des patientes en fonction de l'age</i>	124
<i>figure 63 repartition des patientes en fonction du niveau socio economique</i>	125

<i>figure 64 repartition des patientes selon la fonction.....</i>	<i>126</i>
<i>figure 65 repartition de la population en fonction de la gestite.....</i>	<i>127</i>
<i>figure 66 proprtion des primigestes et mutigestes selon les groupes.....</i>	<i>128</i>
<i>figure 67 repartition de la population en fonction de la parite</i>	<i>129</i>
<i>figure 68 repartition des patientes en fonctionde la parite.....</i>	<i>129</i>
<i>figure 69 répartition des patientes hellp syndrome en fonction de la parité</i>	<i>130</i>
<i>figure 70 reaprtition des patientes en fonction des groupes et de l'age gestationnel.....</i>	<i>131</i>
<i>figure 71 proprtion des evacuation des autres secteurs sanitaires.....</i>	<i>132</i>
<i>figure 72 proportion des patientes en fonction du suivi ante natal.....</i>	<i>132</i>
<i>tableau 73 repartition des patientes evacues en fonction de leur provenence.....</i>	<i>133</i>
<i>figure 74 repartition des patientes evacuees en fonction de leur provenence</i>	<i>133</i>
<i>figure 75 reaprtition des patientes hellp en fonction des antecedants.....</i>	<i>134</i>
<i>figure 76proportion de l'uterus cicatriciel dans la popultion d'etude.....</i>	<i>135</i>
<i>figure 77 proportion des patientes hellp en fonction du nombre de cicatrices.....</i>	<i>135</i>
<i>figure 78 repartition des patientes en fonction des groupes et bmi</i>	<i>137</i>
<i>figure 79 signes cliniques a l'admission des patientes</i>	<i>138</i>
<i>figure 80 moyennes des chiffres tensionnels en fonction des groupes pe+-hellp syndrome.....</i>	<i>140</i>
<i>figure 81 maximum moyenne et minimum des chiffres tensionnels de la population d'etude ...</i>	<i>141</i>
<i>figure 82 repartition de la population generale en fonction du taux de plaquettes.....</i>	<i>143</i>
<i>figure 83 repartition des patientes hellp en fonction de leur taux de plaquettes.....</i>	<i>143</i>
<i>figure 84 la moyenne des taux plaquettaires en fonction des classes du hellp syndrome.....</i>	<i>144</i>
<i>figure 85 repartition de la pöpopulation en fonction des groupes et en fonction des classes de messissippi</i>	<i>145</i>
<i>figure 86 repartitiion des patientes hellp en fonction de leur taux d'enzymes.....</i>	<i>146</i>
<i>figure 87 maximum, moyenne et minimum des enzymes hepatique de la population etudiee... </i>	<i>146</i>
<i>figure 88 proportion de la cytolyse hepatique en fonction de la classe du hellp syndrome.....</i>	<i>147</i>
<i>figure 89 apri et groupe pe±hellp</i>	<i>149</i>
<i>figure 90 apri et classe hellp.....</i>	<i>150</i>
<i>figure 91 repartition des patientes en fonction de la proteinurie des 24 heures.....</i>	<i>151</i>
<i>figure 92 repartition des fuites urinaires en fonction des groupes de patientes</i>	<i>152</i>
<i>figure 93 moyenne des proteinuries des 24 h en fonction des classes du hellp syndrome.....</i>	<i>153</i>
<i>figure 94 les parametres echo dopplere de l'artere hepatique en fonction des groupes pe +/- hellp syndrome.....</i>	<i>157</i>
<i>figure 95 les parametres echo doppler de la veine porte en fonction des groupes de pe +/- hellp syndrome.....</i>	<i>161</i>

<i>figure 96 index de pulsatilité de l'artère hépatique</i>	162
<i>figure 97 repartition du debit hepatique en fonction des groupes pe+/- hellp syndrome</i>	163
<i>figure 98 moyennes des debits sanguins hepatiques en fonction des classes du hellp syndrome</i>	164
<i>figure 99 cytolysé hepatic et debit sanguin hepatic</i>	165
<i>figure 100 apri en fonction du debit sanguin hepatic total</i>	166
<i>figure 101 delai entre modifications doppler et apogée du hellp syndrome</i>	167
<i>figure 102 proportion des patientes hellp nécessitant une transfusion de produits sanguins</i> ...	168
<i>figure 103 proportion des complications maternofoetales dans le groupe hellp syndrome</i>	169
<i>figure 104 repartition des complications en fonction de la classe hellp</i>	171
<i>figure 105 debit sanguin hepatic et complications du hellp</i>	172
<i>figure 106 proportion des accouchements prématurés dans la population pe+hellp</i>	173
<i>figure 107 moyenne poids fœtal en fonction des groupes pe+-hellp</i>	174
<i>figure 108 repartition des cas hellp en fonction du poids fœtal</i>	175
<i>figure 109 moyenne des poids fœtaux fonction des classes hellp</i>	176
<i>figure 110 risque relatif de récurrence du hellp fonction de l'âge gestationnel de la 1ère grossesse</i>	184
<i>figure 111 roc curve of ast to the diagnosis of hellp</i> <i>figure 112 roc curve of apri to the diagnosis</i> <i>of hellp</i>	191
<i>figure 113 boxplot representing the comparison of the apri score in the subgroups 1, 2, and 3.</i> <i>legend: apri—aspartate-aminotransferase to platelet ratio index</i>	192
<i>figure 114 pulsatility index (pi) of common hepatic artery in 37 uncomplicated pregnancies</i> <i>plotted against gestational age (weeks) (mean ± 2 sd), [228].</i>	195
<i>figure 115 mean (± sd) pulsatility index (pi) of common hepatic. artery</i>	195
<i>figure 116 debit hepatic et apri par classe hellp</i>	196

LISTE DES TABLEAUX

<i>tableau 1 angiogenic markers used in the prediction and diagnosis of preeclampsia</i>	<i>17</i>
<i>tableau 2: zonation des sinusoides.....</i>	<i>23</i>
<i>tableau 3:cytologie hepaticque.....</i>	<i>23</i>
<i>tableau 4: placental factors involved in pathogenesis of liver in hellp women</i>	<i>27</i>
<i>tableau 5: genetic variants associated with an elevated risk of developing hellp syndrome.....</i>	<i>46</i>
<i>tableau 6:fatty acid oxidation defect subtypes</i>	<i>60</i>
<i>tableau 7: the mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index.....</i>	<i>78</i>
<i>tableau 8:hepatic bolld flow.....</i>	<i>80</i>
<i>tableau 9: blood flow parameters of hepatic artery and portal vein in controls and preeclampsia with or without hellp syndrome</i>	<i>81</i>
<i>tableau 10: classification hemorrhagies hepaticques.....</i>	<i>88</i>
<i>tableau 11: the rifle criteria for acute kidney injury.....</i>	<i>90</i>
<i>tableau 12 : kdigo definition of aki for adults and children. from: kidney disease: improving global outcomes (kdigo) acute kidney injury work group.....</i>	<i>90</i>
<i>tableau 13 repartition des patientes en fonction des tranches d'age.....</i>	<i>124</i>
<i>tableau 14 repartition des patientes en fonction du niveau socio economique.....</i>	<i>125</i>
<i>tableau 15 repartition des patientes avec et sans profession.....</i>	<i>126</i>
<i>tableau 16 repartition de la population d'etude en fonction de la gestite</i>	<i>127</i>
<i>tableau 17 repartition des patientes hellp en fonction de la parite</i>	<i>130</i>
<i>tableau 18 repartition des patientes en fonction de l'age gestationnel</i>	<i>131</i>
<i>tableau 19 reaprtio des patientes en fonction du suivi ante natal.....</i>	<i>132</i>
<i>tableau 20 antecedants pathologiques des patientes hellp syndrome.....</i>	<i>134</i>
<i>tableau 21 repartition des patientes en fonction de leur antecedants obstetricaux-uterus cicatriciel</i>	<i>135</i>
<i>tableau 22 repartition des patientes en fonction de leur bmi.....</i>	<i>136</i>
<i>tableau 23 pourcentage des signes cliniques a l'admission</i>	<i>138</i>
<i>tableau 24 moyennes des chiffres tensionnels en fonction des groupes d'etude pe+/-hellp.....</i>	<i>139</i>
<i>tableau 25 moyennes des enzymes hepaticques en fonction des classes hellp.....</i>	<i>147</i>
<i>tableau 26 apri et classe hellp</i>	<i>150</i>
<i>tableau 27 caracteristiques echo doppler de l'artere hepaticque en fonction s des groupes pe+-hellp syndrome</i>	<i>156</i>
<i>tableau 28 caracteristiques doppler de la veine porte en fonction des groupes pe+- hellp</i>	<i>160</i>

<i>tableau 29 l'index de pulsatilité en fonction des groupes hellp+-hellp.....</i>	<i>162</i>
<i>tableau 30 delai entre modifications doppler et apogee du hellp syndrome</i>	<i>167</i>
<i>tableau 31 proportions des aptientes hellp en fonction des therapeutiques</i>	<i>168</i>
<i>tableau 32 proportion des complications maternofoetales dans le groupe hellp syndrome.....</i>	<i>169</i>
<i>tableau 33 repartition des complications en fonction de la classe hellp</i>	<i>170</i>
<i>tableau 34moyenne des debits hepatiques en fonction des complications.....</i>	<i>172</i>
<i>tableau 35 proportion du rciu dans la population helllp.....</i>	<i>173</i>
<i>tableau 36 moyenne poids fœtal en fonction des groupes pe+-hellp</i>	<i>174</i>
<i>tableau 37 repartition des cas hellp en fonction du poids fœtal</i>	<i>175</i>
<i>tableau 38 moyenne des poids fœtaux en fonction des classes hellp.....</i>	<i>176</i>
<i>tableau 39 frequence des signes clinique en fonction des series</i>	<i>189</i>
<i>tableau 40: main diagnostic criteria of the hellp syndrome</i>	<i>190</i>
<i>tableau 41 répartition en fonction des classes hellp.....</i>	<i>192</i>
<i>tableau 42 complications maternelles selon les series.....</i>	<i>201</i>

ABBREVIATIONS

AFLP	Acute fatty liver of pregnancy
APTT	Activated partial thromboplastin time
AREDF	Absent and/or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery
ARF	Acute renal failure
DBP	Diastolic blood pressure
DIC	Disseminated intravascular coagulopathy
dNK	Decidual Natural Killer
EO-PE	Early-onset preeclampsia
EVT	Trophoblaste extravilleux
FGR	Fetal growth restriction
FIB	Fibrinogen
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
HS	HELLP syndrome
ICU	Intensive care unit
LDH	Lactic dehydrogenase
L-NAME	Ester méthylique de nitro-L-arginine
LO-PE	Late-onset preeclampsia
MAHA	anémie hémolytique microangiopathique
NICU	Neonatal intensive care unit
PE	Pré éclampsie
PLT	Plaquettes
Pr-AKI	pregnancy acute kidney injury
PT	Prolonged prothrombin time
PTT	purpura thrombopenique thrombopathique
SBP	Systolic blood pressure
Scr	Serum creatinine
SD	Standard deviation
SHU	syndrome urémique hémolytique
STMB	Synciotrophoblaste
TAT	Temps d'antithrombine

1 INTRODUCTION

1.1 Introduction

L'une des manifestations les plus redoutées dans le panthéon des maladies liées à la prééclampsie affectant la patiente en obstétrique est le développement du syndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), une forme de prééclampsie/éclampsie sévère se manifestant par des preuves en laboratoire d'un dysfonctionnement et de dommages hépatiques, d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une thrombocytopénie. Le risque de morbidité grave est généralement corrélé à la gravité croissante des signes, des symptômes et des anomalies de bilans[1].

Le syndrome HELLP est une affection dynamique potentiellement mortelle pour laquelle une approche standardisée du diagnostic et de la prise en charge est primordiale. Même si le syndrome HELLP est considéré comme un trouble multi-systémique hypertensif de la grossesse, le niveau d'hypertension n'est pas corrélé à la gravité de la maladie; par conséquent, le diagnostic doit être basé sur des preuves paracliniques.

Le syndrome HELLP est une complication des formes sévères de pré-éclampsie et survient principalement au cours du troisième trimestre de la grossesse. Dans les cas extrêmes, il peut évoluer défavorablement et augmenter considérablement la mortalité maternelle. Comme l'a souligné Vigil-deGracia, "le développement du syndrome HELLP expose toute femme à un risque significatif de mortalité". Le décès maternel a pour principaux facteurs contributifs une hémorragie cérébrale et d'autres maladies multisystémiques graves se développant typiquement dans des circonstances cliniques de diagnostic tardif du syndrome HELLP, d'absence d'initiation précoce de la dexaméthasone par voie intraveineuse et d'absence de prévention réussie des élévations sévères de la pression artérielle (systolique, diastolique, artérielle moyenne). L'hémorragie du système nerveux central est la cause la plus fréquente de décès maternel chez les patientes présentant un syndrome HELLP[2].

Compte tenu des multiples complications potentiellement mortelles de ce syndrome, il est vital de proposer une prise en charge individualisée et d'essayer d'identifier les prédicteurs potentiels de la gravité et de la progression de la maladie. Des techniques qui évaluent directement la perfusion de la circulation hépatique ont été mises au point pour compléter les paramètres macrohémodynamiques traditionnels. Ces techniques ont été testées dans différentes situations cliniques telles que l'état de choc et la septicémie[3].

Dans le syndrome HELLP, le débit sanguin veineux portal et le débit sanguin artériel hépatique ont diminué de manière significative pour atteindre respectivement environ 30 et 70 % des valeurs

de contrôle; en conséquence, le débit sanguin hépatique total hépatique total a nettement diminué pour atteindre environ 40 % des valeurs de contrôle[4]

Notre objectif est de mettre l'accent sur l'utilisation de techniques de diagnostic par imagerie échographie-Doppler de la circulation hépatique et ses performances dans la prédiction du syndrome HELLP en évaluant l'apport sanguin hépatique maternel

REVUE DE LA LITTERATURE

2 HISTORIQUE

L'association entre l'hémolyse, la thrombocytopénie et le dysfonctionnement hépatique a été décrite pour la première fois en association avec une forme grave de prééclampsie, 50 ans plus tôt. En 1954, **Pritchard** et ses collègues ont décrit trois cas d'éclampsie associés à une hémolyse intravasculaire, une thrombocytopénie et des anomalies de la coagulation, y compris des signes de dysfonctionnement hépatique dans deux cas 2, avec un seul survivant [5]. En 1972, **McKay** a examiné 4 cas de syndrome survenant chez des patientes éclamptiques, dont 2 ruptures du foie et 1 décès maternel [6]. L'examen du système de coagulation effectué par **Kitzmillier et al.** chez 31 patientes atteintes de prééclampsie a permis de constater ce qui suit une thrombocytopénie significative chez 4 patientes, dont 3 présentaient des signes d'anémie hémolytique microangiopathique [7]. En 1975, **Killam et al** ont rapporté 5 cas de prééclampsie avec une hémolyse classique, une élévation des enzymes élevés et un syndrome plaquettaire faible. Ils ont conclu que cette entité était plus fréquente qu'on ne le pensait, qu'un accouchement rapide était nécessaire quel que soit l'âge gestationnel et que l'hypertension n'avait pas besoin d'être grave pour que l'hémolyse se manifeste. sévère pour voir apparaître l'hémolyse, l'élévation des enzymes hépatiques, et le syndrome du faible taux de plaquettes [8]. Le rapport de 1976 de **Pritchard et al** portant sur 95 cas d'éclampsie a noté que 29% présentaient une thrombocytopénie et 2 % présentaient une hémolyse manifeste. Ils ont conclu que les modifications de la coagulation chez ces patients étaient nettement différentes de celles observées chez les patients qui présentent une libération de thromboplastine [9]. **Goodlin** a rapporté 16 patientes présentant une prééclampsie sévère, une thrombocytopénie et des enzymes hépatiques anormales. Il a appelé la prééclampsie sévère "un autre grand imitateur ", car toutes ces patientes ont été diagnostiquées à tort comme souffrant de troubles sans rapport avec la grossesse [10]. Dans un rapport ultérieur, **Goodlin et al.** ont décrit 8 patients souffrant de thrombocytopénie et d'enzymes hépatiques anormales avec un taux de mortalité périnatale de 44 % [11].

En 1982, **Weinstein** décrit, sur 29 patientes, une entité qu'il nomme HELLP syndrome, qui associe une hémolyse (Hemolysis) une cytolysse hépatique (Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (Low Platelets)[12]. Il distingue ce syndrome de la PE de base, ce syndrome correspond à une forme clinique particulière de la PE, mais peut survenir de façon isolée ou incomplète.

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 [12];
- Une cytolysé 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 et par diminution de l'hématocrite, facteur inhabituel dans une PE qui est habituellement responsable d'une hémococoncentration [13]].

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-renalé [[14]], alors que pour d'autres auteurs, il s'agirait plutôt d'une forme clinique de pré-éclampsie[15] [16]. Qu'il soit une entité à part entière ou une forme particulière de PE, ce syndrome reste à connaître car il présente un facteur de gravité surajouté sur un terrain vasculo-renalé[13].

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[17] [18]. Il n'existe pas de consensus définissant les critères diagnostiques et biologiques du HS. Ainsi, des critères diagnostiques biologiques plus pragmatiques ont été proposés par Sibai:

- L'association d'un taux de plaquettes inférieur à $100\ 000/mm^3$ avec
- Une activité sérique de l'ASAT supérieure à 70 UI/l Une hémolyse diagnostiquée, soit par un taux de LDH supérieur à 600 UI/l associé à la présence de schizocytes, soit par une bilirubinémie totale supérieure à 12 mg/l (20 micromole/l), haptoglobine inférieure à 0,4g/l.

3 BASES EPIDEMIOLOGIQUES

Le HS complique 0,2 à 1% des grossesses[19]. Son incidence varie de 4 à 12%. Cependant l'incidence réelle reste inconnue compte tenu des différents critères diagnostiques retenus dans les séries. Cette pathologie peut se présenter en dehors de tout syndrome vasculo-rénale [9. La plupart des Pré éclampsies ne sont pas associées à un HELLP syndrome; 2 à 20% des Pré éclampsies se compliquent de HELLP syndrome [20], enfin 10 à 20% des HS ne présentent ni HTA et/ou ni protéinurie (sont inauguraux de la PE) [20]. Le HELLP syndrome est retrouvé dans 10 à 50% des éclampsies[21].

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 [21] [22], qu'une PE ait ou non existé auparavant[14]. Selon Sibaï et al[17], 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 ; cela pourrait s'expliquer par la survenue tardive de la première grossesse dans ces régions[23]. L'âge maternel avancé (> 35 ans) constitue un facteur de risque important[24]. Dans la plupart des grandes séries de la littérature, 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[24]. Pour Goppinger et al [25] et Vallejo Maroto et al[26], 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[22]. Cette pathologie se déclarerait avant la fin de la grossesse, à un terme généralement inférieur à 36 semaines d'aménorrhée (SA)[24], en général au troisième trimestre de grossesse mais peut se manifester dès 20 SA ou dans le post-partum[27]. Le terme moyen de survenue varie selon les auteurs entre 29 et 34 SA. Pour Sibaï et al[28], le terme moyen d'apparition du HELLP Syndrome :

- 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.

4 BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

4.1 Physiopathologie de la prééclampsie

4.1.1 Introduction

La pré-éclampsie est un trouble spécifique de la grossesse dont la prévalence mondiale est de **5 à 8 %**. Elle est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales dans le monde et est responsable de 50 000 à 60 000 décès par an, avec une prédominance dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il s'agit d'un *trouble multisystémique* dont l'étiologie, la pathogenèse et la physiopathologie sont mal comprises. Récemment, il a été postulé qu'il s'agit d'une maladie à deux stades avec un *déséquilibre entre les facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques*. [29]

L'hypothèse centrale est que la pré-éclampsie résulte d'un *remodelage défectueux de l'artère spirale*, entraînant une *ischémie cellulaire dans le placenta*, qui entraîne à son tour un *déséquilibre entre les facteurs anti-angiogéniques et pro-angiogéniques*. Ce déséquilibre en faveur des facteurs anti-angiogéniques entraîne un *dysfonctionnement endothélial généralisé*, affectant tous les systèmes organiques maternels. [30]

Elle est caractérisée par une hypertension nouvellement apparue avec une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, mesurée à deux reprises à au moins *quatre heures d'intervalle*, et une protéinurie de > 0.3 g par 24 heures ou une **protéinurie $\geq 1+$** , détectée par bandelette urinaire après **20 semaines de grossesse**, ou en l'absence de protéinurie, une hypertension artérielle d'apparition récente avec apparition nouvelle de l'un des éléments suivants : **thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100\ 000/\mu\text{l}$)**, **insuffisance rénale (concentration de créatinine sérique > 1.1 mmg/dl ou doublement de la concentration de créatinine sérique en l'absence d'autre maladie rénale)**, **altération de la fonction hépatique (concentration élevée des transaminases hépatiques jusqu'à deux fois la concentration normale)**, **œdème pulmonaire ou troubles cérébraux ou visuels**. [31]

En outre, il existe des sous-types d'PE, qui sont basés sur le *moment d'apparition* ou de reconnaissance de la maladie. Elle est généralement divisée en deux types principaux, **la PE à début précoce et la PE à début tardif**. Ce dernier comprend la majorité ($> 80\%$) des pré-éclampsies. Dans le type précoce, les signes cliniques apparaissent avant la 33^e semaine de gestation, tandis que dans le type tardif, ils apparaissent à partir de la 34^e semaine. Cependant, *c'est le type précoce qui est responsable de la plupart des taux élevés de mortalité et de morbidité maternelles et fœtales*.

La principale caractéristique pathologique de l'PE à début précoce est la transformation incomplète des artères spirales, ce qui entraîne une hypoperfusion du placenta et une réduction de l'apport en nutriments au fœtus. Cela se traduit par des signes de retard de croissance fœtale (**RCIU**). En revanche, dans le cas d'une PE à déclenchement tardif, les artères spiralées, si elles existent, ont un diamètre légèrement

modifié et il n'y a aucun signe de RCIU. Cela s'explique par le fait que la pré-éclampsie à début précoce est liée à une *hypoperfusion placentaire*, tandis que dans le type tardif, *il n'y a pas de changement ou une modification superficielle des artères spiralées*, ce qui conduit dans certains cas à une *hyperperfusion du placenta*. Il semble donc que l'PE à début précoce et à début tardif ait des voies physiopathologiques et étiologiques différentes.

4.1.2 Rôle du placenta dans les grossesses normales

La placentation et l'invasion trophoblastique du tissu maternel impliquent deux processus: premièrement, la vascularisation pour établir un réseau vasculaire fœto-placentaire, et deuxièmement, l'invasion des artères spiralées maternelles par les cytotrophoblastes ou les *trophoblastes endovasculaires (EVT)*. Au moment de l'implantation, les cellules trophoblastiques se différencient en *cytotrophoblastes et en syncytiotrophoblastes*. Les cytotrophoblastes forment les *trophoblastes extravillaires (EVT)*[32], qui envahissent les segments myométriaux de la zone déciduale et de la zone de jonction, le tiers interne du myomètre et les artères spirales. Les EVT induisent un remodelage de ces dernières, peut-être en provoquant la perte de la lame élastique et de la plupart des cellules musculaires lisses, et en remplaçant temporairement les cellules endothéliales, *transformant ainsi un système vasculaire à haute résistance et à faible débit en un système à faible résistance et à débit élevé, essentiel à la croissance normale du fœtus*. [32] [33]

Par conséquent, les cytotrophoblastes, de nature épithéliale, remplacent les cellules endothéliales et, au cours du processus, les récepteurs de type épithélial sont remplacés par des molécules d'adhésion maternelles telles que la *cadhérine endothéliale vasculaire (VE)*, la *molécule d'adhésion vasculaire-1*, la *molécule plaquette-endothéliale-1* et l'*intégrine $\alpha V\beta 3$* . [32] Cela explique peut-être la prévention du rejet fœtal. *Les trophoblastes prennent donc le phénotype des cellules endothéliales et sont en contact direct avec le sang maternel, mais le sang maternel et le sang fœtal ne se mélangent pas.*

Les *syncytiotrophoblastes* sont multinucléés, tapissent les villosités chorales et servent *d'interface entre le sang maternel et le sang fœtal*. Cependant, selon **Brosens et al. (2011)**, [34] l'invasion des artères spiralées par les trophoblastes est précédée d'un œdème de la paroi vasculaire, d'une désintégration des fibres élastiques et de modifications de la couche musculaire lisse, entraînant une perte de myofibrilles. En outre, le développement du fœtus se produit initialement sous une faible tension d'oxygène et la perfusion placentaire se fait uniquement à partir de l'espace intervillaire, et le débranchement des artères spirales maternelles se produit vers la *12e semaine de gestation*. [35]

La migration des trophoblastes dans les artères spiralées est influencée par un certain nombre de facteurs tels que les *cytokines*, les *facteurs de croissance*, la *tension d'oxygène* et *l'environnement cellulaire local*, par exemple les cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules tueuses naturelles déciduales/utérines (dNK).[36]

4.1.3 Réponse inflammatoire systémique dans les grossesses normales

Le trophoblaste fœtal est considéré comme un allo-antigène auquel la mère réagit en déclenchant une réponse inflammatoire systémique stérile de faible intensité[37] [38]. On pense que les microparticules de syncytiotrophoblastes (STMB) détectées dans la circulation maternelle pourraient en être la cause[39]. Cependant, on sait que la perfusion utéro-fœtale ne commence que vers la fin du premier trimestre, alors que des niveaux accrus de STMB dans la circulation maternelle sont détectés au cours des deuxième et troisième trimestres[40]. La réponse inflammatoire initiale au cours du premier trimestre pourrait être due à une interaction entre les cellules immunitaires déciduales et les cellules du trophoblaste, et qu'une réponse inflammatoire secondaire au cours des deuxième et troisième trimestres pourrait être due aux microparticules de syncytiotrophoblastes libérées dans le système vasculaire maternel[40] [41]

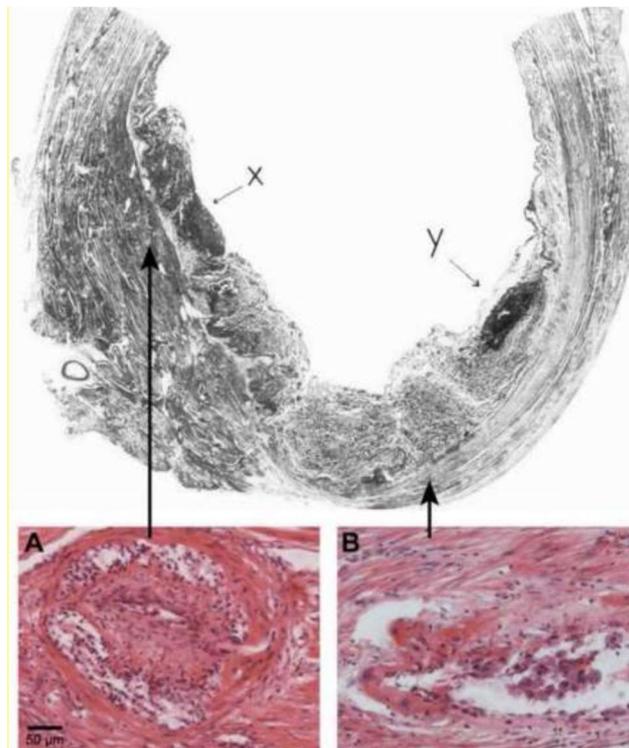


Figure 1: Uterus with placenta in situ from patient with severe hypertensive disease and intrauterine growth restriction {Brosens, 1972 #63} {Brosens, 2011 #64}

A artère spiralee transformation complete **B** artère spiralee avec zones d'infarctissement du placenta

x, y

4.1.4 Flux sanguin placentaire dans la prééclampsie et ses conséquences

Dans la PE, il est pratiquement établi que le flux sanguin vers le placenta est réduit, en particulier dans le cas de la PE précoce, en raison d'un remodelage défectueux de l'artère spirale et d'une *athérosclérose aiguë*[42] [43]. Des techniques *in vivo* (imagerie par résonance magnétique et mesures Doppler de faible débit) ont confirmé ce phénomène dans la PE précoce mais pas dans la PE tardive[44].

Dans la PE, les défauts de remodelage des artères spiralées sont limités aux *segments distaux des artères spiralées*, c'est-à-dire **la caduque proximale et les segments myométriaux de la zone de jonction (JZ)**, et par conséquent, les artères spiralées myométriales possèdent encore une grande partie de leurs cellules musculaires lisses et de leur lamina élastique, avec une transformation absente ou partielle des artères dans le segment myométrial JZ.[30][34]

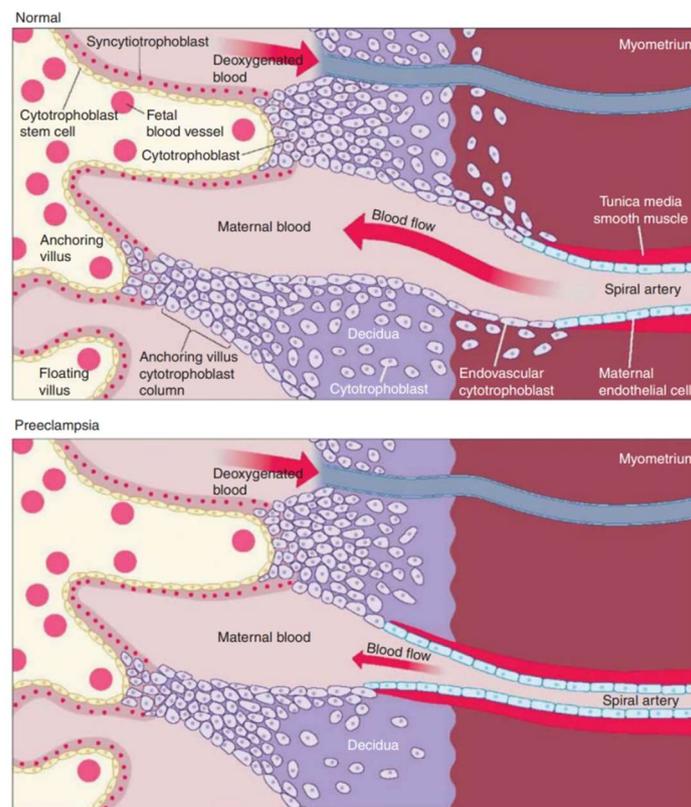


Figure 2: Abnormal placentation in preeclampsia [45]

Le mécanisme exact de ce phénomène n'est pas connu, mais divers facteurs, tels que des variations génétiques anormales, la biologie des trophoblastes ou une différenciation défectueuse des trophoblastes, agissant conjointement avec des facteurs extrinsèques, tels que des facteurs constitutionnels maternels, l'action des mécanismes de défense des macrophages, l'action altérée des cellules dNK et des cellules endothéliales maternelles, ont été avancés [46]

[42] [47]. Récemment, il a été proposé que l'activité protéolytique des différentes populations d'EVT pourrait être impliquée dans l'invasion de la caduque et des artères spiralées[48] .

Des études menées dans les laboratoires ont montré qu'un syndrome de type PE peut être produit dans un modèle de rat en réduisant le flux sanguin placentaire par l'administration d'ester méthylique de nitro-L-arginine (**L-NAME**) [49] [50] . En outre, la co-administration de *citrate de sildénafil*, qui bloque l'action du L-NAME, a empêché le syndrome de type PE.

Il a été démontré également qu'une fois l'administration de L-NAME est interrompue, la physiopathologie de la PE se poursuit jusqu'à la naissance des petits, puis l'hypertension artérielle et la protéinurie reviennent à des niveaux presque normaux[51].

On pense que *la réduction du flux sanguin placentaire* pourrait entraîner une **hypoxie du placenta**, qui a été suggérée comme la cause ultime de la PE [38] [52]. Cependant, aucune mesure in vivo de la tension d'oxygène dans l'espace intervilloux n'a été effectuée pour affirmer que l'hypoxie se produit. Néanmoins, on pense que la réduction du flux sanguin ou l'hypoxie chronique ne sont pas à elles seules la cause directe des lésions placentaires observées dans la PE, mais qu'elles pourraient y contribuer. On a donc supposé que les lésions pourraient plutôt être dues à une lésion de type **ischémie-reperfusion ou hypoxie-réoxygénation (HR)** causée par des radicaux libres tels que les espèces réactives de l'oxygène (**ROS**) [53].

En outre, il a été supposé qu'un *type intermittent de flux sanguin se produit dans l'espace intervilloux*, ce qui pourrait être responsable du *type de lésion HR* [53]. Pour appuyer cette hypothèse, **Yung et al. en 2014** [54] ont montré que des niveaux élevés d'activation des voies de réponse aux protéines non repliées en raison de la lésion HR du réticulum endoplasmique se produisaient dans des échantillons placentaires prélevés dans des cas de PE précoces. L'accumulation d'agrégats de protéines non repliées (UPR) ou de protéines mal repliées a été observée dans les placentas atteints de PE et l'on pense que ces agrégats pourraient contribuer à la physiopathologie de cette maladie [55]. Cependant, aucune mesure n'a été effectuée pour montrer que le flux sanguin vers l'espace intervilloux est effectivement intermittent.

Les artères spiralées défectueuses entraînent une détérioration supplémentaire de la perfusion placentaire, *une ischémie et une aggravation de l'état hypoxique* déjà observé dans les grossesses normales[56]. Les lésions HR du placenta entraînent toutefois un *stress accru des syncytiotrophoblastes*, ce qui provoque *la nécrose, l'apoptose et la libération d'un excès de débris placentaires* (STMB et vésicules), par rapport à une grossesse normale , dans la circulation maternelle [57]. En outre, **l'endogline soluble (sEng)** est le composant extracellulaire de l'Eng, qui est fortement exprimé dans les syncytiotrophoblastes, et le

détachement des STMB provoque soit une perturbation mécanique, soit un clivage protéolytique de la **sEng**, et des quantités excessives de celle-ci sont présentes dans le PE.

On pense donc que les lésions d'ischémie-reperfusion placentaire jouent un rôle central dans le développement de l'PE. Outre les STMB, les cytokines pro-inflammatoires, responsables **d'un dysfonctionnement endothélial et d'une augmentation des réponses inflammatoires**, entraînent les signes cliniques de l'EP, tels que l'hypertension, la protéinurie et la micro-angiopathie thrombotique, se manifestant par une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une faible numération plaquettaire (syndrome HELLP), un œdème pulmonaire ou cérébral et des convulsions [58] [59]. Cependant, il n'existe aucune preuve évidente que cela se produise réellement et il n'a pas été prouvé de manière concluante que les vésicules de STMB et les niveaux de micro- et nanoparticules sont significativement élevés dans la PE par rapport aux grossesses normales, et que ces substances donnent lieu au trouble inflammatoire observé dans la PE.

4.1.5 Facteurs pro-angiogéniques, VEGF, PIGF et TGF- β

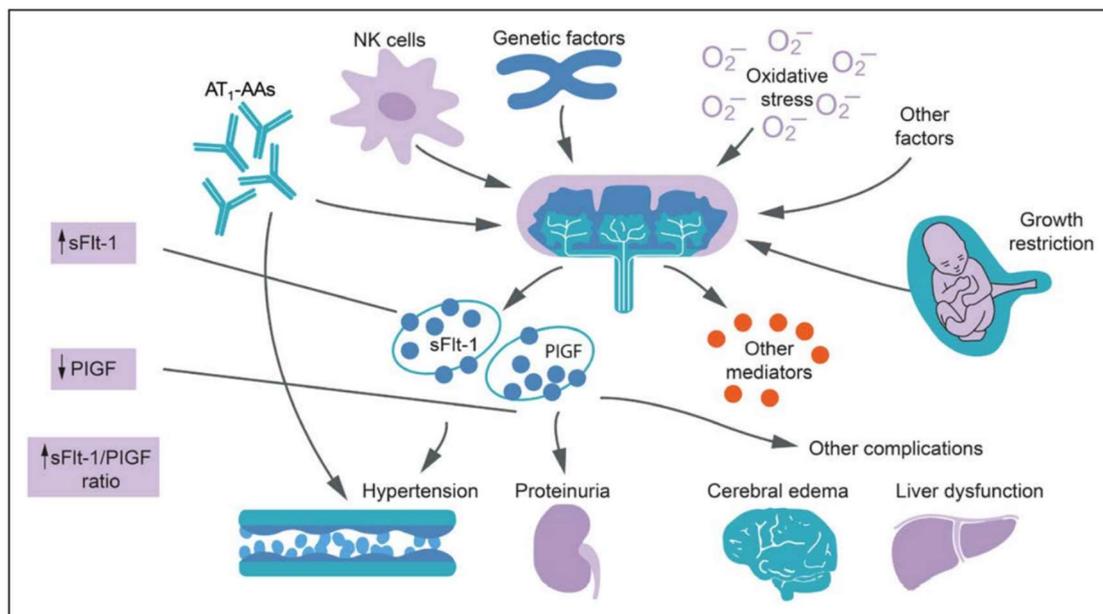


Figure 3: The sFlt-1/PIGF ratio may help identify women likely to develop preeclampsia or have preterm delivery (adapted from Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology [Bethesda]*. 2009;24:147–158)

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance plaquettaire (PIGF) jouent un rôle clé dans l'angiogenèse placentaire et sont censés être sécrétés par les

cellules trophoblastiques. On pense que le VEGF est essentiel à l'intégrité des cellules endothéliales maternelles [60]. Des taux élevés et réduits de VEGF dans la circulation maternelle ont été signalés dans la PE [61].

Une étude longitudinale a montré que les concentrations sériques de PIGF augmentaient de 15-19 pg/ml jusqu'à 21-25 semaines de gestation, et atteignaient un pic à 27-30 semaines dans les grossesses non compliquées, chez les femmes ayant des nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) et dans les PE sans nouveau-né SGA, puis les niveaux diminuaient vers 35-36 semaines de gestation [62]. Cependant, dans les PE compliquées de SGA, le pic se produisait à 21-25 semaines de gestation, mais à tout moment les niveaux étaient inférieurs à ceux des femmes ayant seulement une PE[62].

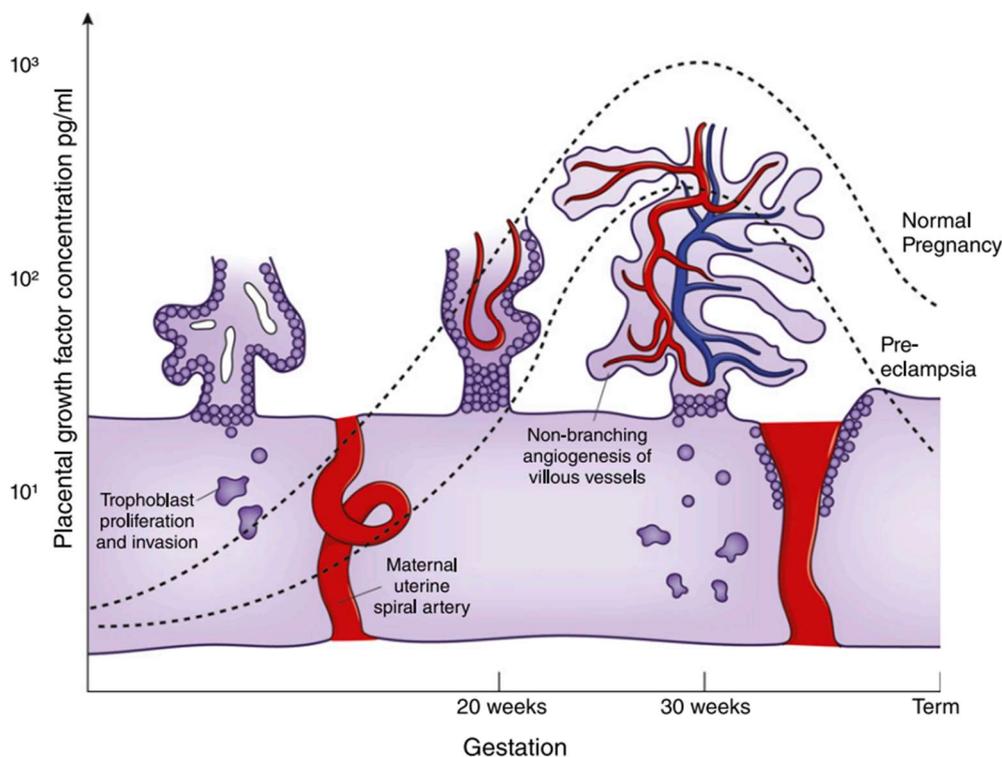


Figure 4 Circulating PIGF concentrations

Circulating PIGF concentrations gradually increase during pregnancy to reach a peak at approximately 30 weeks of gestation, coinciding with nonbranching angiogenesis of fetoplacental vessels and maturation of the utero-placental circulation. PIGF concentrations (log scale) are on the basis of median values using the Triage PIGF test [63]

La famille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β), en particulier le **TGF- β 1** et le **TGF- β 3**, [64] a également été impliquée dans la pré-éclampsie, mais leur mécanisme d'action exact n'est pas connu[64] [65], si ce n'est qu'ils sont exprimés dans le placenta pré-éclamptique et réduisent la prolifération, la migration et l'invasion du trophoblaste [65].

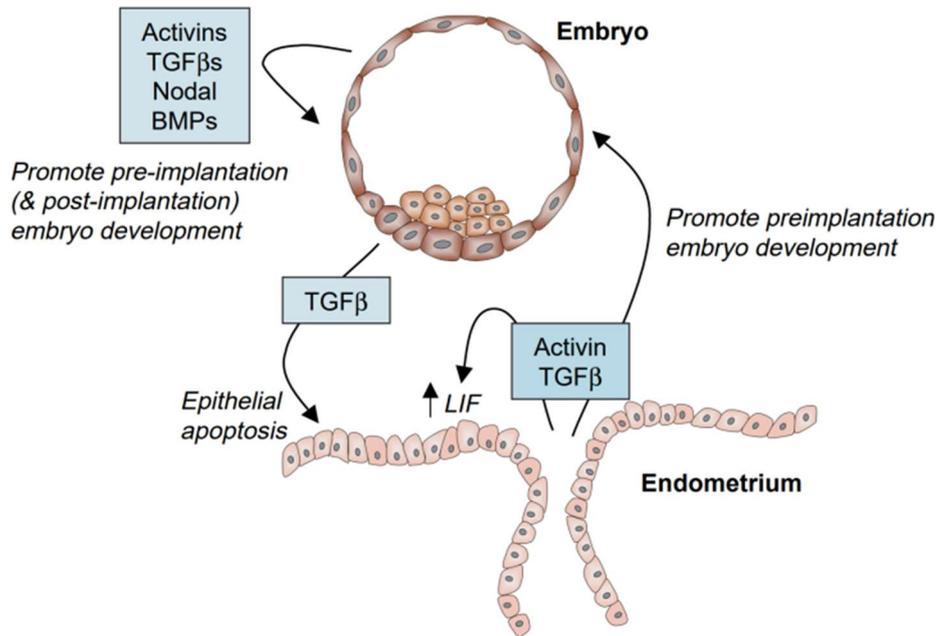


Figure 5: Summary of the proposed actions of transforming growth factor (TGF) b superfamily members during implantation. [64]

Activins and TGFbs are produced and secreted by the epithelial lining of the Fallopian tube and uterus. Whilst autocrine actions of activins and TGFbs on the uterus have been described during the preparation for implantation (such as the stimulation of pro-implantatory leukaemia inhibitor factor production), receptors for these factors are also expressed by embryos at varying stages of development. Indeed, in vitro studies have demonstrated that activin A and TGFb promote pre-implantation embryo development suggesting these factors are involved in maternal–foetal communication during the establishment of pregnancy. Continued functions can be extrapolated for these factors in post-implantation development from the spatial and temporal expression patterns of the ligands, receptors and binding proteins. TGFb secreted from the blastocyst has been proposed to induce apoptosis of endometrial epithelial cells during implantation

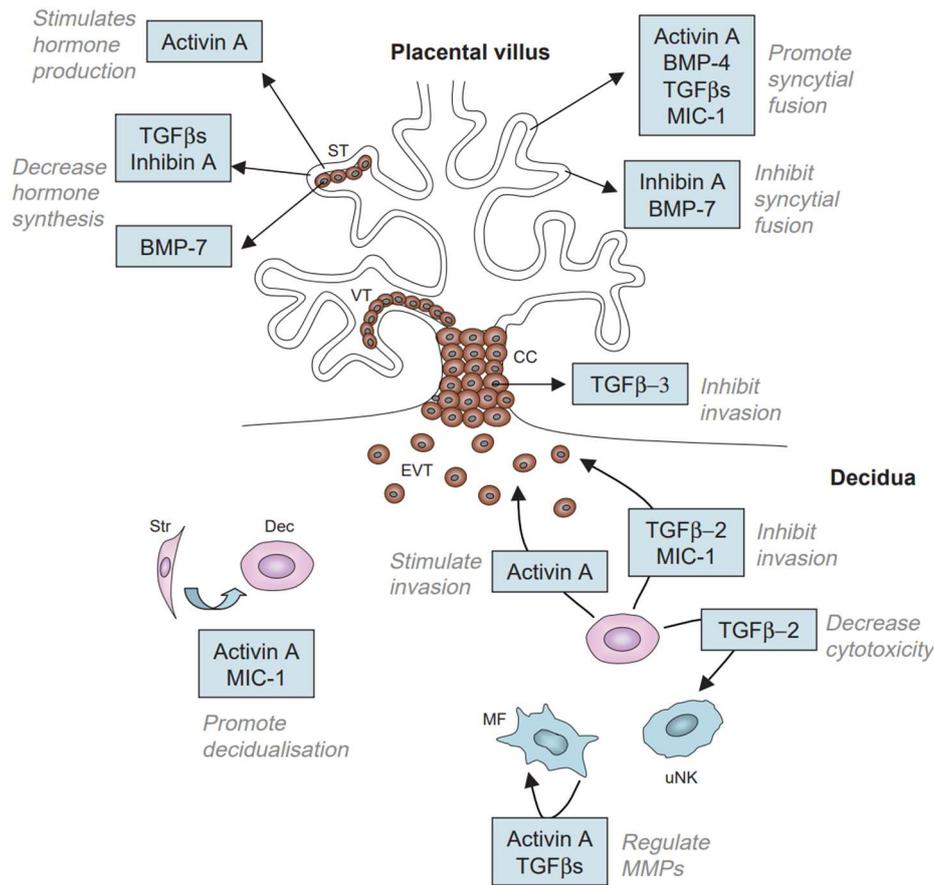


Figure 6: Actions des membres de la superfamille des TGFβ qu iveau de l'interface maternofoetale [64]

A number of TGFβ superfamily ligands are expressed by the placental villous, by the either syncytiotrophoblast (ST) or inner villous cytotrophoblast layer (VT). These have been shown to modulate hormone production (oestrogen, progesterone, placental lactogen), and/or syncytial fusion (as assessed by human chorionic gonadotrophin production). Activin A and macrophage inhibitory cytokine (MIC-1) are also expressed by the maternal decidua, and promote the differentiation of stromal cells (Str) into decidualised cells (Dec). The two growth factors, together with transforming growth factor (TGF) β2, play important roles in the decidual regulation of extravillous cytotrophoblast (EVT) invasion, whilst differentiating cytotrophoblast cells in the cell column (CC) also produce TGFβ3 which is inhibitory to invasion. Decidual TGFβ is proposed to act on uterine natural killer cells to downregulate their cytotoxicity producing the uterine-specific phenotype. Tissue macrophages (MΦ) within the implantation site, and in the non-pregnant endometrium, produce a wide range of cytokines, including TGFβ and activins, which have opposing actions to tightly regulate matrix metalloproteinase expression and activity.

4.1.6 Facteurs anti-angiogéniques sFlt-1 et sEng

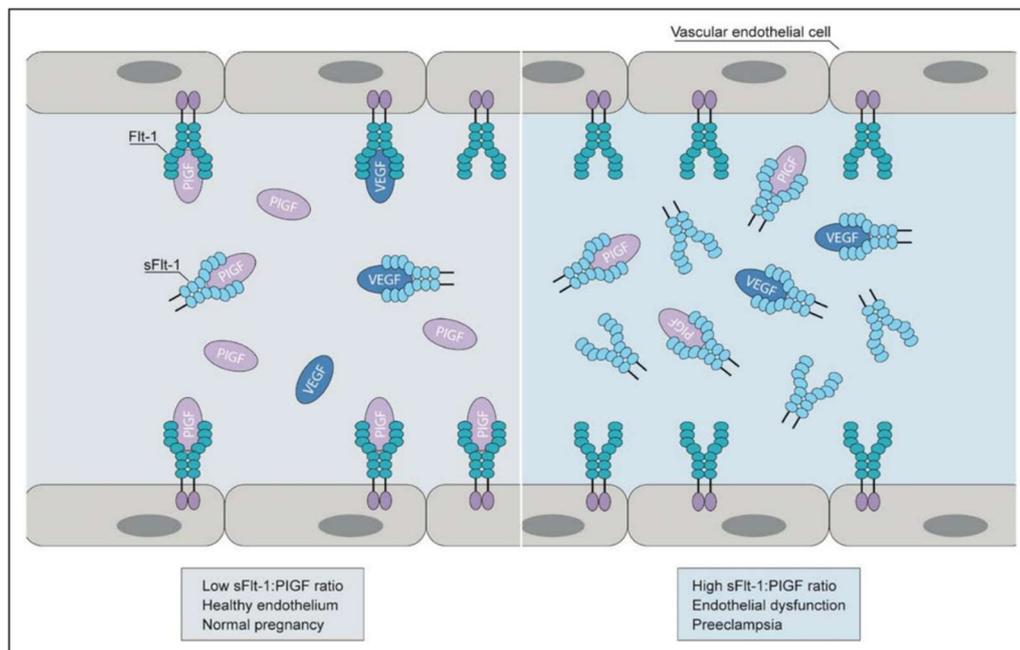


Figure 7: Role of sFlt 1 and PlGF in pre eclampsia [66]

Les facteurs anti-angiogéniques sont les récepteurs du VEGF (VEGFR1 et VEGFR2) et Eng. Le VEGFR1 est également connu sous le nom de tyrosine kinase-1 de type fms (Flt-1), qui est lié à la membrane, tandis que le VEGFR2 est connu sous le nom de récepteur à domaine d'insertion de la kinase (KDR) [67] [68]. On sait que le sFlt-1, une variante épicée du Flt-1, est la forme libre que l'on trouve dans la circulation [68]. L'Eng soluble a des effets anti-angiogéniques, et comme il possède des sites de liaison pour le TGF- β 1 et β 3, [69] on pense qu'il joue un rôle dans le PE [70].

Venkatesha et al. ont constaté que l'expression de l'ARNm de l'Eng était *significativement régulée à la hausse* dans le tissu placentaire (obtenu lors de l'accouchement), en particulier dans les syncytiotrophoblastes de la PE à 25 et 40 semaines de gestation par rapport aux grossesses témoins appariées selon l'âge [69].

Ces chercheurs ont également constaté que cela s'accompagnait d'une augmentation significative des taux sériques (obtenus avant l'accouchement) de sEng chez les femmes de la PE par rapport aux grossesses témoins, et ont conclu que sEng et sFlt-1 pourraient bloquer les actions du TGF- β 1 et du VEGF, respectivement.

Cependant, aucune différence significative dans les niveaux de TGF- β 1 sérique n'a été détectée entre les femmes enceintes normales et les femmes atteintes d'PE [69].

sEng présente dans le sérum des femmes enceintes, élevée chez les femmes pré-éclamptiques et augmentant avec la gravité de la maladie. sEng a coopéré avec sFlt1 pour induire un *dysfonctionnement endothélial* in vitro et une maladie sévère de type prééclampsie in vivo.

sEng interfère avec la signalisation du TGF- β 1 et l'activation d'eNOS dans les cellules endothéliales, perturbant ainsi les mécanismes homéostatiques clés nécessaires au maintien de la santé vasculaire.

Venkatesha et al. ont en outre montré que l'administration de sEng à des rates enceintes augmentait significativement la pression artérielle moyenne à 17-18 jours de grossesse, mais qu'elle avait des effets légers à modestes sur la protéinurie. Cependant, *la co-administration de sFlt-1 a provoqué des niveaux élevés de protéinurie, d'hypertension et des signes du syndrome HELLP* [69].

Le Gold Standard pour le diagnostic de la prééclampsie repose sur l'observation d'une nouvelle hypertension et d'une protéinurie au cours de la deuxième moitié de la grossesse, et sa capacité de prédiction des effets indésirables liés à la prééclampsie est faible. Certaines directives fondées sur des données probantes prévoient actuellement l'utilisation de biomarqueurs angiogéniques dans le contexte de la prééclampsie. Le National Institute for Health and Care Excellence recommande l'utilisation du ratio **sFlt-1/PlGF d'Elecsys** en plus de l'évaluation clinique standard pour aider à exclure la prééclampsie chez les femmes présentant une suspicion de prééclampsie entre 20 semaines et 34 semaines plus 6 jours de gestation. Les directives de la Société allemande d'obstétrique et de gynécologie, de la Société autrichienne d'obstétrique et de gynécologie et de la Société suisse d'obstétrique et de gynécologie sur les troubles hypertensifs de la grossesse recommandent l'utilisation de biomarqueurs angiogéniques pour aider au diagnostic et à la prédiction à court terme de la prééclampsie chez les femmes enceintes suspectes.

L'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF pour exclure la prééclampsie chez les femmes enceintes suspectées de prééclampsie est recommandée dans les lignes directrices 2018 de la Société européenne de cardiologie pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la grossesse.

L'étude pivot **PRediction of short-term Outcome in preGNant wOmen with Suspected preeclampsia Study (PROGNOSIS)** a évalué le rapport sFlt-1/PlGF pour prédire l'absence ou

la présence de prééclampsie chez 1050 femmes présentant une prééclampsie suspectée (24+0 à 36+6 semaines de gestation). Cette étude prospective et multicentrique a dérivé et validé un ratio sFlt-1/PlGF de ≤ 38 pour exclure la prééclampsie dans un délai de 1 semaine-dans le bras de validation, un seuil de ≤ 38 a fourni une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 %.

Tableau 1 Angiogenic markers used in the prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancies in general obstetric cohorts [63]

Angiogenic Marker	Gestation Used	Unlikely to Develop Preeclampsia in the Next Week ^a	At Risk of Developing Preeclampsia within 1-4 wk ^a	Assess as Preeclampsia ^a
PlGF (Triage, Alere/Quidel)	20 to <37 wk	>100 pg/ml	12-100 pg/ml	<12 pg/ml
Ratio sFLT-1-to-PlGF (Elecsys, Roche)	24 to <34 wk	<38	38-85	>85

PlGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1. Modified from reference 19 and 76, with permission.
^aOr another form of placental insufficiency, e.g., fetal growth restriction.

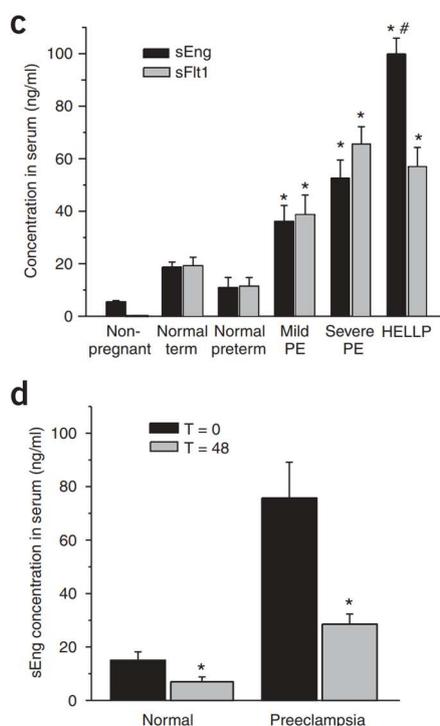


Figure 8: *sFlt1 and sEng cause endothelial dysfunction by antagonizing VEGF and TGF- β 1 signaling. Under physiologic conditions, and during normal pregnancy, VEGF and TGF- β 1 maintain endothelial health by interacting with their endogenous endothelial receptors. In preeclampsia, excess placental secretion of sFlt1 and sEng inhibit VEGF and TGF- β 1 signaling, respectively, in the vasculature. This results in endothelial cell dysfunction, including decreased prostacyclin, nitric oxide production, and release of procoagulant proteins.*

Reproduced with permission from Karumanchi and Epstein [71]

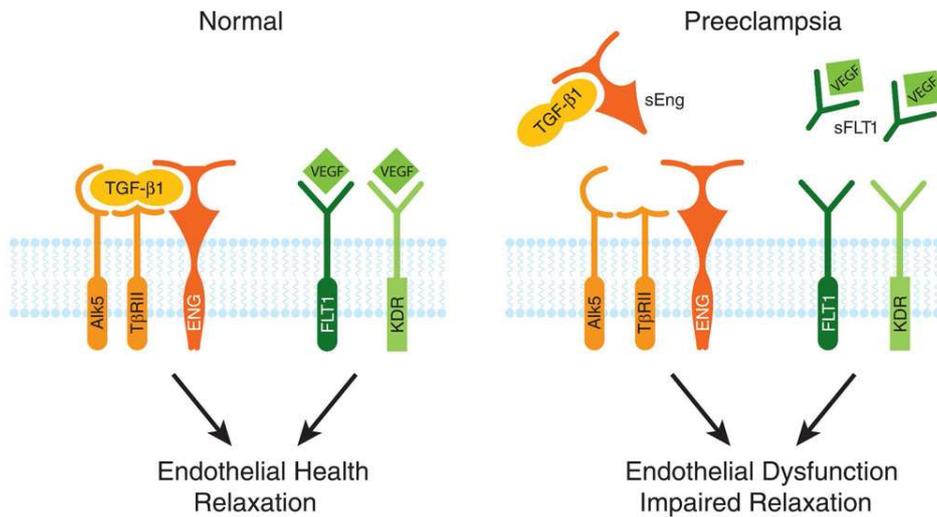


Figure 9 : sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) and sENG (soluble endoglin) causes endothelial dysfunction by antagonizing VEGF (vascular endothelial growth factor) and TGF (transforming growth factor)-β1 signaling.

4.1.7 Déséquilibre entre l'état angiogénique et anti-angiogénique dans la prééclampsie

De plus en plus de preuves suggèrent qu'un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques est responsable des effets physiopathologiques observés dans la PE [72] [71], avant même l'apparition des signes cliniques [73].

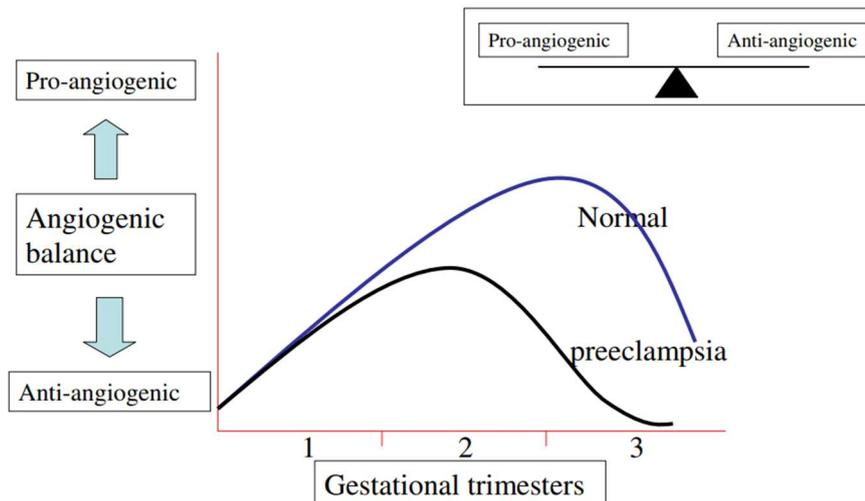


Figure 10 Schematic depicting the hypothesis that angiogenic imbalance during pregnancy may underlie preeclampsia [72]

Des échantillons de sérum prélevés au moment de l'accouchement ont montré une augmentation significative du sFlt-1 et une diminution des concentrations de VEGF et de PLGF dans la PE, par rapport aux témoins normotendus [74].

Des études transversales menées dans les laboratoires chez des femmes noires africaines à terme avant l'accouchement ont montré que les variations des taux plasmatiques de facteurs pro-angiogéniques (PlGF et TGF- β) et anti-angiogéniques (sEng et sFlt-1) indiquaient une association avec l'EP [75].

Dans une étude similaire, il a été observé que les concentrations sériques de sFlt-1 étaient significativement élevées dans la PE à début précoce et plus élevées dans la PE à début tardif par rapport aux témoins normotendus et aux hypertendus chroniques, *tandis que le VEGF n'était pas détectable dans tous les groupes* [76].

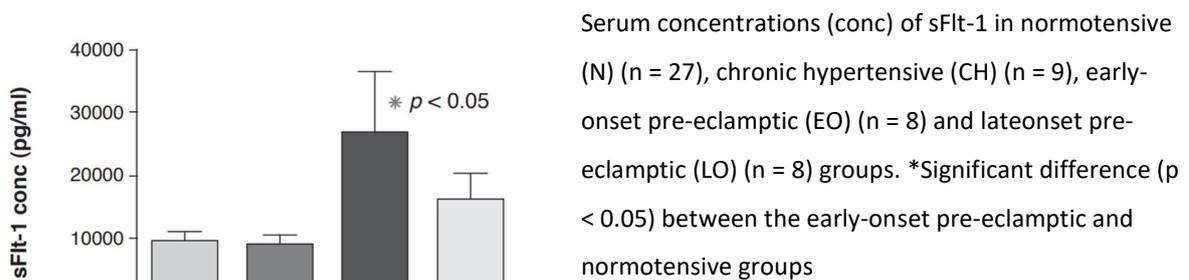


Figure 11 Serum concentrations (conc) of sFlt-1

En outre, il a été signalé que les taux plasmatiques de sFlt-1 étaient élevés chez les pré-éclamptiques par rapport aux grossesses normales à 6-10 semaines et davantage à 2-5 semaines avant le développement d'un diagnostic clinique [77].

Une étude pilote a montré que l'élimination extracorporelle de 17-34% de sFlt-1 chez les femmes pré-éclamptiques entre les âges gestationnels de 27 et 31 semaines abaissait la pression artérielle et réduisait la protéinurie et d'autres complications [78].

Les niveaux disproportionnés de facteurs anti-angiogéniques tels que sEng et sFlt-1, et de facteurs pro-angiogéniques tels que VEGF, PlGF et TGF β , seraient à l'origine de dysfonctionnements endothéliaux maternels généralisés, entraînant une hypertension, une endothéliose et une coagulation sanguine.

4.1.8 Facteurs immunitaires et inflammation, cytokines et chimiokines

Dans une étude récente, il a été montré qu'entre la 14e et la 18e semaine de gestation, les taux sériques du facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), de l'interleukine 10 (IL-10) et de l'interféron- γ (INF- γ) étaient significativement plus bas dans l'EP que dans la grossesse normale [79]. Une autre étude a montré que les taux sériques de cytokines circulantes, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-18, INF- γ , TNF- α et de chimiokines comme la protéine inductible par l'interféron- γ (IP-10), la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1) et les

molécules d'adhésion [la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et la molécule d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1)] étaient plus élevés dans la PE que dans les contrôles [80]. Dans la PE à début précoce, les taux plasmatiques de TNF- α et de ses récepteurs TNFR1, d'IL-1 β et d'IL-12, ainsi que la protéine de choc thermique-70 (Hsp-70) étaient significativement plus élevés que dans la PE à début tardif, tandis que les concentrations d'IL-10 étaient plus élevées dans la PE à début tardif que dans la PE à début précoce [81].

Cependant, on pense que dans l'EP, par rapport à une grossesse normale, l'immunité passe du type Th-2 au type Th-1. On sait que le type Th-1 produit de l'INF- γ et du TNF- α , et on s'attendrait donc à ce que ces dernières cytokines soient élevées dans la circulation.

Une méta-analyse et une revue systématique des articles publiés sur les concentrations de TNF- α , IL-6 et IL-10 dans la circulation maternelle ont montré que les concentrations étaient significativement plus élevées dans l'EP par rapport aux contrôles [82].

Une étude récente menée à un âge gestationnel moyen de 34 semaines a démontré que les taux plasmatiques d'IL-6, d'IL-8 et d'INF- γ étaient significativement plus élevés chez les PE par rapport aux femmes enceintes normales et non enceintes appariées selon l'âge. Le niveau de TNF- α n'était pas significativement différent mais le niveau d'IL-10 était significativement plus élevé chez les normotensives que chez les pré-éclamptiques [83]. De plus, il a été constaté que l'EP sévère était associée à des niveaux plasmatiques accrus d'IL-8, IL-6, TNF- α , IL-12 et INF- γ , reliant ces cytokines à la réponse inflammatoire exagérée dans cette condition [84].

4.1.9 Faible tension d'oxygène, stress oxydatif au niveau de l'expression génétique dans le PE

Dans la PE à début précoce, le stress oxydatif causé par une faible tension d'oxygène ou par la perturbation du mécanisme de détection de l'oxygène dans le placenta serait à l'origine de la surexpression du facteur-1 inductible de l'hypoxie (HIF-1 α) dans le tissu placentaire, ainsi que de la libération de niveaux accrus dans la circulation [85]. Au cours d'une grossesse normale, l'expression et la formation placentaire de HIF-1 α ont augmenté dans un environnement hypoxique au cours du premier trimestre, ce qui a été mis en parallèle avec le TGF- β 3, dont la différenciation précoce du trophoblaste et l'expression placentaire des deux molécules sont restées élevées jusqu'à environ la 10^e semaine de gestation, lorsque les niveaux d'O₂ placentaires ont commencé à augmenter [86]. On a supposé que cela était responsable de l'excroissance du trophoblaste extravilleux (EVT) et de l'invasion des artères spiralées. Cependant, il a été noté que dans la PE, l'expression et la formation de HIF-1 α et par conséquent de TGF- β 3 restaient élevées, ce qui entraînait une invasion peu profonde des trophoblastes dans

les artères spiralées[86]. Une expression accrue du gène de l'hème (Hb) en présence d'hypoxie ou de stress oxydatif a également été observée dans les placentas atteints de PE et, avec l'hémoglobine fœtale (HbF), elle serait impliquée dans la pathogenèse de la PE [55].

L'hypoxie placentaire et peut-être le stress oxydatif, qui se produisent dans l'EP, sont également connus pour réguler à la hausse l'expression génétique et la formation d'Eng dans le tissu placentaire, peut-être par l'intermédiaire du TGF- β 3 [87].

4.1.10 SRAA et angiotensine II et récepteur AT-1 auto anticorps

Dans un récent article de synthèse, **Verdonk et al** ont présenté un compte rendu détaillé de l'implication du SRAA et des auto-anticorps anti-récepteur AT-1 de l'Ang II (AT-1AA) dans la physiopathologie de la prééclampsie[56]. Ils ont déclaré que dans les grossesses normales, en particulier dans les premiers stades de la gestation, il y a une augmentation du volume sanguin maternel et une diminution de la résistance totale, et pour contrebalancer une baisse de la pression artérielle, le SRAA est activé, ce qui entraîne une rétention de sodium et d'eau. Cependant, dans l'EP, contrairement à la grossesse normale, le volume sanguin intravasculaire et le débit cardiaque sont réduits, tandis que la résistance périphérique totale est augmentée, et la plupart des composants du SRAA sont régulés à la baisse [56]. Ces résultats les ont amenés à conclure que dans la prééclampsie, la suppression de la plupart des composants du SRAA pourrait entraîner une réponse accrue à l'Ang II et à l'AT-1AA. Ils ont signalé que le rôle exact des systèmes SRAA et AT-1AA dans l'EP reste sans réponse, il suffit d'indiquer que la sensibilité des récepteurs de l'Ang II à l'Ang II est accrue et que la synthèse de l'angiotensinogène est stimulée par des niveaux élevés d'œstrogènes circulants au cours des 10 premières semaines de grossesse [56]. Il a été démontré que les auto-anticorps circulants contre l'AT-1AA augmentent après 20 semaines de gestation [88]. D'autres ont montré que l'AT-1AA était plus prédictif dans la PE à début tardif que dans la PE à début précoce [89]. Il est possible que l'Ang II, en activant les récepteurs AT-1 sur les trophoblastes humains, joue un rôle dans l'invasion superficielle des trophoblastes dans les artères spiralées par la sécrétion de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Des résultats similaires pour l'AT-1AA ont été observés dans des études in vitro utilisant des cellules mésangiales humaines, où il a provoqué une augmentation de la sécrétion de PAI-1 et d'IL-6, par rapport à des patientes normotendues. On a également supposé que ces dernières actions de l'AT-1AA pourraient expliquer les dommages rénaux observés chez les patients atteints de PE [90].

4.2 PATHOPHYSIOLOGIE DU HELLP SYNDROME

4.2.1 INTRODUCTION

L'étiologie exacte du syndrome HELLP n'est pas entièrement comprise. On pense qu'il se développe à la suite d'une réponse inflammatoire dans l'axe placenta-foie. Cette voie est principalement initiée dans le placenta et atteint ensuite le foie par la circulation sanguine, où elle induit probablement une forme de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) [91].

4.2.2 HISTOPHYSIOLOGIE HEPATIQUE

Le foie se forme comme un bourgeon à partir de l'épaississement de l'intestin antérieur. Au cours de sa croissance, le bourgeon envahit le mésenchyme du septum transversum. Les cellules endodermiques proliférantes de la partie hépatique, appelées hépatoblastes, migrent vers un réseau de capillaires émanant des veines ombilicales et vitellines. Les cordons hépatiques enveloppent les capillaires, donnant naissance aux plaques parenchymateuses et aux sinusoides hépatiques. Des études indiquent que les cellules endothéliales précoces favorisent la différenciation et la migration hépatiques, tant dans le foie que dans le pancréas.

L'unité structurelle de base du foie est le sinusoides hépatique, un capillaire spécialisé de cellules endothéliales sinusoidales hépatiques fenestrées (LSEC) de **10 µm** de diamètre et **275 µm** de longueur en moyenne. Le sang s'écoule à travers le sinusoides à un débit linéaire moyen de **144 µm/s** pour un temps de séjour moyen de **1,9 sec**. Les composés absorbés par l'intestin se divisent à travers le système vasculaire étendu du foie mais ne rencontrent qu'un seul sinusoides avant de quitter le foie. Ainsi, les hépatocytes doivent accomplir plus de 500 fonctions en moins de 2 secondes, ce qui exige une fonction métabolique importante et une chaîne de traitement rationalisée. Le sinusoides délivre environ 2 000 nmol/mL d'oxygène à la coque environnante des hépatocytes lorsque la pression partielle chute de 70 à 25 mm Hg. Au total, les sinusoides délivrent l'oxygène à un taux de 72 nmol/(min-106 cellules).

Entre les hépatocytes et les LSEC se trouve **l'espace de Disse**, une fine membrane réticulaire de **1,4µm** de large composée de fibronectine, de laminine, de collagène IV et de collagène I. Les hépatocytes entourant le sinusoides étendent de nombreuses microvillosités dans l'espace de Disse et au-delà et sont donc en contact direct avec le sang.

On pense que le gradient d'oxygène, de facteurs de croissance et d'hormones qui se forme le long du sinusoides est responsable de la zonation de la fonction hépatique

Tableau2: ZONATION DES SINUSOIDES

	Periportal	Perivenous
Oxygen	60–70 mm Hg	25–35 mm Hg
Hormones	High	Low
Glucose	Gluconeogenesis	Glycolysis
CYP450	Low	High
Lipid	β -Oxidation	Liponeogenesis
Nitrogen	Ureagenesis	Glutamine synthesis

La zonation des sinusoides ne se limite pas à la fonction métabolique des hépatocytes. L'architecture des sinusoides et la composition cellulaire varient également de la région périportale à la région périveineuse. Les variations comprennent la composition de la matrice extracellulaire (MEC) le long du sinusoides, la morphologie cellulaire, l'expression génique et la composition cellulaire. Les cellules sinusoidales du foie présentent une plus grande et large fenestration dans la région périportale, que dans la région périveineuse. En outre, les cellules de Kupffer sont plus concentrées près des triades portales et diffèrent sur le plan métabolique selon leur emplacement lobulaire.

Tableau3: CYTOLOGIE HEPATIQUE

Cell type	Diameter (μm)	Volume (% total)	Number (% total)	Type	Density (g/mL)
Hepatocytes	20–25	77.8%	65%	Epithelial	1.10–1.15
Sinusoidal endothelial cells	7–11	2.8%	16%	Endothelial	1.061–1.080
Kupffer cells	10–13	2.1%	12%	Macrophages	1.076
Stellate cells	11–12	1.4%	8%	Fibroblasts	1.05
Pit cells	15–18 ^a	Minor	Minor	Lymphocytes	1.065–1.070 ^a

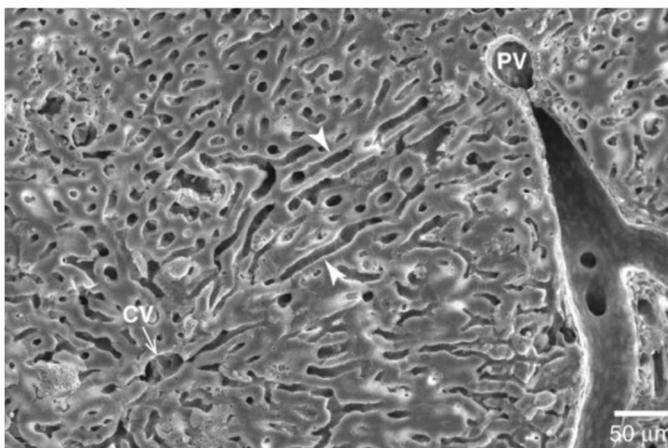


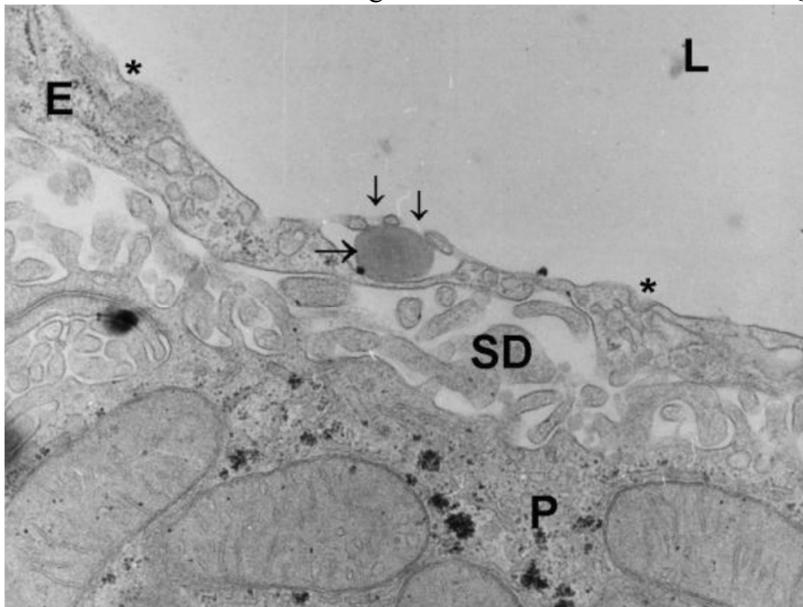
Figure 12 : Rat liver lobule. Scanning electron micrograph of the lobule structure of rat liver [92]

Numerous sinusoids (arrow heads) are seen connecting portal venules (PV) with central venules (CV), with the liver parenchyma surrounding the sinusoids. Blood flows from the portal venule to the central venule through the sinusoids. Scale bar: 50 μm .

4.2.3 Les Cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSEC).

Les sinusoides hépatiques sont composés de cellules endothéliales microvasculaires hautement spécialisées, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des lipides, la coagulation, la croissance cellulaire, la différenciation, l'immunité et la réponse inflammatoire. Les membranes des LSEC contiennent de nombreux pores ouverts *appelés fenestrons*, dont le diamètre varie de 100 à 1 000 nm et qui agiraient comme *un tamis* pour les particules véhiculées par le sang. Les LSEC sont des cellules piègeuses hautement phagocytaires qui expriment les classes I et II du complexe majeur d'histocompatibilité. Les cellules de Kupffer sont les macrophages résidant dans le foie, dont on pense qu'ils proviennent de la moelle osseuse. Les cellules de Kupffer ingèrent et dégradent les vieux érythrocytes, les bactéries et diverses endotoxines et jouent un rôle important dans le métabolisme du fer. Les Cellules stellaires hépatiques (CSH) (cellules Ito, cellules de stockage des graisses) sont des péricytes stockant la vitamine A et qui décorent les sinusoides du foie. Les CSH sont les principales cellules productrices de matrice dans le foie et jouent un rôle important dans la régénération, la différenciation et l'inflammation. Les CSH s'activent au cours de la fibrose hépatique, augmentant la synthèse du collagène et de l'ADN et acquièrent un phénotype de type myofibroblastique.

Figure 13: LE SINUSOIDE HEPATIQUE [93]



The lumen of the sinusoid (L) is lined by the endothelium (E), showing the presence of fenestrae (small arrows) and coated pits (asterisks). Note a lipid particle (large arrow) which passed the fenestrae, illustrating the sieving effect of fenestrae. The space of Disse (SD) contains numerous microvilli of the parenchymal cells (P). (Courtesy of Drs R. De Zanger). Scale bar, 300 nm.

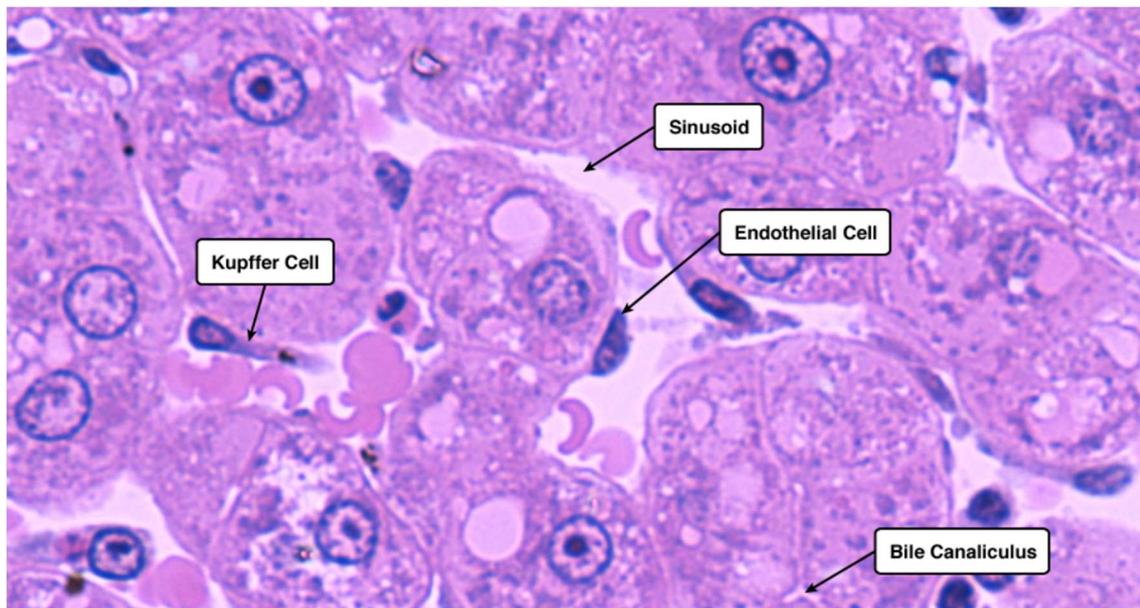


Figure 14 HEPATOCYTES AND SINUSOIDE

4.2.4 INSIGHT DE PHYSIOPATHOLOGIE

Dans le syndrome HELLP, la pathophysiologie imite le SOS SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE en raison d'un état inflammatoire accru et de lésions endothéliales causées par les produits placentaires et les substances vas actives. Les lésions endothéliales dans le foie peuvent à leur tour conduire les globules rouges à pénétrer dans l'espace de Disse où ils provoquent une obstruction [94] [95]. Cela conduit à un développement accru de microthrombi et à une ischémie des hépatocytes. Cela aboutit finalement à une insuffisance hépatique [94].

Les facteurs placentaires et les substances vasoactives induisent un état inflammatoire accru et des lésions endothéliales, ce qui entraîne un syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). On pense que les lésions endothéliales dans le foie sont responsables de l'obstruction par les globules rouges de l'espace de Disse, une zone située entre les cellules endothéliales sinusoidales du foie et les hépatocytes. Cela entraîne une formation accrue de microthrombus, une ischémie des hépatocytes et, finalement, une insuffisance hépatique [96] [97].

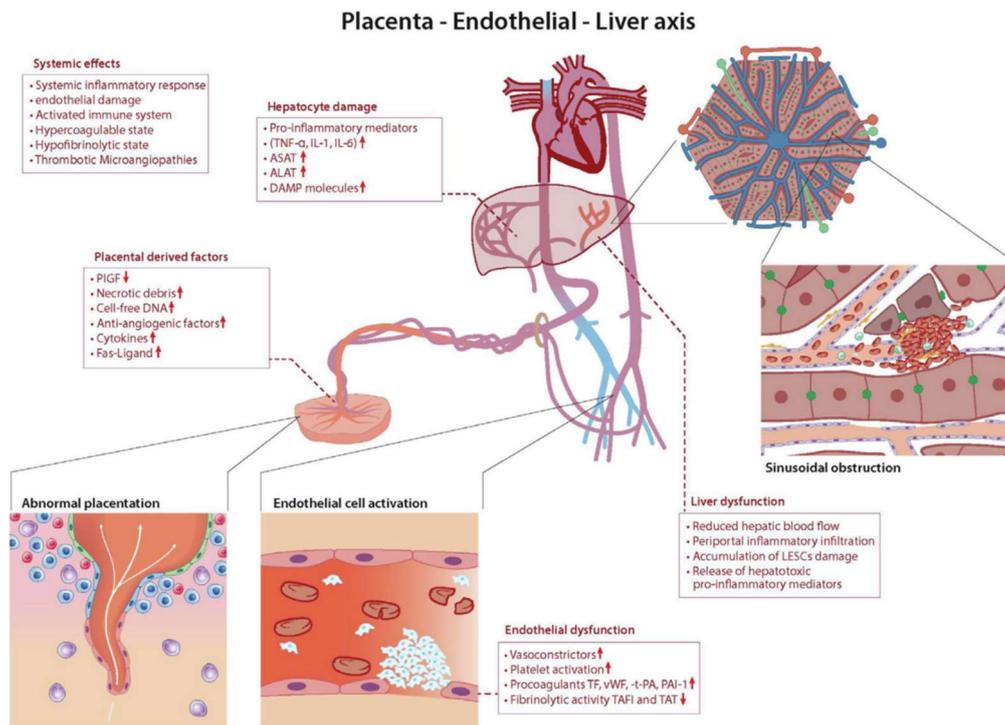


Figure 15 Interacting pathway of the Placenta -Endothelial- Liver axis in the development of Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Low Platelets (HELLP) syndrome [91].

Abnormal placentation leads to the release of placental derived factors such as necrotic debris, cell free DNA, anti-angiogenic factors, cytokines and Fas- Ligand. This in turn causes activation of endothelial cells, contributing to increased vasoconstriction, platelet activation, increased release of procoagulants such as Tissue factor (TF), Von Willebrand factor (vWF), Tissue plasminogen activator (t-PA), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and a simultaneous decrease in fibrinolytic activity with reduced levels of Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) and Plasma thrombin-antithrombin III (TAT). This mixture triggers a systemic inflammatory response on top of endothelial dysfunction, and is particularly toxic for the hepatic sinusoids, where it induces the release of hepatotoxic proinflammatory mediators (tumor necrosis factors (TNF) alpha Interleukin-1, Interleukin-6) and worsens pro-thrombotic conditions. Microthrombus and fibrine formation causes obstruction of the sinusoidal microcirculation, leading to reduced hepatic blood flow and sinusoidal ischemia. Hepatocyte damage is further characterized by increased levels of Aspartate Aminotransferase (ASAT), Alanine Aminotransferase (ALAT) and Damage-associated-molecular pattern molecules (DAMP) molecules

Ces molécules sont tenues pour responsables de la promotion de la vasoconstriction en diminuant la production de NO, de l'activation des plaquettes avec une modification de l'hémostase, et de l'activation des LSECs favorisée par un état inflammatoire accru [94]. L'apoptose des LSEC entraîne la pénétration des globules rouges dans l'espace de Disse, où ils provoquent une obstruction et conduisent finalement à une insuffisance hépatique[94].

Tableau4: Placental factors involved in pathogenesis of liver in HELLP women [98]

Factors	HELLP	Role
Factors influencing the vasculature		
VEGF	↑	Proangiogenic, prevents hypertension
sFlt1	↑↑	Antiangiogenic, ⊖ vasodilation, ⊕ ET-1
sEng	↑↑	⊖ TGFβ signaling, ⊖ vasodilation, antiangiogenic, influences vascular permeability
Gal-1	↑	Proangiogenic, matrix remodeling, procoagulant
ET-1	↑↑	Promotes hypertension, increases hemolysis, liver enzymes, CD4 ⁺ and CD8 ⁺ , decreases platelets
Angs-2	↑↑	Activates endothelial cells
ADMA	↑	⊖ NO synthase
Growth factors		
Inhibin A	↑	Antagonise activin A
Activin A	0	⊖ Mitogen-induced DNA synthesis, ⊕ apoptosis in hepatocytes, ↑ tubulogenesis of LSECs induced by VEGF, ↑ survival of LSECs
Inhibin B	0	↓ FSH release
Activin B	↑	↑ FSH release, promotes labor
Apoptosis/necrosis-related factors		
FasL/Fas	↑↑	⊕ Apoptosis
Hsp70	↑↑	Marker of tissue damage, ⊕ proinflammatory immune response, ⊕ endothelial injury
PP 13	↑	Development of fetal/maternal interface, immune regulation

VEGF—vascular endothelial growth factor; sFlt1—soluble fms-like tyrosine kinase 1; sEng—soluble endoglin; Gal-1—galectin-1; ET-1—endothelin-1; Angs-2—angiotensin-2; ADMA—asymmetric dimethylarginine; ↑—higher than pregnant controls; ↑↑—higher than ↑; 0—no significant difference compared with controls; ⊕—stimulates; ⊖—inhibits; ↓—decreases.

Après l'accouchement, la fonction hépatique des patientes HELLP revient généralement à la normale dans les 6 semaines.

4.2.5 VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire)

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) représente un facteur proangiogénique majeur. Des études récentes ont montré que la concentration sérique de VEGF, les niveaux d'ARNm placentaire et l'expression cytotrophoblastique du VEGF et de ses récepteurs chez les patientes HELLP sont significativement plus faibles que la concentration sérique des patientes souffrant de prééclampsie sévère (PE) mais plus élevés à celles des femmes non enceintes [99] [100]. La sécrétion du récepteur-1 soluble du facteur de croissance endothélial vasculaire (sVEGFR-1), également connu sous le nom de tyrosine kinase-1 soluble de type fms (sFlt-1), est augmentée chez les patientes HELLP, empêchant l'interaction entre le VEGF et le facteur de croissance plaquettaire avec leurs récepteurs [94] [101] [102] [103]. sFlt-1 est produit par le placenta, les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires [100]. De nouvelles études font état de l'existence d'une variante du sFlt (sFlt-e15a/sFlt-14), qui est régulée à la hausse dans le placenta des patients PE et HELLP [94] [102].

4.2.6 ENDOGLINE soluble sENG

On observe que la concentration d'endogline soluble (sEng) est plus élevée chez les femmes atteintes du syndrome HELLP par rapport aux femmes non enceintes et prééclamptiques, et qu'elle est supérieure au taux sérique de sFlt1 [94] [96].

Il a été démontré que la sEng et la sFlt1 inhibent toutes deux la formation de tubes endothéliaux et, par conséquent, portent atteinte à l'intégrité endothéliale, ce qui entraîne des lésions et des fuites vasculaires [96] [69]. L'endogline est un corécepteur des isoformes de TGF-β1 et TGF-β3, et elle réduit la liaison du TGF-β1 au récepteur de type II (TβRII) sur les cellules endothéliales. Le TGF-β1 est responsable de la production de VEGF par les cellules stellaires de l'espace de Disse. Par conséquent, on pense que la sEng détermine l'altération de la production de VEGF par les péricytes [94] [104] [105] [106]

4.2.7 Galectine-1 / Gal-1

La galectine-1 joue un rôle important dans la modulation immunitaire et l'angiogenèse en se liant à la neuropiline-1 (NRP-1), qui favorise l'activation et la signalisation du VEGFR2 [107].

Des études ont observé une réduction du niveau de sFlt-1 après une supplémentation en Gal-1 et, par conséquent, une augmentation de la biodisponibilité du VEGF. Le taux sérique de Gal-1 est significativement augmenté chez les femmes HELLP [108] [109]. Son expression est régulée à la hausse dans le syncytiotrophoblaste du placenta. Une corrélation négative a été notée entre les niveaux systémiques de Gal-1 et la numération plaquettaire chez les patientes HELLP à début précoce par un mécanisme Ca^{2+} -dépendant [94]. Les niveaux de Ca^{2+} sont élevés lors de la stimulation des plaquettes par le Gal-1, ce qui signale la synthèse du thromboxane A2 (TXA2) [110]. Le Gal-1 active l'expression de la sélectine P et du GPIIIa de manière dose-dépendante, ce qui déclenche des changements de conformation du GPIIb/IIIa et la polymérisation de la F-actine sur les plaquettes humaines. Une augmentation de l'expression de la sélectine P à la surface des plaquettes activées déclenche un torrent d'événements intracellulaires dans les leucocytes et les plaquettes [109]. Cela favorise l'inflammation vasculaire et facilite l'athérosclérose et les épisodes thrombotiques [94] [109]. L'incubation des plaquettes avec de la PGI₂ ou du NO avant l'exposition au Gal-1 empêche le déchetage des microvésicules et de la P-sélectine [81]. Un blocage complet de la régulation ascendante de la sélectine P et de GPIIIa induite par le Gal-1 lors d'un traitement au lactose disaccharide a été rapporté [94].

4.2.8 Endothéline-1 / ET-1

La liaison de l'endothéline 1 au récepteur de l'endothéline A (ETA) active la voie de l'ET [111]. Elle agit comme médiateur de la vasoconstriction, élève la pression artérielle, contribue au stress oxydatif et augmente les cytokines inflammatoires et les cellules CD4⁺ [111]. Le niveau d'endothéline 1 circulante est élevé chez les patientes HELLP. Les médiateurs du dysfonctionnement de l'ET-1 sont les cytokines inflammatoires, les auto-anticorps agonistes du récepteur de l'angiotensine II de type 1 et l'augmentation de sFlt1 et sEng [94].

4.2.9 Angiopoïétine-2 / Angs-2

Les angiopoïétines jouent un rôle essentiel dans la promotion de l'angiogenèse et le maintien de l'intégrité vasculaire [112]. L'angiopoïétine-1 (Angs-1) et l'angiopoïétine-2 (Angs-2) se lient au même récepteur tyrosine kinase spécifique des cellules endothéliales, qui est activé par l'Angs-1 et bloqué par l'Angs-2 [112]. L'Angs-1 est un promoteur de la survie des cellules endothéliales, tandis que l'Angs-2 est un activateur de l'endothélium [113]. Des taux d'Angs-2 significativement plus élevés ont été mesurés chez les patientes HELLP par rapport aux femmes enceintes normales ou pré-éclampsiques [114]. Le taux d'Angs-1 est considérablement

augmenté chez les patientes atteintes de HELLP par rapport aux femmes enceintes normales [94].

4.2.10 ADMA (diméthylarginine asymétrique)

La diméthylarginine asymétrique représente un inhibiteur de l'enzyme NO synthase [115]. L'ADMA diminue la disponibilité du NO, provoquant une vasodilatation [115]. La diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDHA) est une enzyme dégradant l'ADMA située dans le tissu placentaire [94]. Par conséquent, le dysfonctionnement de la DDHA placentaire est considéré comme l'un des principaux événements impliqués dans le développement de l'EP et du syndrome HELLP [116] [117]. Les concentrations sériques d'ADMA sont significativement plus élevées chez les patients HELLP [94].

4.2.11 Growth Factors

4.2.11.1 Activine et Inhibine

Les inhibines et les activines sont des glycoprotéines dimériques à liaison disulfure, membres de la famille des cytokines du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) [118]. Les inhibines sont des hétérodimères composés d'une sous-unité α et d'une sous-unité β , qui peuvent être βA ou βB . Il existe trois isoformes possibles de l'activine : l'activine A (βA - βA), l'activine B (βB - βB) et l'activine AB (βA - βB) [119]. Des études récentes ont rapporté une influence synergique significative de l'activine A et du VEGF sur la survie des cellules endothéliales sinusoïdales du foie [120] [121]. Le VEGF stimule la production d'activine A, amplifiant ainsi l'expression des récepteurs du VEGF et augmentant l'action du VEGF. L'inhibine A semble être un antagoniste de faible affinité de l'activine A [122]. Un complexe stable qui inhibe avec une haute affinité est formé lorsque l'inhibine A est combinée avec le bêta-glycane [122]. L'activine B est considérée comme un régulateur important de la durée de la gestation et du début de la parturition [123]. Une déficience en activine B entraîne un échec du déclenchement du travail. L'activine B augmente la libération de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), tandis que l'inhibine B détermine une diminution de la FSH [94]. L'unité fœtoplacentaire, formée par le trophoblaste placentaire, la caduque et les membranes fœtales, représente la principale source d'activine et d'inhibine circulantes [124]. *On observe une augmentation de la production d'inhibine A dans les cellules du trophoblaste extravilleux des patientes HELLP et PE* [125] [126]. Des études ont montré un taux sérique élevé *d'activine B* dans les cellules syncytiotrophoblastiques du syndrome HELLP par rapport à ceux d'inhibine B [94] [126]. La littérature actuelle fait état des effets variables de l'activine sur les cellules du trophoblaste en fonction de l'âge de la gestation. Le remodelage de l'artère spiralée bénéficie des effets pro-invasifs de ces molécules

exercées pendant la grossesse dès l'âge de 10 semaines de gestation. Aux stades ultérieurs de la grossesse, les effets proapoptotiques sont plus fréquents surtout en cas de PE [127].

4.2.12 Apoptosis/Necrosis-Related Factors

4.2.12.1 (Fas receptor/Fas ligand)

Le récepteur Fas (Fas) et le ligand Fas (FasL) font partie de la famille des récepteurs du TNF et régulent la réponse inflammatoire via l'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4+ [128]. Ils peuvent activer la voie de l'apoptose [94]. L'apoptose est induite lorsque FasL se lie aux cellules Fas-positives par l'activation de la voie extrinsèque ou aux cellules CD4+ [128]. L'apoptose, la prolifération et l'expression de FasL dans le trophoblaste villositaire des patientes HELLP sont nettement plus élevées que chez les femmes enceintes normales ou les PE [129] [130].

Les cellules endothéliales sinusoidales du foie présentent une expression accrue de Fas [128]. Le foie représente une source physiologique de FasL [129] [130]. Les autres sources sont le placenta et les lymphocytes T cytotoxiques. L'expression de FasL n'a pas été détectée dans les cellules endothéliales du foie. Dans le syndrome HELLP, le FasL provenant du placenta se lie à Fas, provoquant ainsi une mort cellulaire apoptotique dans le foie de ces femmes [129]. L'exposition des cellules endothéliales sinusoidales du foie à un niveau accru de TNF α entraîne une expression plus élevée de Fas et, par conséquent, une plus grande sensibilité à l'apoptose[94].

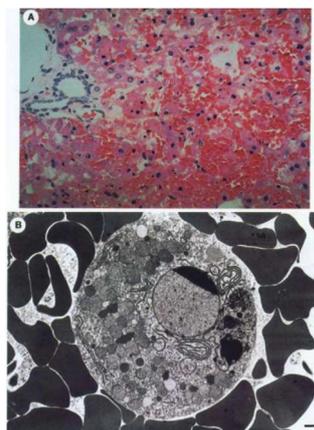


Figure 16 The Fas-mediated apoptosis of hepatocytes in vivo [128]

The purified anti-mouse Fas antibody (100 μ g) was subcutaneously injected into mice. At 2 hr after injection, the liver section was stained with hematoxylin and eosin (A), which shows focal hemorrhage and necrosis. Only a few normal hepatocytes remained, and most hepatocytes carry pyknotic nuclei. (B) A liver section examined under a transmission electron microscope. The affected hepatocytes show the condensed and fragmented nuclei characteristic of apoptosis

4.2.12.2 HSPA1A/Hsp70 (protéine de choc thermique A1A/70)

Les concentrations sériques de la protéine heat-shock 70 (Hsp70/HSPA1A) sont fortement corrélées aux marqueurs d'hémolyse (taux de bilirubine totale, activité de la LDH, taux d'hémoglobine libre plasmatique) et aux lésions hépatocellulaires (activité de l'ASAT et de l'ALAT) [131] [117]. Des chercheurs ont noté une relation entre la numération plaquettaire et les taux sériques de Hsp70. Une concentration élevée de Hsp70 reflète l'inflammation, le stress oxydatif et les lésions hépatiques. La Hsp70 extracellulaire dérivée des cellules nécrotiques endommagées favorise une réponse immunitaire pro-inflammatoire (Th1), qui peut jouer un rôle dans le développement d'une réponse inflammatoire systémique maternelle. Il en résulte des dommages endothéliaux remarquables dans le syndrome HELLP. Les taux sériques de Hsp70 sont significativement plus élevés chez les femmes pré-éclampsiques et HELLP par rapport aux contrôles normaux [94].

4.2.12.3 PP 13 (protéine placentaire 13)

La protéine placentaire 13 (PP 13) ou galectine-13 est exclusivement synthétisée par les cellules syncytiotrophoblastiques et est détectable dans le sang maternel dès la 5e semaine de gestation [132] [133]. La membrane syncytiotrophoblastique située à l'interface entre le flux sanguin maternel et le flux sanguin fœtal présente une morphologie anormale de sa bordure en brosse dans le syndrome HELLP [134]. Des données récentes ont révélé une altération de l'incorporation de la protéine 13 placentaire dans cette membrane [96] [134]. Des recherches récentes sur la galectine-13 ont révélé une concentration altérée de cette protéine chez les femmes enceintes atteintes de prééclampsie ou de diabète gestationnel. Cette molécule est considérée comme un puissant immunomodulateur, et elle régule la fonction des cellules T dans le placenta [135]. Selon une étude récente, la PP13 diminue le taux d'apoptose des neutrophiles et augmente la production de HGF (facteur de croissance des hépatocytes), de TNF α , de ROS (espèces réactives de l'oxygène) et de MMP-9 (métallopeptidase 9 de la matrice) dans ces cellules. Un rôle important de PP13 représente la régulation de l'activité des neutrophiles dans le placenta en les polarisant vers un phénotype favorisant la croissance placentaire.

4.2.13 Au total

Les LSEC sont des cellules endothéliales fenêtrées. Elles permettent l'échange passif de molécules entre les hépatocytes et les sinusoides du foie [92]. Elles jouent un rôle dans la régulation du flux sanguin sinusoidal et dans la régénération du foie, et elles sont impliquées dans les complications hépatiques [92]. Le transport endothélial se fait par les fenestrons des LSEC, mais il peut aussi se faire par endocytose et transcytose [94]. Les fenestrons normaux

empêchent le libre passage vers l'espace de Disse de molécules solubles, de lipoprotéines, de particules virales, de chylomicrons ou d'autres nanoparticules dont le diamètre est plus important que les fenestrons [92].

La signalisation cellulaire paracrine et autocrine est nécessaire pour maintenir les LSEC et la fenestration des LSEC. Le VEGF joue un rôle important dans ce processus. Le VEGF stimule la libération de NO par la NO synthase (eNOS) et la libération de prostacycline, et augmente l'activine A. Des études récentes ont montré une augmentation du niveau de VEGF mais une diminution de la signalisation du VEGF chez les patientes HELLP [99] [100]. sFlt1, une forme soluble du VEGFR, est élevé dans les sérums des femmes HELLP. Cela réduit l'activation du VEGFR dans les LSEC. De plus, une augmentation de sEng dans le syndrome HELLP a été démontrée. Elle entraîne une moindre activation du TGFRII, suivie d'une diminution de la libération de VEGF et de prostacycline et d'une moindre vasodilatation [100] [69]. La libération de la galectine-1 par le placenta est augmentée dans le sérum des femmes HELLP pour compenser ce statut antiangiogénique. La galectine-1 est un facteur proangiogénique soluble qui renforce l'activation du VEGFR en se liant à la neuropiline-1 (NRP-1) et provoque l'activation des plaquettes. Il est remarquable que le disaccharide lactose bloque complètement l'activation des plaquettes [107] [108] [109]. Ainsi, il y a une réduction de l'activation globale du VEGFR dans les LSECs. ***Tout ce qui précède entraîne une diminution de la fenestration des LSEC par l'activation des cellules stellaires hépatiques suite à la capillarisation sinusoidale***, une réduction du recrutement des cellules progénitrices dérivées de la moelle osseuse et une augmentation de l'apoptose des LSEC. Les cellules progénitrices issues de la moelle osseuse jouent un rôle dans la régénération des LSEC. La capillarisation sinusoidale implique une *moindre filtration* des restes de chylomicrons[92]. Elle entraîne une hypertriglycémie postprandiale, ***un risque élevé d'athérosclérose et une augmentation de l'état fibrotique du foie*** [92]. Le rétablissement de l'homéostasie du VEGF résout les anomalies intra- et extra-hépatiques observées dans le syndrome HELLP [136].

Les fenestrons des LSECs montrent un changement dynamique de leur diamètre. La capacité d'adaptation est altérée par la pression sanguine sinusoidale, les hormones, les médicaments, les toxines, les modifications de la matrice extracellulaire, le vieillissement et l'exposition aux polluants environnementaux. Une pression sanguine élevée détermine la dilatation des fenestrons [110].

peuvent provoquer un gonflement des LSEC et la formation de lacunes en endommageant les fenestrons [120]. Ainsi, les sinusoides se désintègrent et le flux sanguin est réduit. Ce mécanisme est impliqué dans le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). *La galactosamine agit comme une toxine, provoquant la formation de lacunes et le gonflement des LSEC.* Une concentration sérique élevée d'activine B a été observée chez les femmes HELLP [120]. L'activine B en elle-même ne présente aucun danger pour le foie, étant donné sa faible expression et son incapacité à inhiber la synthèse de l'ADN dans les hépatocytes. Une expression plus élevée de l'activine B entraîne une libération plus importante de FSH. *La FSH contient de la galactosamine.* Par conséquent, un niveau élevé de FSH pourrait être responsable de l'exposition accrue des LSECs à la galactosamine [123]_[92]. Ceci pourrait entraîner la nécrose des LSECs [123]. NO, MMP-2 et Les inhibiteurs de MMP-9 limitent les lésions des LSEC. L'inhibition de ces substances favorise les lésions [92]. L'inhibition du NO et des inhibiteurs de MMP-9 est observée dans le syndrome HELLP. Le Gal-1 stimule l'expression de MMP-9 et de CXCL16. Une augmentation de la concentration de sFlt1, sEng, et ADMA conduit à une diminution du NO. En conséquence, une augmentation des lésions des LSEC et un état inflammatoire favorisé par CXCL6 ont été observés.

L'activine A et le VEGF agissent de manière synergique. Tous deux contribuent à la survie des LSEC en maintenant la matrice extracellulaire. L'activine A stimule la production de collagène dans les cellules stellaires et la tubulogénèse dans les LSECs. Des études antérieures ont remarqué une diminution du niveau d'activine A et de VEGF chez les femmes HELLP mais un niveau d'inhibine A plus élevé ; il a également été observé que l'inhibine A se comporte comme un inhibiteur de l'activine A. Ces molécules conduisent à une augmentation du taux d'apoptose des LSECs et à une diminution de la restauration.

Dans les sérums des patientes HELLP, le niveau de FasL est élevé. FasL se lie aux cellules Fas-positives pour induire l'apoptose par une voie intrinsèque ou par l'activation des cellules CD4+. Une expression plus élevée de Fas est observée dans les LSEC et les hépatocytes. Bien que le foie produise Fas, l'expression de FasL n'a pas été détectée chez les femmes HELLP. Par conséquent, le placenta semble être la source de l'apoptose des hépatocytes et des LSECs induite par Fas dans le foie. Cardier et al. Ont rapporté que la ligature de Fas ne conduit généralement pas à l'apoptose par elle-même dans les LSECs. Ces cellules sont plus résistantes à la voie de l'apoptose induite par Fas. Le TNF α stimule la susceptibilité des LSEC en activant ces cellules et en augmentant l'expression de Fas. Le TNF α ne favorise pas l'apoptose par lui-même. Dans le cas du syndrome HELLP, le taux de TNF α est élevé. Chez les femmes HELLP, le TNF α

induit une activation des LSECs suivie d'une augmentation de l'apoptose en activant le récepteur Fas. La forme de FasL observée chez les patientes HELLP est une forme multimérique, très active, dont le poids moléculaire est compris entre 66 et 150 kDa. Cette forme particulière de FasL ne peut pas passer les fenestrons des LSECs. L'apoptose des hépatocytes a lieu lorsque les LSEC se dégradent.

Hsp70 est une cytokine qui indique des dommages tissulaires et qui est exprimée par les cellules stressées et nécrotiques. Cette substance peut évoquer une réponse immunitaire pro-inflammatoire (Th1). Elle peut activer et augmenter le taux d'apoptose des cellules endothéliales. Angs-2 peut également activer les cellules endothéliales et exercer un état inflammatoire. L'Angs-2 inhibe l'activité de l'Angs-1, qui favorise la survie cellulaire, la germination, la formation de tubes et la quiescence des cellules endothéliales. Dans les sérums HELLP, des taux élevés de Hsp70 et d'Angs-2 ont été observés, entraînant une activation endothéliale plus robuste. Par conséquent, les cellules endothéliales sont plus susceptibles de subir une apoptose.

4.2.14 Mécanismes pathogéniques chez les femmes HELLP

4.2.14.1 Réponse inflammatoire

Par rapport à une grossesse normale, la réponse inflammatoire est plus importante chez les patientes HELLP. Il est essentiel de toujours garder à l'esprit que la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) fulminante peut se développer de façon très aiguë dans le syndrome HELLP. La réponse inflammatoire avec la cascade de coagulation et l'activation du complément est provoquée par les particules de syncytiotrophoblastes (STBM) et d'autres facteurs placentaires [136] [93]. Ces substances interagissent avec les cellules immunitaires maternelles et les cellules endothéliales vasculaires [96].

Les taux sériques de CRP, d'interleukine 6 et de TNF α sont élevés chez les femmes HELLP [120]. Le nombre de globules blancs est plus élevé chez ces patientes et est corrélé à la sévérité du syndrome [137]. Une régulation altérée du complément pourrait conduire au développement de la *microangiopathie thrombotique* observée chez les patientes HELLP [138].

Le taux sérique du facteur de von Willebrand (VWF) multimérique actif est plus élevé dans le syndrome HELLP par rapport à une grossesse normale [139]. Il est libéré par les cellules endothéliales vasculaires fortement activées, et il favorise l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des plaquettes à l'intima des vaisseaux.

4.2.14.2 Microangiopathie thrombotique

Les dommages aux cellules endothéliales vasculaires produits par les facteurs antiangiogéniques, l'exposition au TNF α et les niveaux élevés de VWF actif observés dans le syndrome HELLP peuvent interagir et entraîner une microangiopathie thrombotique [140] [141]. La forme multimérique active du FVW est dépolymérisée dans la circulation par la métalloprotéinase ADAMT13. Une concentration plus élevée de FVW actif est observée dans les cas de HELLP en raison d'une diminution du taux sérique d'ADAMT13 chez ces patients. Une condition appelée syndrome catastrophique des antiphospholipides (APLS) se développe chez les femmes atteintes d'APLS et de HELLP. Cette affection se termine par une microangiopathie étendue et une défaillance de plusieurs organes.

4.2.14.3 Anémie hémolytique microangiopathique

Les érythrocytes sont endommagés lorsqu'ils traversent des vaisseaux sanguins dont l'endothélium est altéré et qui contiennent des filaments de fibrine, ce qui entraîne une anémie hémolytique microangiopathique (MAHA). Un indicateur transitoire pourrait être un frottis de sang périphérique anormal avec des schizocytes et/ou des cellules de bavure. La concentration de lactate déshydrogénase (LDH) peut augmenter en raison de l'hémolyse. L'hémoglobine libre se lie à la bilirubine non conjuguée dans la rate ou à l'haptoglobine dans le plasma. Un faible taux d'haptoglobine sérique est une caractéristique des femmes HELLP. Les substances résultant de l'hémolyse intravasculaire favorisent l'activation de la cascade de coagulation et augmentent le risque de CIVD [96].

4.2.14.4 Dysfonctionnements du foie et des reins

Le **FasL (CD95L)** dérivé du placenta est toxique pour les hépatocytes humains [129]. Une concentration plus élevée de FasL est observée dans le trophoblaste villositaire et le sang maternel dans les cas de HELLP [142]. **FasL** déclenche la production de TNF α , induisant ainsi l'apoptose et la nécrose des hépatocytes [143]. Des colorations intenses avec des anticorps anti-TNF α et anti-élastase sont observées dans cette pathologie. Les autopsies ont révélé une nécrose des hépatocytes sans transformation des cellules graisseuses, entourée de brins de fibrine et d'hémorragies, avec de rares hémorragies et infarctus subcapsulaires [144]. En raison de la microangiopathie thrombotique, de la fibrine et de la leucostase ont été observées dans les sinusoides [145]. La microangiopathie observée dans le syndrome HELLP renforce les lésions hépatocytaires car elle limite considérablement le flux sanguin portal [4]. Le dysfonctionnement rénal est généralement modéré chez les patients atteints du HELLP. Une cause possible pourrait être l'endothéliose glomérulaire [96]. Une biopsie rénale réalisée chez des femmes présentant

un syndrome HELLP et une insuffisance rénale post-partum a révélé une microangiopathie thrombotique et une nécrose tubulaire aiguë [96].

4.2.14.5 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Le principal activateur de la coagulation est le facteur tissulaire (FT) [146]. Les microparticules fœtales imitent l'activité du TF. Le TF peut être exposé aux cellules endothéliales vasculaires lésées [68]. Son activation est renforcée par des plaquettes activées et des taux accrus de facteurs de coagulation, et elle est favorisée par la microangiopathie thrombotique [68]. Les inhibiteurs de la coagulation inactivent ces facteurs [68]. Chez les patientes présentant un HELLP sévère et une défaillance multiorganique, les concentrations sériques des complexes thrombine-inhibiteurs sont élevées, ce qui suggère une activation exacerbée de la coagulation. Des agrégats de fibrine et de plaquettes apparaissent dans la circulation, les plaquettes et les inhibiteurs sont consommés, et une CIVD est présente. Une coexistence de HELLP et de décollement placentaire a été citée [68]. Dans ce cas particulier, des caillots sanguins et de la thrombine entrent dans la circulation maternelle, provoquant une défibrillation systémique.

La CIVD compensée ressemble à une consommation modérée de plaquettes et d'inhibiteurs, avec une hémorragie manifeste apparaissant rarement. Par conséquent, cette condition n'affecte guère le pronostic. Chez les femmes où l'activation accrue n'est que partiellement compensée, une microangiopathie thrombotique peut être associée. Cet état clinique peut rapidement évoluer vers une CIVD manifeste avec des saignements de la peau et des muqueuses et souvent une défaillance de plusieurs organes [68].

Les résultats de laboratoire permettant de diagnostiquer une CIVD sont représentés par la numération plaquettaire, les D-dimères, l'antithrombine, la protéine C, le complexe thrombine-antithrombine (TAT) et le temps de prothrombine. Pour diagnostiquer une CIVD manifeste ou non compensée, plusieurs résultats anormaux de ces paramètres sont nécessaires. Le taux sérique de D-dimères est élevé chez presque toutes les femmes présentant une grossesse HELLP en cas de CIVD compensée [68]. Une concentration modérément élevée de D-dimères est un indicateur non spécifique de l'activité de la maladie. En raison de l'angiopathie et du dysfonctionnement hépatique, une diminution des valeurs de la numération plaquettaire, de l'antithrombine et de la protéine C peut être observée dans les cas de HELLP [68]. La CIVD compensée peut être bien présente avec des taux élevés de D-dimères.

Un seul des tests de laboratoire conventionnels peut refléter spécifiquement le processus de CIVD, à savoir le dosage du TAT. Une valeur supérieure à 10 µg/L est évocatrice d'une CIVD [147]. Malheureusement, les données précieuses du dosage du TAT chez les patients atteints

de HELLP ne sont pas suffisamment citées dans les études. Il semble que l'ajout du test TAT à la numération plaquettaire, aux D-dimères et à l'antithrombine soit un atout précieux pour mieux surveiller ces femmes.

5 BASES HISTOPATHOLOGIQUES

5.1 INTRODUCTION

La prééclampsie et le syndrome HELLP présentent une pathophysiologie sous-jacente similaire, avec un continuum dans la pathologie étant donné que le HELLP syndrome est un phénotype plus sévère

5.2 HISTOPATHOLOGIE PLACENTAIRE

L'examen pathologique du placenta aide souvent à expliquer les résultats défavorables, tels que le retard de croissance fœtale, la naissance prématurée, les lésions cérébrales fœtales ou la mort fœtale intra-utérine. L'examen pathologique du placenta peut contribuer à étayer ou à confirmer le diagnostic du HELLP syndrome, ou révéler un diagnostic alternatif ou supplémentaire, tel que la toxoplasmose, la syphilis ou l'infection à cytomégalovirus.

Les placentas prélevés lors de grossesses compliquées de syndrome HELLP, étaient associés à un taux significativement plus élevé de placentas d'un poids inférieur au 10^e percentile et à un plus grand nombre de lésions vasculaires et villositaires placentaires liées à la malperfusion maternelle, que les placentas issus d'une prééclampsie sévère sans syndrome HELLP. De plus, il a été suggéré que les grossesses compliquées par un syndrome HELLP ont moins d'effet sur *la croissance fœtale* que les grossesses compliquées par une prééclampsie sévère sans syndrome HELLP. Vinnars et al. qui ont trouvé des taux plus élevés d'infarctus, de thrombose intervillaire (lésions villositaires liées à la malperfusion maternelle) et de décollement, ainsi qu'un poids placentaire plus élevé dans les cas de prééclampsie sévère que dans le syndrome HELLP, suggérant que des mécanismes pathogéniques différents participent au développement de la prééclampsie et du HELLP syndrome[148].

Smulian et al. et Mehrabian et al. qui ont étudié les lésions placentaires dans des grossesses compliquées par une prééclampsie sévère et un syndrome HELLP n'ont pu démontrer aucune différence dans les lésions histopathologiques, à l'exception d'une *fréquence plus élevée de décollement dans le groupe prééclampsie sévère* [148]. Les différences entre les études pourraient être attribuées à différents critères définissant la prééclampsie sévère ou le syndrome HELLP et à différents critères de pathologie placentaire. Un taux accru de nouveau-nés PPA

Petits Par rapport à l'Age, en dessous des 10e et 5e percentiles dans le syndrome HELLP par rapport à la prééclampsie sévère. Ce résultat va dans le sens que le HELLP syndrome est une forme plus sévère de même étiopathogénie de la maladie, avec un dysfonctionnement placentaire accru qui affecte le fœtus en développement. Il a été démontré que l'augmentation de la vasculopathie déciduale ou les lésions vasculaires liées à la malperfusion maternelle sont corrélées à la dysfonction placentaire et à un résultat périnatal défavorable. Haddad et al. ont démontré un taux plus élevé de nouveau-nés à croissance limitée dans le syndrome HELLP par rapport à la prééclampsie (37% contre 17%), mais contrairement à Vinnars et al. qui ont trouvé un taux plus élevé de nourrissons SGA dans la prééclampsie sévère par rapport au syndrome HELLP (72% contre 23%).

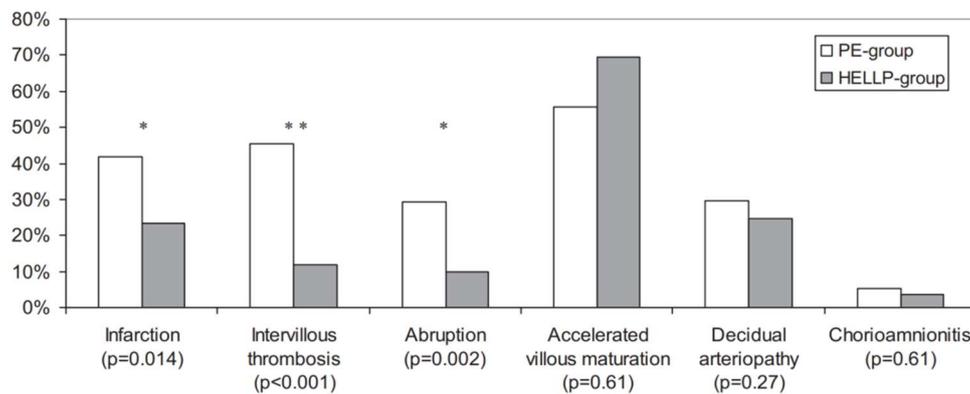


Figure 18: Histopathologic findings in placentas from PE (n96) and HELLP (n82) patients. *P<0.05; **P<0.001 [148]

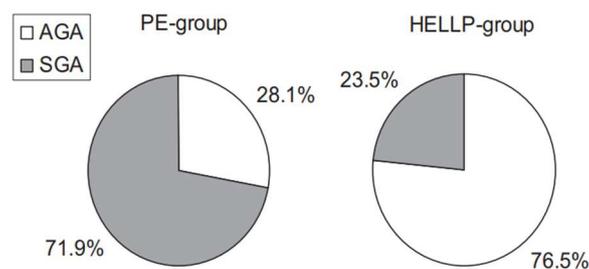


Figure 19 Frequency of infants born SGA and AGA in PE and HELLP patients [148]

This difference is significant with $P < 0.001$

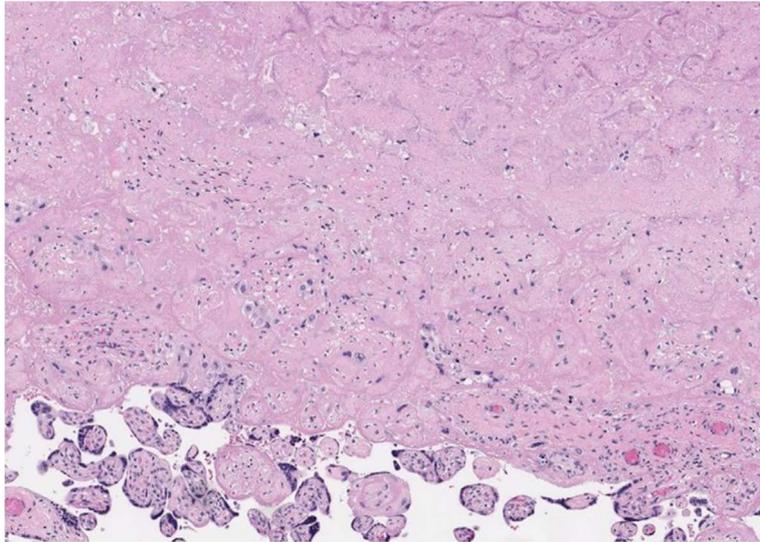


Figure 20: HELLP syndrome placental findings

A villous infarct, with sharply circumscribed edge, collapse of the intervillous spaces, intervillous fibrin accumulation, loss of villous blood vessels, and presence of karyorrhectic debris, occupies the upper and middle portions of the image. Adjacent villi have increased syncytial knots visible as dark blue-black rims. H&E, intermediate power.

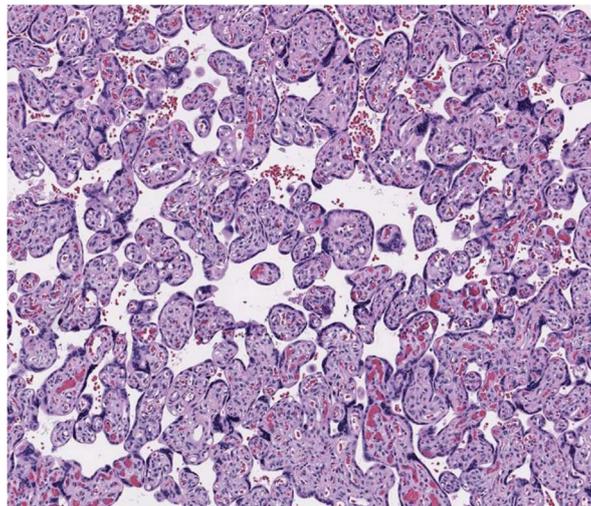


Figure 21: Normal placenta. Mature villi, with a moderate amount of nonedematous stroma, blood vessels containing blood, and moderate numbers of syncytial knots, separated by intervillous spaces with blood and no fibrin accumulation and are evident in third-trimester

Les résultats pathologiques les plus courants associés au syndrome HELLP sont ceux d'une **malperfusion vasculaire maternelle**, qui comprennent une *maturation villositaire accélérée*, une *hypoplasie villositaire distale*, des *villosités surpeuplées avec de gros nœuds syncytiaux* denses, agglutinés en fibrine intervillous, un infarctus villositaire et un hématome. Ces observations sont presque aussi fréquentes dans la prééclampsie sévère sans syndrome HELLP que dans le syndrome HELLP. Ces résultats non spécifiques sont également les plus fréquentes

dans le diabète gestationnel. Il n'existe pas de résultats pathologiques spécifiques au HELLP syndrome ou à la prééclampsie. Le rôle le plus important de l'examen du placenta par le pathologiste dans le cas du syndrome HELLP est peut-être d'exclure l'infection comme diagnostic alternatif ou supplémentaire. En conclusion, *le syndrome HELLP et la prééclampsie sévère présentent des lésions placentaires histopathologiques similaires. Cependant, le syndrome HELLP est caractérisé par un taux plus élevé de lésions de malperfusion maternelle placentaire et un taux plus élevé de SGA Small for Gestational Age, que la prééclampsie sévère. Les lésions observées en cas de malperfusion maternelle sont considérées comme la conséquence d'événements précoces du développement. Elles indiquent probablement que des mécanismes pathogéniques précoces similaires participent au développement de ces deux présentations cliniques, avec une exacerbation d'une forme plus sévère de dysfonctionnement placentaire qui se manifeste dans le syndrome HELLP.*

5.3 HISTOPATHOLOGIE HÉPATIQUE

La biopsie du foie montre un dépôt sinusoidal de fibrine, une nécrose coagulative des hépatocytes, des débris basophiles, une réponse neutrophile, et des zones adjacentes d'hémorragie dans le parenchyme lobulaire, ainsi qu'une légère infiltration portale par des lymphocytes et des neutrophiles, qui sont les résultats microscopiques de la pathologie hépatique du syndrome HELLP. De tels résultats peuvent être observés en cas de prééclampsie sévère, mais l'absence de stéatose rend la stéatose hépatique aiguë de la grossesse très improbable. Aarnoudse et al. N'ont trouvé aucune différence importante dans l'histologie des spécimens de biopsie du foie des femmes atteintes du syndrome HELLP et des femmes prééclamptiques sévères. Barton et al. ont conclu que les anomalies de laboratoire clinique ne reflètent pas précisément la gravité de l'état histopathologique du foie dans le syndrome HELLP [149].

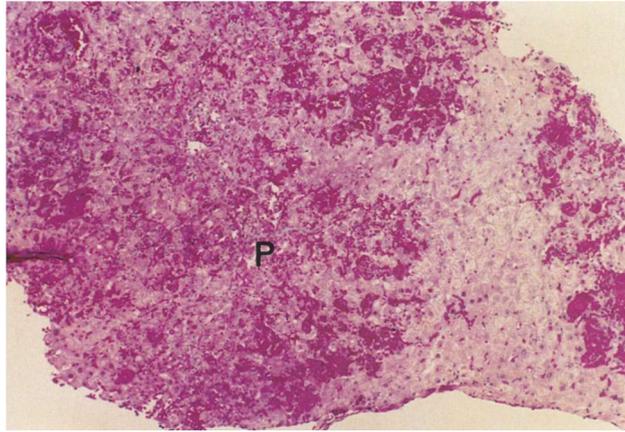


Figure 22: confluent lobular necrosis [149]

There is severe confluent hemorrhage centered around a portal triad (P) but affecting most of the hepatic lobule, in some areas forming peliotic cavities. The only remaining normal hepatic parenchyma is in a pericentral zone on right of photomicrograph. (Hematoxylin and eosin. Original magnification X 25.)

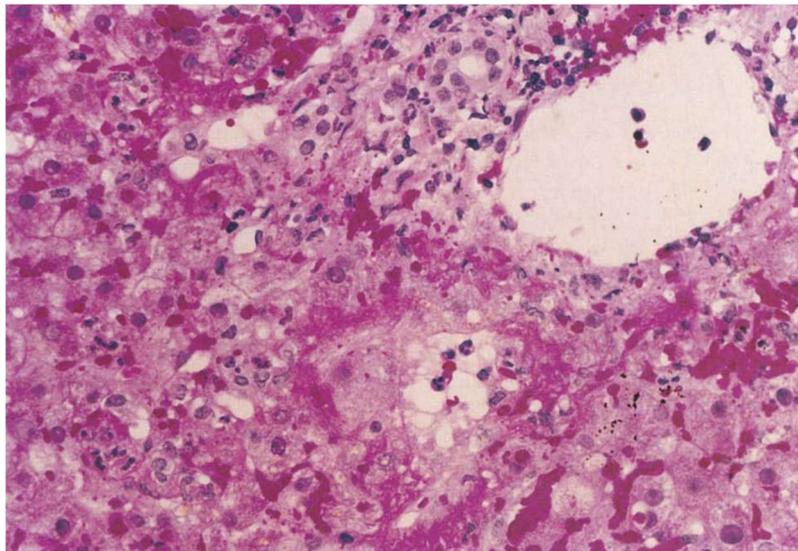


Figure 23: Periportal fibrin deposits[149]

There is deposition of granular fibrin in a periportal location. Also seen is some fatty infiltration and polymorphonuclear leukocytes infiltrating in an area of hemorrhagic necrosis. (Hematoxylin and eosin. Original magnification x 100.)

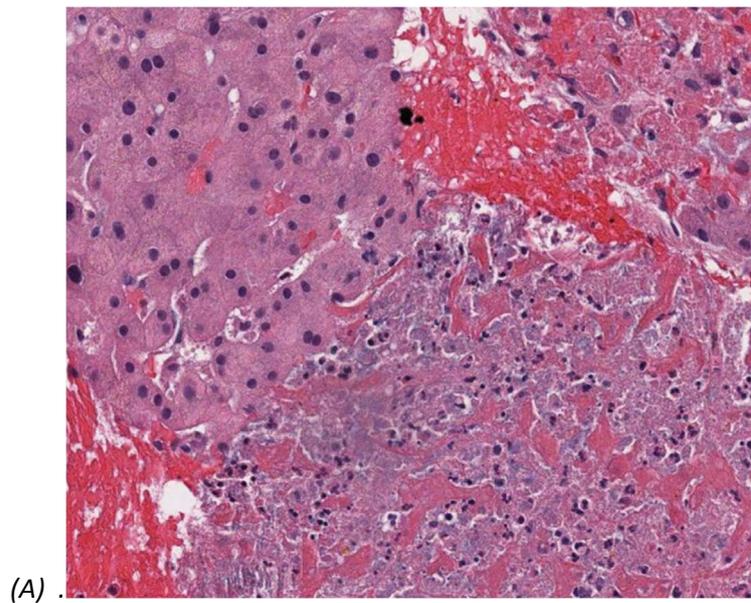


Figure 24: HELLP syndrome liver findings

HELLP syndrome liver findings. The lobular parenchyma in the lower right shows sinusoidal fibrin deposits, coagulative necrosis, basophilic debris, neutrophilic response, and adjacent areas of hemorrhage. H&E, intermediate power.

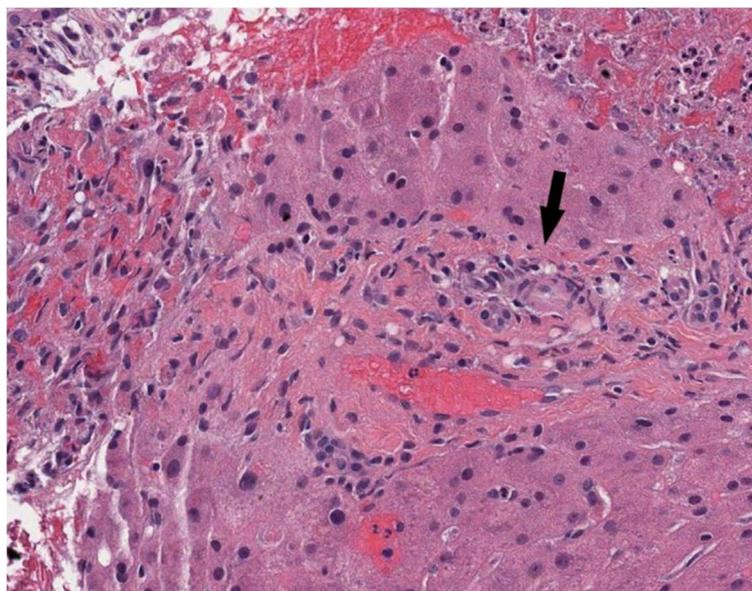
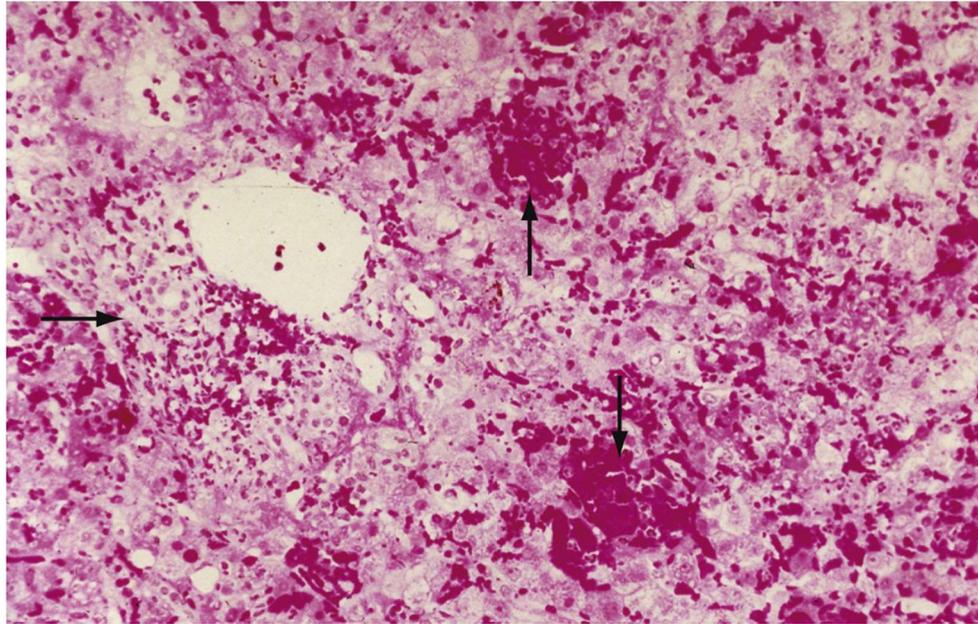


Figure 25: HELLP syndrome liver findings

HELLP syndrome liver findings. The portal tract in the center (indicated by the arrow), roughly outlined by wavy pink collagen and containing a congested vein, shows mild infiltration by lymphocytes and neutrophils, with hepatocyte necrosis, hemorrhage, and neutrophilic response in the periportal parenchyma on the left and upper right. H&E, intermediate power.



The portal triad on the left of the figure (the horizontal arrow points to an interlobular bile duct in the portal triad) is surrounded by **pockets of hemorrhage** (vertical arrows) and by an area of **fibrin deposition** (to the left of the portal triad).

6 ÉTUDES GENETIQUES

6.1 Introduction

À ce jour, la recherche n'a pas été en mesure d'identifier une cause génétique mondiale pour un risque accru de syndrome HELLP. Un mécanisme étiologique probable est représenté par l'effet combiné de multiples variantes génétiques avec des effets supplémentaires de facteurs maternels et environnementaux. Des études récentes ont indiqué que les variantes des gènes **Fas** et **VEGF** et la mutation du facteur de coagulation **V Leiden (FVL)** sont associées à un risque accru de HELLP par rapport aux femmes en bonne santé [150] [92]. Les variantes dans le gène du récepteur des glucocorticoïdes et dans le gène du récepteur **Toll-like** augmentent le risque de syndrome HELLP de manière significativement plus importante que le PE [96]

6.2 Aspects génétiques

En 1999, Arngr'ison et al. ont publié les résultats d'une analyse du génome entier de familles islandaises, qui comprenait 124 pedigrees de 343 femmes atteintes de prééclampsie [151]. L'étude a révélé un locus de susceptibilité maternelle pour la *prééclampsie* sur le chromosome 2p13 Un lien génétique avec les chromosomes 2q, 5q et 13 q a été démontrée dans une étude australienne/nouvelle-zélandaise sur la prééclampsie familiale [152]

Tableau5: Genetic variants associated with an elevated risk of developing HELLP syndrome.[98]

Genetic variants associated with an elevated risk of developing HELLP syndrome.

Gene Variant	HELLP Compared to	Outcome
Glucocorticoid receptor gene (GCCR) Bell SNP polymorphisms	Healthy pregnant Severe PE	Abnormal immune and glucocorticoid sensitivity
Toll-like receptor 4 gene (TLR4) D299G T3991 Polymorphisms	Healthy pregnant PE	Inflammation Ineffective immunity
VEGF gene (VEGFA) C-460T G+405C Polymorphisms	Healthy pregnant Healthy pregnant	Angiogenesis, vasculogenesis arterial muscular relaxation
Fas (TNFRSF6) gene, homozygous Polymorphism in A-670G	Healthy pregnant	Immune regulation, apoptosis Liver disease
FV Leiden	Healthy pregnant	Thrombophilia

. Dans une étude réalisée par Lachmeijer et al. une analyse de l'ensemble du génome de familles néerlandaises atteintes de prééclampsie a mis en évidence un pic sur le chromosome 12q qui était associé au syndrome HELLP [153]. Les gènes de susceptibilité au niveau du locus 5q ont également été centrés dans un spectre de familles d'une cohorte norvégienne de prééclampsie (1 139 cas et 2 269 témoins) [152]. Il existe également des preuves d'une association génétique avec prééclampsie pour les gènes des aminopeptidases 1 et 2 du réticulum endoplasmique (ERAP1 et 2). Les gènes ERAP1 et ERAP2 encodent des enzymes qui jouent un rôle dans la régulation de la pression artérielle via l'implication du système rénine-angiotensine en plus du système immunitaire inné [152]. Le gène ERAP1 clive les récepteurs de surface des cellules pour les cytokines pro-inflammatoires interleukine-1 (IL-1), IL-6 et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), ce qui réduit leur signalisation. ERAP1 peut donc avoir des effets pro-inflammatoires. [152]. Une association entre la prééclampsie et le gène du récepteur de l'activine de type 2 (ACVR2A) sur le chromosome 2q22 et la prééclampsie ($n = 1139$) a été démontrée dans la cohorte norvégienne ($n = 1139$) [154]. Une signature moléculaire spécifique du HELLP consiste en une surexpression des gènes codant pour le récepteur du facteur endothélial vasculaire (FLT1), la leptine (LEP), de la pappalysine 2 (PAPPA2) et du régulateur de transcription 1 contenant le domaine WW (WWTR1), combinée à l'expression régulée à la baisse des gènes codant pour la protéine

associée à la *cadhérine (CTNNAL)*, *glutathion S-transférase pi (GSTP1)*, et de la *calgranuline A (SI00A8)* [155].

7 LE HELLP SYNDROME LE DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

7.1 INTRODUCTION

Au cours des décennies qui ont suivi la création importante par Weinstein de l'acronyme "HELLP" pour décrire le groupe de patientes enceintes souffrant d'hémolyse, d'une élévation des enzymes hépatiques et un faible taux de plaquettes, de nombreux développements importants ont suivi en ce qui concerne notre compréhension de cette pathologie unique de la grossesse, incluant une grande étude pour définir les critères spécifiques du HELLP, l'introduction d'un système de classification en trois classes basée sur la morbidité maternelle et fœtale, la démonstration de l'efficacité des corticoïdes en matière de thérapeutique et la création des formes partielles ou incomplètes du HELLP syndrome. Les critères de diagnostic utilisés pour le syndrome HELLP sont variables et incohérents. L'hémolyse, définie comme la présence d'une anémie hémolytique microangiopathique, est le signe distinctif de la triade du syndrome HELLP. Les résultats classiques d'une hémolyse microangiopathique comprennent un frottis périphérique anormal (schistocytes, échinocytes..Etc.) Une élévation de la bilirubine (forme indirecte), un faible taux d'haptoglobine sérique, des taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) et une baisse significative du taux d'hémoglobine.

Un pourcentage significatif de rapports publiés incluaient des patients qui ne présentaient aucun signe d'hémolyse ; ces patients répondent donc aux critères du syndrome ELLP Même dans les études dans lesquelles l'hémolyse était mentionnée, le diagnostic était basé sur la présence d'un frottis périphérique anormal (aucune description du type ou du degré d'anomalies) d'un taux élevé de LDH (seuil de 180-600 U/L). Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant l'utilisation du test de la fonction hépatique ou le degré d'élévation des résultats de ces tests doit être utilisé pour diagnostiquer une élévation des enzymes hépatiques. Dans le rapport original de Weinstein, il mentionnait des taux sériques anormaux d'aspartate transaminase (AST), d'alanine transférase (ALT) et de bilirubine anormale ; cependant, il n'a pas précisé les niveaux. En outre, il n'a pas mentionné la LDH comme test de diagnostic de l'atteinte hépatique.

Dans les études ultérieures dans lesquelles des enzymes hépatiques étaient mentionnées (soit ASAT, soit ALAT), les valeurs considérées comme anormales variaient de 17 à 72 U/L. Dans

le pratique clinique nombre de ces valeurs sont considérées comme normales ou légèrement élevées. Certaines de ces études incluait des femmes présentant une thrombopenie. Certaines de ces femmes peuvent avoir souffert de prééclampsie sévère avec thrombocytopenie, de thrombocytopenie gestationnelle TIGB ou de purpura thrombocytopenique immunitaire PTAI. Une faible numération plaquettaire est la troisième anomalie requise pour établir le diagnostic du syndrome HELLP. Par conséquent, certains des patients inclus dans les études répondront aux critères du syndrome "EL" (enzymes hépatiques élevées). Ces femmes présentaient une prééclampsie sévère accompagnée d'une légère élévation des enzymes hépatiques. Malgré les efforts bien intentionnés pour établir le diagnostic biologique du HELLP syndrome basé sur l'élévation des taux d'ASAT, d'ALAT et de LDH et sur la présence d'une hémolyse. Les différences inter laboratoires substantielles restent un problème majeur. Ceci est dû en partie au seuil utilisé pour déterminer si un test est anormal. Certaines études ont utilisé la limite supérieure d'autres ont utilisé 2 écarts-types au-dessus de la moyenne de ce laboratoire, tandis que d'autres ont utilisé plus de 2 fois la limite supérieure de leur laboratoire. Par conséquent, les cliniciens doivent connaître la valeur limite supérieure pour les tests d'enzymes hépatiques dans leur propre laboratoire lorsqu'ils posent le diagnostic de syndrome HELLP. De nombreux auteurs ont utilisé un taux élevé de LDH (généralement plus de 600 U/L) comme critère de diagnostic de l'hémolyse. Il existe 5 isoformes différentes de la LDH, et seulement 2 d'entre elles, **LDH1** et **LDH2**, sont libérées par les globules rouges rompus. Chez la majorité des femmes présentant une prééclampsie-éclampsie sévère, l'élévation de la LDH totale est probablement causée principalement par une ischémie hépatique. Par conséquent, de nombreux auteurs préconisent que des valeurs élevées de bilirubine (forme indirecte), un frottis périphérique anormal, ou un faible niveau d'haptoglobine sérique devraient faire partie des critères de diagnostic de l'hémolyse.

Le moment de l'apparition de la maladie et l'état clinique de la patiente au moment du diagnostic constituent un autre point de confusion. Certaines études ont inclus des patients qui présentaient les anomalies à l'admission d'autres ont inclus des patientes ayant développé les anomalies pendant la prise en charge de la prééclampsie à distance du terme et d'autres encore ont inclus des patientes qui ont développé les anomalies pendant la période post-partum. Même dans ce dernier groupe, certains avaient une prééclampsie avant l'accouchement, tandis que d'autres n'en avaient pas.

L'un des principaux problèmes liés à la détection précoce du HELLP réside dans sa présentation clinique, car les patientes peuvent présenter des symptômes non spécifiques ou des signes subtils de prééclampsie.

Les patients atteints de ce syndrome peuvent présenter divers signes et symptômes, dont aucun ne permet de diagnostiquer une prééclampsie et tous peuvent être observés chez les patients atteints de prééclampsie sévère - éclampsie sans syndrome HELLP.

Les patientes présentent souvent des *douleurs* dans le quadrant supérieur droit ou dans l'épigastre, des *nausées ou des vomissements* dont la fréquence varie de **30 % à 90 %**

La plupart des patientes donnent un antécédent de *malaise* au cours des derniers jours avant la présentation, et certains présenteront des symptômes non spécifiques de type syndrome viral, ce qui a conduit un investigateur à suggérer la réalisation d'examens de laboratoire (numération globulaire et tests hépatiques) chez toutes les femmes enceintes soupçonnées de prééclampsie et présentant ces symptômes au cours du troisième trimestre.

Les *maux de tête* sont signalés par **33 à 61 %** des patientes, tandis que les *changements visuels* sont signalés chez environ **17%**. Un sous-ensemble de patientes atteintes de HELLP syndrome peut présenter des symptômes liés à la thrombocytopénie, tels que des saignements des surfaces muqueuses, une hématurie et hémorragies pétéchiales ou ecchymoses.

Bien que la majorité des patients présentent une hypertension (**82-88 %**), celle-ci peut être *légère* dans **15-50 %** des cas et *absente* dans **12-18 %**. La majorité des patients (86-100 %) présentent une *protéinurie* par l'examen de la bandelette réactive ; cependant, on a signalé *qu'elle était absente dans 13 %* des cas dans les deux plus grandes séries.

Le syndrome HELLP a une incidence de **0,17 à 0,85 %** de toutes les grossesses, tandis que le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure est d'environ **19 à 27 %** (Isler et al. 2003). Il s'agit d'une maladie *multisystémique* qui se caractérise par une anomalie du tonus vasculaire, un vasospasme et des défauts de coagulation.

Ce syndrome semble être la manifestation finale d'une agression qui entraîne des lésions endothéliales microvasculaires et une activation plaquettaire intravasculaire. Avec l'activation plaquettaire, la thromboxane A et la sérotonine sont libérées, ce qui provoque vasospasme, l'agglutination et l'agrégation des plaquettes et d'autres dommages endothéliaux (Hulstein et al. 2003). Récemment, des troubles de l'oxydation des acides gras mitochondriaux chez le fœtus ont été associés à des complications obstétriques, notamment le syndrome HELLP leur action n'est pas encore comprise (Tyni et al. 1998). On pense que la diminution rapide du nombre

d'érythrocytes pendant la présentation complète du syndrome HELLP serait le résultat des lésions cellulaires dues au dépôt de fibrine, entraînant la fragmentation des globules rouges (**Doshi et Zucker 2003 ; Moake 2009**) [156] [157]. Cette observation particulière est cohérente avec l'*anémie hémolytique microangiopathique*, avec les globules rouges déformés observés au microscope (**cellules de Burr**) ainsi que des *schistocytes*, et une polychromasie sur le frottis de sang périphérique (**Baxter et Weinstein 2004**) [95]. Des études récentes ont révélé de nombreuses similitudes entre le syndrome hémolytique et urémique et le syndrome HELLP (**Fang et al. 2008**) [138]. Des marqueurs largement accessibles de l'hémolyse peuvent être les niveaux de déshydrogénase lactique et de bilirubine indirecte (non conjuguée). En outre, la présence de réticulocytes peut s'expliquer comme un effort de l'organisme pour résister à cette condition et libérer les cellules immatures en guise de compensation (**Haram et al. 2009**) [147]. L'atteinte hépatique dans le syndrome HELLP est similaire aux altérations présentées dans la pré-éclampsie. Les résultats histologiques typiques des biopsies du foie des patients comprennent *un dépôt de fibrine intravasculaire, ce qui peut conduire à une obstruction des sinusoides en raison de dépôts hyalins de matériel ressemblant à de la fibre, d'une congestion sanguine et une pression intrahépatique élevée*, ce qui entraîne une nécrose hépatocytaire focale et periportale (**Tsokos et al. 2002 ; Baxter et Weinstein 2004 ; O'Brien 2004**) [144] [95] [158]. De plus, la capsule de Glisson peut être engorgée et distendue, produisant des symptômes tels qu'une douleur et une sensibilité au milieu de l'épigastre (**Suarez et al. 2002**) [159]. L'élévation des enzymes hépatiques peut refléter le processus hémolytique et l'atteinte hépatique. L'hémolyse contribue largement à l'élévation des taux de lactate déshydrogénase (LDH), tandis que l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT) est principalement due à des lésions hépatiques.

La *glutathion S-transférase-a1 (GST-a1)* plasmatique peut constituer un indicateur plus sensible des lésions hépatiques aiguës que l'ASAT et l'ALAT, et permettre une reconnaissance plus précoce (**Prakash et al. 2010**) [160]. Cependant, la mesure de la GST-a1 n'est pas largement disponible et n'a pas encore trouvé sa place dans la procédure de diagnostic de routine (**Molvarec et al. 2009**) [161].

En ce qui concerne l'élévation des enzymes hépatiques, l'AST et l'ALT peuvent atteindre jusqu'à **700 %**, indiquant le degré de dysfonctionnement du foie. en outre, l'élévation des taux de LDH peut non seulement suggérer un dysfonctionnement hépatique au niveau cellulaire mais aussi également servir de marqueur des lésions érythrocytaires. L'augmentation significative des taux de l'activateur tissulaire du plasminogène-1 (**PAI-1**) dans le contexte du syndrome HELLP par

rapport à une grossesse normale, suggère que l'activation plaquettaire et l'altération de l'activation du plasminogène sont impliquées dans la pathogenèse de ce syndrome (**Zhou et al. 2002**) [32]. Par conséquent, d'autres théories ont été proposées, suggérant que le syndrome HELLP pourrait être un état inflammatoire aigu ; une hypothèse qui pourrait expliquer l'apoptose des cellules hépatiques (**Mihu et al. 2007**) [162]. Résultats de la recherche sur le blocage de l'antigène *CD95 (CD95 est produit dans le placenta)* chez des mères présentant le syndrome de syndrome sont en faveur de cette opinion particulière (**Mihu et al 2007**) [162]. Enfin, une erreur innée du métabolisme oxydatif des acides gras chez les fœtus nés dans le contexte du syndrome HELLP soutient l'approche que la théorie du déséquilibre materno-fœtal peut être conservée comme une explication viable de la physiopathologie du syndrome. Une mutation permet à un acide gras à longue chaîne, c'est-à-dire un métabolite 3-hydroxyacyl qui est produit par le fœtus ou par le placenta, de s'accumuler au niveau maternel en raison d'un déficit d'une longue chaîne 3-hydroxyacyl coenzyme A déshydrogénase (LCHAD), qui se traduit par *une oxydation mitochondriale insuffisante des acides gras gras nécessaires à la cétogenèse, une fois la source de glycogène hépatique a été épuisée* (**Holub et al. 2005**) [163]. Comme mentionné précédemment, le syndrome HELLP est une maladie dont l'expression est **multisystémique**. La plupart des observations sont attribuées à un **tonus vasculaire irrégulier**, à un **vasospasme étendu** et à **une déficience de la coagulation**. (**Bick 2000 ; Franchini 2006**) [164] [165].

7.2 Facteurs de risque de prééclampsie et de le syndrome HELLP

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme augmentant le risque de prééclampsie. La prééclampsie est généralement considérée comme une maladie de la première grossesse. Les facteurs de risque comprennent l'hypertension chronique, les maladies rénales, l'obésité et le diabète, hypertension chronique, les maladies rénales, l'obésité et la résistance à l'insuline, diabète sucré, thrombophilie préexistante, antécédents familiaux de pré-éclampsie et le tabagisme.

Un indice de masse corporelle élevé (IMC) élevé et le syndrome métabolique 6 mois après l'accouchement étaient associés à la prééclampsie mais difficilement au HELLP.

La plupart des femmes blanches atteintes de HELLP sont multipares [166]. Les femmes présentant un syndrome HELLP sont plus susceptibles que celles du groupe témoin *d'être âgées de plus de 35 ans* (33 % contre 22 %), *d'être nullipares* (67% contre 43%), *d'avoir déjà souffert d'un précédent trouble hypertensif gestationnel* (9 % contre 7 %) *et avoir eu une grossesse multiple* (7 % contre 2 %).

Le risque de syndrome HELLP augmente avec le nombre de fœtus ; le syndrome HELLP est survenu dans **0,2%, 0,9% et 2,1%** des grossesses **simples, gémellaires et triples**, respectivement. Une prévalence similaire du syndrome HELLP, 1,4 % (34/2478), a été signalée chez les femmes ayant des grossesses gémellaires. Dans d'autres études, le syndrome HELLP est survenu dans **3,0 % des grossesses gémellaires** et dans **9,0 % à 10,5 %** des grossesses **triples**.

Les femmes ayant des antécédents d'avortement qui ont conçu avec le même partenaire avaient près de la moitié du risque de prééclampsie par rapport aux femmes sans antécédents d'avortement. En revanche, les femmes ayant des antécédents d'avortement qui ont conçu avec un nouveau partenaire présentent le même risque que les femmes sans antécédents d'avortement

La "cause fondamentale" de la de la prééclampsie serait une diminution de la perfusion placentaire. Il a été démontré que l'altération des trophoblastes extra-villeux dans la caduque et les artères spirales, ainsi qu'un remodelage insuffisant des artères spiralées peuvent se produire tant chez les femmes atteintes de prééclampsie que chez les femmes présentant un syndrome HELLP

La réduction de la perfusion placentaire interagit avec des troubles maternels préexistants, tels que l'hypertension, maladie rénale, surpoids, diabète sucré, obésité, anomalies lipidiques et la résistance à l'insuline.

Cela aura une incidence sur la susceptibilité maternelle à la prééclampsie parce qu'elle libère des facteurs bioactifs qui passent à travers l'espace intervilleux dans la circulation maternelle, induisant une réaction inflammatoire et un dysfonctionnement endothélial

Les hommes nés d'une grossesse de prééclampsie risquaient d'être les pères d'une autre grossesse prééclamptique.

Les parents au premier degré des femmes atteintes de prééclampsie avaient **5 fois de risque plus élevé** et les parents au second degré **2 fois plus élevé** de développer une prééclampsie que les femmes sans antécédents familiaux de prééclampsie.

Les femmes ayant des antécédents de HELLP présentent un risque accru de prééclampsie (22-28%) et de syndrome HELLP.

Les sœurs et les enfants d'une femme qui a souffert d'un syndrome HELLP ont des risques accrus de développer un syndrome HELLP pendant la grossesse

7.3 Le diagnostic biologique et clinique du HELLP syndrome et sa classification

Le diagnostic du syndrome HELLP est suspecté chez les femmes enceintes présentant des signes de pré-éclampsie ou même d'éclampsie, associés à la triade suivante de résultats de laboratoire : hémolyse, taux d'enzymes hépatique élevés et une thrombopénie (**Nunes et al. 2005 ; van Runnard Heimel et al. 2005 ; Haram et al. 2009**), en ante-partum ou en post-partum (**Baxter et Weinstein 2004**). La thrombopénie, premier indicateur, faisant suspecter le diagnostic surtout si le taux est inférieur à 100000 (**Martin et al. 1999**). En outre, la perturbation de la fonction hépatique, indiquée par l'élévation de la LDH et des aminotransférases hépatiques, augmentent considérablement la suspicion clinique. De même, l'anémie sévère avec un taux d'hématocrite bas et un frottis sanguin périphérique anormal conduisent au diagnostic. Des anomalies de la coagulation, un taux élevé de créatinine et une protéinurie permettent de sonner l'alarme (Prakash et al. 2010). Dans 30% des cas il y a une augmentation de la gGT et des PAL (Ch'Ng et al. 2002).

Les patients peuvent présenter des symptômes non spécifiques, principalement des nausées, des vomissements, un malaise/fatigue et des symptômes de type viral. Ainsi que des symptômes plus spécifiques, tels qu'une gêne au niveau de l'épigastre ou du quadrant supérieur droit. Une vision trouble, une altération de la conscience, un clonus, diathèse hémorragique, et œdème pulmonaire, distension abdominale et hypertension ou choc hypovolémique (Thangaratinam et al. 2011). De nombreux patients rapportent une histoire de malaise quelques jours avant la présentation (Sibai 2004). Jusqu'à 30 - 60% des femmes ont des maux de tête et environ 20 % des symptômes visuels (Sibai 2004).

Le syndrome HELLP se caractérise par une exacerbation nocturne et une récupération diurne (Koenen et al. 2006). Chez les patientes atteintes de dysfonctionnement hépatique dont les changements anténatals de l'activité AT ont été documentés, l'activité AT a progressivement diminué à < 65% avant le développement du dysfonctionnement hépatique. Ces cas suggèrent fortement que les femmes présentant une activité AT réduite avaient un risque plus élevé de développer un dysfonctionnement hépatique. Le risque d'élévation du taux d'AST augmente avec la diminution de l'activité AT anténatale et/ou de la numération plaquettaire et est plus étroitement associé à l'activité AT qu'à la numération plaquettaire, d'où le nouveau terme "pregnancy-induced AT deficiency (PIATD)".

Tableau 6: SIGNES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU HELLP SYNDROME

Laboratory Values	Symptoms
Schistocytes +	Older multiparous women
Haptoglobin \leq 25 mg/dl	Third trimester
Bilirubin \geq 1.2 mg/dl	Epigastric pain
Serum LDH \geq 600 IU/l	Nausea, vomiting, malaise
Platelet Count \leq 100.000 cells / μ l	Hypertension
Serum AST \geq 70 IU/l	Proteinuria

7.4 CLASSIFICATION DU HELLP SYNDROME

Aujourd'hui, deux systèmes de classification sont utilisés pour catégoriser les patientes présentant un éventuel syndrome HELLP. Ils ont été proposés par des *chercheurs des universités du Mississippi et du Tennessee, au milieu des années 1980*, afin de permettre aux professionnels d'identifier et de classer les patients, de guider les interventions thérapeutiques et d'améliorer la qualité de vie des patients.

La classification de Tennessee classe les patientes dans les catégories " complet " et " partiel " du syndrome HELLP, en fonction de la présence des critères suivants : (1) thrombocytopénie ; (2) dysfonctionnement hépatique ; (3) hémolyse. Il peut y avoir une expression de syndrome HELLP complet (les trois paramètres) ou partiel (un ou deux paramètres seulement).

Le système de triple classe du Mississippi divise les patientes en trois catégories, en les classant en fonction du taux des plaquettes en classe I, classe II et classe III.

Tableau7: Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome [167]

HELLP class	Tennessee classification	Mississippi classification
1	PLTs \leq $100 \times 10^9/l$ AST \geq 70 IU/l LDH \geq 600 IU/l	PLTs \leq $50 \times 10^9/l$ AST or ALT \geq 70 IU/l LDH \geq 600 IU/l
2		PLTs \leq $100 \times 10^9/l$ and \geq $50 \times 10^9/l$ AST or ALT \geq 70 IU/l LDH \geq 600 IU/l
3		PLTs \leq $150 \times 10^9/l$ and \geq $100 \times 10^9/l$ AST or ALT \geq 40 IU/l LDH \geq 600 IU/l

PLTs, platelets; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALT, alanine aminotransferase.

7.5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

7.5.1 PURPURA THROMBOCYTOPENIQUE THROMBOTIQUE ET SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE (TTP-HUS)

La prévalence du PTT-SHU est estimée à 1 pour 100 000 grossesses. Le PTT-SHU se caractérise principalement par une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombocytopénie. Un dysfonctionnement rénal aigu peut survenir, bien que la fonction rénale puisse être normale. Le PTT-SHU chez les non enceintes est associé à des crises épileptiques dans environ 6 à 9 % des cas, et peut donc mimer une crise éclampsie pendant la grossesse [168] [169]. La présence d'une fièvre importante est rare. Caractéristiques évocateurs du SHU-TTP sont que l'hémolyse est généralement sévère avec des fragmentations des globules rouges et des schistocytes, élévation marquée du lactate déshydrogénase (LDH), élévation de la bilirubine indirecte, faible taux haptoglobine et hémoglobinurie. La thrombocytopénie est souvent marquée - la numération plaquettaire moyenne chez les sujets non enceintes atteints de PTT-SHU était de 25 000 dans une étude [170]. Les tests de la fonction hépatique sont généralement légèrement élevés dans le PTT-SHU, alors qu'ils sont plus marqués chez les sujets atteints du syndrome HELLP. Un rapport LDH : AST supérieur à 22,12 s'est avéré être un diagnostic de TTP-HUS plutôt que du syndrome HELLP dans une étude [171]. En outre, l'activité de l'ADAMS-TS 13 est généralement inférieure à 10 % dans le cas du PTT-HUS, alors que l'activité ADAMS-TS 13 moyenne était de 31% dans une étude sur le syndrome HELLP [172]. On sait maintenant que le purpura thrombocytopénique thrombotique résulte, dans la plupart des cas, d'un déficit héréditaire (y compris congénital) ou acquis sévère de l'enzyme métalloprotéase ADAMTS13 (membre 13 de l'enzyme désintégrine et métalloprotéinase avec un motif de thrombospondine de type 1) (Veyradier et al, 2003 ; Tsai, 2006) [173] [174]. Cette protéase clive les oligomères de poids moléculaire élevé du facteur de von Willebrand (VWF) sécrétés par les cellules endothéliales, ce qui donne lieu à des multimères de VWF circulant de taille inhabituelle. Ils peuvent s'agréger pour former des thrombi plaquettaires microvasculaires dans des sites intravasculaires soumis à des contraintes de cisaillement élevées. Il est extrêmement important de différencier le PTT-SHU du HELLP car en l'absence d'échange plasmatique et de glucocorticoïdes, le PTT-SHU suit typiquement une évolution vers une défaillance multiviscérale, conduisant au décès dans plus de 90 % des cas. Le traitement par échange plasmatique réduit la mortalité de 85-100% à 10-30% (Rocket et al, 1991) [175].

Il existe deux principaux sous-types de SHU : le SHU associé à la diarrhée/épidémique (SHU D+) et le SHU non diarrhéique/atypique (SHU D ou SHUa). Le SHU D+ représente la majorité des cas et est généralement causé par une maladie antérieure avec des bactéries productrices de

vérocytotoxines, généralement *Escherichia coli* O157:H7. La vérotoxine ou la shiga-toxine provoque des dommages aux cellules endothéliales glomérulaires du rein (Tarret al, 2005) [176].

Le SHUa est rare, peut être familial et a un plus mauvais pronostic avec des taux de mortalité allant jusqu'à 25% dans la phase aiguë et 50% des patients nécessitent une dialyse rénale continue (Richardset al, 2007a) [177]. Le syndrome HELLP n'est pas la seule TMA qui complique la grossesse. La grossesse peut également être un facteur de précipitation du SHU (Noris & Remuzzi, 2005) [178] et du PTT (Zheng & Sadler, 2008) [179]. L'association temporelle peut aider à identifier le processus pathologique en cours. Le HELLP survient au cours du troisième trimestre chez 70 % des patientes, bien que les cas survenant au cours du deuxième trimestre et de la période post-partum, généralement dans les deux premiers jours, soient bien reconnus (Mihuet al, 2007) [162]. Le PTT se manifeste le plus souvent au cours du troisième trimestre ou du post-partum (George, 2003) [180]. Le SHU a est rare et presque tous les cas ont été décrits dans la période post-partum (entre 48 heures et 10 semaines) (Sibai, 2007) [181].

Le diagnostic du TTP-HUS est également important en ce qui concerne la récurrence lors d'une future grossesse. Veseley et al. ont examiné les taux de récurrence pendant la grossesse chez des sujets ayant récupéré après un précédent PTT-SHU en combinant les rapports publiés précédemment et les données du registre de l'Oklahoma, Douze des 13 sujets (92 %) présentant un PTT-SHU congénital, 14 des 30 femmes (47 %) présentant un PTT-SHU idiopathique, 20 des 56 femmes (36 %) présentant un PTT-SHU associé à une grossesse antérieure ont présenté des récurrences lors de grossesses ultérieures [138]. Scully et al. ont décrit une issue favorable de la grossesse chez 4 sujets atteints d'un PTT-SHU antérieur avec une activité ADAMTS-13 persistante inférieure à 5 % avec de l'héparine à faible poids moléculaire et de l'aspe échanges plasmatiques réguliers [182].

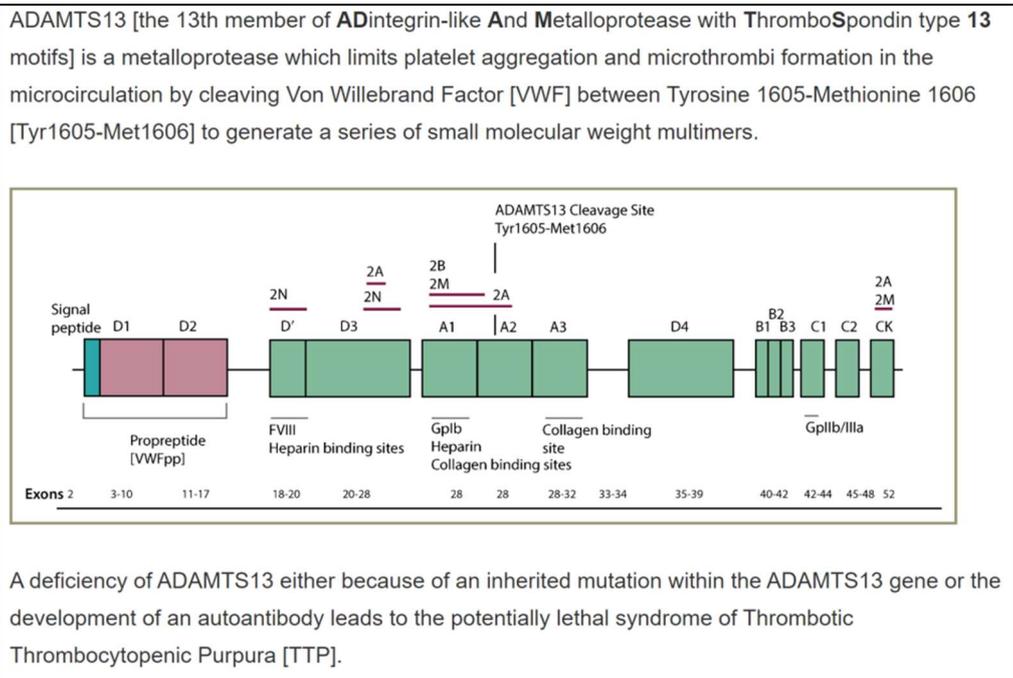


Figure 26: ADAMTS13 [the 13th member of **AD**integrin-like **And** **Metallo**protease with **ThromboSpondin** type 13 motifs] [183]

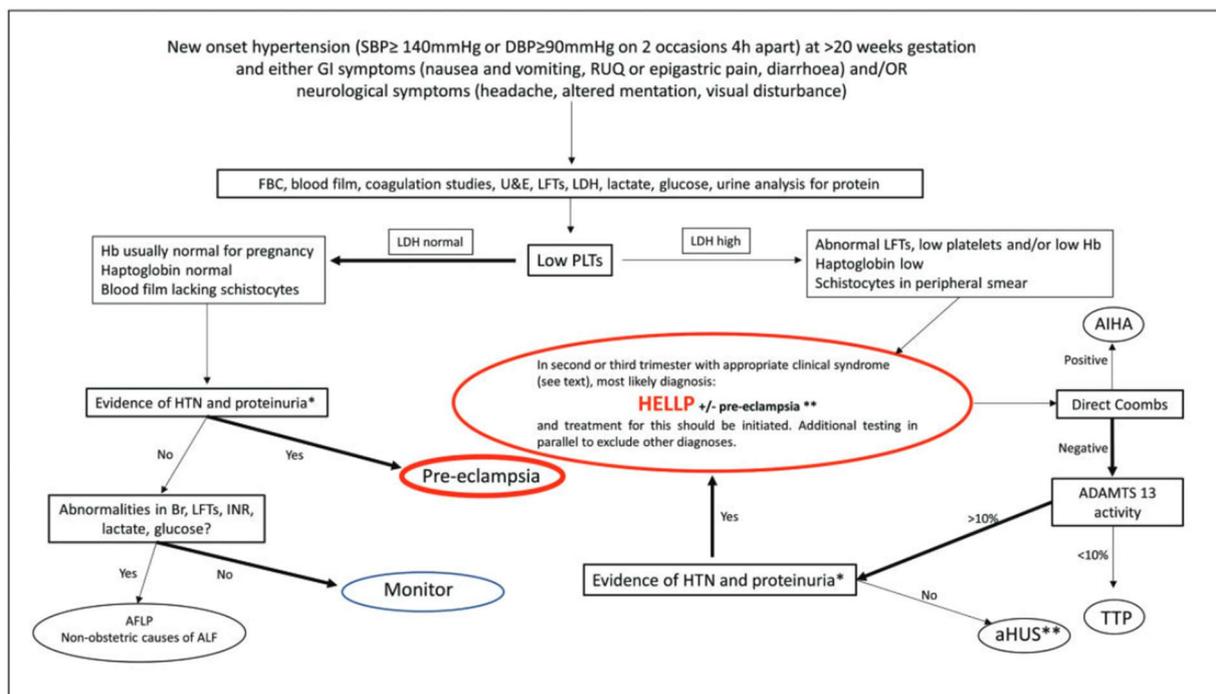


Figure 27 : Differential diagnostic approach in clinically suspected pre-eclampsia/HELLP

Suggested algorithm. Flowchart representation of the investigations (rectangles) used to help differentiate between the preeclampsia/HELLP spectrum (red oval shapes) and other diagnoses (black oval shapes). In the appropriate clinical content (top of the figure) and following initial investigations (top rectangle), the critical step in differential diagnosis is evidence of thrombocytopenia with (right arm) or without (left arm) MAHA features. Altered thickness of ovals and arrows indicates the likelihood of diagnosis and test results (more likely/4thickest). Management plan depends on the diagnosis (see text for details), but in the absence of severe adverse features simple close monitoring may be advised (blue oval shape).

7.5.2 STEATOSE HEPATIQUE AIGUË GRAVIDIQUE SHAG

Décrite pour la première fois en 1934 par Stander et Cadden sous le nom d'atrophie jaune aiguë du foie", la stéatose hépatique aiguë de la grossesse reste une urgence médicale et obstétricale, définie comme une infiltration graisseuse microvésiculaire des hépatocytes au cours de la seconde moitié de la grossesse (généralement au troisième trimestre) et reste une cause fréquente d'insuffisance hépatique pendant la grossesse [184]. Les taux de mortalité maternelle et fœtale sont considérablement augmentés et se situent entre 1 % et 20 %. L'incidence de la stéatose hépatique aiguë de la grossesse (SHAG) est estimée à environ 1/10 000 accouchements. Les caractéristiques cliniques de l'AFLP acute fatty liver of pregnancy qui peuvent aider à la différencier du HELLP sont les suivantes la présence d'un *diabète insipide, d'une hypoglycémie, d'une encéphalopathie et d'hyperammoniémie, de faibles taux de cholestérol et de triglycérides, et rarement d'une pancréatite. Une insuffisance rénale due à une nécrose tubulaire aiguë* se produit chez 60 % des sujets atteints d'AFLP. La coagulopathie souvent sévère et précoce, la thrombocytopenie est généralement légère et l'hémolyse est rare, ce qui peut aider à la différencier du syndrome HELLP. La bilirubine élevée est due à la fraction conjuguée. Les taux d'antithrombine III (ATIII) sont généralement sévèrement déprimés - une étude portant sur 23 sujets atteints d'AFLP a trouvé un d'AT III de 11 % (*fourchette normale de grossesse 60-100 %*) [185]. Les techniques d'imagerie peuvent être utiles pour différencier l'AFLP du HELLP.

L'élastographie transitoire a démontré des valeurs significativement plus élevées pour la rigidité du foie chez 3 sujets atteints de AFLP par rapport à 25 sujets atteints du syndrome HELLP [186]. *L'imagerie par résonance magnétique* a mis en évidence un excès transitoire de graisse hépatique basé sur des mesures dérivées de la fraction lipidique de la densité protéique chez 4 sujets atteints de l'AFLP, mais aucun signe d'excès de graisse hépatique chez un sujet présentant un HELLP prouvé par biopsie [187]. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) peut également être un outil permettant de différencier l'AFLP et le HELLP. Les réserves hépatiques de glycogène hépatique, faibles dans l'AFLP, peuvent être mesurées en utilisant la SRM 13C, et les lipides hépatiques peuvent être quantifiés en utilisant la SRM 1C. Les patients doivent être surveillés de près pour détecter l'apparition d'une *hypoglycémie, d'un dysfonctionnement rénal ou d'une pancréatite.*

L'AFLP et les autres troubles hépatiques liés à la grossesse sont plus fréquents si le fœtus est homozygote ou hétérozygote composé pour un défaut de l'une des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras [188]. L'anomalie la plus fréquemment décrite est une mutation de l'enzyme de déshydrogénation de l'hydroxyacyl CoA à longue chaîne. hydroxyacyl CoA

déshydrogénase (LCHAD). Dans une étude, 8 des 12 mères affectées par l'AFLP étaient hétérozygotes pour la LCHAD, et 5 pères de nourrissons affectés étaient hétérozygotes. La SHAG est l'une des *cytopathies mitochondriales* qui comprennent le *syndrome de Reye* et d'autres maladies hépatiques liées aux médicaments. Les caractéristiques communes de ces troubles sont des *vomissements, une hypoglycémie, une acidose lactique, l'hyperammoniémie et le dépôt de graisse microvésiculaire dans les organes*. Une anomalie de la **β oxydation mitochondriale** est reconnue comme la cause de cette affection. La β -oxydation mitochondriale des acides gras est un processus complexe constitue une source d'énergie importante pour le muscle squelettique et du myocarde. L'enzyme 3-hydroxyacyl coenzyme A déshydrogénase à longue chaîne fait partie de l'enzyme de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (PTM), qui est un complexe important associé à la membrane mitochondriale interne. La MTP est un hétéro-octamère constitué de quatre sous-unités α et quatre sous-unités β .

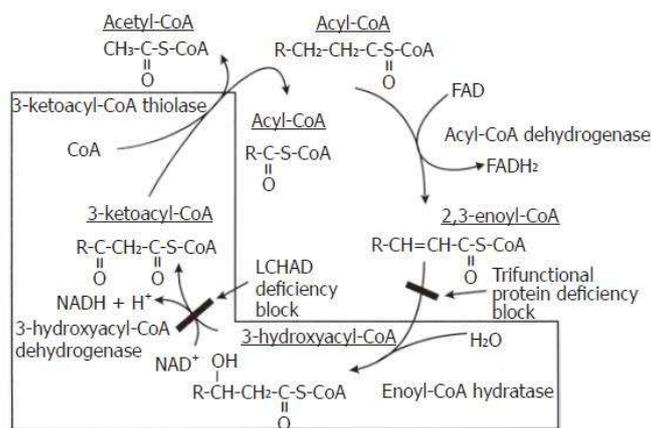


Figure 28: The Biochemistry of TFP and LCHAD Deficiencies [189]

Ibdah et ses collègues ont montré que les nourrissons malades nés de mères souffrant de stéatose hépatique aiguë de la grossesse avec des caractéristiques du syndrome HELLP présentaient des défauts dans la β -oxydation des acides gras et étaient déficients en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase à longue chaîne principalement en raison de a mutation Glu47G1n sur un ou deux allèles de la sous-unité α α de la protéine trifonctionnelle [189]. Le déficit en longue chaîne 3-hydroxyacyl coenzyme A déshydrogénase chez le fœtus était associé à un risque de **79 %** de développer une stéatose hépatique aiguë de la grossesse ou un syndrome HELLP[189] . Il y a **20 fois** de risque de développer une maladie hépatique maternelle au cours de la grossesse lorsque il ya chez le fœtus une anomalie d'oxydation des acides gras

FATTY ACID OXIDATION DEFECT SUBTYPES

Fatty Acid Oxidation Defect Subtypes in Specific Maternal Liver Disease States

- A. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)
 - 1- Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
 - 1- Trifunctional protein deficiency
 - 1- Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- B. Preeclampsia → hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)
 - 2- Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
 - 1- Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- C. Acute Fatty Liver of Pregnancy
 - 2- Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency

La présentation clinique de la stéatose hépatique aiguë de la grossesse varie de nausées et douleurs abdominales à l'encéphalopathie hépatique avec ictère. Les facteurs de risque comprennent la grossesse gémellaire et la nulliparité. Knight et ses collègues ont identifié qu'une relation inverse pouvait exister entre l'IMC et la stéatose hépatique aiguë de la grossesse, contrairement à l'association directe entre l'IMC et la pré-éclampsie. La CIVD peut se produire avec des résultats hépatiques normaux, mais les anomalies les plus courantes sont les suivantes : l'augmentation des concentrations d'aminotransférases, du temps de prothrombine et de l'acide urique sérique et de bilirubine. L'hypoglycémie est un signe de mauvais pronostic. L'augmentation de la concentration sérique d'ammoniac et l'acidose lactique sont présentes dans les cas graves. Des signes de dysfonctionnement rénal sont fréquents. La leucocytose est présente chez 98 % des patients. Bien que le gold standard diagnostique soit la biopsie du foie, celle-ci est rarement nécessaire. La caractéristique microscopique est la stéatose microvésiculaire, qui peut se présenter sous forme de minuscules vacuoles cytoplasmiques ou de ballonnements cytoplasmiques diffus qui pourraient épargner les hépatocytes périportaux..

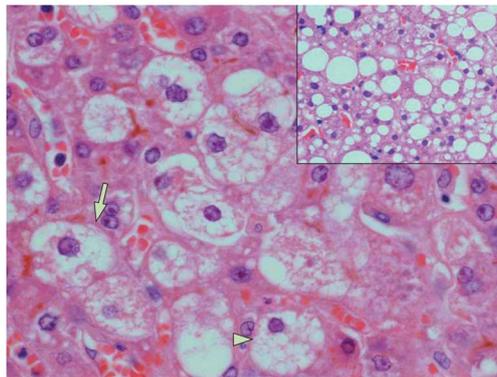


Figure 29: AFLP Histology [190]

Purple = hepatocyte nuclei. Surrounding white around nuclei = lipid droplets (steatosis)

Ces changements disparaissent dans les jours à semaines qui suivent l'accouchement sans lésion persistante.

Les critères de diagnostic de Swansea sont une alternative à la biopsie du foie

Six ou plus des critères suivants en dehors d'une autre explication:

- a. Vomiting
- b. Abdominal pain
- c. Polydipsia/polyuria
- d. Encephalopathy
- e. Elevated bilirubin (>14 mmol)
- f. Hypoglycemia (<3.0 mmol)
- g. Leukocytosis (>11 × 10⁹ /L)
- h. Ascites or bright liver on ultrasound scan
- i. Elevated transaminases (AST or ALT >42 IU/L)
- j. Elevated ammonia (>47 mmol)
- k. Renal impairment (creatinine >150 mmol)
- l. Coagulopathy (prothrombin time >14 s or activated partial thromboplastin time >34 s)
- m. Microvesicular steatosis on liver biopsy

7.5.3 LE LED ET LE SYNDROME CATASTROPHIQUE ANTI-PHOSPHOLIPIDES - CAPS

Le LED est une maladie multisystémique dont l'atteinte des organes est similaire à celle observée par la prééclampsie. La présence d'une néphrite lupique active ou de syndrome des antiphospholipides confère un risque de prééclampsie pouvant atteindre 50 %. Le LED est associé à une *anémie hémolytique auto-immune* chez 10 % des sujets et à une thrombocytopénie chez 25 à 50 % des patients [191]. *La différenciation d'une poussée de LED avec une aggravation de la néphrite lupique contre le développement d'une PE/HELLP superposée peut être très difficile.* Une biopsie rénale peut être utile pour guider l'escalade du traitement immunosuppresseur, de l'héparine et des immunoglobulines intraveineuse si la thrombocytopénie est réfractaire aux autres mesures.

Le syndrome des antiphospholipides peut être associé à une thrombocytopénie (22%), une anémie hémolytique (7%) et une microangiopathie thrombotique généralisée entraînant des embolies pulmonaires, des accidents vasculaires cérébraux, une insuffisance rénale aiguë, un dysfonctionnement hépatique...thrombose generalisee avec defaillance multiviscerale. La différenciation CAPS et HELLP est essentielle. La mortalité du CAPS est d'environ 30 %, et le

traitement consiste en une combinaison d'anticoagulation, de glucocorticoïdes, d'échanges plasmatiques et d'immunoglobulines veineuse [192].

8 BASES RADIO-ANATOMIQUES

8.1 INTRODUCTION

Le foie reçoit 25% du débit cardiaque, bien qu'il ne représente que 2,5% du poids corporel. Les cellules parenchymateuses hépatiques sont les plus richement perfusées de tous les organes, et chaque cellule parenchymateuse est en moyenne en contact avec le perfusé sur deux côtés de la cellule. Sur le débit sanguin hépatique total (100-130 ml/min pour 100 g de foie, 30 ml/min par kilogramme de poids corporel) [193], un cinquième à un tiers est fourni par l'artère hépatique. Environ deux tiers de l'apport sanguin hépatique est du sang veineux portal.

La vascularisation du foie est unique parmi les autres organes car elle est faite de la superposition de trois réseaux principaux, deux d'entrée et un de sortie. Les deux réseaux d'entrée, à savoir l'artère hépatique (AH) et la veine porte (VP), fonctionnent en parallèle. L'artère hépatique apporte du sang oxygéné au foie, tandis que la veine porte apporte du sang désoxygéné ; les deux se mélangent dans les sinusoides.

Les sinusoides sont uniformément répartis dans tout le volume du foie et constituent la microcirculation hépatique. Cette dernière est un réseau tridimensionnel formant un treillis entre les cellules des rangées, principalement les hépatocytes, cellules épithéliales responsables du métabolisme qui se déroule dans le foie. Les sinusoides ainsi que les cordons d'hépatocytes forment les plus petites unités du foie : les lobules. Le lobule est considéré comme l'unité fonctionnelle du foie, le système élémentaire. Les lobules sont représentés classiquement par des volumes prismatiques de section hexagonale avec une triade composée de l'artère hépatique, de la veine porte et du canal biliaire à chacun des 6 coins de l'hexagone, et une veine centrale le long de l'axe du lobule. Les veines centrales, ou veines hépatiques (VH), recueillent le sang et le conduisent à la veine cave inférieure.

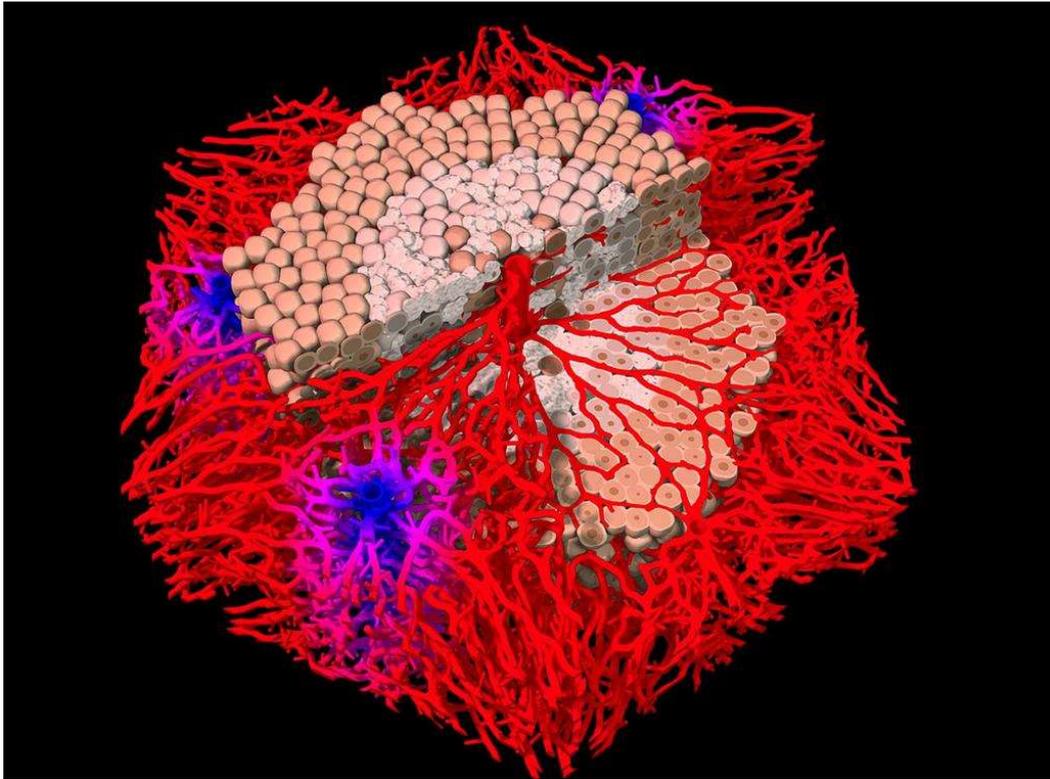


Figure 30: Lobule hépatique du foie VASCULARISATION

Le sang artériel à haute pression et bien oxygéné se mélange complètement avec le sang veineux portal à basse pression, moins bien oxygéné, mais riche en nutriments, dans les sinusoides hépatiques. Le foie représente un réservoir sanguin majeur dans l'organisme ; il joue un rôle crucial dans la réponse à la perte de sang ou à l'augmentation du volume de liquide et a un rôle reconnu dans la détermination de la réponse aux agents presseurs, antihypertenseurs et réducteurs de postcharge. Les pressions veineuses intrahépatiques et portales sont principalement régulées par les sphincters veineux hépatiques et, à l'état basal de repos, la pression portale est très peu différente de la pression sinusoidale.

La circulation hépatique comporte de multiples facteurs d'interaction qui tentent de réguler le débit sanguin hépatique de manière aussi constante que possible en réponse à des conditions aiguës et chroniques. La circulation hépatique influence directement la fonction rénale par le biais d'un contrôle réflexe, le membre sensoriel afférent détectant les modifications du contenu en adénosine intrahépatique en fonction du débit sanguin et le rôle efférent agissant par le biais des nerfs sympathiques dans le rein. Ce mécanisme offre une explication mécaniste du syndrome hépatorénal et une approche thérapeutique pour la prévention et le traitement de la rétention d'eau.

Le rapport constant entre le débit sanguin et la masse des cellules hépatiques est régulé en partie par l'ajustement du débit sanguin grâce à la réponse tampon artérielle hépatique. Le rapport débit/masse est également puissamment régulé par le débit. Le débit sanguin hépatique détermine le volume des cellules du parenchyme hépatique par un mécanisme qui repose sur l'effet du débit sanguin hépatique qui génère une contrainte de cisaillement sur l'endothélium hépatique, avec pour résultat la génération d'oxyde nitrique et le déclenchement de la cascade de régénération hépatique.

8.2 ANATOMIE

8.2.1 VEINE PORTE

La veine porte principale (MPV) est formée par la confluence de la veine mésentérique supérieure (VMS) et de la veine splénique (SpV) derrière le pancréas. L'autre affluent principal de la veine porte, la veine mésentérique inférieure peut rejoindre le confluence splénomésentérique dans environ 20 % des cas[194]. La veine porte se divise au niveau du porta hepatis en deux branches, droite et gauche. La veine porte droite se divise en branches antérieure et postérieure, et la veine porte gauche se divise en branches médiane et latérale. La veine porte gauche est en contact avec le ligamentum teres. Les branches de la veine porte sont intrasegmentaires, se déplaçant à l'intérieur des segments du foie, alors que les branches des veines hépatiques sont intersegmentaires, voyageant entre les lobes et les segments du foie. La VP DROITE a un court parcours dans le hile et entre dans le lobe droit où elle se divise en une veine portale antérieure droite RAPV et la veine porte postérieure droite RPPV. La RAPV donne des branches segmentaires aux segments V et VIII. et la RPPV alimente les segments VI et VII. La LPV a un parcours plus long dans le hile, en direction latérale vers la gauche, donnant des branches aux segments II et III, puis tourne vers l'avant pour alimenter le segment IV. Des branches de la RPV et de la LPV au niveau du hile alimentent le segment I (lobe caudé). Cette anatomie conventionnelle de la veine porte est présente dans 65% de la population [195]. Le segment IV est généralement alimenté par la veine porte gauche comme dernière branche principale.

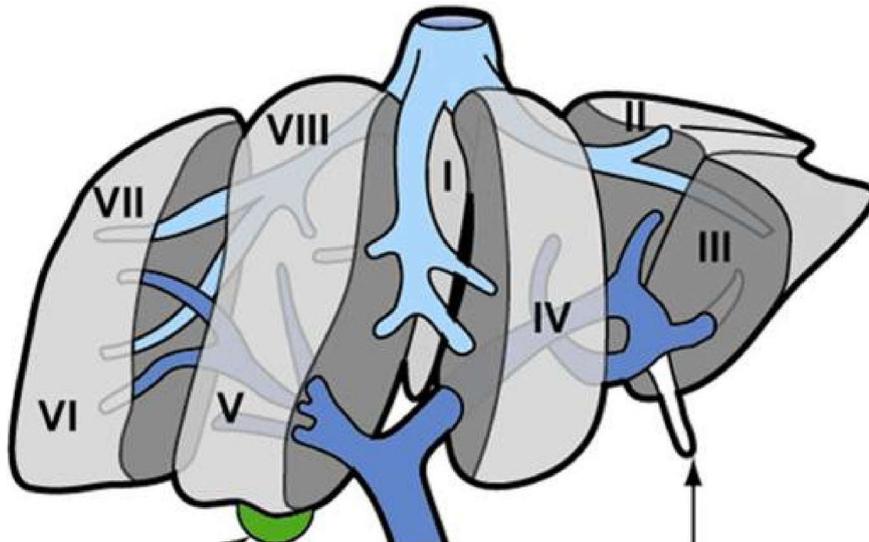


Figure 31: Anatomie segmentaire du foie (Sibulesky, 2013)[196]

Les veines portes peuvent être différenciées échographiquement des veines hépatiques par leurs parois échogènes brillantes qui les entourent dues à l'épais tissu collagène.



Figure 32: ASPECT ECHOGRAPHIQUE DE LA VEINE PORTE- CHU SETIF

8.2.2 ARTÈRE HÉPATIQUE

L'alimentation artérielle conventionnelle du foie est assurée par l'artère hépatique commune (AHC), qui naît de l'axe coeliaque (AC) et se divise en (CA) et se divise en artère hépatique propre (PHA) et en artère gastroduodénale (GDA). L'AHP traverse le hile du foie supérieurement et latéralement, donne l'artère hépatique gauche (LHA), et continue en tant que l'artère hépatique droite (RHA). La RHA se divise en branches antérieure et postérieure qui alimentent les parties antérieures et postérieures du lobe hépatique droit, respectivement.

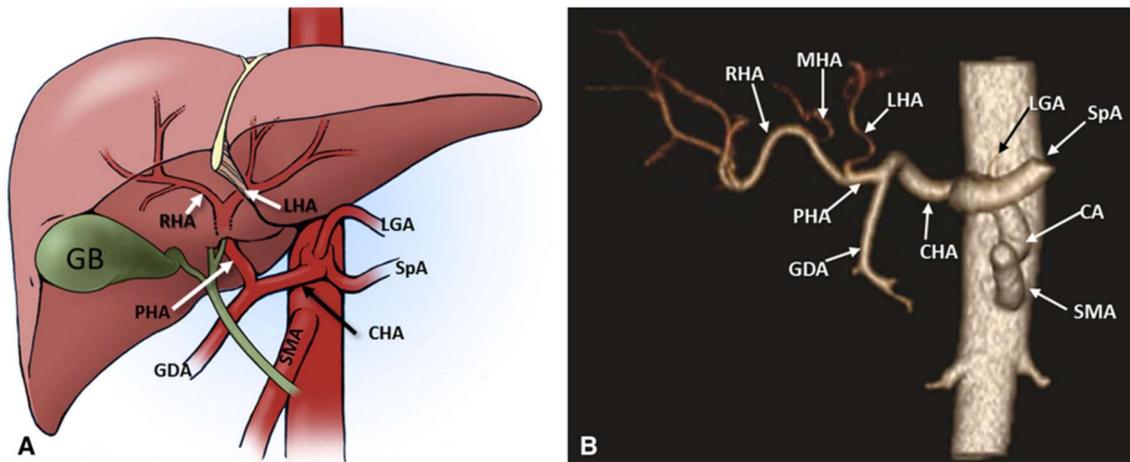


Figure 33: Conventional hepatic artery.[197]

Diagram (A) and a 3D volume rendered CTA (B) showing conventional hepatic artery anatomy. Note in the CTA there is middle hepatic artery (MHA) and only a stub of LGA (black arrow) is shown. CA celiac artery; CHA common hepatic artery, SMA superior mesenteric artery, LGA left gastric artery, PHA proper hepatic artery, RHA right hepatic artery; LHA left hepatic artery; MHA middle hepatic artery; GDA gastrooduodenal artery; SpA splenic artery; GB gall bladder.

LHA se divise en branches qui alimentent les segments II, III, et IV. Les branches de la RHA et de la LHA alimentent le lobe caudé. L'apport artériel au segment IV est important important en raison de son emplacement dans les procédures chirurgicales, notamment pour la transplantation du foie d'un donneur vivant, et sa sa régénération est essentielle pour le foie restant du donneur lorsque le lobe droit est enlevé. L'apport artériel au segment IV est variable et peut recevoir des apports uniques ou multiples par l'intermédiaire des branches de la LHA, de la RHA, ou directement de la PHA. L'artère qui alimente le segment IV est appelée artère hépatique moyenne (AHM) [197].

L'artère hépatique moyenne traverse à droite de la portion ombilicale de la veine porte gauche et elle naît toujours directement ou indirectement de l'artère hépatique commune, de laquelle naît également l'artère gastrooduodénale.

Des variétés anatomiques existent et sont classées en dix types selon la classification de Michel.

8.2.3 LES VEINES HEPATIQUES

Les veines hépatiques (généralement au nombre de trois) drainent le foie et se jettent dans la veine cave inférieure près du diaphragme. La veine hépatique droite draine les segments V et VII, la branche moyenne draine les segments IV, V et VII, et la branche gauche draine les segments II et III. Chez 60 % des patients, les veines hépatiques moyenne et gauche fusionnent pour former un tronc commun qui se jette dans la veine cave inférieure[197]. Les variantes anatomiques les plus fréquentes sont celles qui impliquent les veines hépatiques. La plus courante est caractérisée par la présence de [un ou plusieurs] vaisseaux accessoires.

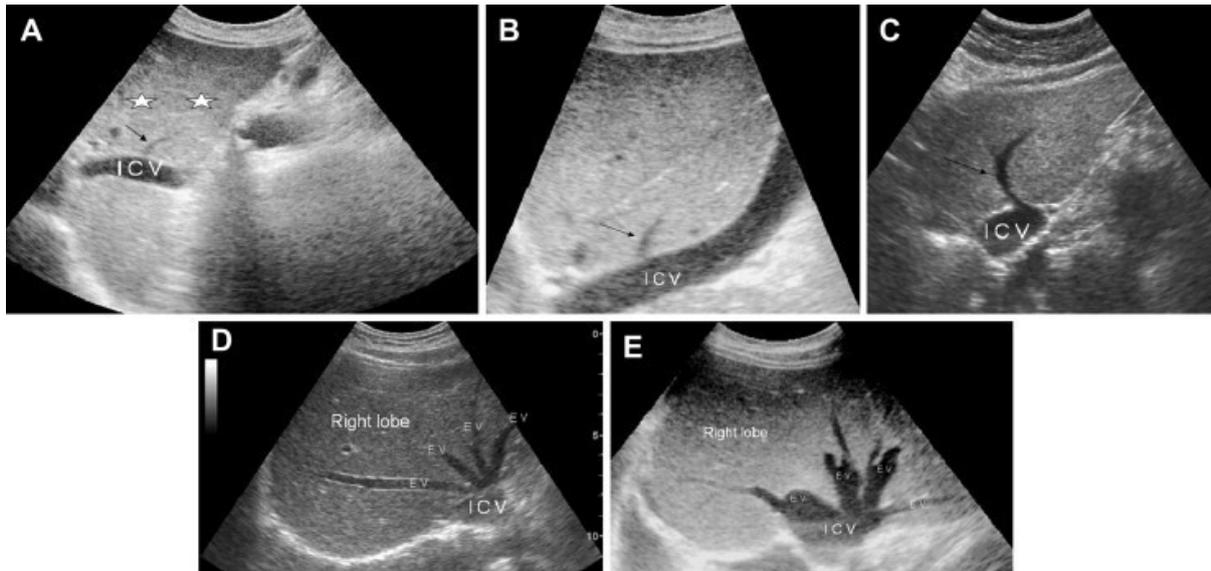


Figure 34 : Sonographic appearance of the hepatic vein variants.

A. Accessory hepatic vein of segment I (black arrow), venous ligament (stars). B. Accessory hepatic vein of segment II (black arrow). C. Left accessory hepatic vein (black arrow). D. Anatomic variant characterized by the presence of two left hepatic veins. E. Anatomic variant characterized by the presence of two right hepatic veins and two left hepatic

8.2.4 DISTRIBUTION DU FLUX INTRA-HEPATIQUE

Le foie bénéficie d'un double apport sanguin unique unique, avec un sang artériel riche en oxygène provenant de l'artère l'artère hépatique (HA) et un apport sanguin riche en nutriments provenant de la la veine porte (PV). L'apport de la PV représente **70 % à 80 % (90 mL/100 g)** à partir d'un système à basse pression de **5-8 mmHg**, et l'AH fournit les **20%- 30% (30 mL/100 g)** du sang à une pression élevée de **60-120 mmHg**. Le sang provenant du système artériel et du système veineux portal se mélange dans les sinusoides qui baignent les hépatocytes disposés en cordons. Le débit sanguin hépatique total se situe entre **800 et 1200 ml/min**, ce qui équivaut à environ 100 ml/min par 100 g de poids humide du foie[198]. Bien que la masse du foie ne constitue que 2,5 % du poids total du corps, le foie reçoit près de **25 %** du débit cardiaque.

La veine porte sans valve est un circuit à basse pression/faible résistance, tandis que l'artère hépatique alimente le foie en sang artériel dans un système à haute pression/haute résistance[198]. La pression moyenne dans l'artère hépatique est similaire à celle de l'aorte, tandis que la pression de la veine porte a été rapportée comme variant entre **6 et 10 mmHg** chez l'homme lorsqu'elle est déterminée par canulation directe ou par ponction splénique. La pression portale dépend principalement du degré de constriction ou de dilatation des artérols mésentériques et splanchniques et de la résistance intrahépatique. Les deux systèmes afférents

se rejoignent au niveau du *lit sinusoidal*, où l'on estime que la pression est légèrement, à savoir 2-4 mmHg au-dessus de celle des plus petites veines collectrices ou de la veine cave inférieure. A tout moment donné, environ 40 % du volume sanguin du foie est présent dans les gros vaisseaux et 60 % du volume sanguin dans les sinusoides. Le flux sanguin dans le foie est un système de perfusion à basse pression car le sang circule sur une grande surface de section transversale des sinusoides.

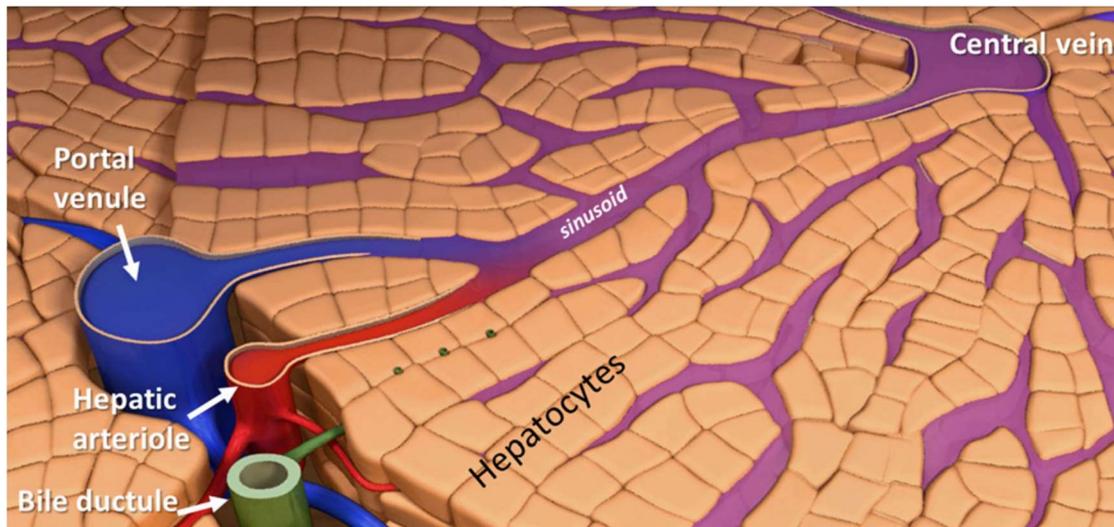


Figure 35: Diagram illustrating vascular supply at the level of the hepatic lobule[197]

Il faut noter la grande complaisance du lit vasculaire hépatique, calculée comme la variation du volume sanguin par unité de variation de la pression veineuse[199]. Le volume sanguin hépatique peut augmenter considérablement en cas d'insuffisance cardiaque et, à son tour, sert de réservoir sanguin important en cas d'épisodes hémorragiques, et compense jusqu'à 25 % de l'hémorragie par l'expulsion immédiate du sang des vaisseaux de capacité.

Comme dans toute autre artère du corps, la saturation en oxygène de l'artère hépatique dépasse généralement 95 %. La saturation en oxygène du sang portal à l'état de jeûne peut atteindre 85 %, ce qui est supérieur à celle des autres veines systémiques ; toutefois, elle diminue considérablement après l'ingestion d'aliments. Il est généralement admis que 50 % des besoins en oxygène du foie sont assurés par le sang veineux portal et que l'autre moitié provient de l'artère hépatique. Si la demande en oxygène augmente, le foie extrait simplement plus d'oxygène du sang afin de maintenir l'absorption d'oxygène. En conséquence, les modifications de l'apport d'oxygène hépatique, obtenues par hémodilution isovolémique ou par stimulation des enzymes hépatiques, entraînent une réduction de la teneur en oxygène dans les vaisseaux d'entrée et de sortie, mais ne provoquent pas de dilatation de l'artère hépatique, ce qui réfute l'idée selon laquelle l'artère hépatique pourrait être régulée par l'activité métabolique de la masse

cellulaire du foie. Le flux sanguin à l'intérieur du foie semble être distribué de manière assez uniforme, comme l'indique la distribution régulière des microsphères injectées soit dans l'artère hépatique, soit dans la veine porte. La surface de 2 mm du foie directement sous la capsule de Glisson est plus richement alimentée par le sang artériel. Le flux sanguin artériel hépatique fournit normalement environ 25-35% du total du flux sanguin vers le foie, et la plupart des preuves anatomiques suggèrent qu'il se mélange complètement avec le flux sanguin veineux portal dans ou avant les sinusoides hépatiques, après quoi il quitte le foie par les veines hépatiques. Ce mélange de l'artère artériel hépatique et du sang veineux portal fournit à la circulation hépatique le phénomène unique d'interaction entre les flux sanguins.

8.2.5 Contrôle du débit sanguin hépatique ET Regulation

Le débit sanguin hépatique est contrôlé par des mécanismes indépendants de l'innervation extrinsèque ou des agents vasoactifs qui régulent (1) l'afflux artériel hépatique ; (2) l'afflux veineux portal et (3) l'interrelation entre les circuits d'afflux artériel hépatique et veineux portal. La relation entre la pression artérielle et le débit sanguin artériel hépatique a été analysée chez plusieurs espèces. Cependant, il existe un désaccord quant à savoir si le système vasculaire artériel hépatique présente une autorégulation du débit sanguin. Le terme autorégulation est spécifiquement utilisé pour décrire la non-linéarité de la relation entre la pression artérielle et le débit artériel et comprend la tendance du débit sanguin local à rester constant face aux changements de pression dans les artères qui perfusent un organe donné. Certaines études ont révélé des preuves d'une autorégulation du flux sanguin dans le lit artériel hépatique en fonction de la pression [200] [201]. Dans des préparations de foie de chien dénervé, Hanson et Johnson ont montré qu'une réduction progressive de la pression de l'artère hépatique de 90 à 30 mmHg s'accompagnait d'une réduction substantielle de la résistance de l'artère hépatique[201]. De même, des foies avec des plexi nerveux péri-artériels intacts ont montré une diminution de 60 % de la résistance artérielle lors d'une réduction de pression de 63 %[200]. Cependant, le degré d'autorégulation est considéré comme faible et présent dans seulement 60 % environ de toutes les préparations [183]. Le fait que la perfusion de papavérine puisse abolir la dilatation de l'artère hépatique indique que les effets observés sont principalement médiés par l'adaptation myogénique du système vasculaire aux changements de la pression transmurale [182]. En outre, l'hypothèse d'un lavage métabolique est également défendable, l'artère hépatique éliminant l'adénosine endogène, ce qui explique complètement l'autorégulation de l'artère hépatique[202]. Il existe moins de controverse concernant l'autorégulation pression-débit du lit vasculaire veineux portal. Seules quelques études ont indiqué une autorégulation du débit sanguin veineux

portal [203], tandis que la majorité des études ont révélé une relation linéaire pression-débit avec une résistance veineuse portale constante ou accrue à de faibles gradients de pression. En fait, il existe même des preuves d'un effet opposé avec (1) un effondrement passif partiel du lit vasculaire portal qui se produit lors de la réduction de la pression portale ; et (2) une diminution réciproque de la résistance lors d'une augmentation progressive de la pression veineuse portale.

Outre la régulation intrinsèque de l'artère hépatique par l'autorégulation artérielle classique, c'est-à-dire la réponse constrictive myogénique de l'artère hépatique en cas d'augmentation de la pression artérielle, il existe une deuxième forme de régulation intrinsèque, appelée **réponse tampon artérielle hépatique (RTAH) the hepatic arterial buffer response (HABR)**. Ce mécanisme unique représente la capacité de l'artère hépatique à produire des changements de débit compensatoires en réponse aux changements du débit de la veine porte. Bien que **Burton-Opitz** ait observé une augmentation du débit sanguin artériel hépatique en cas de réduction du débit veineux portal en 1911, cette relation intime entre ces deux systèmes vasculaires a été appelée **HABR** pour la première fois en 1981 par **Lautt**. *Si le débit sanguin portal est réduit, l'artère hépatique se dilate, et si le débit portal est augmenté, l'artère hépatique se resserre*[204]. En utilisant la débitmétrie volumique ultrasonique à temps de transit, la mesure peropératoire des débits de l'artère hépatique et de la veine porte chez des patients anesthésiés atteints d'un carcinome de la région splanchnique a révélé **une augmentation nette et significative du débit artériel hépatique d'environ 30 % après une occlusion temporaire de la veine porte, tandis que l'occlusion temporaire de l'artère hépatique n'a pas eu d'effet significatif sur la circulation veineuse porte** [205]. Le HABR semble fonctionner chez chaque individu dans des conditions physiologiques, quel que soit son âge. En outre, en établissant une méthode de mesure de la vitesse du sang artériel hépatique chez le fœtus, il a été signalé que le HABR fonctionne même avant la naissance.

L'augmentation du débit sanguin artériel hépatique est capable de tamponner **25 à 60 %** de la diminution du débit portal[206]. Le rôle physiologique de cette réponse est de *minimiser l'influence des variations du débit veineux portal sur la clairance hépatique et de maintenir un apport adéquat en oxygène aux tissus*[207]. Cette dernière fonction, peut être d'une importance mineure, puisque le foie reçoit normalement plus d'oxygène qu'il n'en a besoin, et qu'il peut extraire plus d'oxygène pour compenser la réduction de l'apport. Ainsi, l'activité métabolique des cellules parenchymateuses hépatiques ne contrôle pas directement le débit artériel hépatique. Au contraire, le débit artériel hépatique joue le rôle de régulateur des niveaux sanguins de nutriments et d'hormones en maintenant le débit sanguin et, par conséquent, la

clairance hépatique aussi régulière que possible [207]. Comme la veine porte ne peut pas contrôler son débit sanguin, qui est simplement la somme des débits sortants des organes splanchniques extra-hépatiques, il n'y a pas de réciprocity de la HABR, c'est-à-dire que les altérations de la perfusion artérielle hépatique n'induisent pas de changements compensatoires du débit vasculaire portal [205] ou de la résistance. L'opinion actuelle est que le HABR peut être expliqué par l'hypothèse du lavage à l'adénosine[208]. Cette hypothèse stipule que l'adénosine est libérée à un taux constant dans le fluide de l'espace de Mall qui entoure les vaisseaux de résistance hépatique et les veinules portales. L'espace de Mall est contenu dans une plaque limitante qui sépare cet espace des autres compartiments liquidiens. La concentration d'adénosine est régulée par le lavage dans la veine porte et l'artère hépatique. Si le débit sanguin portal est réduit, moins d'adénosine est évacuée de l'espace de Mall, et l'élévation du taux d'adénosine entraîne une dilatation de l'artère hépatique avec une augmentation ultérieure du débit artériel hépatique[209]. Il existe plusieurs sources de preuves que l'adénosine est un médiateur de la HABR : (1) l'adénosine produit une dilatation artérielle hépatique[208]; (2) l'application d'adénosine par voie veineuse portale exerce un effet de moitié à un tiers de celui de la même dose perfusée directement dans l'artère hépatique, ce qui indique que le sang portal a un certain accès aux vaisseaux de résistance artérielle [191] ; (3) les antagonistes du captage de l'adénosine potentialisent le HABR [190] ; et (4) les antagonistes pharmacologiques de l'adénosine produisent un blocage compétitif de la réponse tampon[202]. Cependant, il a été suggéré que l'adénosine elle-même ne diffuse pas du lit veineux portal au lit artériel hépatique pour susciter la réponse artérielle[210].

L'ATP est plutôt libérée du système vasculaire veineux portal en réponse à l'hypoxie associée à la réduction du débit portal, et diffuse dans le système vasculaire artériel hépatique. Aucune différence dans le degré d'inhibition de la HABR par un antagoniste de l'adénosine n'a été observée entre l'injection intra-artérielle et intraportale d'ATP dans un modèle de lapin. Cela suggère que seule l'adénosine produite par le catabolisme de l'ATP dans le système vasculaire artériel hépatique contribue à la dilatation artérielle. L'adénosine produite à partir de l'ATP dans le système vasculaire de la veine porte est absorbée efficacement par l'endothélium et les cellules musculaires lisses vasculaires dès qu'elle est formée, et elle ne diffuse pas vers le système vasculaire artériel hépatique [211]. Mathie et Alexander ont souligné qu'il est peu probable que l'adénosine soit le seul régulateur du HABR [212]. D'autres composés vasoactifs, tels que l'oxyde nitrique et le monoxyde de carbone, peuvent être des candidats potentiels pour affecter le flux artériel hépatique et contribuer au DBC. L'oxyde nitrique participe à la régulation du débit sanguin artériel hépatique avec les modifications du débit sanguin veineux

portal via la stimulation ATP-dépendante des récepteurs purinergiques endothéliaux dans l'artère hépatique, ce qui entraîne une vasodilatation. Bien que le monoxyde d'azote soit un régulateur important de la résistance artérielle hépatique, il n'intervient pas dans le HABR et il ne joue aucun rôle significatif dans la régulation de la capacité hépatique totale [213].

8.3 Signatures echo Doppler

La veine porte présente normalement un signal *Doppler monophasique, faible vitesse, avec une légère variation respiratoire*. La gamme normale de vitesse d'écoulement est large mais se situe généralement entre **20 et 40 cm/sec**. Le flux est *continu* et doit *présenter une faible pulsatilité*. Parce que les sinusoides hépatiques séparent les veines portales du cœur, le degré de pulsatilité de la veine lié à l'activité cardiaque est considérablement moindre que pour les veines hépatiques. Cependant, un certain degré de pulsatilité de la veine porte est normal et est bien visible sur les formes d'onde de la veine porte. Le diamètre de la veine porte doit être mesuré juste au-dessus de la veine cave inférieure (VCI), le patient étant *en respiration calme*. *En cas d'inspiration profonde, le diamètre normal peut augmenter jusqu'à environ 16 mm, ce qui entraîne une surestimation du diamètre de la veine porte.*

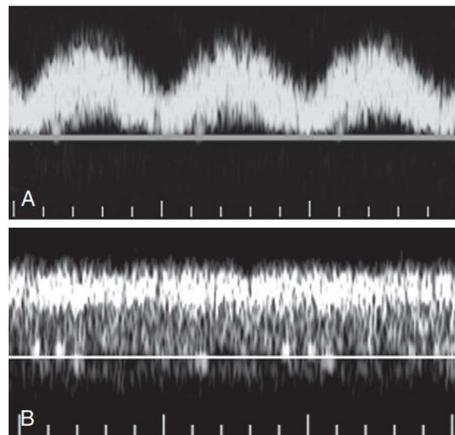


Figure 36 Normal portal vein waveforms

A, Portal vein waveform from a thin individual shows moderate pulsatility. Note: The flow velocity does not reach zero and does not reverse. **B**, Normal portal vein waveform from a different individual shows flat monophasic flow

Le flux ne doit pas cesser ou s'inverser chez l'individu normal. Une pulsatilité importante de la veine porte est anormale et peut être le signe *d'une insuffisance cardiaque droite, d'une régurgitation tricuspide, d'une fistule veine hépatique/veine portale ou d'une hypertension portale.*

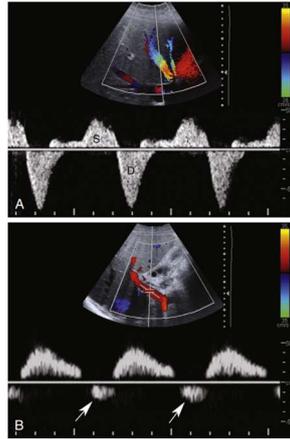


Figure 37 Heart failure with tricuspid regurgitation and hepatic congestion

A, Hepatic vein waveform shows inversion of the systolic peak (S). Diastolic flow remains normal and below baseline (D). B, Portal vein waveform shows abnormal portal vein pulsatility with transient reversal of flow (arrows).



Figure 38 : Portal vein enlargement in a patient with portal hypertension.

Oblique view of the liver hilum shows a portal vein that measures 1.9cm (cursors). The upper limit of normal for portal vein diameter is between 1.3 and 1.6cm.

Il est important de reconnaître, cependant, que la veine porte n'est pas toujours élargie en cas d'hypertension portale. Dans certains cas, le flux portal peut être principalement détourné par des collatéraux, ce qui se traduit par une petite veine porte au niveau de *la porta hepatis*. Cela peut être observé dans les cas suivants le détournement du flux par une grande veine coronaire, un shunt spléno-rénal, ou tout autre canal similaire. Le flux sanguin de la veine portale diminue avec l'hypertension portale en raison d'une résistance accrue à l'écoulement. Cependant en présence d'une veine para-ombilicale recanalisée, la vitesse d'écoulement dans la veine porte principale peut être augmentée. Lorsque la pression augmente, le flux de sang portal peut devenir pulsatile. Un flux hélicoïdal peut être observé dans la veine porte ce qui est plus fréquent chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave. L'écoulement de l'artère hépatique se fait dans la même direction que la veine porte (*hépatrope*). L'artère hépatique présente

normalement une forme d'onde à faible résistance avec un flux continu vers l'avant tout au long du cycle cardiaque. La forme d'onde de l'artère hépatique présente un profil de faible résistance avec de larges pics systoliques, une décélération progressive de la systole à la diastole, et un flux diastolique bien maintenu tout au long du cycle cardiaque. Ce profil est similaire à celui d'autres organes abdominaux solides et parenchymateux. L'indice de résistance normal de l'artère hépatique est compris entre **0,5 et 0,7**.

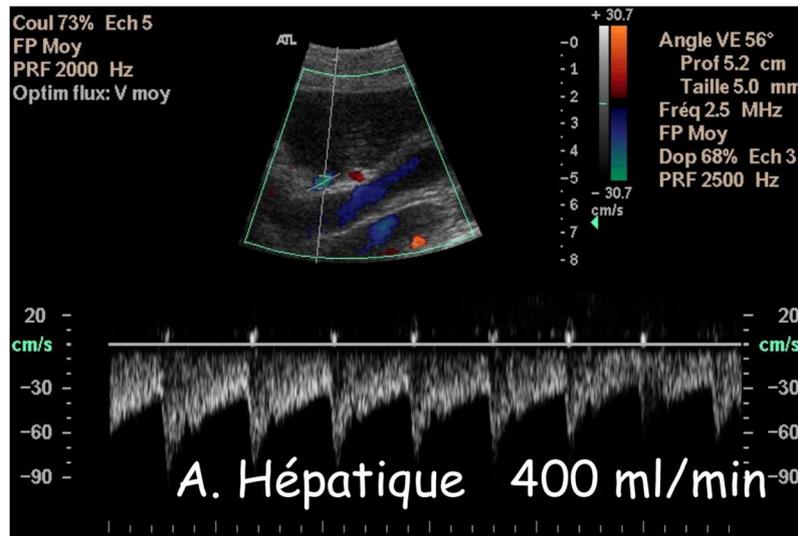


Figure 39:hepatic artery spectrum

Les veines hépatiques (VH) drainent le sang provenant du foie vers la veine cave inférieure. La forme d'onde normale Doppler obtenue à partir des VH est triphasique. Cette phasité dépend des variations de la pression veineuse centrale pendant le cycle cardiaque. Un manque de pulsatilité ou une forme d'onde continue dans la veine hépatique peut indiquer une **compression ou une sténose**.

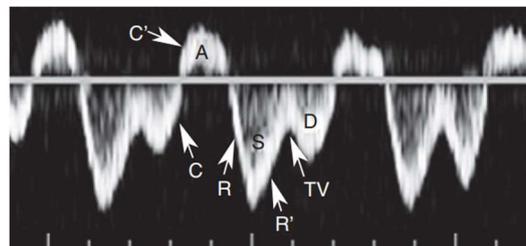


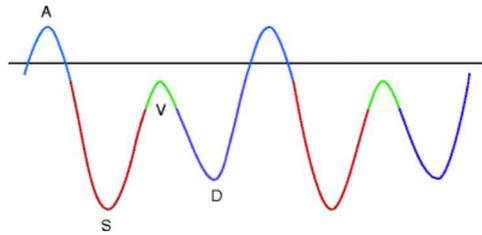
Figure 40: Normal hepatic waveform

As the right atrium contracts (C), flow out of the liver and toward the heart begins to slow and approach the baseline. It then reverses for a short phase and travels back into the liver (C'). As the right atrium starts to relax (R), flow in the hepatic vein converts from a retrograde direction to an antegrade direction and gradually increases in velocity, producing a rapid downslope in the hepatic vein waveform. As the right atrium progressively fills, flow out of the liver and into the right atrium begins to slow, and the Doppler signal starts to approach the baseline (R'). When the tricuspid valve opens (TV),

the right atrium passively decompresses into the right ventricle, producing a second short phase of accelerating flow out of the liver. At this point, the right atrium starts to contract again, and the whole cycle is repeated. This process produces what is known as a triphasic pattern with retrograde pulses during atrial contraction (A) and two antegrade pulses during ventricular systole (S) and ventricular diastole (D).



Figure 41: HEPATIC VEINE SPETRUM

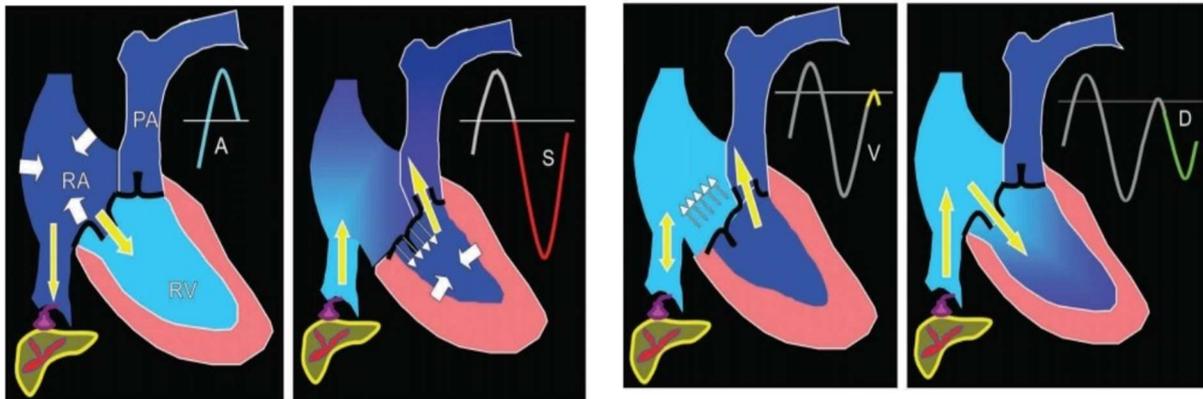


Onde A : contraction auriculaire (absente en fibrillation auriculaire)

Onde S : systole ventriculaire

Onde V : remplissage auriculaire

Onde D : ouverture de la valve tricuspide



On retiendra trois situations pathologiques engendrant une modification de cet aspect doppler:

- 1) Insuffisance tricuspide qui se manifeste durant la systole ventriculaire (reflux VD->OD) et est donc contemporaine de l'onde S qui devient alors plus haute que l'onde D, pouvant même devenir positive dans les IT sévères. Indirectement c'est un marqueur d'hypertension pulmonaire.
- 2) Insuffisance cardiaque droite qui se manifeste par des ondes A et V de plus grandes amplitudes liées à la présence d'une plus grande quantité de sang dans les cavités droites et donc la veine cave inférieure (rappel: une onde au Doppler est d'autant plus grande que le volume déplacé correspondant est important). Retrouvé dans les hypertensions pulmonaires, d'autant plus qu'elles sont aiguës et engendrent une importante dilatation des cavités droites. C'est une modification typique de l'embolie pulmonaire massive.
- 3) Hypertension portale (cirrhose) qui se manifeste par une perte de phases: l'hypertension portale va empêcher le reflux du sang dans l'oreillette droite vers la veine cave inférieure lors de la systole auriculaire, entraînant une perte de l'onde A (le flux est alors biphasique) puis de l'onde V. Il en résulte un flux totalement antérograde (négatif dans ce cas) donnant une onde monophasique, témoin d'une hypertension portale sévère.

9 DOPPLER ET HELLP SYNDROME

9.1 INTRODUCTION

Le succès de la grossesse résulte d'une intense vasodilatation artériolaire dans la circulation maternelle CARLIN 2008 [214]. L'application de l'échographie Doppler (US) pour l'évaluation des changements circulatoires maternels pourrait être utile dans le suivi rapproché des grossesses à haut risque avec prééclampsie. Chez les femmes enceintes, la circulation utérine a été évaluée en premier et est devenue l'examen US standard pour la prédiction de la prééclampsie. Les autres lits vasculaires qui peuvent présenter un intérêt pendant la grossesse sont ceux qui sont également affectés dans la prééclampsie : la circulation cérébrale, rénale et hépatique. *Le HELLP syndrome* qui est l'un des états aigus les plus graves de la grossesse. La détection précoce de la perturbation hépatique dans la prééclampsie peut inclure une évaluation Doppler de la circulation hépatique.

Il est bien connu que l'échographie Doppler constitue une méthode non invasive de surveillance et de caractérisation de la physiologie de la double irrigation sanguine hépatique dans plusieurs conditions et états pathologiques avec une reproductibilité élevée. Plusieurs investigateurs ont démontré la *relation réciproque entre les flux sanguins artériels hépatiques et veineux portaux*. Cet effet aurait tendance à maintenir constant le volume de sang circulant dans le foie. Comme le *débit sanguin artériel hépatique reste inchangé pendant la grossesse*, le principal déterminant de l'augmentation de la perfusion hépatique était le flux sanguin portal. La perfusion hépatique était le retour veineux portal. Cependant, l'effet de la prééclampsie et du syndrome HELLP sur l'interaction entre le flux sanguin artériel et le flux sanguin veineux portal est encore inconnu.

L'artère hépatique peut être plus importante que la circulation veineuse hépatique, étant donné que les modifications vasculaires de la prééclampsie concernent principalement les artères. La mesure du débit sanguin hépatique total nécessite le calcul de la section transversale de l'artère et la mesure de la vitesse corrigée par rapport à l'angle, ce qui n'est pas toujours facile à réaliser. L'artère hépatique n'est pas toujours facile à localiser car son diamètre est plutôt petit, ce qui fait que les vitesses du flux sanguin peuvent être mesurées à un angle de faisceau inapproprié, et leurs valeurs ne peuvent pas toujours être estimées de manière absolue. En revanche, les indices de résistance et de pulsatilité sont indépendants de l'angle, faciles à obtenir, et peuvent très bien refléter la vasodilatation potentielle qui est attendue dans une grossesse normale et la vasoconstriction observée dans la prééclampsie [215] [216].

The mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index in the groups of non-pregnant, pregnant women during first, second and third trimester and after delivery[217]

The mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index in the groups of non-pregnant, pregnant women during first, second and third trimester and after delivery.		
GROUP	PI	RI
Non-pregnant N= 40	1.38 ± 0.28	0.70 ± 0.08
First trimester N= 30	1.30 ± 0.33	0.70 ± 0.09
Second trimester N= 82	1.29 ± 0.27	0.69 ± 0.08
Third trimester N= 82	1.09 ± 0.23*	0.64 ± 0.08*
After delivery N= 30	1.19 ± 0.29	0.67 ± 0.08

PI—hepatic artery pulsatility index.
 RI—hepatic artery resistive index.
 * p < 0.001.

Le flux sanguin du foie, en particulier le flux sanguin portal, est influencé par différents états, tels que le repas, la respiration et l'exercice. Dans notre étude, nous avons évité ces conditions par une mesure uniforme [218]. Le système artériel hépatique normal présente des caractéristiques d'écoulement à faible résistance, et chez les sujets sains à jeun, IR a été signalé entre **0,6 et 0,7**, tandis que les valeurs supérieures à **0,8** sont considérées comme élevées. Les valeurs d'IP peuvent varier, mais sont généralement inférieures à **1,5** [219].

9.2 MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES

On a constaté que la perfusion hépatique augmente au cours du troisième trimestre de la grossesse normale, principalement en raison de l'augmentation du débit sanguin portal (**Nakai et al. 2002**)[220]. Dans le groupe des femmes non enceintes, le débit sanguin artériel hépatique moyen (écart-type), le débit sanguin veineux portal et le débit sanguin hépatique total étaient respectivement de **0,57 (0,31) L/min, 1,25 (0,46) L/min et 1,82 (0,63) L/min**. Dans le groupe de femmes enceintes en bonne santé, le débit sanguin de la veine porte et le débit sanguin total du foie ont augmenté de manière significative après **28** semaines de gestation. Cependant, le débit sanguin artériel hépatique est resté inchangé pendant la grossesse. Il n'y avait pas de relation entre le débit sanguin artériel hépatique et le débit sanguin veineux portal. Dans la veine porte, la surface de la section transversale et le débit sanguin ont augmenté de manière significative, respectivement d'environ **147 % et 153 %** au cours du troisième trimestre par rapport aux niveaux pregravidiques. Le débit sanguin total du foie a augmenté de manière significative pour atteindre environ **163 %** des niveaux de la période de non-gestation au cours du troisième trimestre.

	First trimester (n=13)	Second trimester (n=25)	Third trimester (n=29)	Nonpregnant (n=22)
Hepatic artery				
Cross-sectional area [cm ²]	0.26±0.08	0.44±0.22	0.78±0.51	0.42±0.23
Time-averaged mean velocity [cm/s]	31±11	26.8±4.9	25.8±10.5	26.9±6.6
Blood flow [L/min]	0.58±0.13	0.7±0.41	1.06±0.55	0.57±0.31
RI	0.77±0.07	0.77±0.05	0.75±0.06	0.79±0.06
Beam angle [°]	51.5±4.5	54.7±4.1	52.5±4.9	53.2±3.3
Portal vein				
Cross-sectional area [cm ²]	1.28±0.28	1.01±0.63	1.82±0.72 ^a	1.23±0.42
Time-averaged mean velocity [cm/s]	18.9±5.7	19.2±10.7	18±6.4	16.1±7.1
Blood flow [L/min]	0.93±0.38	1.04±0.79	1.92±0.83 ^b	1.25±0.46
Beam angle [°]	27±24.1	44±13.6	38.4±15.5	38.4±15.5
Total liver blood flow [L/min]	1.41±0.25	1.74±1.04	2.98±1.13 ^b	1.82±0.63

Figure 42 : Blood flow parameters of hepatic artery and portal vein for each trimester of pregnant women and nonpregnant women [220]

Dans les grossesses normales, les valeurs de l'indice de pulsativité dans l'artère hépatique n'ont montré aucun changement significatif entre 24 ET 36 semaines, la valeur moyenne étant de 1,17 (SD 0, 25).

The mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index in the groups of non-pregnant, pregnant women during first, second and third trimester and after delivery.

GROUP	PI	RI
Non-pregnant N= 40	1.38 ± 0.28	0.70 ± 0.08
First trimester N= 30	1.30 ± 0.33	0.70 ± 0.09
Second trimester N= 82	1.29 ± 0.27	0.69 ± 0.08
Third trimester N= 82	1.09 ± 0.23*	0.64 ± 0.08*
After delivery N= 30	1.19 ± 0.29	0.67 ± 0.08

PI—hepatic artery pulsatility index.

RI—hepatic artery resistive index.

* $p < 0.001$.

Figure 43 The mean values and standard deviation of the hepatic artery pulsatility and resistive index in the groups of non-pregnant, pregnant women during first, second and third trimester and after delivery[217]

9.3 MODIFICATONS PATHOLOGIQUES

Cependant, on a signalé qu'une diminution du double apport sanguin hépatique précédait l'apparition du syndrome HELLP (**Kawabata et al. 2006**) [4]. De plus, une résistance accrue de l'artère hépatique au flux sanguin a été observée dans la PE en présence ou en l'absence du syndrome HELLP (**Oosterhof et al. 1994**) [221].

Tableau 8 : HEPATIC BLOOD FLOW

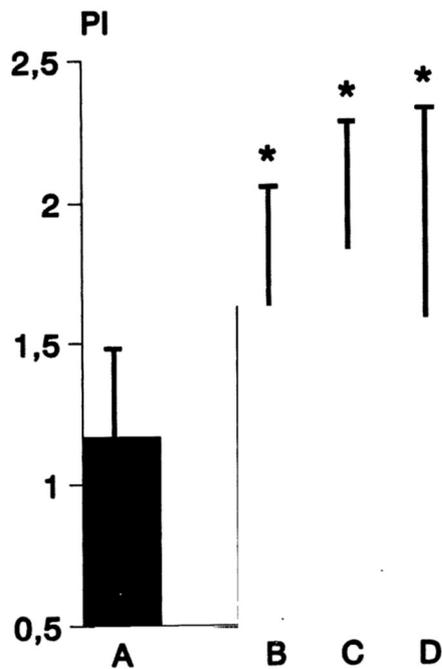
	HELLP syndrome (n = 20)	Healthy controls (n = 20)
Hepatic artery blood flow (l/min)	0.27 ± 0.05*	0.80 ± 0.07
Portal vein blood flow (l/min)	0.68 ± 0.04*	1.53 ± 0.13
Total hepatic blood flow (l/min)	0.95 ± 0.06*	2.33 ± 0.18

* $p < 0.05$.

Le débit sanguin artériel hépatique, le débit sanguin de la veine porte et par conséquent le débit sanguin hépatique total ont diminué de manière significative chez les femmes atteintes du syndrome HELLP.

Lautt et al. ont démontré que le débit sanguin artériel hépatique augmentait lorsque le débit veineux portal était diminué, mais qu'il n'y avait pas d'augmentation compensatoire du débit sanguin portal lorsque le débit artériel hépatique était diminué. De plus, **Kawasaki et al.** ont décrit que chez des rats éveillés et non attachés, six modèles différents de relation entre le flux sanguin artériel hépatique et le flux sanguin veineux portal ont pu être démontrés après plusieurs interventions pharmacologiques et physiologiques.

Dans le groupe avec prééclampsie, l'indice de pulsatilité de l'artère hépatique a augmenté de manière significative ($p < 0,05$) pour atteindre une valeur moyenne de 1,63 (SD 0,32). Les grossesses compliquées par la prééclampsie et le syndrome HELLP ont également montré une augmentation significative de l'indice de pulsatilité de l'artère hépatique 1,83 (SD 0,33) par rapport au groupe de référence. Chez les femmes présentant le syndrome HELLP mais sans protéinurie, l'indice de pulsatilité de l'artère hépatique était également significativement augmenté (1,51 {, SD 0,61).



Mean (\pm SD) pulsatility index (PI) of common hepatic artery in uncomplicated pregnancies (A, $n = 37$), pregnancies complicated by preeclampsia (B, $n = 11$), or HELLP with or without proteinuria (C, $n = 13$; D, $n = 7$, respectively).
A,temk, Significantly different from uncomplicated pregnancies ($p < 0.02$).

Figure 44 Mean (\pm SD) pulsatility index (PI) of common hepatic. Artery [221]

Selon Gosling et King, un indice de pulsatilité accru indique une résistance accrue au flux sanguin en aval. Les résultats actuels indiquent donc que la résistance vasculaire au flux sanguin dans le foie est accrue en cas de prééclampsie, en présence ou en l'absence du syndrome HELLP.

Tableau9: Blood flow parameters of hepatic artery and portal vein in controls and preeclampsia with or without HELLP syndrome [4]

	Controls	Preeclampsia without HELLP	Preeclampsia with HELLP	P value
No. of participants	60	49	9	
Hepatic artery				
Cross-sectional area (cm ²)	0.7 (0.3)	0.8 (0.3)	0.5 (0.2) [†]	0.01
Time-averaged mean velocity(cm/s)	24.5 (4.6)	25.8 (4.9)	22.3 (4.5)	0.09
Blood flow (l/min)	0.9 (0.4)	1.2 (0.4)*	0.6 (0.2) [†]	< 0.001
Resistive index	0.76 (0.06)	0.78 (0.06)	0.81 (0.07)	0.13
Beam angle (deg.)	50 (10)	53 (6)	51 (5)	0.46
Portal vein				
Cross-sectional area (cm ²)	1.7 (0.4)	1.5 (0.4)	0.5 (0.2)* [†]	< 0.001
Time-averaged mean velocity (cm/s)	18.8 (4.1)	15.3 (3.8)*	13.8 (2.1)*	< 0.001
Blood flow (l/min)	1.9 (0.5)	1.3 (0.4)*	0.5 (0.2)* [†]	< 0.001
Beam angle (deg.)	29 (19)	26 (24)	22 (19)	0.615
Total liver blood flow (l/min)	2.8 (0.7)	2.5 (0.6)	1.1 (0.3)* [†]	< 0.001

All data represent mean values and standard deviation

* $P < 0.05$ against control, [†] $P < 0.05$ against the preeclampsia without HELLP syndrome (one-way ANOVA followed by the Scheffé F-test)

Dans la prééclampsie sévère sans syndrome HELLP, le débit sanguin veineux portal a diminué de manière significative pour atteindre environ 70 % du contrôle, mais le débit sanguin artériel hépatique a semblé être légèrement élevé pour atteindre environ 130 % du contrôle (non significatif).

Par conséquent, il n'y avait pas de différence significative dans le débit sanguin hépatique total entre la prééclampsie sévère sans syndrome HELLP et le groupe témoin.

En revanche, dans le cas du syndrome HELLP, le débit sanguin veineux portal et le débit sanguin artériel hépatique ont tous deux diminué de manière significative pour atteindre respectivement environ 30 et 70 % du contrôle ; en conséquence, le débit sanguin hépatique total a nettement diminué pour atteindre environ 40 % du contrôle.

Le débit sanguin hépatique total était réduit chez les femmes atteintes de prééclampsie sévère qui ont développé un syndrome HELLP dans les 4 jours suivant l'examen, mais pas chez les femmes atteintes de prééclampsie sévère sans syndrome HELLP.

Étant donné que les changements du débit sanguin veineux portal étaient similaires dans la prééclampsie sévère avec ou sans syndrome HELLP, bien que plus prononcés dans le syndrome HELLP, le principal déterminant de la différence était le débit sanguin artériel hépatique. En outre, le résultat le plus important de cette étude était que la diminution de l'apport sanguin hépatique double précédait l'apparition du syndrome HELLP.

10 COMPLICATIONS

10.1 INTRODUCTION

Toute complication rencontrée pendant la grossesse et l'accouchement peut potentiellement mettre en jeu le pronostic maternel et /ou foetal, et surtout dans Le HELLP syndrome qui est une complication obstétricale grave et est considéré comme un trouble multisytémique. Les complications maternelles et périnatales sont fréquemment observées chez les patients atteints de syndrome HELLP. **Gasem et al.** ont étudié 64 femmes atteintes du syndrome HELLP dans un service d'obstétrique et de gynécologie d'Arabie saoudite et ont constaté que le taux de complications maternelles était de **34 %**. [222]. En revanche, Yildirim et al. ont examiné 303 patientes atteintes de HELLP syndrome en Turquie et ont rapporté une incidence globale de 53,1 % de complications maternelles. Gedik et al ont eudie 77 patientes avec ce trouble en soins intensifs, 33 (56%) ont eu une ou plusieurs complications maternelles[223].

Les complications maternelles les plus fréquentes étaient la CIVD, l'insuffisance rénale aiguë, l'hémorragie du post-partum, le décollement placentaire et l'hémorragie intracérébrale.

Le syndrome HELLP évoluerait vers une CIVD chez 15 à 38 % des patients. Les patientes qui ont développé une CIVD étaient 1,6 fois plus susceptibles de faire une hémorragie post-partum et 5,4 fois plus susceptibles de faire une hémorragie intracérébrale que celles qui n'ont pas développé de CIVD. En Inde, la prééclampsie représentait 47 % des cas d'IRA de la grossesse, le syndrome HELLP 6,8 % et la stéatose hépatique aiguë de la grossesse 3,8 %.

Dans son etude **Martinez et al.** ont signalé que trente-quatre (**20 %**) des 173 patientes atteintes du syndrome HELLP, qu'ils ont suivies entre 1995 et 1996, ont développé une IRA insuffisance rénale aigue. Ils ont indiqué que la plupart des patientes avaient un débit urinaire supérieur à 800 ml/jour et que seulement dix (5,7 %) des grossesses ont nécessité une dialyse. Le taux de mortalité maternelle était de 12%. Les décès étaient dus au SDRA et à l'hémorragie cérébrale. **Selcuk et al.** ont mené une étude dans laquelle ils ont comparé la fréquence des IRA liée à la grossesse entre les années 1989 et 1999 et ont détecté que dans quatorze (35,9 %) des trente-neuf patientes gravides, l'étiologie etait en rapport avec le syndrome HELLP. De plus, 71% de ces patientes ont developpe en HELLP syndrome dans le [ost partum. La durée de l'oligo-anurie était plus longue chez les patients atteints du syndrome HELLP. Chez seulement sept des patients atteints du syndrome HELLP l'insuffisance rénale s'est avérée irréversible. Chez les patients atteints d'IRA liée à la grossesse et avec syndrome HELLP, la fréquence de la mortalité n'était pas différente (28,5 % et 31,8 % respectivement).

Haddad et al. ont rapporté une incidence globale de complications maternelles de 38 %. des cas, IRA (5%), HRP (90%), CIVD (8%), œdème pulmonaire (10%) ont été détectés. D'autre part, deux patients (1%) sont décédés à cause d'une hémorragie intracrânienne et d'un SDRA. Seulement onze (6%) des 183 grossesses ont été détectées comme présentant simultanément une éclampsie et un syndrome HELLP.

Deux femmes admises à plus de 32 semaines de gestation sont décédées (1 %). Le décès était lié à une hémorragie intracrânienne dans un cas et à un syndrome de détresse respiratoire aiguë compliquant une pneumonie et une septicémie dans un autre cas. Trois femmes (1,6 %) ont présenté des hématomes hépatiques (2 subcapsulaires, 1 intrahépatique) et une a souffert d'une cécité passagère.

L'hémorragie et la rupture du foie sont les complications les plus inhabituelles et les plus graves associées au HELLP syndrome. La thrombocytopénie est une caractéristique importante du syndrome HELLP, ce paramètre est utilisé pour déterminer la gravité de la maladie.

Martin et al. ont identifié la numération plaquettaire et le taux de LDH comme des indicateurs utiles POUR évaluer la gravité et la guérison de ce syndrome. Selon Catanzarite et al, *les patientes atteintes du syndrome HELLP qui ont des taux sériques élevés d'AST (>2000 U/L) et de LDH (>3000 U/L) présentent un risque élevé de mortalité (HELLP fulminant).*

Hapuczi et al ont montré que la numération plaquettaire et les taux sériques de LDH, AST et de bilirubine totale étaient des indicateurs utiles de la progression du syndrome HELLP. En revanche, **Haddad et al** ont étudié 183 femmes atteintes de ce trouble et ont conclu que les paramètres de laboratoire ne sont pas des facteurs prédictifs de complications maternelles.

10.2 HEMATOME SOUS CAPSULAIRE

Dysfonctionnement hépatique/rupture hépatique/hématome hépatique L'insuffisance hépatique et l'hémorragie ou l'hématome hépatique sont des complications graves du syndrome HELLP. L'hématome subcapsulaire touche 0,9 % à 1,6 % des patientes souffrant du syndrome HELLP. Ospina-Tascón et al, dans une étude sur le dysfonctionnement microcirculatoire dans la prééclampsie sévère chez les femmes atteintes du syndrome HELLP, ont découvert que la combinaison de la microangiopathie et du vasospasme est responsable des complications des organes terminaux.

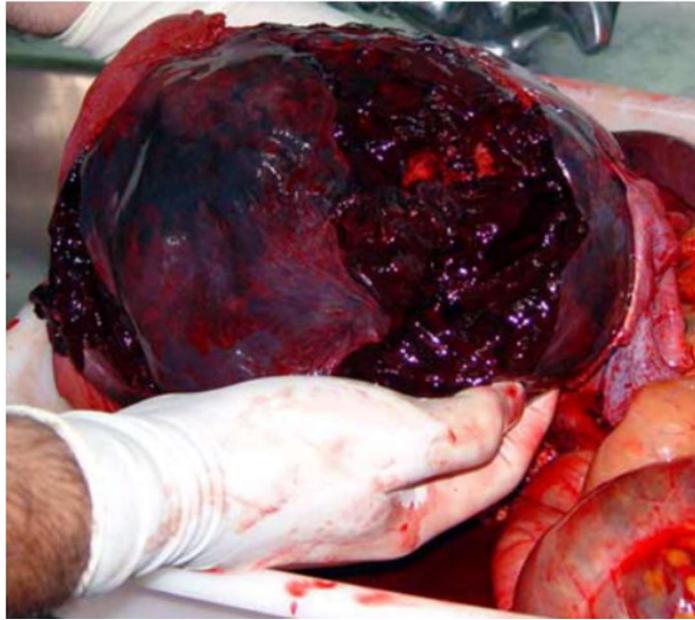


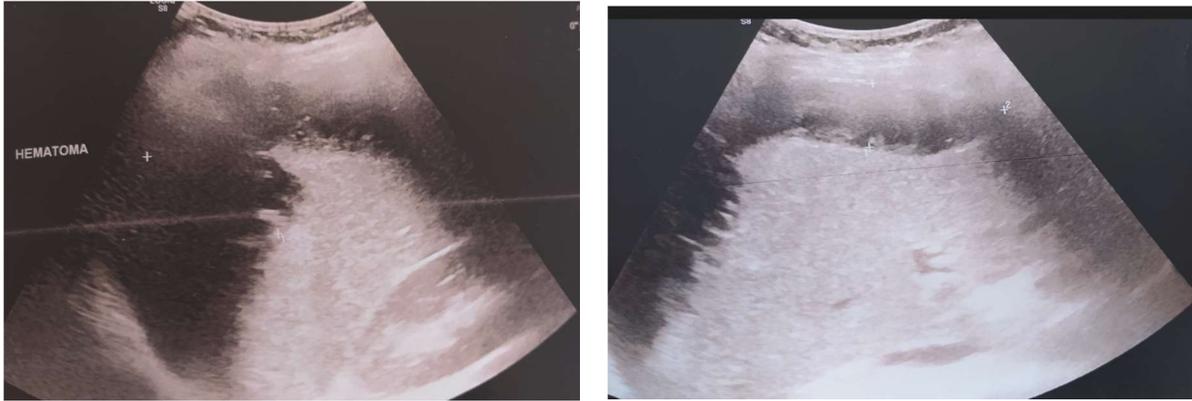
Figure 45 HEMATOME SOUS CAPSULAIRE [26]

Le SLH-Subcapsular Liver Hematoma se produit entre la capsule de Glisson et le parenchyme hépatique et peut augmenter de manière significative le taux de mortalité maternelle, est entre **17% et 59%**, et ses conséquences dépendent également du moment précis du diagnostic et de la disponibilité des interventions thérapeutiques. L'incidence du SLH est de **2 %** des grossesses compliquées par le syndrome HELLP, avec un risque accru chez les femmes d'un âge avancé et/ou multipares (incidence 10 fois supérieure à celle des primipares). Il peut être confondu avec une embolie pulmonaire ou une autre pathologie intra-abdominale. La rupture d'un hématome sous-capsulaire peut entraîner une issue catastrophique. La rupture spontanée du foie chez la femme enceinte a été décrite pour la première fois en 1844 par Abercrombie.

Bien que le traitement principal d'un hématome hépatique subcapsulaire soit la chirurgie, Ditisheim et Sibai ont récemment rapporté qu'un traitement conservateur pouvait être efficace chez un grand nombre de patients présentant un hématome hépatique subcapsulaire non rompu. Le traitement conservateur comprend une transfusion sanguine si nécessaire, la correction de la coagulopathie et une imagerie en série par ultrasons ou tomographie pour surveiller la taille de l'hématome.

La rupture d'un hématome sous-capsulaire du foie est l'une des complications les plus redoutables et potentiellement mortelles du syndrome HELLP.

Figure 46: HEMATOME SOUS CAPSULAIRE CHU SETIF



Les signes cliniques de l'hématome hépatique subcapsulaire peuvent inclure une douleur dans le quadrant supérieur droit ou une douleur épigastrique, une forte douleur à l'épaule, des nausées, des vomissements, une distension abdominale et un choc hypovolémique. En raison de sa présentation variable et de sa faible incidence, le diagnostic de l'hématome subcapsulaire dans le syndrome HELLP est souvent retardé, et les traitements médicaux et chirurgicaux peuvent être inappropriés.

Les pierres angulaires du diagnostic sont l'examen clinique, les résultats de laboratoire et l'imagerie hépatique. Si une atteinte hépatique est suspectée, une imagerie hépatique par échographie transabdominale (TAUS), tomographie assistée par ordinateur (CT) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être réalisée. Le traitement non opératoire et conservateur comprend une assistance médicale intensive avec perfusion de sang et de produits sanguins avec ou sans embolisation percutanée des artères hépatiques. La douleur est causée par l'étirement de la capsule de Glisson en rapport avec l'obstruction sinusoidale. Une activation sous-jacente et spontanée de la cascade de coagulation avec consommation des plaquettes et hémorragie périportale, entraîne via la confluence des nécroses hémorragiques, la formation d'hématome et cela est presque toujours accompagné d'un dysfonctionnement hépatique sévère et qui peut donner une insuffisance hépatique.

La rupture du foie est précédée d'un hématome parenchymateux qui se développe presque toujours dans le lobe droit. Dans de rares cas, les hématomes hépatiques peuvent être associés à des hématomes rénaux. Dans la plus grande série rétrospective monocentrique de 777 patients atteints du syndrome HELLP de classe 1, 2 ou 3, Martin et al ont trouvé un hématome hépatique subcapsulaire chez une patiente de classe 3, un chez une patiente de classe 2, et la seule rupture du foie observée chez une patiente HELLP de classe 1. **Barton et Sibai** n'ont trouvé aucune corrélation entre la présence d'une imagerie hépatique anormale et la gravité des anomalies des tests de la fonction hépatique. Cependant, la gravité de la thrombocytopénie était en corrélation

avec l'étendue des résultats de l'imagerie hépatique. En cas de forte suspicion de rupture hépatique, il faut procéder à une laparotomie sans délai avant l'installation des signes de choc.

Dans la série de **Sibai et al**, qui ont étudié 112 patientes pré-éclampsiques sévères atteintes de HELLP syndrome sur une période de 8 ans, 2 patientes (**1,8 %**) ont présenté un hématome sous-capsulaire rompu du foie. Rinehart et al ont effectué une recherche dans la littérature anglaise pour trouver des rapports d'hémorragie hépatique ou de rupture hépatique pendant la grossesse entre 1960 et 1997, *Cent quarante et une patientes présentant une hémorragie hépatique avec ou sans rupture ont été rapportées.*

Rinehart et al ont examiné 121 cas de rupture hépatique spontanée associée à la prééclampsie et ont signalé que le taux de mortalité maternelle était de **30 %**. Vigil De Gracia et al ont examiné 180 cas et 90 % d'entre eux étaient compliqués par le syndrome HELLP et dans 90 % des cas, la capsule s'était rompue. La mortalité maternelle était de **22%** et la mortalité périnatale de **31%**. Hunter et al et Wicke et al ont chacun décrit des formes similaires chez lesquelles la transplantation hépatique a été considérée comme une mesure de sauvetage. Dans une étude réalisée à Cali, en Colombie, sur 132 femmes atteintes de HELLP il y a eu quatre décès maternels - trois des femmes qui sont décédées avaient une insuffisance hépatique. Dans leur examen de 693 femmes atteintes du syndrome HELLP, Keiser et al ont cité une incidence de **10 %** d'éclampsie concomitante.

Sep et al ont signalé que la prééclampsie compliquée par le syndrome HELLP présentait une morbidité plus grave que la "prééclampsie isolée" et ils ont postulé que les deux troubles sont distincts. Reimer et al ont trouvé une différence dans le rapport entre les protéines de phase aiguë antiangiogéniques et inflammatoires dans ces deux conditions et sont arrivés à des conclusions similaires. Sibai et Stella ont discuté certains de ces aspects sous la rubrique "prééclampsie-éclampsie atypique".

La prise en charge chirurgicale fait appel à une ou plusieurs interventions, notamment le tamponnement, le drainage, la ligature de l'artère hépatique et/ou la résection hépatique des zones affectées du foie, la mesure ultime étant la transplantation hépatique.

Les grossesses compliquées par HELLP syndrome et la formation d'un hématome hépatique subcapsulaire nécessitent un plan de prise en charge bien formulé. La prise en charge d'un hématome contenu consiste à stabiliser la patiente; la chirurgie étant réservée à celles qui ne peuvent être stabilisées sur le plan hémodynamique.

L'embolisation par cathéter a également été utilisée dans la gestion d'hématomes hépatiques. Wilson et Marshall recommandent de passer à la chirurgie s'il y a des preuves d'instabilité hémodynamique ou de perte de sang continue, de douleur croissante, ou d'expansion ou d'infection documentée de l'hématome. Plusieurs traitements chirurgicaux ont été décrits, en fonction de la gravité de la rupture. Le traitement chirurgical peut comprendre le tamponnement des surfaces hémorragiques avec drainage de l'espace périhépatique, le tamponnement avec un voile de collagène, et la résection. Si une rupture s'est produite, les patients sont mieux prise en charge par une équipe expérimentée en chirurgie des traumatismes hépatiques. Lorsque l'hémorragie ne peut être contenue et qu'une insuffisance hépatique aiguë s'est produite, une transplantation hépatique a été rapportée.

Pour une classification correcte des lésions hépatiques et une orientation vers un traitement approprié, l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST) est utilisée pour classer l'étendue du traumatisme hépatique entre les grades I et VI.

Tableau10: CLASSIFICATION HEMORRAGIES HEPATIQUES

Grade	Type of Injury	Description of Injury
I	Hematoma Laceration	Subcapsular, <10% surface area Capsular tear, <1cm parenchymal depth
II	Hematoma Laceration	Subcapsular, 10%-50% surface area Intraparenchymal <10 cm diameter Capsular tear 1-3 cm parenchymal depth, <10 cm length
III	Hematoma Laceration	Subcapsular, >50% surface area of ruptured subcapsular or parenchymal hematoma Intraparenchymal >10 cm Capsular tear >3 cm parenchymal depth
IV	Laceration	Parenchymal disruption involving 25%-75% hepatic lobe or involves 1-3 Couinaud segments
V	Laceration Vascular	Parenchymal disruption involving >75% of hepatic lobe Juxtahepatic venous injuries (retrohepatic vena cava / central major hepatic veins)
VI	Vascular	Hepatic Avulsion

À l'inverse, une prise en charge chirurgicale est indiquée pour les patients présentant une mauvaise évolution, en plus des transfusions sanguines. Ces procédures peuvent inclure le packing périhépatique et le drainage du site chirurgical, la ligature de la branche appropriée de la veine porte ou de l'artère hépatique, l'épiploplastie et la résection partielle du foie. Une transplantation hépatique a été réalisée lorsque l'hémorragie ne pouvait être contenue. Bien que la patiente, dans ce cas, ait été classée en classe IV de l'AAST, elle a bien répondu à une gestion conservatrice avec, des transfusions sanguines et une surveillance continue. Malgré les efforts chirurgicaux la rupture hépatique est mortelle dans un tiers des cas par état de choc

hémorragique. En plus de la terminaison de grossesse, le facteur causal, le contrôle chirurgical de l'hémorragie est la plus urgente pour le traitement de cette pathologie. Les constatations les plus courantes dans le syndrome HELLP associé à une rupture hépatique sont des douleurs épigastriques/du quadrant supérieur droit, l'hypotension, l'état de choc, les nausées et les vomissements, les douleurs. Il existe une variation considérable dans la présentation de la rupture hépatique; les signes et les symptômes pouvant être en rapport avec. La rupture hépatique peut se produire avant l'accouchement, après l'accouchement ou même pendant le travail. Par conséquent, un indice élevé de suspicion clinique de la possibilité d'une rupture hépatique est nécessaire lorsqu'une patiente atteinte de prééclampsie présente des douleurs abdominales supérieures.

10.3 L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE

10.3.1 INTRODUCTION

Pregnancy-related acute kidney injury (Pr-AKI), Les lésions rénales aiguës liées à la grossesse restent un problème de santé publique important, Les causes traditionnelles de Pr-AKI, telles que les avortements septiques et la septicémie puerpérale, ont été remplacées par des maladies hypertensives, telles que la prééclampsie et les microangiopathies thrombotiques comprenant le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUA)[224].

En Afrique, une étude récente menée au Maroc a fait état de 6,6 cas de Pr-AKI pour 1 000 accouchements, dont 16 % ont nécessité une dialyse. Pr-AKI, est également associée à une mortalité et une morbidité fœtales importantes. Le risque de mortalité périnatale est multiplié par 3,4 par rapport aux grossesses sans Pr-AKI. La définition de Pr-AKI utilisée dans la littérature est variable, allant d'une augmentation de la créatinine sérique à une AKI nécessitant une dialyse. Les changements hémodynamiques et vasculaires de la grossesse normale entraînent une augmentation de 40 à 50 % du taux de filtration glomérulaire. Ainsi, une créatinine sérique qui se situe dans la fourchette normale pour la population générale pourrait refléter un compromis significatif de la fonction rénale chez une femme enceinte. La grossesse entraîne une augmentation du volume sanguin, une diminution de la résistance vasculaire systémique et une augmentation du débit cardiaque. Dans le cadre d'une hyperfiltration, d'une vasodilatation intrarénale et d'une augmentation du débit plasmatique effectif, le taux de filtration glomérulaire augmente de 40 à 60 %, ce qui entraîne une réduction physiologique de la créatinine sérique.¹⁰ Le taux normal de créatinine sérique pendant la grossesse est inférieur

au taux de base, se situant généralement entre 0,4 et 0,6 mg/dL. En raison de la créatinine de base plus faible pendant la grossesse, la détection de l'IRA est encore plus compliquée [225].

Dans la population générale, les critères **RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End Stage)** et **AKIN (Acute Kidney Injury Network)** sont couramment utilisés pour définir et classer l'insuffisance rénale aiguë, mais ils ne sont pas bien validés pendant la grossesse. Néanmoins, des études récentes utilisant les critères RIFLE et AKIN rapportent que la plupart des cas de Pr-AKI appartiennent à la catégorie AKIN de stade 1 et qu'une catégorie RIFLE plus élevée était associée à des résultats plus mauvais. Bien que d'autres études visant à valider ces critères dans le Pr-AKI soient nécessaires, ils peuvent apporter une uniformité indispensable.

Tableau11: The RIFLE Criteria for Acute Kidney Injury.[226]

Table 1. The RIFLE Criteria for Acute Kidney Injury.

	Serum Creatinine (SCr) Criteria	Urine Output (UO) Criteria
Risk (0)	Increased creatinine \times 1.5	UO $<$ 0.5 mL/kg/h \times 6 h
Injury (1)	Increased creatinine \times 2	UO $<$ 0.5 mL/kg/h \times 12 h
Failure (2)	Increased creatinine \times 3 or SCr \geq 4 mg/dL	UO $<$ 0.3 mL/kg/h \times 24 h or anuria \times 12 h
Loss (3)	Persistent ARF = complete loss of renal function $>$ 4 weeks	
End-stage renal disease	End-stage renal disease ($>$ 3 months)	

Abbreviations: ARF, acute renal failure; RIFLE, risk, injury, failure, loss, and end-stage renal failure.

Tableau 2 : KDIGO definition of AKI for adults and children. From: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group[227]

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR \geq 0.3 mg/dl (\geq 26.5 μ mol/l) increase	$<$ 0.5 ml/kg/h for 6–12 h
2	2.0–2.9 times baseline	$<$ 0.5 ml/kg/h for \geq 12 h
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to \geq 4.0 mg/dl (\geq 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patient $<$ 18 years, decrease in eGFR to $<$ 35 ml/min per 1.73 m ²	$<$ 0.3 ml/kg/h for \geq 24 h OR Anuria for \geq 12 h

Chez les femmes atteintes de prééclampsie, le taux de filtration glomérulaire ne diminue que de 30 à 40 %, ce qui entraîne une légère augmentation de la créatinine sérique. Une étude prospective observationnelle multicentrique portant sur 157 femmes admises pour prééclampsie en Afrique du Sud a montré que l'IRA était fréquente chez les femmes atteintes de prééclampsie et qu'elle était associée à une mortalité maternelle et périnatale plus élevée. Parmi la cohorte étudiée, 15,3 % répondaient aux critères d'IRA : 6,9 % au stade 1, 4,3 % au stade 2 et 4,1 % au stade 3, et seuls deux tiers des femmes atteintes d'AKI ont récupéré leurs reins. Le risque d'insuffisance rénale aiguë de stade 2 ou 3 était 2,2 fois plus élevé chez les femmes souffrant

d'hypertension au cours d'une grossesse antérieure[228]. La prééclampsie peut être difficile à distinguer de l'évolution de l'IRC chez les patients souffrant d'une maladie rénale préexistante en raison du chevauchement des caractéristiques cliniques. La vitesse de déclin de la fonction rénale, ainsi que l'aggravation de la protéinurie, peuvent s'avérer utiles pour le diagnostic de la prééclampsie. En outre, les taux sériques maternels des facteurs angiogéniques solubles fms-like tyrosine kinase-1 et du facteur de croissance placentaire peuvent être utilisés pour distinguer la prééclampsie de l'IRC. **Rolfo et al** ont montré que les femmes atteintes de prééclampsie présentaient une augmentation significative des taux de tyrosine kinase-1 soluble de type fms, une augmentation des taux sériques de facteur de croissance placentaire et une augmentation du rapport tyrosine kinase-1 soluble de type fms/facteur de croissance placentaire (médiane 436) par rapport aux femmes atteintes d'IRC (médiane 4) [229].

Le syndrome HELLP, associé à la Pr-AKI dans **7 à 36 %** des cas, est classé comme un continuum prééclampsie/éclampsie, même si 20 % des cas ne présentent pas d'hypertension ou de protéinurie antérieures. L'IRA survient chez **3 à 15 %** des patients atteints du syndrome HELLP. L'IRA est souvent *multifactorielle* et, outre les modifications rénales caractéristiques de la prééclampsie, elle s'accompagne d'une coagulopathie qui entraîne des saignements et une *nécrose tubulaire aiguë*. Le syndrome HELLP est considéré comme un syndrome de type microangiopathie thrombotique en raison de la présence d'une thrombocytopénie, d'une hémolyse et d'une IRA. Comme dans le cas du PTT et du SHU, les biopsies rénales des femmes atteintes du syndrome HELLP peuvent parfois présenter des résultats de microangiopathie thrombotique, mais elles montrent généralement des manifestations compatibles avec une nécrose tubulaire aiguë[225].

En pratique, la différenciation de la prééclampsie/HELLP et d'autres causes, telles que le PTT/SHUS et la néphrite lupique, est difficile en raison du chevauchement des paramètres cliniques et de laboratoire, Mais cette distinction est importante, car un accouchement rapide est indiqué en cas de prééclampsie/HELLP sévère en raison du risque élevé de morbidité et de mortalité maternelles en cas de poursuite de la grossesse[225]. Dans la méta-analyse de Youxia Liu, 11 études portant sur près de 6 000 grossesses ont analysé la relation entre les lésions rénales aiguës liées à la grossesse et les résultats de la grossesse. Il a été confirmé que les lésions rénales aiguës liées à la grossesse étaient associées à un risque plus élevé de décès maternel (multiplié par 4,5), d'accouchement par césarienne (multiplié par 1,49) et de mortinatalité/décès périnatal (multiplié par 3,39)[230].

10.3.2 LESION GLOMERULAIRE DANS LA PREECLAMPSIE

Le gonflement et la vacuolisation des cellules endothéliales glomérulaires, qui peuvent entraîner l'oblitération de la lumière capillaire, se produisent dans la prééclampsie et sont appelés "endothéliose glomérulaire". Cette lésion typique a inspiré le terme "glomérules exsangues". En outre, les fenestrations endothéliales disparaissent, et le gonflement endothélial peut être si important que la touffe glomérulaire fait une hernie dans le tubule proximal, ce qu'on appelle le "pouting".

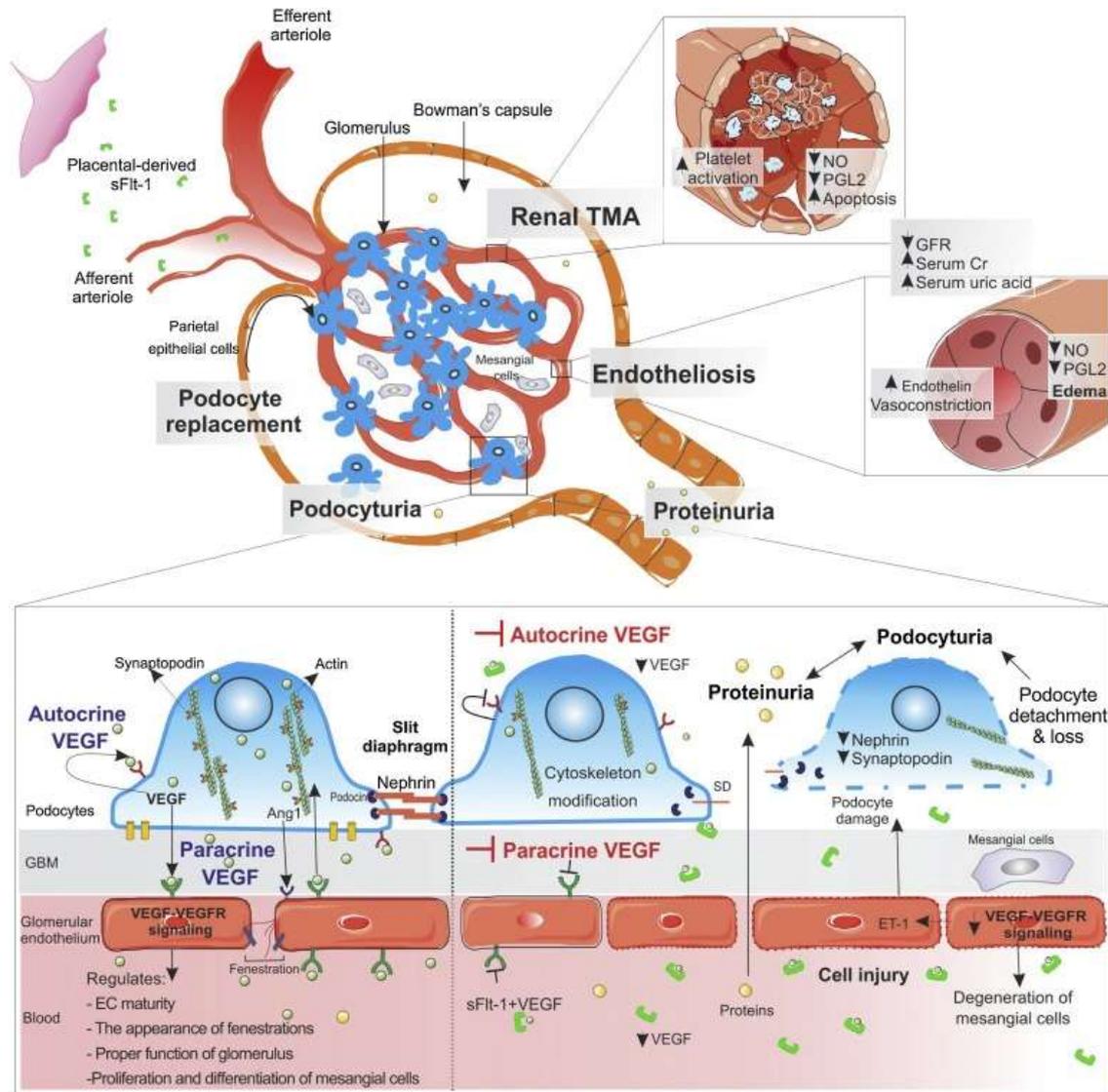


Figure 47 : Pathogenesis of glomerular endotheliosis, renal TMA and podocyte injury in PE [231]

A) Released mediators from hypoxic placenta cause a reduction in the level of vasodilators (e.g. PGI₂) or bioavailability of NO. B) TMA occurs due to the imbalance between anti- and pro-coagulant regulators along with the reduction in the circulating levels of NO and PGI₂ and increased concentration of TXA₂ released from injured ECs. Disseminated coagulation in glomerular vessels is observed. Glomerular endotheliosis and renal TMA lead to renal dysfunction including decreased GFR, and increased uric acid and creatinine. C) Schematic model of GFB in healthy (left) and preeclamptic (right) conditions. In healthy people podocyte specific VEGF acts in paracrine and autocrine ways on ECs and podocytes, respectively. Increased concentration of sFlt-1 antagonizes protective VEGF effect on ECs and induces ET-1 release. Produced ET-1 binds to receptors on podocytes and results in podocyte damage. In this condition the nephrin shedding will lead to slit diaphragm disintegrity,

actin alteration and cytoskeleton remodeling and finally proteinuria. Detachment of podocytes (podocyturia) is observed in patients with PE which precedes proteinuria. AngII: Angiotensin II, EC: Endothelial cell, ET-1: Endothelin-1, GFR: Glomerular filtration rate, IL-6: Interleukin-6, NO: Nitric oxide, PGI2: Prostacyclin, PKC: Protein kinase C, PlGF: Placental growth factor, ROS: Reactive oxygen species, SD: Slit diaphragm, sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1, TMA: Thrombotic microangiopathy, TXA2: Thromboxane A2, VEGF: Vascular endothelial growth factor, VEGFR: VEGF receptor.

En 1924, en utilisant la microscopie optique de l'époque, Mayer peut-être été l'un des premiers à suggérer un *gonflement endothélial glomérulaire* dans l'éclampsie, fournissant ainsi le premier indice qu'un dysfonctionnement endothélial pouvait jouer un rôle important dans la pathophysiologie de la maladie. La lésion a été décrite de manière définitive lorsque la microscopie électronique est devenue disponible, ainsi que avec des coupes fines pour la microscopie optique. Le dépôt de fibrine sous-endothélial glomérulaire peut être particulièrement dans les biopsies intrapartum qui se résorbent rapidement après l'accouchement. Les dépôts d'immunoglobulines (IgM et IgG) sont fréquents et de faible intensité, suggérant un piégeage non spécifique plutôt qu'un trouble auto-immun primaire. Bien que l'on pense que l'endothéliose glomérulaire soit une lésion rénale caractéristique Les dépôts d'immunoglobulines (IgM et IgG) sont fréquents et de faible intensité, suggérant un piégeage non spécifique plutôt qu'un trouble auto-immun primaire. Bien que l'endothéliose glomérulaire soit considérée comme une lésion rénale caractéristique de la prééclampsie, elle a également été signalée chez des femmes présentant un décollement placentaire. Dans la PE, les taux circulants élevés de sFlt1 neutralisent le VEGF podocytaire, privant ainsi l'endothélium glomérulaire de ce facteur de croissance essentiel. Outre le fait qu'il perturbe la fonction de barrière glomérulaire, ce qui entraîne une protéinurie, le taux élevé de sFlt1 circulant peut finalement être un facteur contribuant à la réduction du Kf dans l'EP en compromettant la densité et la taille des fenestrons endothéliaux et, par conséquent et donc la conductivité hydraulique glomérulaire

10.3.3 HELLP syndrome TMA ou pas TMA?

Le syndrome HELLP est considéré comme un trouble similaire à la TMA en raison de plusieurs similitudes entre les deux troubles : hémolyse mécanique, thrombocytopénie et IRA. Ces similitudes expliquent le chevauchement entre le syndrome de HELLP, TMA, et PE/E dans leur présentation clinique et biologique, surtout chez les patientes enceintes pres du terme. Cependant, la biopsie rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë associée au syndrome HELLP révèle rarement (15 %) des caractéristiques typiques de TMA. Les lésions les plus courantes chez ces patients sont *l'endothéliose glomérulaire*, similaire aux lésions de l'EP, et les lésions de nécrose tubulaire aiguë. La résolution complète habituelle de ces deux

types de lésions rénales peut expliquer l'issue rénale globalement favorable chez ces patients. Ces résultats soulèvent la question de savoir si le syndrome de HELLP est une TMA.

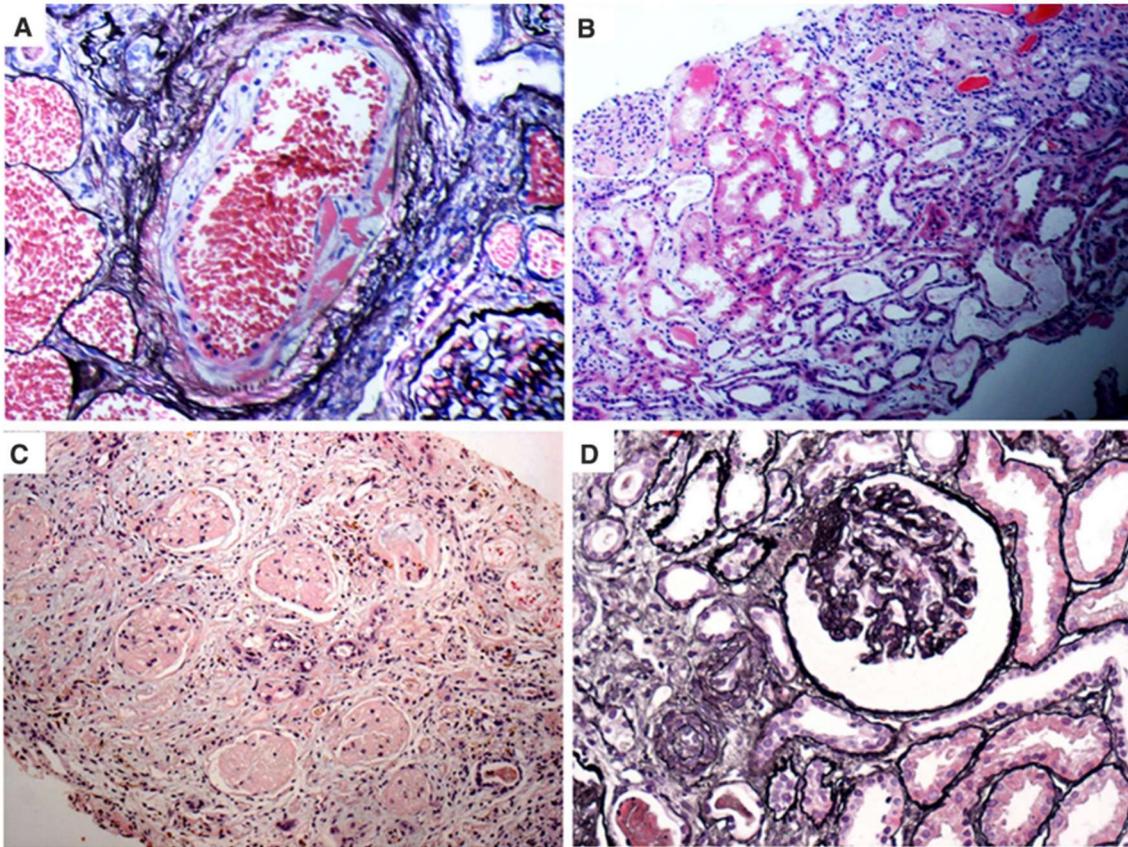


Figure 48 : Thrombotic microangiopathy with acute tubular necrosis AND Acute renal cortical necrosis [232]

Thrombotic microangiopathy with acute tubular necrosis . a The interlobular arteriole showed marked intimal mucoid swelling and wall thickness (periodic acid-silver methenamine (PASM), ×200). b Proximal tubules showed extensive epithelial attenuation, brush border loss, and dilated lumens with prominent interstitial edema (hematoxylin and eosin (HE), ×100). c, d Acute renal cortical necrosis . c Most (82.9%; 34/41) glomeruli show necrotic dissolution with a loss of glomerular integrity (HE, ×100). d Ischemic collapse with wrinkling of the GBM and an expanded Bowman's capsule cavity in the remaining glomeruli. An adjacent small arteriole shows narrowing of the lumen because of wall thickening (PASM, ×200)

10.4 Coagulation intravasculaire disséminée CIVD

La CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), est l'une des principales causes de mortalité maternelle dans le monde, souvent secondaire à des complications maternelles et/ou fœtales sous-jacentes, notamment le décollement placentaire, l'embolie amniotique, le HELLP syndrome. Une sensibilisation accrue est essentielle au diagnostic de cette affection. Les patientes atteintes de CIVD peuvent se présenter à des cliniciens qui n'ont pas forcément

d'expérience dans divers aspects de la thrombose et de l'hémostase. Par conséquent, le diagnostic de CIVD n'est souvent envisagé que lorsque le patient a déjà présenté une hémorragie incontrôlable ou une défaillance multiviscérale, qui représentent tous des scénarios irrémédiables. La CIVD se caractérise par une suractivation concomitante des systèmes de coagulation et de fibrinolyse, entraînant une thrombose microvasculaire généralisée, une interruption de l'irrigation sanguine de différents organes, une ischémie et une défaillance de plusieurs organes. Cette activation extensive de la cascade de coagulation conduit à la consommation et à la déplétion des plaquettes et des protéines de coagulation, ce qui peut provoquer des saignements graves concomitants. La CIVD est un processus qui prend naissance dans la microvasculature, ou l'endothélium vasculaire, l'organe le plus omniprésent dans le corps humain. Une génération excessive et dérégulée de thrombine due à un dysfonctionnement endothélial marqué peut entraîner des lésions organiques dues à des microthrombi. La plupart des troubles inflammatoires comme la prééclampsie sont associés à la libération de grandes quantités de facteur de Von Willebrand dans la circulation. Dans des circonstances normales, les formes multimères ultra larges du facteur de Von Willebrand sont clivées par une enzyme métalloprotéase, l'ADAMTS-13. Mais en cas d'inflammation grave, l'enzyme est neutralisée et la conséquence est une agrégation plaquettaire et des microthrombi.

La CIVD est toujours secondaire à un trouble sous-jacent. En effet, elle est associée à des complications de la grossesse telles que le HRP, le syndrome HELLP, la prééclampsie, la mort in utero différée, la septicémie, l'hémorragie post-partum (HPP), la stéatose hépatique aiguë et l'embolie amniotique. En règle générale, le taux de CIVD pendant la grossesse varie entre les pays de 0,03 à 0,35%. En outre, les rapports existants suggèrent des différences dans les mécanismes sous-jacents conduisant à la CIVD. Alors que dans les pays en développement, la prééclampsie et le syndrome HELLP sont les causes les plus fréquentes de CIVD, dans les pays développés, les principales causes sont le décollement placentaire et l'hémorragie du post-partum. Le syndrome HELLP est associé à une fréquence élevée de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), allant de **2,2 à 39 %** selon divers rapports. Le taux de CIVD chez les femmes souffrant d'un syndrome HELLP est d'environ 15 %.

Published criteria and rates of DIC in women with HELLP syndrome [233]

Author	DIC criteria	HELLP (n)	DIC (n)	DIC %	Ref.
Sibai et al. (1986) Retrospective cohort study	Three criteria*	112	42	38	1
van Dam et al. (1989) Prospective cohort study	Hellgren DIC score†	18	8s ⁵ 7 m ⁶	44.4 39	2
Sibai et al. (1993) Retrospective cohort study	Five criteria‡	442	92	21	3
Visser and Wallenburg (1995) Case-control study	Hellgren DIC score†	128	3	2.2	4
Audibert et al. (1996) Retrospective cohort study	Three out of five criteria¶	67	10	15	5
Haddad et al. (2000) Cohort study	Three or more of five criteria§	183	15	8	6
Deruelle et al. (2006) Postpartum study	Four criteria?	20	10	2.2	7
Osmanagaoglu et al. (2006) Retrospective cohort study	Five criteria#	37	2	5	8

s⁵ = suspect DIC, m⁶ = manifest DIC.

*Three criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 3 g/L, FDP > 400 µg/L.

†Hellgren score: platelets < 150 × 10⁹/L, PT < 70%, anti-thrombin activity < 80%, FDP > 400 µg/L, and fibrinogen < 1.5 g/L. Two of the scores: suspect DIC, three or more: manifest DIC.

‡Five criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 3 g/L, FDP > 400 µg/L, prolonged PT (≥14 s) and partial thromboplastin time (≥40 s).

¶Three out of five criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 0.3 g/L, FDP > 400 µg/L, or D-dimer, or prolonged PT (>14 s) and partial thromboplastin time (>40 s).

§Three of more of five criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 0.3 g/L, FDP > 400 µg/L, or PT > 14 s and partial thromboplastin time > 40 s.

?Four criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 2 g/L, FPD > 400 µg/L, D-dimer > 2 mg/L.

#Five criteria: platelets < 100 × 10⁹/L, fibrinogen < 0.3 g/L, prolonged PT > 14 s, partial thromboplastin time > 40 s, FDP > 400 µg/L or D-dimer > 0.8 mg/L.

D'après les complications maternelles du syndrome HELLP, il semble qu'il existe plusieurs mécanismes susceptibles de provoquer une CIVD chez ces femmes. La forte association du HELLP avec décollement placentaire suggère que la coagulopathie de consommation peut être un mécanisme important de la CIVD dans ce syndrome. En outre, l'atteinte hépatique peut contribuer soit en raison d'une réduction de la production des protéines de la coagulation ou en raison d'une d'un hématome et/ou d'une rupture du foie (environ 1%) des femmes présentant un syndrome HELLP. Les récentes avancées dans la compréhension des mécanismes de la CIVD dans le syndrome HELLP suggèrent que le décollement plutôt que le dysfonctionnement hépatique est le moteur du développement de la CIVD chez ces patientes. En effet, le taux de décollement placentaire était de 5,6 % chez les femmes atteintes du syndrome HELLP sans CIVD, contre 42,9 % chez celles atteintes de CIVD, ce qui suggère que le principal mécanisme sous-jacent conduisant à la CIVD dans le syndrome HELLP est lié à la déportation des trophoblastes dans la circulation maternelle plutôt qu'à un dysfonctionnement hépatique intrinsèque.

En effet, Audibert et al ont rapporté que le taux de décollement placentaire était de 5 % chez les femmes prééclampsie sévère, 4 % chez les femmes présentant un HELLP Partiel, et de 9 %

chez les femmes présentant un syndrome HELLP complet. En outre, Sibai et al. ont rapporté un taux de décollement placentaire de 16 % chez 442 femmes présentant un HELLP syndrome. Chez les femmes atteintes du syndrome HELLP, la CIVD se produit d'une façon concomitante avec un décollement placentaire dans **11 à 20 %** des cas. Les lésions hépatiques sont l'une des atteintes caractéristiques du syndrome HELLP. Les mécanismes exacts ne sont pas connus, mais Strand et al ont démontré que le ligand CD95 (APO-1, Fas) dérivé du placenta provoquait des lésions dans les hépatocytes et entraînait l'apoptose de ces derniers, chez les femmes souffrant d'un HELLP syndrome. Ce phénomène entraîne un certain degré de lésions hépatiques qui peut entraîner une élévation des enzymes hépatiques dans les cas bénins, jusqu'à des lésions plus importantes qui affectent la fonction hépatique et entraînent une réduction de la production de fibrinogène, de facteurs de coagulation et des protéines anti-coagulation, et dans les cas les plus graves, hématome et rupture du foie chez 1 % des femmes atteintes de ce syndrome. La prééclampsie est associée à une réponse inflammatoire maternelle systémique qui trouve son origine dans une activation inappropriée des réponses cellulaires inflammatoires maternelles dont l'activation des granulocytes, la libération accrue de la cytokine inflammatoire facteur de nécrose tumorale- α et ses deux récepteurs solubles, l'interleukine-1 (**IL-1**) et l'**IL-6** et une activation anormale du système de coagulation. Le nombre de globules blancs chez les femmes atteintes du syndrome HELLP sont significativement augmentée par rapport à celle des sujets témoins. Le nombre de cellules de Hofbauer dans les villosités placentaires des femmes souffrant d'un HELLP ont également été trouvés à la hausse. *L'augmentation de Hofbauer peut être associée à une augmentation de l'inflammation accrue ou due à un mécanisme adaptatif dans le placenta des femmes atteintes d'un syndrome HELLP.* **de Boer et al** ont étudié les changements dans le système de coagulation chez des femmes admises pour PE avec et sans HELLP syndrome. Une combinaison de tests de coagulation de routine qui ont été effectués à l'admission a révélé que les femmes présentant un syndrome HELLP avaient des valeurs moyennes plus faibles de l'antithrombine (AT) et la protéine C et des concentrations moyennes de complexes thrombine-antithrombine (TAT) plus élevées que celles des femmes PE sans syndrome HELLP. De même, **Paternoster et al** ont signalé que les femmes atteintes d'un syndrome HELLP présentaient des valeurs plus élevées de fibronectine et de D-dimères, une activité AT et protéine C plus faible ainsi que des concentrations d'haptoglobine, une numération plaquettaire plus faible et des niveaux plus élevés de lactate déshydrogénase (LDH) que les témoins sains. En 1994, **Kolben et al** ont signalé une augmentation des taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et de l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) chez les femmes présentant un syndrome HELLP. Un rapport similaire a été

publié par **Güven et al**, ce groupe a également rapporté une augmentation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) chez les femmes atteintes du HELLP syndrome suggérant qu'un état anti-fibrinolytique systémique peut être associé à un syndrome thromboembolique, pourrait être associé à des phénomènes thrombo-emboliques dans la microcirculation qui prédisposent à la CIVD. Ces données suggèrent que les femmes présentant un HELLP syndrome pourraient être susceptibles de développer une CIVD en raison d'un déséquilibre héréditaire dans leur système de coagulation entre facteurs de coagulation, protéines anti-coagulantes et une réduction de la fibrinolyse. Cette perturbation du système hémostatique a été définie par de Boer et al comme une " **CIVD compensée** " qui peut facilement évoluer vers une CIVD avec des lésions endothéliales accrues qui provoque la libération de thromboplastine tissulaire et l'activation de la cascade de coagulation en raison de l'exposition au collagène ; la lésion vasculaire augmente la thromboplastine dans la circulation sanguine et déclenche des processus de coagulation à distance, ce qui entraîne une coagulopathie intravasculaire disséminée.

10.5 ECLAMPSIE ET HELLP SYNDROME

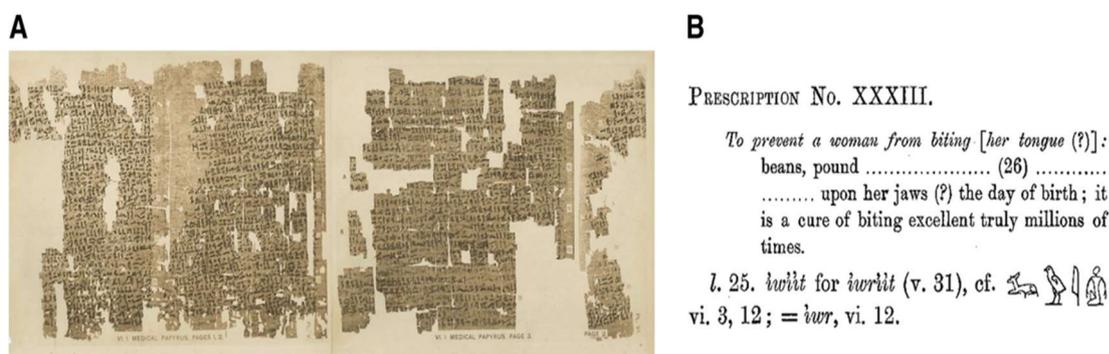


Figure 49 The Kahun Gynaecological Papyrus[234]

L'éclampsie est une séquelle délétère connue de la prééclampsie. Elle a été définie comme une crise tonico-clonique généralisée d'apparition récente chez les patientes atteintes de prééclampsie. . Chaque année, l'éclampsie et la prééclampsie sont responsables de près de 63 000 décès maternels dans le monde. Une étude menée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a révélé un taux de létalité global de la prééclampsie et de l'éclampsie de 6,4 pour 10 000 cas à l'accouchement. Cette étude a également révélé un risque accru de décès chez les patientes de 20 à 28 semaines de gestation et une incidence 3,1 fois plus élevée de prééclampsie/éclampsie chez les femmes noires que chez les femmes blanches.

Les crises d'éclampsie constituent une urgence médicale et peuvent survenir après 20 semaines de gestation, que ce soit en ante-partum, en intrapartum ou en post-partum. Elles nécessitent une intervention urgente pour éviter la mort de la mère et du fœtus.

La cause de l'éclampsie est inconnue et de nombreuses questions restent sans réponse quant à la pathogénie de cette maladie. Pathologie cérébrale dans la substance blanche corticale et sous-corticale sous forme d'œdème, d'infarctus et d'hémorragie (microhémorragie et hémorragie parenchymateuse intracérébrale) est une découverte fréquente à l'autopsie chez les patients qui meurent d'éclampsie[235].

Selon les études, l'éclampsie est causée à la fois par un œdème cérébral et un vasospasme. L'œdème peut être généralisé ou localisé, par exemple dans les lobes occipitaux, la substance blanche ou les zones jonctionnelles. Le vasospasme a été observé dans les études angiographiques et Doppler, entraînant une ischémie et une réduction de la perfusion du cerveau. Tout cela aboutit à un œdème et à des micro-infarctus (et, en de rares occasions, à une hémorragie) chez ces patients[236]. L'œdème cérébral se développant dans la zone restreinte du crâne, il provoque une compression progressive du cerveau ainsi que les symptômes neurologiques habituels de l'éclampsie, tels que maux de tête, nausées, vomissements, cécité corticale et convulsions.[237]

L'apparition des convulsions éclamptiques peut être antepartum, intrapartum ou postpartum. La fréquence rapportée des convulsions antepartum dans les séries récentes varie de **38 % à 53 %**. [238] [239] Bien que la plupart des cas d'éclampsie post-partum se produisent dans les 48 premières heures,[240] [238] [239]. Certains peuvent se développer au-delà des 48 heures post-partum et ont été rapportés jusqu'à 23 jours post-partum. Dans ces derniers cas, une évaluation neurologique approfondie est nécessaire pour exclure la présence d'une autre pathologie cérébrale. [239]. Cette évaluation doit comprendre un examen neurologique, une imagerie cérébrale, un test cérébrovasculaire, une ponction lombaire et des analyses sanguines, Le diagnostic d'éclampsie ne dépend pas d'un seul résultat clinique ou diagnostique neurologique. Les signes neurologiques focaux tels que l'hémi-parésie ou l'état d'inconscience sont rares dans les grandes séries d'éclampsies rapportées. Bien que les patients éclamptiques peuvent initialement présenter diverses anomalies neurologiques, notamment une cécité corticale, des déficits moteurs focaux et un coma, la plupart d'entre eux n'ont pas de déficits neurologiques permanents.[241] [238] probablement dues à une lésion passagère, comme l'hypoxie, l'ischémie ou l'œdème. [241]

IL y a une défaillance de l'autorégulation normale du flux sanguin cérébral chez les patients avec une encéphalopathie hypertensive et chez certains patients d'éclampsie.

Deux théories ont été proposées pour expliquer ces anomalies cérébrales : la dilatation forcée et le vasospasme. Ce qui suggère que les lésions de l'éclampsie sont causées par une perte d'autorégulation cérébrovasculaire. Lorsque la pression artérielle, une vasoconstriction cérébrale normale se produit initialement. Cependant, lorsque la limite supérieure de l'autorégulation est atteinte, la vasodilatation cérébrale commence à se à se produire, permettant une hyperperfusion locale avec un œdème interstitiel ou vasogénique ultérieur. Selon la théorie du vasospasme, une surrégulation cérébrale se produit en réponse à une hypertension aiguë sévère, entraînant une ischémie, un œdème cytotoxique et un infarctus cytotoxique et l'infarctus.

Le signe classique observé sur l'IRM chez les patients est connu sous le nom de PRES ou syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure. On pense que le PRES se développe lorsqu'une augmentation de la pression sanguine, en conjointement avec un dysfonctionnement des cellules endothéliales, dépassant la limite supérieure de l'autorégulation cérébrovasculaire et entraîne une vasodilatation forcée des vaisseaux de résistance cérébraux. Par la suite, hyperperfusion, des lésions du lit capillaire et, finalement, une rupture de la barrière hémato-encéphalique avec l'œdème vasogénique qui en résulte.[242]

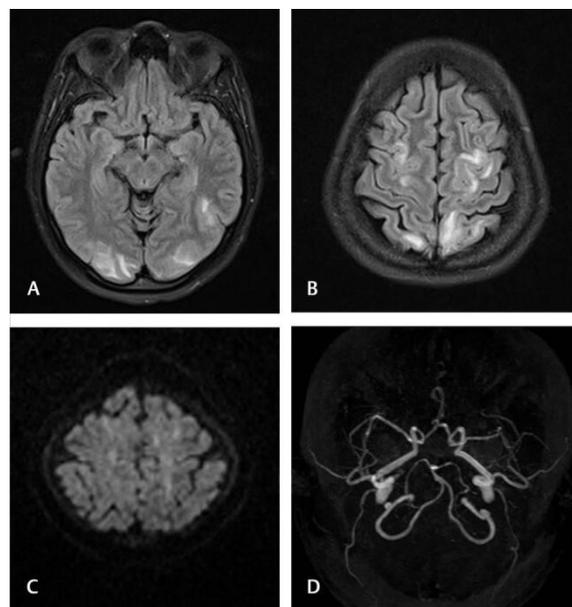


Figure 50 : Posterior reversible encephalopathy syndrome.[243]

(A and B) showing occipital and frontoparietal subcortical white matter hyperintensities. No diffusion restriction is noted (C). Magnetic resonance angiogram is normal (D).

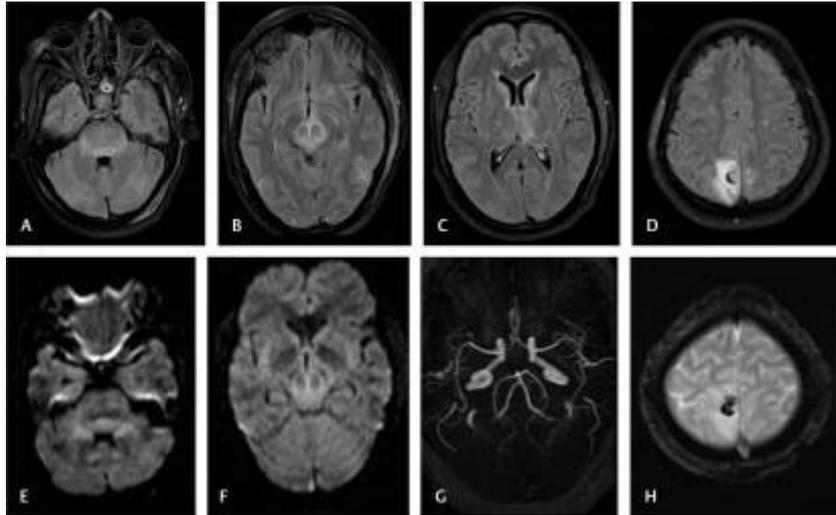


Figure 51 : HELLP SYNDROME MRI CEREBRAL FINDINGS[243]

(A – D) showing hyperintensities in pons, midbrain, left caudate, thalamus, and right parietal regions. Subtle diffusion restriction noted in pons and midbrain lesions (E and F). Magnetic resonance angiogram (G) is normal. Gradient-echo T28 image (H) shows hemorrhagic component in right parietal lesion.

La microangiopathie thrombotique du syndrome HELLP peut causer des infarctus lacunaires/lésions dans le tronc cérébral, les ganglions basaux et le thalami.

11 ATTITUDE THERAPEUTIQUE

11.1 TRAITEMENT DU HELLP SYNDROME

11.1.1 INTRODUCTION

La prise en charge du syndrome HELLP nécessite un diagnostic précoce, un examen d'état de la mère et du fœtus, la stabilisation des indicateurs et des symptômes, un accouchement au moment optimal et des soins post-partum afin de réduire la morbidité et la mortalité maternelles.

11.2 LE TRAITEMENT MEDICAL DU HELLP SYNDROME

Le traitement médical du HELLP syndrome Comporte quatre volets principaux :

- Un traitement antihypertenseur.
- Le traitement par sulfate de magnésium.
- La transfusion de produits sanguins.
- La corticothérapie à visée maternelle et fœtale

L'antihypertenseur utilisé doit avoir :

- Un délai d'action bref.
- Une durée de vie courte

- Une dose facilement titrable
- Ne pas aggraver l'ischémie utéroplacentaire
- Ne pas modifier la contractilité utérine
- Ne pas avoir un effet tératogène

Le traitement médical du HELLP syndrome a un double objectif : lever la vasoconstriction systémique et favoriser la perfusion tissulaire. Dès le diagnostic suspecté, la prise en charge du HELLP syndrome ne se conçoit que dans une structure comprenant à la fois une réanimation maternelle et néonatale. Un traitement antihypertenseur est nécessaire dans plus de 80 % des cas lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 150 mmHg ou la pression artérielle diastolique est supérieure à 105 mmHg.

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

Le sulfate de magnésium est l'anticonvulsivant de choix en présence des prémices d'une éclampsie (HTA sévère, céphalées en casque invalidantes, troubles confusionnels, hyperréflexie ostéotendineuse). À visée prophylactique, il peut être systématiquement administré en raison de ses propriétés vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires (bolus IV de 4–6 g puis dose d'entretien 1,5–4 g/H). Les benzodiazépines (diazépam, clonazépam) peuvent également être utilisées en traitement prophylactique et symptomatique de la crise d'éclampsie.

La probabilité que le syndrome HELLP soit une forme inflammatoire SIRS-LIKE de LA prééclampsie sévère conduit à d'envisager un traitement par des agents anti-inflammatoires/immunosuppresseurs en particulier les corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes peuvent agir par un ou plusieurs mécanismes pour modifier l'activité endothéliale/interaction avec les cellules circulantes, notamment les érythrocytes et les plaquettes, d'avoir un impact sur la traduction/transcription, d'interrompre la destruction de l'hépatocyte par le CD95-L dérivé du placenta et/ou pour perturber la signalisation pour la production de cytokines inflammatoires par le système immunitaire endogène.

La valeur thérapeutique potentielle des corticostéroïdes pour les patientes atteintes du syndrome HELLP a été reconnue pour la première fois au début des années 1990 par deux groupes de chercheurs, l'un à Denver et l'autre à Jackson, MS.

La corticothérapie est un médicament rentable qui peut être administré par différentes voies et qui réduit la durée de l'hospitalisation par rapport à d'autres traitements, comme la transfusion de plaquettes.

Les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes peuvent avoir plusieurs effets bénéfiques sur l'anémie microangiopathique thrombotique et sur la réponse inflammatoire systémique de la mère qui provoque le syndrome clinique de la prééclampsie et du syndrome HELLP. On sait que les corticostéroïdes ont un effet bénéfique sur les anomalies de l'endothélium dysfonctionnel, les corticostéroïdes sont connus pour inhiber la production de cytokines des cellules endothéliales, des macrophages, des éosinophiles, des lymphocytes T et des mastocytes, induisant ainsi un effet anti-inflammatoire. La modulation de l'équilibre Th1-Th2 de la réponse immunologique vers un équilibre plus physiologique peut également être favorisée par les corticostéroïdes.

Mode d'action des corticoïdes en cas de HELLP syndrome :

Il a été suggéré que la micro angiopathie généralisée de la prééclampsie sévère pouvait être comparée à une réaction inflammatoire systémique avec exacerbation de l'état pro inflammatoire présent lors d'une grossesse normale, incluant activation leucocytaire, érythrocytaire, plaquettaire, des systèmes de complément et de la coagulation. L'utilisation des propriétés anti inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes semble donc logique. Les mécanismes d'action incriminés seraient les suivants :

- Diminution des interactions entre l'endothélium vasculaire et les cellules circulantes érythrocytes et plaquettes.
- Inhibition de l'activation et de la consommation plaquettaire, de la production de cytokines inflammatoires par les cellules immunocompétentes.

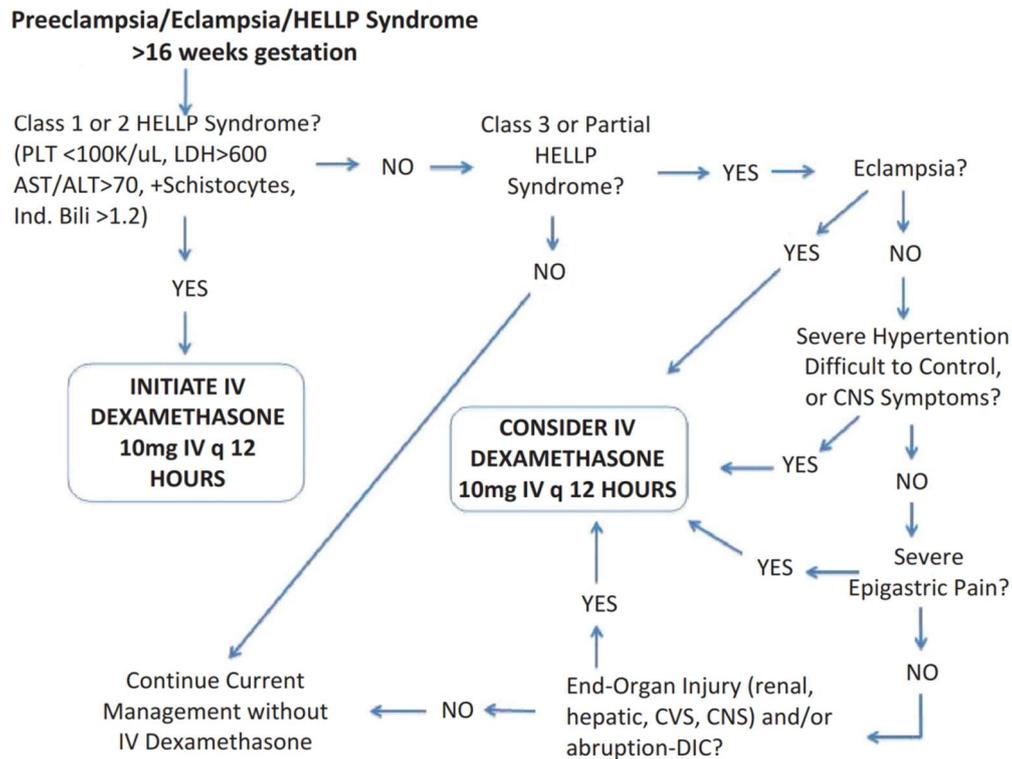


Figure 52: PROTOCOLE DE MESSISSIPI

11.2.1 LA CORTICOTHERAPIE A VISEE FŒTALE

En raison de ses bénéfices sur le pronostic néonatal, la maturation pulmonaire fœtale à l'aide des corticoïdes doit être effectuée immédiatement si le pronostic vital maternel ou fœtal n'est pas menacé dès l'admission ; Dans le cadre des syndromes HELLP survenant avant 34 SA, les corticostéroïdes peuvent permettre en retardant de façon significative la naissance, d'atteindre une maturation pulmonaire plus complète (obtenue après au moins 24 H de corticothérapie) et d'organiser un transfert in utero vers une maternité disposant d'une unité de soins intensifs adaptée au terme de la grossesse dans les conditions les plus favorables possibles. La Bétaméthasone est la molécule qui a prouvé son efficacité dans cette indication, elle a un passage transplacentaire à l'inverse de la Prédnisolone. Elle est utilisée à la dose de 12 mg / 24H durant 48H en injection intramusculaire.

11.2.2 LA CORTICOTHERAPIE A VISEE MATERNELLE

En anténatal : Le HELLP syndrome représente une nouvelle indication des corticoïdes dont le bénéfice paraît net dans la pratique courante des maternités, mais dont l'efficacité n'est pas encore prouvée sur plan scientifique et dont les modalités pratiques restent à évaluer en terme d'efficacité et de tolérance tant pour la mère que l'enfant. La corticothérapie anténatale doit être de courte durée pour assurer un bénéfice maternel maximal et minimiser le risque d'un éventuel

impact périnatal. Des incertitudes persistent quant à l'intérêt de la corticothérapie au long cours pour obtenir une prolongation de la grossesse chez des femmes présentant une pré éclampsie sévère compliquée de HS. Par ailleurs, il n'est pas précisé dans quel type de HS les corticoïdes pourraient être nécessaires. Il semblerait que cette thérapeutique puisse avoir un impact plus important dans les HS sévères (classe 1) ; mais dans ces formes les équipes hésitent habituellement à prolonger la grossesse. L'intérêt principal pourrait être l'amélioration des paramètres biologiques et notamment de la numération plaquettaire dans un délai de 24H afin de pouvoir réaliser une anesthésie locorégionale pour l'accouchement.

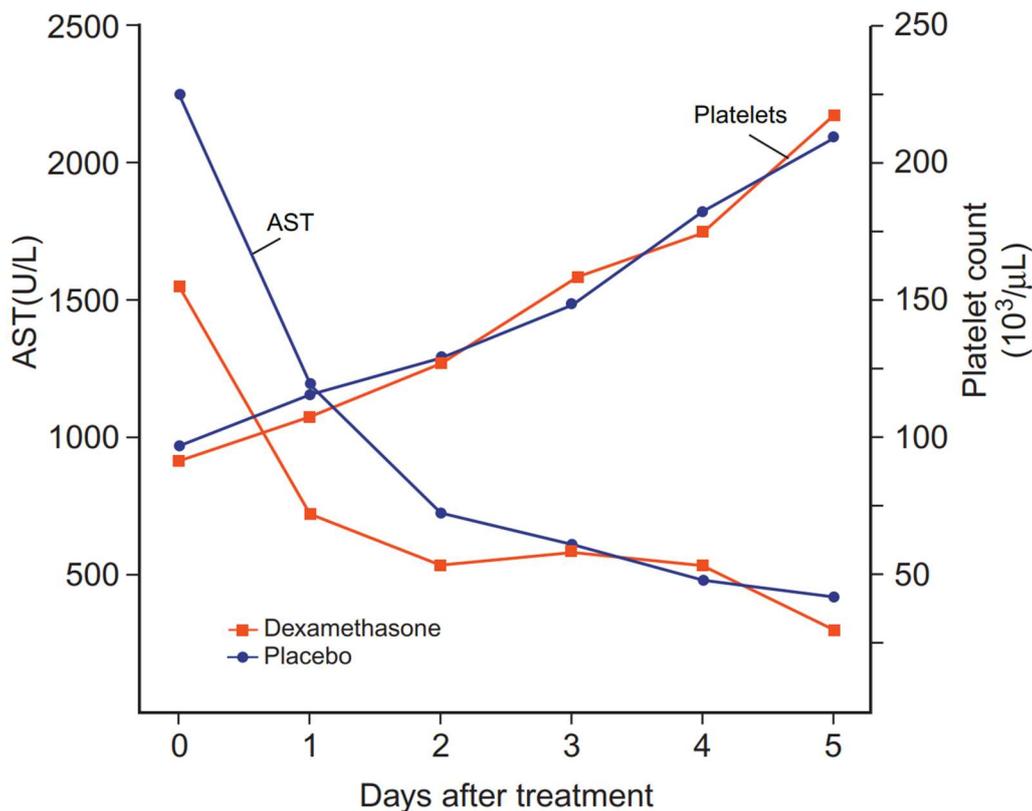


Figure 53: INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE

Après l'accouchement : Dans le post partum au cours duquel le HELLP peut apparaître ou s'aggraver, l'indication des corticoïdes est encore difficile à évaluer puisque l'arrêt de la grossesse est le moyen le plus évident à appliquer pour arrêter cette micro angiopathie spécifique de la grossesse. Afin de diminuer les complications du HS et la durée de séjour en USI, certains ont évalués l'intérêt d'une corticothérapie après l'accouchement pour la correction des paramètres biologiques, en freinant la destruction périphérique des plaquettes. Dans deux études comparatives la Dexaméthasone intraveineuse utilisée dès l'accouchement à la dose de 10mg/12H en 24H suivie de 5mg/12H en 24 H. Le taux de plaquettes était amélioré dans 24h. Ces données sont insuffisantes pour recommander une corticothérapie systématique dans le post

partum car elles n'ont pas démontré un bénéfice en terme de morbidité liée au HS. Une étude randomisée réalisée en 2008 incluant 105 patientes ne retrouvait aucun bénéfice à l'utilisation de la dexaméthasone dans le post partum après un HS. La corticothérapie n'est pas recommandée actuellement pour prolonger la grossesse plus de 24 à 48 heures et réduire la morbidité maternelle.

De nombreux protocoles ont pu être utilisés qu'il s'agisse de bétaméthasone qui est le corticoïde de référence dans la prévention des conséquences fœtales de la grande prématurité, ou bien de la dexaméthasone. Les études ont démontré que la dexaméthasone administrée en intraveineux est plus efficace que la bétaméthasone administrée par voie intramusculaire. Peut-être par le fait de délivrer le produit qui arrive directement aux vaisseaux des organes atteints. (Sauf en cas de thrombopénie ou le produit est délivré par voie intraveineuse). Une étude rétrospective réalisée EN PANAMA en 2004 avait conclu que l'administration de la dexaméthasone à forte dose était bénéfique pour les patientes, alors que l'association de la dexaméthasone et la transfusion de culots plaquettaires prolonge la durée d'hospitalisation en rapport avec une normalisation lente du taux de plaquettes.

Une étude randomisée prospective, a montré que 20 mg en IV de dexaméthasone sur 12 H en deux injections puis 12 mg IV en deux injections sur 48heures était plus efficace que 12mg de bétaméthasone toutes les 24H par voie intramusculaire, en terme de bénéfice maternel et fœtal.

Il a été suggéré que l'augmentation des doses habituelles de corticoïdes pourrait être plus efficace sur la remontée plaquettaire. La survenue d'une rechute du syndrome HELLP peut se produire dans les 12 à 36 H après la dernière administration des corticoïdes. Il reste à déterminer si la prolongation du traitement par les corticoïdes jusqu'à la fin de la grossesse et même éventuellement dans le post partum immédiat pourrait être associée à un bénéfice clinique.

Un essai contrôlé de méthylprednisolone contre un placebo est actuellement en cours dans la prééclampsie avec thrombopénie (étude PRETTY) pour vérifier si la corticothérapie apporte ou non un bénéfice.

Une étude américaine réalisée en 2005 a pris pour but d'évaluer le délai d'action des corticoïdes administrés chez les patientes ayant un HELLP syndrome anténatal, et ceci en fonction des doses administrées. Trois groupes de patientes étaient étudiés : le premier n'ayant pas reçu de corticothérapie, un deuxième ayant reçu la dose de 24 mg/j et un troisième HELLP syndrome en réanimation polyvalente : 28 ayant reçu une dose dépassant 24mg/j. L'effet de la corticothérapie à forte dose sur le taux des plaquettes était observé après 12 heures d'administration ; cet effet persiste jusqu'à 36 heures après.

De plus, l'utilisation de corticoïdes à haute dose (plus de 24 mg, soit 20 mg IV de dexaméthasone sur 12 heures en deux injections puis 12 mg IV en deux injections sur 48 heures) semblait plus efficace en terme de bénéfice maternel et fœtal, que les doses habituellement utilisées pour la maturation pulmonaire fœtale (12 mg de bêtaméthasone IM en deux fois soit 24 mg) .

Le traitement étiologique du HELLP syndrome repose sur 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 rétroplacentaire, thrombopénie inférieure à 50 000/mm³, signes de CIVD et enfin hématome sous-capsulaire du foie diagnostiqué par échographie ou scanner.

L'accouchement par voie basse est parfois possible sous réserve de l'absence d'une thrombopénie sévère et en présence de conditions obstétricales favorables. Au cours de la césarienne, toute palpation et mobilisation hépatique sont à éviter. Une rupture hépatique doit être suspectée en cas de mise en évidence d'un hémopéritoine et/ou de signes de choc.

L'interruption de grossesse est le traitement d'urgence du HELLP syndrome. Cette attitude est systématiquement applicable au-delà de 34 SA. En dessous de ce terme, le risque de complications fœtales liées à la prématurité est important. Ainsi, plusieurs auteurs ont évalué un traitement conservateur afin de limiter la mortalité fœtale liée à la prématurité. Pour un terme inférieur à 34 SA, plusieurs équipes ont ainsi mis en évidence une régression des manifestations après corticothérapie et remplissage vasculaire. Une prise en charge systématisée et adaptée au terme de la grossesse semble parfois possible. Avant 32 SA, on optera pour un transfert médicalisé en maternité de niveau III en l'absence des complications suivantes : éclampsie, CIVD, souffrance fœtale aiguë, thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ou HTA non contrôlée. Ces cinq complications imposent une extraction fœtale immédiate avant transfert. Lorsqu'un transfert est possible une corticothérapie est à débiter le plus tôt possible (bêtaméthasone 12 mg/24 h pendant 48 heures). En cours d'hospitalisation, la poursuite d'un traitement conservateur de plus de 48 heures sera discutée uniquement pour des termes très précoces après évaluation de la balance bénéfices/risques.

11.3 PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

Le traitement étiologique du HELLP syndrome repose sur 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 rétroplacentaire ;
- thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ;
- signes de CIVD ;
- enfin hématome sous-capsulaire du foie diagnostiqué par échographie ou scanner.

Lorsque cette décision est prise, une césarienne est le plus souvent réalisée. L'accouchement par voie basse peut être possible sous réserve de l'absence de thrombopénie sévère et si les conditions obstétricales sont favorables.

11.3.1 PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

Le choix de la technique dépend de la présence ou non de troubles de l'hémostase. Les thrombopénies importantes font courir le risque d'hématome intrarachidien compressif en cas de péridurale. L'anesthésie générale est alors le mode anesthésique de choix. Pour un accouchement par voie basse, les méthodes d'analgésie intraveineuse ou locale peuvent être utilisées. En règle générale, les anesthésies locorégionales sont à éviter. Les péridurales sont le plus souvent contre-indiquées en dessous de 100 000 plaquettes/mm³

11.3.2 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

L'interruption de grossesse est le traitement d'urgence du HELLP syndrome. Cette attitude est systématiquement applicable au-delà de 34 SA. En dessous de ce terme, le risque de complications fœtales liées à la prématurité est important. Ainsi, plusieurs auteurs ont évalué un traitement conservateur afin de limiter la mortalité fœtale liée à la prématurité. Pour un terme inférieur à 34 SA, plusieurs équipes ont ainsi mis en évidence une régression des manifestations après corticothérapie et remplissage vasculaire. Une prise en charge systématisée et adaptée au terme de la grossesse semble parfois possible. Avant 32 SA, on optera pour un transfert médicalisé en maternité de niveau III en l'absence des complications suivantes : éclampsie, CIVD, souffrance fœtale aiguë, thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ou HTA non contrôlée. Ces cinq complications imposent une extraction fœtale immédiate avant transfert. Lorsqu'un transfert est possible une corticothérapie est à débiter le plus tôt possible (bétaméthasone 12 mg/24 h pendant 48 heures). En cours d'hospitalisation, la poursuite d'un traitement

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

12. Problématique.

PROBLEMATIQUE

Le HELLP syndrome est une affection dynamique potentiellement mortelle, Comme l'a souligné Vigil-deGracia, "le développement du syndrome HELLP expose toute femme à un risque significatif de mortalité", pour laquelle une approche standardisée du diagnostic et de la prise en charge est primordiale. Et comme le niveau d'hypertension n'est pas corrélé à la gravité de la maladie; par conséquent, le diagnostic doit être basé sur des preuves biochimiques de laboratoire et étant donné l'origine vasculaire de la lésion hépatique dans la prééclampsie, l'étude Doppler pour évaluer la circulation hépatique dans ces cas, permet la Surveillance de l'évolution de la maladie et la prédiction du développement du HELLP syndrome, permettant non seulement un diagnostic précoce mais également une limitation de progression vers la classe 1 qui est associée à un taux plus élevé de complications. Cela n'est possible que par la mise en route d'une thérapeutique appropriée et surtout la délivrance du placenta source de facteurs importants dans la pathogenèse du trouble.

Cette évaluation Doppler de la circulation hépatique peut-elle être prédictive de la survenue du HELLP syndrome et contribuer à déterminer le moment le plus approprié pour induire l'accouchement pour éviter la survenue de complications maternelles au risque d'une prématurité iatrogène.

Notre objectif est de mener un travail scientifique local de référence, en prenant en considération tous les facteurs liés à la nature de notre population, à l'environnement local et les moyens mis habituellement à la disposition des équipes médicales dans les différentes structures de santé. Il sera centré sur l'évaluation doppler de la circulation hépatique sur une série de patientes pré éclamptiques sévères de manière correcte et surveillée, accompagné d'une étude prospective concrète et fiable

13. Objectifs de l'étude.

- I- Objectifs de l'étude.**
 - 1- Objectif principal.**
 - 2- Objectifs secondaires.**

II- Objectifs de l'étude :

1. Objectif principal

L'objectif principal du présent travail consiste à étudier l'évolution des patientes pré éclamptiques sévères avec des modifications pathologiques de leur Doppler hépatique et déterminer le caractère prédictif de ce dernier dans la survenue du HELLP syndrome.

2. Objectifs secondaires

- ✓ Décrire le profil épidémiologique clinique et biologique des patients avec HELLP syndrome;
- ✓ Quantifier le délai diagnostique entre les modifications échographiques et biologiques
- ✓ Comparer ces résultats avec ceux de la littérature.
- ✓ Standardiser l'application du Doppler hépatique dans la surveillance des patientes pré éclamptiques

14. Protocole d'étude.

- 1- Patients et méthodes.**
- 2- Critères d'inclusion et d'exclusion.**
- 3- Lieu de l'étude.**
- 4- Cadre de l'étude.**
- 5- Variables de l'étude : (Annexe 1).**
- 6- Techniques statistiques utilisées.**
- 7- Impacts prévus.**
 - 7.1 Scientifique.
 - 7.2 Santé publique.
 - 7.3 Économique.
 - 7.4 Recherche.

14, Protocole d'étude :

1- Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude épidémiologique longitudinale descriptive d'une série de cas, à recueil de données prospectif, de juin 2020 à juin 2021 soit une période de 12 mois. Les variables étudiées sont épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. Les informations sont recueillies et portées sur des fiches conçues pour l'étude. Ces informations sont saisies sur Excel office 2013 et analysées à l'aide du logiciel SPSS.

L'étude a été réalisée au service de GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Hôpital Mère-Enfant du CHU de Sétif.

Toutes les malades hospitalisées pour pré éclampsies sévères sont incluses.

Le diagnostic est posé sur l'interrogatoire, la clinique et les examens biologiques et radiologiques Echographie Doppler hépatique.

2- Critères d'inclusion et d'exclusion :

▪ Les critères d'inclusion sont :

- Toute parturiente admise au niveau du service de gynéco-obstétrique hopital mere et enfant du CHU Saadna Abdenour SETIF, soit par évacuation d'un autre établissement, ou en consultation présentant une preeclampsie sévère.

▪ Les critères d'exclusion sont :

- Toute forme incomplète de HELLP Syndrome
- Une thrombopénie de toute autre cause SHU PTT AFLP
- Une elevation des ALAT ASAT de toute autre cause

3- Lieu de l'étude :

Le recrutement des malades présentant une pré éclampsie sévère se fait au niveau des urgences obstétricales. L'admission des patientes est assurée par l'équipe des urgences le jour et l'équipe de garde la nuit. En l'absence de motif d'extraction urgente pour sauvetage maternel ou fœtal, la patiente est hospitalisée au niveau du service de GHR grossesse à haut risque ou elle sera conditionnée pour bénéficier d'un bilan de retentissement biologique et radiologique et recevoir une thérapeutique appropriée a son cas.

En cas de complications les patientes seront transférées immédiatement au niveau du bloc opératoire, pour séjourner par la suite au niveau du post opératoire avant de terminer au niveau du service de suites de couches.

4- Cadre de l'étude :

L'étude est réalisée au niveau de l'hôpital mère enfant KHERCHI MESSOUADA EL BEZ du Centre Hospitalo-Universitaire «Saadna Mohamed Abdenour» de Sétif.

Le CHU de Sétif est composé de 04 structures dont le siège Hôpital Central, Hôpital Mère et Enfant, l'unité Ophtalmo-O.R.L- Maxillo-faciale et l'unité médecine psychiatrique et médecine du travail.

5- Variables de l'étude : (Annexe 1 : Questionnaire)

Le recueil des informations se fait sur des questionnaires et des fiches individuelles établis pour chaque cas dès son recrutement et durant la période de suivi. Ils comportent les paramètres suivant :

- ✓ Les caractéristiques démographiques et épidémiologiques.
- ✓ Les données anamnestiques ;
- ✓ Les données cliniques et para-cliniques, principalement radiologiques.
- ✓ Les données thérapeutiques ;
- ✓ Les données des suites évolutives et de suivi.

6- Techniques statistiques utilisées :

– Techniques de la statistique descriptive : présentation tabulaire, présentation graphique, paramètres de réduction (moyennes, écart-type et étendue)

– Tests paramétriques :

- ✓ Test de l'écart réduit pour la comparaison de proportions et de moyennes ;
- ✓ Test du Khi-carré pour la comparaison de proportions ;
- ✓ Test de Student t ;
- ✓ Test t de Fisher.

7- Impacts prévus :

–

7.1 Scientifique :

Le présent travail permet de mettre en lumière la technique du doppler hépatique et de ressortir ses avantages dans la réduction de la durée d'hospitalisation et la réduction de la morbidité maternelle.

Il permet également d'offrir des résultats ou bien des données basées sur une étude prospective au profit du domaine de la santé nationale et internationale.

7.2 Santé publique :

Les troubles hypertensifs pendant la grossesse sont un motif fréquent de consultation dans les services de maternité, l'exploration du doppler hépatique permettant de surveiller son évolution connue par son caractère simple, non invasif et moins coûteux. Ce travail scientifique centré particulièrement sur cette technique, permet de juger son utilité et pourquoi pas, sa généralisation au sein de nos structures hospitalières.

7.3Économique :

La technique du doppler hépatique permet un diagnostic précoce du HELLP syndrome et permet également de ralentir la progression de ce dernier évitant ainsi les complications et en réduisant de ce fait la morbidité et mortalité maternelle.

C'est pourquoi la validation de cette technique permet d'obtenir vraisemblablement un retentissement financier satisfaisant et une répercussion économique positive.

7.4Recherche :

Une technique jamais explorée dans notre pays. Elle sera soumise à un travail scientifique d'évaluation sur plusieurs aspects, dans le respect des règles de l'éthique, de la déontologie et de la législation en vigueur.

15. Protocole du doppler hépatique.

Technique du doppler hepatique .

IV- Protocole du doppler hepatique:

a) Évaluation échographique:

Tous les sujets ont été à jeun pendant 12 heures avant l'examen échographique Doppler. Toutes les mesures ont été obtenues alors que le sujet était allongé en position de Fowler. Les sujets ont reçu l'instruction de ne pas respirer pendant Les mesures. Toutes les femmes ont été examinées au moyen d'une échographie Doppler avec un transducteur de type convexe de 3,5 MHz (Hitachi-, Hitachi, Tokyo, Japon). Le volume de l'échantillon du système système Doppler a été fixé à 3 mm, l'échelle de vitesse la plus petite a été utilisée dans tous les cas, et le volume d'échantillon du système Doppler a été fixé à 3 mm. l'échelle de vitesse la plus petite a été utilisée dans tous les cas, et un filtre de paroi bas a été utilisé. Les formes d'ondes US Doppler pulsées ont été affichées à des vitesses de balayage de 40-80 mm/s. L'échelle de vélocité vitesse a été ajustée de manière à ce que chaque forme d'onde Doppler remplisse autant l'échelle que possible.



Figure 54 ECHOGRAFIE HEPATIQUE – LA VOIE INTERCOSTALE

Un balayage transversal a été fait au niveau de l'épigastre pour localiser l'artère hépatique commune AHC dans son axe longitudinal. Le curseur Doppler a été placé sur la lumière du segment d'artère le plus près possible de son origine, où il devient horizontalement droit. Les mesures de la forme d'onde de la vitesse corrigée en fonction de l'angle ont été obtenues dans chaque artère ; les angles d'insonation étaient inférieurs à 60. La vélocité moyenne dans le temps a été calculée avec le logiciel de la machine (Hitachi-Medico, Hitachi, Tokyo, Japon) en plaçant des compas électroniques sur le tracé Doppler affiché sur le moniteur d'images. Au moins trois formes d'onde Doppler similaires et séquentielles ont été enregistrées et le meilleur tracé obtenu dans chaque artère a été sélectionné pour l'analyse. Sur l'image duplex, qui montrait à la fois l'image bidimensionnelle longitudinale de l'artère et l'image de l'artère. l'artère hépatique commune et la forme d'onde Doppler, la section transversale de l'artère a été mesurée au même point en cartographiant le périmètre du vaisseau avec une "boule de traçage" à angle droit avec le vaisseau.

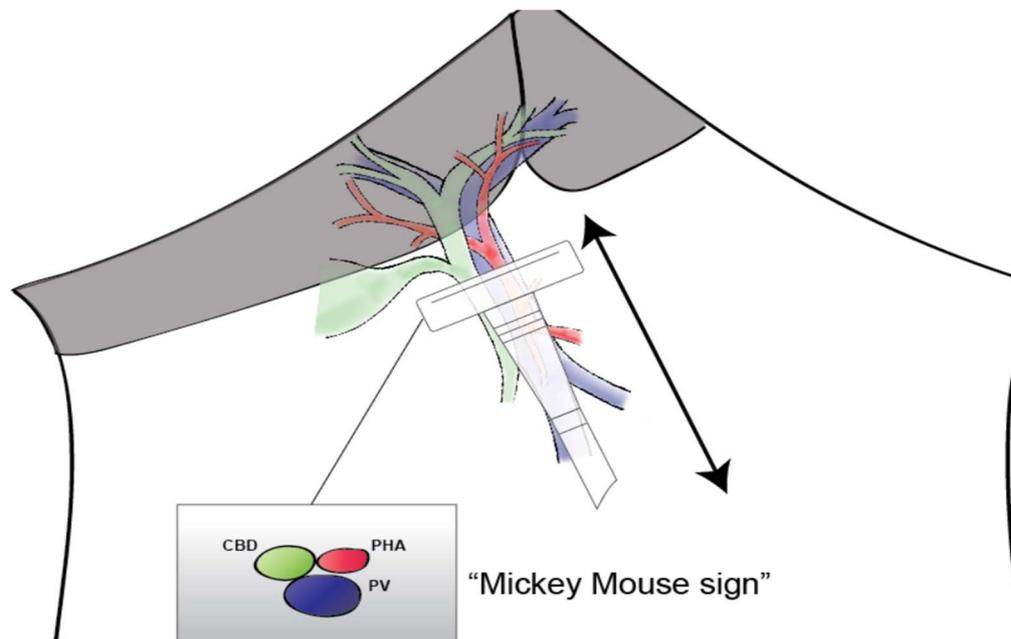


Figure 55 : Hepatic artery - mickey mouse sign

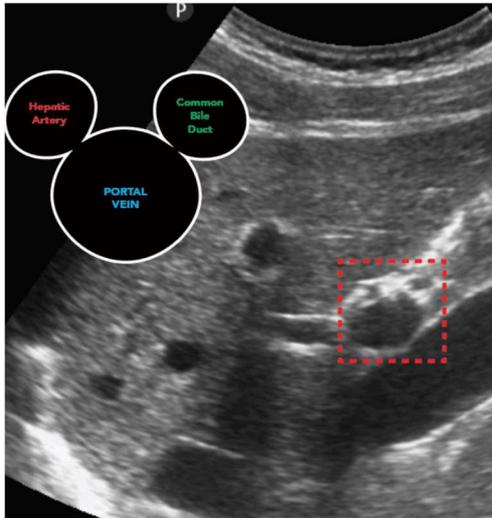


Figure 56 Le signe de Mickey mouse en coupe transversale

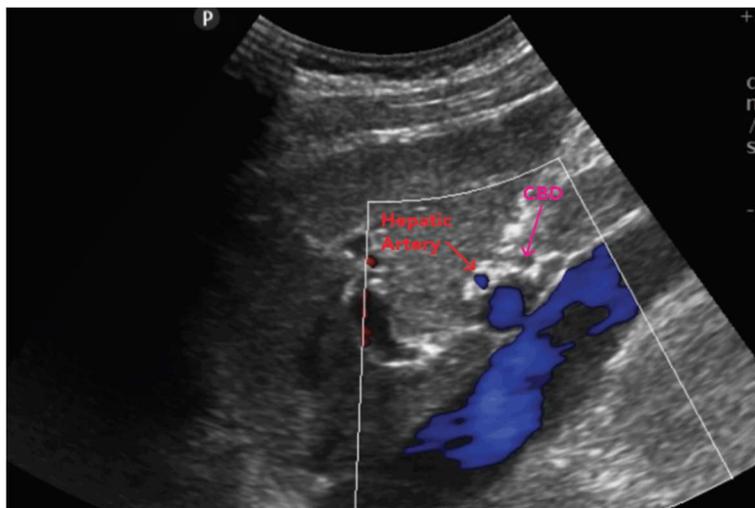


Figure 57 L'artère Hépatique

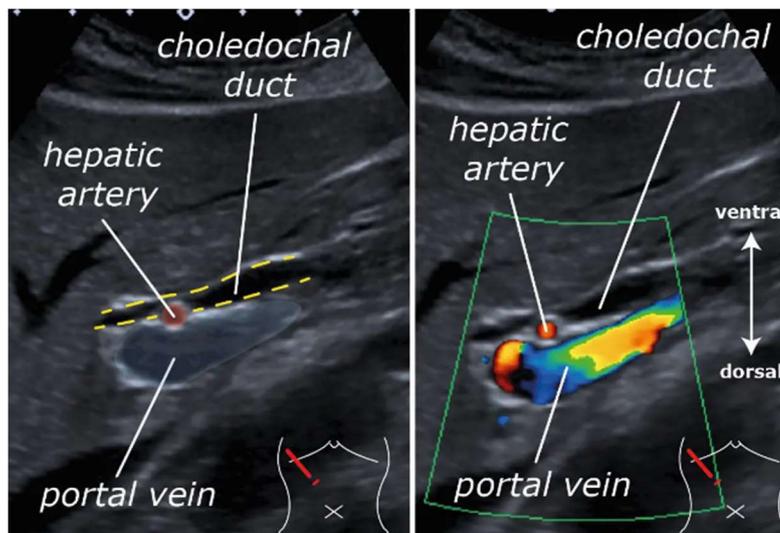


Figure 58 LA VEINE PORTE AU NIVEAU DU HILE HEPATIQUE

la mesure du débit de l'artère hépatique commune est en effet le moment le plus délicat de l'examen en raison de la difficulté à trouver le bon angle pour obtenir des échantillons Doppler, une procédure qui nécessite un temps de formation plus long. Chez les patients difficiles, nous abaissons la fréquence Doppler à environ 1,8-2,0 MHz, en conservant une fréquence en mode B de 4,0 MHz ou en l'abaissant à 3,0 MHz. En outre, nous pouvons désactiver la cartographie couleur et n'utiliser que le balayage duplex afin d'augmenter la fréquence d'images. Enfin, si les difficultés persistent, nous remplaçons la sonde convexe par une sonde sectorielle. A noter que les vaisseaux sont mesurés en mode B avec un faible gain, une dynamique inférieure à 50 dB et une amplification de l'image. Ainsi, nous mesurons le diamètre intraluminal du vaisseau et plaçons les mesures avec les curseurs dans la carte des couleurs lors de la mesure du débit.

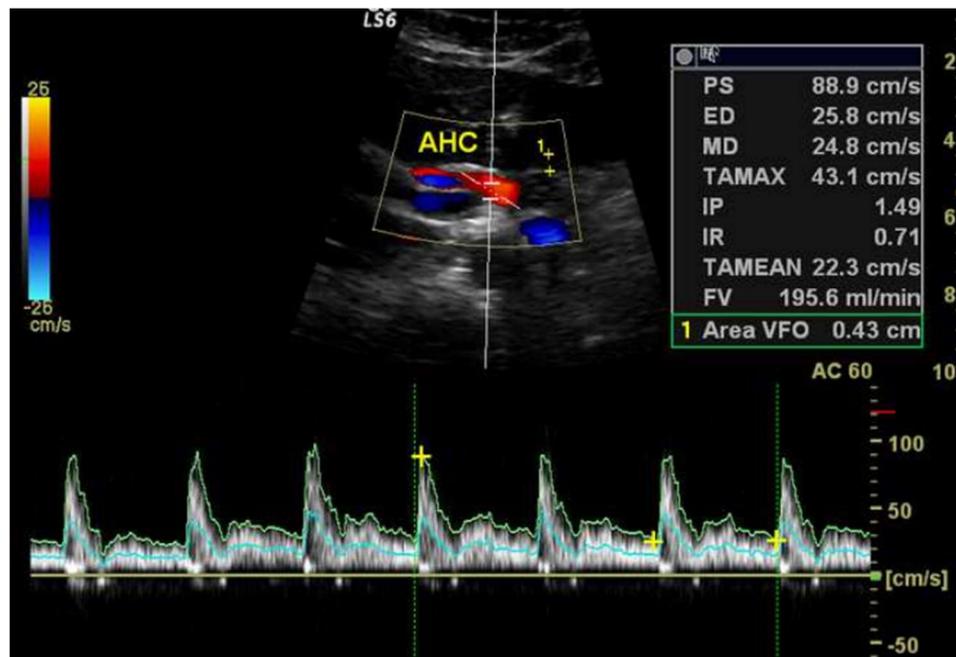


Figure 59 DOPPLER PULSE DE L'ARTERE HEPATIQUE

Pour la veine porte, la vitesse moyenne corrigée en fonction de l'angle a été mesurée en observant le vaisseau sur son axe longitudinal avec un angle latéral droit avec une approche intercostale latérale droite afin d'obtenir un angle plus aigu pour la mesure. On a pris soin de s'assurer que la vitesse soit mesurée au point où la veine porte devient intra-hépatique et avant qu'elle ne se ramifie dans les troncs portaux gauche et droit. La section transversale de la veine porte a été mesurée de la même façon au même point, perpendiculairement au vaisseau. La surface de section transversale a été calculée automatiquement en cartographiant le périmètre de la lumière du vaisseau.

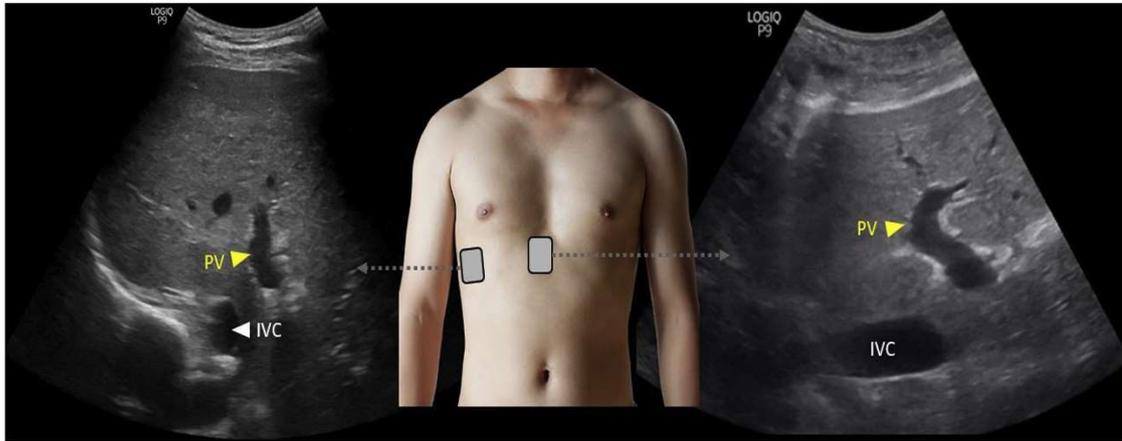


Figure 60 LA VEINE PORTE- Abord Epigastrique et intercostale

Pour la mesure du débit portal, le transducteur a été transféré en position intercostale, dans la projection de la ligne axillaire antérieure, à la hauteur du 8e ou du 9e espace intercostal. À cet endroit, la veine porte, le col de la vésicule biliaire et la veine cave inférieure peuvent être identifiés. La cartographie Doppler couleur du flux portal a été réalisée. La longueur du volume de l'échantillon a été ajustée de façon à être égale ou immédiatement inférieure au diamètre interne de la veine porte, préalablement établi en mode B. Le curseur Doppler pulsé Doppler a été placé avant la bifurcation de la veine porte. A cet emplacement, un excellent angle de faisceau, qui doit être $<60^\circ$, pouvait être obtenu. Des ajustements ont été effectués sur l'échelle, le filtre mural, l'augmentation et la ligne de base. Par la suite, une correction précise de l'angle d'insonation a été effectuée, et l'échantillon Doppler des vitesses moyennes d'écoulement (vitesse moyenne dans le temps [TAMEAN]) a été capturé pendant 3-6 secondes, alors que la femme enceinte retenait sa respiration.

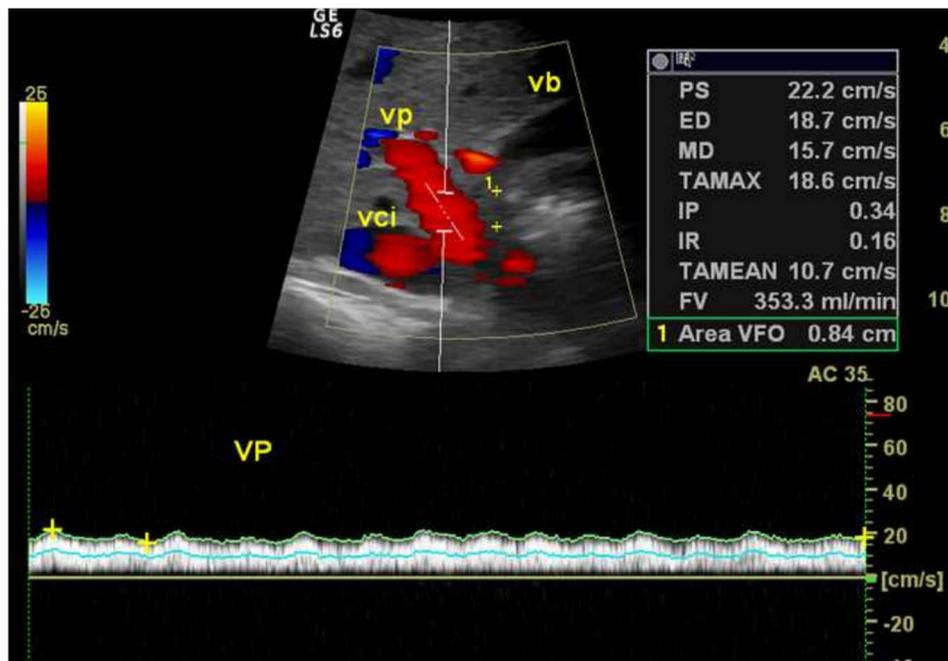


Figure 61 DOPPLER PULSE DE LA VEINE PORTE

16. Résultats de l'étude descriptive.

Résultats de l'étude descriptive de la série des malades pré éclamptiques sévères et ayant bénéficiées d'une évaluation doppler de la vascularisation hépatique, Hôpital Mère Enfant el BEZ, 2020-2021

- 1- Données épidémiologiques**
 - a. Age
 - b. Gestite et parite
 - c. Niveau socio-économique
 - d. Age gestationnel
 - e. Modalité d'hospitalisation
- 2- Antécédents**
 - a. Obstétricaux
- 3- Données cliniques-**
 - a. Signes cliniques
 - b. Chiffres tensionnels
- 4- Para clinique**
 - 5.1 Données biologiques
 - 5.2 Données radiologiques ECHOGRAPHIE DOPPLER
- 5- Complications**
- 6- Prise en charge**

Résultats de l'étude descriptive

a) Données épidémiologiques :

a. Répartition des patientes en fonction de l'âge :

Tableau 3 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE

	PE-HELLP	PE+HELLP	Total	Pourcentage
[18-25[26	8	34	12,8 %
[25-30[56	10	66	24,8%
[30-35[66	18	84	31,6%
[35-40[41	7	48	18%
[40-50[28	6	34	12,8%
Total	217	49	266	100%

La moyenne d'âge dans le groupe pré éclampsie sévère compliquée de HELLP syndrome est de 31 ans avec un écart type de 6,42. L'âge minimum est de 21 ans et maximum de 45 ans

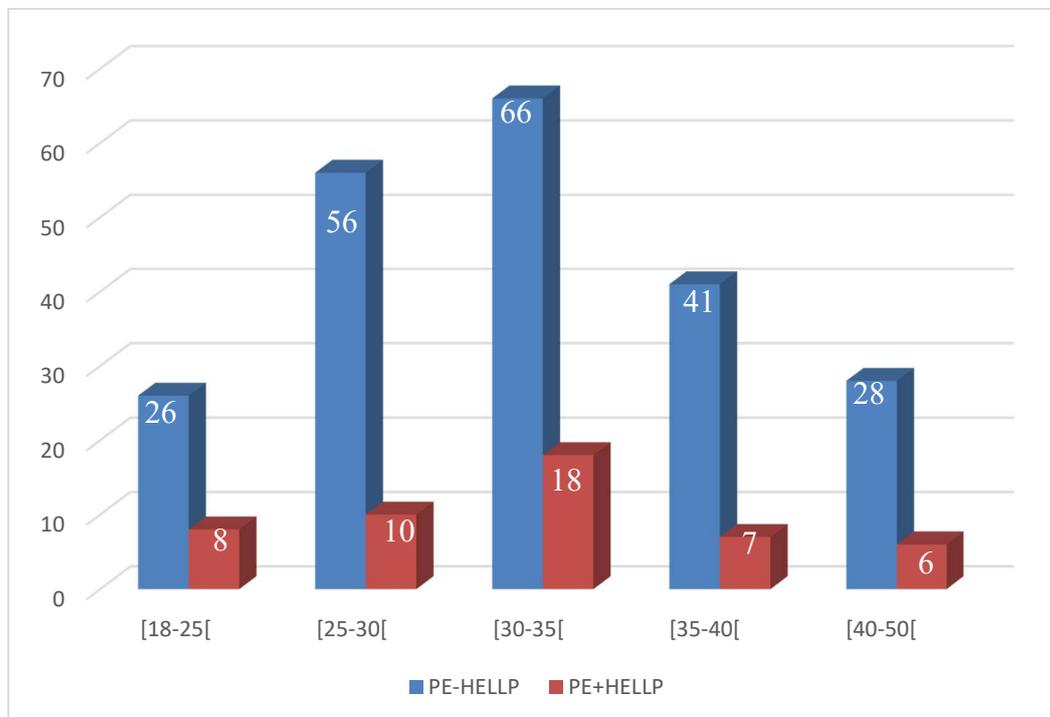


Figure 62 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'AGE

b) Répartition des patientes en fonction de leur niveau socio-économique

Selon l'échelle suivante

Bas : famille sans revenu

Moyen : un ou les deux parents travaillent avec un revenu stable et une couverture de la sécurité sociale

Elevé : un ou les deux parents sont des cadres ou exercent une profession libérale

Tableau 4 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE

Niveau socioéconomique	PE-HELLP	PE+HELLP	Pourcentage %
Bas	47	9	21 %
Moyen	156	35	71,8 %
Elevé	14	5	7,2 %
Total	217	49	100 %

La majorité de nos patientes ont un niveau socio-économique acceptable avec presque 80 % de couverture par la sécurité sociale CNAS ou CASNOS.

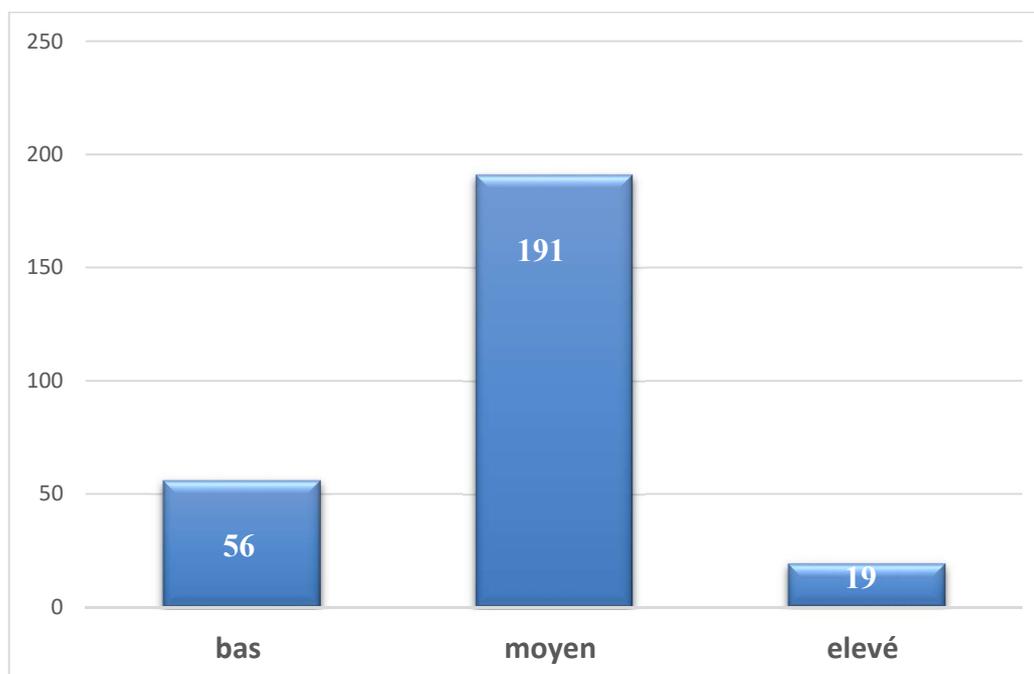


Figure 63 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE

c) REPARTITION DES PATIENTES SELON LEURS PROFESSION

Tableau 5 REPARTITION DES PATIENTES AVEC ET SANS PROFESSION

PROFESSION	EFFECTIF	PPOURCENTAGE
SANS	238	89,5 %
AVEC	28	10,5 %
TOTAL	266	100 %

La majorité de nos patientes soit 89,5 % sont des femmes au foyer, qui ne travaillent pas et donc sédentaires sans activité physique régulière.

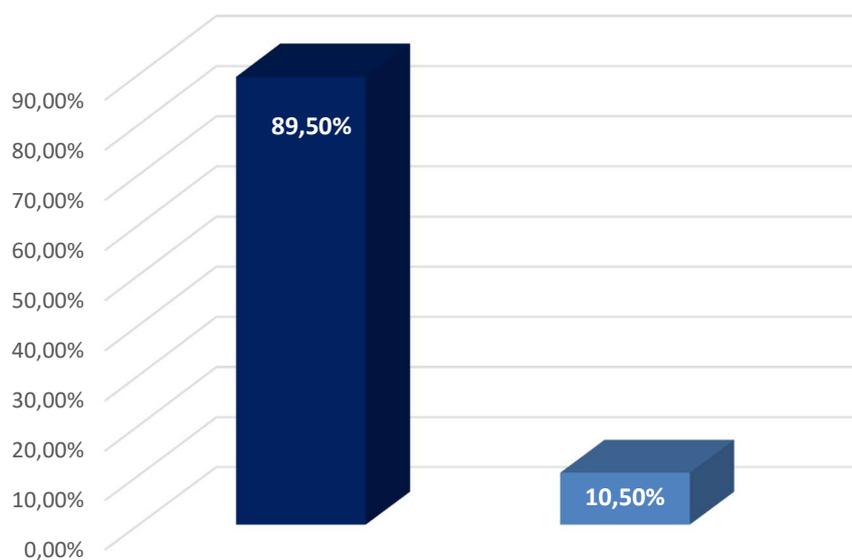


Figure 64 REAPRTITION DES PATIENTES SELON LA FONCTION

d) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA GESTITE

Tableau 6 REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE EN FONCTION DE LA GESTITE

Gestite	Effectif	Pourcentage %
1	52	19,5
2	54	20,3
3	49	18,4
4	39	14,7
5	28	10,5
6	21	7,9
7	13	4,9
8	3	1,1
9	1	0,4
10	3	1,1

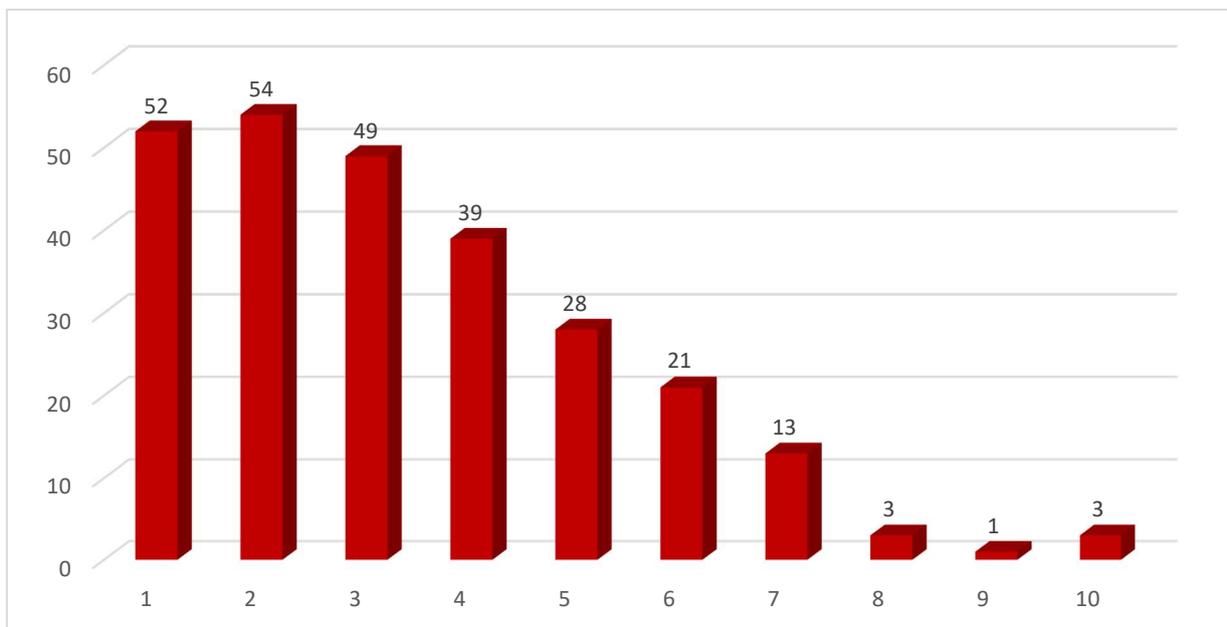


Figure 65 REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA GESTITE

Prédominance des multi gestes avec presque 40% de la population d'étude qui sont pauci gestes à savoir 2^e 3^e geste.

il y a 19,5 % de primigestes dans le groupe de pré éclampsies sévères contre 18,36% dans le groupe HELLP syndrome et donc on est à presque 19% de primigestes dans les deux groupes.

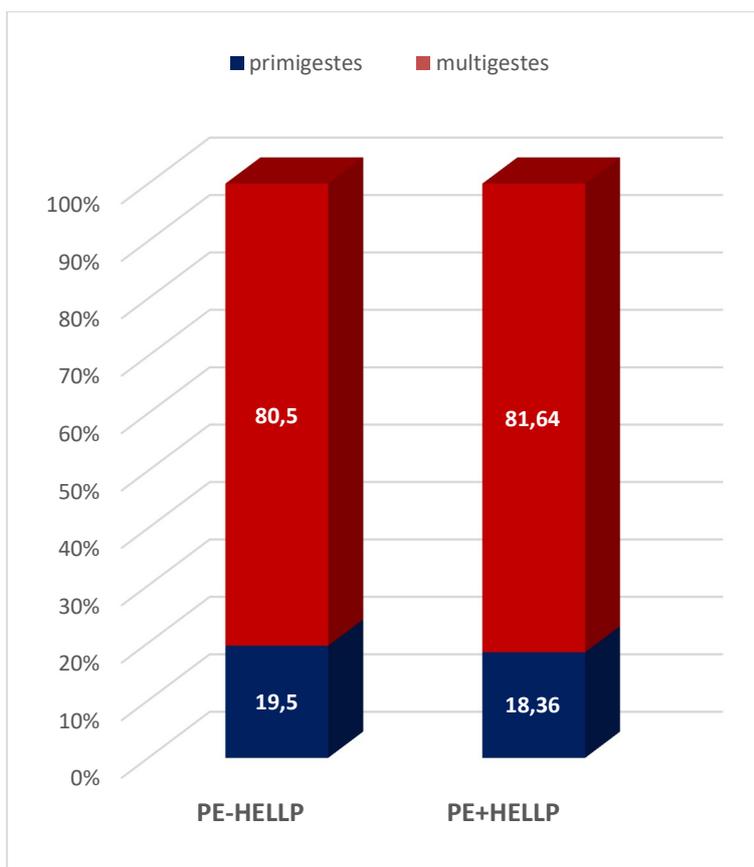


Figure 66 PROPRTION DES PRIMIGESTES ET MUTIGESTES SELON LES GROUPES

e) **REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA PARITE**

Figure 67 REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA PARITE

Parite	Effectif	Pourcentage %
0	123	46,2
1	38	14,3
2	43	16,2
3	31	11,7
4	20	7,5
5	6	2,3
6	1	0,4
7	1	0,4

46% de nullipares avec une grande proportion d'utérus cicatriciel et de fausses couches contre 30% de pauci pares.

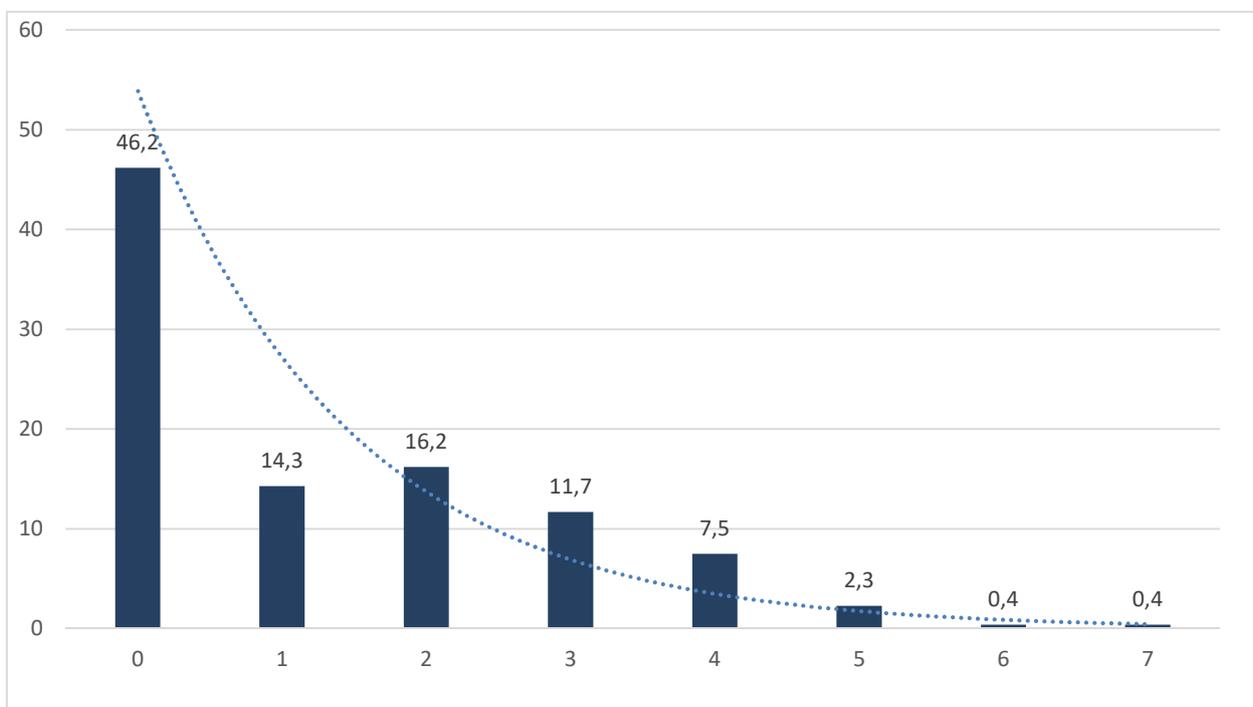


Figure 68 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA PARITE

f) REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DE LA PARITE

Tableau 7 REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DE LA PARITE

PARITE	EFFECTIF	pourcentage
P0	17	34,70%
P1	9	18,30%
P2	9	18,30%
P3	8	16,30%
P4	4	8,10%
P5	2	4%
TOTAL	49	100%

Pratiquement un tiers des patientes HELLP sont nullipares et plus de la moitié est pauci pare.

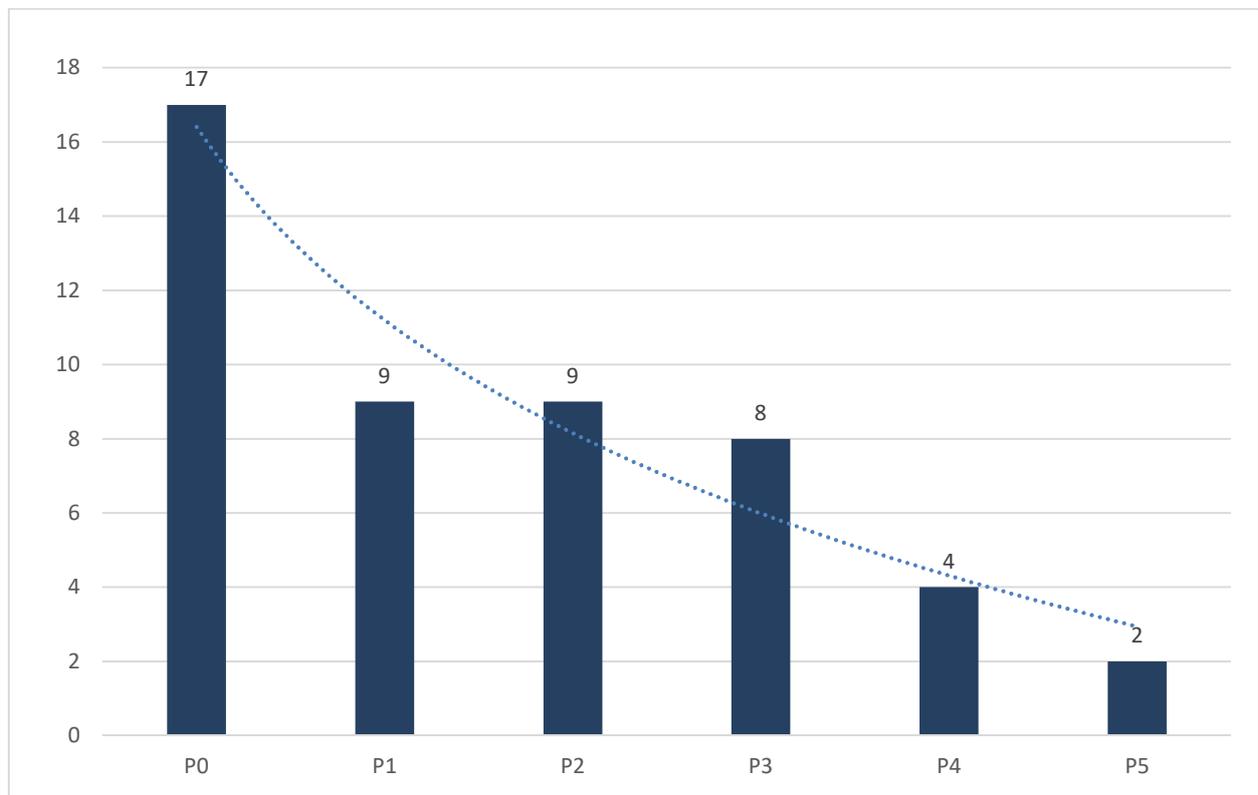


Figure 69 Répartition des patientes HELLP syndrome en fonction de la parité

g) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

Tableau 8 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

AGE GESTATIONNEL	EFFECTIF	POURCENTAGE %
< 28	3	1.1
[28-32[43	16.2
[32-34[49	18.4
[34-36[77	28.9
[36-38[68	25.6
≥ 38	26	9.8
TOTAL	266	100

REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

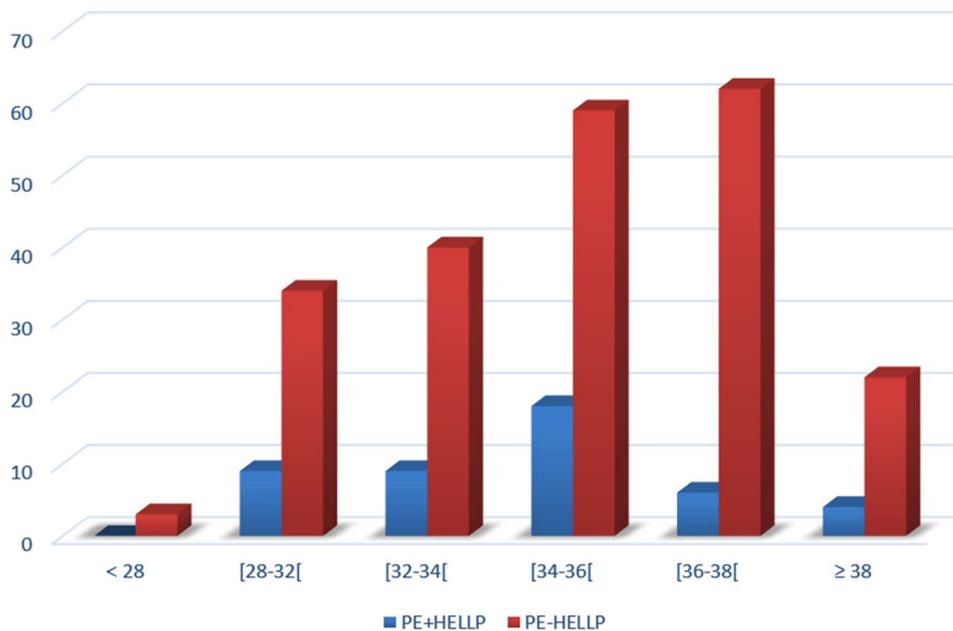


Figure 70 REAPRTITION DES PATIENTES EN FONCTION DES GROUPES ET DE L'AGE GESTATIONNEL

La moyenne d'âge gestationnel de survenue du syndrome est de 33 sa avec 60% des patientes entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. On peut distinguer par ailleurs qu'il y a 84% de « PRETERM HELLP syndrome » contre 16% de « TERM HELLP syndrome ».

h) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE MODALITE D'HOSPITALISATION

	POURCENTAGE
CONSULTATIONS	63,3%
EVACUATIONS	36,7%

63,3% des patientes pré éclamptiques ont consulté en urgence avec ou sans suivi prénatal motivant une orientation en urgence à notre niveau pour prise en charge, cependant 36,7% des patientes ont été évacuées de la périphérie par faute de spécialiste, de réanimateur ou de produits sanguins.

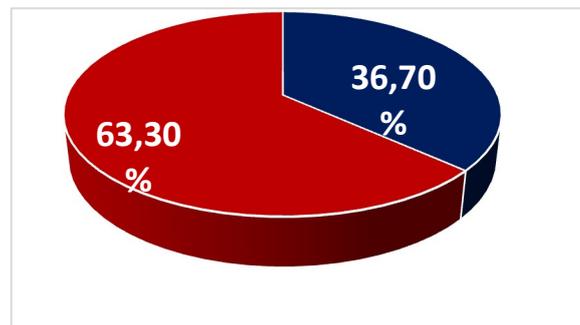


Figure 71 PROPRTION DES EVACUATION DES AUTRES SECTEURS SANITAIRES

i) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU SIVI ANTENATAL

Tableau 9 REAPRTIO DES PATIENTES EN FONCTION DU SUIVI ANTE NATAL

	EFFECTIF	POURCENTAGE
PAS DE SUIVI	110	41,35
SUIVI ANTENATAL	156	58,65
TOTAL	266	100%

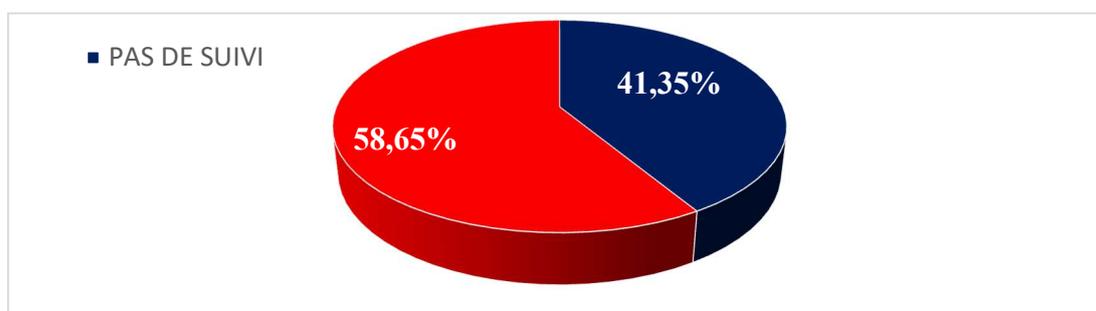


Figure 72 PROPRTION DES PATIENTES EN FONCTION DU SUIVI ANTE NATAL

j) REPARTITION DESPATIENTES EN FONCTION DE LEUR PROVENANCE

TABLEAU 73 REPARTITION DES PATIENTES EVACUES EN FONCTION DE LEUR PROVENENCE

PROVENANCE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
BOUGAA	19	19,40
EL EULMA	37	37,75
CHELGHOU M LAID	11	11,22%
AIN OULMENE	5	0,05%
AIN AZEL	5	0,05%
MEGRA	12	12,24%
BORDJ BOUARIREDJ	9	0,09%

40% des évacuations proviennent d'Eulma et on note par ailleurs il y a des patientes évacuées d'autres wilaya entre autre bordj bouarriridj et Mila.

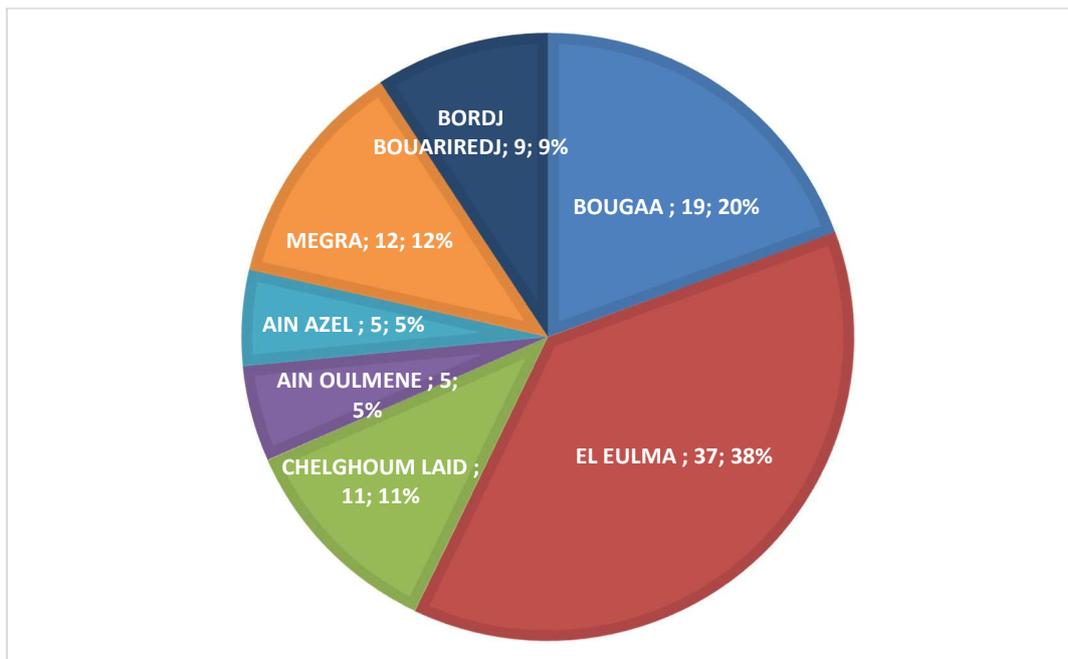


Figure 74 REPARTITION DES PATIENTES EVACUEES EN FONCTION DE LEUR PROVENENCE

k) REPARTION DES PATIENTES EN FONCTION DES ANTECEDANTS
ANTECDANTS OBSTETRICAUX

Tableau 10 ANTECEDANTS PATHOLOGIQUES DES PATIENTES HELLP SYNDROME

ANTECEDANTS	EFFECTIFS
HELLP SYNROME	5
PREECLAMPSIE	19
DIABETE	7
ECLAMPSIE	3
MORT IN UTERO	9
HRP	5

10% des patientes ont déjà expérimenté un HELLP syndrome alors que 38,7% ont présenté auparavant une pré éclampsie.

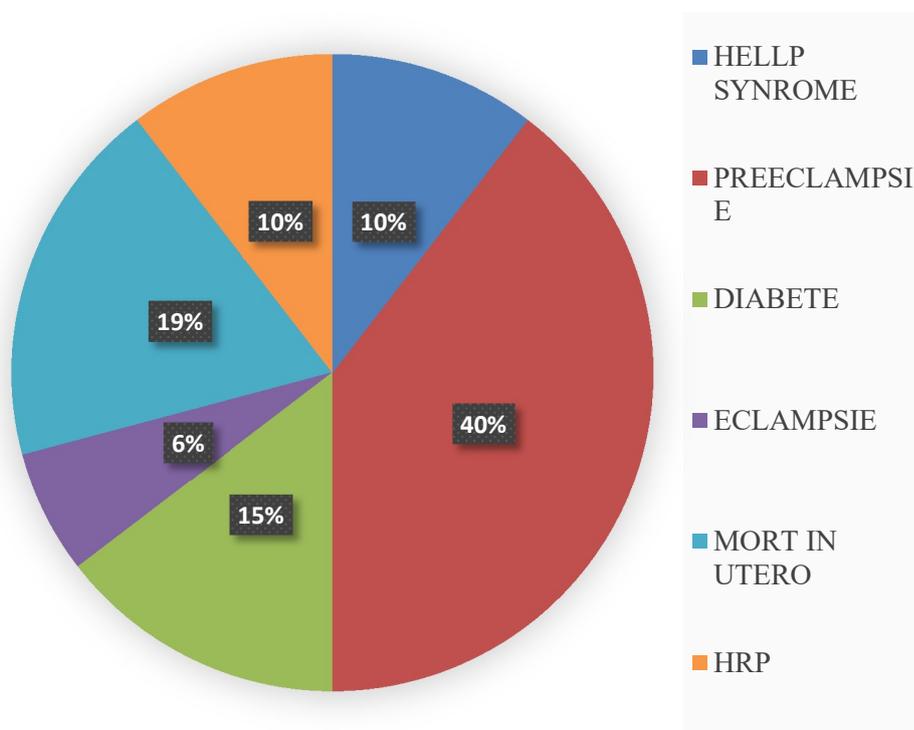


Figure 75 REAPRTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DES ANTECEDANTS

I) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE L'ANTECEDANT D'UTERUS CICATRICIEL

Il y a 22,44 % d'utérus cicatriciel dans le groupe HELLP syndrome pour antécédents pathologiques Pré éclampsie sévère, éclampsie, HRP et HELLP syndrome.

Tableau 11 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LEUR ANTECDANTS OBSTETRICAUX-UTERUS CICATRICIEL

NOMBRE DE CICATRICE	EFFECTIF	POURCENTAGE %	POURCENTAGE VALIDE %
0	156	58.6	72.9
1	33	12.4	15.4
2	19	7.1	8.9
3	3	1.1	1.4
4	3	1.1	1.4
TOTAL	214	80.5	100 %

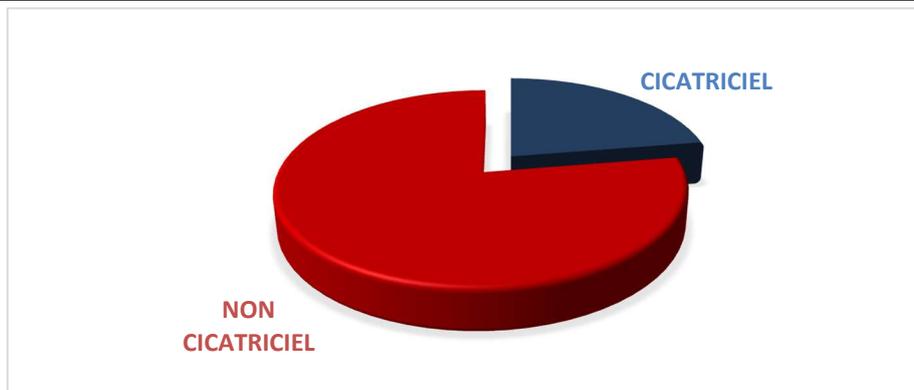


Figure 76 PROPORTION DE L'UTERUS CICATRICIEL DANS LA POPULTION D'ETUDE

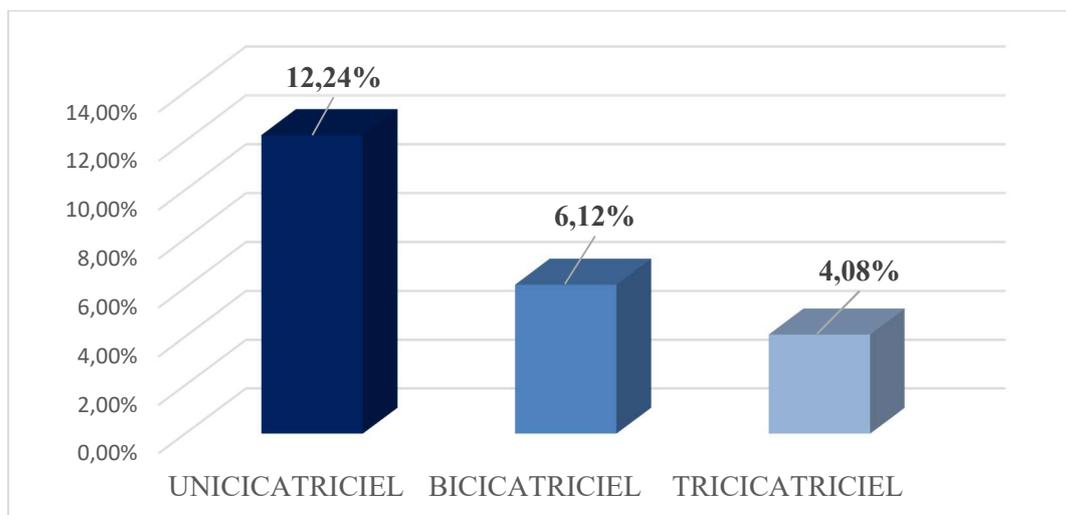


Figure 77 Proportion des patientes HELLP en fonction du nombre de cicatrices

m) REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DE LEUR BMI

Tableau 12 Repartition des patientes en fonction de leur BMI

	PE-HELLP	PE+HELLP	TOTAL	POURCENTAGE
BMI NORMAL	23	8	31	11,6%
SURPOIDS	135	29	164	61,6%
OBESE	59	12	71	26,7 %
TOTAL	217	49	266	100%

Presque 60% des patientes sont en surpoids et un quart des patientes sont obèses avec un BMI supérieur à 30Kg/m² et par conséquent la majorité des patientes HELLP soit 83% sont au-dessus du poids normal pour leur grossesses, ce qui constitue un facteur de risque important lié à la nature de notre population.

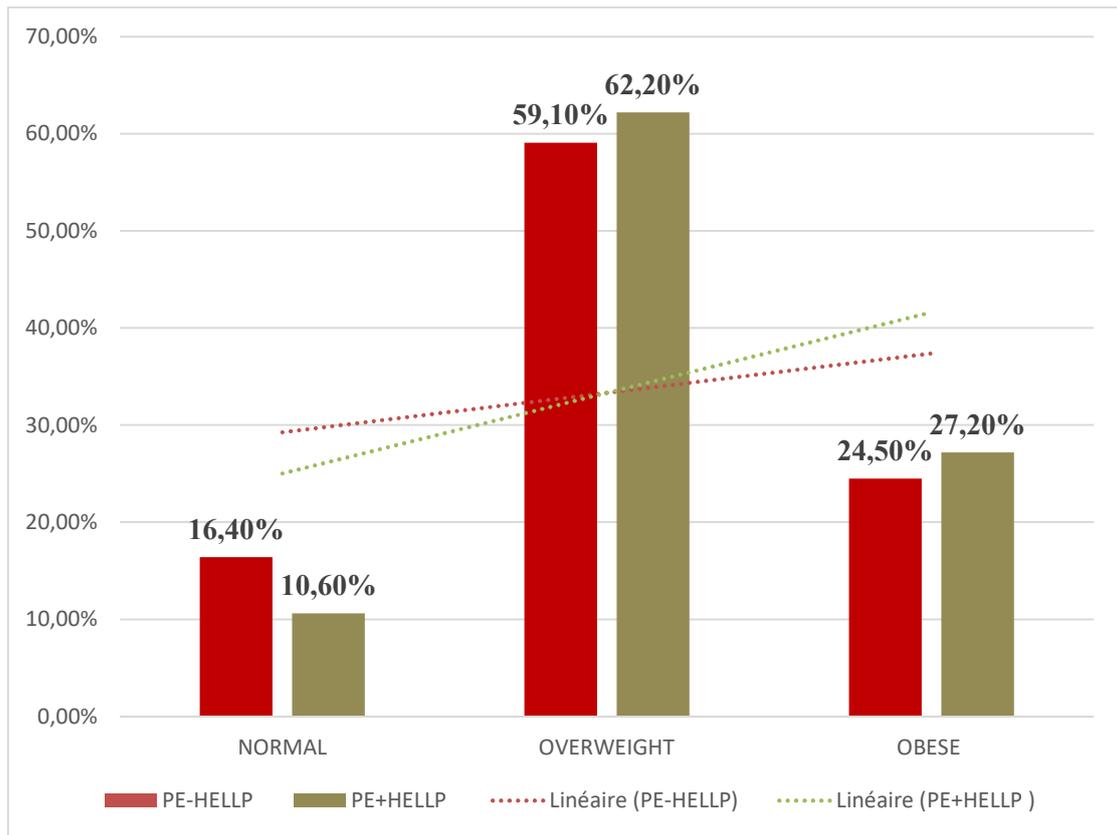


Figure 78 Répartition des patientes en fonction des groupes et BMI

n) REPARTITION DES PATIENTES PE+HELLP EN FONCTION DES SIGNES CLINIQUES

Tableau 13 PORCENTAGE DES SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION

SIGNE CLINIQUE	POURCENTAGE %
FLOUS VISUELS	54
CEPHALEES	75
EPIGASTRALGIES	89
NAUSEESS VOMISSEMENTS	78
HYPERTENSION	100
PROTEINURIE	100

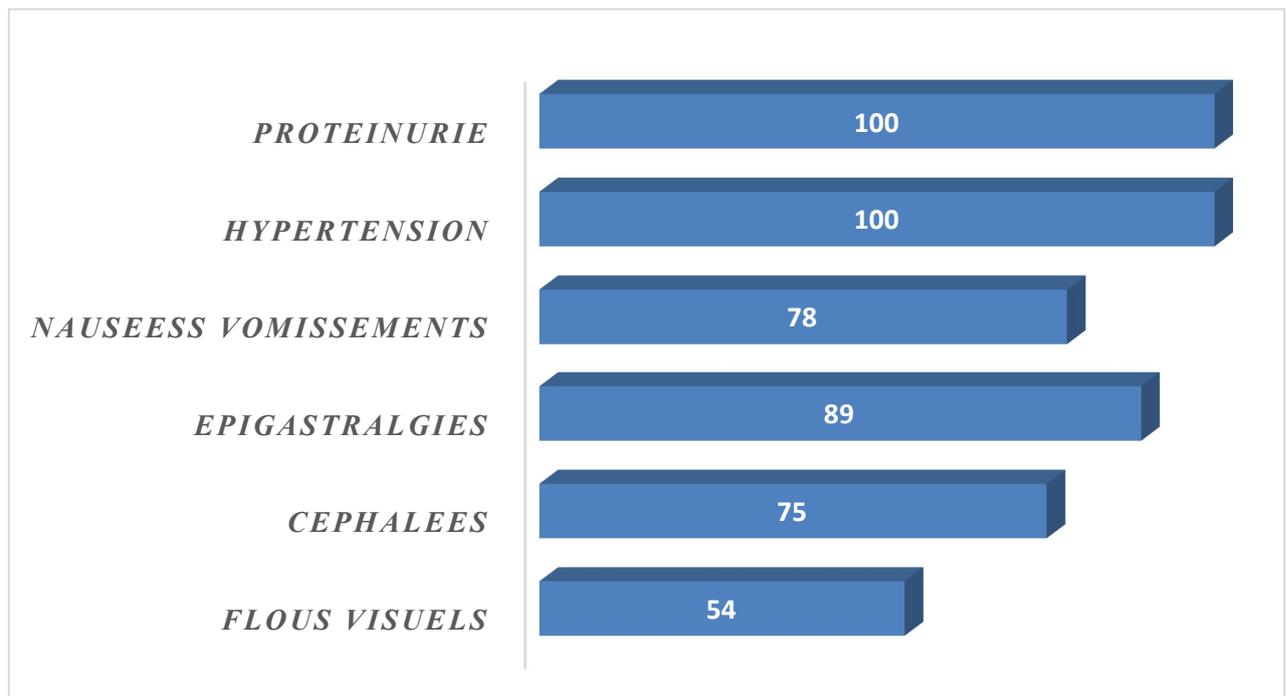


Figure 79 SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION DES PATIENTES

100% des patientes HELLP sont hypertendues et avec protéinurie positive, 89% D'entre elles présentaient des douleurs abdominales type épi gastralgies, associées dans 78% des cas à des nausées et

vomissements. Alors que les céphalées sont présentes dans 75% des cas et le flou visuel dans 54% des cas.

o) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DES CHIFFRES TENSIONNELS

Tableau 14 MOYENNES DES CHIFFRES TENSIONNELS EN FONCTION DES GROUPES D'ETUDE PE+/-HELLP

LA	PRESSION	EFFECTIF	MOYENNE
ARTERIELLE			
	PE-HELLP	217	153,76
	PE+HELLP	49	167,37
	PE-HELLP	217	97,58
	PE+HELLP	49	103,88

Les chiffres tensionnels sont plus importants dans le groupe HELLP avec 65% de tensions supérieures à 160/100.

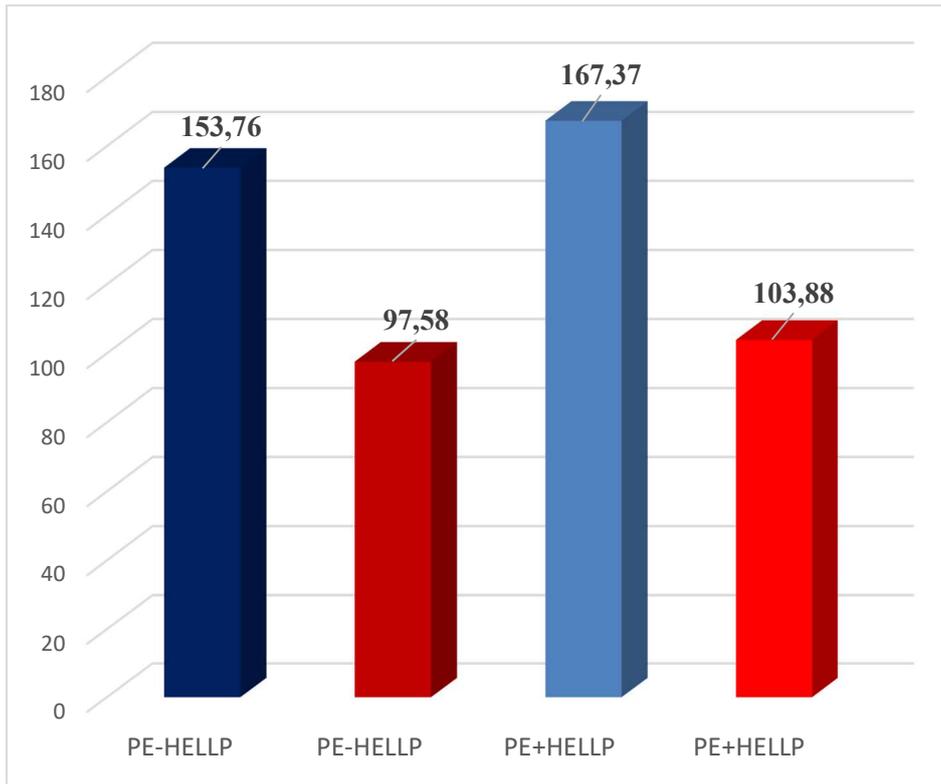


Figure 80 MOYENNES DES CHIFFRES TENSIONNELS EN FONCTION DES GROUPES PE+-HELLP SYNDROME

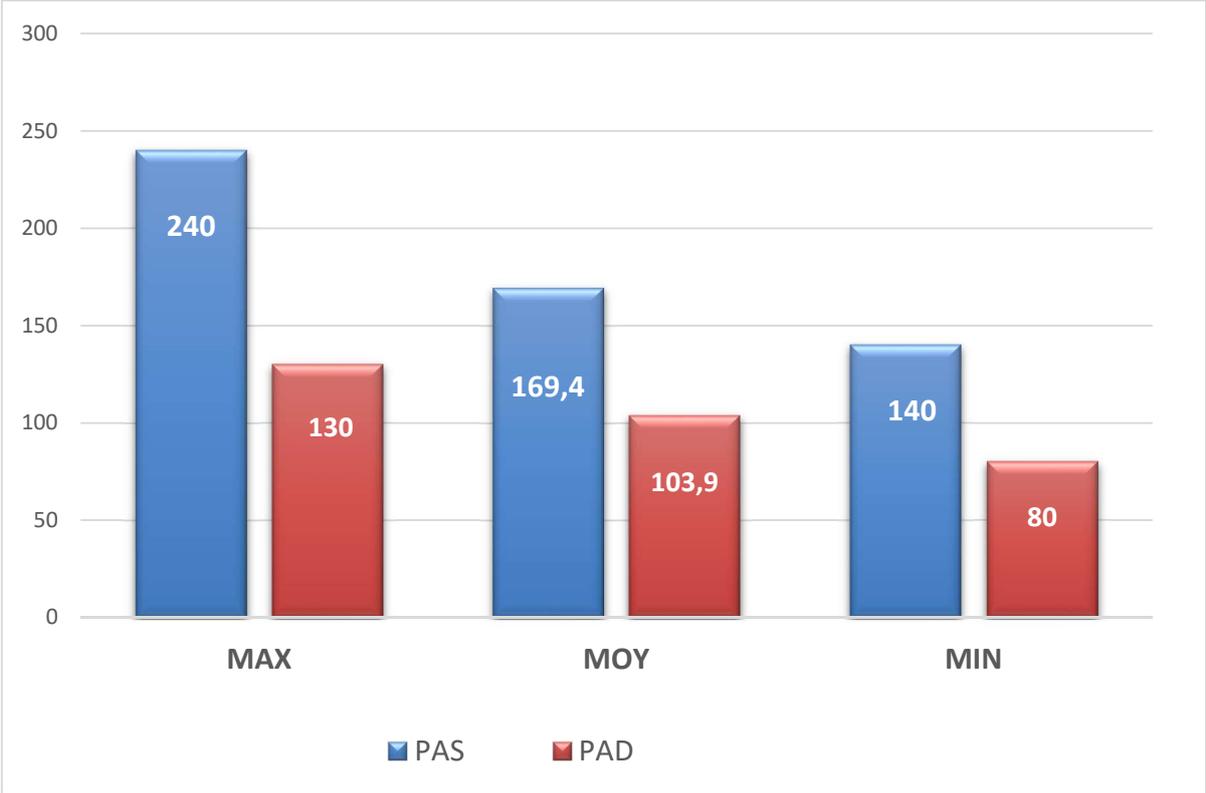


Figure 8 | MAXIMUM MOYENNE ET MINIMUM DES CHIFFRES TENSIONNELS DE LA POPULATION D'ETUDE

p) REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

i. REPARTITION DE LA POUPULATION D'ETUDE EN FONCTION DU TAUX DE PLAQUETTES

	EFFECTIF	POURCENTAGE
INF 50000	16	6 %
50000-100000	37	14 %
SUP 100000	213	80 %
TOTAL	266	100 %

80% des patientes ont un taux de plaquettes supérieur à 100000/mm³ ; cependant 81,6% des patientes avec thrombopénie inférieure à 100000/mm³ ont un HELLP syndrome.

TAUX DE PLAQUETTES

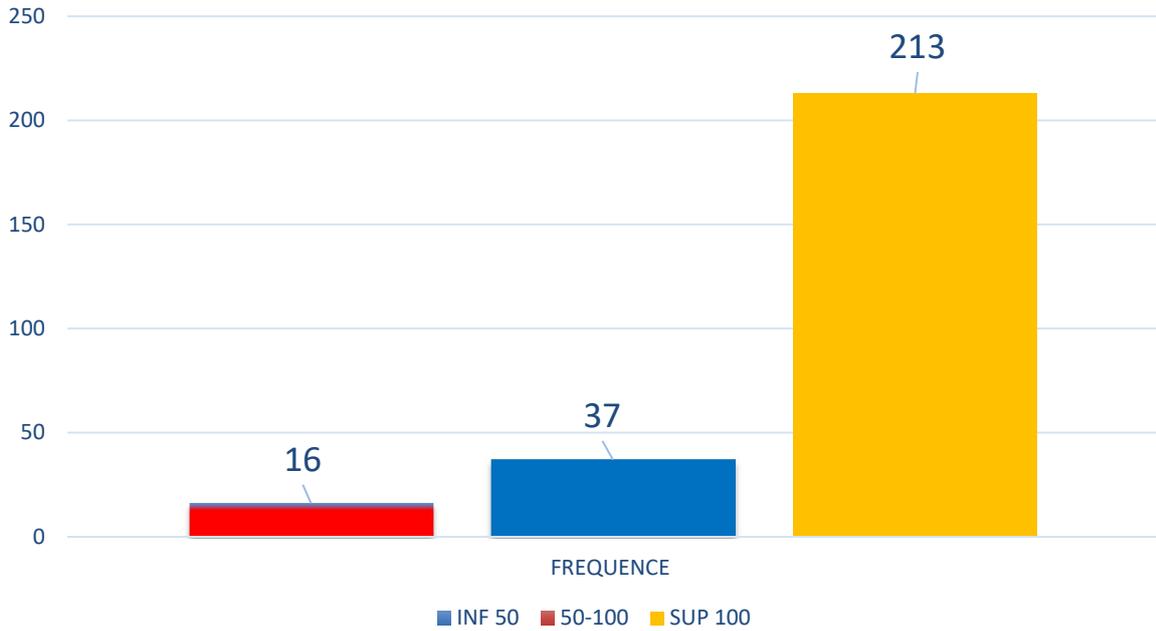


Figure 82 REPARTITION DE LA POPULATION GENERALE EN FONCTION DU TAUX DE PLAQUETTES

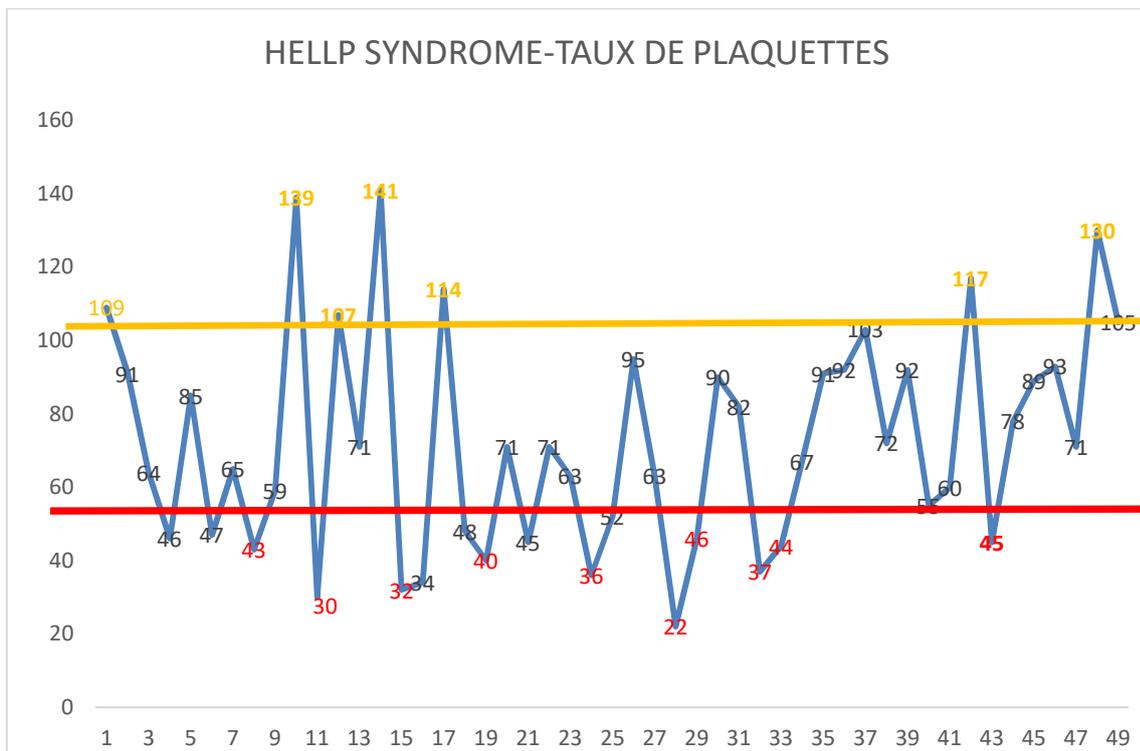


Figure 83 REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DE LEUR TAUX DE PLAQUETTES



Figure 84 LA MOYENNE DES TAUX PLAQUETTAIRES EN FONCTION DES CLASSES DU HELLP SYNDROME

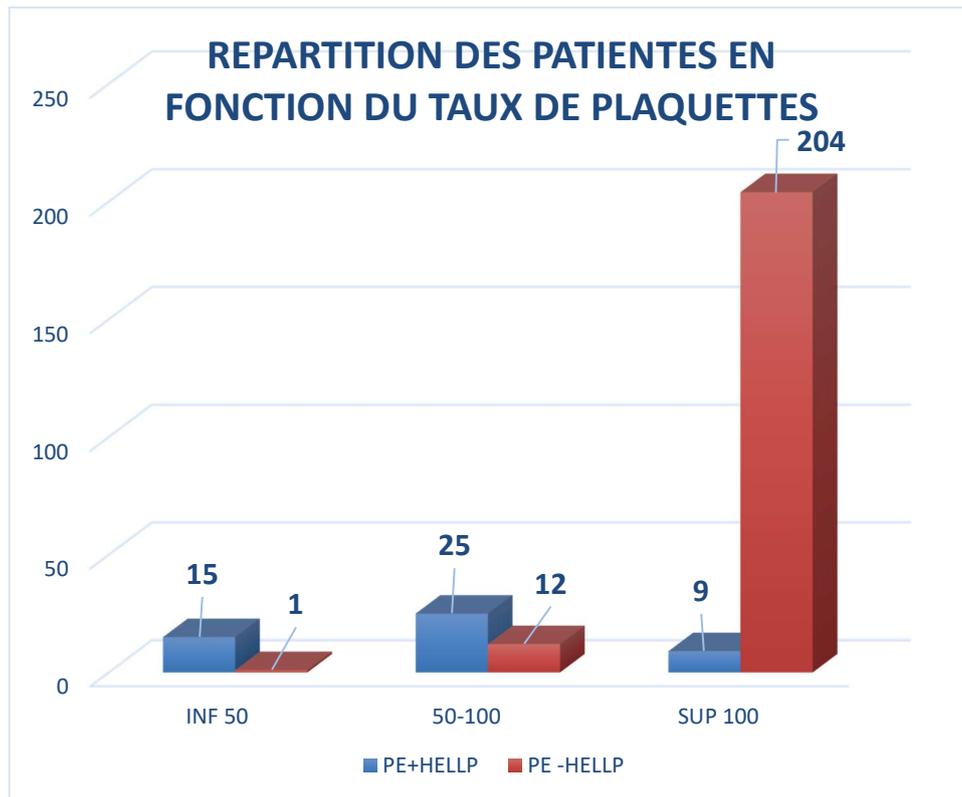


Figure 85 REPARTITION DE LA PÖPULATION EN FONCTION DES GROUPES ET EN FONCTION DES CLASSES DE MESSISSIPI

ii. ARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DES ENZYMES HEPATIQUES

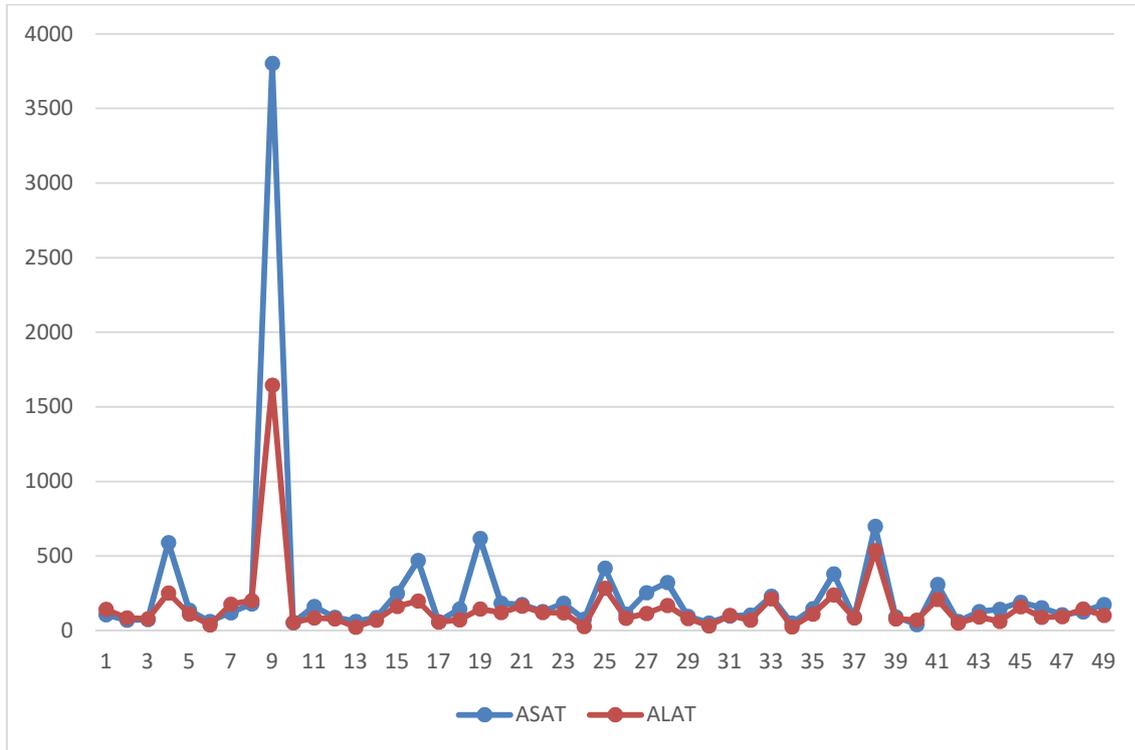


Figure 86 REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DE LEUR TAUX D'ENZYMES
 La cytolyse hépatique est constante, définissant même ce syndrome et orientant le diagnostic dans la majorité des cas , quel que soit la forme de ce dernier, complète ou incomplète type « HEL » ou « ELLP » avec des extrêmes allant de 40 dans la classe 3 à 3802 dans la classe 1

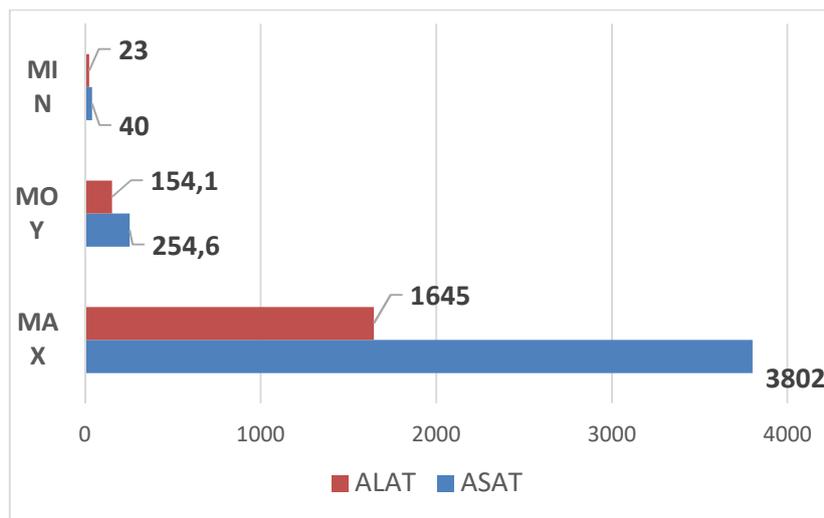


Figure 87 MAXIMUM, MOYENNE ET MINIMUM DES ENZYMES HEPATIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE

iii. MOYENNE DES ENZYMES HEPATIQUES EN FONCTION DE LA CLASSE DU HELLP SYNDROME

Tableau 15 MOYENNES DES ENZYMES HEPATIQUES EN FONCTION DES CLASSES HELLP

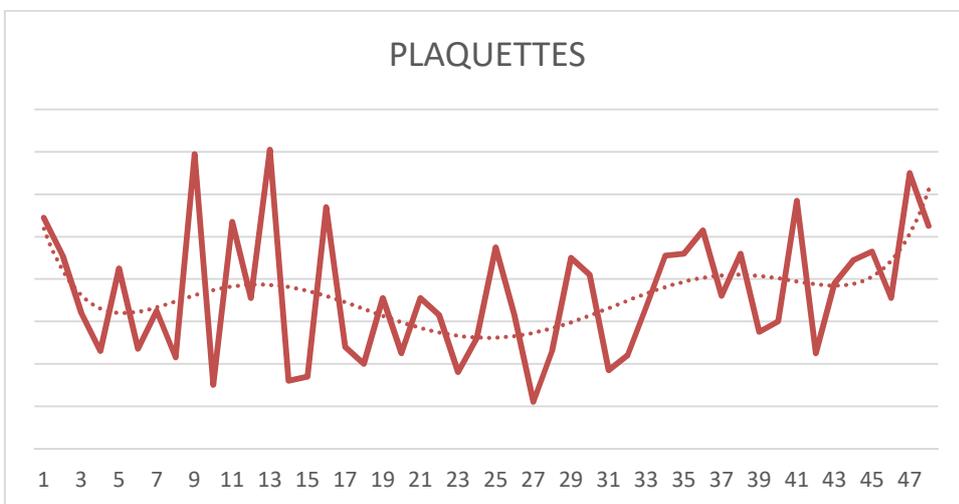
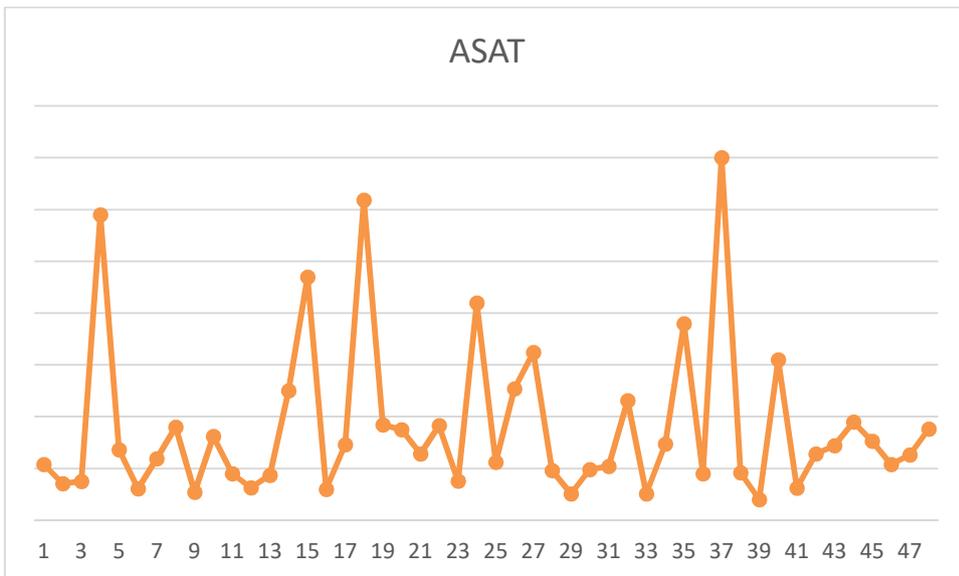
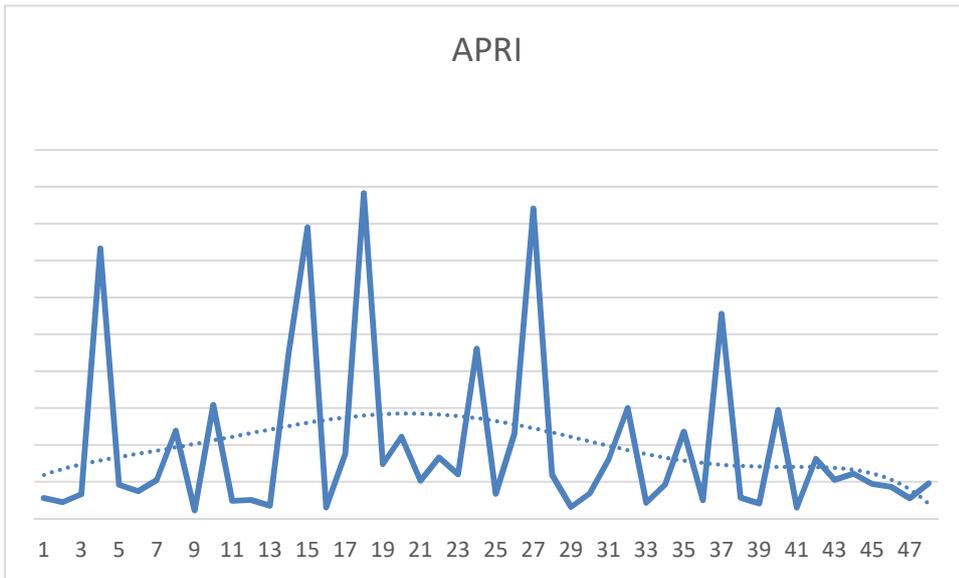
	ASAT	ALAT
CLASSE 3	94,77	88,22
CLASSE 2	175,375	128,8
CLASSE 1	237,07	131,93



Figure 88 PROPORTION DE LA CYTOLYSE HEPATIQUE EN FONCTION DE LA CLASSE DU HELLP SYNDROME.

La cytolysse est plus importante dans la classe 1 des patientes HELLP syndrome avec une moyenne de 237 d'ASAT et 131 d'ALAT.

iv. REPARTITIN DES PATIENTES EN FONCTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES
ASAT/PLAQUETTES/APRI



v. REPARTITION DES PATIENTES PAR LEUR APRI EN FONCTION DES GROUPE PE±HELLP

GROUPE	APRI moyenne
PE-HELLP	0,31
PE+HELLP	13,31

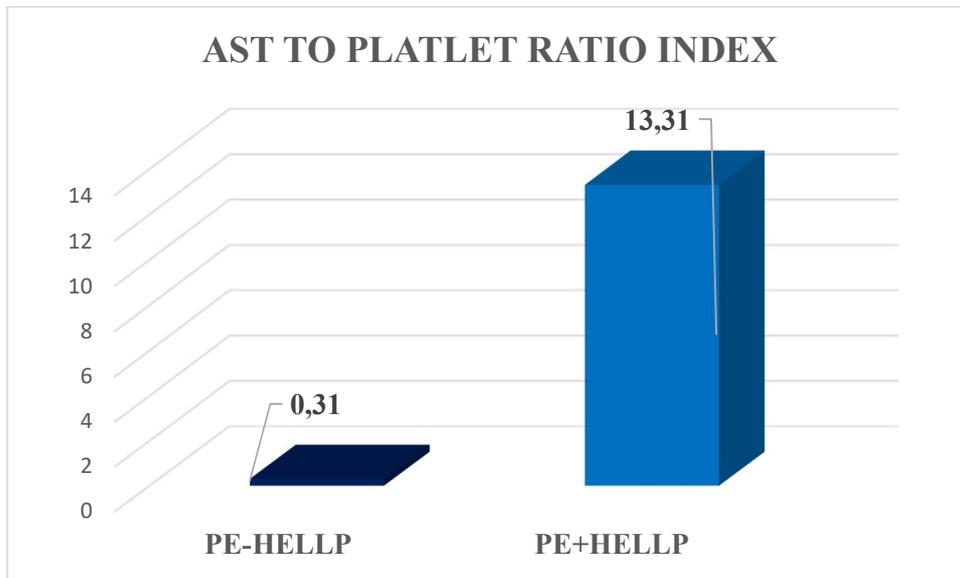


Figure 89 APRI ET GROUPE PE±HELLP

vi. REPARTITION DES PATIENTES PAR LEUR APRI EN FONCTION DES CLASSES DU HELLP SYNDROME

Tableau 16 APRI ET CLASSE HELLP

CLASSE HELLP	APRI
CLASSE 1	17,58
CLASSE 2	14,09
CLASSE 3	2,35

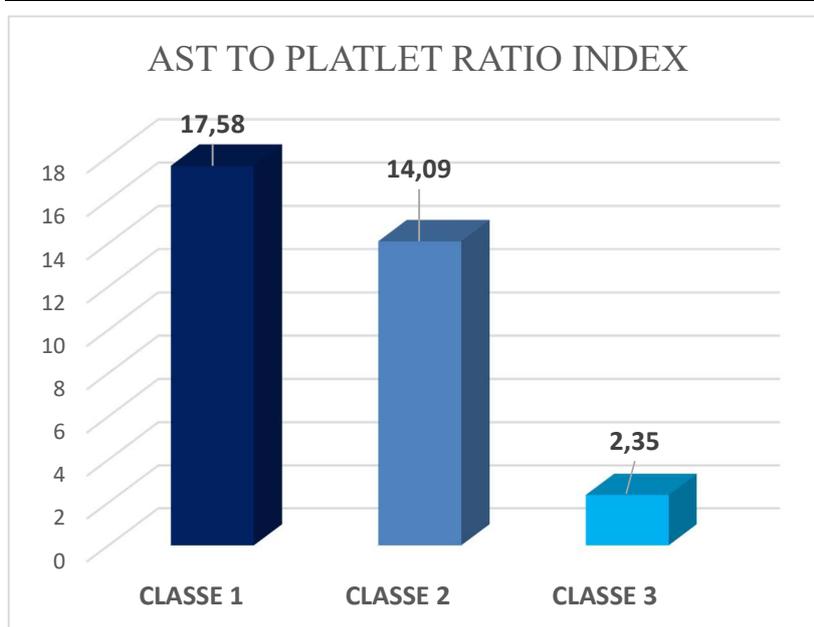


Figure 90 APRI ET CLASSE HELLP

vii. REPARTITION EN FONCTION DE LA PROTEINURIE DES 24H

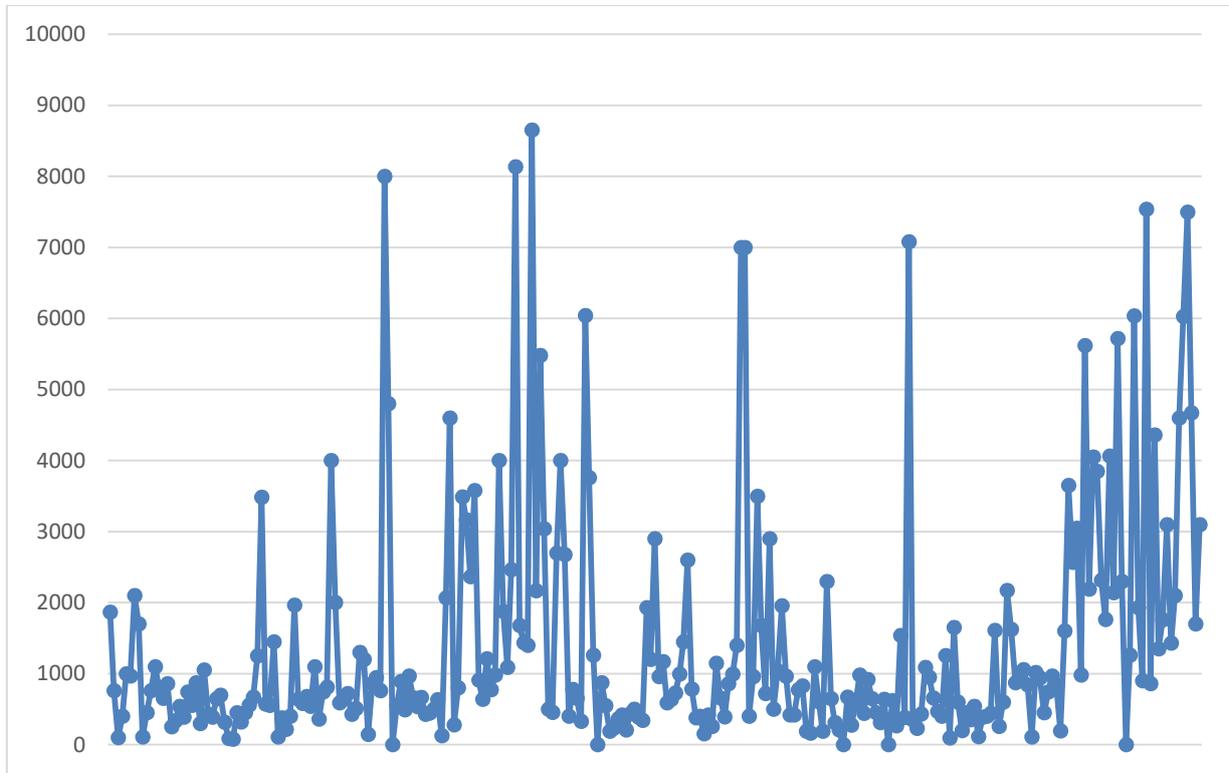


Figure 91 REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA PROTEINURIE DES 24 HEURES

Toutes les patientes HELLP ont une protéinurie des 24h positive avec des chiffres allant de 0,3 à 7,5 g/L/24h, cette anomalie biologique est le reflet de la dysfonction endothéliale.

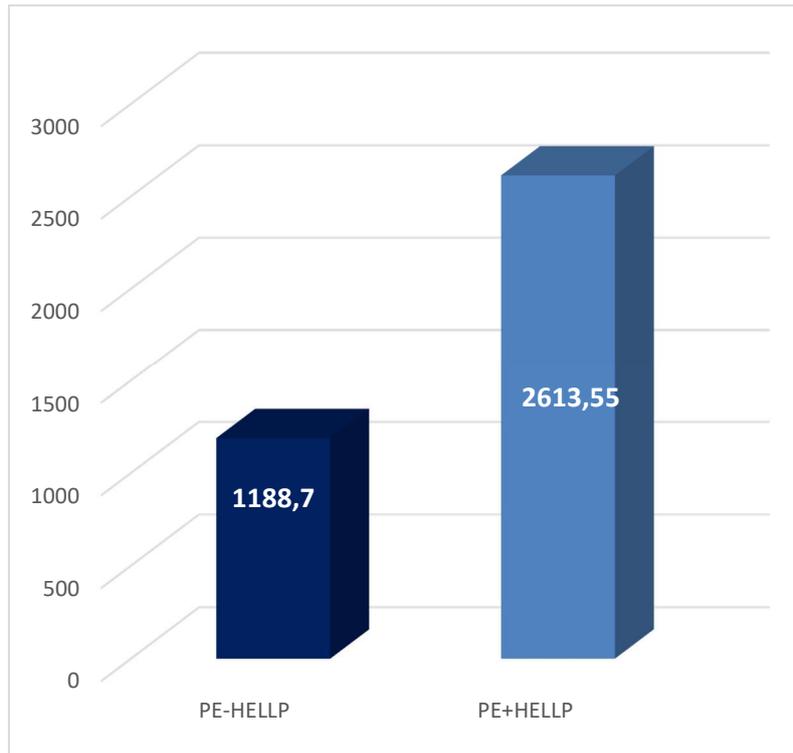


Figure 92 REPARTITION DES FUITES URINAIRES EN FONCTION DES GROUPES DE PATIENTES

On note également que dans notre série la protéinurie des 24 heures est plus importante dans le groupe pré éclampsie compliquée de HELLP syndrome

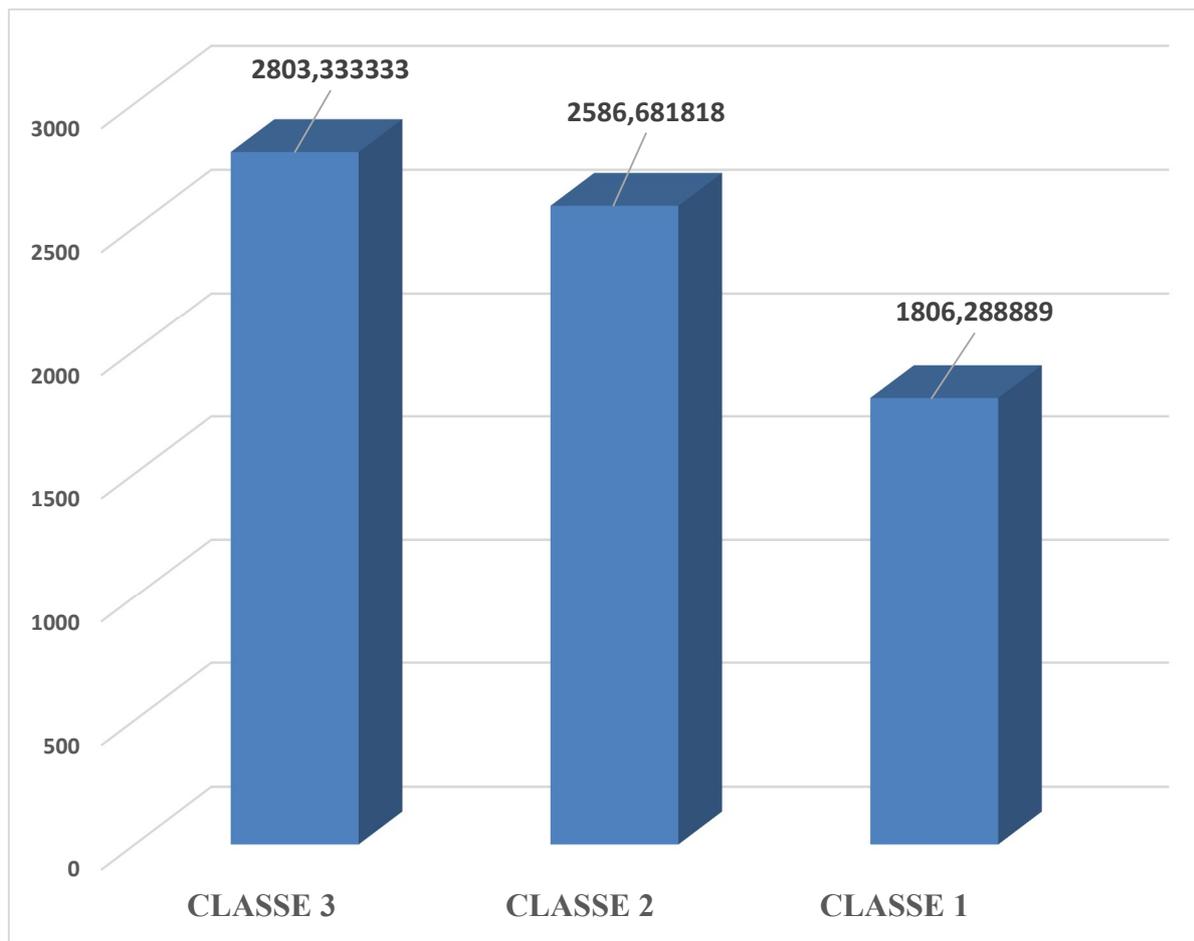


Figure 93 MOYENNE DES PROTEINURIES DES 24 H EN FONCTION DES CLASSES DU HELLP SYNDROME

Dans notre série la protéinurie est inversement proportionnelle à la classe du HELLP syndrome excluant une origine néphrologique mais une néphropathie pré existante n'est pas exclue.

viii. REPARTION DES PATIENTES EN FONCTION DES PARAMETRES RADIOLOGIQUES
ECHOGRAPHIE DOPPLER

PARAMETRES ECHO DOPPLER DE L'ARTERE HEPATIQUE					
ARTERE HEPATIQUE	GROUPE	EFFECTIF	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
CROSS SECTIONAL	PE-HELLP	217	,789	,1087	,0074
	PE+HELLP	49	,529	,0979	,0140
VELOCITY cm /S	PE-HELLP	217	25,9989	1,46953	,09976
	PE+HELLP	49	22,2184	1,78860	,25551
BLOOD FLOW l/mn	PE-HELLP	216	1,2287	,19480	,01325
	PE+HELLP	49	,6998	,17009	,02430
IR RESISTANCE	PE-HELLP	213	,8073	,61683	,04226
	PE+HELLP	49	,7982	,02378	,00340
BEAM ANGLE	PE-HELLP	214	51,48	2,761	,189
	PE+HELLP	49	49,88	2,603	,372

Test des échantillons indépendants						
		Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes		
		F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatéral)
CROSS SECTIONAL AH	Hypothèse de variances égales	,119	,730	15,408	264	,000
	Hypothèse de variances inégales			16,465	77,135	,000
VELOCITY cm/S AH	Hypothèse de variances égales	,605	,437	15,597	264	,000
	Hypothèse de variances inégales			13,783	63,421	,000
BLOOD FLOW l/mn AH	Hypothèse de variances égales	1,383	,241	17,542	263	,000
	Hypothèse de variances inégales			19,107	79,246	,000
IR RESISTANCE AH	Hypothèse de variances égales	,550	,459	,103	260	,918
	Hypothèse de variances inégales			,215	214,708	,830
BEAM ANGLE AH	Hypothèse de variances égales	3,854	,051	3,695	261	,000
	Hypothèse de variances inégales			3,835	74,789	,000

❖ CARACTERISTIQUES ECHO DOPPLER DE L'ARTERE HEPATIQUE

Tableau 17 CARACTERISTIQUES ECHO DOPPLER DE L'ARTERE HEPATIQUE EN FONCTIONS DES GROUPE S PE+- HELLP SYNDROME

	PRE ECLAMPSIE SANS HELLP SYNDROME	PRE ECLAMPSIE AVEC HELLP SYNDROME
	PE-HELLP	PE+HELLP
SECTION TRANSVERSALE Cm ²	0,789	0,529
VELOCITE MOYENNE Cm/sec	25,99	22,21
INDICE DE RESISITANCE	0,80	0,79
INDICE DE PULSATILITE	1,88	1,67
ANGLE DU TIR DOPPLER	51,48	49,88
DEBIT SANGUIN L/mn	1,23	0,70

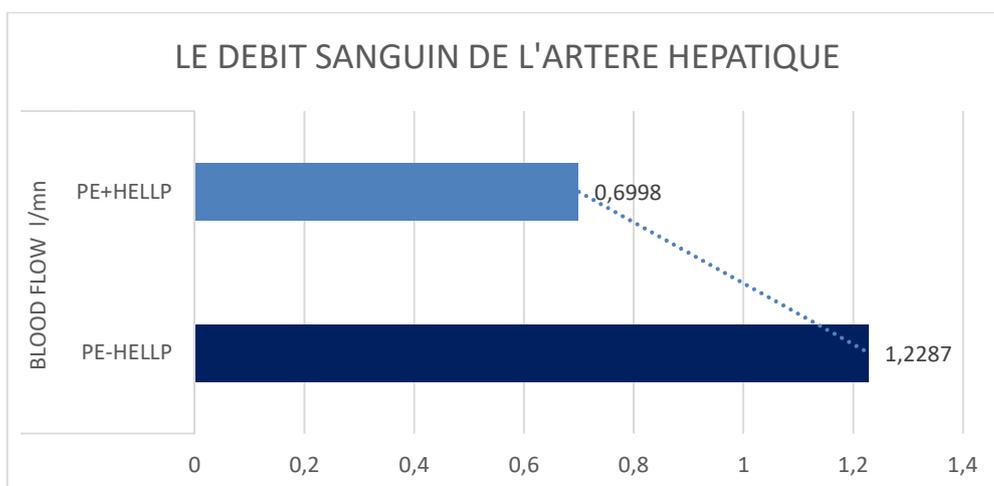
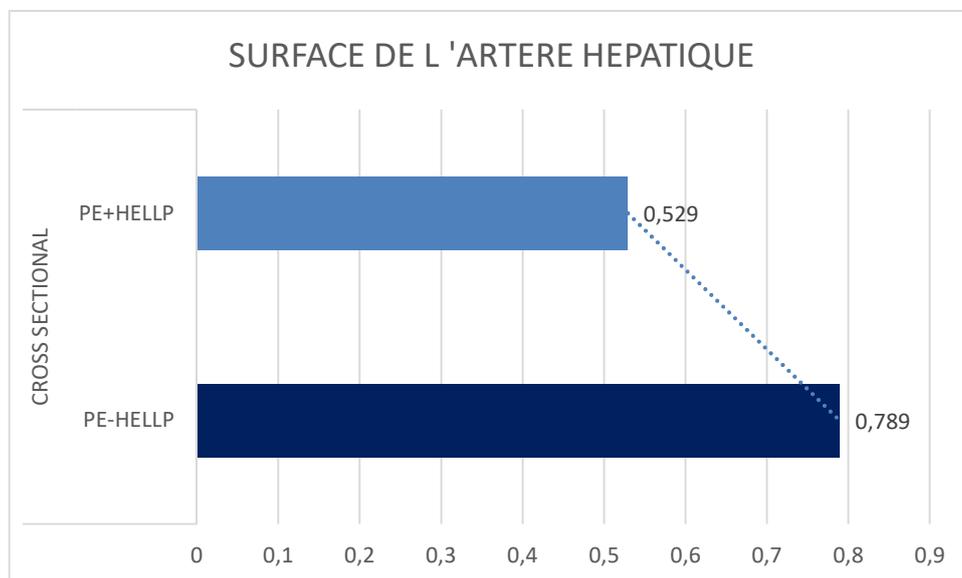
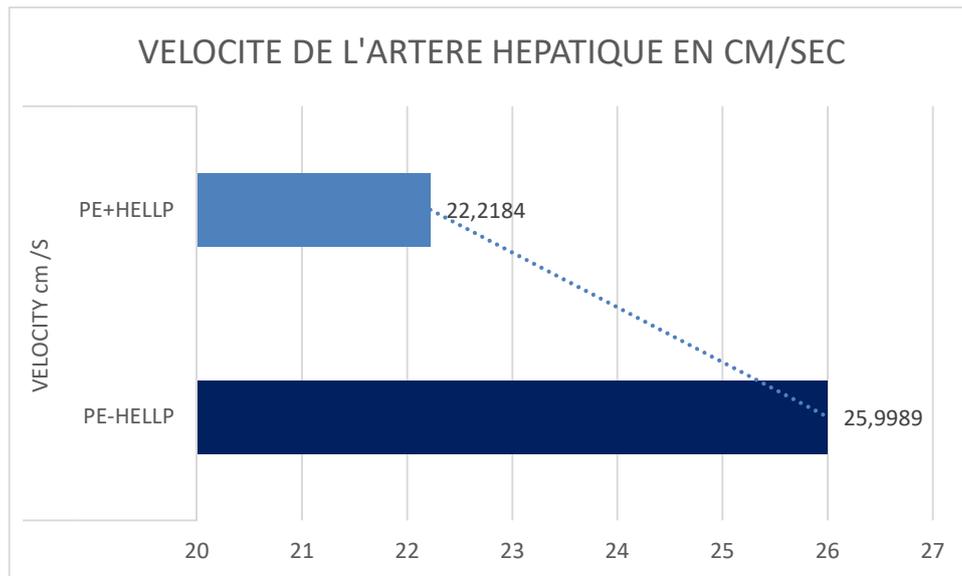


Figure 94 LES PARAMETRES ECHO DOPPLERE DE L'ARTERE HEPATIQUE EN FONCTION DES GROUPES PE +/- HELLP SYNDROME

PARAMETRES ECHO DOPPLER DE LA VEINE PORTE

	GROUPE	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
CROSS SECTIONAL	PE-HELLP	217	1,503	,2829	,0192
	PE+HELLP	49	,551	,0739	,0106
VELOCITY cm/s	PE-HELLP	217	15,6883	,85310	,05791
	PE+HELLP	49	13,8004	,85090	,12156
BLOOD FLOW l/mn	PE-HELLP	217	1,4239	,30681	,02088
	PE+HELLP	49	,4512	,07322	,01046
BEAM ANGLE	PE-HELLP	217	22,37	2,914	,200
	PE+HELLP	49	21,08	2,187	,312
TOTAL FLOW	PE-HELLP	217	2,6403	,44805	,03042
	PE+HELLP	49	1,1510	,19724	,02818

Test des échantillons indépendants							
			Test de Levene sur l'égalité des variances		Test t pour égalité des moyennes		
			F	Sig.	t	ddl	Sig. (bilatéral)
CROSS SECTIONAL PV	Hypothèse variances égales	de	23,867	,000	23,350	264	,000
	Hypothèse variances inégales	de			43,443	259,559	,000
VELOCITY cm/s PV	Hypothèse variances égales	de	,001	,978	13,998	264	,000
	Hypothèse variances inégales	de			14,021	71,445	,000
BLOOD FLOW l/mn PV	Hypothèse variances égales	de	36,504	,000	22,019	263	,000
	Hypothèse variances inégales	de			41,655	262,420	,000
BEAM ANGLE PV	Hypothèse variances égales	de	11,161	,001	2,916	259	,004
	Hypothèse variances inégales	de			3,479	91,931	,001
TOTAL FLOW PV	Hypothèse variances égales	de	12,739	,000	22,748	264	,000
	Hypothèse variances inégales	de			35,919	172,868	,000

❖ CARACTERISTIQUES ECHODOPPLER DE LA VEINE PORTE

Tableau 18 CARACTERISTIQUES DOPPLER DE LA VEINE PORTE EN FONCTION DES GROUPES PE+HELLP

	Patientes pré éclamptiques sans HELLP PE-HELLP	Patientes pré éclamptiques avec HELLP PE+HELLP
Section transversale Cm ²	1,50	0,55
Vélocité moyenne Cm/sec	15,69	13,80
Beam angle Angle de tir doppler	22,37	21,8
Débit sanguin de la veine porte L/mn	1,42	0,45

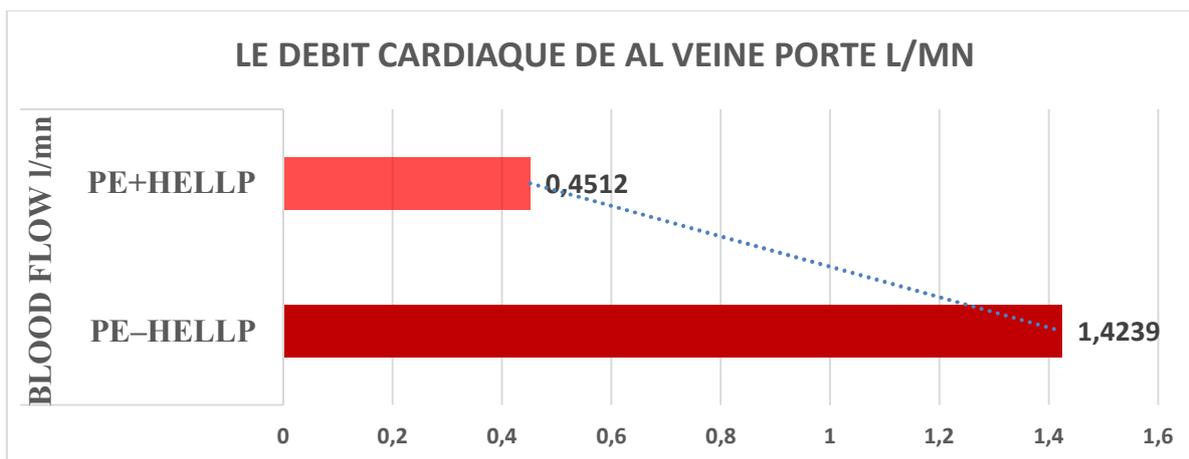
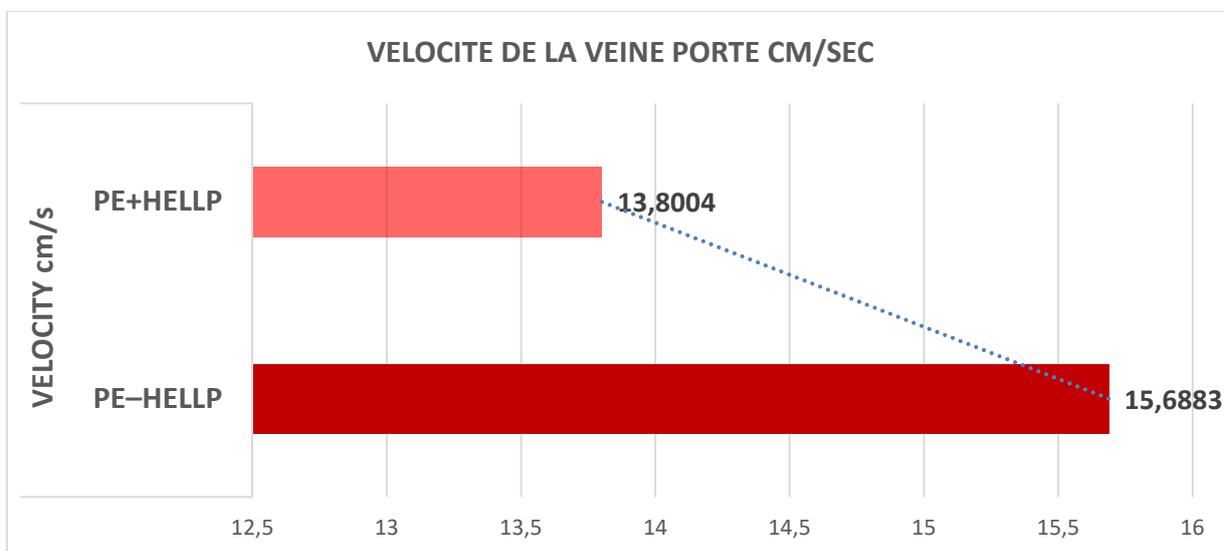
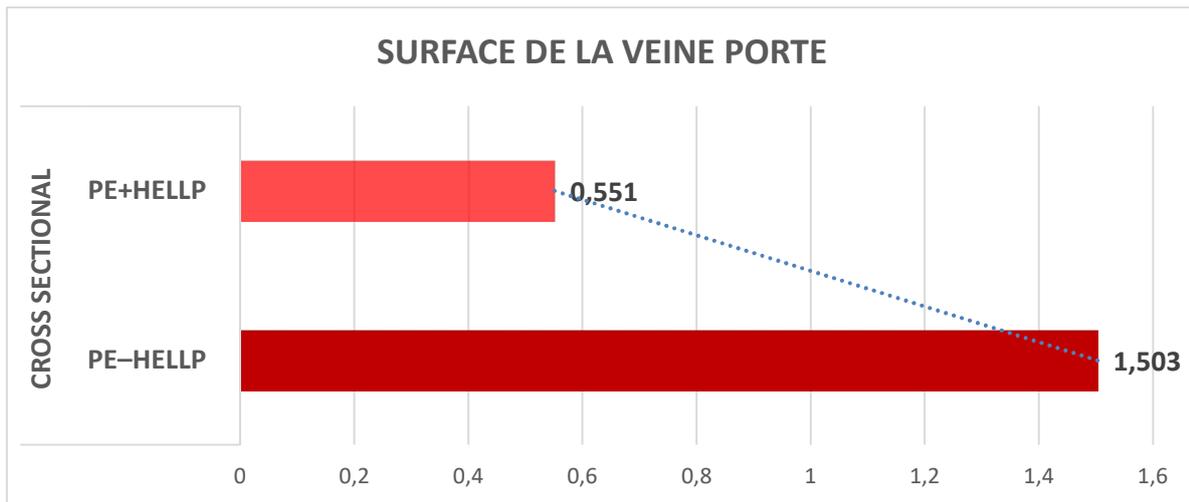


Figure 95 LES PARAMETRES ECHO DOPPLER DE LA VEINE PORTE EN FONCTION DES GROUPES DE PE+/- HELLP SYNDROME

Le vaso-spasme est plus prononcée dans le groupe PE+HELLP que le groupe PE-HELLP, de même pour la vélocité et le débit de l'artère hépatique et de la veine porte.

❖ INDEX DE PULSATILITE DE L'ARTERE HEPATIQUE

Tableau 19 l'index de pulsativité en fonction des groupes HELLP+-HELLP

INDEX PULSATILITE	
	moyenne
PE+HELLP	1,88
PE-HELLP	1,67

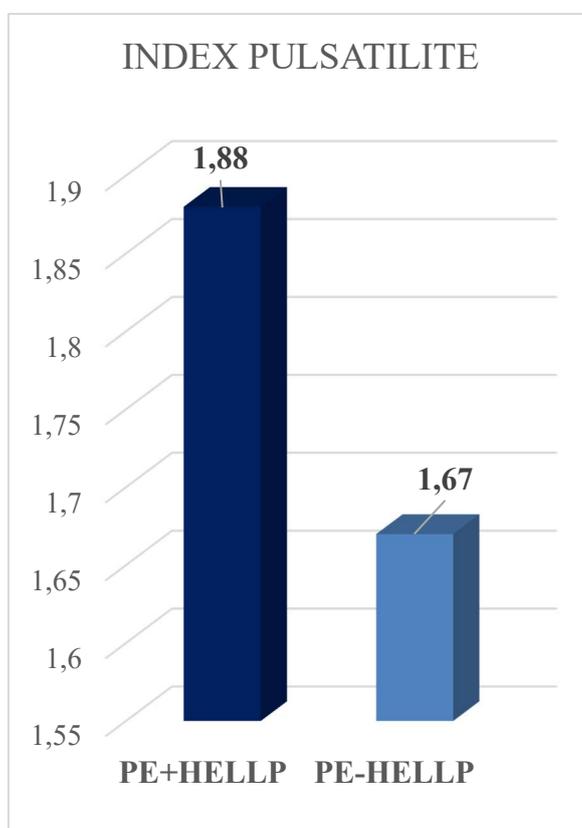


Figure 96 index de pulsativité de l'artère hépatique

L'index de pulsativité de l'artère hépatique est élevé par rapport à la normale chez les femmes pré éclamptiques, cette élévation est plus importante dans le groupe pré éclampsie compliquée de HELLP syndrome avec une moyenne de 1,88 vs 1,67.

❖ **MOYENNE DES DEBITS SANGUINS DU DOUBLE APPORT HEPATIQUE EN FONCTION DES GROUPES PE+-HELLP SYNDROME**

	DEBIT A HEPATIQUE L/mn	DEBIT V PORTE L/mn	DEBIT TOTAL L/mn
PE+HELLP	0,6998	0,4512	1,1510
PE-HELLP	1,2287	1,4239	2,6403

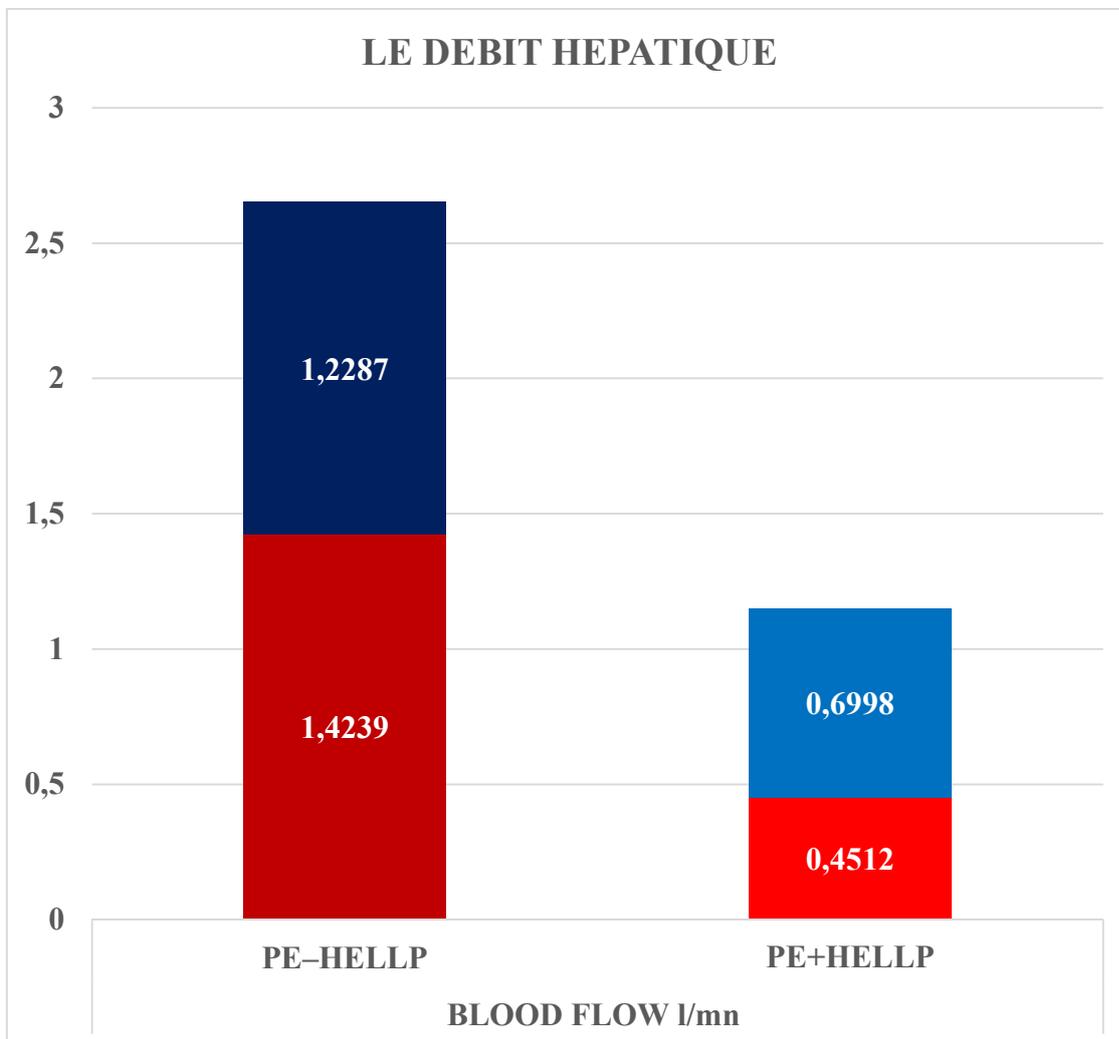


Figure 97 REPARTITION DU DEBIT HEPATIQUE EN FONCTION DES GROUPES PE+/-HELLP SYNDROME

Il y'a une diminution importante du débit hépatique dans le groupe PE+HELLP

❖ MOYENNE DES DEBITS HEPATIQUES EN FONCTION DE LA CLASSE HELLP

	A HEP L/mn	V PORTE L/mn	TOTAL L/mn
	MOYENNE	MOYENNE	MOYENNE
CLASSE 3	0,81	0,42	1,23
CLASSE 2	0,71	0,46	1,17
CLASSE 1	0,61	0,46	1,07

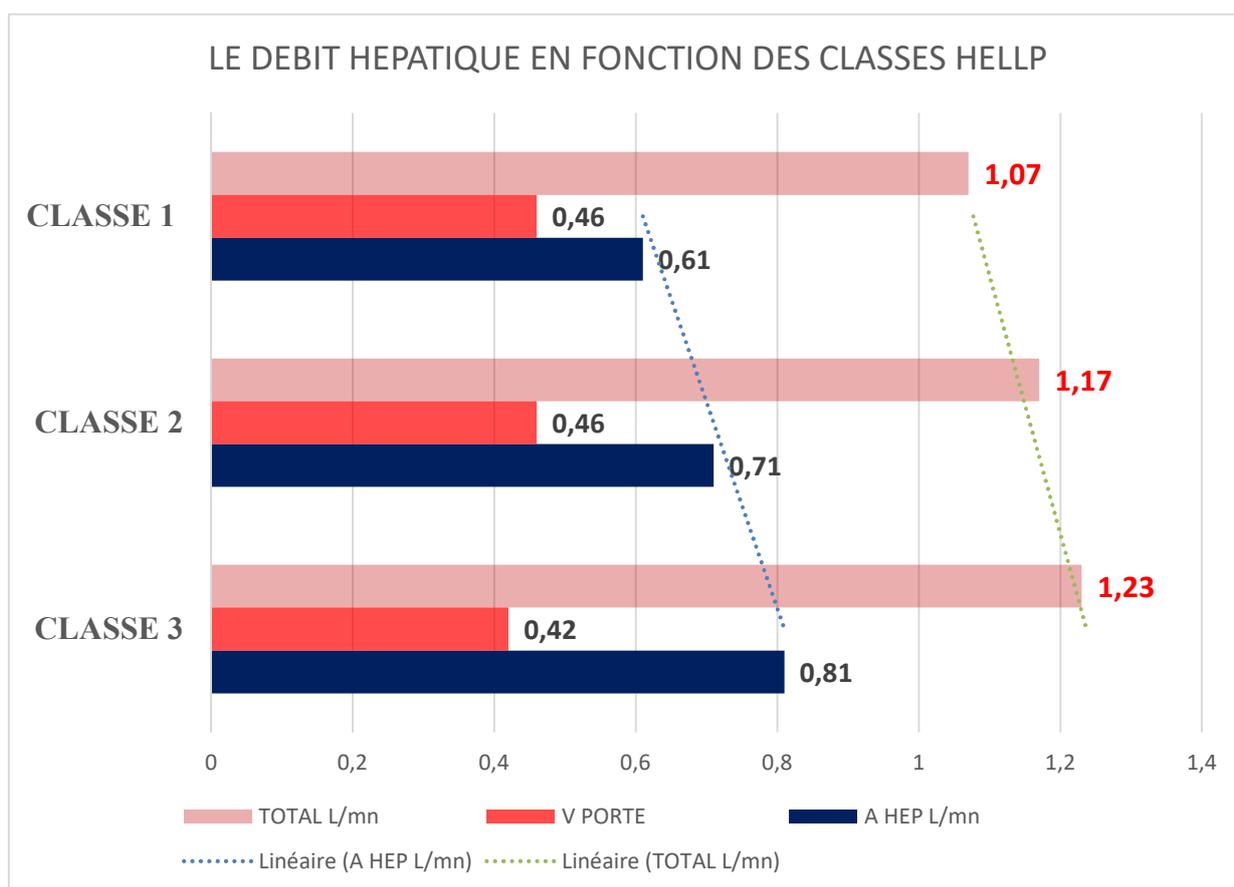


Figure 98 MOYENNES DES DEBITS SANGUINS HEPATIQUES EN FONCTION DES CLASEES DU HELLP SYNDROME

La diminution du débit sanguin hépatique est plus importante avec la progression du HELLP syndrome de classe 3 à la classe 1 avec une diminution plus prononcée sur la composante de l'artère hépatique.

❖ **REPARTITION DE LA CYTOLYSE HEPATIQUE EN FONCTION DES DEBITS HEPATIQUES**

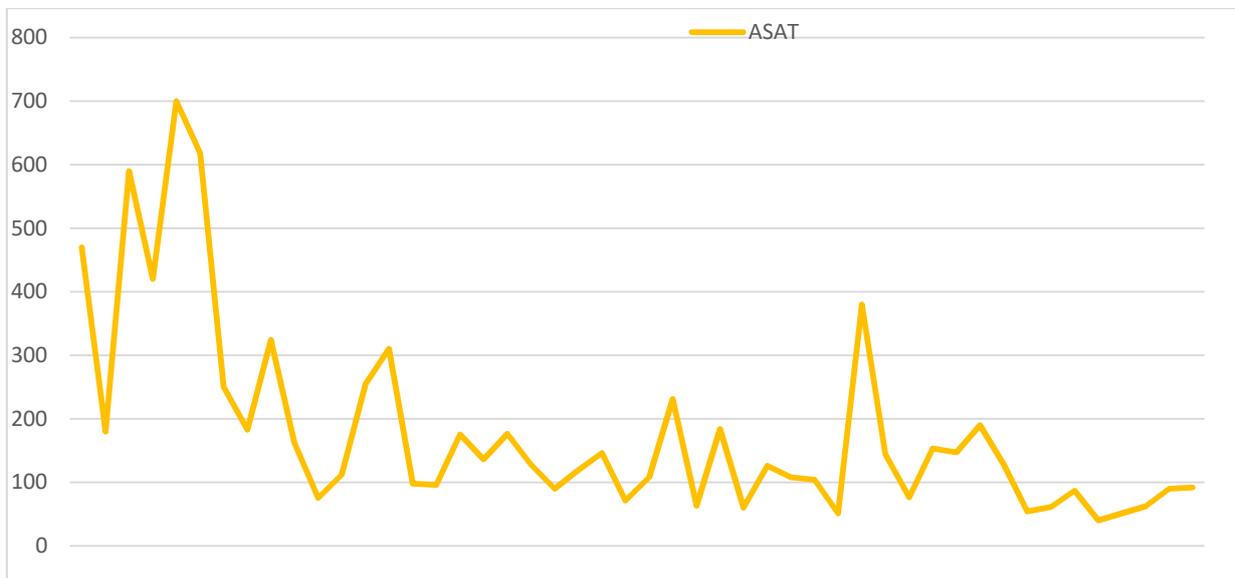
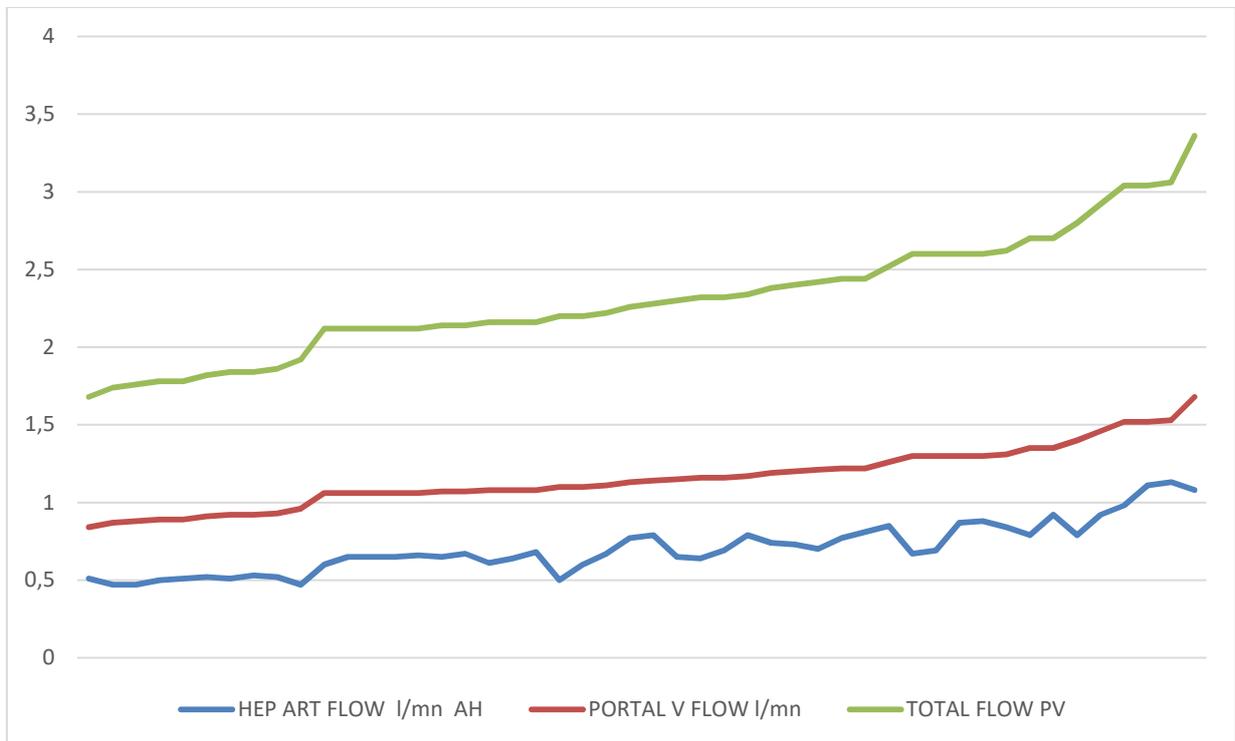


Figure 99 CYTOLYSE HEPATIQUE ET DEBIT SANGUIN HEPATIQUE

On note une cytolysé hépatique prononcée, reflétée par un taux d'ASAT plus important en cas de débit sanguin hépatique plus faible.

❖ REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LEUR APRI (ASAT TO PLATLET RATIO INDEX) ET DEBIT SANGUIN HEPATIQUE TOTAL

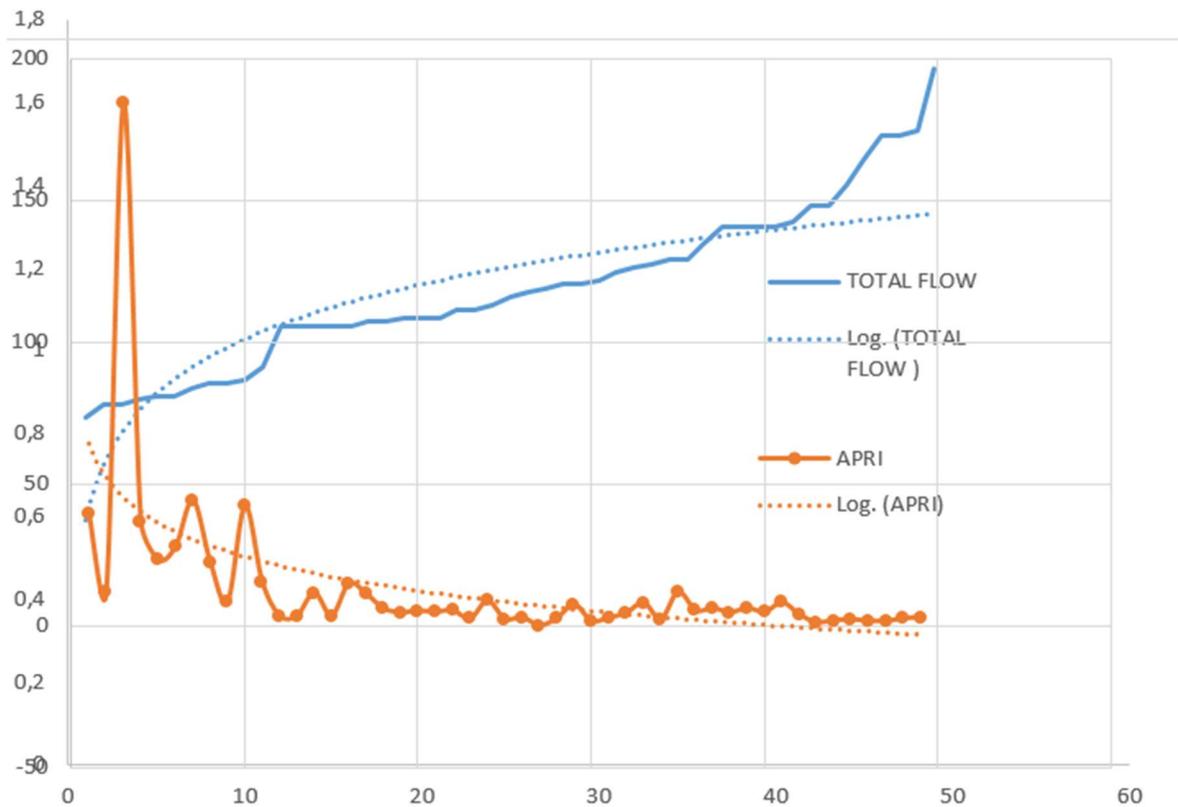


Figure 100 APRI EN FONCTION DU DEBIT SANGUIN HEPATIQUE TOTAL

Plus le débit sanguin hépatique est bas et plus le HELLP syndrome est sévère se traduisant par un APRI élevé reflet d'une cytolysse hépatique plus importante.

❖ DELAI ENTRE LES MODIFICATIONS DOPPLER ET L'APOGEE DU HELLP SYNDROME

Tableau 20 DELAI ENTRE MODIFICATIONS DOPPLER ET APOGEE DU HELLP SYNDROME

DELAI	EFFECTIF	%
≤ 1J	23	46,9
2 a 4 J	20	40,8
>4J	6	12,3

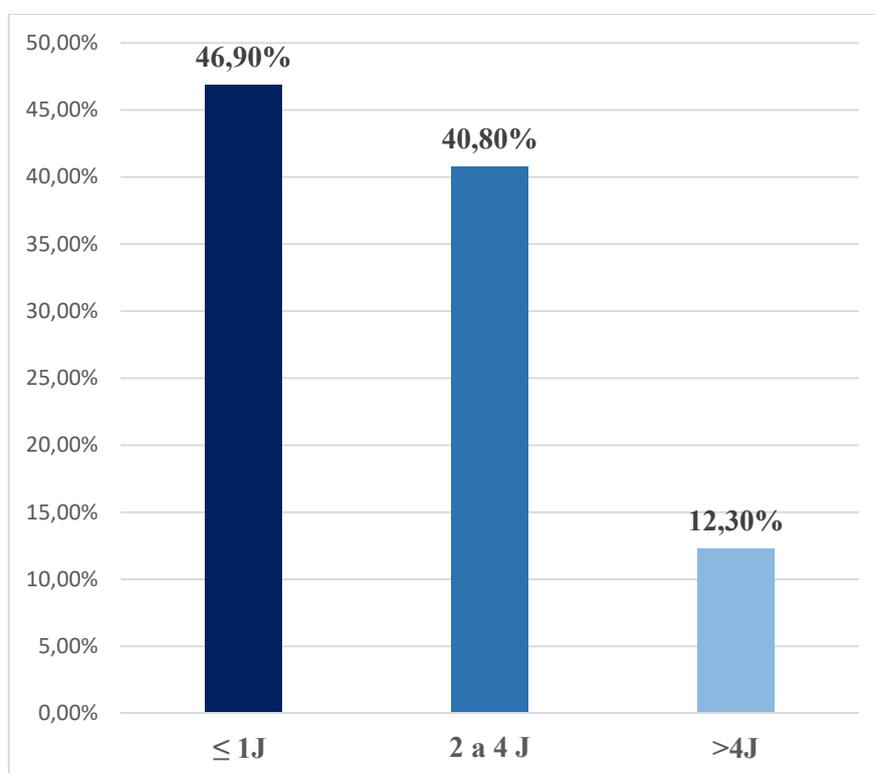


Figure 101 DELAI ENTRE MODIFICATIONS DOPPLER ET APOGEE DU HELLP SYNDROME

Pratiquement 88% des modifications Doppler surviennent dans les 4 jours qui précèdent l'apogée du HELLP Syndrome.

ix. REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DES THERAPEUTIQUES

Tableau 21 proportions des aptientes HELLP en fonction des therapeutiques

	EFFECTIF	POURCENTAGE
ANTIHYPERTENSEURS	49/49	100%
CORTICOTHERAPIE	49/49	100%
SULFATE DE MAGNISIIUM	49 /49	100%
PRODUITS DE TASFUSION DU SANG	28/49	57%

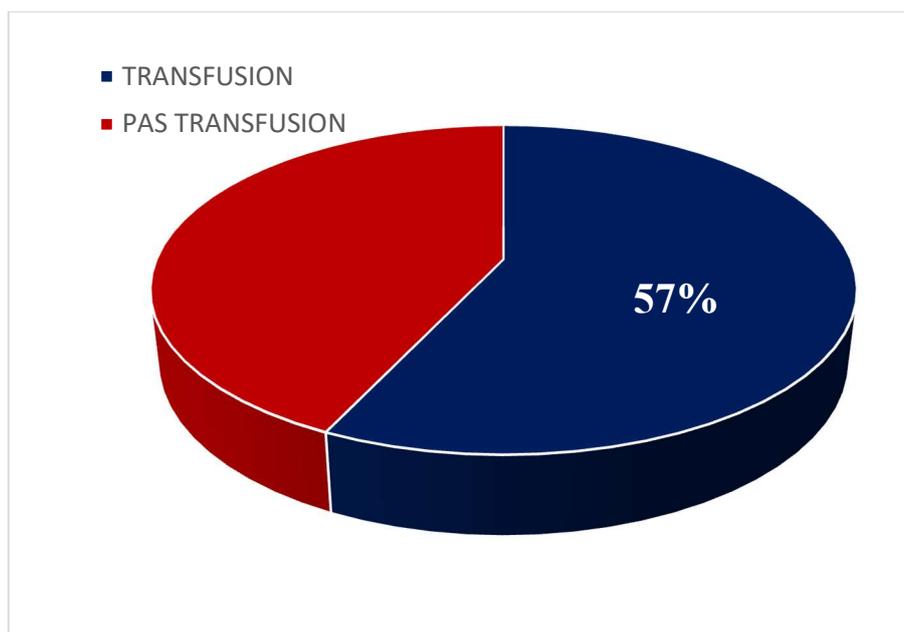


Figure 102 Proportion des patientes HELLP nécessitant une transfusion de produits sanguins

28 patientes soit 57% des cas ont nécessité une transfusion de produits sanguins entre culots globulaires, culots plaquettaires et plasma frais congelé ; le plus souvent en pré et per opératoire en guise de préparation pour minimiser les pertes sanguines et les troubles de l'hémostase lors des césariennes.

x. PROPORTION DES COMPLICATIONS AU SEIN DES PATIENTES HELLP

Tableau 22 PROPORTION DES COMPLICATIONS MATERNOFOETALES DANS LE GROUPE HELLP SYNDROME

	EFFECTIF	POURCENTAGE %
HEMATOME SOUS CAPSULAIRE	2	4%
INSUFFISANCE RENALE	4	8,16%
ECLAMPSIE	5	10,2%
RETARD DE CROISSANCE	11	22,44%
DECOLLEMENT DE RETINE	1	2%
TOTAL	22	46,9 %

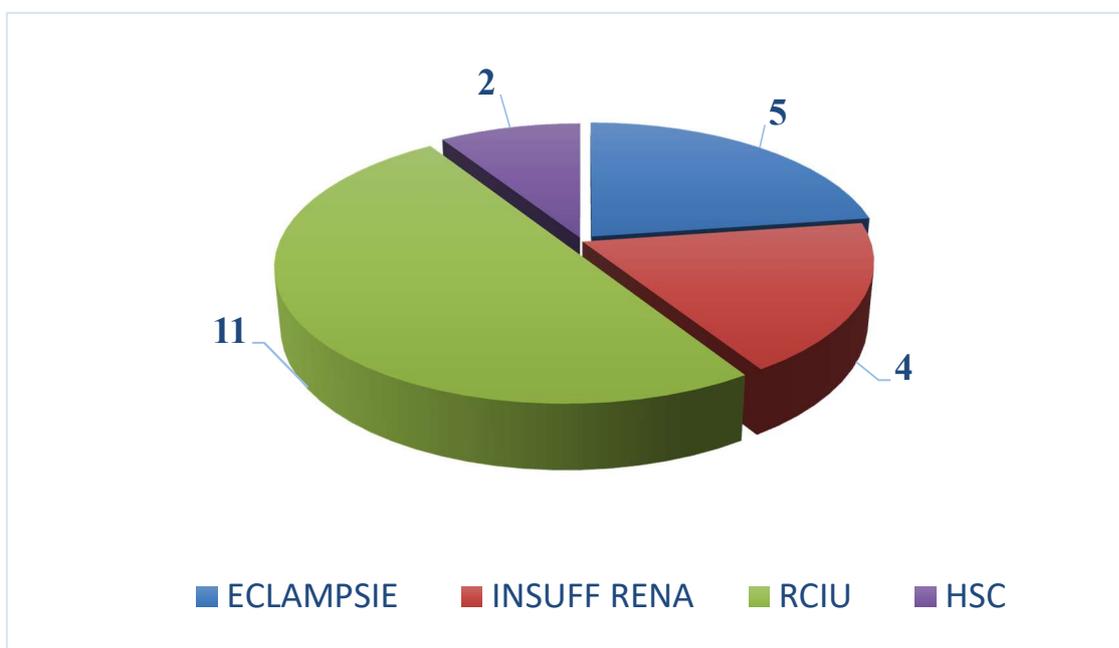


Figure 103 PROPORTION DES COMPLICATIONS MATERNOFOETLES DANS LE GROUPE HELLP SYNDROME

❖ REPARTITION DES PATIENTES PE+HELLP EN FONCTION DU TAUX DE COMPLICATIONS

Tableau 23 REPARTITION DES COMPLICATIONS EN FONCTION DE LA CLASSE HELLP

	CLASSE 1	CLASSE 2	CLASSE 3	TOTAL
HEMATOME SOUS CAPSULAIRE	2	0	0	2
ECLAMPSIE	2	2	1	5
INSUFFISANCE RENALE	1	2	1	4
RETARD DE CROISSANCE	1	9	1	11
TOTAL	6	13	3	22

On note plus de complications dans la classe 2 du HELLp syndrome avec une prédominance de la classe 1 pour la complication « hématome sous capsulaire ».

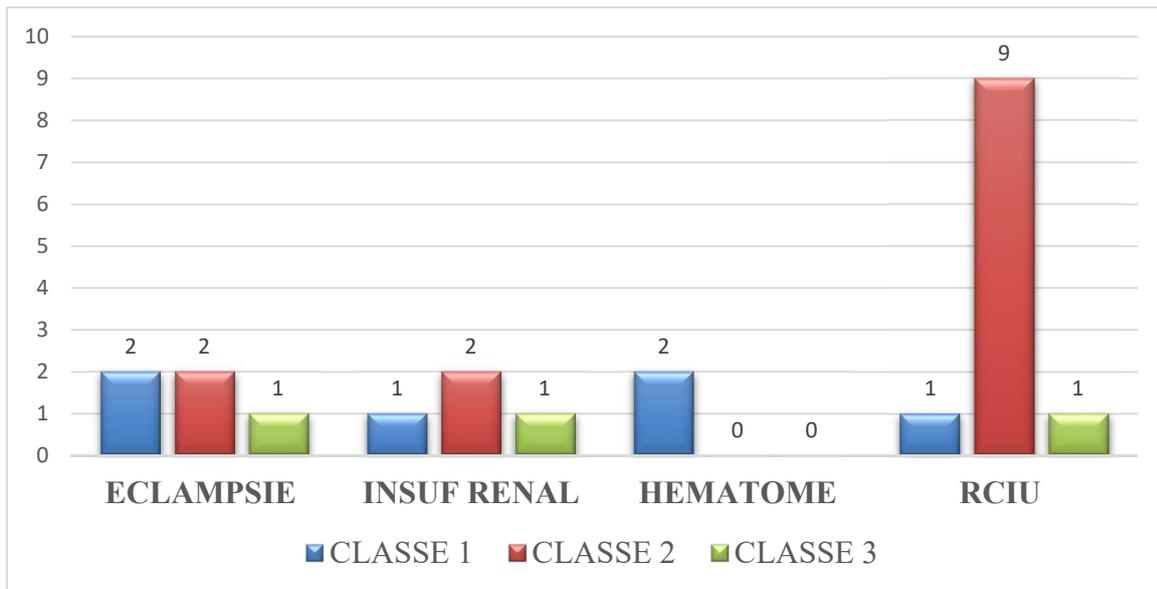


Figure 104 REPARTITION DES COMPLICATIONS EN FONCTION DE LA CLASSE HELLP

❖ MOYENNE DU DEBIT HEPATIQUE EN FONCTION DU TYPE DE COMPLICATION

Tableau 24 moyenne des debits hepatiques en fonction des complications

TYPE DE COMPLICATION	LE DEBIT SANGUIN HEPATIQUE L/mn
ECLAMPSIE	1,1
INSUFFISANCE RENALE	1,06
HEMATOME SOUS CAPSULAIRE	0,88

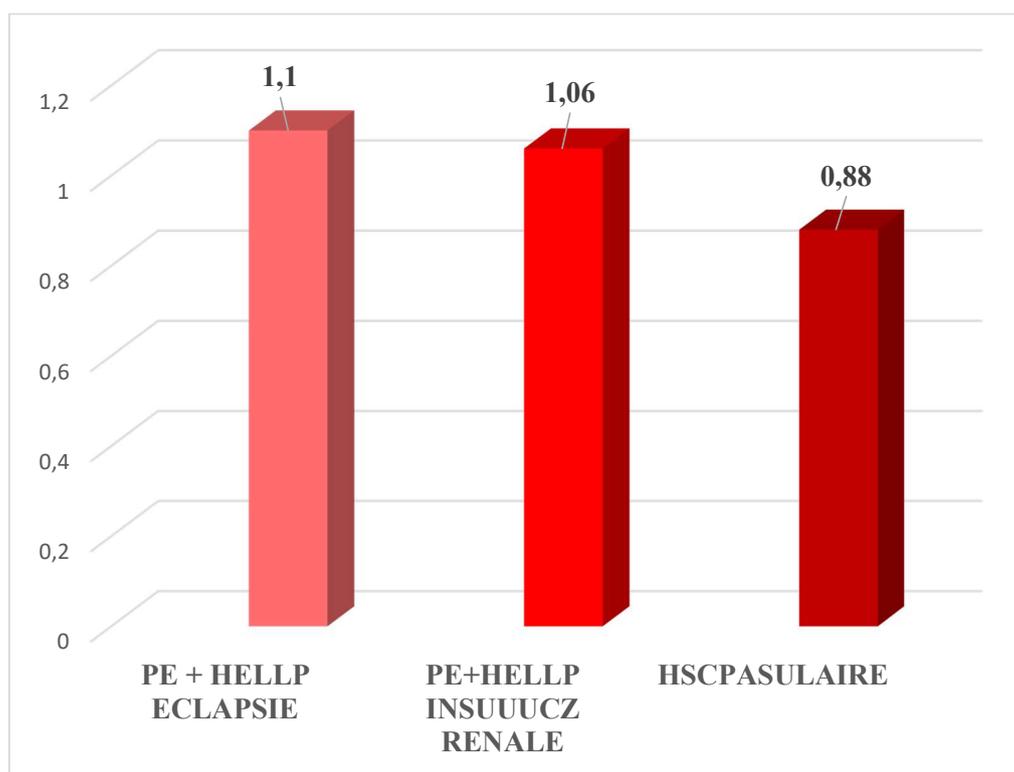


Figure 105 debit sangui hepatique et complications du HELLP

La complication est d'autant dangereuse avec une grande morbidité et mortalité maternelle que le débit sanguin hépatique est d'autant plus bas.

❖ REPARTITION EN FONCTION DES COMPLICATIONS FŒTALES

REPARTITION DES ACCOUCHEMENTS EN FONCTION DE LA PREMATURITE

La majorité des patientes PE+HELLP ont eu un accouchement prématuré, cette prématurité étant spontanée ou le plus souvent iatrogène pour sauvetage maternel.

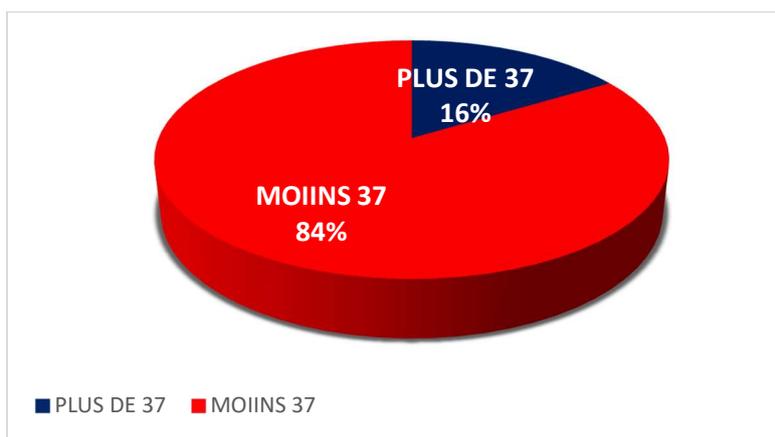


Figure 106 PROPORTION DES ACCOUCHEMENTS PREMATURES DANS LA POPULATION PE+HELLP

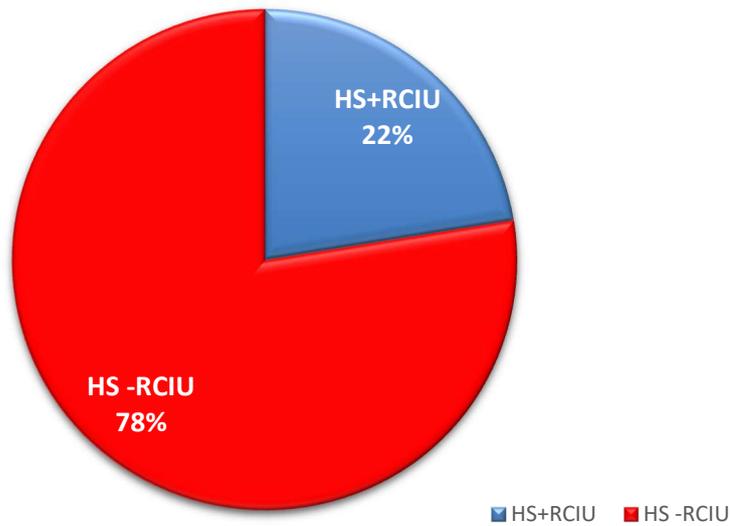
REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DU RETARD DE CROISSANCE

Tableau 25 PROPORTION DU RCIU DANS LA POPULATION HELLLP

POURCENTAGE %

+ RCIU	22
--------	----

- RCIU	78
--------	----



xi. REPARTITION DES POIDS FŒTAUX EN FONCTION DES GROUPES

Tableau 26 MOYENNE POIDS FŒTAL EN FONCTION DES GROUPES PE+-HELLP

GROUPE	MOY PF en mg
PE+HELLP	1794,38
PE-HELLP	2356,42

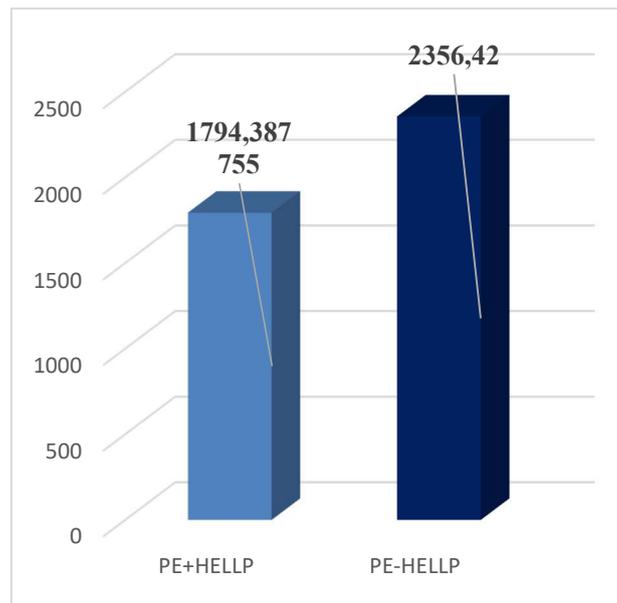


Figure 107 MOYENNE POIDS FŒTAL EN FONCTION DES GROUPES PE+-HELLP

Le retentissement fœtal est plus prononcé dans le groupe PE+HELLP syndrome avec une moyenne de poids à 1800mg avec plus de proportion de retard de croissance intra utérin

❖ REPARTITION DES PATIENTES HELLP EN FONCTION DU POIDS FŒTAL

Tableau 27 REPARTITION DES CAS HELLP EN FONCTION DU POIDS FŒTAL

LE POIDS FŒTAL	EFFCETIF	POURCENTAGE %
[1000-1500[5	10,2
[1500-2000[23	46,9
[2000-2500[8	16,3
[2500-3000[5	10,2
[500-1000[5	10,2
< 500	1	2
≥ 3000	2	4

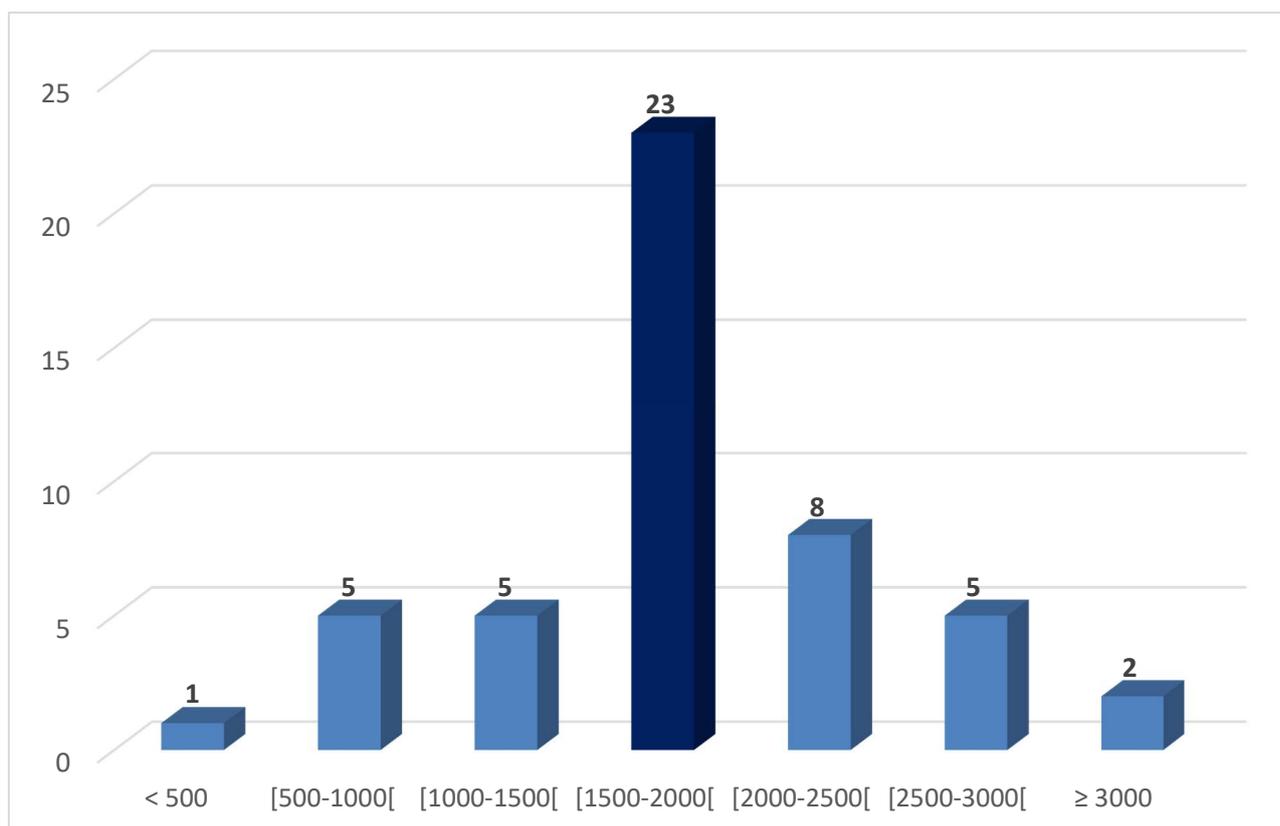


Figure 108 REPARTITION DES CAS HELLP EN FONCTION DU POIDS FŒTAL

Dans notre série 47% des patientes HELLP ont eu un poids de naissance entre 1500 et 2000 g en rapport avec soit une prématurité induite pour sauvetage maternel soit un retard de croissance associé résultante du retentissement fœtal de la pré éclampsie.

❖ REPARTITION EN FONCTION DU POIDS FŒTAL ET DE LA CLASSE DU HELLP SYNDROME

Tableau 28 MOYENNE DES POIDS FŒTAUX EN FONCTION DES CLASSES HELLP

CLASSE HELLP	POIDS FŒTAL _ (MOY EN mg)
CLASSE 3	1916,6
CLASSE 2	1653,4
CLASSE 1	1956

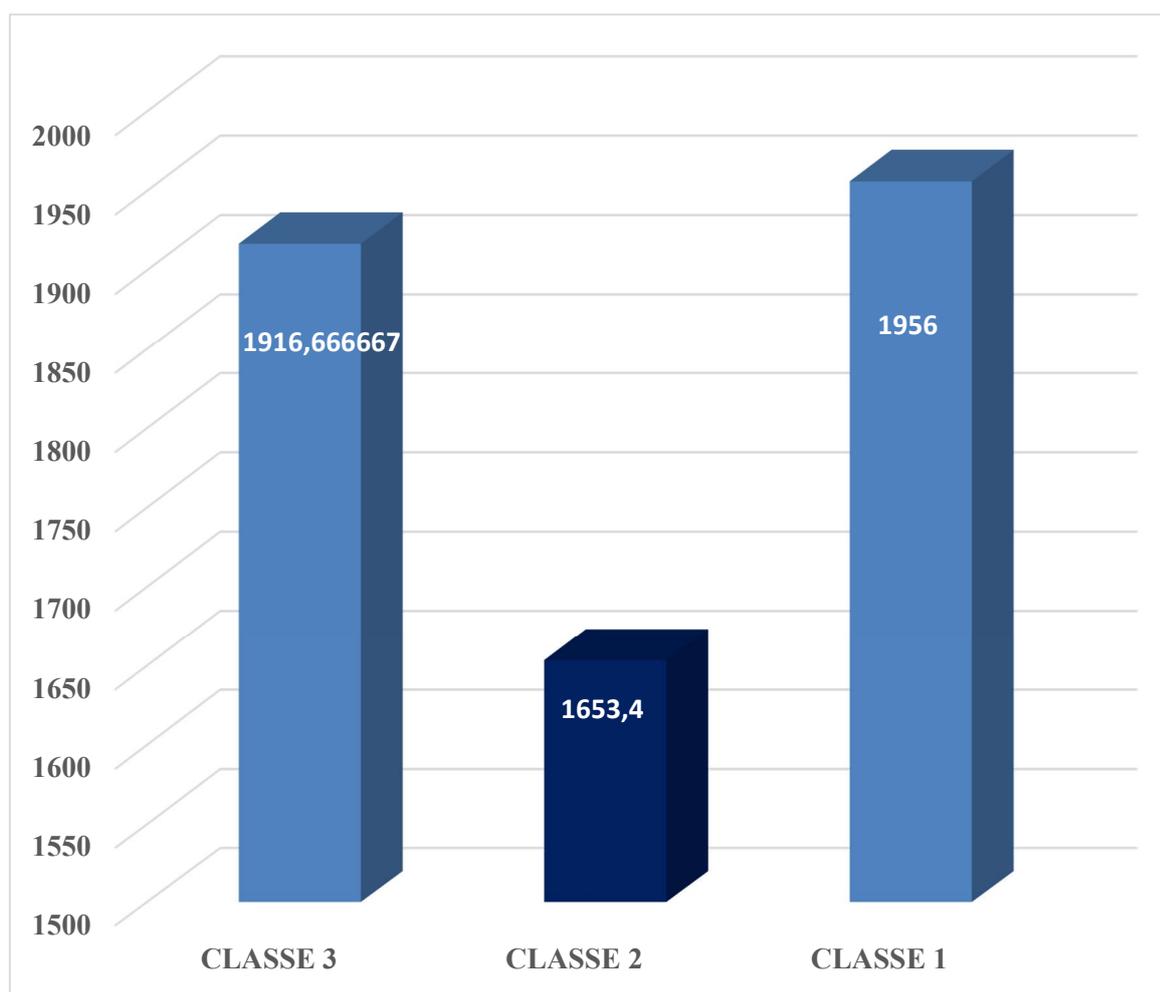


Figure 109 MOYENNE DES POIDS FŒTAUX FONCTION DES CLASSES HELLP

Dans notre série il n'y a pas de corrélation entre le degré de sévérité du HELLP syndrome et le poids de naissance fœtale ; ou on note que la moyenne la plus basse est observée dans le groupe des patientes HELLP de classe 2.

17. DISCUSSION.

- 1- Âge
- 2- Gestite et parite
- 3- Facteurs de risque
- 2- Symptômes à l'admission.
- 3- La tension arterielle
- 4- Le bilan biologique
- 5- Les paramètres échographiques Doppler
- 6- Les complications.
- 7- Prise en charge

Le syndrome HELLP (hémolyse, taux élevé d'enzymes hépatiques, faible numération plaquettaire) est une maladie rare et dramatique liée à la grossesse. Le syndrome HELLP est une maladie rare mais dramatique liée à la grossesse, souvent compliquée d'un œdème cérébral et d'une défaillance de plusieurs organes. Le HELLP syndrome est caractérisé par la présence d'une anémie hémolytique microangiopathique, d'enzymes hépatiques élevées, une faible numération plaquettaire et est associée à des complications cliniques sévères conduisant à une défaillance des organes terminaux de la mère ou à son décès. Elle peut s'aggraver en quelques heures et les patients concernés se plaignent de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements d'où l'adage toute douleur abdominale avec vomissements au troisième trimestre est un HELLP jusqu'à preuve du contraire. En outre, les patientes présentent une augmentation de la pression artérielle et une protéinurie. La complication la plus redoutée est la rupture du foie. Il existe certains facteurs de risque pour la survenue du HELLP-syndrome comme l'hypertension artérielle, le surpoids ou les grossesses multiples. Le risque de HELLP-syndrome récurrent dans les grossesses suivantes est existant ;

Compte tenu des multiples complications potentiellement mortelles de ce syndrome, il est vital de proposer une prise en charge individualisée et d'essayer d'identifier les prédictors potentiels de la gravité et de la progression de la maladie.

Entre 2020 et 2021, soit sur une période de 12 mois, 266 patientes présentant une pré éclampsie sévère ont bénéficié d'une exploration échographique doppler hépatique dans le cadre d'un bilan de retentissement maternel en vue d'un diagnostic précoce du HELLP syndrome et de ralentir son évolution souvent pourvoyeuse de complications majeures de mortalité et morbidité maternelle importante. Les données de ces 266 patientes ont été évaluées dans la présente étude prospective à visée descriptive. Au total, 49 HELLP syndrome ont pu être évalués.

1- ÂGE :

Des résultats similaires à notre étude ont été observés dans plusieurs autres études, avec une médiane d'âge de $31 \pm 6,1$ ans avec un âge minimum de 21 ans et un maximum de 45 ans et une prédominance chez les femmes multipares.

En 1990, SIBAÏ, a trouvé que la patiente typique présentant, un HS, était de race blanche, multipare, âgée de plus de 25 ans[28] ;

En 2007 SABRI CAVKAYTAR retrouvait une médiane d'âge à 26.89 ± 6.1 ans.[244]

En 2009 TURKI GACEM, ARABIE SAOUDITE retrouvait :

Une médiane d'âge de $26,6 \pm 5,5$ ans avec des extrêmes de 18 et 42 ans. Cet âge était significativement plus élevé par rapport aux femmes qui n'avaient pas de HELLP syndrome à savoir $19,2 \pm 4,6$ ans

En 2010 : BOUDRAA dans une étude tunisienne rétrospective de 2002 à 2007 a noté 17 cas l'âge moyen est de 28,5 la parité moyenne est de 2, 5.

En 2010 : AMIEUR dans une étude prospective de 8ans avec 17 cas de HELLP l'âge moyen était de 32,29 ans avec des extrêmes de 23 et 41 ans et une parité moyenne de 3 enfants.

En 2012 : MAMOUNI, dans une étude marocaine rétrospective en 2008 sur 61 cas. La moyenne d'âge était de $29,7 \pm 7$ ans pour le groupe 1 (HS complet) et de $28,5 \pm 7$ ans pour le groupe 2 (HS incomplet), avec prédominance chez la multipare.

En 2018 ZELMAT, dans une étude prospective rétrospective 2013-2016 sur 161 cas La moyenne d'âge était de 32 ans $\pm 6,33$ prédominant chez la femme multipare.

En 2019 MUHAMMED İKBAL ŞASMAZ dans une série de 40 patientes HELLP retrouvait une médiane d'Age a 30.4 ± 7 ans.

En 2022 MARIAN MELINTE-POPESCU, ROUMANIE, retrouvait une médiane à 29.92 ± 6.92 ans.[245]

2. GESTITE ET PARITE

2000 BESSAM HEDDAD, 60 % de nullipares [246]

2007 SABRI CAVKAYTAR, 47,5% de nullipares. [244]

2009 TURKI GASEM, 57,8% primigestes contre 42,2% multigestes.[222]

2022 Marian Melinte-Popescu a retrouvé 66,7% de nullipares. [245]

Dans notre série on a retrouvé 34,7% de nullipares avec 18,3% de primigestes

3. L'AGE GESTATIONNEL :

Dans environ 70 % des cas, le syndrome HELLP se développe avant l'accouchement avec un pic de fréquence entre la 27^e et la 37^e semaine de gestation ; 10 % surviennent avant la 27^e semaine et 20 % au-delà de la 37^e semaine de gestation.

Dans notre série il y a 18,4% de HELLP avant 32 sa et 8,16% après 38 sa avec un pic de 36,7% entre 34 et 36 SA avec une moyenne de 31 SA

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage
<32	12/49	24,5%
32-36	29/49	59,2%
>36	8/49	16,3 %

En 1993 ; SIBAÏ dans une étude rétrospective sur 442 cas : l'âge gestationnel moyen d'apparition du HS, se situait entre 27 et 36 SA, dans 71 % des cas, et était inférieur à 27 SA dans 11 % des cas, et était supérieur à 37 SA dans 18 % des cas. [28]

SABRI CAVKAYTAR TURQUIE 2007 retrouve une médiane d'âge gestationnel de 31.89 ± 4.01 . [244]

TURKI GACEM, ARABIE SAOUDITE 2009 retrouve[244] :

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage
<32	27/64	42,2%
32-36	24/64	37,5%
>36	13/64	20,3%

En 2010 ; BOUDRAA dans une étude tunisienne de 17 cas de HELLP Syndrome rétrospective de 2002 à 2007 : l'âge gestationnel varie entre 26 et 38 SA.

En 2010 AMIEUR dans son étude sur les 17 cas de HS l'AG varie de 31 A 38 SA avec un pic de 23,53% à 35SA 11,8% A 31SA ET 5,9% A 38SA et avec une nette prédominance au 3^e trimestre avec un taux de 94,12%

En 2012 ; MAMOUNI dans une étude rétrospective sur 61 cas de HELLP Syndrome, l'âge gestationnel moyen était de 33,18 et 33,76 SA pour le groupe du HS complet et incomplet respectivement.

En 2018 ZELMAT Dans une étude prospective 2013-2016 : 14, 7 % de patientes étaient admises pour HS avec un âge gestationnel inférieur à 28 SA, avec un pic de fréquence entre 28 et 35 SA.

En 2022, MARIAN MELINTE-POPESCU, ROUMANIE, retrouvait une moyenne d'âge gestationnel 34.14 ± 3.24 SA [245]

4. LES FACTEURS DE RISQUE

La pré éclampsie, l'hypertension gestationnelle, l'éclampsie et le syndrome HELLP constituent un groupe d'affections apparentées appelées complications hypertensives de la grossesse.

Des études ont montré qu'une complication hypertensive lors d'une grossesse précédente est un facteur de risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure, qu'il s'agisse de la même manifestation ou d'une autre entité. De plus, l'âge gestationnel auquel la complication survient influe sur le risque d'une grossesse ultérieure ; un âge gestationnel précoce implique un risque plus élevé. Les complications hypertensives de la grossesse ont également été associées à d'autres conséquences néfastes, telles que le retard de croissance intra-utérin et le décollement placentaire.

Bien que le syndrome HELLP soit une forme de pré éclampsie, la plupart des femmes atteintes de pré éclampsie ne développent pas de syndrome HELLP.

Le risque de syndrome HELLP lors de la première et de la deuxième grossesse en fonction de diverses conditions médicales préexistantes, de facteurs liés au mode de vie et de circonstances liées à la grossesse proprement dite est présenté comme suite :

Dans une étude d'**Ola Malmström** évaluant les facteurs de risque de HELLP lors de la première et la deuxième grossesse, a montré que les facteurs de risque du HELLP syndrome lors de la première grossesse sont similaires et de même ampleur que ceux décrits pour la pré éclampsie. Lors de la deuxième grossesse, l'incidence du syndrome HELLP est d'un tiers par rapport à la première, bien que les fréquences des mêmes facteurs (autre l'âge maternel plus élevé) soient inchangées (hypertension chronique, diabète, grossesse multiple) ou augmentées (obésité). Les femmes ayant des antécédents de complication hypertensive lors de la première grossesse ont un risque accru de syndrome HELLP lors de la deuxième grossesse. L'apparition prématurée de ces complications augmente encore le risque. Le risque après un syndrome HELLP est particulièrement élevé, à savoir la récurrence du syndrome HELLP.

Le taux global de récurrence du syndrome HELLP était de 3,6 % avec un RR ajusté de 54,4 (IC 95 % 34,3-86,2). Une sous-analyse a montré que le risque de syndrome HELLP récurrent est inversement corrélé à l'âge gestationnel à l'accouchement lors de la première grossesse. Le RR de récurrence du syndrome HELLP est de 129,5 (IC 95% 45,7-367,2) après un antécédent de syndrome HELLP avant 29 semaines de gestation.

Dans notre série nous avons vu qu'il y avait un taux de récurrence à 10,2%.

Dans la série de SIBAI, Les femmes présentant un syndrome HELLP sont plus susceptibles que celles du groupe témoin d'être âgées de plus de 35 ans (33 % contre 22 %), d'être nullipares (67% contre 43%), d'avoir déjà souffert d'un précédent trouble hypertensif gestationnel (9 % contre 7 %) et avoir eu une grossesse multiple (7 % contre 2 %).

Dans notre série les patientes sont plus multi gestes 81,6% et nullipares 46,2% et d'avoir déjà souffert de pré éclampsie dans 40% des cas

On note par ailleurs que dans notre série 90% des patientes sont femmes au foyer et donc par conséquent plus sédentaires et plus exposées au problème de surpoids ou on que 86% de nos patientes ont un BMI supérieur à 25.

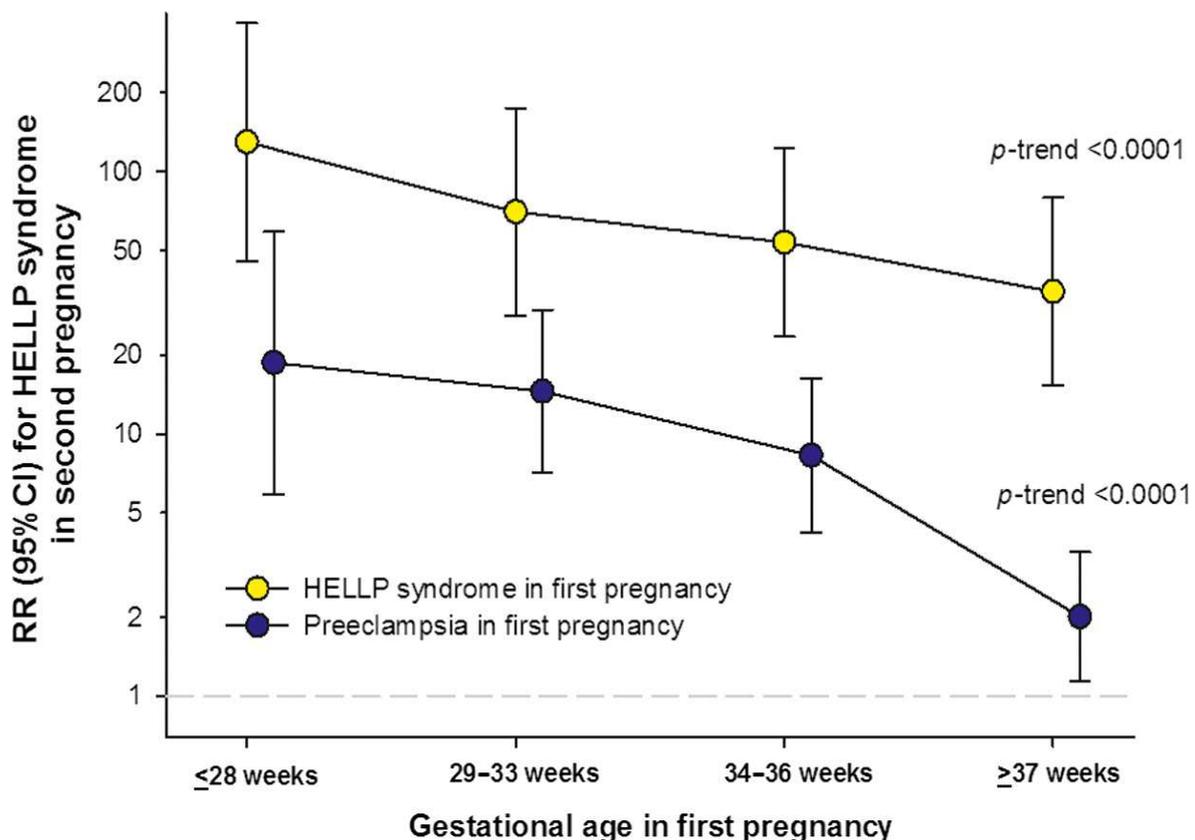


Figure 110 RISQUE RELATIF DE RECIDIVE DU HELLP FONCTION DE L'QGE GESTATIONNEL DE LA 1ERE GROSSESSE

Dans une étude transversale, **Fitzpatrick et al** ont analysé tous les cas de HELLP syndrome au Royaume-Uni pendant un an (entre juin 2011 et mai 2012). Contrairement à nos résultats, les auteurs

n'ont pas identifié l'obésité maternelle, l'hypertension essentielle ou le diabète comme des facteurs de risque significatifs du syndrome HELLP. Cela est probablement dû à une prévalence élevée de ces facteurs dans le groupe témoin par rapport aux données de la population dans notre étude (c'est-à-dire IMC ≥ 30 kg/m² : 22 % contre 11 % ; hypertension 4 % contre 0,5 % ; diabète 1 % contre 0,5 %).

Notre étude a montré une augmentation significative, chez les femmes nullipare. Ce phénomène a été traité comme un facteur de confusion dans les analyses. Cela est en rapport que ces nullipares peuvent être multi gestes soit pour fausses couches soit pour multi cicatricielles rappelons que le taux d'utérus cicatriciel était de 22,4% pour les patientes HELLP. Le taux de syndromes HELLP récurrents a été trouvé à 10%.

Leeners et al ont évalué l'obésité comme facteur de risque dans une étude rétrospective de femmes ayant des antécédents de maladies hypertensives pendant la grossesse, et plus tard dans une étude de cohorte de femmes présentant un syndrome HELLP lors de la première grossesse Un IMC ≥ 25 kg/m² et un IMC ≥ 30 kg/m² ont été utilisés comme niveaux de risque potentiel. Les auteurs ont conclu que l'obésité n'était pas un facteur de risque de syndrome HELLP. Contrairement à ces études précédentes, nos données montrent que l'obésité est un facteur de risque, L'effet est observé à partir d'un IMC ≥ 30 et devient plus prononcé à des niveaux d'IMC plus élevés.

Cela concorde bien avec les résultats de MARIAN MELINTE-POPESCU, ROUMANIE ou elle a objectivé

5. ASSOCIATION AVEC L'HTA SEVERE : TA \geq 160/100 MMHG

Dans notre étude, la fréquence des patientes avec des Pressions artérielles \geq 160/100mmHg est de 61,2% avec un max à 240 /120.

BESSAM HEDDAD, TENNESSE retrouve une médiane de pression artérielle à 131 \pm 17 mm Hg avec une fréquence : [246]

HYPERTENSION CHRONIQUE	13%
ANTECEDANTS DE PREECLAMPSIE	26%

SABRICA VKAYTAR, TURQUIE 2007 retrouve une fréquence de 45,9 % de patientes dont la pression artérielle est supérieure à 160/100. [244]

TURKI GASEM, ARABIE SAOUDITE 2009 Dans une série de 64 patientes HELLP retrouve 62,5 % de patientes avec une tension artérielle supérieure à 160/100, [222].

PRESSION ARTERIELLE	NOMBRE	POURCENTAGE
>160/100	40/64	62,5%
>150/100	18/64	28,1%
\leq 140/90	6/64	9,4%

AMIEUR A 2010 a trouvé 35,29% PAS sup160 et 52,94% PAD sup à 110.

MAMOUNI 2012 a trouvé l'association du HS avec l'HTA, de 85,2% et de 100% (entre HS complet et incomplet).

6. SIGNES FONCTIONNELS

Les patientes présentent souvent des **douleurs** dans le quadrant supérieur droit ou dans l'épigastre, des **nausées ou des vomissements** dont la fréquence varie de **30 % à 90 %**.

La plupart des patientes donnent un antécédent de **malaise** au cours des derniers jours avant la présentation, et certains présenteront des symptômes non spécifiques de type syndrome viral,

Les **maux de tête** sont signalés par **33 à 61 %** des patientes, tandis que les **changements visuels** sont signalés chez environ **17%**.

Bien que la majorité des patients présentent une hypertension (**82-88 %**), celle-ci peut être légère dans **15-50 %** des cas et absente dans **12-18 %**. La majorité des patients (86-100 %) présentent une **protéinurie** par l'examen de la bandelette réactive ; cependant, on a signalé qu'elle était absente dans 13 % des cas dans les deux plus grandes séries.

De nombreux patients rapportent une histoire de malaise quelques jours avant la présentation (**Sibai 2004**). Jusqu'à 30 - 60% des femmes ont des maux de tête et environ 20 % des symptômes visuels (**Sibai 2004**).

BASSAM HADDAD, TENNESSEE 2000 sur 183 patientes a retrouvé : [246]

CEPHALEES	28%
FLOUS VISUELS	14%
NAUSEES ET VOMISSEMENTS	42%
EPIGASTRALGIES	67%

SABRI CAVKAYTAR, TURQUIE 2007 retrouve dans une série de 61 patientes HELLP : [244]

CEPHALEES	54,1%
FLOUS VISUELS	44,5%
NAUSEES VOMISSEMENTS	14,8%
EPIGASTRALGIES	26,2%

Des résultats similaires à notre étude ont été observés chez plusieurs auteurs. Les plus fréquemment rencontrés sont marqués par un tableau digestif avec **la barre épigastrique 89%, les nausées et vomissements 78%, et les céphalées 75% des cas.**

Tableau 29 FREQUENCE DES SIGNES CLINIQUE EN FONCTION DES SERIES

Auteurs	Pays	Année	Nombre de cas	HTA %	Douleur Abdominale %	Nausée %	Céphalée %	Ictère %	Troubles visuels %
Weinstein	Amérique	1985	57	NC	86	84	NC	0,5	NC
SIBAI	Amérique	1993	442	85	90	36	33	0,5	NC
Audibert	France	1993	67	NC	66	34	48	NC	17
Martin	France	1999	501	82	40	29	61	NC	NC
Ben letaifa	Tunisie	2000	16		56,25	75	81,25	18,75	75
Mamouni	Maghreb	2012	61	85,5-100	25-20	50	80-100	NC	NC

7. CLASSIFICATION DU HELLP SYNDROME

Etant donné que seules les formes complètes sont retenues dans l'étude, la classification utilisée est celle de Mississippi, classant les patientes HELLP en classe 1,2 et 3 en fonction du taux de plaquettes

Tableau XXX: Main diagnostic criteria of the HELLP syndrome [167]

HELLP class	Tennessee classification	Mississippi classification
1	PLTs $\leq 100 \times 10^9/l$ AST ≥ 70 IU/l LDH ≥ 600 IU/l	PLTs $\leq 50 \times 10^9/l$ AST or ALT ≥ 70 IU/l LDH ≥ 600 IU/l
2		PLTs $\leq 100 \times 10^9/l$ and $\geq 50 \times 10^9/l$ AST or ALT ≥ 70 IU/l LDH ≥ 600 IU/l
3		PLTs $\leq 150 \times 10^9/l$ and $\geq 100 \times 10^9/l$ AST or ALT ≥ 40 IU/l LDH ≥ 600 IU/l

PLTs, platelets; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALT, alanine aminotransferase.

Le système à trois classes du Mississippi divise la gravité du syndrome HELLP en tenant compte de la numération plaquettaire (PLT), des taux sériques d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'Alanine Amino Transférase (ALT), et des taux de lactate déshydrogénase (LDH) [4]. Le syndrome HELLP de classe 1 est la forme la plus sévère, définie par une PLT $\leq 50.000/mm^3$, une AST ou ALT ≥ 70 UI/L, et une LDH sérique ≥ 600 UI/L. La classe 2 est la forme modérée du syndrome HELLP, caractérisée par un nombre de plaquettes compris entre 50 000 et 100 000/mm³, une AST ou ALT ≥ 70 UI/L et une LDH sérique ≥ 600 UI/L. Enfin, la classe 3 est la forme la moins sévère du syndrome HELLP, diagnostiquée sur la base d'un nombre de plaquettes compris entre 100.000-150.00/mm³, d'une AST ou ALT ≥ 40 UI/L, et d'une LDH sérique ≥ 600 UI/L.

Dans notre série on en distingue 18,4% de classe 1, 51% de classe2 et 30,6% de classe 1 ;

Le HELLP syndrome est une affection dynamique où une classe 3 peut évoluer en classe 1 en l'absence de prise en charge adéquate ou un retard diagnostique ; d'où le Principe de la limitation de la progression du syndrome HELLP avec la corticothérapie qui est un concept important à souligner.

8. APRI SCORE (AST TO PLATELET RATIO INDEX) ET HELLP

L'APRI a été calculé à l'aide de la formule suivante : $[\text{AST (UI/l)} / \text{AST (limite supérieure de la normale - UI/l)}] / \text{numération plaquettaire (109/l)} \times 100$.

Le score APRI, qui est une méthode d'évaluation consistant à diviser l'AST par la numération plaquettaire, a été traditionnellement utilisé pour diagnostiquer la cirrhose du foie. Il a été décrit en 2003 comme un prédicteur précis du degré de fibrose hépatique chez les patients atteints du VHC.

Le score a été décrit pour la première fois dans une cohorte de formation de 192 patients atteints du VHC qui ont été soumis à un test de dépistage de la fibrose. Un score supérieur à 3 points est un marqueur non invasif fortement suggestif de cirrhose.

Dans une revue de la littérature sur le score APRI, Sarkar et al. ont trouvé que les patients avec un petit carcinome hépatocellulaire qui ont subi une résection hépatique et une ablation par radiofréquence, et avec un score $\text{APRI} \leq 0.5$ ont une survie plus forte que les autres.

Une valeur seuil pour les niveaux d'APRI de 0,339 avait une sensibilité et une spécificité élevées (82,6 % sensibilité et une spécificité élevées (82,6 % et 87,6 % respectivement) pour détecter le syndrome HELLP. HELLP et le score APRI est une méthode efficace et utile pour prédire le syndrome HELLP.

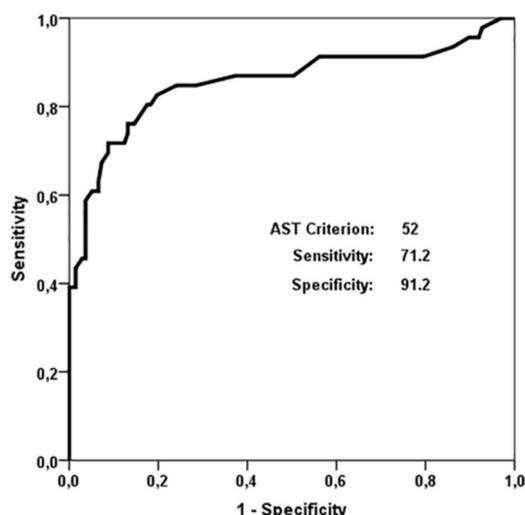
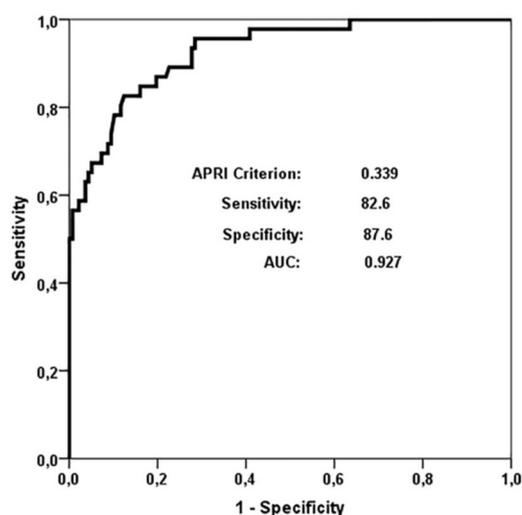


Figure 111 ROC curve of AST to the diagnosis of HELLP Figure 112 ROC curve of APRI to the diagnosis of HELLP

En 2019 MUHAMMED İKBAL ŞASMAZ constaté que L'APRI s'est avéré être un meilleur prédicteur que le score AST Dans la prédiction du HELLP (OR : 56.679 (4.747-676.693), $p = 0.001$; OR : 1.031 (1,009-1,052), $p = 0,005$, respectivement). Lorsque la valeur seuil est de 52 U/L sur la courbe ROC afin de distinguer les patients atteints de HELLP du groupe de contrôle, la sensibilité s'est avérée être de 71,7 % et la spécificité de 91,2 %. (AUC : 0.855, %95 CI : 0.796-0.903).

Lorsque la valeur seuil des niveaux d'APRI a été fixée à 0,339 sur la courbe ROC afin de distinguer les patients atteints de HELLP du groupe témoin, la sensibilité s'est avérée être de 82,6 % et la spécificité de 87,6 % (AUC : 0,927, %95 CI : 0.879-0.960).

EN 2022 MARIAN MELINTE-POPESCU a retrouvé une différence significative en faveur du HELLP pour un APRI score 4.49 ± 5.99 vs 0.31 ± 0.05 pour le groupe témoin. [245]

Dans notre série on a retrouvé également une différence significative avec une moyenne de 13,31 pour le groupe PE+HELLP vs 0,31 pour le groupe PE-HELLP

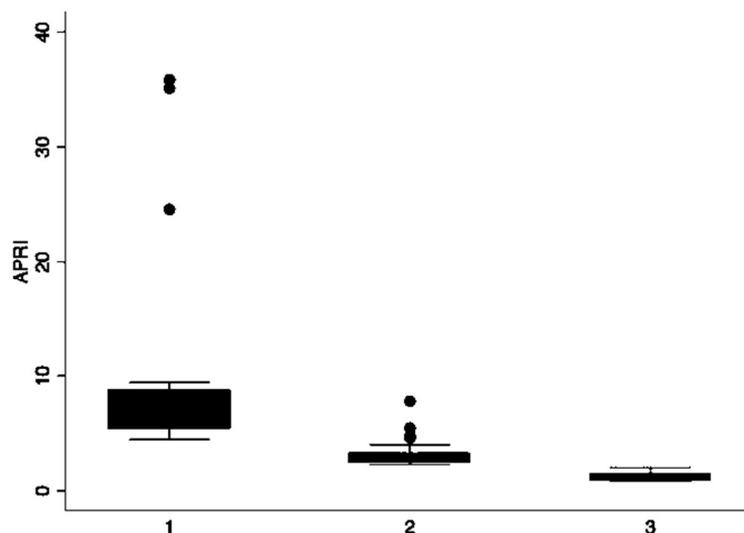


Figure 113 Boxplot representing the comparison of the APRI score in the subgroups 1, 2, and 3. Legend: APRI—*aspartate-aminotransferase to platelet ratio index*.

Tableau 31 répartition en fonction des classes HELLP

Paraclinical Parameter	Subgroup 1 (Class 1, n= 21)	Subgroup 2 (Class 2, n= 35)	Subgroup 3 (Class 3, n= 25)	Sum of Squares between Groups	F Score	p Value
AST, IU/L (mean \pm SD)	140.8 \pm 76.24	87.77 \pm 14.63	59.36 \pm 13.40	280,439.83	114.14	<0.001
PLT, number/mm ³ (mean \pm SD)	42,966.66 \pm 6807.07	83,312 \pm 9785.08	139,570 \pm 6886.97	6.21	428.69	<0.001

Paraclinical Parameter	Subgroup 1 (Class 1, n= 21)	Subgroup 2 (Class 2, n= 35)	Subgroup 3 (Class 3, n= 25)	Sum of Squares between Groups	F Score	p Value
APRI score (mean ± SD)	10.66 ± 9.22	3.12 ± 1.08	1.22 ± 0.33	1836.47	55.10	<0.001

DANS NOTRE SERIE

PARAMETRE BIOLOGIQUE	CLASSE 1 (n=15)	CLASSE 2 (n=25)	CLASSE 3 (n=9)
ASAT	237,07	175,37	94,77
PLAQUETTES	39,66	75,28	118,33
APRI SCORE	17,58	14,09	2,35

On remarque le score APRI est proportionnel au degré de sévérité du HELLP, allant en crescendo avec plus de cytolysé hépatique et une thrombopénie profonde ;

Compte tenu des multiples complications potentiellement mortelles de ce syndrome, il est vital de proposer une prise en charge individualisée et d'essayer d'identifier des facteurs prédictifs potentiels de la gravité et de la progression de la maladie. une performance prédictive supérieure du score APRI (aspartate-aminotransférase to platelet ratio index) par rapport aux taux sériques d'AST en termes de sensibilité (82,6 % contre 71,7 %), mais pas de spécificité (87,6 % contre 91,2 %) pour la prédiction du syndrome HELLP.

9. CARACTERISTIQUES DOPPLER

Comme mentionné précédemment, le syndrome HELLP est une maladie dont l'expression est multi systémique. La plupart des observations sont attribuées à un tonus vasculaire irrégulier, à un vaso spasme étendu et à une déficience de la coagulation. (Bick 2000 ; Franchini 2006) [164] [165].

Le vaso spasme est constaté par la mesure de la section transversale des vaisseaux qui est plus prononcé dans le groupe PE+HELLP et d'autant plus marqué sur la composante de la veine porte avec une diminution nette du débit sanguin porte. le tout associé a une diminution du débit sanguin de l'artère hépatique avec un vasospasme a son niveau également, réalisant ainsi une diminution du double apport hépatique caractéristique spécifique du groupe PE+HELLP.

Cette composante qui est la diminution du débit sanguin de l'artère hépatique, principal déterminant de cette différence entre les deux groupes, est d'autant profonde et importante en passant d'un HELLP classe 3 a un HELLP classe 1.

Cette diminution de l'apport sanguin hépatique a précédé la survenue du HELLP syndrome dans tous les cas du HELLP avec une moyenne de quatre jours en avance dans 88% des cas.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de **kawabata 2006** sur 58 patientes pré éclamptiques; Le débit sanguin total du foie a diminué de manière significative à environ **40%** du contrôle chez 9 femmes souffrant de prééclampsie sévère qui ont développé un syndrome HELLP dans les 4 jours suivant l'examen, mais pas chez 49 femmes atteintes de prééclampsie sévère sans syndrome HELLP.

Dans notre étude, des résultats similaires ont été retrouvé avec une diminution du débit sanguin total hépatique de près de 57,7% dans le groupe des patientes pré éclampsie sévère ayant développé un HELLP syndrome et pas chez les patientes pré éclamptiques n'ayant pas développé un HELLP.

Les patientes pé éclamptiques compliquées de HELLP syndrome ont également montré un indice de pulsatilité IP de l'artère hépatique plus élevé a 1, 88 vs 1, 67 chez les patientes pré éclamptiques sans HELLP. Cela concorde avec les resultats **d'Oosterhof H 1994**; Ce dernier n'a pas objectivé de changements significatifs dans les grossesses normales entre 24 et 36 semaines, dans les valeurs de l'indice de pulsatilité de l'artère hépatique, la valeur moyenne étant de 1, 17. Cependant, il a noté une augmentation significative de cet indice dans le groupe des patientes pré éclamptiques et le groupe des patientes HELLP. Par contre Oosterhof n'a pas retrouvé de différence significative entre le groupe pré éclampsie et le groupe HELLP.

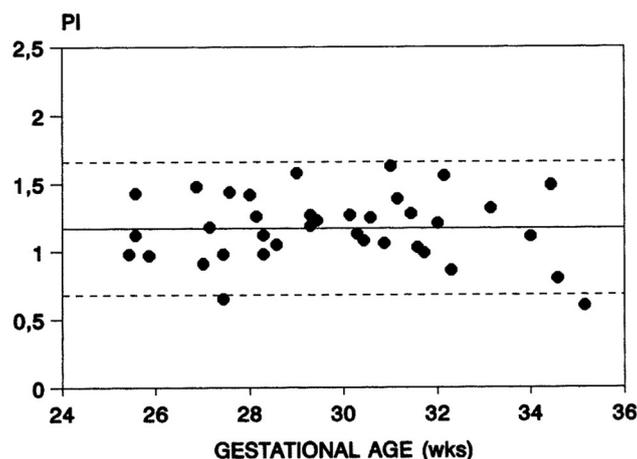


Figure 114 Pulsatility index (PI) of common hepatic artery in 37 uncomplicated pregnancies plotted against gestational age (weeks) (mean \pm 2 SD),[221].

Selon Gosling et King, une augmentation de l'indice de pulsatilité indique une résistance accrue au flux sanguin en aval. Ces résultats indiquent donc que la résistance vasculaire à la circulation sanguine dans le foie est accrue dans la prééclampsie, en présence ou en l'absence du syndrome HELLP. IL est donc peu probable qu'une vasoconstriction excessive dans les artères hépatiques joue un rôle important dans le développement du syndrome HELLP.

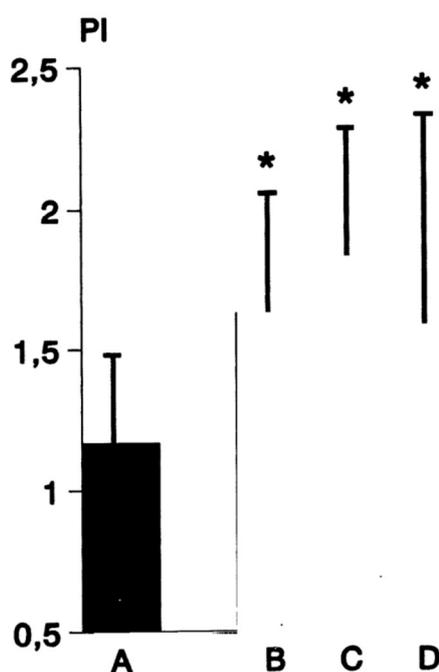


Figure 115 Mean (\pm SD) pulsatility index (PI) of common hepatic. Artery

On note par ailleurs qu'il y a une bonne concordance entre les modifications Doppler et le score APRI dans la prediction de la severite du HELLP syndrome de sorte que plus debit hepatic est bas plus le score APRI est élevé, refletant d'une cytololyse hepaticue importante; cette concordance se voit plus dans les classes du HELLP syndrome

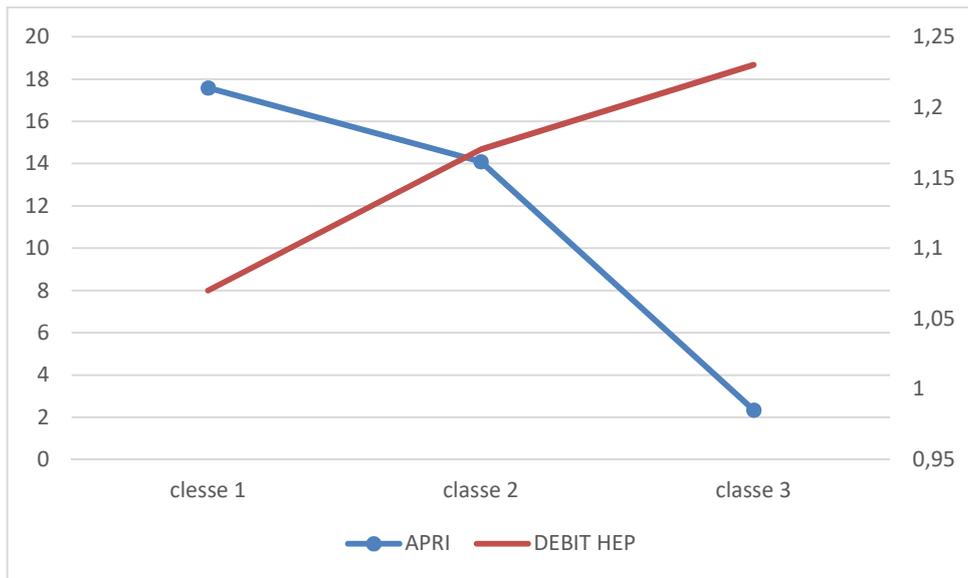


Figure 116 DEBIT HEPATIQUE ET APRI PAR CLASSE HELLP

10. COMPLICATIONS :

Dans notre étude, 11 patientes ont présenté des complications soit 22,4%.

MAMOUNI 117 avec 74% des complications, et l'étude de Hani bilal 45 avec 52%.

SIBAÏ en 1993 et Beucher en 2008 qui ont trouvé que le HELLP syndrome est associé à 40 % de complications maternelles.

CAVKAYTAR et Al ont signalé que le taux global de complications maternelles était de 73 % et que le taux de mortalité maternelle était de 5 % chez 61 patientes souffrant de syndrome HELLP dans leur étude [244] ;

Certains auteurs trouvent que les complications sont d'autant plus importantes que le diagnostic est fait avec retard. Ce qui montre que la découverte du HELLP syndrome se fait de manière tardive dans notre contexte. Donc on attribue les complications dans notre étude à une consultation tardive, à un non suivi de la grossesse ou encore à un tableau clinique trompeur qui est certainement à l'origine d'une évacuation tardive.

Dans notre série, l'insuffisance rénale aiguë et l'éclampsie étaient les complications les plus fréquentes avec 18,37% pour ces deux dernières.

Dans notre étude le HELLP syndrome de classe I est le plus sévère avec une incidence élevée de morbidité maternelle. Des résultats similaires sont relevés dans d'autres études, comme celle de Martin en 1999 et, Audibert en 1996.

AUDIBERT dans sa série de 138 patientes retrouvait :[247]

COMPLICATION	HELLP TOTAL (n=67)	HELLP PARTIEL (n=71)
Eclampsie	9	7
Insuffisance rénale aiguë	3	0
Oedème pulmonaire	8	4
CIVD	15	0
HRP	9	4
Hématome sous capsulaire	1,5	0
AVC hémorragique	1,5	0
transfusion sanguine	25	4
décès	1,5	0

En 1993 SIBAI retrouve dans sa série de 442 HELLP, l'une des plus grandes dans la littérature a cote de celle de MARTIN, les complications comme suite [28] :

Complication	Pourcentage %
CIVD	21
HRP	16
I RENALE AIGUE	8
ASCITE	8
PLEURESIE	6
HEMATOME SOUS CAPSULAIRE	1
DECOLLEMENT RETINIEN	1

En 2000 BESSAM HEDDAD retrouvait : [246]

Complication	Pourcentage
Eclampsie	6%
HRP	10%
CIVD	8%
IRA	5%
ASCITE	5%
OEDEME PULMONAIRE	10%

TURKI GACEM sur 64 cas diagnostiques de janvier 1996 à décembre 2005 22 patientes ont compliqué avec comme suit [222]:

COMPLICATION	NOMBRE	POURCENTAGE
Hématome retro placentaire	8	36,4%
CIVD	7	31,8%
Hémorragie post partum	4	18,2 %
Etat de Choc	5	22,7%
Insuffisance rénale	2	9,1%
Pleurésie	2	9,1%

2007 SABRI CAVKAYTAR, retrouvait comme complications [244]:

Complication	Nombre	pourcentage
Eclampsie	32	52%
HRP	7	11%
CIVD	5	8%
IRA	9	15%
Décès maternel	3	5%

EN 2022 MARIAN MELINTE-POPESCU [245]

COMPLICATION	NOMBRE SUR 81 PATIENTES HELLP	POURCENTAGE
ECLAMPSIE	3	3,7%

HRP	1	1,23%
OEDEME PULMONAIRE	1	1,25%
INSUFFISANCE HEPATIQUE	1	1,25%
SYNDROME HEPATORENAL	3	3,7%
SEPSIS	1	1,25%

Dans notre série de 49 patientes HELLP on a dénombré les complications maternelles suivantes :

COMPLICATION	NOMBRE	POURCENTAGE
ECLAMPSIE	5/49	10,2 %
INSUFF RENALE AIGUE	4/49	8,16 %
HEMATOME SOUS CAPSULAIRE	2/49	4 %

Tableau 32 complications maternelles selon les series

Encéphalopathie %	NC	NC	NC	NC	50-60
Laparotomie exploratrice %	2	NC	NC	NC	4,9
OAP %	6	8	10	10/20	38,5-45,5
HSCF %	0,5%	NC	NC	18,75	NC
CIVD %	1	1,5	0,5	NC	13,3/16
HRP %	16	9	10	NC/12,5	70
Eclampsie %	19	9	6	64,7	21,4
IRA %	7,7	3	5	11/31,25	
Nombre de cas	442	67	501	16/ 17	61
Année	1993	1993	1999	2000/ 2010	2012
Pays	Amérique	France	France	Tunisie	Maghreb
Auteurs	SIBAI	Audibert	Martin	Ben letaifa	Mamouni

11. MORTALITE MATERNELLE

Le taux de mortalite maternelle rapporté dans le HELLP syndrome varie selon les séries :

En 1985 Weinstein notait deux décès maternels sur 57 cas soit 3,5% ;

En 1993 Sibai dans son étude prospective de 442 patientes rapportait 5 deces ce qui correspond à une incidence de 1,1% ; [28]

En 2000 Ben Latifa TUNISIE a retrouvé un cas de décès sur 17 patientes ce qui représente 5,88% cette patiente est décédée dans un tableau de défaillance multi viscérale ;

En 2007 SABRI CAVKAYTAR, TURKYE retrouvait trois cas de décès avec un taux de mortalité de 5%. [244]

En 2009 TURKI GACEM n'a rapporté aucun cas de décès maternel soit un taux de 0%. [222]

En 2012 MAMOUNI Maghreb retrouvait trois décès avec un taux de mortalité de 4%

En 2022 MARIAN MELINTE-POPESCU reportait trois cas de décès maternels soit un taux de mortalité de 3,7% [245]

Dans notre série nous avons rapporté aucun cas de décès maternel. Cela est en rapport avec deux facteurs possibles qui sont probablement des biais de notre étude. Le premier est dû à ce que les patientes avec des résultats doppler pathologiques faisaient l'objet d'une surveillance intensifiée et une extraction plus rapide mais ce point en soi était parmi les objectifs de notre étude et pourrait être le sujet d'une autre étude sur les moyens cliniques et para cliniques pour minimiser la morbi mortalité maternelle dans le HELLP syndrome, le deuxième biais est que deux patientes ont été transférées dans un centre tertiaire, une pour pancréatite associée et une autre pour insuffisance renale aigue sévère.

12. RETENTISSEMENT FŒTAL

TURKI GASEM, ARABIE SAOUDITE 2007 a retrouvé [222]:

POIDS FŒTAL	NOMBRE	POURCENTAGE
<1500	24	37,5%
1500-2000	26	40,6%
>2000	14	21,9%

Avec un taux de RCIU retard de croissance intra utérin de 28,1%.

2012 MAMOUNI MAGHREB, retrouvait 21% de retard de croissance intra utérin et avec un taux de 31% de mortalité périnatale

En 2022, MARIAN MELINTE-POPESCU, ROUMANIE retrouvait une mediane de poids à 2038.02 ± 728.64 (n=81+HELLP) vs 3075.37 ± 724.43 (n=80 -HELLP) avec un taux de prématurité a 74,07% (soit 60/81) et un taux de retard de croissance intra utérin à 40,74% (soit 33/81) dans le groupe HELLP. [245]

Dans notre série on a retrouvé :

Poids fœtal	Nombre	pourcentage
<1500	11	22,45%
1500-2000	27	55,1%
>2000	11	22,45%

Avec une moyenne de poids 1794 g dans le roupe PE+HELLP vs 2356g dans le groupe PE-HELLP et un taux de retard de croissance intra utérin a 22,45 %.

13. PRISE EN CHARGE

HELLP syndrome: 5 treatment goals.

1. Arrest, Reverse, Shorten HELLP
2. Prevent HELLP progression to class 1
3. Prevent new maternal morbidity and prevent maternal mortality
4. Minimize perinatal morbidity and mortality
5. Undertake a timely delivery in an appropriate hospital setting

L'accouchement est resté la pierre angulaire de la thérapie depuis que Weinstein a recommandé pour la première fois une interruption rapide de la grossesse chez ces patientes. Cette prise en charge est le seul moyen le plus sûr de guérir le syndrome. Depuis, la plupart des auteurs soutiennent que l'interruption rapide de grossesse est le meilleur traitement pour éviter les complications maternelles et minimiser la mortalité fœtale

TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

Dans l'étude Tunisienne de Benlatifa 12 patientes ont été mises sous sulfate de magnésium associé à la nicardipine sans effet délétère hémodynamique ou respiratoire ; dans notre série toutes les femmes sont mises sous cette association sans effet délétère observé.

CORTICOTHERAPIE

L'utilisation de la corticothérapie a visée plaquettaire dans le traitement du HELLP syndrome reste controversé mais reste largement utilisé pour la maturité pulmonaire fœtale.

Notre usage de la corticothérapie est opté pour son effet immunosuppresseur et anti inflammatoire surtout en cas d'attitude conservatrice permettant une remontée des chiffres plaquettaires avec une réduction des besoins transfusionnels

Dans notre série 100% des patientes ont bénéficié d'une corticothérapie a visée maternelle et fœtale.

TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS

En 1993 SIBAI a trouvé que la transfusion de produits sanguins labiles était nécessaire chez 15 à 25% des patientes [28]; MAMOUNI chez 33,3% ; BENLATIFA 62%.

En 2000 BESSAM HEDDAD retrouvait un taux de 22% de transfusions.

En 2007 SABRI CAVKAYTAR dans sa serie les besoins transfusionnels etaient de 38,5% avant 28SA vs 17,4% apres 28A.

Dans notre série 57% des patientes ont nécessité une transfusion de produits sanguins.

COMPLICATIONS PERI OPERATOIRES

Dans notre série deux patientes ont compliqué par un hématome sous capsulaire sans drame puisque le diagnostic était précoce mais par contre nécessitant des reprises chirurgicales.

18.PERSPECTIVES

Chez les femmes enceintes, la circulation utérine a été évaluée en premier et est devenue un examen standard pour la prédiction de la prééclampsie. D'autres lits vasculaires pouvant présenter un intérêt pendant la grossesse sont ceux également affectés par la prééclampsie : les circulations cérébrales, rénales et hépatiques.

Cet examen Doppler de la circulation hépatique est simple et reproductible, pouvant donc rentrer de façon systématique et plus généralisée dans le suivi et l'évaluation de toutes les femmes prééclamptiques dans tout les services GHR afin de permettre une prise en charge précoce et adéquate des patientes à risque dans des structures adéquates

Cette généralisation se fait à travers la formation du personnel médical gynécologues et radiologues pour maîtriser cette technique afin de permettre de sélectionner les patientes à plus de risque de développer un HELLP syndrome et de l'orienter vers un service de GHR adéquat via un circuit consultation antenatale - consultation GHR spécialisée et pouvant même motiver une évacuation le plus important à temps pour diminuer la morbidité maternelle.

La nouvelle tendance en médecine prédictive est l'utilisation de diverses techniques d'apprentissage automatique et de réseaux de neurones artificiels pour la prédiction d'une maladie.

Dans une étude récente, les auteurs ont développé un modèle neuro-fuzzy pour la prédiction du syndrome HELLP dans des environnements mobiles d'informatique en nuage en utilisant les symptômes de la patiente enceinte, et ont obtenu de bonnes performances prédictives (précision : 0,685, rappel : 0,756, F-score : 0,705, et AUC : 0,829) .

En outre, pour la prédiction de la prééclampsie, diverses approches d'apprentissage automatique ont été développées, telles que la forêt aléatoire (RF), les arbres de décision (DT), le gradient boosting (GB), le naïf Bayes (NB) et la machine à vecteur de support (SVM), avec de bonnes performances prédictives.

De telles techniques peuvent inclure les paramètres échographiques Doppler pour optimiser les performances de prédiction au niveau d'un seul centre ou plusieurs via les clouds de données.

19.CONCLUSION

La prééclampsie/éclampsie est reconnue depuis des siècles et continue de tourmenter à la fois la patiente et l'obstétricien. Une variante grave, le syndrome d'hémolyse, d'enzymes hépatiques élevées et de plaquettes basses (HELLP), est connue depuis 50 ans. Bien que de nombreuses données nouvelles aient été élucidées sur cette affection, seules quelques observations ont résisté à l'épreuve du temps. Il s'agit du caractère unique de la maladie chez l'espèce humaine, de la nature progressive de la maladie et du fait que l'accouchement est la seule thérapie.

Le syndrome HELLP est une variante de la prééclampsie associée à une mortalité et une morbidité maternelles élevées. L'amélioration des résultats repose sur la reconnaissance précoce de ce syndrome pour permettre une prise en charge et un traitement appropriés, y compris la surveillance rapprochée de l'état de la mère et du fœtus.

Quatre systèmes organiques interdépendants sont impliqués dans le développement du HELLP, à savoir le placenta, le système immunitaire, l'endothélium et le foie : **'placenta-immune system-endothelium-liver axis.**

Le SOS est une complication rare, potentiellement mortelle, de la radio et/ou de la chimiothérapie dans le cadre de la préparation d'une transplantation de cellules hématopoïétiques. L'étiologie du dysfonctionnement hépatique dans le SOS est - contrairement à celle du syndrome HELLP - mieux comprise et semble être initiée par des dommages toxiques directs et la mort des cellules endothéliales, provoquant une obstruction sinusoïdale hépatique et une ischémie.

Chez les patientes atteintes de HELLP, la paroi endothéliale des sinusoides hépatiques est non seulement exposée à des taux circulants élevés d'agents anti-angiogénétiques, mais aussi à des taux élevés de facteurs pro-inflammatoires, tous deux libérés par le placenta. Ce double choc est probablement assez fort pour induire une TMA sinusoïdale et, avec elle, la formation de micro-thrombus et de fibrine entravant la perfusion sinusoïdale. Cet effet conduit à une congestion en amont et à une ischémie en aval dans le foie, ressemblant à la pathophysiologie du SOS.

Eclampsie HELLP syndrome sont des complications graves ; Elles sont caractérisées par une vasoconstriction généralisée et une réduction du flux sanguin vers divers organes qui peuvent s'expliquer par une sensibilité accrue du système nerveux central. Elles peuvent s'expliquer par une sensibilité accrue des muscles lisses vasculaires et une augmentation des vasopresseurs.

Ce vasospasme hépatique est objective par l'étude echo doppler de la vascularisation hépatique ; on a objective une diminution des flux sanguins d'autant plus cette diminution survient même avant

l'installation des signes cliniques et biologiques du HELLP syndrome et permet de ce fait de prédire sa survenue dans les jours qui suivent l'examen doppler. le diagnostic précoce de cette condition permet une surveillance adéquate materno fœtale et une extraction à temps afin de prévenir la survenue de complications souvent graves pouvant entraver le pronostic maternel.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche technique de l'étude (Questionnaire)

INTERET DU DOPPLER HEPATIQUE DANS LA PREDICTION DU HELLP SYNDROME

CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE SETIF

FICHE DE SYNTHESE - RECUEIL DE DONNEES

NUMERO DE FICHE

DATE D'ENTREEDATE DE SORTIE

VILLE

MODE D'HOSPITALISATION

CONSULTATION

ORIENTATION

EVACUATION

MOTIF D'EVACUATION

STRUCTURE CHU..... EHS..... EPHSTRUCTURE PRIVEE..... AUTRE

IDENTITE FDE LA PATIENTE

NOM.....PRENOM.....

AGE

NIVEAU SOCIO ECONOMIQUE

BON

MOYEN

BAS

PROFESSION FAF

IMC

GESTITE PARITE

AGE GESTATIONNELSA

VARIABLES CONCERNANT LES FACTEURS DE RISQUE

LES ANTECEDANTS FAMILIAUX

HTA FAMILIAL

ATCD DE PREECLAMPSIE

DIABETE

MALADIE CARDIO VASC

MALADIE RENALE

AUTRE

ANTECEDANTS PERSONNELS

MEDIACAUS

HTA CHRONIQUE

DIABETE

CARDIOPATHIE

HYPERTHYROIDIE

NEPHROPATHIE

LUPUS

SAAPL

CHIRURGICAUX

GYNECO OBSTETRICAUX

CESARIENNES

FAUSSES COUCHES

ATCD HAT GRAVIDIQUE

ATCD PRE ECLAMPSIE

ATCD HRP

ATCD ECLAMPSIE

- ATCD HELLP SYNDROME
- ATCD DE MFIU
- ATCD SOUFFRANCE FŒTALE
- ATCD DE RCIU
- ATCD DE PREMATURITE
- INFERTILITE
- AUTRES FACTEURS

MOTIF DE CONSULTATION

SIGNES DE GRAVITE

- TA \geq 160-110
- SIGNES NEURO SENSORIELS SNC+++++
- ECLAMPSIE
- CHIFFRES TENSIONNELS :...../.....
- PATIENTE SOUS TRAITEMENTOUI NON
- ALDOMET
- LOXEN
- AUTRE

SIGNES FONCTIONNELS

- CEPHALEES
- FLOU VISUEL
- DOULEUR THORACIQUE
- EPIGASTRALGIES
- NAUSEES VOMISSEMENTS
- OLIGURIE

EXAMEN OBSTETRICAL

CU+

HYPERTONIE UTERINE

METRRORRAGIES

EXAMEN ECHOGRAPHIQUE

NOMBRE DE FETUS

BIOMETRIE : NORMALE RCIU

DOPPLER UTERIN

DOPPLER OMBILICAL

DOPPLER CEREBRAL

DONNEES BIOLOGIQUES

BILAN HEMATOLOGIQUE

NFS : HB GB PLQ

BILAN HEPATIQUE

TGO TGP LDH.....

BILIRUBINE

BILAN RENAL

UREE

CREATININE.....

PROTEINURIE DES 24HMG /L/24H

BILAN DE LA CRASE SANGUIN TPFIBRINOGENE

EXAAMEN ECHODOPPLER HEPATIQUE

ARTERE HEPATIQUE

VELOCITE MOYENNE

CROSS SECTION

BEAM ANGLE

IR

FLOW L /MN

VEINE HEPATIQUE

CROSS SECTION

VELOCITE MOYENNE

BEAM ANGLE

FLOW.....

TOTAL FLOW=AH FLOW+VP FLOW :.....

VARIABLES CONCERNANTS LES COMPLICATIONS

MATERNELLES

- ECLAMPSIE
- OAP
- INSUFFISANCE RENALE
- HRP
- CIVD
- HEMATOME SOUS CAPSULAIRE
- DECES MATERNEL

FŒETALES

- SOUFFRANCE FŒATLE
- RETARD DE CROISSANCE
- MFIU
- DETRESSE RESPIRATOIRE

VARIABLES CONCERNANTS LA PRISE EN CHARGE

TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR

CORTICOTHERAPIE

OUI.....NON.....

A VISEE MATERNELLE

A VISEE FŒETALE

SULFATE DE MAGNESIUM

TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS

OUINON

CULOTS GLOBULAIRES

CONCENTRES PLAQUETTAIRES

PRISE EN CHARGE OBSTETRICALE

MODALITE D'ACCHMENT

VOIE BASSE

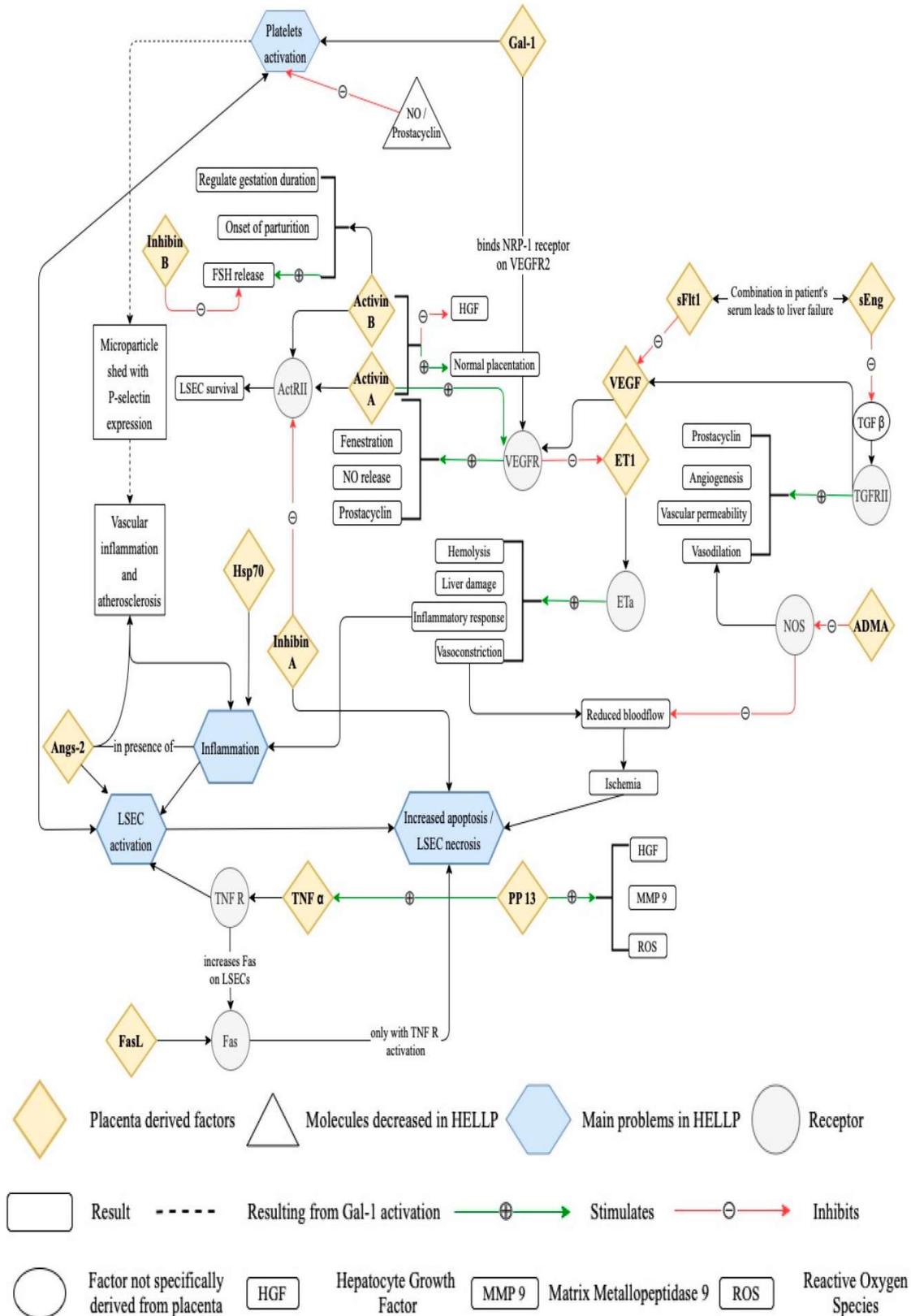
VOIE HAUTE

POIDS DE NAISSANCE

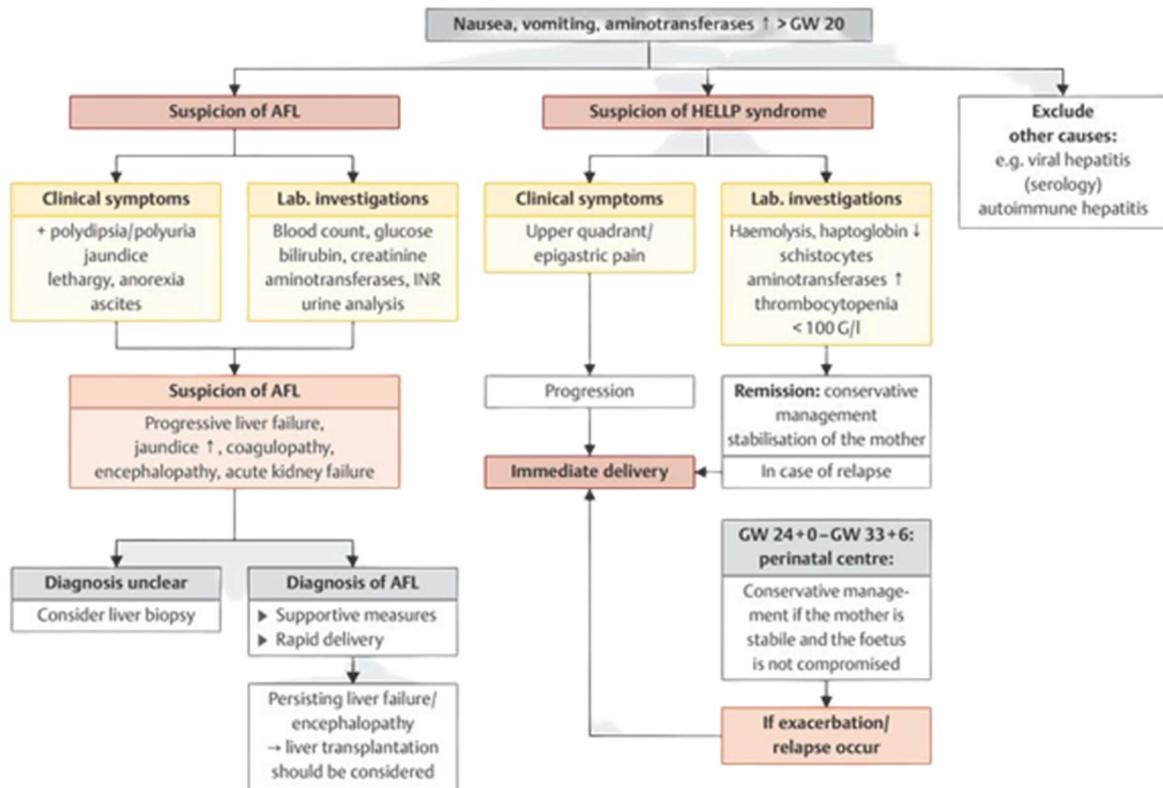
APGAR

ANNEXE 2 PHYSIOPATHOLOGIE DU HELLP

SYNDROME



ANNEXE 3 Action algorithm for women with suspected AFL/HELLP syndrome [248].



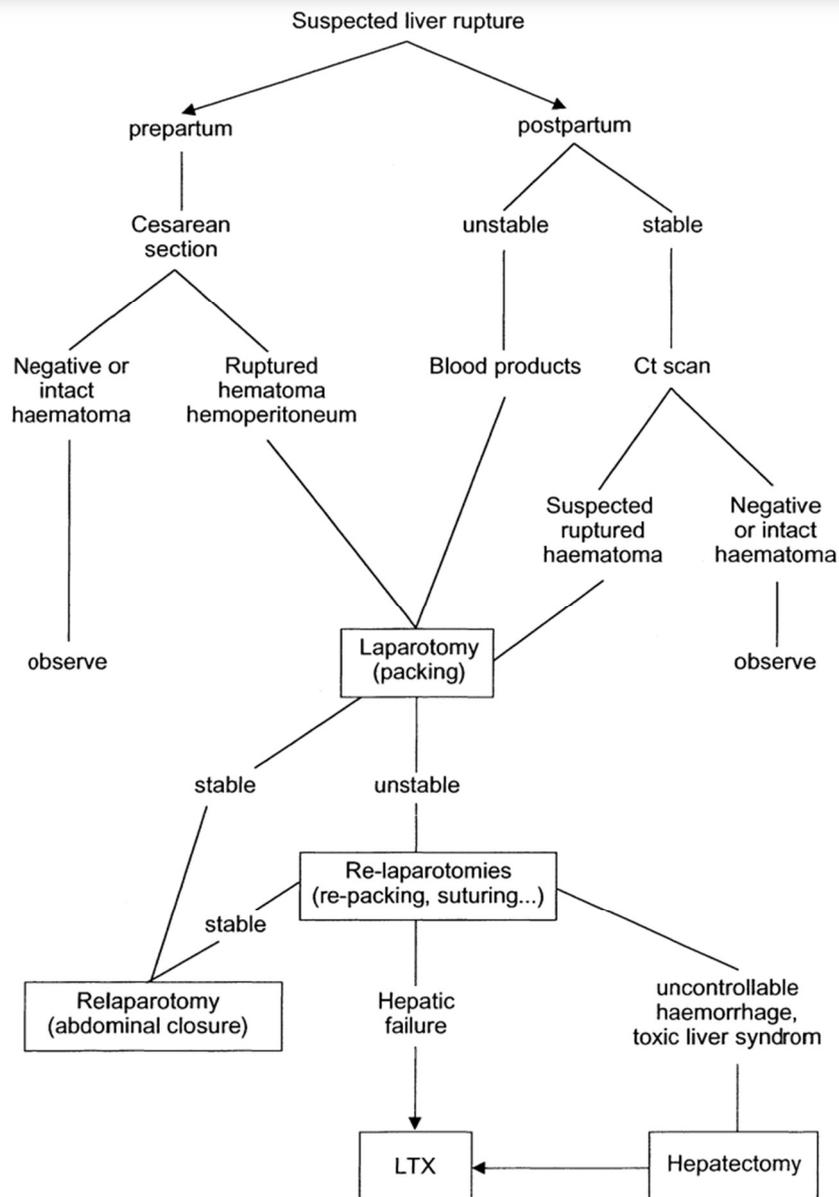
ANNEXE 4 CRITERES DIAGNOSTIQUES DE CIVD

[233]

Parameters	ISTH score	JAMM score	Modified ISTH score
Platelet count ($10^9/L$)	>100 = 0 <100 = 1 <50 = 2	<80 or >50% decrease within 24 h = 3 ≥80 but <120 or >30% decrease within 24 h = 1 >120 = 0	<50 = 1 50-100 = 2 100-185 = 2 >185 = 0
Fibrin-related markers (e.g. soluble fibrin monomers/ fibrin degradation products)	No increase: 0 Moderate increase: 2 Strong increase: 3	≥25 = 3 ≥10 = 1 <10 = 0	/
Prothrombin time (value of patient/normal value)	<3 s = 0 ≥3 s but < 6 s = 1 ≥6 s = 2	>1.2 = 1 <1.2 = 0	<0.5 = 0 0.5-1 = 5 1.0-1.5 = 12 >1.5 = 25
Fibrinogen level (g/L)	>1.0 = 0 <1.0 = 1	/	>1.5 = 25 3.0 = 25 3.0-4.0 = 6 4.0-4.5 = 1 >4.5 = 0
SIRS criteria	/	≥3 = 1 0-2 = 0	/
Calculated score	>5: compatible with overt DIC; repeat scoring daily <5: suggestive (not affirmative) for non-overt DIC; repeat next 1-2 d	≥4: suggestive of disseminated intravascular coagulation	>26 high probability for DIC

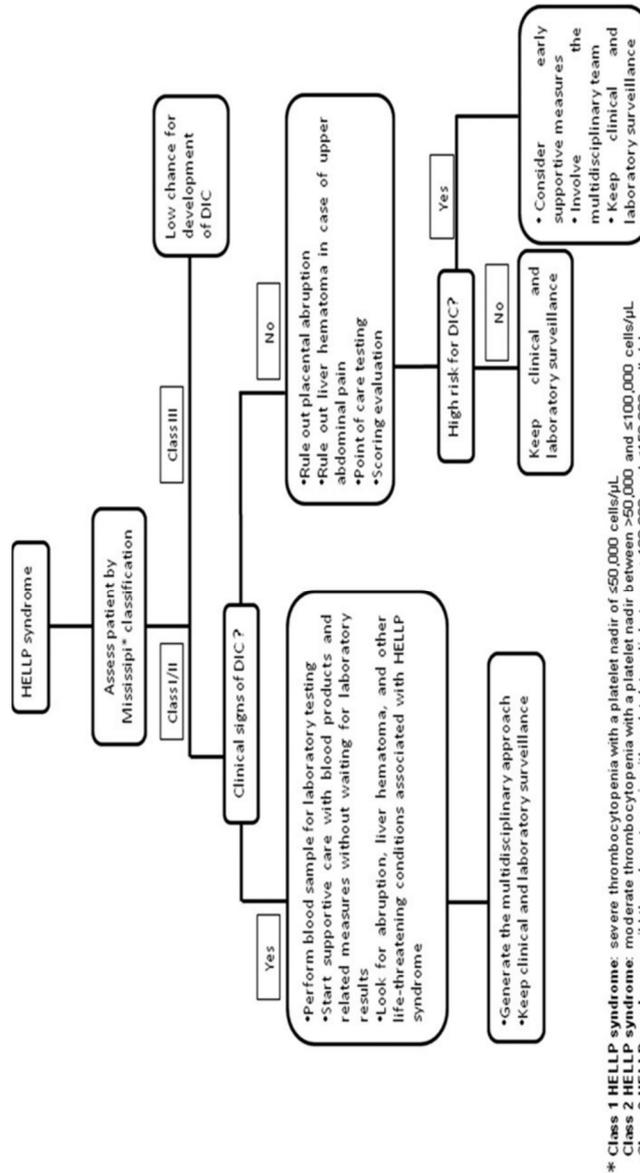
From: Erez et al. [19] with permission.
 ISTH, International Society for Thrombosis and Haemostasis; JAMM, Japanese Association for Acute Medicine; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

ANNEXE 5 : CONDUITE A TENIR DEVANT UNE RUPTURE HEPATIQUE



ANNEXE 6 : CONDUITE A TENIR DEVANT CIVD ET

HELLP



ANNEXE 7 INTRAVENOUS DEXAMETHASONE FOR PATIENTS WITH HELLP SYNDROME.[1]

Pre-eclampsia/Eclampsia/HELLP syndrome at more than 16 weeks of gestation				
↓				
Class 1 or 2 HELLP Syndrome?		Class 3 or partial		
(PLT <100 000/uL, LDH >600 IU/L, AST/ALT >70 IU/L, plus schistocytes, indirect bilirubin >1.2mg/dL)	→ NO →	HELLP syndrome?	→ YES →	Eclampsia?
YES		NO	YES	NO
↓				Severe hypertension difficult to control, or CNS symptoms?
Initiate IV dexamethasone 10 mg IV every 12 hours		Consider IV dexamethasone 10 mg IV every 12 hours	← YES ←	↓ NO ↓
		↑ YES ↑	← YES ←	Severe epigastric pain?
Continue current management without IV dexamethasone	← NO ←	End-organ injury (renal, hepatic, heart, lung, CNS) and/or abruption-DIC?	←	↓ NO ↓

REFERENCES

- [1] J. N. Martin *et al.*, « Standardized Mississippi Protocol Treatment of 190 Patients with HELLP Syndrome: Slowing Disease Progression and Preventing New Major Maternal Morbidity », *Hypertens. Pregnancy*, vol. 31, n° 1, p. 79-90, févr. 2012, doi: 10.3109/10641955.2010.525277.
- [2] P. Vigil-DeGracia *et al.*, « Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 125, n° 10, p. 1304-1311, sept. 2018, doi: 10.1111/1471-0528.15320.
- [3] S. G. P. Sarmiento *et al.*, « Microcirculation Approach in HELLP Syndrome Complicated by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Massive Hepatic Infarction », *Case Rep. Emerg. Med.*, vol. 2014, p. 389680, 2014, doi: 10.1155/2014/389680.
- [4] I. Kawabata, A. Nakai, et T. Takeshita, « Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 274, n° 5, p. 303-309, août 2006, doi: 10.1007/s00404-006-0175-6.
- [5] J. A. Pritchard, R. Weisman, O. D. Ratnoff, et G. J. Vosburgh, « Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 250, n° 3, p. 89-98, janv. 1954, doi: 10.1056/NEJM195401212500301.
- [6] D. G. McKay, « HEMATOLOGIC EVIDENCE OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN ECLAMPSIA », *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 27, n° 6, p. 399-417, juin 1972, doi: 10.1097/00006254-197206000-00001.
- [7] J. L. Kitzmiller, J. E. Lang, P. F. Yelenosky, et W. E. Lucas, « Hematologic assays in pre-eclampsia », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 118, n° 3, p. 362-367, févr. 1974, doi: 10.1016/S0002-9378(16)33794-2.
- [8] A. P. Killam, S. H. Dillard, R. C. Patton, et P. R. Pederson, « Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 123, n° 8, p. 823-828, déc. 1975, doi: 10.1016/0002-9378(75)90856-X.
- [9] J. A. Pritchard, F. G. Cunningham, et R. A. Mason, « Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 124, n° 8, p. 855-864, avr. 1976, doi: 10.1016/S0002-9378(16)33390-7.
- [10] R. C. Goodlin, « Severe pre-eclampsia: Another great imitator », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 125, n° 6, p. 747-752, juill. 1976, doi: 10.1016/0002-9378(76)90841-3.
- [11] R. C. Goodlin, D. B. Cotton, et H. C. Haesslein, « Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 132, n° 6, p. 595-598, nov. 1978, doi: 10.1016/0002-9378(78)90849-9.
- [12] L. Weinstein, « Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 142, n° 2, p. 159-167, janv. 1982, doi: 10.1016/s0002-9378(16)32330-4.
- [13] L. Weinstein, « Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia », *Obstet. Gynecol.*, vol. 66, n° 5, p. 657-660, nov. 1985.
- [14] M. Dreyfus, I. Tissier, J. J. Baldauf, et J. Ritter, « [HELLP syndrome. Review and update] », *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, vol. 26, n° 1, p. 9-15, 1997.
- [15] I. A. Greer, A. D. Cameron, et J. J. Walker, « HELLP syndrome: pathologic entity or technical inadequacy? », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 152, n° 1, p. 113-114, mai 1985, doi: 10.1016/s0002-9378(85)80195-2.

- [16] B. Yannoulopoulos *et al.*, « [The HELLP syndrome. 13 cases] », *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, vol. 21, n° 1, p. 65-71, 1992.
- [17] B. M. Sibai, « The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 162, n° 2, p. 311-316, févr. 1990, doi: 10.1016/0002-9378(90)90376-i.
- [18] C. A. Sullivan, E. F. Magann, K. G. Perry, W. E. Roberts, P. G. Blake, et J. N. Martin, « The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 171, n° 4, p. 940-943, oct. 1994, doi: 10.1016/s0002-9378(94)70063-x.
- [19] J. N. Martin, B. K. Rinehart, W. L. May, E. F. Magann, D. A. Terrone, et P. G. Blake, « The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 180, n° 6 Pt 1, p. 1373-1384, juin 1999, doi: 10.1016/s0002-9378(99)70022-0.
- [20] B. M. Sibai, « Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia », *Obstet. Gynecol.*, vol. 102, n° 1, p. 181-192, juill. 2003, doi: 10.1016/s0029-7844(03)00475-7.
- [21] O. Pourrat, F. Pierre, et G. Magnin, « [HELLP syndrome: the ten commandments] », *Rev. Med. Interne*, vol. 30, n° 1, p. 58-64, janv. 2009, doi: 10.1016/j.revmed.2008.06.010.
- [22] S. Cathelain-Soland, C. Coulon, D. Subtil, V. Houfflin-Debarge, et P. Deruelle, « [Subsequent pregnancy outcome in women with a history of preeclampsia and/or HELLP syndrome] », *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 38, n° 3, p. 166-172, mars 2010, doi: 10.1016/j.gyobfe.2009.12.015.
- [23] P. M. Tebeu, A. L. Major, F. Ludicke, M. T. Obama, L. Kouam, et A. S. Doh, « [Outcome of delivery at extreme ages of reproductive life] », *Rev. Med. Liege*, vol. 59, n° 7-8, p. 455-459, 2004.
- [24] N. Mamouni *et al.*, « [HELLP syndrome: report of 61 cases and literature review] », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 11, p. 30, 2012.
- [25] A. Göppinger, H. Ikenberg, G. Birmelin, et L. Quaas, « [Experiences with HELLP syndrome] », *Z. Geburtshilfe Perinatol.*, vol. 196, n° 5, p. 193-198, 1992.
- [26] M. Verdú, M. Palomino, E. Curiel Balsera, J. Ordóñez, B. Sierra, et J. Muñoz Bono, « Rotura Espontánea Hepática en el Síndrome HELLP », *Medicrit Rev. Med. Crítica*, févr. 2006, doi: 10.5413/mrmc.2006.31.61.
- [27] P. Emonts, H. Thoumsin, et J. M. Foidart, « [HELLP syndrome] », *Rev. Med. Liege*, vol. 54, n° 5, p. 444-447, mai 1999.
- [28] B. M. Sibai, M. K. Ramadan, I. Usta, M. Salama, B. M. Mercer, et S. A. Friedman, « Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, n° 4, p. 1000-1006, oct. 1993, doi: 10.1016/0002-9378(93)90043-i.
- [29] R. Romero et T. Chaiworapongsa, « Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state », *J. Clin. Invest.*, vol. 123, n° 7, p. 2775-2777, juill. 2013, doi: 10.1172/JCI70431.
- [30] P. von Dadelszen, L. A. Magee, et J. M. Roberts, « Subclassification of Preeclampsia », *Hypertens. Pregnancy*, vol. 22, n° 2, p. 143-148, janv. 2003, doi: 10.1081/PRG-120021060.
- [31] « Hypertension in Pregnancy: Executive Summary », *Obstet. Gynecol.*, vol. 122, n° 5, p. 1122, nov. 2013, doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

- [32] Y. Zhou *et al.*, « Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors That Regulate Human Cytotrophoblast Survival Are Dysregulated in Severe Preeclampsia and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome », *Am. J. Pathol.*, vol. 160, n° 4, p. 1405-1423, avr. 2002.
- [33] F. J. Valenzuela, A. Pérez-Sepúlveda, M. J. Torres, P. Correa, G. M. Repetto, et S. E. Illanes, « Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component », *J. Pregnancy*, vol. 2012, p. 632732, 2012, doi: 10.1155/2012/632732.
- [34] I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyse, et R. Romero, « THE “GREAT OBSTETRICAL SYNDROMES” ARE ASSOCIATED WITH DISORDERS OF DEEP PLACENTATION », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, n° 3, p. 193-201, mars 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
- [35] J. M. Foidart, J. P. Schaaps, F. Chantraine, C. Munaut, et S. Lorquet, « Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia—a step forward but not the definitive answer », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 82, n° 2, p. 106-111, nov. 2009, doi: 10.1016/j.jri.2009.09.001.
- [36] G. St. J. Whitley et J. E. Cartwright, « Cellular and Molecular Regulation of Spiral Artery Remodelling: Lessons from the Cardiovascular Field », *Placenta*, vol. 31, n° 6, p. 465-474, juin 2010, doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002.
- [37] A. C. Staff *et al.*, « Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers », *Hypertension*, vol. 61, n° 5, p. 932-942, mai 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00250.
- [38] C. W. G. Redman, G. P. Sacks, et I. L. Sargent, « Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 180, n° 2, p. 499-506, févr. 1999, doi: 10.1016/S0002-9378(99)70239-5.
- [39] I. L. Sargent, S. J. Germain, G. P. Sacks, S. Kumar, et C. W. G. Redman, « Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 59, n° 2, p. 153-160, août 2003, doi: 10.1016/s0165-0378(03)00044-5.
- [40] S. J. Germain, G. P. Sacks, S. R. Sooranna, I. L. Sargent, et C. W. Redman, « Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 178, n° 9, p. 5949-5956, mai 2007, doi: 10.4049/jimmunol.178.9.5949.
- [41] D. S. Tannetta, R. A. Dragovic, C. Gardiner, C. W. Redman, et I. L. Sargent, « Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin », *PLoS One*, vol. 8, n° 2, p. e56754, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0056754.
- [42] A. C. Staff, G. M. Johnsen, R. Dechend, et C. W. G. Redman, « Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 101-102, p. 120-126, mars 2014, doi: 10.1016/j.jri.2013.09.001.
- [43] C. W. Redman, I. L. Sargent, et A. C. Staff, « IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? », *Placenta*, vol. 35 Suppl, p. S20-25, févr. 2014, doi: 10.1016/j.placenta.2013.12.008.
- [44] S. Sohlberg, A. Mulic-Lutvica, P. Lindgren, F. Ortiz-Nieto, A.-K. Wikström, et J. Wikström, « Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study », *Placenta*, vol. 35, n° 3, p. 202-206, mars 2014, doi: 10.1016/j.placenta.2014.01.008.
- [45] A. Wang, S. Rana, et S. A. Karumanchi, « Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis », *Physiology*, vol. 24, n° 3, p. 147-158, juin 2009, doi: 10.1152/physiol.00043.2008.
- [46] A. Moffett et F. Colucci, « Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface », *J. Clin. Invest.*, vol. 124, n° 5, p. 1872-1879, mai 2014, doi: 10.1172/JCI68107.

- [47] S. A. Founds, Y. P. Conley, J. F. Lyons-Weiler, A. Jeyabalan, W. A. Hogge, et K. P. Conrad, « Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia », *Placenta*, vol. 30, n° 1, p. 15-24, janv. 2009, doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.015.
- [48] J. Pollheimer, V. Fock, et M. Knöfler, « Review: the ADAM metalloproteinases - novel regulators of trophoblast invasion? », *Placenta*, vol. 35 Suppl, p. S57-63, févr. 2014, doi: 10.1016/j.placenta.2013.10.012.
- [49] S. V. Ramesar, I. Mackraj, P. Gathiram, et J. Moodley, « Sildenafil citrate decreases sFlt-1 and sEng in pregnant L-NAME treated Sprague-Dawley rats », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 157, n° 2, p. 136-140, août 2011, doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.03.005.
- [50] S. V. Ramesar, I. Mackraj, P. Gathiram, et J. Moodley, « Sildenafil citrate improves fetal outcomes in pregnant, L-NAME treated, Sprague-Dawley rats », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 149, n° 1, p. 22-26, mars 2010, doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.005.
- [51] S. Baijnath, N. Soobryan, I. Mackraj, P. Gathiram, et J. Moodley, « The optimization of a chronic nitric oxide synthase (NOS) inhibition model of pre-eclampsia by evaluating physiological changes », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 182, p. 71-75, nov. 2014, doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.021.
- [52] C. W. Redman et I. L. Sargent, « Latest advances in understanding preeclampsia », *Science*, vol. 308, n° 5728, p. 1592-1594, juin 2005, doi: 10.1126/science.1111726.
- [53] T.-H. Hung et G. J. Burton, « Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia », *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 45, n° 3, p. 189-200, sept. 2006, doi: 10.1016/S1028-4559(09)60224-2.
- [54] H. W. Yung, D. Atkinson, T. Champion-Smith, M. Olovsson, D. S. Charnock-Jones, et G. J. Burton, « Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia », *J. Pathol.*, vol. 234, n° 2, p. 262-276, oct. 2014, doi: 10.1002/path.4394.
- [55] S. R. Hansson, A. Nævdav, et L. Erlandsson, « Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin », *Front. Physiol.*, vol. 5, janv. 2015, doi: 10.3389/fphys.2014.00516.
- [56] K. Verdonk, W. Visser, A. H. Van Den Meiracker, et A. H. J. Danser, « The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad », *Clin. Sci. Lond. Engl. 1979*, vol. 126, n° 8, p. 537-544, avr. 2014, doi: 10.1042/CS20130455.
- [57] I. L. Sargent, A. M. Borzychowski, et C. W. G. Redman, « Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 13, n° 5, p. 680-686, nov. 2006, doi: 10.1016/s1472-6483(10)60659-1.
- [58] A. Hawfield et B. I. Freedman, « Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection », *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 3, n° 1, p. 65-73, févr. 2009, doi: 10.1177/1753944708097114.
- [59] Ayoubi, « Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management », *Vasc. Health Risk Manag.*, p. 467, juill. 2011, doi: 10.2147/VHRM.S20181.
- [60] T. Alon, I. Hemo, A. Itin, J. Pe'er, J. Stone, et E. Keshet, « Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity », *Nat. Med.*, vol. 1, n° 10, p. 1024-1028, oct. 1995, doi: 10.1038/nm1095-1024.
- [61] R. Tal, « The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis », *Biol. Reprod.*, vol. 87, n° 6, déc. 2012, doi: 10.1095/biolreprod.112.102723.

- [62] T. Rn, G. J, T. Rs, M. Mt, F. Sj, et N. Ra, « Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 188, n° 1, janv. 2003, doi: 10.1067/mob.2003.111.
- [63] K. Wiles, L. C. Chappell, L. Lightstone, et K. Bramham, « Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, n° 9, p. 1371-1380, sept. 2020, doi: 10.2215/CJN.15121219.
- [64] R. L. Jones, C. Stoikos, J. K. Findlay, et L. A. Salamonsen, « TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta », *Reproduction*, vol. 132, n° 2, p. 217-232, août 2006, doi: 10.1530/rep.1.01076.
- [65] G. Fu *et al.*, « MicroRNA-376c impairs transforming growth factor- β and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 61, n° 4, p. 864-872, avr. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203489.
- [66] H. Stepan, M. Hund, et T. Andrzejak, « Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome », *Hypertension*, vol. 75, n° 4, p. 918-926, avr. 2020, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- [67] Y. Bdolah, S. A. Karumanchi, et B. P. Sachs, « Recent Advances in Understanding of Preeclampsia », *Croat Med J.*
- [68] G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch, et Z. Poltorak, « Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 13, n° 1, p. 9-22, janv. 1999.
- [69] S. Venkatesha *et al.*, « Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia », *Nat. Med.*, vol. 12, n° 6, p. 642-649, juin 2006, doi: 10.1038/nm1429.
- [70] M. J. Bell et Y. P. Conley, « A systematic review of endoglin gene expression in preeclampsia », *Biol. Res. Nurs.*, vol. 15, n° 2, p. 129-136, avr. 2013, doi: 10.1177/1099800411420133.
- [71] S. E. Maynard et S. A. Karumanchi, « Angiogenic Factors and Preeclampsia », *Semin. Nephrol.*, vol. 31, n° 1, p. 33-46, janv. 2011, doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004.
- [72] Y. Bdolah, V. P. Sukhatme, et S. A. Karumanchi, « Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: Newer insights », *Semin. Nephrol.*, vol. 24, n° 6, p. 548-556, nov. 2004, doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.07.003.
- [73] R. J. Levine *et al.*, « Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, n° 7, p. 672-683, févr. 2004, doi: 10.1056/NEJMoa031884.
- [74] S. E. Maynard *et al.*, « Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia », *J. Clin. Invest.*, vol. 111, n° 5, p. 649-658, mars 2003, doi: 10.1172/JCI17189.
- [75] N. Govender, T. Naicker, et J. Moodley, « Maternal imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors in HIV-infected women with pre-eclampsia », *Cardiovasc. J. Afr.*, vol. 24, n° 5, p. 174-179, juin 2013, doi: 10.5830/CVJA-2013-029.
- [76] L. Govender, I. Mackraj, P. Gathiram, et J. Moodley, « The role of angiogenic, anti-angiogenic and vasoactive factors in pre-eclamptic African women: early- versus late-onset pre-eclampsia », *Cardiovasc. J. Afr.*, vol. 23, n° 3, p. 153-159, avr. 2012, doi: 10.5830/CVJA-2012-003.
- [77] T. Chaiworapongsa *et al.*, « Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia », *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 17, n° 1, p. 3-18, janv. 2005, doi: 10.1080/14767050400028816.

- [78] R. Thadhani *et al.*, « Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia », *Circulation*, vol. 124, n° 8, p. 940-950, août 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034793.
- [79] A. Kumar, N. Begum, S. Prasad, S. Agarwal, et S. Sharma, « IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia », *Cell. Immunol.*, vol. 283, n° 1-2, p. 70-74, 2013, doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.012.
- [80] A. Szarka, J. Rigó, L. Lázár, G. Beko, et A. Molvarec, « Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array », *BMC Immunol.*, vol. 11, p. 59, déc. 2010, doi: 10.1186/1471-2172-11-59.
- [81] J. C. Peraçoli *et al.*, « High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 100, n° 2, p. 129-134, déc. 2013, doi: 10.1016/j.jri.2013.08.003.
- [82] « Ajith et al. - 2015 - The role of peripheral natural killer cells in HIV.pdf ». Consulté le: 27 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://ukzn-dspace.ukzn.ac.za/bitstream/handle/10413/14775/Ajith_Anushka_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [83] A. Ajith, J. Moodley, et T. Naicker, « The role of peripheral natural killer cells in HIV associated pre-eclampsia in South Africa », *Placenta*, vol. 36, n° 9, p. A56, sept. 2015, doi: 10.1016/j.placenta.2015.07.357.
- [84] M. B. Pinheiro *et al.*, « Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state », *Cytokine*, vol. 62, n° 1, p. 165-173, avr. 2013, doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.027.
- [85] E. Laresgoiti-Servitje, « A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia », *J. Leukoc. Biol.*, vol. 94, n° 2, p. 247-257, août 2013, doi: 10.1189/jlb.1112603.
- [86] I. Caniggia, J. Winter, S. J. Lye, et M. Post, « Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia », *Placenta*, vol. 21 Suppl A, p. S25-30, 2000, doi: 10.1053/plac.1999.0522.
- [87] Y. Yinon *et al.*, « Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3 », *Am. J. Pathol.*, vol. 172, n° 1, p. 77-85, janv. 2008, doi: 10.2353/ajpath.2008.070640.
- [88] K. Wenzel *et al.*, « Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 58, n° 1, p. 77-84, juill. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171348.
- [89] F. Herse *et al.*, « Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 53, n° 2, p. 393-398, févr. 2009, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124115.
- [90] S. M. Bobst, M.-C. Day, L. C. Gilstrap, Y. Xia, et R. E. Kellems, « Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion », *Am. J. Hypertens.*, vol. 18, n° 3, p. 330-336, mars 2005, doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.002.
- [91] V. von Salmuth *et al.*, « The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature », *Pregnancy Hypertens.*, vol. 19, p. 37-43, janv. 2020, doi: 10.1016/j.preghy.2019.11.012.

- [92] K. K. Sørensen, J. Simon-Santamaria, R. S. McCuskey, et B. Smedsrød, « Liver Sinusoidal Endothelial Cells », in *Comprehensive Physiology*, 1^{re} éd., R. Terjung, Éd. Wiley, 2015, p. 1751-1774. doi: 10.1002/cphy.c140078.
- [93] F. Braet et E. Wisse, « Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review », *Comp. Hepatol.*, vol. 1, p. 1, août 2002, doi: 10.1186/1476-5926-1-1.
- [94] L. C. E. W. van Lieshout, G. H. Koek, M. A. Spaanderman, et P. J. van Runnard Heimel, « Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review », *Pregnancy Hypertens.*, vol. 18, p. 42-48, oct. 2019, doi: 10.1016/j.preghy.2019.08.004.
- [95] J. K. Baxter et L. Weinstein, « HELLP Syndrome: The State of the Art »:, *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 59, n° 12, p. 838-845, déc. 2004, doi: 10.1097/01.ogx.0000146948.19308.c5.
- [96] U. Abildgaard et K. Heimdal, « Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 166, n° 2, p. 117-123, févr. 2013, doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.026.
- [97] S. Baumwell et S. A. Karumanchi, « Pre-Eclampsia: Clinical Manifestations and Molecular Mechanisms », *Nephron Clin. Pract.*, vol. 106, n° 2, p. c72-c81, juin 2007, doi: 10.1159/000101801.
- [98] A. Petca *et al.*, « HELLP Syndrome—Holistic Insight into Pathophysiology », *Medicina (Mex.)*, vol. 58, n° 2, p. 326, févr. 2022, doi: 10.3390/medicina58020326.
- [99] S. Bussen et D. Bussen, « Influence of the vascular endothelial growth factor on the development of severe pre-eclampsia or HELLP syndrome », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 284, n° 3, p. 551-557, sept. 2011, doi: 10.1007/s00404-010-1704-x.
- [100] Y. Purwosunu *et al.*, « Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women », *Reprod. Sci.*, vol. 16, n° 9, p. 857-864, sept. 2009, doi: 10.1177/1933719109336622.
- [101] V. Taché, D. Y. LaCoursiere, A. Saleemuddin, et M. M. Parast, « Placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 correlates with severity of clinical preeclampsia and villous hypermaturity », *Hum. Pathol.*, vol. 42, n° 9, p. 1283-1288, sept. 2011, doi: 10.1016/j.humpath.2010.11.018.
- [102] C. Whitehead *et al.*, « Placental expression of a novel primate-specific splice variant of sFlt-1 is upregulated in pregnancies complicated by severe early onset pre-eclampsia: Flt1 splice variants in pre-eclampsia », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 118, n° 10, p. 1268-1271, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02962.x.
- [103] W. Schaarschmidt, S. Rana, et H. Stepan, « The course of angiogenic factors in early- vs. late-onset preeclampsia and HELLP syndrome », *J. Perinat. Med.*, vol. 41, n° 5, janv. 2013, doi: 10.1515/jpm-2012-0248.
- [104] E. Sgambati *et al.*, « VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders », *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 111, n° 6, p. 564-570, juin 2004, doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00143.x.
- [105] S. Cheifetz *et al.*, « Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 267, n° 27, p. 19027-19030, sept. 1992.
- [106] D. C. Darland, L. J. Massingham, S. R. Smith, E. Piek, M. Saint-Geniez, et P. A. D'Amore, « Pericyte production of cell-associated VEGF is differentiation-dependent and is associated with endothelial survival », *Dev. Biol.*, vol. 264, n° 1, p. 275-288, déc. 2003, doi: 10.1016/j.ydbio.2003.08.015.

- [107] N. Freitag *et al.*, « Interfering with Gal-1–mediated angiogenesis contributes to the pathogenesis of preeclampsia », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, n° 28, p. 11451-11456, juill. 2013, doi: 10.1073/pnas.1303707110.
- [108] A. Schnabel *et al.*, « Elevated systemic galectin-1 levels characterize HELLP syndrome », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 114, p. 38-43, avr. 2016, doi: 10.1016/j.jri.2016.02.002.
- [109] N. Pacienza *et al.*, « The immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1 triggers human platelet activation », *FASEB J.*, vol. 22, n° 4, p. 1113-1123, avr. 2008, doi: 10.1096/fj.07-9524com.
- [110] M. A. Romaniuk *et al.*, « Binding of galectin-1 to $\alpha_{IIb} \beta_3$ integrin triggers “outside-in” signals, stimulates platelet activation, and controls primary hemostasis », *FASEB J.*, vol. 26, n° 7, p. 2788-2798, juill. 2012, doi: 10.1096/fj.11-197541.
- [111] R. Morris *et al.*, « Hypertension in an Animal Model of HELLP Syndrome is Associated With Activation of Endothelin 1 », *Reprod. Sci.*, vol. 23, n° 1, p. 42-50, janv. 2016, doi: 10.1177/1933719115592707.
- [112] P. C. Maisonpierre *et al.*, « Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis », *Science*, vol. 277, n° 5322, p. 55-60, juill. 1997, doi: 10.1126/science.277.5322.55.
- [113] H. G. Augustin, G. Y. Koh, G. Thurston, et K. Alitalo, « Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 10, n° 3, p. 165-177, mars 2009, doi: 10.1038/nrm2639.
- [114] B. Lamarca, « Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia », *Minerva Ginecol.*, vol. 64, n° 4, p. 309-320, août 2012.
- [115] M. P. C. Siroen *et al.*, « No compensatory upregulation of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity in preeclampsia », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 62, n° 1, p. 7-13, 2006, doi: 10.1159/000091752.
- [116] A. Molvarec *et al.*, « Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha(2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count », *J. Reprod. Immunol.*, vol. 73, n° 2, p. 172-179, avr. 2007, doi: 10.1016/j.jri.2006.07.002.
- [117] K. Madách *et al.*, « Elevated serum 70 kDa heat shock protein level reflects tissue damage and disease severity in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 139, n° 2, p. 133-138, août 2008, doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.012.
- [118] Y. Xia et R. E. Kellems, « Is preeclampsia an autoimmune disease? », *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 133, n° 1, p. 1-12, oct. 2009, doi: 10.1016/j.clim.2009.05.004.
- [119] I. Mylonas *et al.*, « Expression of inhibin/activin subunits alpha (-alpha), betaA (-betaA), and betaB (-betaB) in placental tissue of normal, preeclamptic, and HELLP pregnancies », *Endocr. Pathol.*, vol. 17, n° 1, p. 19-33, 2006, doi: 10.1385/ep:17:1:19.
- [120] D. Endo, K. Kogure, Y. Hasegawa, M. Maku-uchi, et I. Kojima, « Activin A augments vascular endothelial growth factor activity in promoting branching tubulogenesis in hepatic sinusoidal endothelial cells », *J. Hepatol.*, vol. 40, n° 3, p. 399-404, mars 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2003.11.019.
- [121] C. Rodgarkia-Dara *et al.*, « The activin axis in liver biology and disease », *Mutat. Res.*, vol. 613, n° 2-3, p. 123-137, 2006, doi: 10.1016/j.mrrev.2006.07.002.
- [122] W. Vale, E. Wiater, P. Gray, C. Harrison, L. Bilezikjian, et S. Choe, « Activins and Inhibins and Their Signaling », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1038, n° 1, p. 142-147, déc. 2004, doi: 10.1196/annals.1315.023.

- [123] A. Vassalli, M. M. Matzuk, H. A. Gardner, K. F. Lee, et R. Jaenisch, « Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction », *Genes Dev.*, vol. 8, n° 4, p. 414-427, févr. 1994, doi: 10.1101/gad.8.4.414.
- [124] P. Florio *et al.*, « Changes in inhibins and activin secretion in healthy and pathological pregnancies », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 180, n° 1-2, p. 123-130, juin 2001, doi: 10.1016/s0303-7207(01)00503-2.
- [125] I. Mylonas, J. Makovitzky, S. Kunze, A. Brüning, F. Kainer, et B. Schiessl, « Inhibin-betaC subunit expression in normal and pathological human placental tissues », *Syst. Biol. Reprod. Med.*, vol. 57, n° 4, p. 197-203, août 2011, doi: 10.3109/19396368.2010.528505.
- [126] A. Gingelmaier *et al.*, « Inhibin/activin-betaE subunit is expressed in normal and pathological human placental tissue including chorionic carcinoma cell lines », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 283, n° 2, p. 223-230, févr. 2011, doi: 10.1007/s00404-009-1340-5.
- [127] Y. Li, C. Klausen, J.-C. Cheng, H. Zhu, et P. C. K. Leung, « Activin A, B, and AB increase human trophoblast cell invasion by up-regulating N-cadherin », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, n° 11, p. E2216-2225, nov. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2118.
- [128] S. Nagata, « Fas and Fas Ligand: A Death Factor and Its Receptor », in *Advances in Immunology*, vol. 57, Elsevier, 1994, p. 129-144. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60672-0.
- [129] S. Strand *et al.*, « Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome », *Gastroenterology*, vol. 126, n° 3, p. 849-858, mars 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.054.
- [130] J. Gibbens, R. Morris, T. Bowles, S.-K. Spencer, et K. Wallace, « Dysregulation of the Fas/FasL system in an experimental animal model of HELLP syndrome », *Pregnancy Hypertens.*, vol. 8, p. 26-30, avr. 2017, doi: 10.1016/j.preghy.2017.02.004.
- [131] A. Molvarec, L. Tamási, G. Losonczy, K. Madách, Z. Prohászka, et J. Rigó, « Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies », *Cell Stress Chaperones*, vol. 15, n° 3, p. 237-247, mai 2010, doi: 10.1007/s12192-009-0146-5.
- [132] N. G. Than *et al.*, « Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm preeclampsia and HELLP syndrome », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 453, n° 4, p. 387-400, oct. 2008, doi: 10.1007/s00428-008-0658-x.
- [133] M. Sammar, T. Drobnjak, M. Mandala, S. Gizurarson, B. Huppertz, et H. Meiri, « Galectin 13 (PP13) Facilitates Remodeling and Structural Stabilization of Maternal Vessels during Pregnancy », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 13, p. 3192, juin 2019, doi: 10.3390/ijms20133192.
- [134] A. Balogh *et al.*, « Placental protein 13 (PP13/galectin-13) undergoes lipid raft-associated subcellular redistribution in the syncytiotrophoblast in preterm preeclampsia and HELLP syndrome », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 205, n° 2, p. 156.e1-14, août 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.023.
- [135] L. Vokalova *et al.*, « Placental Protein 13 (Galectin-13) Polarizes Neutrophils Toward an Immune Regulatory Phenotype », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 145, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00145.
- [136] D. May *et al.*, « A Transgenic Model for Conditional Induction and Rescue of Portal Hypertension Reveals a Role of VEGF-Mediated Regulation of Sinusoidal Fenestrations », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 7, p. e21478, juill. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0021478.
- [137] D. A. Terrone, B. K. Rinehart, W. L. May, A. Moore, E. F. Magann, et J. N. Martin, « Leukocytosis is proportional to HELLP syndrome severity: evidence for an inflammatory form of preeclampsia », *South. Med. J.*, vol. 93, n° 8, p. 768-771, août 2000.

- [138] C. J. Fang, A. Richards, M. K. Liszewski, D. Kavanagh, et J. P. Atkinson, « Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP », *Br. J. Haematol.*, vol. 143, n° 3, p. 336-348, nov. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07324.x.
- [139] J. J. J. Hulstein *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 », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 4, n° 12, p. 2569-2575, déc. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02205.x.
- [140] B. B. van Rijn *et al.*, « Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome », *PLoS One*, vol. 3, n° 4, p. e1865, avr. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0001865.
- [141] I. Sziller, P. Hupuczi, N. Normand, A. Halmos, Z. Papp, et S. S. Witkin, « Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates », *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, n° 3, p. 582-587, mars 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000195824.51919.81.
- [142] I. K. Prusac, S. Zekic Tomas, et D. Roje, « Apoptosis, proliferation and Fas ligand expression in placental trophoblast from pregnancies complicated by HELLP syndrome or pre-eclampsia », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 90, n° 10, p. 1157-1163, oct. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01152.x.
- [143] A. Halim *et al.*, « Immunohistological study in cases of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) and acute fatty liver of pregnancy », *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 41, n° 2, p. 106-112, 1996, doi: 10.1159/000292053.
- [144] M. Tsokos, F. Longauer, V. Kardosová, A. Gavel, S. Anders, et F. Schulz, « Maternal death in pregnancy from HELLP syndrome. A report of three medico-legal autopsy cases with special reference to distinctive histopathological alterations », *Int. J. Legal Med.*, vol. 116, n° 1, p. 50-53, févr. 2002, doi: 10.1007/s00414-001-0276-5.
- [145] M. Koenig, M. Roy, S. Baccot, M. Cuilleron, J.-P. de Filippis, et P. Cathébras, « Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome », *Clin. Rheumatol.*, vol. 24, n° 2, p. 166-168, avr. 2005, doi: 10.1007/s10067-004-1017-1.
- [146] C. Gardiner, D. S. Tannetta, C. A. Simms, P. Harrison, C. W. G. Redman, et I. L. Sargent, « Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placentae exhibit increased tissue factor activity », *PLoS One*, vol. 6, n° 10, p. e26313, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0026313.
- [147] K. Haram, E. Svendsen, et U. Abildgaard, « The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review », *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 9, p. 8, févr. 2009, doi: 10.1186/1471-2393-9-8.
- [148] M.-T. Vinnars, L. C. D. Wijnaendts, M. Westgren, A. C. Bolte, N. Papadogiannakis, et J. Nasiell, « Severe Preeclampsia With and Without HELLP Differ With Regard to Placental Pathology », *Hypertension*, vol. 51, n° 5, p. 1295-1299, mai 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104844.
- [149] J. R. Barton, C. A. Riely, T. A. Adamec, D. R. Shanklin, A. D. Khoury, et B. M. Sibai, « Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 167, n° 6, p. 1538-1543, déc. 1992, doi: 10.1016/0002-9378(92)91735-S.
- [150] P. Hupuczi, B. Rigó, I. Sziller, G. Szabó, Z. Szigeti, et Z. Papp, « Follow-Up Analysis of Pregnancies Complicated by HELLP Syndrome », *Fetal Diagn. Ther.*, vol. 21, n° 6, p. 519-522, 2006, doi: 10.1159/000095665.

- [151] R. Arngriðsson *et al.*, « A Genome-Wide Scan Reveals a Maternal Susceptibility Locus for Pre-Eclampsia on Chromosome 2p13 », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 8, n° 9, p. 1799-1805, sept. 1999, doi: 10.1093/hmg/8.9.1799.
- [152] M. P. Johnson *et al.*, « The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations », *Hum. Genet.*, vol. 126, n° 5, p. 655-666, nov. 2009, doi: 10.1007/s00439-009-0714-x.
- [153] A. M. Lachmeijer *et al.*, « A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 9, n° 10, Art. n° 10, oct. 2001, doi: 10.1038/sj.ejhg.5200706.
- [154] L. T. Roten *et al.*, « Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study) », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 17, n° 2, p. 250-257, févr. 2009, doi: 10.1038/ejhg.2008.158.
- [155] M. Buimer *et al.*, « Seven Placental Transcripts Characterize HELLP-syndrome », *Placenta*, vol. 29, n° 5, p. 444-453, mai 2008, doi: 10.1016/j.placenta.2008.02.007.
- [156] S. Doshi et S. D. Zucker, « Liver emergencies during pregnancy », *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 4, p. 1213-1227, déc. 2003, doi: 10.1016/S0889-8553(03)00096-7.
- [157] J. Moake, « Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 22, n° 4, p. 567-576, déc. 2009, doi: 10.1016/j.beha.2009.07.004.
- [158] J. M. O'Brien et J. R. Barton, « Controversies With the Diagnosis and Management of HELLP Syndrome », *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 48, n° 2, p. 460-477, juin 2005, doi: 10.1097/01.grf.0000160309.73197.35.
- [159] B. Suarez *et al.*, « Abdominal Pain and Preeclampsia: Sonographic Findings in the Maternal Liver », *J. Ultrasound Med.*, vol. 21, n° 10, p. 1077-1083, oct. 2002, doi: 10.7863/jum.2002.21.10.1077.
- [160] J. Prakash *et al.*, « Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries », *Ren. Fail.*, vol. 32, n° 3, p. 309-313, avr. 2010, doi: 10.3109/08860221003606265.
- [161] A. Molvarec *et al.*, « Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia », *Thromb. Haemost.*, vol. 101, n° 02, p. 305-311, 2009, doi: 10.1160/TH08-05-0330.
- [162] D. Miðu, N. Costin, C. M. Miðu, A. Seicean, et R. Ciortea, « HELLP syndrome - a multisystemic disorder », *J. Gastrointest. Liver Dis. JGLD*, vol. 16, n° 4, p. 419-424, déc. 2007.
- [163] M. Holub, O. A. Bodamer, C. Item, A. Mühl, A. Pollak, et S. Stöckler-Ipsiroglu, « Lack of correlation between fatty acid oxidation disorders and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome? », *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992*, vol. 94, n° 1, p. 48-52, janv. 2005, doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01787.x.
- [164] R. L. Bick, « SYNDROMES OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN OBSTETRICS, PREGNANCY, AND GYNECOLOGY », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 14, n° 5, p. 999-1044, oct. 2000, doi: 10.1016/S0889-8588(05)70169-6.
- [165] M. Franchini, « Haemostasis and pregnancy », *Thromb. Haemost.*, vol. 95, n° 03, p. 401-413, 2006, doi: 10.1160/TH05-11-0753.
- [166] J. R. Barton et B. M. Sibai, « Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome », *Clin. Perinatol.*, vol. 31, n° 4, p. 807-833, déc. 2004, doi: 10.1016/j.clp.2004.06.008.

- [167] S. Aloizos *et al.*, « HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease », *J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 33, n° 4, p. 331-337, mai 2013, doi: 10.3109/01443615.2013.775231.
- [168] J. N. George, « How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010 », *Blood*, vol. 116, n° 20, p. 4060-4069, nov. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-07-271445.
- [169] M. Scully *et al.*, « Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features », *Br. J. Haematol.*, vol. 142, n° 5, p. 819-826, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x.
- [170] Rock *et al.*, « Laboratory abnormalities in thrombotic thrombocytopenic purpura: Laboratory Abnormalities in TTP », *Br. J. Haematol.*, vol. 103, n° 4, p. 1031-1036, déc. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.01080.x.
- [171] S. D. Keiser *et al.*, « A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome », *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 25, n° 7, p. 1059-1063, juill. 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.619603.
- [172] A. Lattuada, E. Rossi, C. Calzarossa, R. Candolfi, et P. M. Mannucci, « Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome », *Haematologica*, vol. 88, n° 9, p. 1029-1034, sept. 2003.
- [173] A. Veyradier *et al.*, « Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 142, n° 3, p. 310-317, mars 2003, doi: 10.1067/mpd.2003.79.
- [174] H.-M. Tsai, « Current Concepts in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », *Annu. Rev. Med.*, vol. 57, p. 419-436, 2006, doi: 10.1146/annurev.med.57.061804.084505.
- [175] G. A. Rock *et al.*, « Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, n° 6, p. 393-397, août 1991, doi: 10.1056/NEJM199108083250604.
- [176] P. I. Tarr, C. A. Gordon, et W. L. Chandler, « Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome », *The Lancet*, vol. 365, n° 9464, p. 1073-1086, mars 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
- [177] A. Richards, D. Kavanagh, et J. P. Atkinson, « Inherited complement regulatory protein deficiency predisposes to human disease in acute injury and chronic inflammatory states: the examples of vascular damage in atypical hemolytic uremic syndrome and debris accumulation in age-related macular degeneration », *Adv. Immunol.*, vol. 96, p. 141-177, 2007, doi: 10.1016/S0065-2776(07)96004-6.
- [178] C. Mele, G. Remuzzi, et M. Noris, « Hemolytic uremic syndrome », *Semin. Immunopathol.*, vol. 36, n° 4, p. 399-420, juill. 2014, doi: 10.1007/s00281-014-0416-x.
- [179] X. L. Zheng et J. E. Sadler, « Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathies », *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 3, p. 249-277, 2008, doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154311.
- [180] J. N. George, « The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome », *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 10, n° 5, p. 339-344, sept. 2003, doi: 10.1097/00062752-200309000-00003.
- [181] B. M. Sibai, « Imitators of severe preeclampsia », *Obstet. Gynecol.*, vol. 109, n° 4, p. 956-966, avr. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000258281.22296.de.
- [182] M. Scully *et al.*, « Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 4, p. 335-346, janv. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1806311.

- [183] « ADAMTS13 Assays ». https://practical-haemostasis.com/Miscellaneous/adamts13_assays.html (consulté le 31 décembre 2022).
- [184] C. E. Eapen, B. Ramakrishna, R. Jose, G. Loganathan, et G. Chandy, « Liver failure during pregnancy », *Gut*, vol. 57, n° 1, p. 83-83, janv. 2008, doi: 10.1136/gut.2007.143305.
- [185] M. A. Castro, T. M. Goodwin, K. J. Shaw, J. G. Ouzounian, et W. G. McGehee, « Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 174, n° 1 Pt 1, p. 211-216, janv. 1996, doi: 10.1016/s0002-9378(96)70396-4.
- [186] J. Duvekot *et al.*, « [5-OR]: Transient elastography (TE) of the liver as a new diagnostic tool to discriminate between HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy (AFLP)? », *Pregnancy Hypertens. Int. J. Womens Cardiovasc. Health*, vol. 5, n° 1, p. 2-3, janv. 2015, doi: 10.1016/j.preghy.2014.10.009.
- [187] P. Châtel *et al.*, « Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 214, n° 1, p. 127-129, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.067.
- [188] W. R. Treem *et al.*, « Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 91, n° 11, p. 2293-2300, nov. 1996.
- [189] J. A. Ibdah, « Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications », *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, n° 46, p. 7397-7404, déc. 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i46.7397.
- [190] J. Ronen, S. Shaheen, D. Steinberg, et K. R. Justus, « Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Thorough Examination of a Harmful Obstetrical Syndrome and Its Counterparts », *Cureus*, févr. 2018, doi: 10.7759/cureus.2164.
- [191] A. Morton, « Presumed lupus nephritis with autoimmune haemolysis and thrombocytopenia mimicking severe early onset pre-eclampsia and HELLP syndrome », *J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 25, n° 4, p. 386-387, mai 2005, doi: 10.1080/01443610500137632.
- [192] R. Cervera, I. Rodríguez-Pintó, et G. Espinosa on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome, « Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary », *Lupus*, vol. 23, n° 12, p. 1283-1285, oct. 2014, doi: 10.1177/0961203314540764.
- [193] W. W. Lutt, « Hepatic vasculature: a conceptual review », *Gastroenterology*, vol. 73, n° 5, p. 1163-1169, nov. 1977.
- [194] C. Marks, « Developmental basis of the portal venous system », *Am. J. Surg.*, vol. 117, n° 5, p. 671-681, mai 1969, doi: 10.1016/0002-9610(69)90404-8.
- [195] « Incidence, Patterns, and Clinical Relevance of Variant Portal Vein Anatomy ». <https://www.ajronline.org/doi/epdf/10.2214/ajr.183.4.1831055> (consulté le 4 janvier 2023).
- [196] L. Sibulesky, « Normal liver anatomy », *Clin. Liver Dis.*, vol. 2, n° S1, p. S1-S3, 2013, doi: 10.1002/clid.124.
- [197] R. P. Mathew et S. K. Venkatesh, « Liver vascular anatomy: a refresher », *Abdom. Radiol.*, vol. 43, n° 8, p. 1886-1895, août 2018, doi: 10.1007/s00261-018-1623-z.
- [198] C. V. Greenway et R. D. Stark, « Hepatic vascular bed. », *Physiol. Rev.*, vol. 51, n° 1, p. 23-65, janv. 1971, doi: 10.1152/physrev.1971.51.1.23.

- [199] W. Lautt et C. Greenway, « Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir », *Am. J. Physiol.-Leg. Content*, vol. 231, n° 2, p. 292-295, août 1976, doi: 10.1152/ajplegacy.1976.231.2.292.
- [200] H. B. Torrance, « The control of the hepatic arterial circulation », *J. Physiol.*, vol. 158, n° 1, p. 39-49, sept. 1961.
- [201] K. Hanson et P. Johnson, « Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog », *Am. J. Physiol.-Leg. Content*, vol. 211, n° 3, p. 712-720, sept. 1966, doi: 10.1152/ajplegacy.1966.211.3.712.
- [202] W. R. Ezzat et W. W. Lautt, « Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 252, n° 4, p. H836-H845, avr. 1987, doi: 10.1152/ajpheart.1987.252.4.H836.
- [203] R. E. Condon, N. D. Chapman, L. M. Nyhus, et H. N. Harkins, « Hepatic arterial and portal venous pressure-flow relationships in isolated, perfused liver », *Am. J. Physiol.-Leg. Content*, vol. 202, n° 6, p. 1090-1094, juin 1962, doi: 10.1152/ajplegacy.1962.202.6.1090.
- [204] W. W. Lautt, D. J. Legare, et W. R. Ezzat, « Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow », *Gastroenterology*, vol. 98, n° 4, p. 1024-1028, avr. 1990, doi: 10.1016/0016-5085(90)90029-Z.
- [205] F. Jakab, Z. Ráth, F. Schmal, P. Nagy, et J. Faller, « The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flows; simultaneous measurement by transit time ultrasonic volume flowmetry », *Hepatogastroenterology.*, vol. 42, n° 1, p. 18-21, févr. 1995.
- [206] W. W. Lautt, « Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response », *Fed. Proc.*, vol. 42, n° 6, p. 1662-1666, avr. 1983.
- [207] W. W. Lautt, « The hepatic artery: Subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances », *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, vol. 8, n° 2, p. 73-78, janv. 1977, doi: 10.1016/0306-3623(77)90030-1.
- [208] W. W. Lautt, D. J. Legare, et M. S. d'Almeida, « Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response) », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 248, n° 3, p. H331-H338, mars 1985, doi: 10.1152/ajpheart.1985.248.3.H331.
- [209] W. W. Lautt et C. V. Greenway, « Conceptual review of the hepatic vascular bed », *Hepatology*, vol. 7, n° 5, p. 952-963, sept. 1987, doi: 10.1002/hep.1840070527.
- [210] D. J. Browse, R. T. Mathie, I. S. Benjamin, et B. Alexander, « The transhepatic action of ATP on the hepatic arterial and portal venous vascular beds of the rabbit: the role of nitric oxide. », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 113, n° 3, p. 987-993, nov. 1994.
- [211] D. J. Browse, R. T. Mathie, I. S. Benjamin, et B. Alexander, « The role of ATP and adenosine in the control of hepatic blood flow in the rabbit liver in vivo », *Comp. Hepatol.*, vol. 2, p. 9, nov. 2003, doi: 10.1186/1476-5926-2-9.
- [212] R. T. Mathie et B. Alexander, « The role of adenosine in the hyperaemic response of the hepatic artery to portal vein occlusion (the 'buffer response'). », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 100, n° 3, p. 626-630, juill. 1990.
- [213] F. Grund *et al.*, « Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs », *Acta Physiol. Scand.*, vol. 161, n° 3, p. 303-309, oct. 1997, doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00229.x.
- [214] A. Carlin et Z. Alfirevic, « Physiological changes of pregnancy and monitoring », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 22, n° 5, p. 801-823, oct. 2008, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.06.005.

- [215] M.-K. Song *et al.*, « Hepatic Artery Resistance Index at Doppler Ultrasonography Is a Useful Parameter of Hepatic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation », *Transplant. Proc.*, vol. 42, n° 9, p. 3717-3722, nov. 2010, doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.041.
- [216] E. K. Choi, D. S. K. Lu, S. H. Park, J. C. Hong, S. S. Raman, et N. Ragavendra, « Doppler US for Suspicion of Hepatic Arterial Ischemia in Orthotopically Transplanted Livers: Role of Central versus Intrahepatic Waveform Analysis », *Radiology*, vol. 267, n° 1, p. 276-284, avr. 2013, doi: 10.1148/radiol.12120557.
- [217] V. D. Mandic-Markovic, Z. M. Mikovic, M. K. Djukic, M. D. Vasiljevic, et G. L. Jankovic, « Doppler parameters of the maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy: maternal hepatic artery blood flow in normal pregnancy », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 181, p. 275-279, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.010.
- [218] J. F. Clapp, W. Stepanchak, J. Tomaselli, M. Kortan, et S. Faneslow, « Portal vein blood flow—Effects of pregnancy, gravity, and exercise », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, n° 1, p. 167-172, juill. 2000, doi: 10.1067/mob.2000.105902.
- [219] A. R. Mohammadinia *et al.*, « Correlation of hepatic vein Doppler waveform and hepatic artery resistance index with the severity of nonalcoholic fatty liver disease », *J. Clin. Ultrasound JCU*, vol. 38, n° 7, p. 346-352, sept. 2010, doi: 10.1002/jcu.20696.
- [220] A. Nakai, I. Sekiya, A. Oya, T. Koshino, et T. Araki, « Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 266, n° 1, p. 25-29, janv. 2002, doi: 10.1007/PL00007495.
- [221] H. Oosterhof, P. G. Voorhoeve, et J. G. Aarnoudse, « Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 171, n° 2, p. 526-530, août 1994, doi: 10.1016/0002-9378(94)90293-3.
- [222] T. Gasem, F. E. Al Jama, S. Burshaid, J. Rahman, S. A. Al Suleiman, et M. S. Rahman, « Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, vol. 22, n° 12, p. 1140-1143, déc. 2009, doi: 10.3109/14767050903019627.
- [223] G. Yildirim *et al.*, « HELLP Syndrome: 8 Years of Experience from a Tertiary Referral Center in Western Turkey », *Hypertens. Pregnancy*, vol. 31, n° 3, p. 316-326, août 2012, doi: 10.3109/10641955.2010.507849.
- [224] J. Prakash *et al.*, « Acute Renal Failure in Pregnancy in a Developing Country: Twenty Years of Experience », *Ren. Fail.*, vol. 28, n° 4, p. 309-313, janv. 2006, doi: 10.1080/08860220600583658.
- [225] E. Taber-Hight et S. Shah, « Acute kidney injury in pregnancy », *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 27, n° 6, p. 455-460, nov. 2020, doi: 10.1053/j.ackd.2020.06.002.
- [226] E. M. Kamal, M. M. El Behery, G. A. El Sayed, et H. K. Abdulatif, « RIFLE Classification and Mortality in Obstetric Patients Admitted to the Intensive Care Unit With Acute Kidney Injury: A 3-Year Prospective Study », *Reprod. Sci.*, vol. 21, n° 10, p. 1281-1287, oct. 2014, doi: 10.1177/1933719114525277.
- [227] D. R. Hall et F. Conti-Ramsden, « Acute kidney injury in pregnancy including renal disease diagnosed in pregnancy », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 57, p. 47-59, mai 2019, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.005.
- [228] F. I. Conti-Ramsden *et al.*, « Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia », *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 74, n° 5, p. 1144-1151, nov. 2019, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13089.

- [229] A. Rolfo *et al.*, « Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers », *Kidney Int.*, vol. 83, n° 1, p. 177-181, janv. 2013, doi: 10.1038/ki.2012.348.
- [230] Y. Liu, X. Ma, J. Zheng, X. Liu, et T. Yan, « Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis », *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 17, p. 235, juill. 2017, doi: 10.1186/s12884-017-1402-9.
- [231] H. Moghaddas Sani, S. Zununi Vahed, et M. Ardalan, « Preeclampsia: A close look at renal dysfunction », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 109, p. 408-416, janv. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
- [232] W. Ye *et al.*, « Renal histopathology of prolonged acute kidney injury in HELLP syndrome: a case series and literature review », *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 51, n° 6, p. 987-994, juin 2019, doi: 10.1007/s11255-019-02135-z.
- [233] K. Haram, J. H. Mortensen, S. A. Mastrolia, et O. Erez, « Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, vol. 30, n° 7, p. 779-788, avr. 2017, doi: 10.1080/14767058.2016.1189897.
- [234] O. Erez *et al.*, « Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 226, n° 2, p. S786-S803, févr. 2022, doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
- [235] M. López-Llera, « Main clinical types and subtypes of eclampsia », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 166, n° 1, p. 4-9, janv. 1992, doi: 10.1016/0002-9378(92)91816-S.
- [236] M. A. Belfort et G. R. Saade, « Retinal vasospasm associated with visual disturbance in preeclampsia: color flow Doppler findings », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, n° 3, p. 523-525, sept. 1993, doi: 10.1016/0002-9378(93)90612-m.
- [237] M. J. Cipolla, « Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia », *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 50, n° 1, p. 14-24, juill. 2007, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079442.
- [238] F. Mattar et B. M. Sibai, « Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 182, n° 2, p. 307-312, févr. 2000, doi: 10.1016/s0002-9378(00)70216-x.
- [239] M. C. Chames, J. C. Livingston, T. S. Ivester, J. R. Barton, et B. M. Sibai, « Late postpartum eclampsia: a preventable disease? », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 186, n° 6, p. 1174-1177, juin 2002, doi: 10.1067/mob.2002.123824.
- [240] K. A. Douglas et C. W. Redman, « Eclampsia in the United Kingdom », *BMJ*, vol. 309, n° 6966, p. 1395-1400, nov. 1994, doi: 10.1136/bmj.309.6966.1395.
- [241] M. A. Dahmus, J. R. Barton, et B. M. Sibai, « Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 167, n° 4 Pt 1, p. 935-941, oct. 1992, doi: 10.1016/s0002-9378(12)80015-9.
- [242] W. S. Bartynski, « Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema », *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, n° 6, p. 1043-1049, juin 2008, doi: 10.3174/ajnr.A0929.
- [243] D. Manjubashini, K. Nagarajan, M. Amuthabarathi, D. Papa, V. Wadwekar, et S. K. Narayan, « Magnetic Resonance Imaging in Peripartum Encephalopathy: A Pictorial Review », *J. Neurosci. Rural Pract.*, vol. 12, n° 2, p. 402-409, avr. 2021, doi: 10.1055/s-0041-1727300.
- [244] S. Cavkaytar, E. Nil Ugurlu, A. Karaer, O. Lutfi Tapisiz, et N. Danisman, « Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 86, n° 6, p. 648-651, janv. 2007, doi: 10.1080/00016340601185384.

- [245] M. Melinte-Popescu, I.-A. Vasilache, D. Socolov, et A.-S. Melinte-Popescu, « Prediction of HELLP Syndrome Severity Using Machine Learning Algorithms—Results from a Retrospective Study », *Diagnostics*, vol. 13, n° 2, p. 287, janv. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13020287.
- [246] B. Haddad, J. R. Barton, J. C. Livingston, R. Chahine, et B. M. Sibai, « Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, n° 2, p. 444-448, août 2000, doi: 10.1067/mob.2000.105915.
- [247] F. Audibert *et al.*, « [Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases] », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 25, n° 6, p. 235-239, févr. 1996.
- [248] W. Rath, P. Tsikouras, et P. Stelzl, « HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge », *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, vol. 80, n° 5, p. 499-507, mai 2020, doi: 10.1055/a-1091-8630.

مقدمة :

أحد أكثر العرّوض التقدّيمية المرهوبة في مجمع لمرض ما قبل تسمّم الحمل الذي يصيب مريض التوليد هو تطوّر متلازمة HELLP (انحلال الدم ، وارتفاع إنزيمات الكبد ، وانخفاض الصفائح الدموية) ، وهو شكل من أشكال تسمّم الحمل الشديد / تسمّم الحمل يتجلّى من خلال الأدلة المختبرية على الكبد . الخلل الوظيفي والتلف ، فقر الدم الانحلالي الجزئي ، ونقص الصفائح . يرتبط خطر الإصابة بالأمراض الخطيرة بشكل عام بعلامات وأعراض شديدة وشذوذ في المختبر . قد تظهر مجموعة كبيرة من المضاعفات وتمثل الحالة مشاكل تشخيصية وعلاجية ؛ توقيت وطريقة التسليم مهمان . التشخيص المبكر إلزامي ، سنقوم في دراستنا بتقييم ما إذا كان تقييم إمدادات الدم الكبدي للأم مفيدًا للتنبؤ بظهور متلازمة HELLP ؛ المرضى والطرق : دراسة استباقية لـ 266 مريضًا تتراوح أعمارهم بين 18 و 47 عامًا في المستشفى في GHR بسبب تسمّم الحمل الشديد مع عمر حمل يتراوح من 22 إلى 41 SA ، خلال فترة 12 شهرًا والاستفادة بشكل منهجي من الشريان الكبدي والوريد البابي دوبلر " المقطع العرضي ، والسرعة ، والزاوية ، والتدفق النتائج : انخفاض تدفق الدم الكلي في الكبد بشكل ملحوظ إلى حوالي 57.7 ٪ من السيطرة في 49 امرأة مصابات بتسمّم الحمل الشديد اللائي أصبن بمتلازمة هيلب في غضون 3 أيام بعد الفحص ، الخلاصة : أشارت النتائج إلى انخفاض في إمداد الدم الكبدي المزدوج يسبق ظهور متلازمة هيلب .

الكلمات المفتاحية : شريان كبدي . الوريد البابي . متلازمة هيلب . الموجات فوق الصوتية دوبلر

الكلمات المفتاحية :

Introduction: One of the most feared presentations within the pantheon of preeclampsia related disease affecting the obstetric patient is the development of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome, a form of severe preeclampsia/eclampsia manifested by laboratory evidence of hepatic dysfunction and damage, microangiopathic hemolytic anemia, and thrombocytopenia. The risk of serious morbidity correlates in general with increasingly severe signs, symptoms, and laboratory abnormalities. A wide range of complications may arise and the condition represents diagnostic and therapeutic problems; timing and method of delivery are important. An early diagnosis is mandatory, in our study we will assess whether the evaluation of maternal hepatic blood supply is instructive to the prediction of onset of HELLP syndrome ; **Patients and methods:** Prospective study of 266 patients aged 18 to 47 years hospitalized in GHR for severe preeclampsia with a gestational age ranging from 22 to 41 SA over a period of 12 months and systematically benefiting from a hepatic artery and portal vein Doppler "cross section, velocity; bea, angle and flow **Results:** The total liver blood flow decreased significantly to about **57,7%** of control in 49 women with severe preeclampsia who developed HELLP syndrome within 3 days after the examination, **Conclusion:** The results indicated that the decrease in dual hepatic blood supply preceded the onset of HELLP syndrome.

Key words: Hepatic artery. Portal vein. HELLP syndrome. Doppler ultrasound

Résumé

Introduction : L'une des manifestations les plus redoutées dans le panthéon des maladies liées à la prééclampsie affectant la patiente en obstétrique est le développement du syndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets), une forme de prééclampsie/éclampsie sévère se manifestant par des preuves en laboratoire d'un dysfonctionnement et de dommages hépatiques, d'une anémie hémolytique microangiopathique et d'une thrombocytopénie. Le risque de morbidité grave est généralement corrélé à la gravité croissante des signes, des symptômes et des anomalies de laboratoire. Un large éventail de complications peut survenir et cette affection pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques ; le moment et la méthode d'accouchement sont importants. Un diagnostic précoce est obligatoire, dans notre étude nous évaluerons si l'étude de l'apport sanguin hépatique maternel est instructive pour la prédiction de l'apparition du syndrome HELLP. **Patients et méthodes :** étude prospective portant sur 266 patientes âgées de 18 à 47 ans hospitalisées en GHR pour prééclampsie sévère dont l'âge gestationnel varie de 22 à 41 SA sur une période de 12 mois et bénéficiant systématiquement d'un Doppler hépatique artère hépatique et veine porte "cross section, velocity; beam angle et flow" **Résultats :** le débit sanguin total du foie a diminué de manière significative pour atteindre environ 57,7 % du contrôle chez 49 femmes atteintes de prééclampsie sévère qui ont développé le syndrome HELLP dans les 3 jours suivant l'examen, **Conclusion :** Les résultats ont indiqué que la diminution du double apport sanguin hépatique précédait l'apparition du syndrome HELLP.

Mots clés : Artère hépatique. Veine porte. HELLP syndrome. Echo Doppler

BENLAHARCHE HICHEM BEY
drbenlaharche@OUTLOOK.COM

FACULTE DE MEDECINE FERHAT ABBAS.SETIF