

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1999*

Le HELLP syndrome

V. TSATSARIS, F. AUDIBERT*
(Clamart)

INTRODUCTION

L'association d'une hémolyse, d'une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie, à une prééclampsie est décrite depuis de nombreuses années. En 1978, Chesley (7) rapportait que la prééclampsie est associée à une consommation plaquettaire et à la présence de microthrombi. Ceux-ci ont été décrits comme associés à la prééclampsie il y a plus d'un siècle (Schmorl 1893). C'est en 1982, d'après une série de 29 patientes, que Weinstein (39) décrit pour la première fois une entité qu'il dénomme HELLP syndrome. Ce syndrome associe une hémolyse (H = Hemolysis) une cytolysé hépatique (EL = Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (LP = Low Platelets). Classiquement le HELLP syndrome complique une prééclampsie, mais dans 15 % des cas il n'y a pas d'hypertension (34). Le diagnostic de HELLP syndrome est difficile car le tableau clinique est souvent incomplet et fruste au début. Le HELLP syndrome est doté d'une lourde

* Hôpital Antoine Béchère – Service de Gynécologie Obstétrique
92141 CLAMART CEDEX

morbidité maternelle et périnatale. Sa prise en charge repose classiquement sur l'interruption de la grossesse, mais récemment des attitudes conservatrices sont discutées. Sa physiopathologie reste encore mal connue.

DÉFINITION

En 1982, Weinstein (39) décrit une nouvelle entité associant trois paramètres : hémolyse, thrombopénie et cytolysé hépatique. Malheureusement, il ne les définit pas de façon précise, ce qui est source de confusion dans la littérature. Même si tous les auteurs sont d'accord sur la nécessité d'avoir ces trois paramètres réunis pour parler de HELLP syndrome, il n'y a actuellement pas de consensus quant aux critères biologiques. Le tableau n° I résume les différentes définitions retrouvées dans la littérature. Parmi les 29 patientes de Weinstein (39) toutes présentaient une thrombopénie inférieure à 100 000 plaquettes par mm³, une cytolysé hépatique et un frottis sanguin altéré (hématies crénelées et/ou schizocytes). Sibai (31, 32, 35) a été le premier à proposer des critères précis. La thrombopénie est définie comme un taux de plaquettes inférieure à 100 000 par mm³ ce qui n'est pas accepté par tous les auteurs. Les altérations des fonctions hépatiques associent un taux d'ASAT supérieur à 70 U/l. Le taux de LDH supérieur à 600 U/l, le taux de bilirubine totale supérieur à 1,2 mg/dl sont pour Sibai des marqueurs d'hémolyse en associa-

Tableau I
Différents critères diagnostiques du HELLP syndrome

	Weinstein (39)	Sibai (35)	Martin (23)
Hémolyse	Critères non précisés	Anomalies cytologiques Ou bilirubine totale > 1,2 mg/dl Ou LDH > 600 U/l	Baisse de l'hématocrite LDH > 164 U/l
Enzymes hépatiques	Critères non précisés	ASAT > 70 U/L	ASAT > 48 U/L ALAT > 24 U/L
Plaquettes	< 100 000/mm ³	< 100 000/mm ³	< 150 000/mm ³

HELLP SYNDROME

tion avec les altérations du frottis sanguin (hématies crénelées et/ou schizocytes). Contrairement aux autres auteurs, Martin et coll. (23, 25) incluent dans leur définition les thrombopénies à partir de 150 000 plaquettes par mm^3 . À propos d'une série de plus de 300 cas, une classification des HELLP syndromes est proposée sur la base du taux de plaquettes le plus bas au cours de l'évolution (nadir). La classe I est définie par un nadir inférieur à 50 000 plaquettes/ mm^3 , la classe II par un nadir entre 50 000 et 100 000 plaquettes/ mm^3 , et la classe III par un nadir entre 100 000 et 150 000 plaquettes/ mm^3 . L'hémolyse est définie par une chute de l'hématocrite et une élévation des LDH (LDH > 164 U/l). La cytolysé hépatique est définie comme des ASAT > 48 U/l et des ALAT > 24 U/l. Le choix d'inclure la classe III dans la définition du HELLP syndrome est sujet à de longues polémiques. En fait, Martin avoue que le pronostic des HELLP syndromes de classe III est nettement meilleur que celui des deux autres classes. Il en fait une classe à part dont le but est de marquer l'attention du clinicien en raison des complications éventuelles. De plus, Audibert a montré que le taux de complications maternelles est significativement plus élevé dans les HELLP strictement définis d'après Sibai que dans les formes frontières (3).

En pratique, la définition la plus utilisée est celle de Sibai et reste celle à utiliser, tout en sachant que des tableaux incomplets (plaquettes entre 100 000/ mm^3 et 150 000/ mm^3 ou transaminases faiblement élevées) peuvent parfois être associés à de graves complications (3, 36).

PHYSIOPATHOLOGIE

Même si de récents progrès ont été effectués dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie (12, 13, 17, 27), les données sont pauvres en ce qui concerne le HELLP syndrome. De plus, il n'est pas certain que la physiopathologie du HELLP syndrome soit superposable à celle de la prééclampsie. En effet, il a été montré que dans 15 % des cas de HELLP syndrome on ne retrouve pas d'hypertension (35). D'autre part, alors que la prééclampsie est plus fréquemment retrouvée chez la femme noire et chez la primipare, Sibai a montré à propos de 442 cas que le HELLP syndrome est une pathologie de la femme

blanche multipare (34). Toutefois il n'est pas certain que l'on puisse transposer cette prédisposition à nos populations.

Le HELLP syndrome est une microangiopathie due à la grossesse. Cette microangiopathie est secondaire à des lésions endothéliales disséminées. On retrouve également des lésions endothéliales similaires dans la prééclampsie. La genèse des lésions endothéliales serait plurifactorielle. Il a été montré que l'ischémie placentaire est responsable d'une production locale de radicaux libres. Ceux-ci passent dans la circulation générale et induisent des lésions endothéliales qui sont reproduites *in vitro* par plusieurs auteurs (12). Il a également été montré qu'en comparaison avec des grossesses normales il existe un excès de microvillosités syncytiales dans la circulation périphérique (16). Ces microvillosités périphériques correspondent à des fragments de syncytium (appelés « *sprouts* ») entourés d'une membrane syncytiale constituée de microvillosités. Ces fragments de syncytium sont libérés dans la chambre intervillieuse et gagnent la circulation périphérique par le biais des veines utérines. Les mécanismes et les raisons de l'expulsion de ces fragments placentaires ne sont pas connus. En revanche, il a été démontré que ces microvillosités périphériques sont responsables de lésions endothéliales sévères (9, 10) et joueraient un rôle important dans la genèse des pathologies apparentées à la prééclampsie.

Par ailleurs, il a récemment été montré qu'en cas de prééclampsie on retrouve une activation des polynucléaires neutrophiles (8). Les polynucléaires neutrophiles se fixent sur les cellules endothéliales, via des récepteurs membranaires qui reconnaissent des molécules de contact endothéliales (P-selectine). Les polynucléaires neutrophiles sont ensuite activés et libèrent des substances responsables de lésions vasculaires (leucotriènes, radicaux libres).

Ces différents mécanismes concourent à des lésions endothéliales qui sont responsables de la microangiopathie. L'endothélium lésé libère du PAF (Platelet Activating Factor) qui active les plaquettes, et de la fibrine qui s'organise en réseaux (28, 31). Les plaquettes activées viennent s'agréger au contact de l'endothélium lésé et libèrent du thromboxane A2 (vasoconstriction et agrégation plaquettaire) (31). Il en résulte une thrombopénie. Par ailleurs l'endothélium lésé ne synthétise plus de prostacyclines en conditions suffisantes (substances vasodilatatrices et inhibant l'activation plaquettaire). L'inversion du rapport prostacyclines/thromboxane A2 est responsable d'une

HELLP SYNDROME

vasoconstriction artérielle. Ce cercle vicieux concourt à l'hypertension artérielle et à la microangiopathie.

Les trois signes cardinaux du HELLP syndrome sont expliqués de la façon suivante.

La thrombopénie est due à la consommation de plaquettes au contact de l'endothélium lésé.

L'hémolyse est responsable d'une anémie hémolytique microangiopathique. Elle est due au passage des hématies à travers le réseau de fibrine et les lésions intimes des petits vaisseaux. Les globules rouges sont soit détruits soit acquièrent une forme altérée (schizocytes, échinocytes, sphérocytes) (28, 31).

L'atteinte hépatique correspond à une nécrose péri-portale due à une obstruction des capillaires sinusoides par des dépôts de fibrine. Des études immunohistochimiques ont montré des microthrombi de fibrine et des dépôts de fibrinogène dans les capillaires sinusoides des zones de nécrose. Ces lésions sont responsables de l'élévation de transaminases ainsi que des douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit. Lorsque ces lésions nécrotiques deviennent importantes, une part hémorragique est habituelle. Elles peuvent alors être visualisées en imagerie par résonance magnétique (31). À noter qu'il n'y a pas de corrélation entre la gravité du tableau clinique et l'importance des lésions hépatiques à l'examen anatomopathologique (5).

Ces phénomènes responsables de lésions endothéliales ont une origine placentaire ce qui explique que le traitement repose sur l'interruption de la grossesse. Les HELLP syndromes du post-partum sont expliqués du fait que les lésions endothéliales se constituent progressivement (en quelques jours). Ensuite, la guérison a lieu une fois l'intégrité endothéliale restituée.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic du HELLP syndrome est souvent difficile car les signes cliniques sont non spécifiques et souvent insidieux. De ce fait le diagnostic est souvent posé avec retard, en moyenne 8 jours (3 à 22 jours) (35). L'incidence du HELLP syndrome au sein des patientes présentant une prééclampsie est de 2 % à 12 % (20 % des prééclampsies sévères). Il survient essentiellement entre 27 et 36 SA (50 %) mais des cas précoces sont décrits entre

17 et 20 SA et d'autres seulement dans le post-partum (30 %). Dans ce cas-là, les troubles biologiques apparaissent en moyenne au bout de 48 heures, avec des extrêmes allant de quelques heures à six jours après l'accouchement (31). Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé est la douleur épigastrique (65-90 %). Les autres signes cliniques sont : nausées et vomissements, céphalées, troubles visuels, diarrhée, et métrorragies (29). Une impression de malaise général pendant quelques jours précède souvent les symptômes (14). L'hypertension artérielle et la protéinurie sont volontiers discrètes voire absentes (15 % des cas). C'est la raison pour laquelle une numération-formule sanguine avec dosage des plaquettes et un dosage des transaminases s'impose en cas de douleur épigastrique et/ou de vomissements au troisième trimestre de grossesse.

Le diagnostic est confirmé par la biologie maternelle qui révèle une thrombopénie (inférieure à 100 000 plaquettes/mm³), une cytolyse hépatique (ASAT > 70 UI/l), et des signes d'hémolyse. Sans attendre le seuil de 100 000 plaquettes, une baisse rapide et significative des plaquettes doit alerter et impose un contrôle rapide (6 à 12 heures). Le diagnostic d'hémolyse est porté sur une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, sur la présence d'une haptoglobine effondrée (qui signe l'hémolyse intravasculaire) et sur la présence d'hématies morphologiquement anormales telles les schizocytes (qui signent la microangiopathie). Il est important de noter que la recherche de schizocytes doit être explicitement demandée au laboratoire et qu'elle est opératoire dépendante. L'absence de schizocytes ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic de HELLP syndrome. L'élévation des LDH reflète à la fois l'hémolyse et l'atteinte hépatique. Le bilan d'hémostase (TP, TCA, facteurs de coagulations) est normal en l'absence de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le pronostic du HELLP syndrome dépend de la rapidité de prise en charge, d'où la nécessité de faire un diagnostic précoce et de pouvoir faire le diagnostic différentiel avec des pathologies d'apparence parfois similaire mais dont la prise en charge est

HELLP SYNDROME

fondamentalement différente. La symptomatologie digestive étant souvent au premier plan, les diagnostics initialement évoqués peuvent être une hépatite, une gastrite, une cholécystite, une pancréatite voire une appendicite. Des examens biologiques appropriés permettent de faire le diagnostic différentiel sans réelle difficulté, sauf lorsque la thrombopénie est modérée (entre 100 000 et 150 000 plaquettes/mm³). Il est important dans ces cas-là de mettre en place une surveillance obstétricale et biologique, car des complications à type d'hématome rétro-placentaire ou de poussée hypertensive sévère peuvent survenir (36).

En revanche le diagnostic différentiel avec d'autres microangiopathies non dues à la grossesse (tableau n° II) est plus difficile (syndrome hémolytique et urémique (SHU), purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT). La survenue de ces deux pathologies au cours de la grossesse est beaucoup plus rare que le HELLP syndrome. Dans 10 à 15 % des cas on retrouve une prééclampsie associée. Le PTT survient le plus souvent en antepartum, et dans 58 % des cas avant 24 SA. Il associe une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie, des troubles neurologiques (céphalées, paresthésies, confusion, convulsions), une fièvre, et une insuffisance rénale. L'association des cinq signes ne se voit que dans 40 % des cas, alors que l'association anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie et trouble neurologiques se voit dans 74 % des cas (26). La plus grande série de la littérature de PTT chez la femme enceinte a été publiée par Weiner (38) qui rapporte 45 cas. Dans cette série, en l'absence de transfusion de plasma frais congelé ou d'échange plasmatique, les taux de mortalité fœtale et maternelle étaient respectivement de 80 % et 44 %. Les 17 patientes ayant reçu du plasma ont en revanche toutes survécu. Le SHU est une microangiopathie proche du PTT mais avec une atteinte rénale prédominante. La triade classique associe une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. Il s'agit d'une pathologie de l'enfant qui se voit rarement chez l'adulte. Comme causes classiques de SHU on retrouve les gastro-entérites à *Escherichia coli* ou à *Shigella*, bactéries produisant des vérotoxines ayant une toxicité endothéliale. Chez la femme adulte, le SHU apparaît habituellement dans le post-partum, au moins 48 heures après l'accouchement, la grossesse ayant été normale. D'après Weiner (38) la mortalité maternelle atteint 58 %.

Tableau II.
Principaux diagnostics différentiels du HELLP syndrome

	HELLP	PTT	SHU	CIVD	SHAG
Organe principalement atteint	Foie	SNC	Reins	-	Foie
Terme	2 ^e et 3 ^e trimestre	2 ^e trimestre	Post-partum	3 ^e trimestre et post-partum	3 ^e trimestre
Plaquettes	↓ ↓	↓ ↓	↓	↓	Normales voire ↓
TP	Normal	Normal	Normal	↓ ↓	↓ ↓ (formes graves)
Facteur V	Normal	Normal	Normal	↓ ↓	↓ ↓ (formes graves)
Hémolyse	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Transaminases	↑	Normales	Normales	Normales	↑ ↑ ↑
Glucose	Normal	Normal	Normal	Normal	↓ ↓
Fibrinogène	Normal	Normal	Normal	↓ ↓	↓ ↓
Polydipsie	Non	Non	Non	Non	15 %
Créatininémie	Normal ou ↑	↑	↑ ↑ ↑	Normal	Normal ou ↑
Pathologie gestationnelle	Oui	Non	Non	Oui	Oui

PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique, SHU : syndrome hémolytique et urémique, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, SHAG : stéatose hépatique aiguë gravidique. TP : taux de prothrombine

HELLP SYNDROME

La stéatose hépatique aiguë gravidique fait également partie des diagnostics différentiels du HELLP syndrome. C'est une pathologie rare due à la grossesse, dont l'incidence est estimée entre 1/7 000 à 1/16 000 accouchements (4). C'est une urgence médicale et obstétricale qui met en jeu le pronostic vital maternel et fœtal. À l'examen anatomopathologique du placenta on retrouve de multiples inclusions lipidiques intra-hépatocytaires. Les noyaux sont centraux et le cytoplasme autour prend un aspect opalescent. Ces inclusions lipidiques sont constituées d'acides gras et non de triglycérides comme c'est le cas dans les autres causes de stéatose hépatique. C'est une pathologie du troisième trimestre et jamais du post-partum. Les grossesses multiples semblent favoriser la survenue d'une SHAG. Les signes cliniques les plus fréquents sont : nausées et vomissements (76 %), douleurs épigastriques (43 %), anorexie (21 %), ictère (16 %), et syndrome polyuro-polydypsique (5 %) (4). Le prurit est rare. Le foie est soit de taille normale soit atrophique. Dans la moitié des cas, on retrouve une prééclampsie associée. Lorsque le diagnostic est initialement méconnu, les signes d'encéphalopathie hépatique dus à l'insuffisance hépatocellulaire apparaissent. Biologiquement on retrouve une élévation des transaminases et de la bilirubine, une hypoglycémie, et une baisse du temps de prothrombine avec baisse des facteurs de coagulation dans les formes évoluées. Une CIVD apparaît dans les formes sévères de SHAG mais la normalité de l'hémostase n'exclut pas le diagnostic. Une thrombopénie peut également être retrouvée, même en l'absence de CIVD. À l'échographie on retrouve un foie hyperéchogène alors qu'au scanner il prend un aspect hypodense par rapport à la rate. Le taux de mortalité maternelle est de l'ordre de 10 % et a nettement diminué depuis 30 ans grâce à un diagnostic précoce du SHAG. Le traitement repose sur l'interruption de la grossesse. La guérison est le plus souvent complète sans séquelle dans les jours suivant l'accouchement. Une des hypothèses étiologiques serait un déficit enzymatique intra-mitochondrial impliqué dans l'oxydation des acides gras. Ces déficits pouvant être héréditaires, il est important d'instaurer un suivi de ces enfants. Le diagnostic de déficit de la beta-oxydation des acides gras peut être effectué sur des cultures de fibroblastes de peau (4).

COMPLICATIONS MATERNELLES

La morbidité maternelle est d'autant plus sévère que le diagnostic est fait avec retard [6]. La mortalité maternelle (2, 31, 34, 39) est de 1 % à 5 %. Les complications maternelles retrouvées par Sibai (34) en l'absence de traitement conservateur, comprennent 21 % de CIVD, 16 % d'hématomes rétro-placentaires, 8 % d'insuffisances rénales aiguës, 6 % d'œdèmes aigus du poumon, 2 % de laparotomies pour hémorragies, 1 % d'hématomes sous capsulaires du foie et de décollements de rétine. On retrouve 15 % à 25 % de transfusions de produits sanguins (3). Les complications maternelles sont d'autant plus fréquentes que le tableau de HELLP syndrome est complet (3). Des facteurs de risque d'hématome rétro-placentaire ont été retrouvés tels que l'existence d'une CIVD, d'une insuffisance rénale aiguë, et d'un œdème pulmonaire. Il semblerait que le HELLP syndrome soit un facteur prédisposant à la survenue d'une éclampsie (6).

Le HELLP syndrome expose également les patientes à un risque accru d'hémorragie de la délivrance. Ce risque est essentiellement dû à la survenue d'une CIVD et non à la thrombopénie même si elle est sévère. La transfusion de culots plaquettaires ne permet pas de prévenir la survenue d'une hémorragie de la délivrance (29).

CONSÉQUENCES FŒTALES ET NÉO-NATALES

La morbidité fœtale et néo-natale retrouvée dans la littérature est variable selon les auteurs, la mortalité néo-natale allant de 6 % à 37 % (1, 2, 30, 35, 39). Une des principales raisons à ces différences est que les études rapportant une morbidité élevée sont anciennes (35, 39) et, depuis, de nombreux progrès ont été effectués en réanimation néo-natale. Abramovici (1) a comparé sur une population de 269 patientes, le taux de complications périnatales entre trois groupes de patientes. Un premier groupe de femmes présentait un HELLP syndrome complet, un deuxième groupe présentait un HELLP syndrome partiel, et un troisième groupe était constitué de patientes ayant une prééclampsie sévère

HELLP SYNDROME

sans anomalie biologique définissant le HELLP syndrome. Il démontre qu'à la différence des complications maternelles, le HELLP syndrome n'influence pas en soi la morbidité néo-natale, et que les complications sont essentiellement imputables à la prématurité induite (tableau n° III) (1).

Tableau III
Influence du HELLP syndrome sur la mortalité néo-natale
(d'après Abramovici)

	Terme	HELLP (n = 68)	HELLP partiel (n = 65)*	Prééclampsie sévère (n = 136)**	p
Mortalité	< 28 SA	18 22 %	15 27 %	14 21 %	0,94
	29-32 SA	30 0 %	26 4 %	40 5 %	
Mortalité	> 32 SA	20 5 %	24 0 %	82 0 %	0,07
* 1 ou 2 des trois critères du HELLP syndrome ** Sans aucune anomalie biologique définissant le HELLP syndrome					

Le terme moyen de naissance est de 31 à 32 SA avec une mortalité périnatale comprise entre 5 et 6 % dans les études les plus récentes (1, 15). Les complications néo-natales associent hypotrophie,

Tableau IV
Retentissement obstétrical du HELLP syndrome (d'après Abramovici)

	HELLP	HELLP Partiel	Prééclampsie sévère
Latence (jours)	0* †	1*	2
Terme d'accouchement	30,7 ± 3,2*	31,2 ± 3,3	32,7 ± 2,8
Taux de césariennes	79 % § †	54 %	53 %
RCIU	28 %	31 %	22 %
Poids de naissance	1 340 ± 562*	1 552 ± 731 §	1 795 ± 706
* p < 0,005, en comparaison avec le groupe prééclampsie sévère † p < 0,05, en comparaison avec le groupe HELLP partiel § p < 0,05, en comparaison avec le groupe prééclampsie sévère			

asphyxie périnatale et hémorragie intracrânienne, maladie des membranes hyalines, et entérocolite ulcéronécrosante.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le HELLP syndrome est une pathologie obstétricale et son traitement repose classiquement sur l'interruption de la grossesse. La gravité du pronostic materno-fœtal justifie pour plusieurs auteurs (1, 15, 32, 35, 39) une attitude interventionniste quel que soit le terme. Sur une cohorte de 67 patientes césarisées dès le diagnostic de HELLP syndrome posé, Harms (15) obtient une mortalité maternelle nulle ainsi qu'une mortalité et une morbidité périnatale les plus faibles de la littérature. Il est cependant important de noter que dans cette étude le terme moyen de naissance est élevé par rapport aux autres études (33,5 SA), et que certaines patientes avaient préalablement reçu des corticoïdes pour maturation pulmonaire fœtale. Dans l'étude d'Abramovici (1) on retrouve également une mortalité néo-natale faible (tableau n° III) alors que la grossesse était interrompue dès le diagnostic de HELLP syndrome posé (Tableau n° V). Dans cette étude le terme moyen d'accouchement est nettement plus précoce (30,7 SA \pm 3.2) et il apparaît que la mortalité et la morbidité périnatale sont le fait de la prématurité et non du HELLP syndrome. À noter que cette remarque est

Tableau V

Fréquence des complications gravidiques après une grossesse marquée d'un HELLP syndrome avec ou sans HTA (D'après Sibai)

	HELLP + HTA chronique	HELLP sans HTA chronique
HELLP	5 %	3 %
Prééclampsie	75 %	19 %
RCIU	45 %	12 %
HRP	20 %	2 %
Mortalité périnatale	40 %	4 %
Prématurité	80 %	21 %

RCIU : retard de croissance intra-utérin. HRP : hématome rétro-placentaire

HELLP SYNDROME

valable pour les HELLP syndromes avant 32 SA, et qu'après 32 SA la mortalité néo-natale semble accrue (5 % vs 0 %, $p = 0,07$).

Les complications néo-natales du HELLP syndrome sont en grande partie imputables à la prématurité, raison pour laquelle certains auteurs défendent l'attitude conservatrice avec corticoïdes ou autres traitements. Concernant le traitement par corticoïdes, plusieurs auteurs ont rapporté l'amélioration des critères biologiques et des symptômes cliniques chez des patientes présentant un HELLP syndrome à un terme inférieur à 34 SA (19, 20, 22, 35), la gestation étant prolongée de quelques jours à 5,5 semaines. Magann (19) a montré dans une étude rétrospective cas/témoin sur deux groupes de 27 patientes, que les corticoïdes administrés à visée de maturation pulmonaire corrigent les anomalies biologiques maternelles de façon significative ainsi que les complications respiratoires néo-natales liées à la prématurité. D'autres complications néo-natales (durée d'hospitalisation en réanimation, mortalité néo-natale, hémorragies ventriculaires de type III et IV, entérocolites ulcéro-nécrosantes) sont réduites mais de façon non significative du fait des faibles effectifs. Mis à part les complications infectieuses, les complications maternelles ne sont pas décrites dans cette étude. Il existe dans la littérature une seule étude prospective randomisée comparant l'évolution des HELLP syndromes avec et sans corticoïdes (18). Les corticoïdes ont été utilisés à forte dose, 10 mg/24 heures de dexaméthasone en intraveineux. Il a été mis en évidence une amélioration significative des critères biologiques (plaquettes et LDH) ainsi qu'une augmentation significative de la durée de gestation mais qui n'est que de 41 heures \pm 15 heures, délai en fait suffisant pour permettre une maturation pulmonaire et un éventuel transfert maternel dans un centre hospitalier de niveau III. Malheureusement la morbidité néo-natale est décrite mais non évaluée de façon explicite et il n'est actuellement pas possible d'affirmer que ce traitement conservateur apporte un bénéfice néo-natal. Dans une autre étude, Magann a montré que la corticothérapie permettait une diminution de la morbidité périnatale, mais il s'agit là d'une étude cas/témoins rétrospective (19).

D'autres thérapeutiques ont été utilisées comme traitement conservateur (aspirine, prostacyclines, plasma frais congelé, échanges plasmatiques, et donneurs de NO) qui se sont montrés efficaces mais sur quelques cas isolés (6, 11, 24). Enfin une autre attitude expectative décrite par Visser et Wallenburg (37) consiste à traiter les patientes par repos, expansion volémique et

traitement vasodilatateur sous contrôle d'un cathétérisme central (sonde de Swan-Ganz) en unité de soins intensifs. Cette thérapeutique a permis au cours d'une étude cas témoins de prolonger significativement la durée de gestation d'une moyenne de 10 jours (0-62 J) sans aucune complication maternelle. Il y a également eu une disparition du HELLP syndrome dans 43 % des cas. Ces résultats paraissent très encourageants mais il s'agit d'un traitement extrêmement lourd ne pouvant être entrepris que par de rares équipes.

La prise en charge des complications du HELLP syndrome semble plus consensuelle. En cas d'hématome sous capsulaire du foie non rompu, le transfert de la patiente dans un établissement disposant d'une équipe de chirurgie hépatique s'impose. Le traitement doit rester non chirurgical. Il est important de corriger les troubles de l'hémostase par transfusion de plasma frais congelé (PFC). La surveillance se fera par des échographies et/ou scanners hépatiques pour évaluer l'évolutivité de l'hématome. Dans la littérature, il n'y a pas de données concernant la prévention de la rupture par embolisation des artères hépatiques.

La rupture d'un hématome sous capsulaire du foie est une urgence chirurgicale. Le traitement repose sur le maintien d'une hémodynamique efficace, sur la transfusion de culots globulaires de plaquettes et de PFC, et sur l'hémostase hépatique qui est assurée chirurgicalement dans un premier temps et qui peut être complétée par une embolisation des artères hépatiques des segments impliqués. La mortalité de cette complication reste très élevée (deux cas sur quatre dans la série de Sibai) (34).

En cas de CIVD, la prise en charge repose sur la transfusion de PFC. L'héparinothérapie à faible dose est contre-indiquée.

Cette synthèse de la littérature met en évidence la diversité de la prise en charge du HELLP syndrome par les différentes équipes avec quelques attitudes extrêmes qui ont leurs avantages et leurs inconvénients. Il en résulte néanmoins que les corticoïdes ont montré leur efficacité sur l'amélioration des critères biologiques de HELLP syndrome, et la prolongation de la durée de gestation de 41 ± 15 heures est suffisante pour organiser un transfert vers une unité appropriée. Il ne faut cependant pas se laisser abuser par l'amélioration biologique et la poursuite d'un traitement conservateur par corticoïdes expose à des complications maternelles et fœtales (6, 36), et impose le maintien de

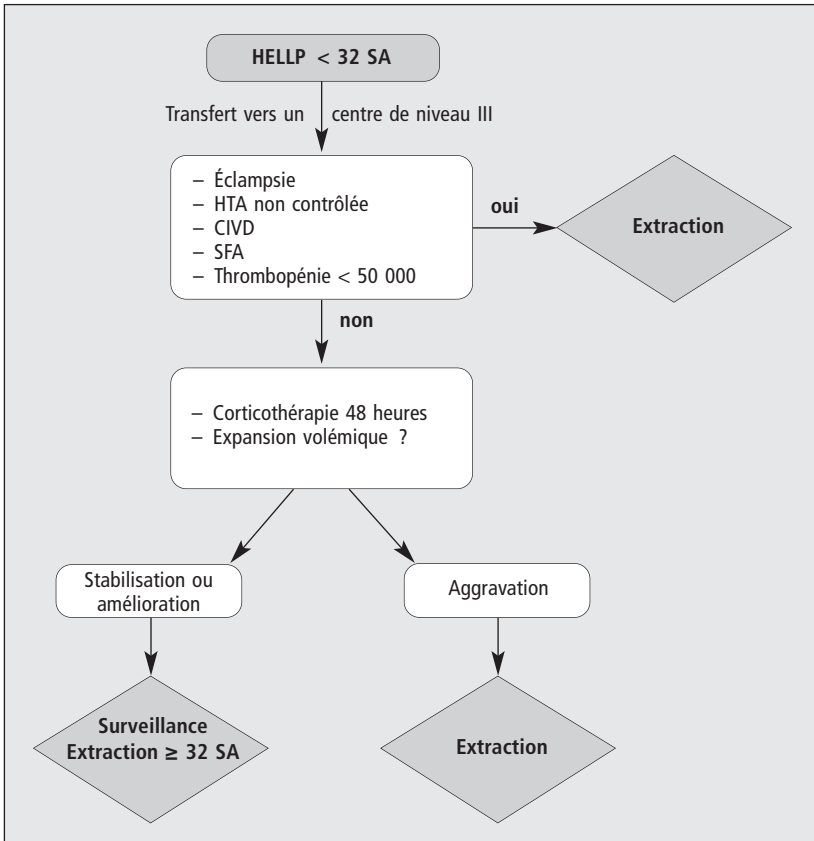
HELLP SYNDROME

la patiente en hospitalisation sous surveillance médicale et obstétricale stricte.

Nous pensons comme d'autres auteurs (6) que la prise en charge du HELLP syndrome peut être schématisée de la façon suivante (figure n° 1). Après 32 SA l'interruption de la grossesse doit être la règle. Avant 32 SA une patiente présentant un HELLP syndrome doit être prise en charge dans une maternité de niveau III associée si possible à une unité de réanimation adulte. Certaines complications imposent une extraction fœtale en urgence : éclampsie, HTA non contrôlée, CIVD, SFA, signes de thrombopénie < 50 000.

Figure 1

Proposition de prise en charge du HELLP syndrome avant 32 SA



souffrance fœtale. En l'absence de ces complications, il est licite de proposer une corticothérapie de 48 heures, par dexaméthasone 12 mg/24 h, sous surveillance obstétricale stricte permettant d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale et d'organiser un transfert vers un centre de référence si cela est nécessaire. L'extraction fœtale a lieu après ces 48 heures de corticothérapie. L'aggravation rapide de la thrombopénie malgré une corticothérapie imposera l'extraction en urgence, notamment pour un taux de plaquettes inférieur à 50 000.

Ce n'est que dans de rares cas avec un terme précoce (25-28 SA), une franche amélioration des signes cliniques et biologiques et sous surveillance maternelle et fœtale intensive que l'on peut se permettre de débiter un traitement conservateur par corticoïdes et/ou expansion volémique.

PRISE EN CHARGE DANS LE POST-PARTUM

La survenue d'un HELLP syndrome dans le post-partum est classique. Elle est retrouvée dans 30 % des cas par Sibai, et survient dans les 6 jours qui suivent l'accouchement. Le pronostic maternel du HELLP syndrome serait plus sévère lorsque celui-ci survient dans le post-partum, avec notamment un risque élevé d'œdème aigu pulmonaire et d'insuffisance rénale aiguë (29). Au cours du post-partum immédiat, il est donc indispensable d'assurer une surveillance clinique et biologique chez toute femme ayant présenté une prééclampsie. Seule cette attitude permet de dépister précocement les HELLP syndromes et d'en prévenir les complications notamment les crises d'éclampsie. La prescription de corticoïdes permet une guérison plus rapide du HELLP syndrome et probablement une diminution des complications et de la morbidité maternelle. En effet, grâce à une étude prospective randomisée sur 40 patientes, Magann (21) a montré qu'une cure de dexaméthasone à forte dose pendant 36 heures (10 mg – 10 mg – 5 mg – 5 mg, toutes les 12 heures) permet une normalisation des paramètres cliniques et biologiques significativement plus rapide que dans le groupe témoin. Il est important de noter que le nadir plaquettaire survient dans les 24-48 heures post-partum.

HELLP SYNDROME

CONSEILS POUR LES GROSSESSES ULTÉRIEURES

Les patientes ayant développé un HELLP syndrome au cours d'une grossesse ont un risque accru de récurrence. Selon Sibai, le risque de récurrence est de 5 % (33). Les résultats de cette étude sont détaillés dans le tableau n° VI. Par ailleurs les complications obstétricales sont également fréquentes, surtout si la patiente était auparavant hypertendue (80 % de prématurité, 40 % de mortalité périnatale, 45 % de RCIU). Il est donc important d'organiser la prise en charge des grossesses ultérieures et ceci de façon précoce. Nous ne disposons pas de données fiables quant à l'intérêt de l'aspirine pour prévenir les complications des grossesses ultérieures. De façon schématique, l'aspirine sera prescrite à la dose de 100 mg par jour, en cas de prééclampsie et/ou d'hypertrophie lors de la grossesse précédente.

Résumé

En 1982, Weinstein décrit une entité qu'il nomme HELLP syndrome, qui associe une hémolyse (Hemolysis) une cytololyse hépatique (Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (Low Platelets). L'incidence du HELLP syndrome au sein des patientes présentant une prééclampsie est de 2 % à 12 %. Il survient essentiellement entre 27 et 36 SA (50 %) mais des cas précoces sont décrits entre 17 et 20 SA et d'autres seulement dans le post-partum (30 %).

Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé est la douleur épigastrique (65-90 %). Les autres signes cliniques sont : nausées et vomissements, céphalées, troubles visuels, diarrhée, et métrorragies. Classiquement le HELLP syndrome est associé à une prééclampsie mais dans 15 % des cas il n'y a pas d'hypertension. Le pronostic du HELLP syndrome est sévère. La mortalité maternelle est de 1 % à 5 %. La morbidité fœtale et néo-natale est variable selon les auteurs mais reste importante du fait de la prématurité induite. Le terme moyen de naissance est de 32 SA avec une mortalité périnatale de 6 % environ dans les études les plus récentes. Les complications néo-natales sont en grande partie imputables à la prématurité, raison pour laquelle certains auteurs défendent l'attitude conservatrice avec corticoïdes ou d'autres traitements. La prise en charge du HELLP syndrome peut être schématisée de la façon suivante. Après 32 SA l'interruption de la grossesse doit être la

Tableau VI
Morbidity périnatale du HELLP syndrome
selon différents types de prise en charge

	Weinstein (39)	Abramovici (1)	Harms (15)	Audibert (2)	Magann (18)	Visser (37)
Année Type de prise en charge	1982 A	1999 A	1995 A	1996 B	1994 C	1995 C
Patientes	N 29	N 68	N 89	N 22	N 12	N 128
	% 75	% 79	% 97,8	% 82	% 92	% 79
Césariennes						
Hypotrophie	N 50	N 28	N 39,3	N 100	N –	N 56
	% –	% –	% 5,6	% 45	% 25	% 44
Asphyxie néonatale						
Mortalité périnatale	N 9	N 22	N 5,6	N 23	N 8	N 5
	% –	% –	% –	% 14	% 8	% 1
HIV						
Poids de naissance	–	1340 g ± 562	1930 g (480-4100)	1020 g (610-1620)	1758 g ± 230	1200 g (360-2655)
Âge gestationnel	33,2 SA (25-39)	30,7 SA ± 3,2	33,5 SA (25-41)	29,5 SA (24-32)	30,7 SA ± 4,9	32,1 SA (25,1-37,7)
Types de prise en charge : Groupe A : traitement non conservateur. Groupe B : interruption de la grossesse après maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes. Groupe C : traitement conservateur prolongé						

HELLP SYNDROME

règle. Avant 32 SA une patiente présentant un HELLP syndrome doit être prise en charge dans une maternité de niveau III. Certaines complications imposent une extraction fœtale en urgence : éclampsie, HTA non contrôlée, CIVD, signes de souffrance fœtale. En l'absence de ces complications il est licite de proposer une corticothérapie de 48 heures par dexaméthasone, sous surveillance obstétricale stricte permettant d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale et d'organiser un transfert vers un centre de référence si cela est nécessaire. L'extraction fœtale a lieu après ces 48 heures de corticothérapie.

Ce n'est que dans de rares cas avec un terme précoce (25-28 SA), une franche amélioration des signes cliniques et biologiques et sous surveillance maternelle et fœtale intensive que l'on peut se permettre de débiter un traitement conservateur par corticoïdes (dexaméthasone 10 mg/12 heures) et/ou expansion volémique. Ce traitement ne peut s'envisager que dans des structures disposant de réanimations maternelle et néo-natale et d'une expérience solide dans cette prise en charge.

Bibliographie

1. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 180 : 221-5, 1999.
2. Audibert F, Coffineau A, Edouard D, Brivet F, Ville Y, Frydman R, Fernandez H. Prise en charge du HELLP syndrome avant 32 semaines d'aménorrhée: 22 observations. *Presse Med* 25: 235-9, 1996.
3. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 175 (2): 460-4, 1996.
4. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 22 (2): 134-40, 1998.
5. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 167 (6): 1538-43, 1992.
6. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 18 (2): 165-79, 1991.
7. Chesley L. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
8. Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 16 (1): 57-64, 1998.
9. Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (2): 235-40, 1997.

10. Cooper JC. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 101 (6): 559, 1994.
11. de Belder A, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor. *Lancet* 345 (8942): 124-5, 1995.
12. Dekker GA. Etiology and pathophysiology of preeclampsia. *Zentralbl Gynakol* 116 (2): 57-60, 1994.
13. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 18 (4): 661-82, 1991.
14. Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (8): 887-91, 1997.
15. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 12 (1): 1-6, 1995.
16. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 105 (6): 632-40, 1998.
17. Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, van Geijn HP. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 169 (1): 160-5, 1993.
18. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN, Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 171 (4): 1148-53, 1994.
19. Magann EF, Graves GR, Roberts WE, Blake PG, Morrison JC, Martin JN, Jr. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33 (2): 131-5, 1993.
20. Magann EF, Martin RW, Isaacs JD, Blake PG, Morrison JC, Martin JN, Jr. Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33 (2): 127-31, 1993.
21. Magann EF, Perry KG, Jr., Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN, Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 171 (4): 1154-8, 1994.
22. Magann EF, Washburne JF, Sullivan CA, Chauhan SP, Morrison JC, Martin JN, Jr. Corticosteroid-induced arrest of HELLP syndrome progression in a marginally-viable pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 59 (2): 217-9, 1995.
23. Martin JN, Jr., Blake PG, Perry KG, Jr., McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 164 (6 Pt 1): 1500-9; discussion 1509-13, 1991.
24. Martin JN, Jr., Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, Morrison JC, Wiser WL. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 162 (1): 126-37, 1990.
25. Martin JN, Jr., Stedman CM. Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 18 (2): 181-98, 1991.
26. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 34 (2): 148-58, 1997.
27. Murai JT, Muzykanskiy E, Taylor RN. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. *Metabolism* 46 (8): 963-7, 1997.
28. Poole J. HELLP syndrome and coagulopathies of pregnancy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 5 (3): 475-87, 1993.
29. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low plate-

HELLP SYNDROME

lets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Semin Perinatol* 22 (2): 118-33, 1998.

30. Schroder W, Heyl W. HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 20 (2): 88-94, 1993.

31. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 162 (2): 311-6, 1990.

32. Sibai BM, Frangieh AY. Management of severe preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 8 (2): 110-3, 1996.

33. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 172 (1 Pt 1): 125-9, 1995.

34. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets

(HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169 (4): 1000-6, 1993.

35. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155 (3): 501-9, 1986.

36. Tsatsaris V, Carbonne B, Dupre La Tour M, Cabrol D, Milliez J. Is conservative treatment of HELLP syndrome safe? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 80 (2): 139-41, 1998.

37. Visser W, Wallenburg HC. Temporarily management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 102 (2): 111-7, 1995.

38. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 24 (2): 119-29, 1987.

39. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142 (2): 159-67, 1982.