

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE POITIERS

**Injections rapprochées de fortes doses de
Méthylprednisolone dans le Syndrome HELLP de
classes I et II du péripartum :
Effets sur les paramètres biologiques et tolérance**

Mémoire soutenu le 10 juin 2015

Par Melle Anaïs DUMAS

Née le 25 juin 1991

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
2015

COMPOSITION DU JURY:

Présidente : Madame DEPARIS Julia, sage-femme enseignante

Membres : Madame POTIER Annick, sage-femme enseignante

Madame BOURY GOUDESEUNE, sage-femme

Directeur de mémoire : Monsieur le Professeur POURRAT

UNIVERSITE DE POITIERS
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE POITIERS

**Injections rapprochées de fortes doses de
Méthylprednisolone dans le Syndrome HELLP de
classes I et II du péripartum :
Effets sur les paramètres biologiques et tolérance**

Mémoire soutenu le 10 juin 2015

Par Melle Anaïs DUMAS

Née le 25 juin 1991

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
2015

COMPOSITION DU JURY:

Présidente : Madame DEPARIS Julia, sage-femme enseignante

Membres : Madame POTIER Annick, sage-femme enseignante

Madame BOURY GOUDESEUNE, sage-femme

Directeur de mémoire : Monsieur le Professeur POURRAT

REMERCIEMENTS :

Au Professeur POURRAT,

Pour avoir dirigé ce travail pendant cette année,

Pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A Madame GUINOT, la directrice de l'école

Pour m'avoir accompagnée et avoir guidée ce mémoire.

A l'école de sage-femme,

Pour tout ce que vous nous avez apporté au cours de ces quatre années

A ma famille,

Pour m'avoir soutenue et épaulée pendant mes études,

Pour leur soutien et leur présence au quotidien.

A mes amis,

Pour leur présence, leur soutien au cours de mes études et plus particulièrement
tout au long de cette année.

A Clara,

Merci pour ta patience, ton soutien au cours de cette année bien chargée, mais
aussi pour ta rigueur et la qualité que tu as apportée à mon travail en m'aidant
dans sa réalisation.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	8
1. Épidémiologie.....	9
2. Aspects cliniques et physiopathologie du Syndrome HELLP.....	10
2.1 La thrombopénie.....	11
2.2 L'hémolyse.....	12
2.3 Les enzymes hépatiques.....	12
3. Les corticostéroïdes.....	13
METHODOLOGIE.....	16
1. Hypothèse.....	17
2. Objectif de l'étude.....	17
3. Matériel et méthode.....	17
3.1 Les critères d'inclusion.....	17
3.2 Les critères d'exclusion.....	18
3.3 La méthode de recherche des dossiers.....	18
3.3.1 Population initiale.....	18
3.3.2 Les facteurs étudiés.....	18
3.3.3 Méthode d'analyse des résultats.....	20
RESULTATS.....	21
1. Population finale.....	22
2. Paramètres généraux.....	24
2.1 Caractéristiques maternelles.....	24
2.2 Les antécédents obstétricaux.....	24
2.3 Hypertension artérielle (HTA).....	24
2.4 Thrombopénie gestationnelle.....	25
2.5 Prééclampsie et HELLP syndrome.....	25
2.6 Les thérapeutiques.....	25
2.7 Les complications du HELLP.....	26
3. Paramètres biologiques.....	27
3.1 L'hémolyse.....	27
3.2 L'élévation des transaminases.....	32
3.3 La thrombopénie.....	35
4. Autres paramètres biologiques.....	37
4.1 La diurèse.....	37
4.2 La protéinurie.....	38
5. A propos de deux cas ayant bénéficié d'une corticothérapie en antépartum.....	39

6.	A propos d'un cas ayant bénéficié d'une corticothérapie en post-partum	42
7.	Les caractéristiques de l'accouchement	43
8.	La tolérance maternelle en lien avec la corticothérapie	44
8.1	La glycémie	44
8.2	La kaliémie	45
8.3	Infection	45
9.	Autres thérapeutiques	46
10.	Les bilans complémentaires	47
	DISCUSSION	48
1.	Résumé des principaux résultats	49
2.	Limites de l'étude	50
3.	Confrontation des résultats de l'étude aux données de la littérature	51
3.1	Protocole d'administration des corticostéroïdes	51
3.2	Les paramètres généraux et obstétricaux	52
3.3	Le recours aux transfusions	52
3.4	L'évolution des paramètres cliniques	53
3.5	L'évolution des paramètres biologiques	54
3.5.1	Le taux plaquettaire	54
3.5.2	Les enzymes hépatiques	55
3.5.3	L'hémolyse	55
3.6	Paramètres néonataux	56
3.7	La durée du séjour hospitalier	56
4.	Propositions et ouvertures suite à l'étude	57
	CONCLUSION	59
	BIBLIOGRAPHIE	61
	ANNEXES	66
	SUMMARY	75
	RÉSUMÉ	76

TABLE DES ANNEXES

Annexe I: Evolution du taux plaquettaire /mm ³ chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum	67
Annexe II : Evolution du taux d'ASAT en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum	67
Annexe III : Evolution du taux d'ALAT en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum	68
Annexe IV: Evolution du taux de LDH en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum	68
Annexe V: Evolution du taux plaquettaire /mm ³ chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum.....	69
Annexe VI: Evolution du taux d'ASAT en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum.....	69
Annexe VII : Evolution du taux d'ALAT en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum	70
Annexe VIII : Evolution du taux de LDH en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum	70
Annexe IX : Détail du relevé des plaquettes au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci.....	71
Annexe X : Détail du relevé des ASAT au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci.....	71
Annexe XI : Détail du relevé des ALAT au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci.....	72
Annexe XII : Détail du relevé des LDH au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci.....	72
Annexe XIII : Vitesse moyenne d'évolution des plaquettes en G/L/h, des ASAT, ALAT et LDH en UI/L/h de H0 à H72.....	73
Annexe XIV : Equivalence entre les principaux corticoïdes utilisés dans la littérature.....	73
Annexe XV : Description des différents protocoles de corticothérapie de la littérature avec l'équivalence du corticoïde utilisé avec la Méthylprednisolone	74

GLOSSAIRE

AG : Anesthésie générale

ALAT : Alanine aminotransférase

APD : Analgésie péridurale

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATCD : Antécédent

AVB : Accouchement voie basse

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CNIL : Commission Nationale de l'Information et des Libertés

DAW : Début artificiel du travail

DSW : Début spontané du travail

DXM : Dexaméthasone

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HDD : Hémorragie de la délivrance

HELLP : Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelet count

HRP : Hématome rétroplacentaire

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

IV : Intraveineux

LDH : Lactico-deshydrogénase

MP : Méthylprednisolone

PE : Prééclampsie

SA : Semaines d'Aménorrhée

SHAG : Stéatose hépatique aigüe gravidique

SIM : Service d'Information Médicale

TP : Taux de prothrombine

USC : Unité de soins continus

INTRODUCTION

Introduction

Depuis déjà plusieurs décennies, les désordres cliniques provoqués par le HELLP syndrome suscitent de nombreuses interrogations.

Louis Weinstein décrit ce syndrome pour la première fois en 1982, à partir d'une étude réalisée chez 29 patientes présentant des grossesses marquées par une hémolyse, des anomalies des enzymes hépatiques, et une thrombopénie (1).

Ce syndrome, était pour lui, une indication à l'interruption immédiate de la grossesse en raison de la morbidité importante, voire de la mortalité tant maternelle que périnatale qui lui étaient associées. Depuis, la réalité de ce syndrome a été confirmée, mais son diagnostic et sa prise en charge font encore l'objet de nombreuses controverses. Cette difficulté provient de la grande diversité de ce tableau clinique et de la multiplicité de ses définitions.

Cette pathologie associée au cours de la grossesse une hémolyse (H=hemolysis), une cytolysse hépatique (EL= elevated liver enzymes) et une thrombopénie (LP= low platelet count) (1). La thrombopénie est définie par un chiffre variable selon les auteurs : inférieur à 100 000/mm³ selon Sibaï ou à 150 000/mm³ (2). Elle peut parfois être suffisamment sévère pour priver la parturiente d'une anesthésie locorégionale et occasionner des complications hémorragiques pendant et après l'accouchement (3). Selon Magann (4), le HELLP syndrome compliquerait 10 % des pré-éclampsies ou éclampsies. Il se révèle et se diagnostique le plus souvent en antépartum, mais 25 à 30 % des HELLP syndromes se déclarent dans le post-partum immédiat, la majorité dans les 48 heures suivant l'accouchement (3-5).

1. Épidémiologie

L'hypertension artérielle (HTA) complique 6 à 8 % des grossesses (6). La prééclampsie (PE) complique 5 % des grossesses (7). Le HELLP syndrome est présent dans 5 à 20 % des PE (5) et il survient dans 0,2 à 0,6 % des grossesses (8). Dans 70 % des cas, le HELLP survient en anténatal avec un pic de fréquence entre 27 et 37 semaines d'aménorrhée (SA). Seuls 10 % surviennent avant 27 SA et 20 % après 37 SA (9). Dans 15 % des cas, le HELLP Syndrome peut apparaître sans signe de PE.

Dans quelques cas, des survenues de HELLP en post-partum existent. On observe surtout leur développement dans les 48 premières heures suivant la délivrance chez des femmes qui présentaient une PE en antépartum (10) ; ce diagnostic reste toutefois possible jusqu'à sept jours après l'accouchement.

2. Aspects cliniques et physiopathologie du Syndrome HELLP

Même si de récents progrès ont été effectués dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie, les données sont pauvres en ce qui concerne le HELLP syndrome (11). Celui-ci correspond à une microangiopathie gravidique disséminée, conséquence d'un défaut d'implantation trophoblastique. Ce défaut d'implantation entraîne un déséquilibre local de l'expression des molécules vaso-actives et pro-inflammatoires induisant une réaction inflammatoire systémique inappropriée et un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium vasculaire (12, 13, 14). En effet, Van Runnard et al. (15) retrouvent une CRP élevée durant les phases d'exacerbation de cette réponse inflammatoire. D'autres médiateurs de l'inflammation comme les cytokines par exemple l'Il6 (relarguée par l'endothélium vasculaire lésé) sont retrouvés à un taux élevé durant ces phases d'exacerbation (15, 16).

L'ischémie placentaire serait donc liée à plusieurs phénomènes, notamment à une production placentaire de radicaux libres, de microvillosités syncytiales (17, 18) et de facteurs placentaires circulants solubles anti-angiogéniques (12, 13, 19). Cette production serait également impliquée dans le mécanisme physiopathologique du HELLP syndrome (20). De même, une libération accrue dans la circulation maternelle de formes solubles du ligand CD95 provoquerait une stimulation des cellules immunitaires cytotoxiques et serait à l'origine de l'apoptose hépatocytaire en cas de HELLP syndrome (21, 22). L'ischémie placentaire serait également en lien avec une activation des polynucléaires neutrophiles et leur fixation sur l'endothélium vasculaire. Ainsi activés, ils vont libérer des substances responsables de lésions vasculaires (leucotriènes, radicaux libres), qui vont concourir à la microangiopathie.

Ces phénomènes responsables de lésions endothéliales ont une origine placentaire ce qui explique que le traitement repose sur l'interruption de la grossesse. Cependant, l'administration de prednisolone entraîne une diminution des taux d'Il6, et donc diminue la réponse inflammatoire (15, 16, 23). Elle est envisagée par certains comme permettant de stabiliser l'endothélium (15).

Une origine génétique a également été évoquée par certains (24, 25). L'expression de certains gènes placentaires serait différente entre le HELLP, la pré-éclampsie et la grossesse normale. Bc/I, un gène codant pour un récepteur aux glucocorticoïdes a été retrouvé à des taux significativement plus élevés dans les grossesses avec HELLP syndrome par rapport aux grossesses normales ou avec prééclampsie (26). Bc/I a un impact sur les paramètres biologiques en augmentant les enzymes hépatiques et la lactico- déshydrogénase (LDH) et en diminuant les

plaquettes. De ce fait, Varkonyi et al. ont étudié les transcriptomes placentaires et ont mis en évidence 554 gènes différents chez les grossesses HELLP des grossesses normales (27).

Plusieurs études de cas ont également rapporté une forte prévalence des anticorps anticardiolipines et/ou d'anticoagulant circulant en cas de complications hépatiques (infarctus) chez des patientes présentant un HELLP syndrome plus ou moins complet, à des termes le plus souvent très précoces (inférieurs à 24 SA) (28). Il n'a cependant pas été démontré une corrélation significative entre le HELLP syndrome et la présence d'une thrombophilie qu'elle soit constitutionnelle (mutations du facteur V Leiden et de la prothrombine) ou acquise (syndrome des anticorps antiphospholipides) (29).

2.1 La thrombopénie

L'endothélium lésé va libérer du PAF (Platelet Activating Factor) qui active les plaquettes, et de la fibrine qui s'organise en réseau (30). Les plaquettes activées viennent s'agréger au contact de l'endothélium lésé et il en résulte une thrombopénie. Il existe également une inversion du rapport prostacycline/thromboxane A₂ qui est responsable d'une vasoconstriction artérielle concourant à l'hypertension artérielle et à la microangiopathie.

La thrombopénie peut être d'apparition progressive plus ou moins rapide. Elle est la conséquence de l'augmentation de la consommation des plaquettes pour la réparation de l'endothélium vasculaire lésé (15).

Etant donné la physiopathologie du HELLP syndrome, le taux plaquettaire est un paramètre essentiel sinon le plus important permettant le diagnostic du HELLP syndrome.

Ainsi, Martin et al (31) furent les premiers à classer le degré de gravité du HELLP en fonction du nadir plaquettaire. De ce fait, trois classes de HELLP ont été établies selon « The Mississippi Triple Class System » :

- Classe I : HELLP syndrome défini par la présence d'une anémie microangiopathique hémolytique, d'une cytolysé hépatique et d'un taux plaquettaire inférieur à 50000/mm³
- Classe II : Taux plaquettaire compris entre 50000 et 100000/mm³.
- Classe III : Taux plaquettaire compris entre 100000 et 150000/mm³ (31, 32).

2.2 L'hémolyse

Pour Sibaï et al. (33), l'hémolyse se définit par la présence d'une anémie microangiopathique hémolytique. Celle-ci résulterait du passage des érythrocytes à travers le réseau de dépôts de fibrine et des lésions de l'intima dans les petits vaisseaux sanguins, conduisant à la production de cellules altérées comme les schizocytes et les échinocytes (Burr cells) dans 54 à 80 % des cas (31).

Ainsi, Sibaï (33) définit l'hémolyse par la présence d'anomalies de ces hématies et d'une augmentation de la bilirubine. La plupart des auteurs admettant comme seuil pathologique un taux supérieur à 12 mg/L. D'autres éléments confirment l'hémolyse : la chute de l'haptoglobine (inférieure à 0,4g/L), glycoprotéine liée à l'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse intravasculaire, la baisse significative de l'hémoglobine et une augmentation des réticulocytes en raison de la tentative de compensation de l'organisme face à la diminution des hématies. Cela dit, certains auteurs ont parfois mis en évidence l'absence d'hémolyse en cas de HELLP syndrome, parlant ainsi de « ELLP syndrome ». D'où l'importance pour Sibaï (33) de se fier également à l'augmentation des LDH supérieure à 600UI/L qui reflète à la fois l'hémolyse mécanique et la cytolyse hépatique.

2.3 Les enzymes hépatiques

L'atteinte hépatique prédomine dans la zone périportale. Elle est liée à de nombreux dépôts obstructifs de fibrine disséminés dans les sinusoides hépatiques et à une nécrose hépatocytaire focale à l'origine de la cytolysé hépatique (15). Ces phénomènes sont responsables à leur tour de l'élévation des transaminases, des douleurs épigastriques et de l'hypochondre droit, des thromboses et des hémorragies intrahépatiques souvent corrélées au degré de dysfonctionnement hépatique. L'ensemble de ces lésions participe à la congestion sinusoidale avec hyperpression intraparenchymateuse qui peut être responsable d'hématome sous-capsulaire du foie et d'hémopéritoine (34). Cette association d'obstructions vasculaires et d'hémorragies peut provoquer une dissection du tissu conjonctif périportal pouvant évoluer vers une complication gravissime : la rupture spontanée du foie (35).

L'augmentation des enzymes hépatiques dans le HELLP syndrome avait déjà été mise en évidence en 1982, mais leurs valeurs pathologiques n'étaient pas précisées.

La cytolysse hépatique est responsable de l'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), supérieur à 70 UI/L (33). La présence d'ASAT reflète à la fois l'hémolyse et la cytolysse.

En pratique, la définition la plus utilisée est celle de Sibai (33) et reste celle à appliquer :

- * Une thrombopénie caractérisée par un taux inférieur à 100 000 plaquettes/mm³.
- * Un taux d'ASAT et d'ALAT supérieur à 70 UI/L.
- * La présence de schizocytes.
- * Un taux de LDH supérieur à 600 UI/L.
- * Un taux de bilirubine totale supérieur à 12 mg/L.

3. Les corticostéroïdes

S'il est établi que la guérison survient de façon très rapide après l'accouchement, un traitement conservateur peut être tenté en cas de grande prématurité afin d'assurer une meilleure maturité pulmonaire sous couvert d'une surveillance materno-fœtale stricte.

Plusieurs auteurs ont rapporté l'amélioration des paramètres biologiques et des symptômes cliniques du HELLP syndrome chez des patientes ayant reçu des corticostéroïdes dans le but d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale (36, 37). Cette observation a conduit à utiliser depuis plusieurs années divers protocoles de corticothérapie en tant que traitement conservateur du HELLP syndrome (4).

Cependant, à ce jour, l'utilisation de corticoïdes à fortes doses n'est toujours pas validée. Il n'y a encore aucune preuve d'efficacité en terme d'*Evidence Based Medicine* (38).

En 1994, Maggan et al. (39) avaient montré l'efficacité, sur les paramètres biologiques du HELLP syndrome, d'un traitement par Dexaméthasone administré par voie intraveineuse à la dose de 10 mg toutes les 12 heures. En effet, dans son étude randomisée portant sur 25 patientes présentant un HELLP syndrome entre 24 et 37 SA, la cure de corticostéroïdes pratiquée dans le but de prolonger la gestation était suivie d'une augmentation du taux plaquettaire, d'une baisse des transaminases et d'une amélioration de la diurèse. De plus, l'intervalle entre le début de la corticothérapie et l'accouchement était significativement plus long. Enfin, les corticostéroïdes ne paraissaient pas se compliquer d'un risque infectieux (40).

Deux décennies plus tard, les bénéfices cliniques que pourraient apporter une corticothérapie sur la morbidité maternelle, sur la possibilité d'anesthésie locorégionale après amélioration de la numération plaquettaire (41), sur la nécessité de transfusion plaquettaire ou érythrocytaire (42), et sur la durée du séjour hospitalier, ne peuvent toujours pas être affirmés

(33). En effet, il n'existe à l'heure actuelle pas de données suffisantes d'études contrôlées comparant des prises en charge avec ou sans corticostéroïdes (42).

Cependant, on peut tout de même considérer que les corticostéroïdes pourraient représenter la solution la plus simple pour réduire la morbidité maternelle (notamment par la possibilité d'anesthésie locorégionale après la remontée rapide des plaquettes et la réduction des indications transfusionnelles) (4).

La mortalité maternelle varie en fonction des différents auteurs de 1,1 à 24 % (1, 10, 43). Selon Sibai (30), la morbidité maternelle engendrée par le HELLP syndrome est élevée. En effet, on observe environ 15 % d'apparition de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), 9 % d'hématome rétro-placentaire (HRP), 8 % d'insuffisance rénale aiguë (IRA), 6 % d'œdème aigu du poumon (OAP), 0,9 % d'hématome sous-capsulaire du foie et moins de 1 % de chocs septiques et de détresse respiratoire.

Les effets secondaires des corticostéroïdes, qui ont été utilisés dans le traitement du syndrome HELLP, sont considérés comme extrêmement faibles en pratique. Dans la mesure où ils sont administrés sur une période courte, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque de diabète ou d'infection chez la mère.

La mortalité fœtale varie de 7 à 60 % en fonction des différentes séries (1, 43). Sibai et al. rapportent eux un taux de mort in utero de 19 %. Dans deux autres séries plus récentes, la mortalité était de 5 et 6 % (44).

Concernant la morbidité néonatale, des auteurs ont constaté des effets secondaires cérébraux plus ou moins conséquents en fonction de l'utilisation de certains corticostéroïdes. C'est le cas notamment de leucomalacie péri-ventriculaire dont l'incidence a été évaluée à 11 % sous Dexaméthasone alors qu'elle est de 8,4 % en l'absence de corticothérapie (3). Ainsi, l'utilisation prolongée de corticoïdes traversant la barrière placentaire, notamment la Dexaméthasone, a été déconseillée. A l'inverse la Méthylprednisolone (MP) se classe dans les corticoïdes dont le passage placentaire a été jugé comme extrêmement faible. Les taux sanguins de Prednisolone ont été retrouvés 8 à 10 fois plus bas chez le fœtus que chez la mère (45).

Ainsi, dans l'essai PRETTY (3), l'efficacité d'un traitement par de forte dose de Méthylprednisolone (Solumédrol®), utilisé chez des patientes présentant une PE associée à une thrombopénie mineure à modérée, a été évaluée. Mais l'étude n'a montré aucune efficacité significative sur le plan statistique, par rapport à l'amélioration des paramètres cliniques et biologiques, lorsque la thrombopénie était mineure à modérée, cependant la tolérance a été bonne.

C'est pourquoi, il pourrait être intéressant d'étudier l'évolution des paramètres cliniques et biologiques ainsi que la morbidité des patientes atteintes de syndrome HELLP de type I et II - c'est-à-dire lorsque la thrombopénie est plus sévère (inférieure à 100 G/L) - et traitées par Méthylprednisolone à fortes doses. En effet, dans cette situation clinique particulière, une remontée accélérée des plaquettes pourrait avoir une utilité clinique (3).

METHODOLOGIE

1. Hypothèse

Nous sommes partis de l'hypothèse suivante : l'administration de Méthylprednisolone à la dose d'au moins 60 mg pour un minimum de deux injections à 6h d'intervalle, pourrait s'accompagner d'une amélioration plus rapide des paramètres cliniques et biologiques, d'une réduction des besoins transfusionnels et d'une diminution de la durée d'hospitalisation.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'effet de la Méthylprednisolone à fortes doses, sur l'évolution des paramètres cliniques et biologiques, ainsi que sur la morbidité des patientes atteintes de syndrome HELLP de classes I et II en antépartum et post-partum.

3. Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive sur l'évolution des différents paramètres cliniques et biologiques du HELLP syndrome traité par corticothérapie à fortes doses dans le service de maternité du CHU de POITIERS de janvier 2008 à février 2015. Le HELLP syndrome ayant été diagnostiqué soit avant l'accouchement soit en post-partum.

3.1 Les critères d'inclusion

Toutes les patientes incluses dans l'étude présentaient un syndrome HELLP complet à H0 (première injection de MP) ou durant la corticothérapie, associé ou non à une PE suivant les trois critères principaux de diagnostics de SIBAI 1986 qui sont :

- une cytolysé hépatique caractérisée par une augmentation des enzymes hépatiques ASAT et ALAT supérieures à 70UI/L
- une thrombopénie caractérisée par un taux inférieur à 100000 plaquettes/mm³
- une hémolyse caractérisée par un taux de LDH supérieur à 600UI/L.

Nous avons uniquement inclus les patientes ayant reçu au minimum deux injections d'au moins 60 mg de Méthylprednisolone à 6h d'intervalle en antépartum ou post-partum.

H0 correspond à la première injection de Méthylprednisolone.

3.2 Les critères d'exclusion

Les patientes ne présentant pas les deux critères de cytolyse et de thrombopénie (EL et LP) au cours de la corticothérapie ont été exclues de l'étude. Les patientes ayant été transfusées avant la corticothérapie ou ayant reçu du SOLUMEDROL® à moins de 60 mg ou à plus de 6h d'intervalle ont également été exclues de l'étude.

3.3 La méthode de recherche des dossiers

3.3.1 *Population initiale*

Pour le recueil de données, nous avons fait appel d'une part au Service d'Information Médicale (SIM) ainsi qu'au logiciel informatisé du CHU « Télémaque ». Nous avons tout d'abord établi une liste de patientes atteintes d'un HELLP syndrome entre 2008 et 2015 à partir du codage O.142 retrouvé dans les dossiers obstétricaux.

A partir de cette liste, nous avons trié, dossier par dossier, grâce au logiciel « Télémaque » les patientes présentant un HELLP syndrome de type I ou II complet et ayant reçu une corticothérapie autre que la maturation pulmonaire foetale.

Ainsi la liste initiale comportait un total de 152 patientes.

3.3.2 *Les facteurs étudiés*

Les informations recueillies pour chaque patiente ont été les suivantes :

- Les caractéristiques générales : gestité, parité (celles-ci ont été relevées avant l'accouchement quelle que soit la période de la corticothérapie), âge, poids, taille, IMC, prise de poids, HTA gestationnelle, thrombopénie gestationnelle, antécédents obstétricaux (HTA, prééclampsie, HELLP).
- Le terme du HELLP au moment du diagnostic et de la prééclampsie si elle lui était associée.
- L'existence d'une corticothérapie anténatale (Célestène®) et le nombre de jours entre la fin de la cure de maturation pulmonaire foetale et le début des injections de MP.
- la période au moment de la corticothérapie (antépartum ou post-partum) ainsi que le terme ou le temps après l'accouchement à partir duquel la corticothérapie a été débutée et le nombre d'injections toutes les 6h puis toutes les 12h.
- Au niveau biologique, nous avons relevé les taux d'hémoglobine plasmatique, d'indice de distribution des érythrocytes (IDE), des schizocytes, des réticulocytes, des plaquettes, des

enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), de la LDH, de la bilirubine totale, de la créatininémie, du Taux de Prothrombine (TP), du fibrinogène et de la protéinurie (à 24H, 48H et 72H) et cela au moment de la première injection de corticoïde puis toutes les 6h dans l'ensemble des bilans, jusqu'à H72 de la première injection et J3 du post-partum pour la corticothérapie antépartum.

- Concernant les critères cliniques, nous avons relevé la présence d'une barre épigastrique toutes les 6h ainsi que son intensité durant la corticothérapie jusqu'à H72 et nous avons également relevé la diurèse jusqu'à H72 de la première injection des corticoïdes.

- Nous avons calculé une dose moyenne du traitement antihypertenseur intraveineux à J1, J2 et J3 du début de la corticothérapie.

- Nous avons évalué la tolérance maternelle en relevant toutes les 6h pendant 72h la glycémie et la kaliémie.

- Nous avons relevé la présence de signes évoquant une infection, des difficultés de cicatrisation, des troubles neuropsychiques, de la nécessité d'une transfusion érythrocytaire ou plaquettaire, le type d'analgésie utilisé au moment de l'accouchement, la survenue d'une hémorragie de la délivrance (HDD), d'une CIVD, d'un HRP, de complications pulmonaires, l'apparition d'une insuffisance rénale définie par un taux de créatinémie $>80\mu\text{mol/L}$ ou la persistance d'une insuffisance hépatique. Nous avons calculé le nombre de jours d'hospitalisation dont le nombre de jours en réanimation et/ou en Unité de Soins continus (USC). Nous avons relevé le délai après l'accouchement à partir duquel a été commencé le traitement anticoagulant ainsi que le taux plaquettaire et sa cinétique à l'initiation du traitement. Nous avons également noté le nadir du taux plaquettaire et l'heure à laquelle il a été constaté ainsi que l'acmé des plaquettes et le jour au cours duquel il était retrouvé.

- Concernant les patientes chez qui la corticothérapie a été réalisée en antépartum nous avons calculé le temps entre la première injection de corticoïde et l'accouchement, le type de travail (début spontané du travail (DSW)/ début artificiel du travail (DAW)), le type d'accouchement (accouchement voie basse (AVB), césarienne), le poids du nouveau-né ainsi que le percentile Audipog, l'apgar à 1/5/10 min, le pH, les lactates, s'il y a eu nécessité d'une intubation ainsi que la durée de l'intubation et de la ventilation, si un traitement par surfactant a été nécessaire, si une oxygénodépendance à 28J de vie était présente, s'il y a eu persistance du canal artériel, entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ou infection. Nous avons également relevé la glycémie et la kaliémie à J0 avec présence ou non d'une hyperglycémie supérieure à 2,5g/L. Les plaquettes du nouveau-né ont été relevées à J0 et J1, on a également noté la nécessité d'une transfusion plaquettaire chez ce dernier, la durée d'hospitalisation, la présence de troubles

neurologiques ainsi que la survenue du décès.

Le résultat de l'anatomopathologie placentaire a été étudié de même que l'échographie hépatique. Les bilans thrombophiliques héréditaires et acquis ont été analysés.

3.3.3 Méthode d'analyse des résultats

Les informations recueillies à partir des dossiers médicaux ont été saisies sur un support informatique à l'aide du logiciel Microsoft Excel version 2013. Les données ont été enregistrées de manière complètement anonyme en y relevant les trois premières lettres des noms et prénoms ainsi que le numéro de dossier. Les données collectées ont été déclarées à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL).

Traitements statistiques des données :

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel EPI-INFO version 7. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne arrondie au dixième. Les variables qualitatives ont été exprimées par l'effectif et le pourcentage de chacune de leur modalité. Concernant la comparaison de moyennes, nous avons utilisé le test de Student. Le seuil $p < 0,05$ a été retenu afin de juger de la significativité.

RESULTATS

1. Population finale

Nous avons donc inclus seulement les patientes présentant un HELLP syndrome de classe I et II ayant reçu une corticothérapie à forte dose par Méthylprednisolone à la dose d'au moins 60 mg et deux injections à 6 heures d'intervalle. Au total, l'étude portait sur 14 dossiers. Deux dossiers ont été inclus en 2008, deux en 2010, deux en 2011, deux en 2012, deux en 2013, trois en 2014 et un dossier en 2015. Le schéma de l'étude est représenté par la figure n°1.

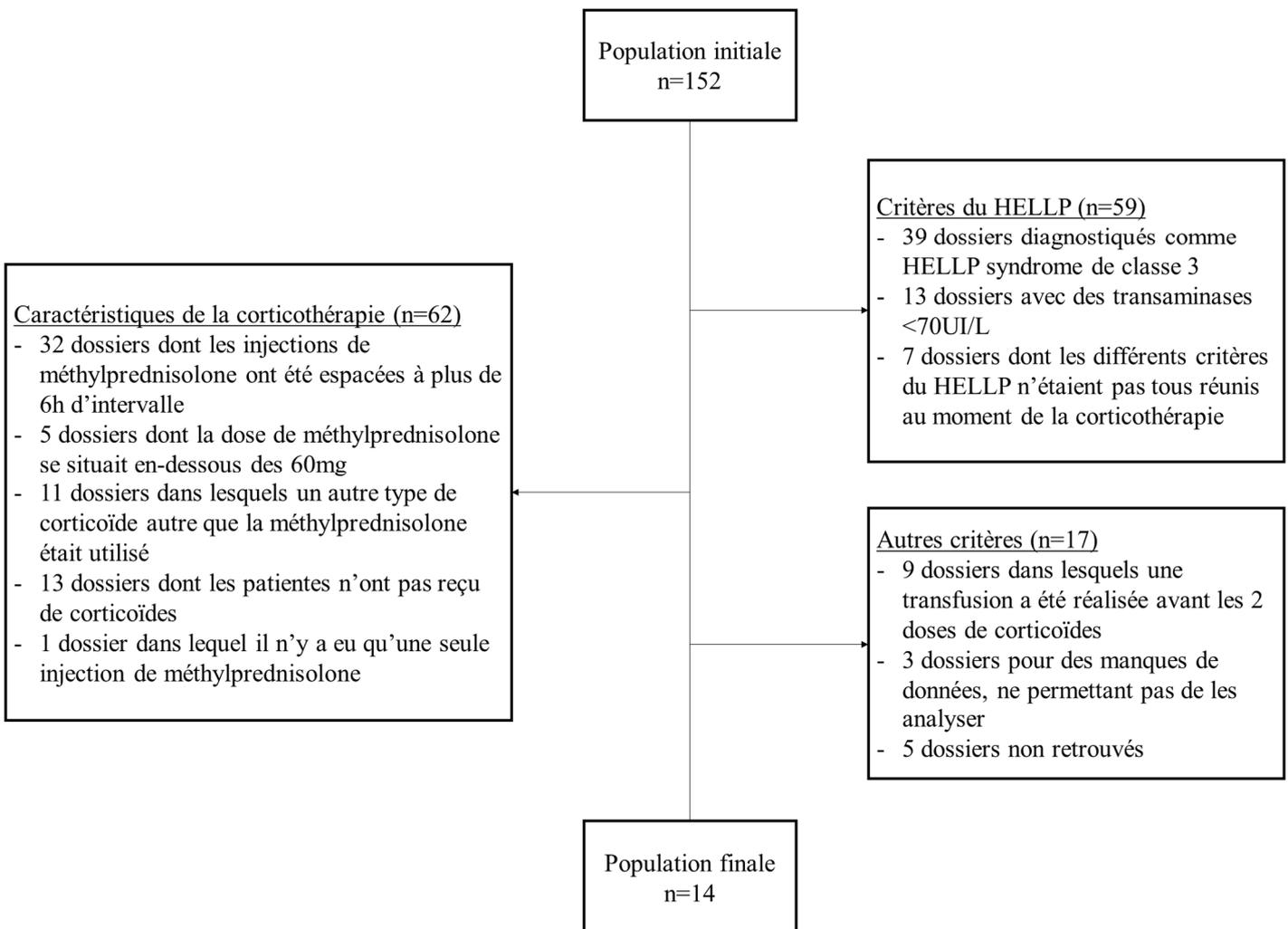


Figure n°1 : schéma de l'étude

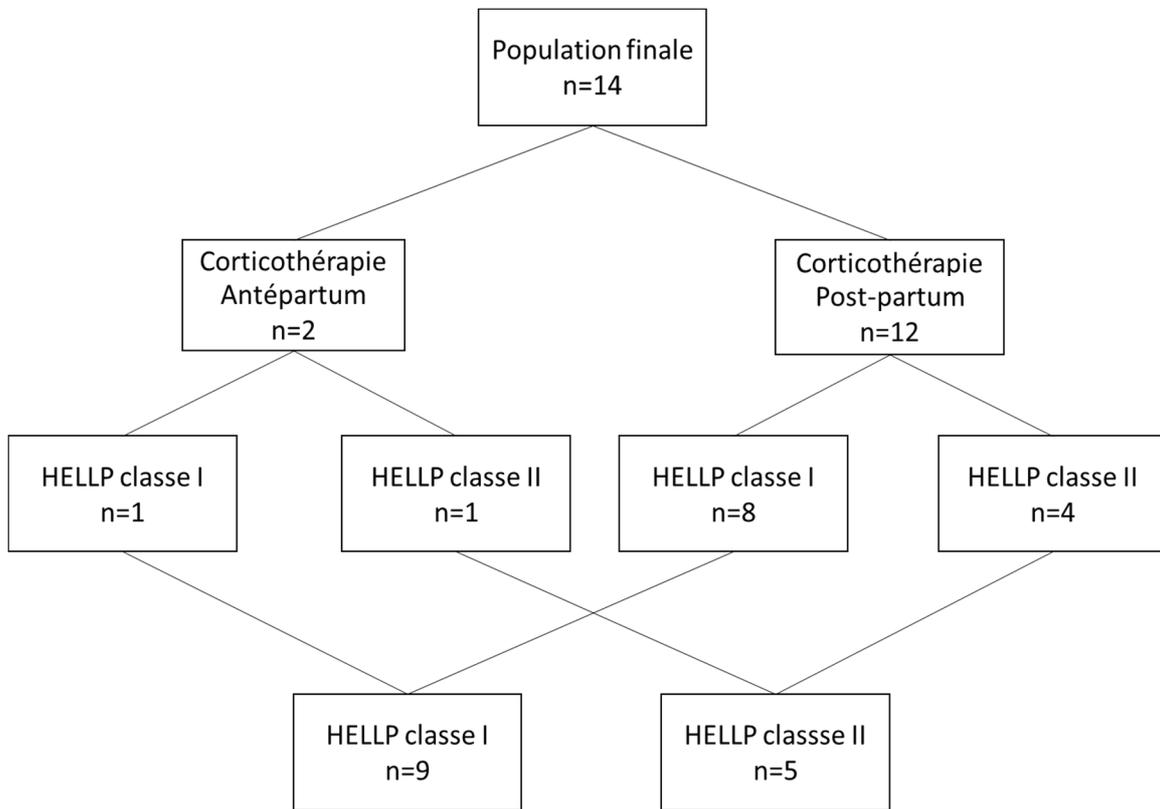


Figure n°2 : répartition de la période de la corticothérapie et de la classe du HELLP dans la population finale

2. Paramètres généraux

2.1 Caractéristiques maternelles

Le tableau n°1 présente les caractéristiques générales de la population étudiée.

Tableau n°1 : Caractéristiques maternelles en fonction de la période de la corticothérapie

	Corticothérapie Post-partum n=12	Corticothérapie Antépartum n=2	TOTAL n=14
Age moyen (années)	29,2	32,5	29,6
IMC moyen	24,6	24,2	24,7
Prise de poids (kg)	15,2	11,5	14,6
Gestité (%)			
1ère geste	50	0	42,9
2ème geste	25	0	21,4
3ème geste	25	50	28,6
6ème geste	0	50	7,1
Parité (%)			
nullipare	66,7	50	64,3
primipare	25	0	21,4
2ème pare	8,3	50	14,3

2.2 Les antécédents obstétricaux

Aucune des patientes n'avait d'antécédent de HELLP syndrome. Deux patientes sur quatorze avaient déjà déclaré une PE lors d'une grossesse antérieure, mais aucun traitement par aspirine ou Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) n'avait été instauré.

2.3 Hypertension artérielle (HTA)

Aucune patiente ne présentait d'HTA chronique. Cependant, une hypertension gestationnelle était survenue chez quatre patientes au cours de la grossesse étudiée.

2.4 Thrombopénie gestationnelle

La patiente n°2 avait déclaré une thrombopénie au cours de sa grossesse, un mois avant l'apparition du HELLP syndrome.

2.5 Prééclampsie et HELLP syndrome

Tableau n°2 : Répartition de la prééclampsie et du HELLP en fonction de la période et terme d'apparition moyen

	Antépartum	Post-partum
Prééclampsie	n=12	n=1
Terme d'apparition moyen	32SA+5j	H10
HELLP syndrome	n=4	n=10
Terme d'apparition moyen	32SA+2j	H11

Le HELLP syndrome se manifeste le plus souvent par la présence de douleurs épigastriques à type de « barre ». La fréquence et l'intensité de ce signe n'ont pu être évaluées compte tenu du manque de donnée trop conséquent.

2.6 Les thérapeutiques

Une cure complète de Célestène® pour la maturation pulmonaire fœtale a été réalisée chez cinq patientes (n°3, 4, 5, 8 et 9) avec une moyenne de 71h entre la fin de la cure et la première injection de MP. En ce qui concerne les neuf autres patientes, pour huit d'entre elles la maturation pulmonaire fœtale n'a pas été réalisée compte tenu du terme avancé ou trop précoce. Et pour la patiente n°6 la gravité était telle que la corticothérapie anténatale n'a pu être réalisée avant la naissance.

Pour douze patientes (n°1 à 12), l'administration de fortes doses de MP a été débutée en post-partum en moyenne 17h après l'accouchement.

Pour les deux autres patientes (n°13 et n°14), la première injection de MP a été réalisée en antépartum à 32SA+5j en moyenne (23SA+2j et 38SA+1j).

Les patientes ont reçu en moyenne 7,6 injections de MP toutes les 6h avec un minimum de quatre injections pour les patientes n°1, 10 et 14, et un maximum de dix-huit injections pour la patiente n°13. De plus, on retrouvait en moyenne 0,5 injection de MP toutes les 12h.

La durée de la corticothérapie était en moyenne de 44h. La dose moyenne injectée au cours de celle-ci était de 481mg avec un minimum de 180mg et un maximum de 1410mg.

Dans notre étude, un seul cas de transfusion plaquettaire a été retrouvé (patiente n°11). Celle-ci avait été réalisée à H10 de la première injection de MP pour un taux de plaquette inférieur à 30G/L associé à une hémorragie sous arachnoïdienne. Aucune transfusion érythrocytaire n'a été relevée.

2.7 Les complications du HELLP

On observait une CIVD dans 28,6 % des cas (TP<65 % et/ou fibrinogène < 2,5g/L) soit chez quatre patientes.

Aucun HRP n'a été décrit dans les 14 cas.

Une insuffisance rénale (créatininémie >80μmol/L) était survenue dans 43 % des cas, soit chez six patientes mais aucune insuffisance hépatique persistante n'a été observée.

Concernant les complications pulmonaires, on a retrouvé chez la patiente n°4 un épanchement pleural bilatéral nécessitant une oxygénothérapie.

La durée d'hospitalisation moyenne était de 8,4 jours s'étendant de cinq à douze jours dont deux jours en moyenne en USC/réanimation (de 0 à 4 jours).

Tableau n°3 : étude des troubles neuropsychiques chez les 14 patientes au cours de la corticothérapie

TROUBLES NEUROPSYCHIQUES	n=14	Pourcentages (%)
ROT vifs non polycinétiques non diffusés	10	71
Céphalées	3	21
phosphènes	1	7
Flou visuel	1	7
Hémorragie sous arachnoïdienne	1	7
aucun	2	14

3. Paramètres biologiques

Nous avons évalué l'évolution des paramètres biologiques au cours de la corticothérapie. H0 correspondait à la première injection de méthylprednisolone.

3.1 L'hémolyse

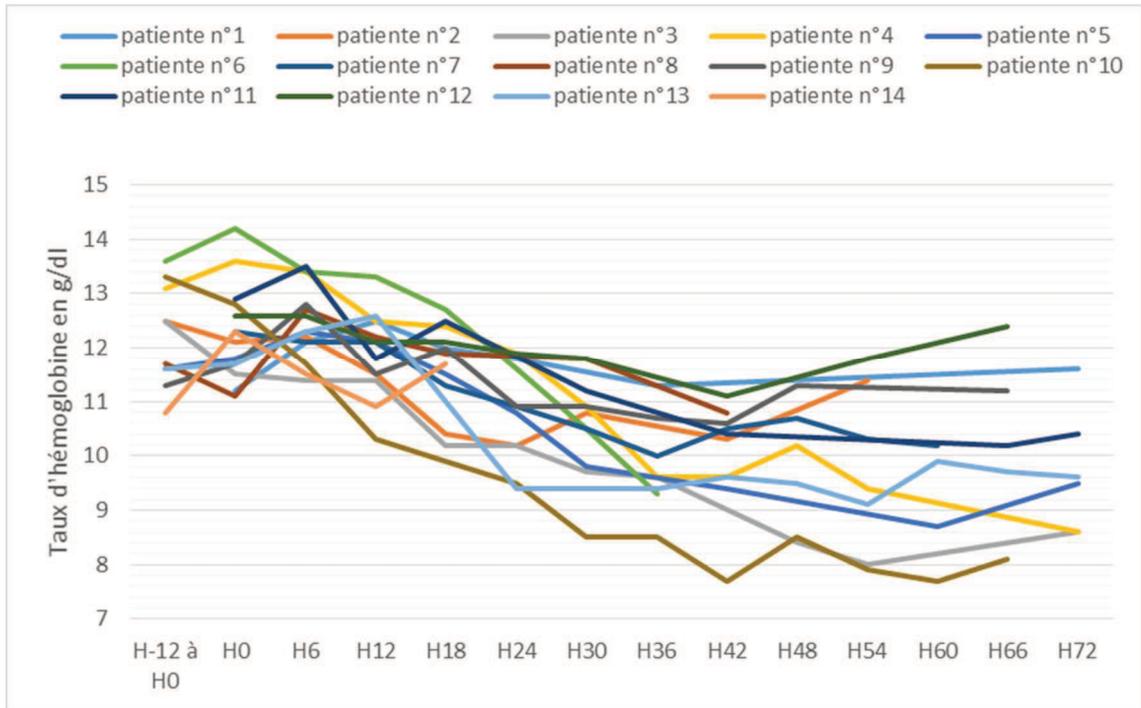


Figure n°3 : Evolution du taux d'hémoglobine en g/dl au cours de la corticothérapie et dans les 12h précédant la première injection pour les 14 cas

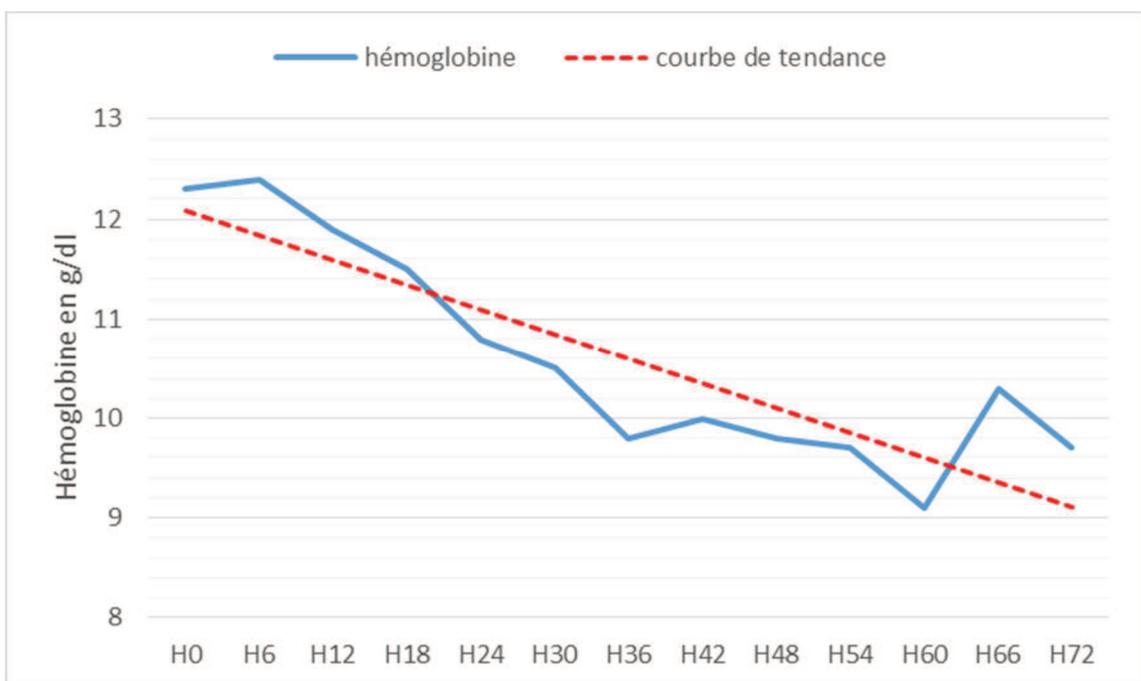


Figure n°4 : Evolution du taux d'hémoglobine moyen au cours de la corticothérapie

Malgré la corticothérapie, nous avons retrouvé une diminution du taux d'hémoglobine en fonction du temps, avec une vitesse de décroissance moyenne de 0,04g/dl/h. Nous retrouvons un maximum s'élevant à 12,4g/dl à H6 et un minimum de 9,1g/dl à H60.

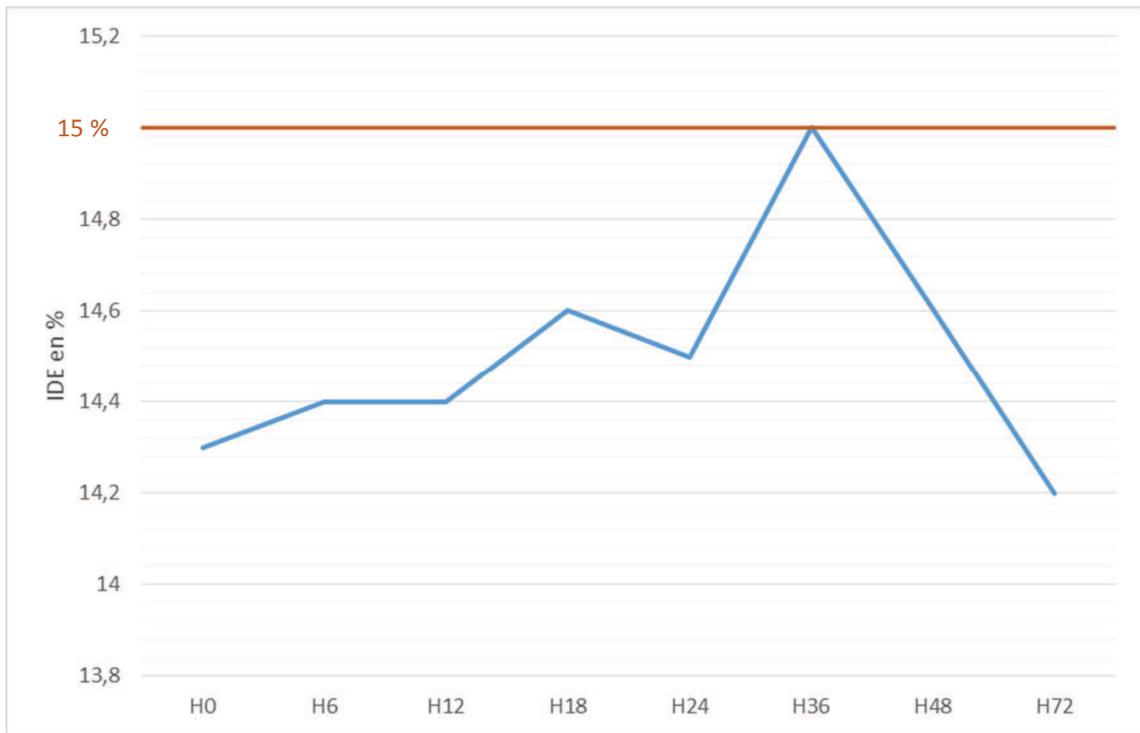


Figure n°5 : Variation de l'Indice de Distribution des Erythrocytes moyen au cours de la corticothérapie

L'IDE qui reflète l'hémolyse mécanique se situait globalement en dessous du seuil des 15 %. On retrouvait tout de même un pic moyen à 15 % à H36 du début de la corticothérapie, précédant une phase de décroissance.

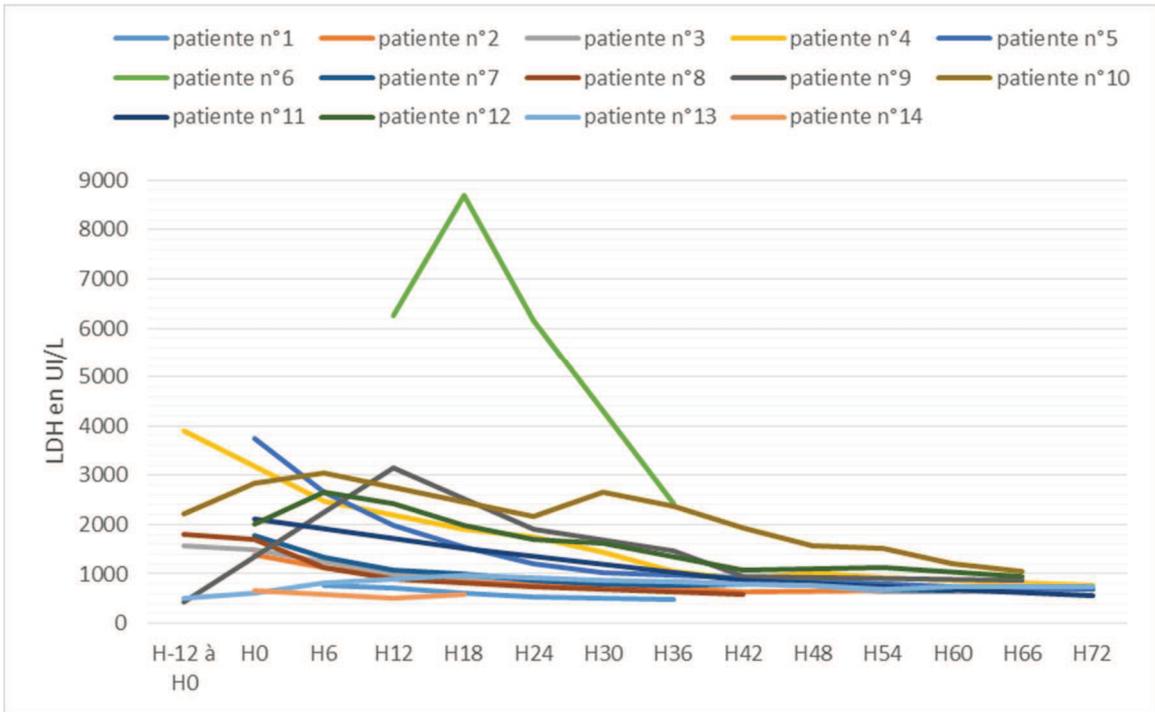


Figure n°6 : Evolution du taux de LDH en UI/L au cours de la corticothérapie et dans les 12h précédant la première injection pour les 14 cas

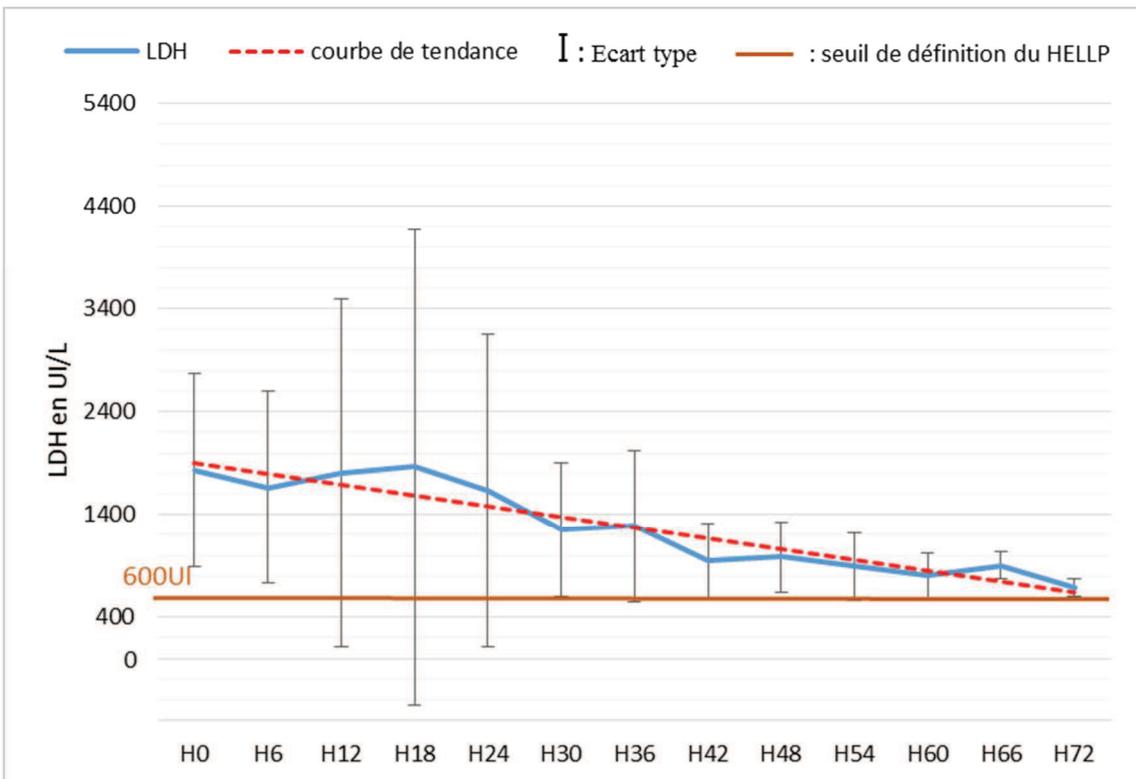


Figure n°7 : Evolution du taux de LDH moyen en UI/L au cours de la corticothérapie

Pour quatre des patientes, le taux de LDH était descendu en dessous des 600UI/L à 36h en moyenne du début de la corticothérapie et 3h30 après la dernière injection de MP.

Pour les dix patientes restantes, le taux de LDH était resté au-dessus des 600UI/L dans les 72h suivant la première injection de MP.

La vitesse de décroissance moyenne du taux de LDH était de 16,6UI/L/h.

On retrouvait une diminution significative du taux de LDH dès H36 ($p=0,038$).

Une baisse de 44 % du taux de LDH était constatée entre le début et la fin de la corticothérapie.

14 % des patientes présentaient un taux de LDH inférieur au seuil de définition de 600UI/L.

On retrouvait une diminution du taux de LDH dès H6 pour la moitié des patientes (6/14), dès H12 pour plus de deux tiers des patientes (11/14) et pour la totalité des patientes dès H24 (Annexe XII).

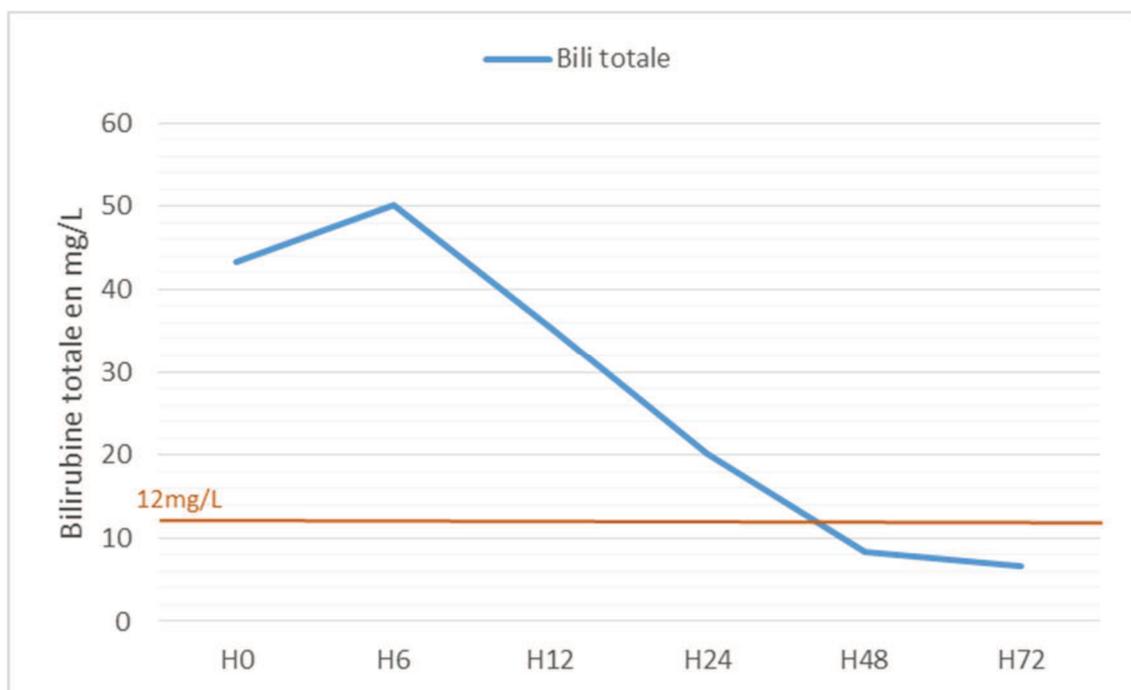


Figure n° 8 : Evolution de la bilirubine totale moyenne au cours de la corticothérapie

L'haptoglobine n'a été dosée que pour huit patientes. Celle-ci était normale pour deux patientes et effondrée pour six des patientes avec un taux $<0,4$ g/L.

Le dosage de l'hémoglobine plasmatique n'a jamais été réalisé.

La recherche de schizocytes n'a été réalisée que pour six patientes pour lesquelles aucun schizocyte n'a été retrouvé.

Pour dix patientes, le dosage des réticulocytes n'a pas été réalisé. Concernant les quatre patientes restantes, les réticulocytes ont été retrouvés augmentés à plus de 2 % au cours de la corticothérapie

3.2 L'élévation des transaminases

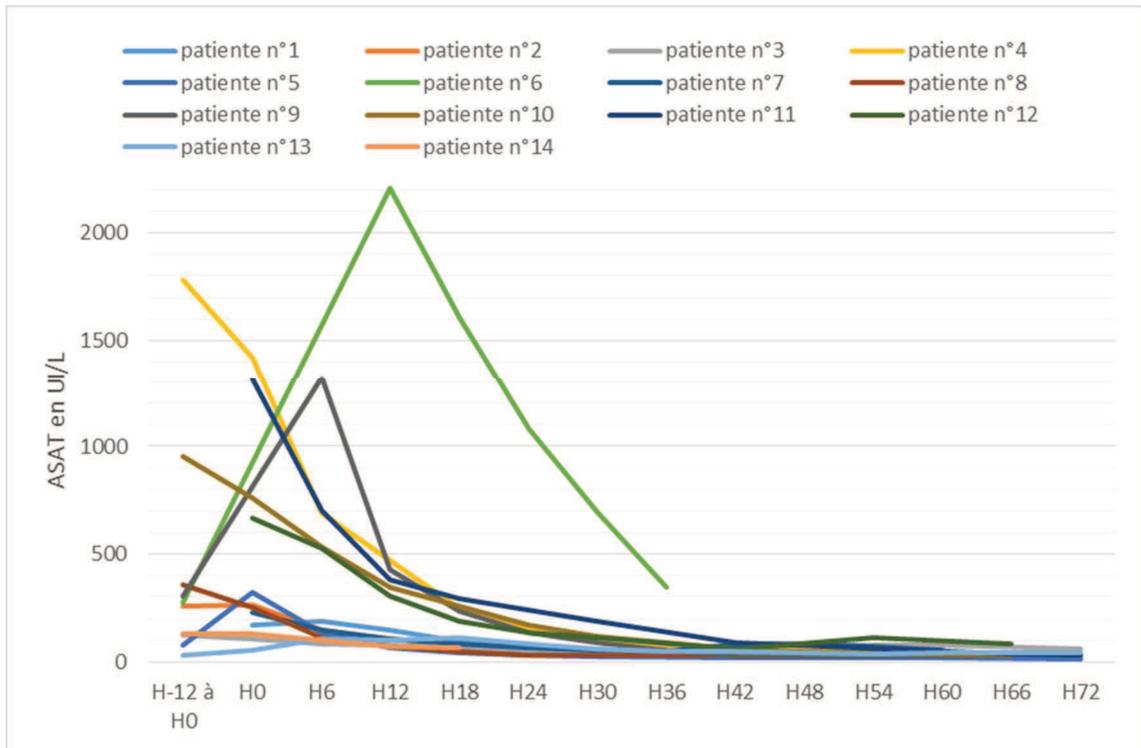


Figure n°9 : Evolution du taux d'ASAT en UI/L au cours de la corticothérapie et dans les 12h précédant la première injection pour les 14 cas

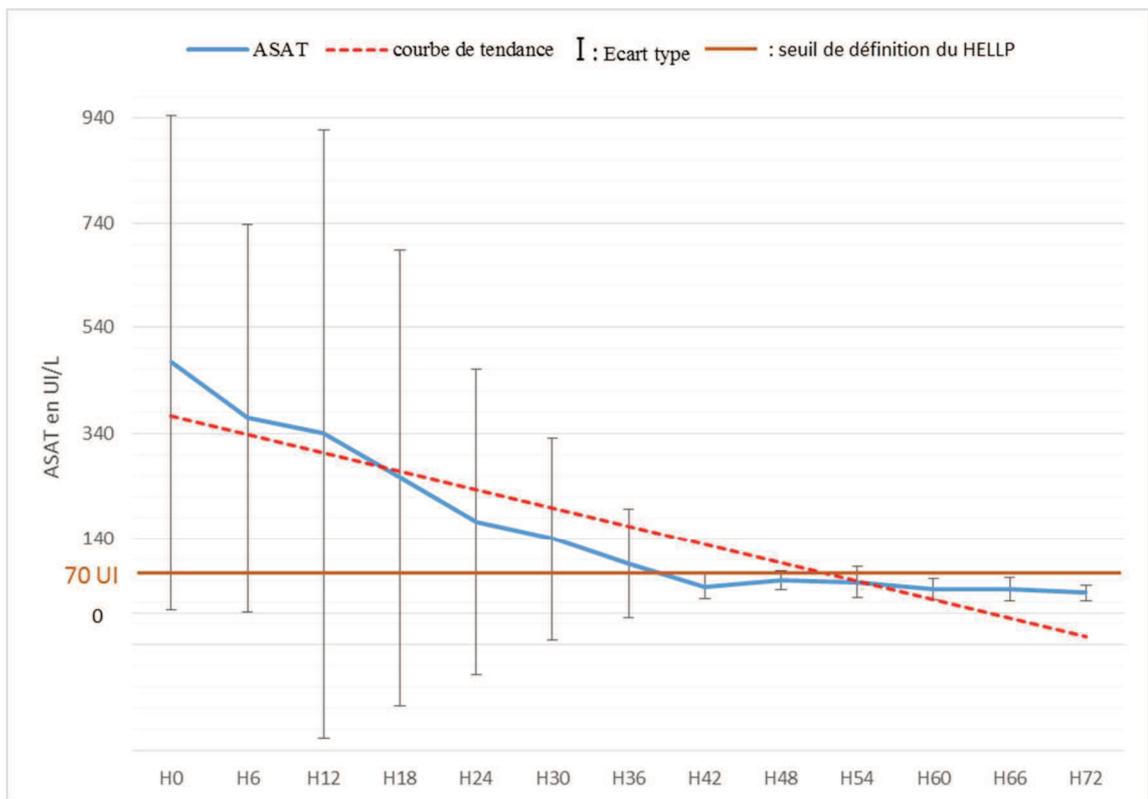


Figure n°10 : Evolution du taux d'ASAT moyen en UI/L au cours de la corticothérapie

Pour 13 des patientes, les ASAT étaient descendues en dessous du seuil des 70UI/L à H30 en moyenne du début de la corticothérapie et 11h avant la dernière injection de MP.

Pour une patiente, les ASAT n'étaient pas descendues en dessous des 70UI/L dans les 72h suivant le début de la corticothérapie.

Pour 64 % des patientes, le taux d'ASAT descendait en dessous du seuil des 70UI/L au cours de la corticothérapie. Le taux d'ASAT moyen était inférieur au seuil de 70UI à H38.

La vitesse de décroissance moyenne des ASAT a été mesurée à 5,8UI/L/h. La vitesse se négativait dès la première injection de MP (Annexe XIII).

On retrouvait une diminution significative du taux d'ASAT dès H18 ($p=0,029$).

Une baisse de 79 % était constatée entre H0 et la fin de la corticothérapie.

On retrouvait une diminution du taux d'ASAT dès H6 pour un peu plus de deux tiers des patientes (10/14) et pour la totalité des patientes dès H24 (Annexe X).

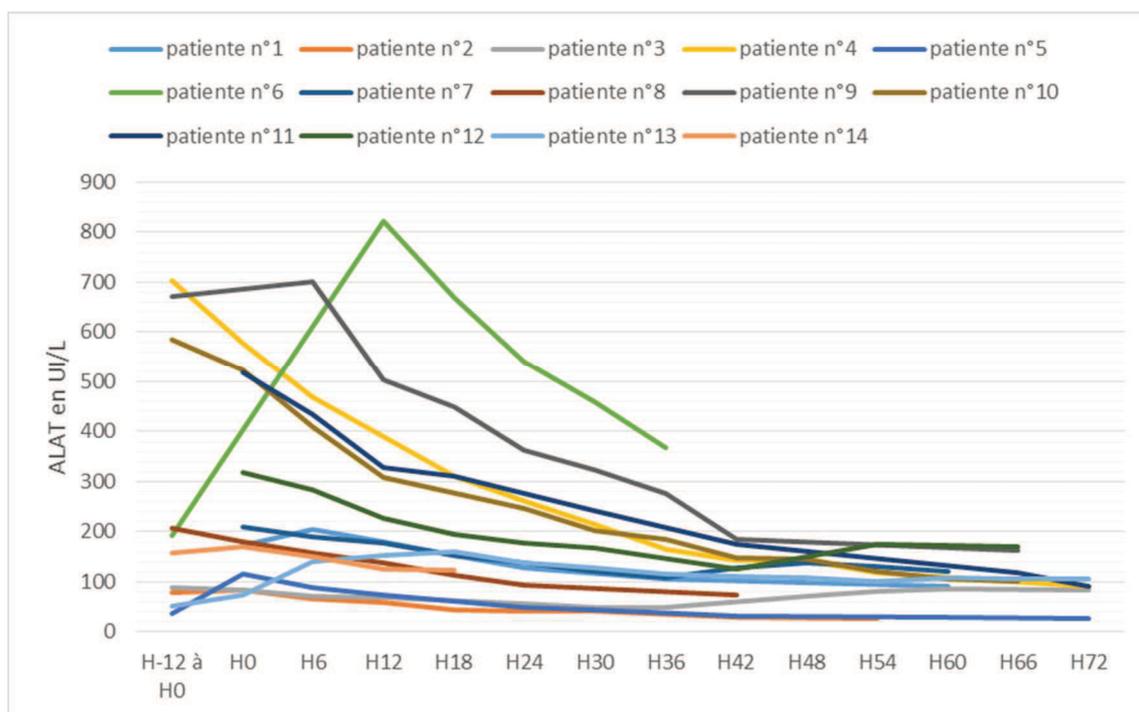


Figure n°11 : Evolution du taux d'ALAT en UI/L au cours de la corticothérapie et dans les 12h précédant la première injection pour les 14 cas

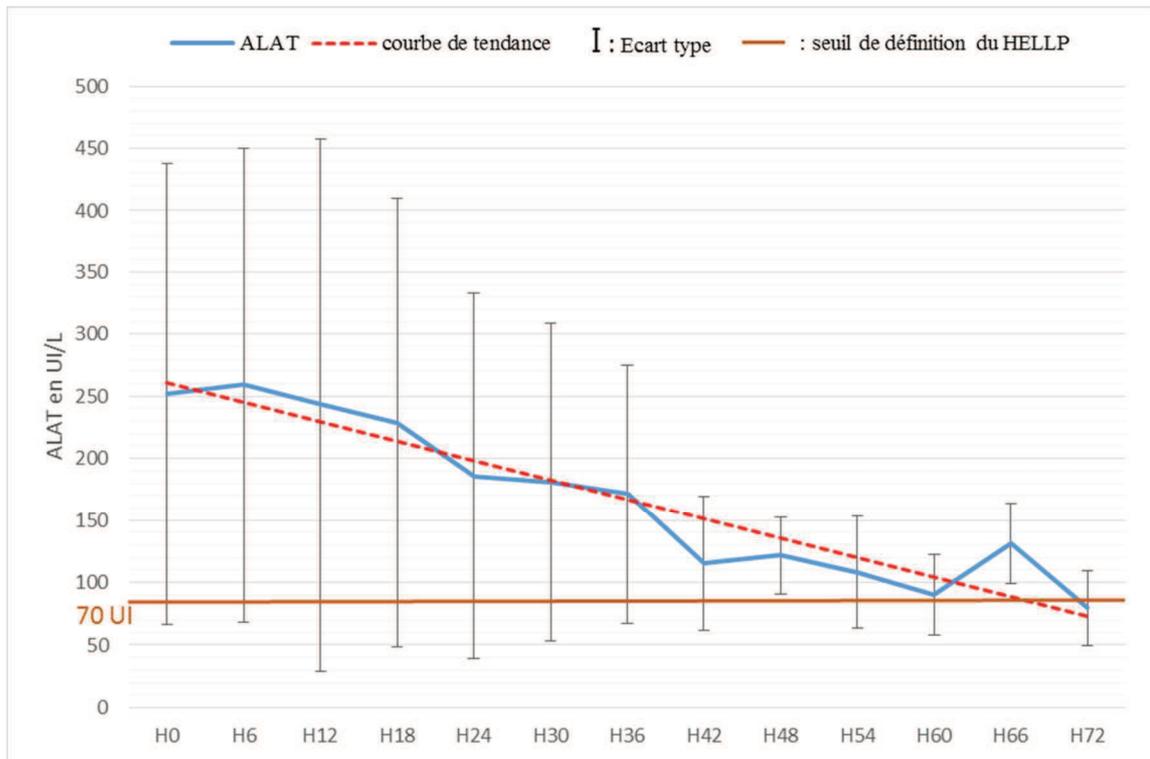


Figure n°12 : Evolution du taux d'ALAT moyen en UI/L au cours de la corticothérapie

Pour trois des patientes, les ALAT étaient descendues en dessous du seuil des 70UI/L dans les 12h en moyenne suivant le début de la corticothérapie et 26h en moyenne avant la dernière injection de MP.

Pour 11 patientes, les ALAT étaient toujours supérieures à 70UI/L dans les 72h suivant la première injection.

Le taux d'ALAT moyen était inférieur au seuil de définition de 70 UI/L vers H72 et 21 % des patientes présentaient un taux inférieur à 70 UI/L au cours de la corticothérapie.

On remarquait que la vitesse de décroissance moyenne des ALAT était bien moins importante que pour les ASAT, elle a été mesurée à 2,6UI/L/h, ce qui explique que pour la plupart des patientes le taux d'ALAT ne soit pas retombé en dessous du seuil des 70UI/L. La vitesse se négativait dès la deuxième injection (Annexe XIII).

On retrouvait une diminution significative du taux d'ALAT dès H42 ($p=0,025$).

On constatait une baisse de 42 % du taux d'ALAT entre le début et la fin de la corticothérapie.

On retrouvait une diminution du taux d'ALAT dès H6 pour un peu plus de deux tiers des patientes (10/14) et pour la totalité des patientes dès H24 (Annexe XI).

3.3 La thrombopénie

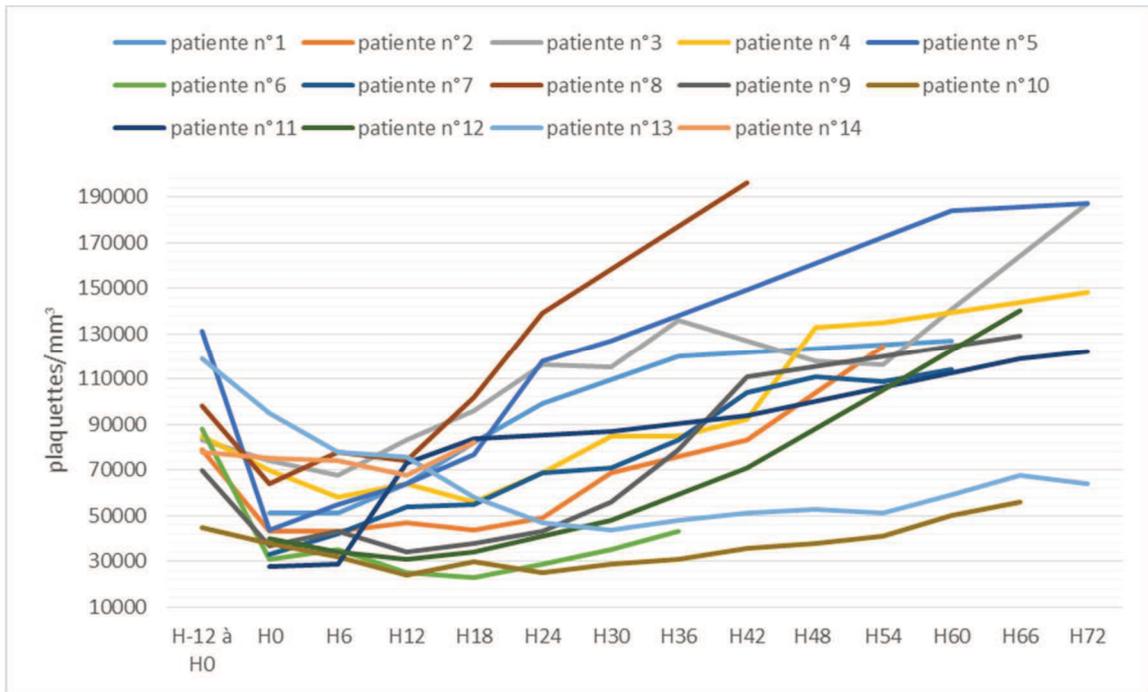


Figure n°13 : Evolution du taux plaquettaire /mm³ au cours de la corticothérapie pour les 14 cas

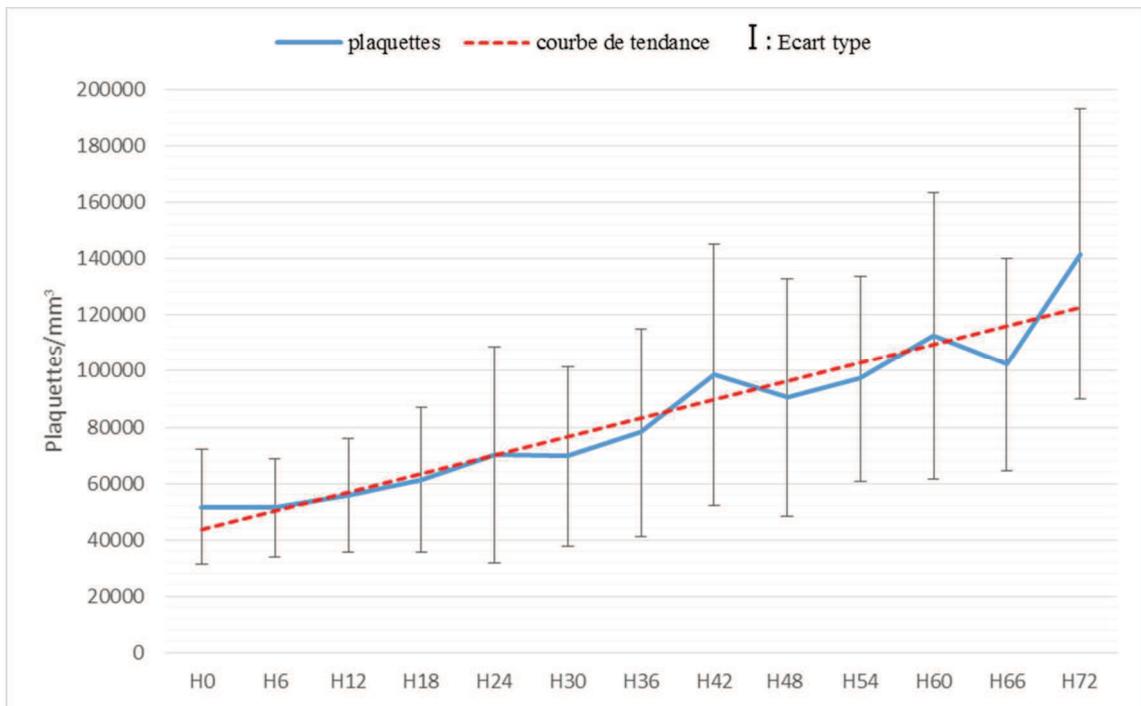


Figure n°14 : Evolution du taux plaquettaire moyen /mm³ au cours de la corticothérapie

Concernant les neuf patientes ayant déclaré un HELLP syndrome de classe I (plaquettes <50G/L), pour huit d'entre elles les plaquettes étaient remontées au-dessus de 50G/L à H29 en moyenne du début de la corticothérapie et en moyenne 21h avant la dernière injection de MP. Pour six des patientes, le taux plaquettaire était supérieur à 100G/L à H46 en moyenne du début de la corticothérapie et 7h en moyenne avant la dernière injection.

Pour une des patientes ayant déclaré un HELLP syndrome de classe I, les plaquettes n'avaient pas dépassé les 50G/L dans les 72h suivant la première injection de MP.

Concernant les cinq patientes ayant déclaré un HELLP syndrome de classe II (plaquettes comprises entre 50G/L et 100G/L), pour quatre d'entre elles les plaquettes étaient remontées au-dessus de 100G/L à H31 en moyenne du début de la corticothérapie et 1h30 en moyenne après la dernière injection de MP.

Pour une des patientes dans le groupe de classe II, les plaquettes n'avaient pas dépassé les 100G/L au cours de la corticothérapie.

Le nadir du taux plaquettaire était en moyenne de 41,5G/L celui-ci était retrouvé en moyenne 8h30 après le début de la corticothérapie.

La vitesse de croissance moyenne du taux plaquettaire était de 1,1G/L/h. Une stabilisation du taux plaquettaire était notée à H6 et la vitesse se positivait dès H12 (Annexe XIII).

On retrouvait une augmentation significative du taux plaquettaire dès H24 ($p=0,038$).

Une hausse de 86 % était relevée entre le début et la fin de la corticothérapie.

On retrouvait une augmentation ou une stabilisation du taux plaquettaire dans la moitié des cas (8/14) dès H6, dans deux tiers des cas (10/14) dès H18 et chez la totalité des patientes dès H36 (Annexe IX).

Aucun amas plaquettaire n'a été retrouvé.

Tableau n° 4 : évolution des paramètres biologiques moyens entre le début et la fin de la corticothérapie

	A H0	A la fin de la corticothérapie	p
Plaquettes (G/L)	51,6+/-20,4	96,6+/-38,9	0,00054
ASAT UI/L	658+/-660	94+/-108	0,0036
ALAT UI/L	252+/-186	146+/-102	0,049
LDH UI/L	1831+/-943	1018+/-592	0,015

4. Autres paramètres biologiques

4.1 La diurèse

Un traitement par diurétique a été nécessaire pour 14,3 % des patientes.

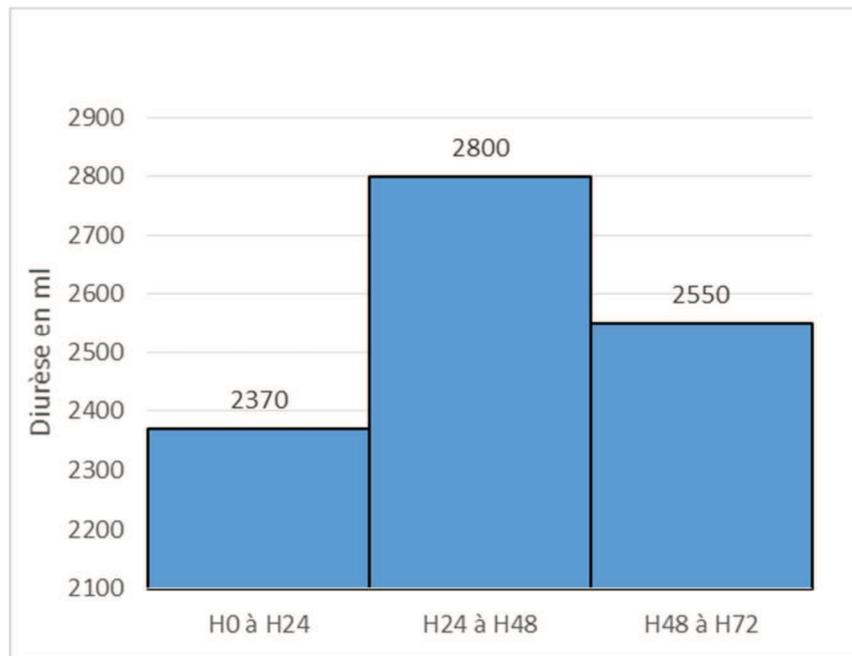


Figure n°15 : Evolution de la diurèse moyenne sur 24h au cours de la corticothérapie

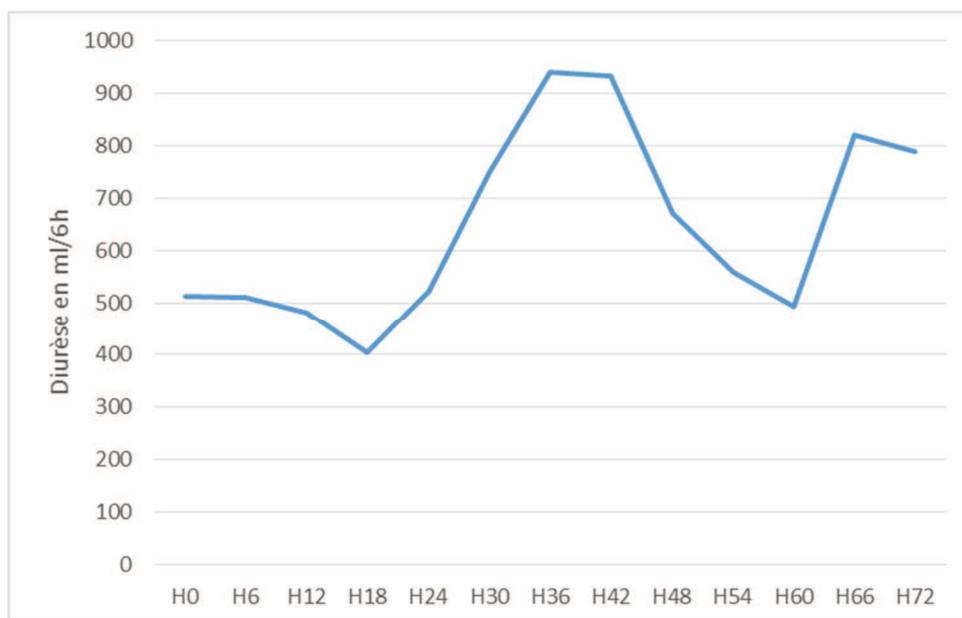


Figure n°16 : Evolution de la diurèse moyenne en ml sur 6h au cours de la corticothérapie

On pouvait observer une augmentation du débit urinaire entre H24 et H48 de la première injection de manière non significative ($p=0,21$).

4.2 La protéinurie

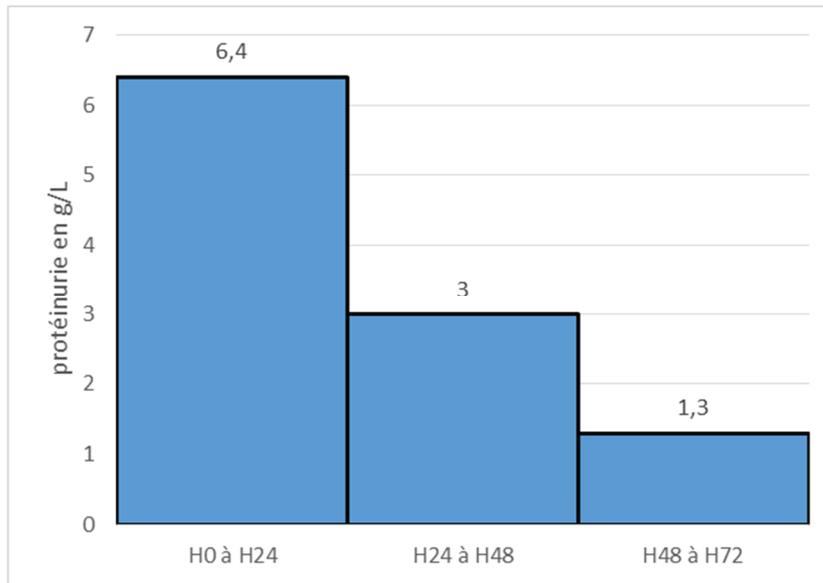


Figure n°17 : Evolution du taux moyen de protéinurie en g/L sur 24h au cours de la corticothérapie

Une protéinurie positive ($>0,3\text{g/L}$) était constaté chez 85,7 % des patientes. On retrouvait une diminution significative du taux de protéines urinaire entre H24 et H72 ($p=0,005$).

5. A propos de deux cas ayant bénéficié d'une corticothérapie en antépartum

Nous avons étudié plus précisément l'évolution des paramètres cliniques et biologiques des deux patientes ayant présenté un HELLP syndrome à 23SA+2j (patiente n°13) et 38SA+1j (patiente n°14). Ces deux patientes avaient bénéficié d'une corticothérapie intensive avant l'accouchement.

En étudiant la patiente n°13 plus en détail, nous avons remarqué une diminution de la vitesse de décroissance du taux plaquettaire (Annexe I) et une phase de plateau entre H24 et H36 du début de la corticothérapie, après cinq injections de 80mg de Solumédrol ®, ceci précédant la phase de croissance. Cette patiente avait reçu 18 injections de Solumédrol ® (80mg) avant l'IMG. Nous avons retrouvé une remontée importante des plaquettes dans les jours suivant l'accouchement. La vitesse moyenne de croissance retrouvée était de 0,31G/L/h.

Concernant la patiente n°14, on retrouvait une remontée légère du taux plaquettaire après trois injections de Solumédrol ® (80mg) dépassant ainsi les 80G/L avant l'accouchement. Une augmentation importante de la numération plaquettaire était observée dans les jours suivant la naissance.

En étudiant l'évolution des ASAT (Annexe II), on pouvait distinguer chez la patiente n°13 une phase de plateau entre H6 et H18 précédant la phase de décroissance, permettant ainsi de descendre en dessous du seuil des 70UI/L à H30 de la première injection. On constatait cependant en post-partum une légère remontée des ASAT, mais ne dépassant pas le seuil de définition du HELLP. La vitesse de décroissance moyenne ainsi calculée était de 0,67UI/L/h.

Concernant la patiente n°14, on remarquait une décroissance rapide du taux d'ASAT permettant de descendre en dessous du seuil des 70UI/L à H12 du début de la corticothérapie. Le post-partum était marqué par un pic d'ASAT à J1, mais régressant rapidement dès J2.

Concernant l'évolution des ALAT (Annexe III) au cours de la corticothérapie chez la patiente n°13, on observait également une phase de plateau entre H12 et H18 précédant une phase de décroissance plus légère qu'avec les ASAT restant supérieur au seuil de 70UI/L. On retrouvait également une légère hausse dans les jours suivant l'accouchement.

Chez la patiente n°14, on notait une phase de décroissance rapide passant de 169UI/L à H0 à 123UI/L au moment de l'accouchement. Le post-partum était également marqué par un pic d'ALAT à J1, mais régressant rapidement.

Chez la patiente n°13, on retrouvait un pic de LDH à H18 précédant une phase de décroissance après quatre injections de Solumédrol® (Annexe IV). Le post-partum était marqué par une acmé à J1.

Concernant la patiente n°14, on observait une phase de décroissance rapide permettant de passer en dessous du seuil des 600UI/L dès la première injection. Cependant, on retrouvait là aussi un pic de LDH à 1105UI/L à J1 du post-partum, mais régressant rapidement jusqu'à 635UI/L à J3.

Durant la corticothérapie, une insuffisance rénale et une hyperglycémie ont été constatées chez la patiente n°13.

Dans les suites de la corticothérapie, la patiente ayant présenté un HELLP syndrome à 23SA+2j (n°13) a bénéficié d'un déclenchement sous PCEA de morphine compte tenu de la thrombopénie. On a retrouvé un délai de 90h entre la première injection de corticoïde et l'expulsion du fœtus. Un retard de croissance était retrouvé avec un percentile audipog à 0,58. L'examen du placenta a révélé de multiples infarctus et dépôts fibrinoïdes. Aucune maladie thrombophilique n'a été retrouvée chez cette patiente.

Pour la patiente ayant présenté un HELLP syndrome à 38SA+1j (n°14), elle a été déclenché et a accouché par voie basse sans analgésie péridurale (par souhait). Un délai de 21 heures a été retrouvé entre le début de la corticothérapie et l'accouchement. Il y a eu une HDD à 700cc. Il n'y avait ni retard de croissance (percentile audipog à 22) ni hypoxie (pH à 7,33, Lactates à 3,03 et apgar à 10 à 1, 5 et 10min). L'enfant n'a nécessité d'aucune prise en charge particulière. Une thrombopénie a été retrouvée à la naissance. En effet, les plaquettes prélevées au cordon étaient à 126G/L puis à 285G/L à J1 de l'accouchement. Aucune transfusion plaquettaire n'a été nécessaire. La glycémie et la kaliémie n'ont pas été recherchées. Un foyer d'ischémie chronique a été retrouvé à l'examen anatomopathologique du placenta. Aucune maladie thrombophilique n'a été retrouvée chez cette patiente.

Tableau n°5 : Vitesse d'évolution des plaquettes en G/L/h, des ASAT en UI/L/h, des ALAT en UI/L/h et des LDH en UI/L/h de H0 à J3 concernant la patiente n°13

	Plaquettes (G/L/h)	ASAT (UI/L/h)	ALAT (UI/L/h)	LDH (UI/L/h)
H-6 à H0	-4,0	+3,7	+3,8	+17,7
H0 à H6	-2,8	+9,2	+11,0	+36,5
H6 à H12	-3,3	-1,2	+1,8	+10,8
H12 à H18	-3,0	+1,5	+1,3	+14,2
H18 à H24	-1,8	-4,7	-3,8	-8,8
H24 à H30	-0,5	-3,3	-1,5	-10,0
H30 à H36	+0,7	-2,2	-1,8	-3,3
H36 à H42	+0,5	-0,7	-0,8	-6,7
H42 à H48	+0,3	-0,5	-0,7	-3,7
H48 à H54	-0,3	-0,7	-1,2	-14,0
H54 à H60	+1,3	+0,2	+1,2	+8,3
H60 à H66	+1,5	+0,2	-0,3	-2,5
H66 à H72	-0,7	+0,2	+0,2	-0,3
H72 à J1	+1,9	+2,0	+4,3	+12,1
J1 à J2	0,0	+0,5	0,0	
J2 à J3	+0,2			

6. A propos d'un cas ayant bénéficié d'une corticothérapie en post-partum

Nous avons étudié plus en détail l'évolution des paramètres biologiques d'une patiente (n°6) ayant présenté un HELLP syndrome de classe I du post-partum en 2008 et ayant eu recours à une corticothérapie à forte dose. L'observation des résultats avait fait changer en partie les pratiques au CHU de Poitiers face à un HELLP syndrome particulièrement sévère.

Concernant le taux plaquettaire (Annexe V), on retrouvait une phase de plateau entre H12 et H18 après trois injections de Solumédrol ® 80mg précédant une période de croissance. La vitesse moyenne de croissance était de 0,24G/L/h.

Malgré les deux premiers bilans hémolysés, on observait tout de même une décroissance importante du taux d'ASAT durant la corticothérapie, passant de 2206 à 344 UI/L en 24h soit une vitesse de décroissance moyenne calculée de 77,7UI/L/h. (Annexe VI)

Pour ce qui est de l'évolution du taux d'ALAT, on observait une vitesse de décroissance moyenne moindre par rapport aux ASAT s'élevant à 18,7 UI/L/h (Annexe VII)

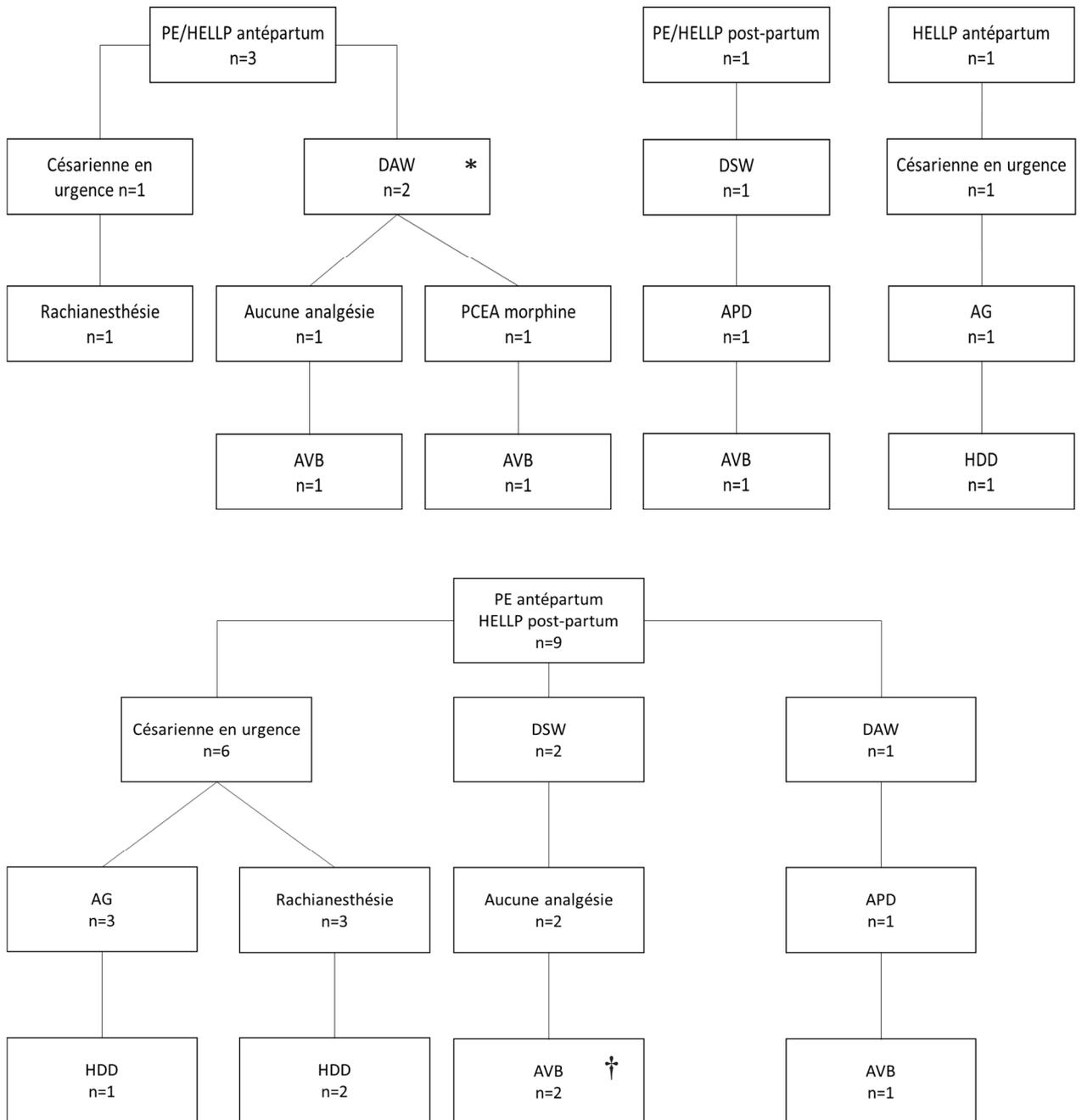
Après les quatre premières injections de MP, on constatait une inversion de la tendance à H18 du taux de LDH passant d'une phase de croissance à une phase de décroissance. La vitesse de décroissance moyenne était de 200UI/L/h (Annexe VIII).

Tableau n°6 : Vitesse d'évolution des plaquettes en G/L/h, des ASAT en UI/L/h, des ALAT en UI/L/h et des LDH en UI/L/h de H0 à J3 concernant la patiente n°6

	Plaquettes (G/L/h)	ASAT (UI/L/h)	ALAT (UI/L/h)	LDH (UI/L/h)
H-11 à H0	-5,2	ND	ND	ND
H-11 à H12		+83,8	+27,4	ND
H0 à H6	+0,7	ND	ND	ND
H6 à H12	-1,7	ND	ND	ND
H12 à H18	-0,3	-100,2	-25,3	+407,7
H18 à H24	+1,0	-87,5	-21,5	-425,3
H24 à H30	+1,0	-63,5	-13,7	-313,0
H30 à H36	+1,3	-59,2	-15,2	-309,0

*ND = Non Disponible

7. Les caractéristiques de l'accouchement



* : corticothérapie antépartum (n=2)

† : Transfusion plaquettaire en post-partum (n=1)

Figure n° 18 : caractéristiques de l'accouchement en fonction de la période d'apparition de la prééclampsie et du HELLP syndrome

Tableau n°7 : L'étude des caractéristiques de l'accouchement des patientes ayant présenté un HELLP syndrome de type I et II

VARIABLES	Cortico AP n=2 (%)	Cortico PP n=12 (%)	Total n=14 (%)
Travail			
DSW		3(25)	3(21)
DAW	2(100)	1(8)	3(21)
Césarienne en urgence		8(67)	8(57)
Accouchement			
AVB	2(100)	4(33)	6(43)
Césarienne		8(67)	8(57)
Analgésie			
aucune	1(50)	2(17)	3(21)
APD		2(17)	2(14)
Rachianesthésie		4(33)	4(29)
AG		4(33)	4(29)
PCEA morphine	1(50)		1(7)
HDD (500-1L)	1(50)	4(33)	5(36)

8. La tolérance maternelle en lien avec la corticothérapie

8.1 La glycémie

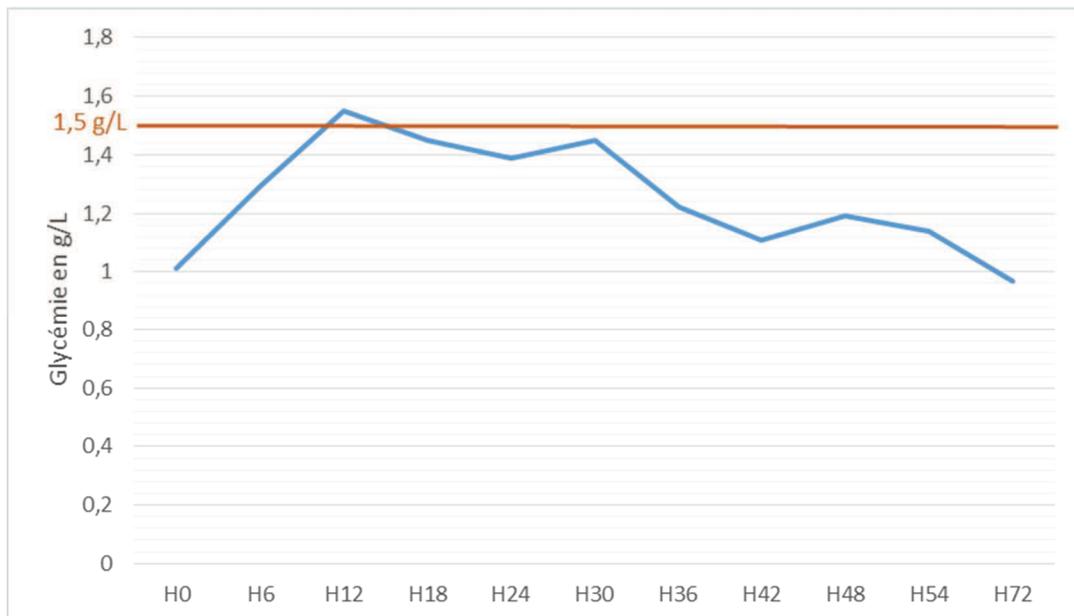


Figure n°19 : Variation de la glycémie moyenne au cours de la corticothérapie

Neuf patientes sur 14 avaient une glycémie, au cours de la corticothérapie, comprise entre 1,5g/L et 2g/L. Pour deux d'entre elles un traitement par insuline (Humalog ®) a dû être

instauré. Pour une patiente une glycémie a été retrouvée au-dessus de 2g/L. Pour les quatre patientes restantes, les glycémies n'ont pas dépassé 1,5g/L.

Pour les patientes dont la glycémie a été retrouvée supérieure à 1,5g/L, celle-ci s'est normalisée (<1,5g/L) le plus souvent au cours de la corticothérapie avec une moyenne de 29h après la première injection et 16h avant la dernière injection.

8.2 La kaliémie

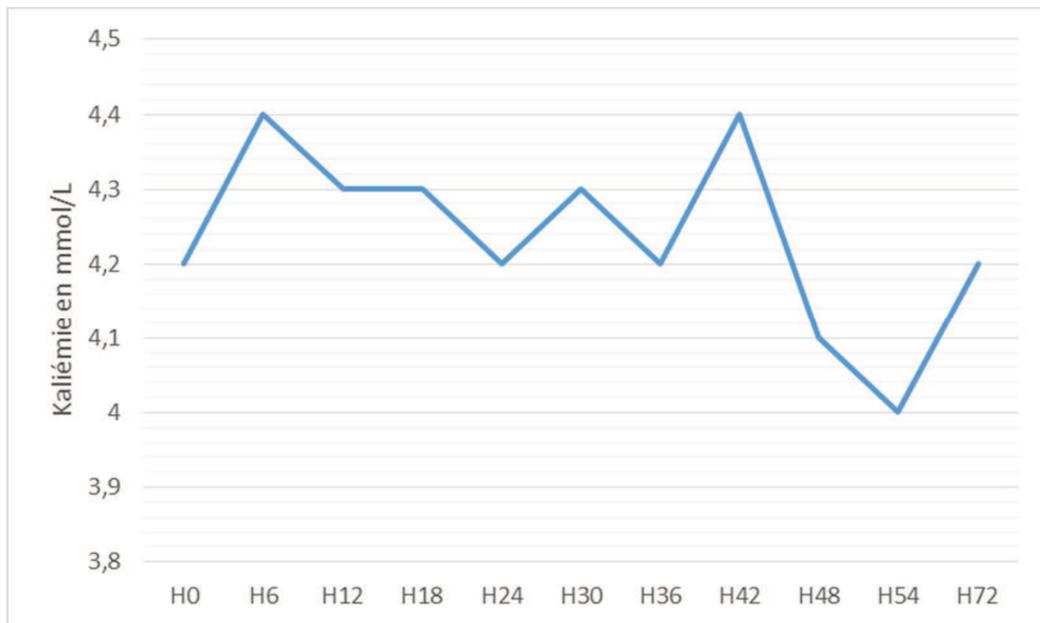


Figure n°20 : variation de la kaliémie moyenne au cours de la corticothérapie

Aucune hypokaliémie (<3,5mmol/L) n'a été retrouvée chez les patientes au cours de la corticothérapie.

8.3 Infection

Concernant le risque infectieux, plus fréquent sous corticothérapie, on ne retrouve qu'un cas d'infection urinaire chez une patiente, mais pouvant être en lien avec un sondage à demeure prolongé.

Aucune difficulté de cicatrisation n'a été relevée.

9. Autres thérapeutiques

Un traitement antihypertenseur était nécessaire chez 85,7 % des patientes, soit douze patientes. Pour 16,7 % des patientes, un deuxième antihypertenseur était nécessaire (Trandate®). La figure n°26 montre l'évolution du dosage moyen de nicardipine (Loxen®) en mg/h au cours de la corticothérapie. Nous retrouvons une diminution significative de la dose de Loxen® entre H0 et la fin de la corticothérapie ($p=0,005$).

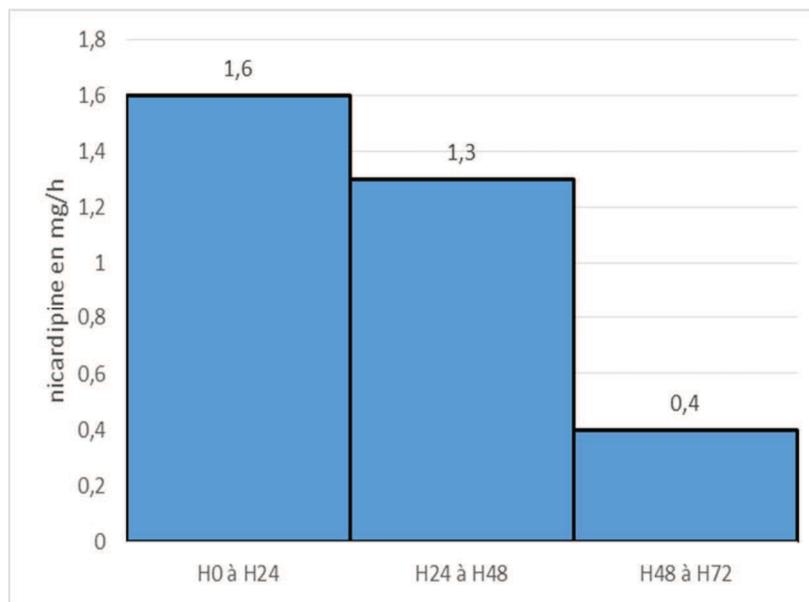


Figure n°21 : Evolution de la dose d'antihypertenseur au cours de la corticothérapie

Le traitement anticoagulant était introduit en moyenne 42h30 après l'accouchement et à H31 en moyenne du début de la corticothérapie du post-partum.

Le taux plaquettaire moyen au début du traitement anticoagulant était de 97,2G/L. Concernant la cinétique des plaquettes à l'initiation du traitement, on retrouvait en moyenne 2,8 chiffres plaquettaires en hausse.

L'acmé moyenne du taux plaquettaire était de 366G/L et celle-ci était retrouvée en moyenne à 9 jours de l'accouchement.

10. Les bilans complémentaires

Des lésions placentaires ont été retrouvées dans 79 % des cas.

Les résultats de l'examen anatomo pathologique étaient indisponibles pour deux patientes et normaux pour une patiente. On retrouvait des dépôts fibrinoïdes chez cinq patientes (35 %). Des thromboses ou la présence d'un infarctus ont été visualisées chez quatre patientes. De multiples infarctus ou hématome basal ont été retrouvés pour trois patientes. Et enfin des foyers d'ischémie chronique ont été constatés sur deux examens placentaires.

Des échographies hépatiques ont été réalisées pour douleurs épigastriques, mais n'ont pas révélé d'hématome sous capsulaire du foie.

Concernant les bilans thrombophiliques réalisés, ils se sont révélés pathologiques pour trois patientes. Nous avons trouvé chez la patiente n°5, une mutation hétérozygote du facteur II avec présence d'Anticorps Anti-Nucléaires (ACAN) avec un titrage à 1/400, sans anticorps anti ADN natif. Chez la patiente n°6, des déficits en antithrombine III (58 %) et en protéine S (21 %) ont été découverts au cours du HELLP syndrome, mais les bilans se sont normalisés par la suite. Concernant la patiente n°11 on découvrait une très forte positivité des anticorps anticardiolipines avec un taux d'IgM à 80UI, les autres anticorps antiphospholipidiques étaient retrouvés négatifs.

DISCUSSION

1. Résumé des principaux résultats

Dans notre étude, on retrouvait 64,3 % de HELLP syndrome de classe I et 35,7 % de classe II.

La corticothérapie a été réalisée en antépartum pour deux patientes à un âge gestationnel moyen de 32SA+5j et en post-partum pour 12 patientes à H17 de l'accouchement en moyenne.

La durée de la corticothérapie était en moyenne de 45h et la dose moyenne injectée de 481mg de MP.

La vitesse de décroissance moyenne des LDH était de 16,6UI/L/h.

On retrouvait une diminution significative du taux de LDH entre H0 et la fin de la corticothérapie ($p=0,015$).

La vitesse de décroissance moyenne des ASAT était de 5,8UI/L/h.

On retrouvait une diminution significative du taux d'ASAT entre H0 et la fin de la corticothérapie ($p=0,0036$).

La vitesse moyenne de décroissance des ALAT était de 2,6UI/L/h au cours de la corticothérapie.

On constatait une diminution significative du taux d'ALAT entre H0 et la fin de la corticothérapie ($p=0,049$).

La vitesse d'évolution moyenne des plaquettes était de +1,1G/L/h. On retrouvait une augmentation significative du taux plaquettaire entre H0 et la fin de la corticothérapie ($p=0,00054$) mais également entre H0 et H24 ($p=0,038$).

Dans notre étude, nous retrouvions un taux de césarienne de 57 % et un taux d'APD de 14 %.

Une hyperglycémie au-dessus de 1,50g/L était retrouvée chez 64 % des patientes. Deux patientes ont dû avoir recours à l'insuline.

Toutefois, l'hyperglycémie a régressé 16h en moyenne avant la fin de la corticothérapie. Il n'y avait pas d'hypokaliémie.

Concernant le risque infectieux, on a retrouvé une cystite, probablement en lien avec un sondage à demeure prolongé, mais aucune difficulté de cicatrisation.

La diurèse avait tendance à être augmentée entre H24 et H48.

Une CIVD était retrouvée dans 29 % des cas et une insuffisance rénale aigüe dans 43 % des cas.

Nous n'avons observé qu'un cas de transfusion plaquettaire réalisé à la suite d'une hémorragie sous-arachnoïdienne associée à une thrombopénie inférieure à 30G/L.

La durée d'hospitalisation moyenne était de 8,4 jours dont deux jours en moyenne en USC/réanimation.

2. Limites de l'étude

Les limites viennent du fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur un faible effectif (n=14). L'absence d'un groupe contrôle est une faiblesse car aucune comparaison à un groupe témoin n'a donc pu être réalisée. De plus, la petite taille de l'échantillon n'a pas permis d'analyser indépendamment les patientes ayant reçu une corticothérapie en antépartum (n=2) et en post-partum (n=12). Ainsi, l'inclusion des femmes enceintes et des femmes dans la période du post-partum ont pu rendre l'échantillon hétérogène. En effet, les femmes enceintes et les femmes en post-partum atteintes d'un syndrome HELLP sont deux situations bien différentes car l'accouchement est une étape fondamentale dans l'évolution de la maladie.

Cependant, dans son étude, Fonseca et al (46) avaient également inclus des patientes ayant reçu une corticothérapie en antépartum et post-partum, mais il ont montré qu'après stratification (antépartum et post-partum), les résultats restaient inchangés.

Un des biais de cette étude était que 36 % de nos patientes ont reçu du Célestène® dans le but d'accélérer la maturité pulmonaire fœtale trois jours en moyenne avant le début de la corticothérapie.

Un des points forts dans notre étude était que l'intégralité des patientes était atteinte d'un syndrome HELLP complet, c'est-à-dire que toutes les modifications des paramètres biologiques décrites dans les critères de Sibai étaient présentes.

La totalité des patientes appartenait aux classes I et II du HELLP syndrome dont la majorité était dans la classe I.

3. Confrontation des résultats de l'étude aux données de la littérature

Bien qu'il s'agisse d'une étude descriptive portant sur un faible effectif (n=14), l'analyse des résultats a révélé tout de même quelques tendances. Afin d'argumenter ces résultats, nous allons les comparer à ceux de la littérature.

3.1 Protocole d'administration des corticostéroïdes

Nous avons résumé dans un tableau (Annexe XV) les protocoles de corticothérapie retrouvés dans les différentes études. Dans notre étude, le protocole se définissait par l'injection d'au moins deux doses de 60mg de MP à intervalle de 6h. O'Brien et al. (47) était le seul à avoir étudié l'effet d'une corticothérapie à fortes doses, rapprochés toutes les 6h, chez des femmes atteintes d'un syndrome HELLP en antépartum. Dans son étude, 37 femmes ont été incluses. Onze patientes n'ont pas reçu de corticoïdes, quinze patientes ont uniquement bénéficié de la maturation pulmonaire fœtale et onze ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose par deux injections de 10mg en IV de DXM toutes les 6h puis deux à quatre injections de 6mg de DXM toutes les 6h pour un total supérieur à 24mg.

Il retrouvait une différence d'efficacité en fonction des doses de corticostéroïdes utilisées, avec des améliorations plus importantes avec la thérapie à forte dose.

Dans notre étude, la quantité moyenne de MP administrée à chaque patiente était de 481 mg, valeur nettement plus élevée que celles retrouvées dans la plupart des études qui étaient en moyenne de 30mg de dexaméthasone (DXM) (37, 36, 48, 49, 50, 47). Cette dose équivaut à 160mg de MP. Cependant, dans deux études récentes, on retrouvait une dose moyenne de 80mg de DXM (51) et 690mg de prednisolone (52) semblables à des doses de 480mg et 552mg de MP respectivement. La durée moyenne de la corticothérapie était de 44h, dont 60h en antépartum et 41h en post-partum, supérieure à la plupart des études qui était de 24 à 36h. Cependant, on retrouvait dans les mêmes études une durée supérieure de 96h (51) et 165h (52).

Le temps moyen entre la fin de la corticothérapie et l'accouchement pour la période anténatale (n=2) était de 55h. Cette valeur était semblable à celle de Magann et al. (39) et O'Brien et al. (47) qui retrouvaient un délai de 51+/-25 heures dans le groupe à fortes doses. Ce délai était significativement supérieur par rapport au groupe ayant reçu la cure de maturation pulmonaire fœtale (26+/-20 heures) et le groupe sans corticoïdes (13+/-12 heures) (p<0,001). Néanmoins cette durée était nettement inférieure à celle de Van Runnard et al. (52) qui retrouvaient un temps moyen de 6,9 jours mais non significativement différent par rapport au groupe placebo.

La maturation pulmonaire fœtale a été réalisée dans 36 % des cas, valeur semblable aux études de Katz et al. (51) et Fonseca et al. (46), contrairement à l'étude de Van Runnard et al. (52) dans laquelle la MPF a été réalisée chez toutes les patientes. Le délai entre la fin de la cure et le début de la corticothérapie était de 43h+/-40h (52) valeur inférieure à celle retrouvée dans notre étude de 71h. Cependant, les patientes ayant nécessité une MPF ont débuté la corticothérapie en post-partum à l'inverse de l'étude de Van Runnard et dans laquelle la corticothérapie était débutée en antépartum.

3.2 Les paramètres généraux et obstétricaux

Une PE était associée au HELLP syndrome dans 93 % des cas, valeur semblable à l'étude de Katz et al. (85,7 %) (51) mais supérieure à l'étude de Wallace et al. (58,8 %) (23).

Le HELLP syndrome était d'apparition précoce à 32,3+/- 6,8 SA en moyenne valeur similaire à celles retrouvées par d'autres chercheurs (46, 48, 50-51).

En outre, nous retrouvons 64 % de HELLP syndrome de classe I et 36 % de classe II en contradiction avec les résultats des autres chercheurs (23, 46, 51).

La voie d'accouchement la plus représentée dans notre étude était la césarienne (57 %) en corrélation avec les résultats de la littérature allant de 55 % à 100 % (23, 37, 40, 48, 51-52). Le taux d'anesthésie loco-régionale dans notre étude était de 43 % (rachianesthésie et APD). Cependant, nous ne pouvions pas évaluer le bénéfice d'une corticothérapie à haute dose sur la possibilité de réaliser une anesthésie loco-régionale, car la corticothérapie a été réalisée majoritairement en post-partum. O'Brien et al. trouvaient toutefois une augmentation non significative du taux d'anesthésie loco-régionale (43 %) sous corticoïde par rapport au groupe contrôle (53). Dans l'étude de Martin et al. (40), le taux d'anesthésie générale lors d'une césarienne était significativement diminué à 41 % dans le groupe traité.

3.3 Le recours aux transfusions

Nous n'avons observé qu'un cas de transfusion plaquettaire (7 %). Martin et al. (37), précisait dans son étude que le recours aux transfusions plaquettaires était identique parmi les deux groupes, mais ces valeurs n'étaient pas précisées. De leurs côtés, Fonseca et al. (46) et O'Brien et al. (47), trouvaient un taux de transfusion plaquettaire s'élevant à 18,8 % et 9 % respectivement, non significativement différent du groupe contrôle. Toutes transfusions confondues, Martin et al. (40) retrouvait une diminution significative de 42 % à 16 % entre les deux groupes en faveur du groupe traité.

Nous n'avions observé dans nos résultats aucune transfusion de culots globulaires ou de plasma frais congelé, alors que Varol et al. (50), retrouvaient une diminution significative de recours à la transfusion de culots globulaires chez les patientes traitées. Martin et al (37), dans leur étude, retrouvaient également des différences significatives quant à la diminution du recours aux culots globulaires et aux plasmas frais congelés pour les patientes du groupe traité. A l'inverse, Katz et al. (51), ne constataient pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo.

3.4 L'évolution des paramètres cliniques

Dans notre étude, nous pouvions noter une diminution significative de la dose d'antihypertenseur entre H0 et la fin de la corticothérapie en concordance avec l'étude de Martin et al. (37) qui constataient une diminution du recours aux agents antihypertenseurs pour les patientes traitées.

Malgré le caractère non significatif, nous remarquons une tendance à l'amélioration plus rapide de la diurèse à H24 du début de la corticothérapie. Les deux études de Magann et al. (36) et Yalcin et al. (49), ont montré que la diurèse moyenne sur 24 heures augmentait significativement chez les patientes du groupe traité, respectivement à 16 heures et à 20 heures de l'accouchement. Dans les études de Vigil-De Gracia et al. et Fonseca et al. (48, 46) aucune différence significative de la diurèse n'a été observée entre les deux groupes. Pour Katz et al. (51), l'oligurie était la complication la plus fréquente (48,2 %) mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,73$).

Une protéinurie était retrouvée positive chez 86 % des patientes, son taux avait significativement diminué entre H24 et H72. Cependant, elle constitue un paramètre peu étudié et peu retrouvé dans les différentes études, hormis l'étude de Martin et al. (37) montrant une valeur significativement plus élevée chez les patientes traitées, simplement au moment du diagnostic et Wallace et al. (23) qui retrouvaient une protéinurie positive à l'admission dans 53 % des cas.

Dans notre étude, une IRA a été retrouvée dans 43 % des cas (créatininémie $>80\mu\text{mol/L}$), valeur supérieure à celles retrouvées dans la littérature allant de 10 % à 20 %. Cependant, les critères de définition de l'insuffisance rénale étaient très variables d'une étude à l'autre (46, 49, 51).

Le taux de créatininémie a été rarement évoqué et étudié dans les essais. Seul Wallace et al. (23) ne constataient aucune différence significative entre les deux groupes.

Une CIVD (TP < 65 % et/ou fibrinogène < 2,5g/L) était retrouvée dans 29 % des cas, valeur supérieure à celle retrouvée par Wallace et al. (23) de 5,8 %. Cependant, les critères de définition n'étaient pas déterminés.

Concernant les complications pulmonaires, nous retrouvions un cas (7 %) d'épanchement pleural bilatéral nécessitant une oxygénodépendance.

Les études de Katz et al. (49) et Fonseca et al. (46) retrouvaient un OAP respectivement dans 3,6 % et 4,62 % des cas, mais sans différence significative entre le groupe traité et placebo.

Dans l'étude de Martin et al. (37), une ventilation mécanique a eu lieu dans 2,3 % des cas dans le groupe traité.

La présence de troubles neurologiques a été rarement étudiée. Wallace et al. (23) rapportaient la présence de céphalées dans 11,7 % des cas et aucun trouble visuel, à l'inverse nous retrouvions des taux de 21,4 % et 7,1 % respectivement.

Concernant le risque de complications cortico-induites notamment le risque infectieux, nous ne retrouvions dans notre étude qu'un cas de cystite (7 %) mais pouvant être en lien avec un sondage à demeure prolongée. Fonseca et al. (46) retrouvait une incidence semblable de 7,6 %, mais non significativement différente au groupe placebo. Vigil-De Gracia et al. (48) et Varol et al. (50), quant à eux, n'ont pas retrouvé de différence dans l'incidence des troubles métaboliques (hyperglycémie, hypokaliémie) et infectieux.

3.5 L'évolution des paramètres biologiques

3.5.1 *Le taux plaquettaire*

L'évolution du taux plaquettaire moyen était considérée par Sibaï comme étant l'un des paramètres les plus importants quant à l'amélioration de ce syndrome.

Dans notre étude nous retrouvions une augmentation significative du taux plaquettaire entre H0 et H24 résultat également constaté dans de nombreuses études entre H18 et H48 (23, 36-37, 39, 48-50, 52). O'Brien et al. (47), relevait également une amélioration du taux plaquettaire significativement plus importante dans le groupe traité par de forte dose par rapport au groupe ayant reçu une MPF.

Cependant, dans deux récentes études (46, 51) aucune différence significative n'avait été retrouvée entre les deux groupes. Toutefois dans l'essai de Fonseca et al. (46), l'analyse par sous-groupe selon la gravité de la maladie avait révélé une amélioration significative du taux plaquettaire chez les patientes ayant un HELLP syndrome de classe I.

Nous retrouvions dans notre étude une hausse de 86 % du taux plaquettaire entre le début et la fin de la corticothérapie, valeur nettement supérieure aux études d'Isler et al.(54, 55) allant de 17 % à 46 % et à l'étude d'O'Brien et al.(47) qui relevaient une augmentation de 37 %. Une stabilisation de la numération plaquettaire était observée à H6 et une augmentation dès H12. Magann et al. (36) retrouvaient quant à eux une stabilisation du taux plaquettaire plus tardive à H12 et Varol et al. (50) observaient une augmentation de ce taux dès H18.

3.5.2 *Les enzymes hépatiques*

Nous constatons une diminution significative du taux d'ASAT dès H18.

Dans la littérature, les résultats étaient discordants. En effet, une diminution significative entre H12 et H72 a été retrouvée dans plusieurs études (23, 36, 47, 49-50).

A l'inverse, dans les études de Vigil-De Gracia, Katz et Fonseca ils n'observaient pas de différence significative entre les deux groupes (46, 48, 51).

Nous retrouvions dans notre étude une baisse de 79 % du taux d'ASAT entre le début et la fin de la corticothérapie. Les études d'Isler et al. (54, 55) relevaient une baisse nettement inférieure allant de 14 à 29 %. O'Brien et al. (47) notaient quant à eux une baisse de 50 %.

Le taux d'ASAT moyen descendait en-dessous du seuil des 70 UI/L à H38, délai semblable à l'étude de Yalcin et al. (49) qui retrouvaient un délai de 36h.

Pour 64 % des patientes, le taux d'ASAT était inférieur à 70 UI/L au cours de la corticothérapie, taux supérieur à l'étude de Fonseca et al. qui relevaient un taux de 51 %.

Concernant le taux d'ALAT, nous pouvions distinguer également une diminution significative dès H42 en accord avec les études de Varol et al. (50) et Magann et al. (39).

Cependant, d'autres études révélaient le caractère non significatif d'une quelconque différence entre les deux groupes (48-49).

3.5.3 *L'hémolyse*

Pour analyser l'intensité de l'hémolyse, nous avons analysé différents paramètres comme le taux moyen de bilirubine totale et conjuguée, le taux moyen d'hémoglobine, d'haptoglobine et la présence de schizocytes et réticulocytes. Ceux-ci restent des paramètres peu fiables quant à l'analyse de l'hémolyse et peu retrouvés dans la littérature.

Seul Katz et al. (51) ont analysé l'hémoglobine et n'ont retrouvé aucune différence entre les deux groupes étudiés.

En effet, seul le taux de LDH permet une analyse fine de l'intensité de l'hémolyse. Une diminution significative du taux de LDH était constatée dès H36, valeur identique à l'étude de

Magann et al. (36). D'autres études constataient également une amélioration du taux de LDH chez les patientes traitées allant de H24 à H72 (23, 36-37, 47, 50).

Les études de Vigil De Garcia et al. (48) et Katz et al. (51) ne montraient quant à elles aucune différence significative quant à l'amélioration des LDH dans l'un ou l'autre groupe.

Nous retrouvions une baisse de 44 % du taux de LDH entre le début et la fin de la corticothérapie, diminution nettement supérieure à celles retrouvées dans les études d'Isler et al. (54, 55) allant de 5,6 à 17,4 %. O'Brien et al. (47) relevaient quant à eux une baisse de 25 %.

Dans notre étude, seuls 14 % des patientes présentaient un taux de LDH inférieur à 600UI/L, Fonseca et al. (46) retrouvaient un taux plus élevé de 43 % mais non significativement différent entre les deux groupes.

3.6 Paramètres néonataux

Compte tenu du faible effectif des patientes ayant reçu une corticothérapie en antépartum (n=2) nous n'avons pas pu évaluer l'effet de celle-ci sur les paramètres néonataux. Cependant, Van Runnard et al. (52) expliquait que l'effet de la Prednisolone sur le fœtus et nouveau-né était probablement limitée puisque le passage transplacentaire est minime. Dans son étude, il a relevé la survenue de quatre décès périnataux dans le groupe placebo, comparativement à aucun dans le groupe traité par Prednisolone. Dans l'ensemble, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée dans la durée de l'admission, le traitement et les complications à l'unité de soins intensifs néonataux. De plus, le suivi des nourrissons à 24 mois n'a montré aucune différence significative entre le groupe traité par Prednisolone et le groupe placebo sur la circonférence crânienne et les indices de développement neurologique et psychomoteur.

3.7 La durée du séjour hospitalier

Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation était de 8,4+/-2,5 jours dont deux jours en moyenne en réanimation/USC.

La littérature rapportait une durée d'hospitalisation variable allant de 4,3 jours à 10,2 jours (37, 40, 49-50).

La plupart des études constataient que les patientes du groupe traité restaient moins longtemps hospitalisées que les autres patientes (37, 40, 49-50).

A l'inverse, d'autres études n'ont montré aucune différence significative sur la durée d'hospitalisation entre le groupe sous corticoïdes et le groupe placebo (46, 51-52).

Cependant, Fonseca et al. (46) ont relevé une diminution significative de cette période chez les patientes atteintes d'un HELLP syndrome de classe I après analyse stratifiée.

4. Propositions et ouvertures suite à l'étude

Bien que les premières études aient signalé un avantage de la corticothérapie chez les patientes atteintes d'un syndrome HELLP, il est important de souligner que ces études avaient des problèmes méthodologiques en lien avec le type d'études (rétrospectives) et la taille de l'échantillon (faible effectif).

Les études de Katz et al. (51) et Fonseca et al. (46), peuvent être considérées comme plus fiables que les essais précédents parce que ces deux études étaient des essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo en double insu, avec un échantillon plus large. Cependant, ces essais n'ont pas permis de confirmer l'efficacité de la Dexaméthasone. Il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution des paramètres biologiques et cliniques, dans la fréquence des complications maternelles, ou dans la durée de séjour hospitalier entre les patientes qui ont reçu la Dexaméthasone et celles qui ont reçu un placebo.

Toutefois, l'analyse par sous-groupe, selon la gravité de la maladie, a montré dans l'étude de Fonseca et al. (46) que chez les patientes atteintes d'un HELLP de classe I, il y avait un temps moyen plus court pour la récupération plaquettaire, et la durée d'hospitalisation était moindre chez les femmes ayant reçu un traitement par Dexaméthasone. La notion selon laquelle la réponse à la corticothérapie serait différente selon le degré de sévérité du syndrome HELLP était quelque chose d'inconnu jusqu'à présent.

Nous suggérons donc que, dans l'avenir, des essais cliniques multicentriques randomisés contrôlés versus placebo en double aveugle devraient être effectués, en n'incluant que les patientes les plus gravement atteintes (syndrome HELLP complet et une numération plaquettaire en dessous de 50G/L). Un essai contrôlé randomisé multicentrique est actuellement en cours pour déterminer l'efficacité de la dexaméthasone chez des patientes atteintes d'un syndrome HELLP de classe I du post-partum (56).

De plus, il serait intéressant d'évaluer l'effet des différents corticostéroïdes sur le risque de complications néonatales dans un large essai, comme l'avait déjà entrepris Van Runnard et al. (52) avec la prednisolone dont le passage transplacentaire a été considéré comme faible.

L'amélioration du syndrome HELLP traité par corticostéroïdes pourrait s'avérer bénéfique à bien des égards. Les corticoïdes pourraient permettre, en plus d'accélérer la maturation pulmonaire fœtale, de retarder l'accouchement pour obtenir une stabilisation hémodynamique maternelle. Et aussi de disposer d'un temps plus long pour la maturation cervicale et l'induction du travail, diminuant de façon optimale la nécessité de césarienne chez ces femmes gravement

malades. De plus, la stabilisation du HELLP syndrome pourrait permettre un transport vers un niveau de soin adapté et augmenter la numération plaquettaire pour permettre l'utilisation d'une anesthésie régionale.

En outre, la corticothérapie pourrait diminuer les besoins transfusionnels, les agents antihypertenseurs et par la même occasion réduire la durée du séjour permettant ainsi des économies considérables en soins de santé.

CONCLUSION

Conclusion

Le HELLP syndrome est une microangiopathie gravidique sévère de la fin du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse, compliquant le plus souvent une prééclampsie. Le diagnostic biologique repose sur la triade : thrombopénie, cytolysé hépatique et hémolyse.

La gravité de cette pathologie a conduit à réaliser depuis de nombreuses années des recherches visant à mesurer l'efficacité des corticoïdes, sur l'évolution des paramètres biologiques et cliniques. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'effet d'une corticothérapie à fortes doses rapprochées sur les paramètres biologiques et sur la tolérance. Nous avons pu noter une amélioration significative des critères biologiques du HELLP syndrome entre le début et la fin de la corticothérapie et une bonne tolérance. Cependant, en l'absence d'un groupe contrôle, nous ne pouvons pas conclure à une réelle efficacité.

Le syndrome HELLP représente ainsi une éventuelle indication des corticostéroïdes dont l'utilité est souvent rapportée dans la pratique courante. Mais l'efficacité n'a pas encore été démontrée sur le plan scientifique par l'intermédiaire de larges essais multicentriques randomisés en insu et contre placebo. De plus, les diverses modalités pratiques restent à évaluer en termes d'efficacité et de tolérance, tant pour la mère que pour l'enfant.

Si l'efficacité d'un traitement par corticoïdes dans le HELLP syndrome était enfin affirmée, il resterait tout de même à comprendre les différents mécanismes d'action de cette pathologie et d'évaluer les meilleures indications de cette thérapie.

BIBLIOGRAPHIE

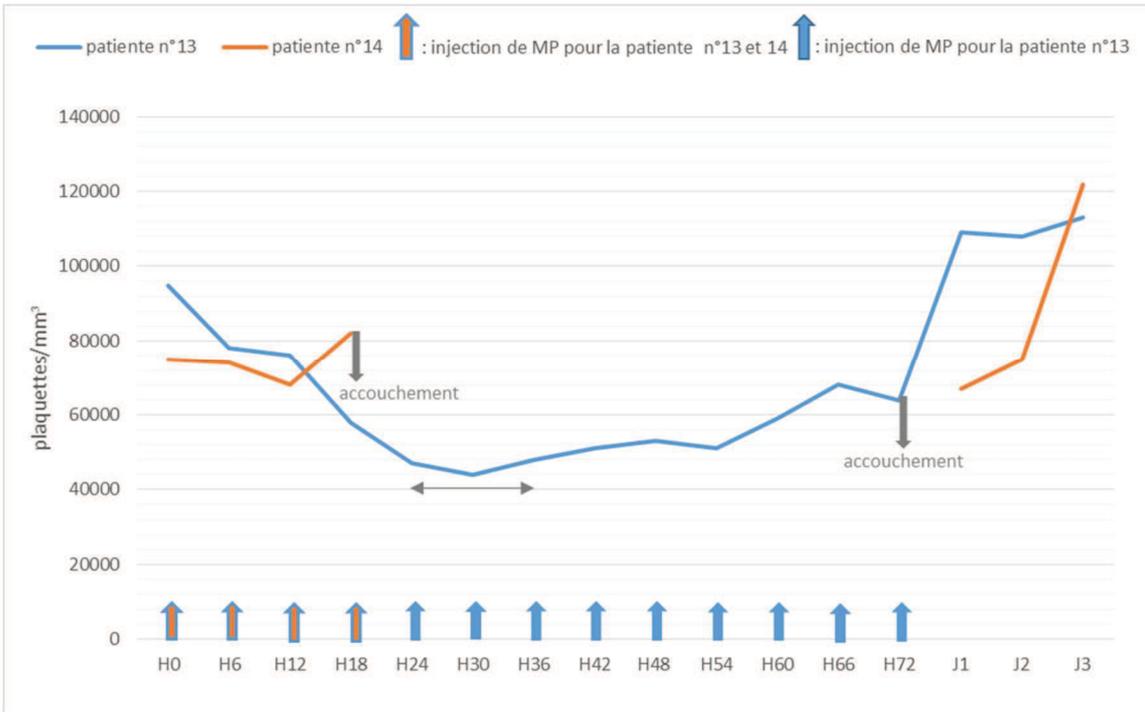
1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-67.
2. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1373-84.
3. Pourrat O, Dorey M, Hauteclouque A, Ragot S, Dreyfus M, Deruelle P, et al. Les corticoïdes réduisent-ils la chute des plaquettes compliquant la prééclampsie ? Résultats de l'étude PRETTY. *Rev Médecine Interne.* 2013;34, Supplement 2:A54-5. (résumé)
4. Pourrat O, Pierre F. Le syndrome HELLP : une nouvelle indication de la corticothérapie. *Rev Médecine Interne.* 2001;22:1028-31.
5. Ducarme G, Bernuau J, Luton D, Collège national des gynécologues et obstétriciens, Société française de médecine périnatale, Société française de néonatalogie, et al. [Liver and preeclampsia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2010;29:e97-103.
6. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2005;11:749-57.
7. Beaufils M. Hypertensions de la grossesse. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010;6:200-14.
8. Stella CL, Malik KM, Sibai BM. HELLP syndrome: an atypical presentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:e6-8.
9. Magann EF, Martin JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:532-50.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-6.
11. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol.* 1991;18:661-82.
12. Boulanger H, Flamant M. Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles. *Néphrologie Thérapeutique.* 2007;3:437-48.
13. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2008;37:16-23.
14. Tranquilli AL, Landi B, Corradetti A, Giannubilo SR, Sartini D, Pozzi V, et al. Inflammatory cytokines patterns in the placenta of pregnancies complicated by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet) syndrome. *Cytokine.* 2007;40:82-8.
15. Van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WHM, Huisjes AJM, Franx A, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:253-65.
16. Nayeri UA, Buhimschi IA, Laky CA, Cross SN, Duzyj CM, Ramma W, et al. Antenatal corticosteroids impact the inflammatory rather than the antiangiogenic profile of women with preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63:1285-92.

17. Lee X, Keith JC, Stumm N, Moutsatsos I, McCoy JM, Crum CP, et al. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia. *Placenta*. 2001;22:808-12.
18. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:632-40.
19. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:174.e1-5.
20. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355:992-1005.
21. Strand S, Strand D, Seufert R, Mann A, Lotz J, Blessing M, et al. Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:849-58.
22. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Prise en charge du HELLP syndrome. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008;36:1175-90.
23. Wallace K, Martin Jr JN, Tam Tam K, Wallukat G, Dechend R, Lamarca B, et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:380.e1-380.e8.
24. Buimer M, Keijser R, Jebbink JM, Wehkamp D, van Kampen AHC, Boer K, et al. Seven placental transcripts characterize HELLP-syndrome. *Placenta*. 2008;29:444-53.
25. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;109:168-80.
26. Bertalan R, Patocs A, Nagy B, Derzsy Z, Gullai N, Szappanos A, et al. Overrepresentation of BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2009;405:148-52.
27. Várkonyi T, Nagy B, Füle T, Tarca AL, Karászi K, Schönleber J, et al. Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar. *Placenta*. 2011;32 Suppl:S21-9.
28. Pauzner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2003;1:1758-63.
29. Benedetto C, Marozio L, Salton L, Maulà V, Chieppa G, Massobrio M. Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:1095-100.
30. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:311-6.
31. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. déc 2004;31(4):807-33, vii.
32. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol*. 1990;76:737-41.

33. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103:981-91.
34. Collinet P, Jourdain M. Le HELLP syndrome. *Réanimation.* 2007;16:386-92.
35. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:838-45.
36. Magann EF, Perry Jr. KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin Jr. JN. Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1154-8.
37. Martin Jr. JN, Perry Jr. KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1011-7.
38. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD008148.
39. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin Jr. JN. Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1148-53.
40. Martin Jr. JN, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:830-4.
41. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:475-9.
42. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:304-9.
43. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:501-9.
44. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:221-5.
45. Van Runnard Heimel PJ, Schobben AF a. M, Huisjes AJM, Franx A, Bruinse HW. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta.* 2005;26:842-5.
46. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1591-8.
47. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:921-4.

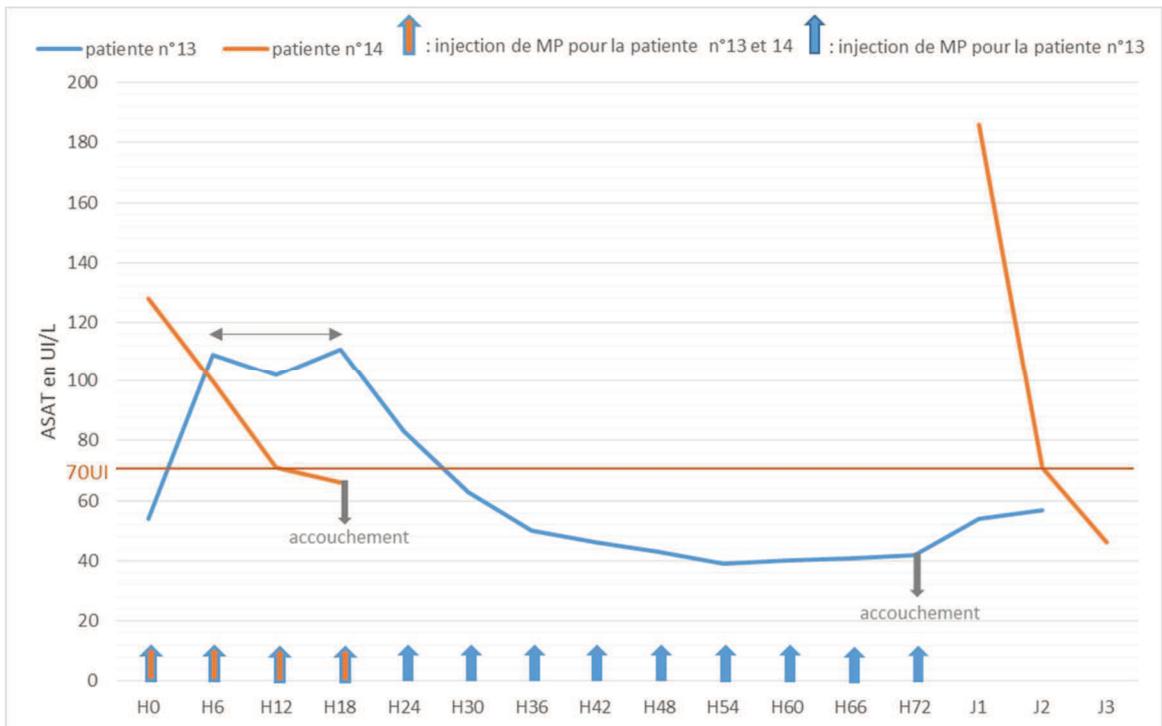
48. Vigil-De Gracia P, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;59:217-21.
49. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;61:141-8.
50. Varol F, Aydın T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;73:157-9.
51. Katz L, de Amorim MMR, Figueiroa JN, e Silva JLP. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:283.e1-283.e8.
52. Van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJM, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:187-93.
53. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: Impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:475-9.
54. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin Jr JN. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1332-9.
55. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin Jr JN. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;80:291-7.
56. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health.* 2013;10:28.

ANNEXES



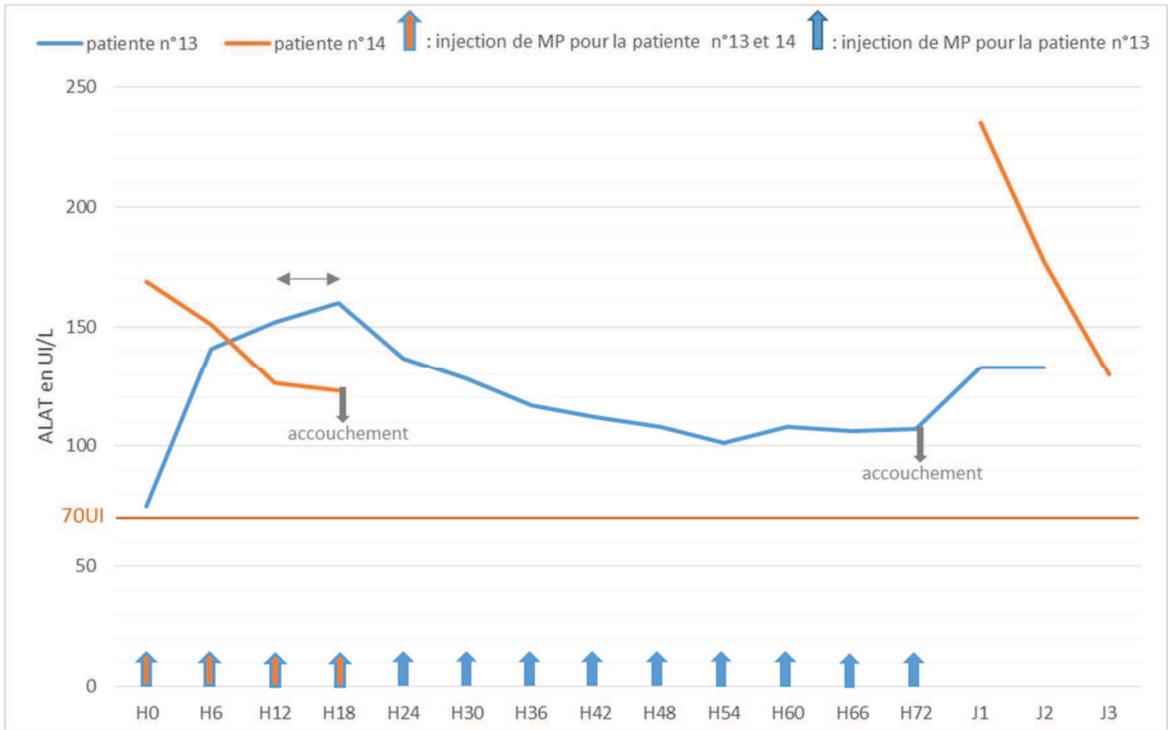
*MP = Méthylprednisolone

Annexe I : Evolution du taux plaquettaire /mm³ chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum



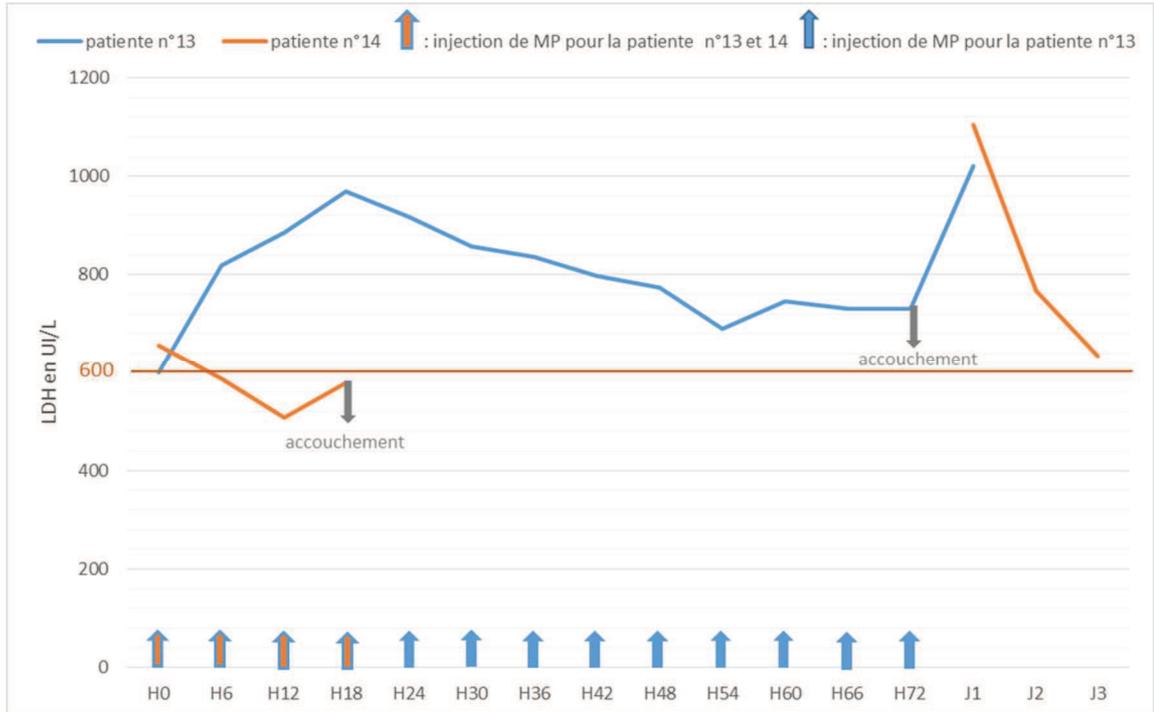
*MP = Méthylprednisolone

Annexe II : Evolution du taux d'ASAT en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum



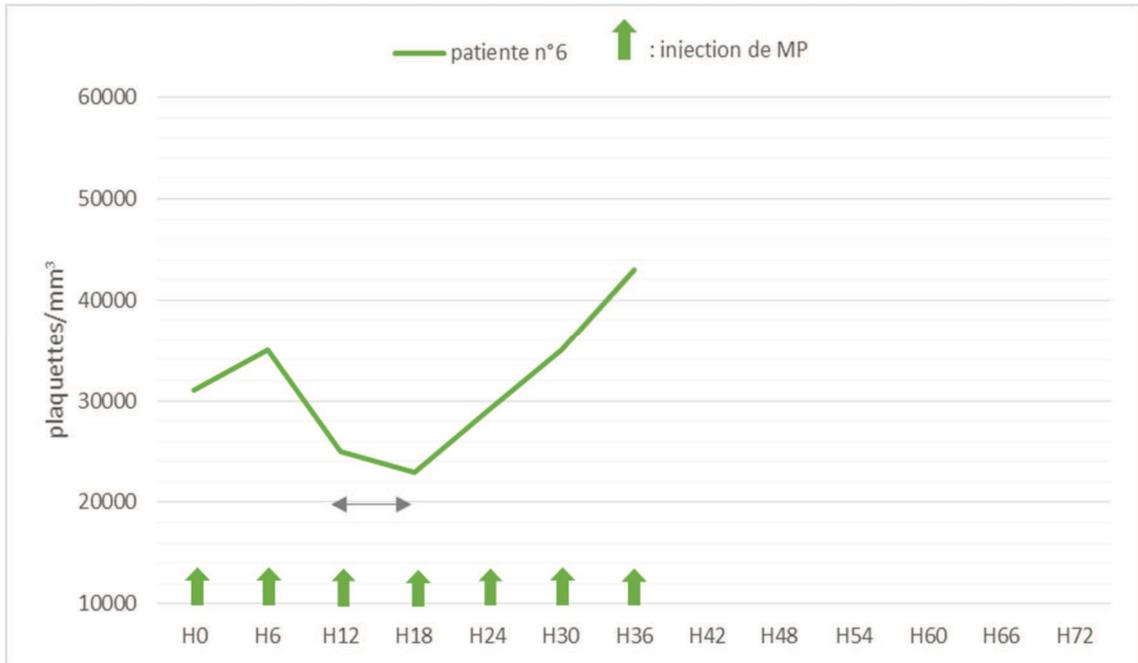
*MP = Méthylprednisolone

Annexe III : Evolution du taux d'ALAT en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum



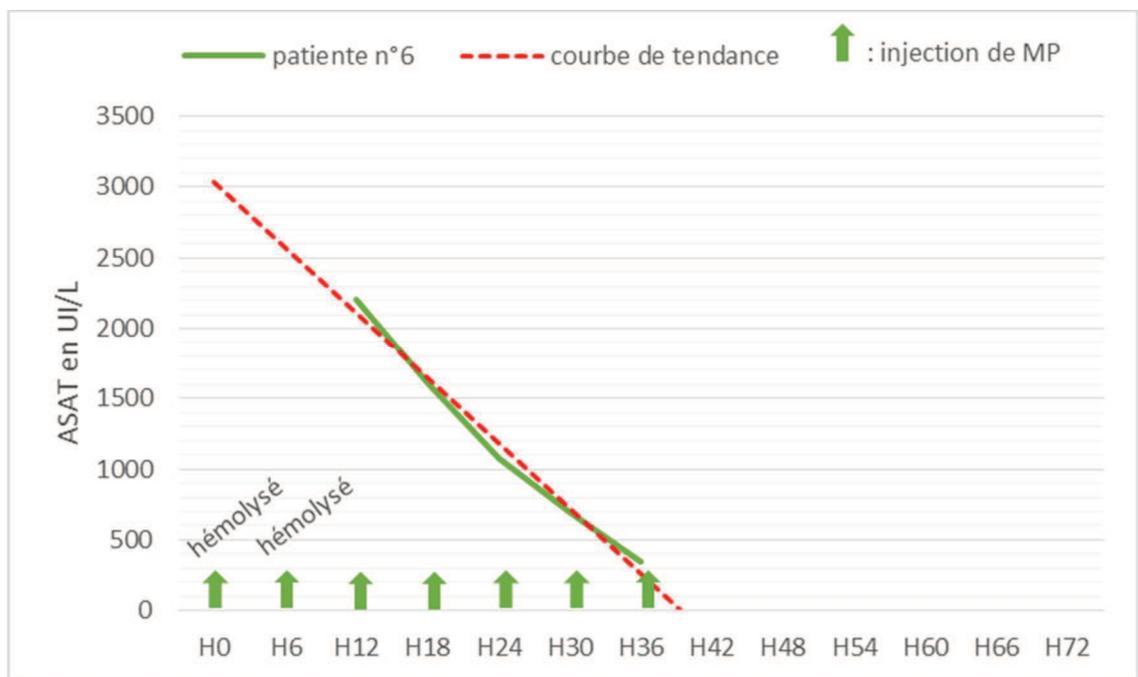
*MP = Méthylprednisolone

Annexe IV : Evolution du taux de LDH en UI/L chez deux patientes ayant eu recours à une corticothérapie en antépartum



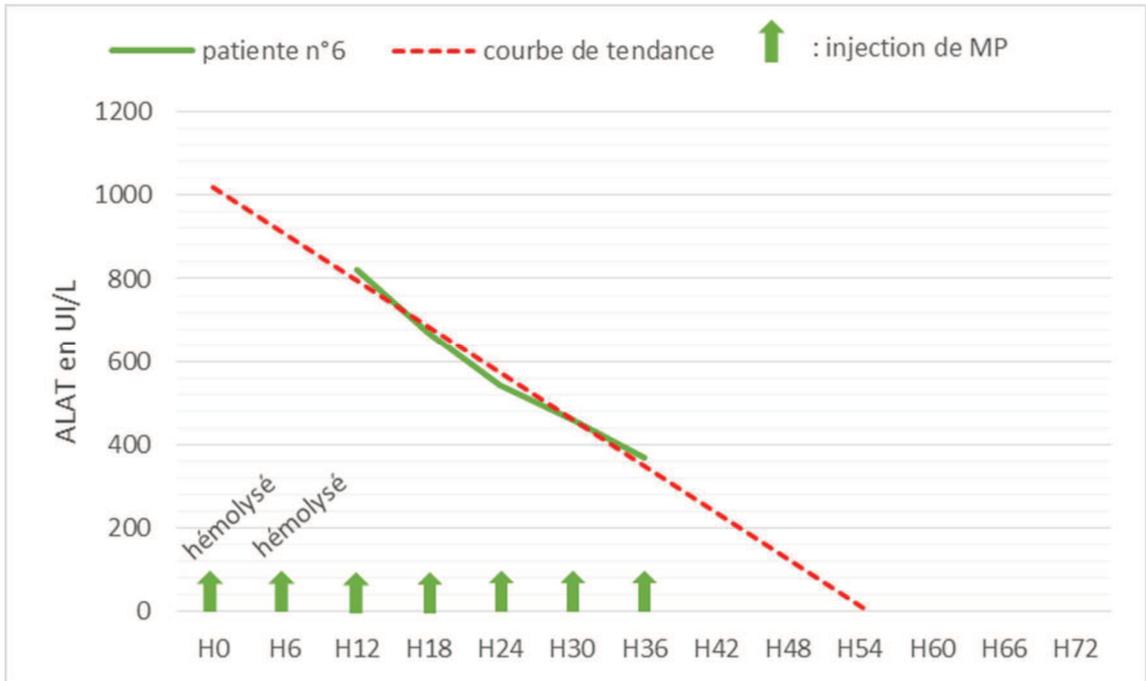
*MP = Méthylprednisolone

Annexe V: Evolution du taux plaquettaire /mm³ chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum



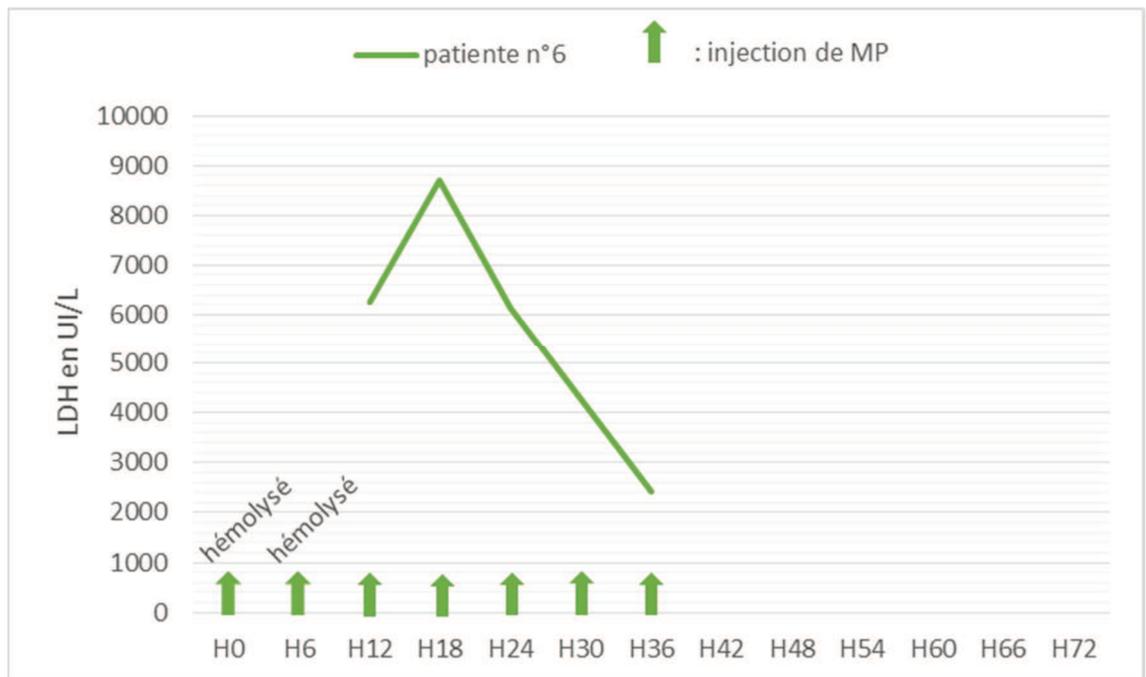
*MP = Méthylprednisolone

Annexe VI : Evolution du taux d'ASAT en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum



*MP = Méthylprednisolone

Annexe VII : Evolution du taux d'ALAT en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum



*MP = Méthylprednisolone

Annexe VIII : Evolution du taux de LDH en UI/L chez la patiente n°6 ayant eu recours à 7 injections de MP en post-partum

Annexe IX : Détail du relevé des plaquettes au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci

Pla _q (mm ³)	H-12	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48	H54	H60	H66	H72
1		51000	51000	64000	82000	99000		120000				127000		
2	79000	43000	43000	47000	44000	49000	69000		83000		124000			
3	83000	74000	68000	83000	96000	116000	115000	136000		118000	116000	141000		187000
4	85000	70000	58000	64000	56000	69000	85000	85000	92000	133000	135000			148000
5	131000	44000	55000	64000	77000	118000	127000		149000			184000		187000
6	88000	31000	35000	25000	23000	29000	35000	43000						
7		33000	42000	54000	55000	69000	71000	83000	104000	111000	109000	114000		
8	98000	64000	78000	74000	102000	139000			196000					
9	70000	37000	43000	34000	38000	43000	56000	79000	111000				129000	
10	45000	38000	32000	24000	30000	25000	29000	31000	36000	38000	41000	50000	56000	
11		28000	29000 *	73000	84000		87000		94000				119000	122000
12		40000	34000	31000	34000	41000	48000		71000		105000		140000	
13	119000	95000	78000	76000	58000	47000	44000	48000	51000	53000	51000	59000	68000	64000
14	78000	75000	74000	68000	82000									
moy	87600	51643	51429	55786	61500	70333	69636	78125	98700	90600	97286	112500	102400	141600
min	45000	28000	29000	24000	23000	25000	29000	31000	36000	38000	41000	50000	56000	64000
max	131000	95000	78000	83000	102000	139000	127000	136000	196000	133000	135000	184000	140000	187000

* : Une transfusion plaquettaire a été réalisée à la suite de ce résultat

H0 = première injection

Annexe X : Détail du relevé des ASAT au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci

ASAT (UI/L)	H-12	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48	H54	H60	H66	H72
1		172	189	145	96	65		46				45		
2	259	263	146	108	71	56	45		27		25			
3	122	109	86	76		54	45	45		77	77	77		58
4	1781	1421	691		246	162	109	72	50	52	43			39
5	78	320	136	68	45	31	23		20			17		16
6	278	H	H	2206	1605	1080	699	344						
7		228	150	109	84	66	52	48	82	85	71	56		
8	359	250	111	71	48	31			30					
9	305		1320	429	234	135	88	56	26					32
10	951	761	533	346		173	116	88	60	51	40	34	30	
11		1315	700	382	296		188		91				37	31
12		665	528	304	186	138	110		63		110		85	
13	32	54	109	102	111	83	63	50	46	43	39	40	41	42
14	133	128	100	71	66									
moy	430	474	370	340	257	173	140	94	50	62	58	45	45	37
min	32	54	86	68	45	31	23	45	20	43	25	17	30	16
max	1781	1421	1320	2206	1605	1080	699	344	91	85	110	77	85	58

H0 = première injection

*H = prélèvement hémolysé

Annexe XI : Détail du relevé des ALAT au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci

ALAT (UI/L)	H-12	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48	H54	H60	H66	H72
1		173	205	180	154	127		105				92		
2	79	84	67	58	45	42	41		29		28			
3	89	84	72	68		57	50	48		72	82	85		83
4	703	577	470		312	262	215	165	142	144	119			91
5	38	115	89	73	61	50	43		33			29		27
6	192	H	H	822	670	541	459	368						
7	208	209	191	177	153	137	120	108	127	138	130	120		
8	672	179	159	138	114	94			75					
9	585		701	504	450	362	323	276	184				163	
10		523	409	309		246	202	184	149	146	122	107	100	
11		519	435	329	311		241		176				118	90
12		319	284	227	196	178	167		125		176		170	
13	52	75	141	152	160	137	128	117	112	108	101	108	106	107
14	159	169	151	126	123									
moy	278	252	260	243	229	186	181	171	115	122	108	90	131	80
min	52	75	67	58	45	42	41	48	29	72	28	29	100	27
max	703	577	701	822	670	541	459	368	184	146	176	120	170	107

*H = prélèvement hémolysé

Annexe XII : Détail du relevé des LDH au cours de la corticothérapie pour les 14 patientes avec la moyenne, le maximum et le minimum de celles-ci

LDH (UI/L)	H-12	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48	H54	H60	H66	H72
1			770	718	603	539		491						
2		1391	1116	957	881	793	783		636		659			
3	1578	1483		986		864	814	841		758	640	643		690
4	3910		2479		1896	1740	1431	1052	899	1018	909			763
5		3742	2648	1995	1552	1199	1036		908			728		686
6		H	H	6250	8696	6144	4278	2412						
7		1767	1346	1065	1011	871	800	774	797	806	700	674		
8	1809	1697	1137	884	808	736			573					
9	440			3162		1918		1477	953				864	
10	2219	2835	3049			2173	2667	2384	1919	1558	1519	1199	1051	
11		2119			1524				867					549
12		2019	2657	2416	1986	1707	1627		1065		1139		957	
13	495	601	820	885	970	917	857	837	797	775	691	747	732	730
14		655	587	508	578									
moy	1741	1831	1661	1802	1864	1633	1252	1284	941	983	894	798	901	684
min	440	601	587	508	578	539	783	491	573	758	640	643	732	549
max	3910	2835	3049	6250	8696	6144	4278	2412	1919	1558	1519	1199	1051	763

*H = prélèvement hémolysé

Annexe XIII : Vitesse moyenne d'évolution des plaquettes en G/L/h, des ASAT, ALAT et LDH en UI/L/h de H0 à H72

	Plaquettes (G/L/h)	ASAT (UI/L/h)	ALAT (UI/L/h)	LDH (UI/L/h)
H-12 – H6	-3,0	+3,7	-2,2	+7,5
H0 – H6	0,0	-17,4	+1,2	-28,3
H6 – H12	+0,7	-4,9	-2,7	+23,6
H12 – H18	+0,9	-13,7	-2,4	+10,3
H18 – H24	+1,5	-14,1	-7,2	-38,4
H24 – H30	-0,1	-5,5	-0,9	-63,6
H30 – H36	+1,4	-7,7	-1,6	+5,3
H36 – H42	+3,4	-7,3	-9,4	-57,0
H42 – H48	-0,1	+2,0	+1,1	+6,9
H48 – H54	+1,1	-0,6	-2,2	-14,8
H54 – H60	+2,5	-2,2	-3,0	-15,9
H60 – H66	-1,7	0,0	+6,9	+17,1
H66 – H72	+6,5	+1,3	-8,6	-36,2

Annexe XIV : Equivalence entre les principaux corticoïdes utilisés dans la littérature

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20mg	8-12
Prednisolone	4	0,8	5mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0,5	4mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0,75mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0,75mg	36-54

Annexe XV : Description des différents protocoles de corticothérapie de la littérature avec l'équivalence du corticoïde utilisé avec la Méthylprednisolone

MAGANN		
1994 (36) Etude prospective randomisée <i>En post-partum</i>	<u>20 patientes</u> : 4 injections de DXM/12h (10mg-10mg-5mg-5mg) <u>20 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM = 53mg MP
1994 (39) Etude prospective randomisée <i>En antépartum</i>	<u>12 patientes</u> : 10mg/12h en IV de DXM jusqu'à l'accouchement <u>13 patientes</u> : groupe contrôle	5mg DXM= 26mg MP
VIGIL DE GRACIA (48)		
1997 Etude rétrospective <i>En post-partum</i>	<u>17 patientes</u> : 3 injections de 10mg IV de DXM à 12h et 24h d'intervalle <u>17 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM= 53mg MP
MARTIN		
2003 (40) Etude rétrospective <i>En antépartum</i>	<u>246 patientes</u> : 4 injections de 5mg/12h en IV de DXM (MPF) <u>228 patientes</u> : 10mg/12h en IV de DXM ou 12mg/24 en IM de Bétaméthasone pendant 1 à 3 jours	10mg DXM= 53mg DXM
1997 (37) Etude rétrospective <i>En post-partum</i>	<u>43 patientes</u> : 10mg de DXM en IV puis 10mg de DXM en IV ou IM 12h plus tard suivi 12h après de 2 injections de 5mg de DXM/12h <u>237 patientes</u> : groupe contrôle	5mg DXM= 26mg MP
1997 (37) Etude rétrospective <i>En post-partum</i>	<u>43 patientes</u> : 10mg de DXM en IV puis 10mg de DXM en IV ou IM 12h plus tard suivi 12h après de 2 injections de 5mg de DXM/12h <u>237 patientes</u> : groupe contrôle	12mg Bétaméthasone= 64mg MP
YALCIN (49)		
1998 Etude prospective randomisée <i>En post-partum</i>	<u>15 patientes</u> : 2 injections de 10mg en IV de DXM/12h puis 2 injections de 5mg en IV de DXM/12h <u>15 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM= 53mg MP
1998 Etude prospective randomisée <i>En post-partum</i>	<u>15 patientes</u> : 2 injections de 10mg en IV de DXM/12h puis 2 injections de 5mg en IV de DXM/12h <u>15 patientes</u> : groupe contrôle	5mg DXM= 26mg MP
O'BRIEN (47)		
2000 Etude rétrospective <i>En antépartum</i>	<u>11 patientes</u> : 2 injections de 10mg en IV de DXM/6h puis 2 à 4 injections de 6mg de DXM/6h (total>24mg) <u>15 patientes</u> : maturation pulmonaire fœtale <u>11 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM= 53mg MP
2000 Etude rétrospective <i>En antépartum</i>	<u>11 patientes</u> : 2 injections de 10mg en IV de DXM/6h puis 2 à 4 injections de 6mg de DXM/6h (total>24mg) <u>15 patientes</u> : maturation pulmonaire fœtale <u>11 patientes</u> : groupe contrôle	6mg DXM= 32mg MP
VAROL (50)		
2001 Etude prospective randomisée <i>En post-partum</i>	<u>9 patientes</u> : 3 injections de 10mg de DXM/12h en IV <u>11 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM= 53mg MP
2001 Etude prospective randomisée <i>En post-partum</i>	<u>9 patientes</u> : 3 injections de 10mg de DXM/12h en IV <u>11 patientes</u> : groupe contrôle	10mg DXM= 53mg MP
FONSECA (46)		
2005 Etude prospective randomisée en double-aveugle <i>En antépartum ou post-partum</i>	<u>66 patientes</u> : -antépartum : 10mg de DXM en IV/12h jusqu'à l'accouchement puis 3 injections de 10mg de DXM en post-partum -post-partum : 3 injections de 10mg de DXM <u>66 patientes</u> : groupe placebo	10mg DXM= 53mg MP
2005 Etude prospective randomisée en double-aveugle <i>En antépartum ou post-partum</i>	<u>66 patientes</u> : -antépartum : 10mg de DXM en IV/12h jusqu'à l'accouchement puis 3 injections de 10mg de DXM en post-partum -post-partum : 3 injections de 10mg de DXM <u>66 patientes</u> : groupe placebo	10mg DXM= 53mg MP
VAN RUNNARD (52)		
2006 Etude prospective randomisée en double-aveugle <i>En antépartum</i>	<u>15 patientes</u> : 50 mg/12h de prednisolone pendant maximum 14 jours et en post-partum pendant 2 jours <u>16 patientes</u> : groupe placebo	50mg Prednisolone =40mg MP
2006 Etude prospective randomisée en double-aveugle <i>En antépartum</i>	<u>15 patientes</u> : 50 mg/12h de prednisolone pendant maximum 14 jours et en post-partum pendant 2 jours <u>16 patientes</u> : groupe placebo	50mg Prednisolone =40mg MP
KATZ (51)		
2008 Etude prospective randomisée en double aveugle <i>En post-partum</i>	<u>56 patientes</u> : 10mg de DXM en IV/12h pendant 4 jours <u>49 patientes</u> : groupe placebo	10mg DXM= 53mg MP
2008 Etude prospective randomisée en double aveugle <i>En post-partum</i>	<u>56 patientes</u> : 10mg de DXM en IV/12h pendant 4 jours <u>49 patientes</u> : groupe placebo	10mg DXM= 53mg MP
WALLACE (23)		
2013 Etude prospective monocentrique <i>En antépartum ou post-partum</i>	<u>17 patientes</u> : protocole Mississippi : 10mg de DXM en IV /12h jusqu'à normalisation des plaquettes (~ 100000/mm ³) puis 2injections de 5mg de DXM en IV/12h + traitement antihypertenseur+ sulfate de magnésium	10mg DXM= 53mg MP
2013 Etude prospective monocentrique <i>En antépartum ou post-partum</i>	<u>17 patientes</u> : protocole Mississippi : 10mg de DXM en IV /12h jusqu'à normalisation des plaquettes (~ 100000/mm ³) puis 2injections de 5mg de DXM en IV/12h + traitement antihypertenseur+ sulfate de magnésium	5mg DXM= 26mg MP

SUMMARY

Introduction : HELLP syndrome is a disease of particular severity involving maternal and foetal prognosis. The main objective of this study was to evaluate the effect of high dose methylprednisolone on the evolution of clinical and biological parameters and the morbidity of patients with HELLP syndrome type I and II during the antepartum and postpartum period.

Patients and Methods : This is a descriptive, retrospective study of the evolution of different clinical and biological parameters of HELLP syndrome treated with high-dose methylprednisolone in the maternity ward of the University Hospital of Poitiers from 2008 to February 2015; HELLP syndrome was diagnosed either before birth or postpartum. The study included a total of 14 patients.

Results: There was a significant decrease in LDH, AST, ALT, and a significant increase in the platelet count between H0 and the end of corticosteroid therapy. A case of platelet transfusion was observed. Hyperglycemia above 1.50 g / L was found in 64% of patients. There was no hypokalemia and no difficulty in cicatrisation. Diuresis tended to be increased between H24 and H48. The mean hospital stay was 8.4 days including two days on average in USC / resuscitation.

Conclusion: The injection of methylprednisolone at very high doses is associated with an improvement in laboratory parameters of HELLP syndrome and in good tolerance limits. However, randomized-controlled versus double-blind placebo-controlled multicentre clinical trials are needed to confirm that this improvement is related to steroids.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia, corticosteroids, thrombocytopenia, liver enzymes, hemolysis

RÉSUMÉ

Introduction : Le HELLP syndrome est une pathologie d'une particulière gravité mettant en jeu le pronostic maternel et fœtal. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet de la Méthylprednisolone à forte dose, sur l'évolution des paramètres cliniques et biologiques, ainsi que sur la morbidité des patientes atteintes de syndrome HELLP de type I et II en antépartum et post-partum.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective, portant sur l'évolution des différents paramètres cliniques et biologiques du HELLP syndrome, traité par Méthylprednisolone à forte dose dans le service de maternité du CHU de POITIERS de 2008 à février 2015. Le HELLP syndrome ayant été diagnostiqué soit avant l'accouchement soit en post-partum. Notre étude portait sur un effectif total de 14 patientes.

Résultats : On constatait une diminution significative du taux de LDH, d'ASAT, d'ALAT et une augmentation significative du taux plaquettaire entre H0 et la fin de la corticothérapie. Nous n'avons observé qu'un cas de transfusion plaquettaire. Une hyperglycémie au-dessus de 1,50g/L était retrouvée chez 64 % des patientes. Il n'y avait pas d'hypokaliémie et aucune difficulté de cicatrisation. La diurèse avait tendance à être augmentée entre H24 et H48. La durée d'hospitalisation moyenne était de 8,4 jours dont deux jours en moyenne en USC/réanimation.

Conclusion : L'injection de Méthylprednisolone à très forte dose s'accompagne d'une amélioration des paramètres biologiques du HELLP syndrome et d'une bonne tolérance. Cependant, des essais cliniques multicentriques randomisés contrôlés versus placebo en double aveugle sont nécessaires pour confirmer que cette amélioration est liée à la corticothérapie.

Mots clés : HELLP syndrome, Prééclampsie, corticostéroïdes, Thrombopénie, Cytolyse hépatique, Hémolyse