

# TRAITEMENT DE LA PRÉÉCLAMPSIE SÉVÈRE : jusqu'où, et pour quels risques/bénéfices ?

P. PETIT (1), M. TOP (2), F. CHANTRAIN (3), J.F. BRICHANT (4), P.Y. DEWANDRE (5), J.M. FOUDART (6)

**RÉSUMÉ :** Les quatre pathologies hypertensives majeures de la grossesse sont la prééclampsie, l'hypertension chronique, la prééclampsie surajoutée à l'hypertension chronique et l'hypertension gravidique. L'apparition progressive d'une hypertension et d'une protéinurie au cours de la grossesse est le plus souvent la traduction d'une prééclampsie, particulièrement chez la primigeste. Ces symptômes apparaissent classiquement dans la deuxième moitié du troisième trimestre et s'aggravent jusqu'à l'accouchement. Toutefois certaines femmes développent des formes précoces de prééclampsie dès la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Parfois, la maladie n'apparaît qu'au cours du travail ou dans le postpartum précoce. La prééclampsie peut être légère ou sévère, caractérisée par une hypertension importante, des troubles de la coagulation, de la thrombocytopenie, des anomalies de la fonction hépatique ou un retard de la croissance fœtale. Il faut évaluer l'hémoglobine, l'hématocrite, le taux plaquettaires, les fonctions hépatiques et rénale ainsi que le bien-être et la croissance fœtale. L'accouchement est programmé selon l'âge gestationnel, l'état maternel et fœtal. Le traitement antihypertenseur vise à protéger la mère, mais peut détériorer l'état du fœtus. On administrera de la bétaméthasone entre la 26<sup>ème</sup> et la 34<sup>ème</sup> semaine. Le sulfate de magnésium est plus efficace que la phénytoïne et les benzodiazépines pour la prévention des récidives de convulsions.

**MOTS-CLÉS :** Prééclampsie sévère - HELLP - Surveillance fœtale - Traitement conservateur

TREATMENT OF SEVERE PREECLAMPSIA :  
UNTIL WHEN AND FOR WHAT RISKS/BENEFITS ?

**SUMMARY :** The four major hypertensive disorders related to pregnancy are preeclampsia, chronic hypertension, preeclampsia superimposed upon chronic hypertension, and gestational hypertension. The development of hypertension and proteinuria in pregnancy is usually due to preeclampsia, particularly in a primigravida. These findings typically become apparent in the latter part of the third trimester and progress until delivery, but some women develop symptoms in the latter half of the second trimester, or intrapartum, or the early postpartum period. Preeclampsia is characterized as mild or severe. Severe hypertension, coagulopathy, thrombocytopenia, liver function abnormalities, and fetal growth restriction are features of severe disease. Laboratory evaluation should assess haemoglobin / hematocrit and platelet count, renal and hepatic function, as well as assessment of fetal well-being and growth. Timing of delivery is based upon gestational age, maternal and fetal condition, and the severity of preeclampsia. Maternal end organ dysfunction and nonreassuring tests of fetal well-being are indications for delivery at any gestational age. Antihypertensive treatment aims at protecting the mother from severe hypertensive encephalopathy, but may jeopardize the fetus. We recommend antenatal corticosteroids (betamethasone) be given to women with preeclampsia at 26 to 34 weeks of gestation. Magnesium sulfate is more effective than phenytoin for prevention of eclamptic seizures.

**KEYWORDS :** Severe preeclampsia - HELLP - Fetal surveillance - Conservative treatment

## INTRODUCTION

La prééclampsie survient dans 3 à 14 % de toutes les grossesses dans le monde, dans 5 à 8 % aux USA et environ 3 à 5 % en Europe occidentale. Dans 75 % des cas, il s'agit d'une forme légère et dans 25 % des cas d'une forme sévère. 10 % des prééclampsies surviennent avant la 34<sup>ème</sup> semaine. Ces formes précoces ont un décours plus défavorable que les formes tardives de la maladie. Elles sont une des premières causes de mortalité et de morbidité maternelles et fœtales. Dans cet article, nous envisageons les principes diagnostiques, la surveillance et les modalités de traitement des formes sévères de la maladie.

## QUELQUES DÉFINITIONS

A. La prééclampsie se définit comme l'apparition, chez une parturiente, d'au moins 20

semaines d'aménorrhée, d'une hypertension (pression artérielle systolique, mesurée en position assise,  $\geq 140$  mm Hg ou diastolique  $\geq 90$  mm Hg), mesurée à deux reprises, à au moins six heures d'intervalle, accompagnée de protéinurie (protéinurie  $\geq 0,3$  g dans un échantillon d'urines de 24h). Il existe des formes légères ou sévères. Contrairement à une opinion répandue dans la littérature obstétricale, aucune classification officielle (ACOG, WHO, ISSHP...) ne reconnaît de formes «modérées» (1-2).

B. La prééclampsie sévère se réfère à l'apparition d'un épisode d'hypertension accompagné d'au moins un des critères suivants :

- Une pression artérielle systolique  $\geq 160$  mm Hg et/ou diastolique de 110 mm Hg mesurées à deux reprises, avec un intervalle de 6 heures au moins.
- Une protéinurie  $\geq 5$  g/24h.
- Des symptômes de dysfonction du système nerveux central (troubles visuels, scotomes, troubles comportementaux, céphalées sévères résistant aux analgésiques et d'aggravation progressive).

(1) Consultant, (3) Chef de Clinique, (6) Professeur, Chef de Service, Maternité Universitaire, Hôpital de la Citadelle, Liège.

(2) Maître de stage, Maternité Notre-Dame, Charleroi.

(4) Professeur, Chef de Service, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique CHU, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Citadelle, Liège.

- Des symptômes de distension de la capsule hépatique (douleur sous-costale droite ou épigastrique- «la barre épigastrique de Chaussier»).
- Des nausées et/ou des vomissements.
- Une atteinte hépato-cellulaire : doublément, au moins, des taux sériques des transaminases.
- Une thrombocytopénie, définie par un nombre de plaquettes inférieur à 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Une oligurie (<500 ml/24h).
- Un retard de croissance intra-utérin important.
- Un oedème pulmonaire ou de la cyanose.
- Un accident vasculaire cérébral.

C. L'éclampsie correspond à la survenue de crises tonico-cloniques de type grand mal, chez une femme prééclamptique, ou présentant une hypertension gestationnelle, sans autre cause de convulsions.

D. L'hypertension chronique préexistante est définie comme une pression systolique  $\geq 140$  mm Hg, et/ou une pression diastolique  $\geq 90$  mm Hg, qui précède la grossesse, est présente avant la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation ou persiste après la 12<sup>ème</sup> semaine du postpartum. Il peut s'agir d'une hypertension essentielle ou secondaire.

E. La prééclampsie surajoutée à une hypertension chronique est diagnostiquée lorsqu'une femme atteinte d'hypertension chronique développe *de novo* une protéinurie après la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Les personnes hypertendues et protéinuriques avant la grossesse sont considérées comme atteintes de prééclampsie lorsque l'hypertension est exacerbée (pression systolique  $\geq 160$  mmHg ou diastolique  $\geq 110$  mmHg) dans la deuxième moitié de la grossesse, particulièrement lorsqu'un ou plusieurs signes ou symptômes de prééclampsie sévère sont présents (par exemple, une thrombocytopénie, ou une augmentation des enzymes hépatiques).

F. L'hypertension gravidique est une hypertension isolée (sans protéinurie) développée en fin de grossesse. Elle se résout endéans les douze premières semaines du postpartum. Lorsque l'hypertension persiste au-delà, il s'agit d'une hypertension chronique masquée par la grossesse. Les patientes atteintes d'hypertension gravidique isolée ont un risque accru de développer une prééclampsie, en particulier lorsque l'hypertension apparaît avant la 30<sup>ème</sup> semaine de grossesse (3).

## PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉÉCLAMPSIE

Un déficit de remodelage vasculaire des artères spiralées utérines intervenant lors de l'invasion trophoblastique, entre 8 et 16 semaines d'aménorrhée a pour conséquence une hypoper-

fusion trophoblastique (4-7). Un dysfonctionnement du trophoblaste villeux, conséquence de l'hypoxie, du stress oxydatif induit par les séquences hypoxie/réoxygénéation dues à l'hypoperfusion, entraîne une sécrétion inappropriée de sVEGFR1, la forme soluble du récepteur du VEGF. En outre, les cellules syncitiotrophoblastiques ischémiques relarguent de grandes quantités d'exosomes, fragments de membranes de surface apicale, des acides gras libres, et des cytokines inflammatoires. Ces substances, dans la circulation maternelle, lèsent l'endothélium. Les signes maternels de la prééclampsie (l'hypertension, la protéinurie, le HELLP syndrome, la coagulation intravasculaire disséminée et la crise d'éclampsie) sont finalement la conséquence de la dysfonction endothéliale (Fig. 1). Sur le versant foetal, l'hypotrophie placentaire conséquence de l'hypoxie, augmente le risque d'infarctus placentaire, de retard de croissance, de souffrance foetale et de mort foetale *in utero*.

## CONDUITE À TENIR, EN CAS DE PRÉÉCLAMPSIE SÉVÈRE

### LA PREMIÈRE RÈGLE : HOSPITALISER, ÉVALUER, MONITORISER, STABILISER

Une surveillance stricte de la mère et du fœtus, en hospitalisation est cruciale, tant il est difficile de prédire le décours clinique de la maladie qui peut rapidement dégénérer. L'évaluation du versant maternel apprécie l'ampleur du retentissement de la pré-éclampsie sur les reins, le cœur, les poumons, le foie, le système nerveux central et la fonction endothéliale.

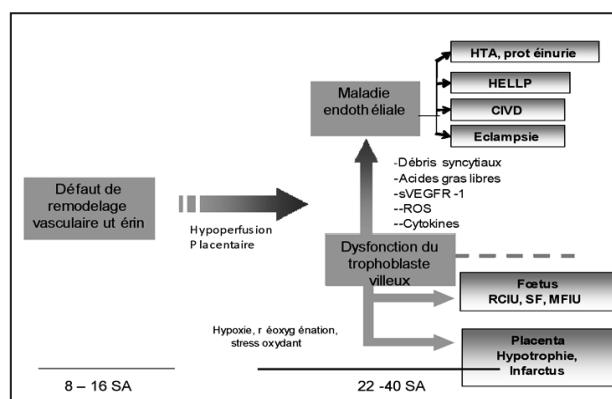


Figure 1. Physiopathologie de la prééclampsie.

Un défaut d'ouverture des artères spiralées entraîne une ischémie placentaire précoce. La dysfonction du trophoblaste villeux cause une maladie endothéliale maternelle et une souffrance fœtale. (sVEGFR-1 : forme soluble du récepteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) de type 1; ROS : Reactive Oxygen Species : radicaux libres; RCIU : retard de la croissance intrautérine; SF : souffrance fœtale; MFIU : mort fœtale *in utero*).

### Les explorations maternelles

Quelques examens biologiques initiaux aident au diagnostic différentiel des formes légères ou sévères (1). Ils doivent être répétés une fois par semaine dans les formes légères, mais plus fréquemment, selon la gravité des symptômes, dans les formes sévères :

- hématocrite : une hémocoïncrémentation suggère un diagnostic de prééclampsie. Ce signe disparaît en cas d'hémolyse.
- numération plaquettaires : la thrombocytopénie (inférieure à 100.000) est un signe de prééclampsie sévère.
- quantification de la protéinurie ( $> 300 \text{ mg/24h}$  ou au moins 1+ sur une tigelette testant deux échantillons d'urine à  $\geq 6$  heures d'intervalle. 3+ ou plus ou 5 g ou plus/jour est un critère de prééclampsie sévère).
- taux sérique de la créatinine : un taux accru ( $> 1,0$  à  $1,5 \text{ mg/dL}$  [ $> 88$  à  $133 \text{ mmol/L}$ ]) suggère une prééclampsie sévère.
- TGO/TGP sériques : un doublement au moins suggère une prééclampsie sévère.
- signes de HELLP (Hemolyse – Elevated Liver enzymes – Low Platelets) : une hémolyse secondaire aux microangiopathies est mise en évidence par une élévation des LDH, la présence de schizocytes, une chute de l'haptoglobine sérique. Le HELLP associe à l'hémolyse une augmentation des enzymes hépatiques et une thrombocytopénie  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- L'uricémie : le taux d'acide urique s'élève précocelement au cours de la prééclampsie.

Le bilan de coagulation initial comprend le fibrinogène, le temps de prothrombine, l'APTT (Activated Partial Thromboplastin Time).

### Les explorations foeto-placentaires

En l'absence de recommandations basées sur des études randomisées, le bien-être foetal est évalué dans les formes sévères, par un «non-stress test» quotidien (enregistrement électro-échographique du rythme cardiaque foetal) ainsi que par l'évaluation des mouvements foetaux et, deux fois par semaine, par un profil biophysique. Ces examens sont répétés ou multipliés en cas d'aggravation de la prééclampsie (2, 3). Une détérioration du «non-stress test» est un facteur péjoratif quant à la continuation de la grossesse.

De plus, une échographie apprécie la croissance et le volume de liquide amniotique. Elle sera réalisée dans le but de déterminer la présence d'un retard de croissance intra-utérine, dont la gravité intervient dans la décision de stabiliser la patiente ou de précipiter l'accouchement.

Elle détermine la présence d'un oligo-amnios et sa sévérité. Elle permet également la mesure du Doppler ombilical et de l'artère cérébrale moyenne du fœtus. La présence d'un flux diastolique nul ou inversé est un signe d'extrême souffrance fœtale. En cas d'un premier examen normal, l'échographie est répétée tous les 15 jours. En cas de détérioration de l'unité foeto-placentaire, les écho-Doppler sont répétés. Un indice Doppler élevé ou en augmentation en présence d'un flux diastolique nul impose une surveillance fœtale intensive avec mesure des Doppler ombilicaux 2 fois par semaine, monitoring quotidien du rythme cardiaque fœtal, score biophysique deux fois/semaine (8-10). Si les tests de surveillance montrent un «non-stress test» non réactif, une variabilité réduite du rythme cardiaque foetal des décélérations tardives persistantes, un oligohydramnios, ou un score biophysique  $< 4$ , l'accouchement doit être programmé. La voie d'accouchement est choisie en fonction de facteurs obstétricaux (l'âge gestationnel, la présentation, le monitoring cardiaque fœtal...) et en fonction de paramètres maternels (complications médicales, statut cervical, coagulation...). Le flux télodiasystolique nul ou inverse entraîne un risqué très élevé de décès foetal. Sa constatation impose une réponse clinique urgente.

Une fois l'exploration initiale réalisée, dans un certain nombre de cas, une stabilisation maternelle peut être envisagée. La stabilisation ne modifie en rien le pronostic maternel, mais améliore sensiblement le pronostic néonatal. Le seul véritable traitement étiologique de la prééclampsie sévère, pour la mère, est en effet l'accouchement. C'est l'attitude recommandée chez toutes les patientes ayant atteint un âge gestationnel de 34 semaines et plus. Néanmoins, en deçà de 34 semaines, dans un respect strict des règles de sécurité, une attitude d'expectative prudente peut être proposée. Son but est, avant tout, de réaliser une maturation pulmonaire fœtale. Dans une moindre mesure, cela permet une éventuelle maturation cervicale afin d'optimiser les chances d'accouchement par voie basse. La patiente doit être hospitalisée dans un service de soins intensifs maternels de niveau 3 (11).

### La surveillance maternelle clinique

- *Pression artérielle.* — Elle sera mesurée de façon non exhaustive, toutes les deux heures. Si toutefois celle-ci est stable, il est inutile de répéter ces examens durant le sommeil de la patiente.

• *Système nerveux central.* — L'apparition de céphalées, de scotomes, de vision trouble fait craindre une atteinte cérébrale avec comme corollaire un risque sensiblement accru de crise d'éclampsie. Un traitement prophylactique de l'éclampsie sera alors prescrit.

#### LA RÈGLE 2 : STABILISER LA PRESSION ARTÉRIELLE

Le traitement antihypertenseur est principalement recommandé pour prévenir un accident vasculaire cérébral. Le but n'est pas, en effet, d'optimiser la pression artérielle, mais de la réduire de 20%, de manière progressive, en tentant d'atteindre une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 160 mm Hg et une diastolique entre 90 et 110 mm Hg. Une plus grande chute de la pression artérielle compromettrait la vascularisation placentaire (12). Le choix des drogues diffère suivant le caractère aigu ou chronique du traitement (Tableau I). En aigu, la nicardipine (Ridene®), un inhibiteur calcique, est utilisée par voie intraveineuse (Tableau I). Le labétolol (Trandate®) est également utilisé en phase aiguë. L'hydralazine, qui semble provoquer plus d'hypotensions maternelles, demeure aux USA, la molécule la plus utilisée (13, 14). Les inhibiteurs calciques sont utilisables sous forme retard par voie orale (nifédipine - Adalat® Oros - 30mg). En pratique, le choix de l'antihypertenseur sera guidé par l'expérience du praticien et sa connaissance des effets secondaires maternels et foetaux des molécules qu'il utilise. Parmi les molécules contre-indiquées durant la grossesse, citons le nitroprussiate de sodium, dangereux pour son effet brutal sur la pression artérielle maternelle et son risque d'empoisonnement fœtal par acidose et intoxication au cyanure. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARBs) ont une potentialité tératogène trop importante pour permettre leur utilisation durant la grossesse.

#### Le remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire a été proposé par certains groupes suite à l'observation d'une diminution du volume sanguin circulant chez certaines patientes prééclamptiques (Fig. 2). Malheureusement, le remplissage vasculaire n'améliore ni la morbidité, ni la mortalité maternelle ou fœtale. De plus, un risque majoré d'œdème pulmonaire, voire cérébral, en limite les indications.

Il reste néanmoins indiqué en cas d'hypotension brutale, par exemple liée à une analgésie rachidienne ou péridurale, ou aux vasodilata-

TABLEAU I. LES TRAITEMENTS ANTI-HYPERTENSEURS DE LA PRÉECLAMPSIE

	Mécanisme d'action	Latence (min.)	Bolus	Maintenance
	Dilatation artérielle	10	5-10 mg IV toutes les 15-30'	3-5 mg.h <sup>-1</sup>
Labétolol (Trandate®)	α/β bloqueur	5	10-80 mg IV toutes les 15' (max 300 mg)	5-25 mg.h <sup>-1</sup>
Nicardipine (Ridene®) (Nifédipine Adalat®)	Antagoniste des canaux calciques	1-10	0,5-1 mg IV	2-6 mg.h <sup>-1</sup>
Clonidine (Catapressan®)	α-agoniste central	-	-	15-40 µg.h <sup>-1</sup>

teurs. Son indication est également reconnue en cas d'hypovolémie majeure, par exemple, lorsque l'hémoglobine est supérieure à 14g par litre et en cas d'oligurie avec un débit urinaire de moins de 25 ml par heure. En cas d'oligurie sévère de moins de 400 ml par jour, il reste impératif de terminer la grossesse.

#### LA RÈGLE 3 : RECHERCHER ET TRAITER LE HELLP

L'acronyme HELLP recouvre un syndrome comportant une hémolyse, avec une augmentation de l'haptoglobine, des schizocytes, un taux de bilirubine supérieur à 12mg/litre, des LDH supérieures à 600; une augmentation des enzymes hépatiques (Elevated Liver enzymes-TGO et TGP supérieures à 70 UI); et une diminution des plaquettes (Low Platelets) inférieure à 100.000/mm<sup>3</sup>. La recherche d'un hématome

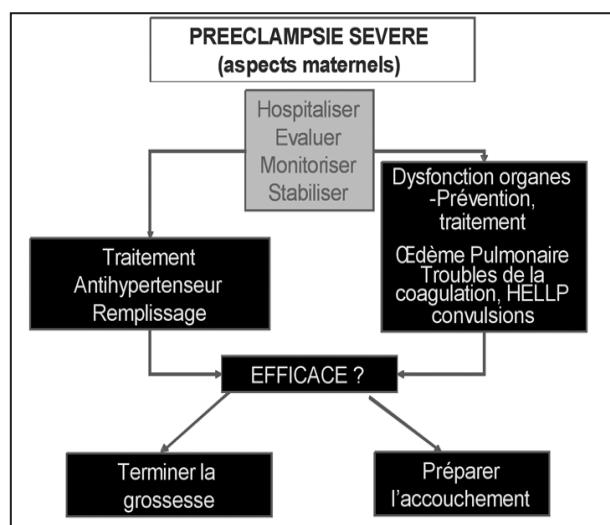


Figure 2. Principe du traitement de la prééclampsie sévère

sous-capsulaire du foie ou d'une rupture hépatique par échographie et/ou CT scan ou MRI est indispensable en cas de douleur épigastrique ou du quadrant supérieur droit de l'abdomen (15). De nombreux traitements ont été proposés. On a cru longtemps que les glucocorticoïdes étaient efficaces. Des prescriptions de bétaméthasone (deux fois 12 mg IM à 12 ou 24 heures d'intervalle), de dexaméthasone (quatre fois 6 mg IM toutes les six heures), et si l'on espère un traitement de plus de 48 heures, de méthylprednisolone à raison de 40 mg IV/jour ont été recommandées.

Actuellement, l'efficacité de ces traitements est remise en cause par deux études randomisées qui ont montré l'inefficacité de la dexaméthasone et des traitements prolongés par corticoïdes (16).

#### LA RÈGLE 4 : PRÉVENIR LA CRISE D'ÉCLAMPSIE

En cas de crise d'éclampsie, les anticonvulsifs sont le premier choix et particulièrement le diazépam (10 mg) ou le clonazépam (1 mg).

En prévention de la crise d'éclampsie, le sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) en intraveineux est la meilleure option (17). Son administration est hautement recommandée chez les patientes souffrant de prééclampsie sévère. Les dosages ne font pas l'unanimité, mais une surveillance du réflexe patellaire, de la fréquence respiratoire et des taux sérique de Mg complique sa mise en pratique, d'autant plus que la survenue de crises d'éclampsie est relativement rare. Nous recommandons l'usage du sulfate de magnésium en cas de troubles neurologiques faisant craindre une évolution vers une crise d'éclampsie. L'administration intraveineuse de 4 g en 15 à 20 minutes est suivie d'une perfusion de 1-2 g IV/h, en monitorisant la fréquence respiratoire, les réflexes patellaires et la magnésémie. En cas d'insuffisance rénale, ces doses doivent être réduites (18).

#### Les dysfonctions d'organes

La prééclampsie sévère peut avoir des répercussions non seulement sur les reins, le foie, mais aussi sur le système cardio-respiratoire (risque accru d'OAP). La collaboration interdisciplinaire avec des anesthésistes réanimateurs est indispensable.

#### LA RÈGLE 5 : L'ACCOUCHEMENT EST LE TRAITEMENT DÉFINITIF DE LA PRÉÉCLAMPSIE SÉVÈRE

Rappelons qu'après 34 semaines d'aménorrhée, il est le premier choix. Entre 26 et 34

semaines, l'expectative armée doit être tentée. Ce sont les conditions maternelles (dégradation des paramètres biologiques et/ou cliniques) ou fœtales (RCIU < P5, Doppler ombilical pathologique, altération du monitoring, dégradation du score biophysique, oligoamnios sévère, DPPNI) qui orienteront la décision.

La césarienne d'emblée n'est pas un bon choix. Elle est seulement indiquée par la situation obstétricale. Une maturation cervicale peut être tentée mais il faut éviter une induction du travail trop longue. La sécurité de l'accouchement par voie basse ne diffère pas significativement de la césarienne programmée. En pratique, le choix de la voie et le moment de l'accouchement sont dictés par les conditions locales et l'âge gestationnel (Fig. 3).

- En dessous de 26 semaines, le rapport risques/bénéfices d'une expectative armée est si mauvais qu'une interruption médicale de grossesse est préférable. En effet, l'avenir néonatal d'enfants très peu matures, présentant un retard précoce de leur croissance est tellement grevée de mortalité et de morbidité que les risques que court la patiente n'autorisent pas la poursuite de la grossesse (19).
- En dessous de 28 semaines, de nombreux auteurs estiment qu'une césarienne programmée est préférable, car les monitorings inquiétants ou de très mauvaises dilatations cervicales entraînent un taux très élevé de césariennes en urgence en cours de travail dans des conditions dangereuses (20).
- Entre 28 et 32 semaines, le choix sera dicté par le score de Bishop.
- La voie basse est raisonnable au dessus de 32 semaines.

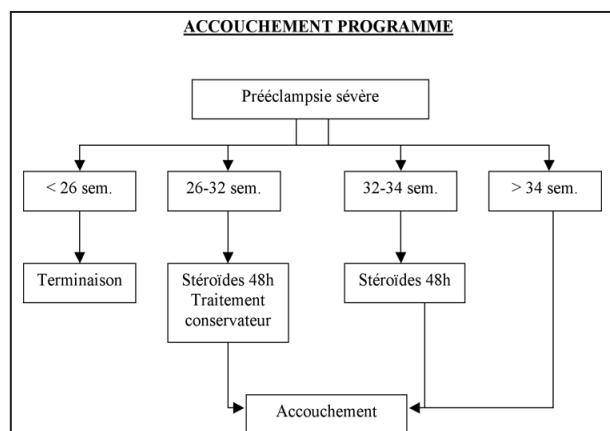


Figure 3. Programmation de l'accouchement dans la prééclampsie sévère.

## ANESTHÉSIE

Une collaboration étroite entre l'anesthésiste-réanimateur et l'obstétricien est une condition cruciale de la bonne prise en charge des patientes souffrant de prééclampsie sévère.

L'anesthésie périmédullaire, pour autant que les conditions d'hémostase soient remplies, semble être la meilleure solution. Une attention particulière doit être de mise quant à la vasodilatation induite par cette technique.

## CONCLUSION

La prééclampsie sévère demeure une pathologie menaçant la vie de la mère et de l'enfant. Son évaluation, sa surveillance et son traitement requièrent une approche multidisciplinaire intégrant dans une unité MIC (Maternal Intensive Care), les contributions d'obstétriciens, de spécialistes de médecine fœtale et maternelle, des anesthésistes, réanimateurs, néphrologues, internistes et néonatalogues.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cunningham FG, Lindheimer MD.— Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 927-932.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #33.— Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. January 2002 and Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
3. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, et al.— Mild gestational hypertension remote from term : Progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, **184**, 979-983.
4. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, et al.— Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod*, 2008, **23**, 1407-1415.
5. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al.— Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients : pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**, 5555-5563.
6. Redman CW, Sargent IL.— Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005, **308**, 1592-1594.
7. Tsatsaris V, Goffin F, Foidart JM.— Circulating angiogenic factors and preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2003-2004.
8. Alfirevic Z, Neilson JP.— Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies : systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, **172**, 1379-1387.
9. Goffinet F, Paris J, Nisand I, Breart G.— Clinical value of umbilical Doppler. Results of controlled trials in high risk and low risk populations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1997, **26**, 16-26.
10. Neilson JP, Alfirevic Z.— Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, CD000073.
11. Shah DM, Shenai JP, Vaughn WK.— Neonatal outcome of premature infants of mothers with preeclampsia. *J Perinatol*, 1995, **15**, 264-267.
12. von Dadelszen P, Magee LA.— Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2002, **24**, 941-945.
13. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S.— Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, **3**, CD001449.
14. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al.— Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. *BMJ*, 2003, **327**, 955-960.
15. Nunes JO, Turner MA, Fulcher AS.— Abdominal imaging features of HELLP syndrome : A 10-year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, **185**, 1205-1210.
16. Sibai B, Lockwood C, Kaplan M, Barss V.— HELLP syndrome. Up to Date, 2009.
17. Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S.— Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ*, 2002, **325**, 609-610.
18. E Norwitz E, Repke J, Lockwood C, Barss V.— Management of preeclampsia. Up to date, 2009.
19. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, et al.— Early-onset severe preeclampsia : induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, **199**, 262, e1-6.
20. Blackwell SC, Redman ME, Tomlinson M, et al.— Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient : is it worth the effort? *J Matern Fetal Med*, 2001, **10**, 305-311.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Foidart, Maternité Universitaire, Hôpital de la Citadelle, 4000 Liège, Belgique.