

Toxémie gravidique

Conférences d'actualisation SFAR 1997

M Palot, P Kessler, H Visseaux, C Botmans

Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Reims, 51092 Reims Cedex

POINTS ESSENTIELS

- Les signes cliniques de la toxémie gravidique se manifestent à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée (SA).
- La toxémie est une maladie générale qui peut atteindre tous les organes maternels.
- Il existe une augmentation des résistances vasculaires et une hypovolémie relative.
- Le traitement antihypertenseur vise à maintenir la pression artérielle diastolique entre 90 et 105 mmHg et/ou la pression artérielle moyenne entre 105 et 125 mmHg.
- Les effets bénéfiques de l'expansion volémique au long cours sont discutables.
- La prolongation de la grossesse (avant 34 SA) peut être envisagée, sous couvert d'une surveillance maternelle et foetale très stricte, dans des centres " spécialisés ".
- Le sulfate de magnésium est plus efficace que les antiépileptiques dans la prévention et le traitement de la crise d'éclampsie.
- On peut envisager la prolongation de la grossesse lors des HELLP syndromes.

L'hypertension (PA 140-90 mmHg) est la complication la plus fréquente de la grossesse, survenant chez 8 à 14 % des femmes enceintes en France [1] .

Il existe deux classifications [2] , celle de l' American College of obstetricians and gynecologists et celle de la Société internationale d'étude de l'hypertension au cours de la grossesse, elles se recoupent et proposent quatre catégories :

- la prééclampsie où la pression artérielle diastolique est 110 mmHg et la protéinurie $> 0,5 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$;
- l'hypertension chronique qui est connue avant la grossesse ou apparaît avant la 20^e semaine d'aménorrhée (SA) ;
- l'hypertension chronique avec prééclampsie surajoutée associe les 2 premières catégories ;
- l'hypertension transitoire de la grossesse apparaît tardivement à chaque grossesse, sans protéinurie.

C'est la toxémie gravidique sévère (preeclampsie des anglo-saxons), représentant 10 % des hypertensions de la grossesse, qui retiendra notre attention. La PA est alors supérieure à 160-110 mmHg et impose l'hospitalisation. En France, les anesthésistes-réanimateurs sont souvent impliqués dans la prise en charge thérapeutique.

C'est une maladie grave, première cause de mortalité maternelle en France [3] et seconde cause au Royaume-Uni [4] . Si on connaît les groupes de patientes à risque, primipares jeunes ou âgées, grossesses multiples, diabète, l'étiologie de la maladie est à ce jour inconnue, et sa prévention difficile et décevante [5] [6]

Nous axerons cet exposé sur les points importants ayant émergé, ces dernières années, de l'abondante littérature qui lui est consacrée. Trois revues de littérature faisant le point sur la toxémie sont parues ces deux dernières années [7] [8] [9] .

PHYSIOPATHOLOGIE

Généralités

Pour qu'il y ait toxémie gravidique il faut qu'il y ait un placenta. Au cours de la grossesse normale, il se produit une invasion trophoblastique des artères spiralées qui les transforment en vaisseaux à basse pression et haut débit, assurant la vascularisation placentaire et foetale. La grossesse toxémique se caractérise par un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées, la conséquence est une ischémie placentaire. Le placenta ischémié sécrète des substances responsables d'une altération des cellules de l'endothélium vasculaire. La "maladie" toxémique débute dès la placentation. Les marqueurs de l'altération des cellules endothéliales sont augmentés : fibronectine [10] , facteur von Willebrand [7] [8] [9] , une augmentation de la production de radicaux libres aggrave l'atteinte endothéliale [11] . Il y a une diminution de la production de substances vasodilatatrices : prostacyclines et NO [12] , et production normale de thromboxane A2. Ceci a trois conséquences : sensibilisation accrue des vaisseaux aux substances vasoconstrictives, activation de la coagulation et agrégation plaquettaire [13] , et altération de la paroi capillaire responsable d'une fuite de liquide et de protéines dans l'interstitium.

Les signes cliniques maternels de la maladie apparaissent tardivement à partir de la 22e semaine d'aménorrhée. L'altération endothéliale s'auto-entretient et se généralise avec l'évolution de la grossesse. Ceci explique l'atteinte potentielle de tous les organes maternels, sur le versant foetal les lésions placentaires entraînent des retards de croissance intra-utérins, voire des morts in utero (tableau I) .

Tableau I. Conséquences maternelles et foetales de la toxémie gravidique.

Placenta

Foetus

Retard de croissance
intra-utérin

Mort foetale

Atteinte endothéliale

Diminution

Substances vasodilatatrices

Augmentation

Tonus vasculaire

Perméabilité vasculaire

Agrégation plaquettaire

Rein

Protéinurie

Insuffisance rénale (rare)

Poumons

OEdème interstitiel

OEdème aigu du poumon

Syndrome de détresse respiratoire
de l'adulte

Foie

HELLP Syndrome

Hématome sous-capsulaire

Nécrose périportale

Stéatose hépatique aiguë gravidique

Système nerveux central

Hyperirritabilité

Eclampsie

Amaurose

Coagulation
Thrombopénie

CC compensée

CC : coagulopathie de consommation.

Volémie

La volémie des patientes toxémiques est diminuée, comparée à celle des patientes menant une grossesse normale ($42 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs $63 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) [14]. Le volume total des liquides extracellulaires n'est pas diminué, la diminution du volume plasmatique est liée à une redistribution des liquides vers le secteur interstitiel plus importante que lors de la grossesse normale [15]. On constate aussi une baisse de la concentration plasmatique d'albumine et de la pression oncotique (COP), la COP du secteur interstitiel est augmentée signant la fuite protéique à travers le capillaire altéré [16].

Études hémodynamiques

Les résultats des études hémodynamiques réalisées soit à l'aide d'un cathéter de Swan-Ganz soit par des échographies Doppler sont disparates, car souvent effectuées après mise en route d'un traitement antihypertenseur [17]. Avant tout traitement on observe : une diminution du débit cardiaque, et une augmentation des résistances vasculaires, la Pcw présente des modifications variables, normales ou basses [18]. La performance du ventricule gauche est le plus souvent normale [19].

Retentissement sur la coagulation

On peut considérer qu'il existe une coagulation intravasculaire (CIV) au niveau placentaire, comme le montre l'examen anatomopathologique du placenta. Cette CIV fait partie de la définition de la maladie et se généralise sous forme de CIVD équilibrée, décelable par des tests biologiques spécifiques [7]. Il a été décrit des anomalies de coagulation avec allongement du temps de saignement malgré une taux de plaquettes circulantes $100 \cdot 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ [20].

Nous sommes donc confrontés à une patiente hypertendue, dont la perméabilité capillaire est augmentée, et dont l'expansion volémique de grossesse est diminuée.

PRISE EN CHARGE - TRAITEMENT

Le traitement maternel vise à éviter les complications (en particulier la crise d'éclampsie), il est symptomatique. La guérison ne peut être apportée que par la terminaison de la grossesse. La pression artérielle se normalise en moyenne $16 \pm 9,5$ jours après la naissance, avec des extrêmes allant de 0 à 23 jours [21] .

Prise en charge

Le diagnostic établi, la surveillance porte à la fois sur les paramètres maternels et foetaux, la décision d'interrompre la grossesse est prise devant l'aggravation maternelle et/ou foetale : éclampsie imminente, dysfonctionnement de plusieurs organes maternels, souffrance foetale ou toxémie survenant après 34 SA [22] [23] . Le taux de césarienne est élevé de l'ordre de 80 % dans les grandes séries de la littérature [24] [25] . Nous n'envisagerons que la prise en charge maternelle. Avant 34 SA et dans des conditions de surveillance étroite, maternelle et foetale, il est possible de prolonger la grossesse dans le but de diminuer les complications néonatales. Dans cette optique, l'administration de corticoïdes visant à accélérer la maturité pulmonaire foetale n'est pas contre-indiquée [24] . Les patientes sont informées qu'une césarienne ou un déclenchement artificiel du travail peut être décidé à tout moment.

Le diagnostic est établi sur la pression artérielle diastolique (PAD) > 110 mmHg à une seule mesure ou > 90 mmHg à 2 mesures, distantes de 4 heures, et l'existence d'une protéinurie > 300 mg · j⁻¹, la présence d'œdèmes n'est pas essentielle au diagnostic [7] . Ceci impose l'hospitalisation, le repos au lit et l'évaluation de la dissémination de la maladie par la clinique et la biologie (tableau II) .

Tableau II. Évaluation clinique et biologique des toxémies sévères. Clinique Paraclinique

Pression artérielle automatique
Ionogramme sanguin, créatininémie

Pesée quotidienne
Protidémie

Diurèse/4 heures (sondage)
Bilan hépatique (ASAT, ALAT,
bilirubine totale et directe, LDH haptoglobine)

Auscultation cardiopulmonaire
Radiographie pulmonaire

Conscience, réflexes ostéo-tendineux
ECG, FO

SpO₂
NFS, hémocrite, plaquettes

Coagulation (F1, TCA, TQ, AT III, D.
Dimères, plasminogène)

Ionogramme, créatinine urinaire

Protéinurie des 24 heures

Surveillance foetale
RCF

Doppler des artères utérines,
ombilicales, cérébrales

Dans les formes sévères, en particulier accompagnées d'oedèmes, il a été décrit des ascites, des épanchements péricardiques et des épanchement pleuraux, qui doivent être recherchés

Traitement des formes graves

Les bases du traitement sont l'administration d'antihypertenseurs et la correction volémique, les modalités de ce dernier point étant assez floues dans la littérature, voire controversées.

Traitement antihypertenseur

Le traitement antihypertenseur vise à conserver une PAD entre 90 et 105 mmHg, ou une pression artérielle moyenne (PAM) entre 105 et 125 mmHg [8]. La baisse de la pression artérielle doit être progressive. L'alphaméthylidopa reste le traitement standard de la toxémie modérée.

Pour le traitement de l'hypertension de la toxémie sévère, les antihypertenseurs suivants ont été proposés.

- L'hydralazine est l'antihypertenseur le plus fréquemment cité pour le traitement de la toxémie sévère, administré par bolus IV de 5 mg répétés toutes les 20 minutes, jusqu'à une dose totale de 20 mg [8], le relais est ensuite assuré par une perfusion veineuse continue de 3 à 5 mg · h⁻¹. L'hydralazine ne modifie pas ou augmente le débit sanguin utéroplacentaire [26], ce qui explique sa popularité. Toutefois, il existe des échappements au traitement et des effets secondaires maternels qui peuvent nécessiter son interruption (tachycardie, céphalée, nausées).

- Les b -bloquants ont été proposés au début des années 1980, à la suite d'études hémodynamiques mettant en évidence un état hyperkinétique [27]. Le labétalol, qui possède des propriétés a et b bloquantes, est le plus couramment utilisé seul ou associé à l'hydralazine ou aux inhibiteurs calciques. Il ne modifie pas le débit utéroplacentaire [28], mais traverse le placenta et peut être responsable de bradycardie et d'hypoglycémie néonatales. Il est administré en perfusion continue à la dose de 10-20 mg · h⁻¹.

- Depuis quelques années les inhibiteurs calciques ont été étudiés dans le traitement de la toxémie sévère, les effets recherchés sont la baisse de la pression artérielle maternelle, la diminution du vasospasme cérébral et l'amélioration de la circulation rénale. La nifédipine fait efficacement baisser la pression artérielle [29] [30], sans altérer la perfusion utérine [31]. Visser et al [30], dans une étude prospective non randomisée, comparent les effets hémodynamiques de l'hydralazine (n = 10) et de 10 mg de nifédipine (n = 10) après restauration volémique. La réduction de la pression artérielle est similaire dans les 2 groupes, ainsi que l'accélération de la fréquence cardiaque, l'hydralazine provoque une chute de la Pcw significativement plus importante que la nifédipine, la nifédipine augmente le volume d'éjection systolique. Dans le groupe nifédipine il n'y a pas d'altération du rythme cardiaque foetal, alors que 5/10 foetus présentent des décélérations, dans le groupe hydralazine. Les effets secondaires maternels sont moins importants dans le groupe nifédipine. La nimodipine [32] a été utilisée dans les toxémies sévères (30 mg par voie orale toutes les 4 heures) avec des résultats satisfaisants sur la pression artérielle maternelle, de plus les auteurs constatent une diminution du vasospasme des artères cérébrales maternelles et une amélioration de la circulation ombilicale. Des résultats comparables ont été décrits chez les patientes éclampsiques [33]. La nicardipine est proposée soit en traitement de fond, soit en bolus de 1 mg IVD destinés à écrêter les pics tensionnels [1].

- La trinitrine, agissant en tant que donneur de NO, a été récemment réévaluée [34]. L'administration intraveineuse d'une dose moyenne de $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ entraîne une baisse significative de la PAM et une amélioration de la circulation ombilicale évaluée par l'index pulsatile de l'artère ombilicale. Toutefois, dans cette étude les auteurs ne mettent pas en évidence d'augmentation de cGMP après perfusion de trinitrine.

Les antihypertenseurs cités sont utilisés seuls ou en association : hydralazine-labétalol, inhibiteurs calciques-labétalol, auxquels on peut ajouter l'alphaméthylidopa.

Expansion volémique

Partant du principe que la toxémie gravidique est responsable d'une hypovolémie relative comparée à la grossesse normale, l'expansion volémique a été proposée avec trois objectifs : diminution de la pression artérielle maternelle et des résistances vasculaires systémiques, amélioration de la fonction rénale et amélioration de la circulation utérine. Il n'existe pas dans la littérature de séries comparant expansion volémique versus pas d'expansion, mais des études de cohortes comportant le plus souvent un nombre restreint de patientes. Trois types de solutés sont proposés : les cristalloïdes, l'hydroxyéthylamidon ou les dextrans, et l'albumine. En France seuls l'albumine et les cristalloïdes sont autorisés chez la femme enceinte [35].

L'expansion volémique seule, à l'aide d'albumine, a des effets temporaires sur la pression artérielle et les résistances vasculaires, améliorant la PAM pendant 5 minutes [36] à 24 heures [37], ou pas d'effet du tout [38] [39]. Les effets sur la circulation utérine sont eux aussi aléatoires, nuls pour certains [39] [40]. Un auteur, utilisant soit l'albumine soit l'hydroxyéthylamidon, fait de l'expansion

volémique la base du traitement, sans toutefois expliciter clairement ses résultats [41]. Wallemburg propose l'utilisation d'une expansion volémique au plasma avant la mise en route d'un traitement antihypertenseur vasodilatateur [42], évitant ainsi la baisse du débit cardiaque. L'expansion volémique ne semble pas donner de meilleurs résultats maternels et/ou foetaux qu'un traitement n'en comportant pas, lors du traitement conservateur de la grossesse toxémique [25].

Après lecture critique de la littérature, on peut retenir quelques indications d'expansion volémique : mise en route d'un traitement antihypertenseur, oligurie, analgésie péridurale pour le travail ou anesthésie locorégionale pour la césarienne.

La mise en route d'un remplissage vasculaire pose le problème du type de surveillance à instituer : surveillance clinique seule (PA, diurèse, SpO₂, auscultation pulmonaire) ou invasive par mesure de la pression veineuse centrale (PVC) ou des pressions des cavités droites par cathéter de Swan-Ganz. La PVC n'est pas le moyen idéal pour évaluer la volémie des patientes toxémiques, puisqu'il n'existe pas de corrélation entre PVC et P_{cw} chez 40 % des patientes [43], on peut toutefois utiliser ses variations pour surveiller une correction volémique. Pour la majorité des auteurs [44] il n'y a que très peu d'indications à la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz : OAP, oligurie persistante après expansion volémique, non réponse au traitement antihypertenseur, pour d'autres il n'y a jamais d'indications en pré-partum, les indications précédemment décrites relevant de la césarienne urgente plutôt que du monitoring hémodynamique [45]. Seule l'équipe de Visser et Wallenburg [25] en fait un moyen systématique d'adaptation de l'expansion volémique et du traitement antihypertenseur. Il est recommandé d'insérer les cathéters centraux par voie périphérique en cas de troubles de coagulation. L'attitude de Chesnut [45] nous semble la plus raisonnable.

Traitement conservateur

La surveillance étroite et le traitement antihypertenseur ont permis de proposer la poursuite de la grossesse pour atteindre un terme acceptable. Sibai et al [24], dans une étude randomisée, comparent le devenir maternel et foetal chez 95 patientes atteintes d'une toxémie sévère, apparue entre 28 et 32 SA, à qui on propose soit une extraction à la 24^e heure, soit un traitement prolongé. Le traitement comporte du sulfate de magnésium (MgSO₄) pendant 24 heures et du labétalol (600 à 2 400 mg · j⁻¹) ou de la nifédipine (40 à 120 mg · j⁻¹). Les auteurs prolongent la grossesse de 4 à 36 jours (15,4 ± 6,6 jours), aucun décès foetal ni maternel n'est à déplorer (tableau III). Les auteurs notent que l'importance de la protéinurie n'est pas un facteur péjoratif. Visser et al [25], dans une étude rétrospective, exposent les résultats maternels et foetaux de 57 grossesses toxémiques sévères entre 26 et 35 SA que l'on prolonge à l'aide d'une expansion volémique et d'un traitement antihypertenseur. Ils comparent cette série à une série appariée ne recevant pas d'expansion volémique. Le traitement associe expansion volémique à l'aide de plasma sous contrôle d'un cathétérisme des cavités droites et hydralazine, dans le groupe contrôle les patientes reçoivent de la méthyldopa et sont au repos. La prolongation de la

grossesse est identique dans les 2 groupes. Les résultats sont exposés dans le tableau IV et sont superposables dans les 2 groupes.

Tableau III. Résultats maternels et foetaux du traitement conservateur de la toxémie gravidique. D'après Sibai et al [24] .

Contrôle
(n = 46)
Prolongation
(n = 49)
Valeur de P

Mère

Césarienne
39 (85 %)
36 (73 %)
NS

HRP
2 (4,3 %)
2 (4,1 %)
NS

HELLP syndrome
1 (2,1 %)
2 (4,1 %)
NS

Enfants

Poids de naissance (g)
1 233 ± 287
1 622 ± 360
0,0004

Soins intensifs
46 (100 %)
37 (76 %)
0,002

Détresse respiratoire
23 (50 %)
11 (22,4 %)
0,002

Entérocolite nécrosante

5 (10,9 %)

0

0,002

Dysplasie bronchique

4 (8,7 %)

2 (4,1 %)

NS

Hémorragies cérébrales

3 (6,5 %)

1 (2,0 %)

NS

Tableau IV. Résultats maternels et foetaux du traitement conservateur, avec expansion volémique, de la toxémie gravidique. D'après Visser et al [25].

Expansion volémique

(n = 57)

Contrôle

(n = 57)

Prolongation (j)

10 (0-57)

11 (0-64)

Césariennes

46 (80,7 %)

39 (68,4 %)

Complications maternelles

12 (21,0 %)

9 (15,8 %)

HELLP syndrome

6

3

Eclampsie

2

3

HRP

1

1

OAP

3
0

Insuffisance rénale

0
2

Complications foetales

Poids de naissance (g)

1 330 (780-2 450)
1 215 (605-2 800)

Morts foetales

2 (3,5 %)
7 (12,3 %)

Morts néonatales

2 (3,5 %)
1 (1,75 %)

Hémorragies cérébrales

3 (5,3 %)
2 (3,5 %)

Ventilation artificielle

27 (47,4 %)
8 (14,0 %)

Dysplasie bronchique

5 (8,8 %)
2 (3,5 %)

Infection

5 (8,8 %)
2 (3,5 %)

Handicap majeur

2 (3,5 %)
0

Il faut noter que Sibai et al [24] ne font pas mention d'une expansion volémique et que les critères d'interruption de grossesse sont flous dans le travail de Visser et al [25] .

À condition que les patientes soient hospitalisées dans des centres où la surveillance maternelle et foetale puisse être stricte, la prolongation de la

grossesse peut être envisagée lorsque la toxémie sévère survient avant la 34e SA.

Post-partum immédiat

Dans les 12 heures qui suivent la naissance, on observe une stabilisation de la pression artérielle, mais une nette augmentation de la Pcw, et une diminution de la COP [46] . Dans une série de 15 patientes toxémiques sévères recevant 100 mL · h⁻¹ de Ringer lactate dans le post-partum immédiat, et porteuses d'un cathéter de Swan-Ganz, Henderson et al [46] constatent 3 OAP survenant aux alentours de la 12e heure. La genèse de ces OAP est en partie due à la diminution de la différence entre COP et Pcw qui devient < 5 mmHg. Ceci suggère fortement que le volume des perfusions doit être limité dans le post-partum immédiat. Pour notre part, nous introduisons un diurétique dès la stabilisation de la pression artérielle (furosémide 60-80 mg · j⁻¹).

COMPLICATIONS

Les complications de la toxémie peuvent en être le mode de révélation. L'hématome rétro-placentaire (HRP) ne sera pas abordé dans ce chapitre.

Éclampsie

L'éclampsie reste une complication redoutée. Elle se définit comme la survenue d'une ou plusieurs crises convulsives chez une patiente toxémique. Sa fréquence dans les pays industrialisés, à partir des années 80, se situe entre 2,7 et 4,9/10 000 grossesses, elle est stable depuis 30 ans [47] . L'éclampsie est responsable, en France, de 2/3 des décès maternels liés à la toxémie gravidique [3] et de 58 % au Royaume-Uni [4] . Dans ces deux pays les soins administrés aux femmes décédées sont jugés inférieurs aux standard dans plus de 75 % des cas.

Les crises surviennent en ante-partum (38 %) des cas, pendant le travail (18 %) ou en post-partum (44 %) jusqu'au 7e jour [46] . L'éclampsie peut être l'épisode inaugural de la maladie toxémique. Elle est plus grave pour la mère lorsqu'elle survient en ante-partum et/ou avant terme [46] .

Les examens cérébraux tomodensitométriques ou par résonance magnétique nucléaire mettent en évidence, dans la plupart des cas, des zones hypodenses entourées d'oedèmes signant l'origine vasculaire de la crise. On peut voir aussi des hémorragies et des hématomes intracérébraux, en revanche l'oedème cérébral diffus est rare. Si habituellement l'indication des ces examens est l'observation de signes déficitaires à la cessation des crises, il n'est pas déraisonnable de les proposer chez toutes femmes ayant eu une crise éclamptique.

Outre le traitement symptomatique visant à assurer la liberté des voies aériennes et à faire baisser la pression artérielle en conservant une PAM 80 mmHg, il existe une controverse depuis de nombreuses années concernant le traitement anticonvulsivant. Schématiquement les anglo-saxons prônent

l'utilisation du MgSO₄ et les français des anticonvulsivants (diazépam, clonazépam). Avant 1995, quelques travaux portant sur un petit nombre de patientes avaient comparé MgSO₄ et diazépam ou phénytoïne, sans mettre en évidence de différence statistiquement significative, quant à la récurrence des crises entre les deux types de traitement [48] [49] . En 1995, est parue dans la littérature une évaluation du MgSO₄ sur un grand nombre de patientes, tant pour la prévention que pour le traitement de la crise d'éclampsie.

Lucas et al [50] comparent, chez des patientes toxémiques randomisées, l'incidence des crises d'éclampsie après administration de MgSO₄ (n = 1 049) ou de phénytoïne (n = 1 089). Les groupes ne diffèrent pas quant à la proportion de toxémies sévères (19 vs 18 %). Le traitement antihypertenseur est identique dans les 2 groupes (hydralazine 5-10 mg IV/15-20 minutes si la PAD est 110 mmHg), les patientes du groupe MgSO₄ reçoivent 10 g de MgSO₄ en intramusculaire (+ 4 g MgSO₄ IV en cas de prééclampsie sévère), puis 5 g IM toutes les 4 heures jusqu'à la 24e heure post-partum, les patientes du groupe phénytoïne reçoivent 1 000 mg en perfusion pendant la première heure, puis 500 mg par voie orale à la 10e heure. L'éclampsie est statistiquement plus fréquente dans le groupe phénytoïne que dans le groupe MgSO₄ (10/1 089 vs 0/1 049, P = 0,004). Les concentrations plasmatiques de phénytoïne se situaient dans la zone thérapeutique (10 m g · mL⁻¹) chez 9 des 10 patientes éclamptiques. La question non résolue par ce travail, où n'existe pas de groupe contrôle non traité, est celle de l'intérêt de la prévention de l'éclampsie au cours des toxémies sévères (elle surviendrait chez 1/78 patientes [51]).

Le MgSO₄ a été comparé au diazépam ou à la phénytoïne dans le traitement de la crise d'éclampsie avérée [52] , les buts principaux de cette large étude multicentrique, randomisée étaient d'analyser la récurrence des crises et la mortalité maternelle, les buts secondaires d'évaluer les complications maternelles et le devenir des enfants. Les résultats, exposés dans le tableau V , sont clairement en faveur du MgSO₄ concernant la récurrence des crises, en revanche la mortalité maternelle est équivalente dans les différents groupes. La morbidité maternelle n'est statistiquement pas différente dans les groupes MgSO₄ versus diazépam, en revanche les patientes du groupe phénytoïne requièrent plus fréquemment (P < 0,01) une ventilation artificielle que celles du groupe MgSO₄. Bien que la mortalité périnatale soit équivalente dans tous les groupes, les enfants des groupes MgSO₄ ont de meilleurs scores d'Apgar à 1 minute de vie et une durée de séjour moins longue en unité de soins intensifs, que ceux des autres groupes (P < 0,01).

Tableau V. Traitement de la crise d'éclampsie. D'après The eclampsia trial collaborative group [52] .

MgSO 4 vs diazépam
MgSO 4 vs phénytoïne

(n = 453)

(n = 452)

(n = 388)

(n = 387)

Crises multiples

13,2 %

27,9 % **

5,7 %

17,1 % **

Décès maternel

3,8 %

5,1 %

2,6 %

5,2 %

Ventilation assistée

5,5 %

6,0 %

14,9 %

22,5 % *

Mortalité périnatale

24,8 %

22,4 %

26,1 %

30,7 %

Mort-nés

14,8 %

14,8 %

17,5 %

21,2 %

Mortalité précoce

10,0 %

7,6 %

8,6 %

9,5 %

Apgar 1 min > 7
48,9 %
62,1 % **
44,8 %
57,1 % **

* P < 0,05 ; ** P < 0,01.

Le MgSO₄ a peu d'effets anticonvulsivants, toutefois il a été montré qu'il retardait significativement l'apparition des crises convulsives induites par le N-méthyl-D-aspartate chez le rat et qu'il diminuait significativement la durée de la première crise [53]. Le vasospasme cérébral est probablement le facteur prédominant de la crise éclamptique, il est indépendant de la PAM [54] et il a été montré que le MgSO₄ entraînait une vasodilatation des artères cérébrales chez les patientes toxémiques sévères [55] ou éclamptiques [56].

Les protocoles d'administration sont exposés dans le tableau VI. Le MgSO₄ n'a pas d'effet sédatif, toutefois il peut déprimer la transmission neuromusculaire entraînant une abolition des réflexes ostéotendineux (ROT) à partir d'une concentration plasmatique de 8 mmol · L⁻¹, voire une dépression ou un arrêt respiratoire si la concentration plasmatique augmente (11 et 13 mmol · L⁻¹ respectivement) [57]. Aucun auteur n'inclut la magnésémie dans la surveillance d'un traitement par MgSO₄, la surveillance clinique suffit, dans la mesure où l'abolition des ROT précède de beaucoup la dépression respiratoire. La surveillance est effectuée toutes les 15 minutes pendant les deux premières heures de traitement, puis est horaire ensuite. Elle inclut le rythme respiratoire (> 16 par minute), le débit urinaire (> 25 ml · h⁻¹) et les ROT qui doivent être présents [58]. Des recommandations ont été proposées en cas de surdosage (tableau VII). Des complications respiratoires ont été rapportées lors de l'utilisation conjointe de MgSO₄ et de nifédipine [59].

Tableau VI. Protocole d'administration du sulfate de magnésium (MgSO₄).
D'après Dudley [58].

Induction
Entretien

Protocole IM
10 g IM (5 g dans chaque fesse)
5 g IM (2,5 g dans chaque fesse)

+ 4 g IV (10-15 minutes)
Toutes les 4 heures

Protocole IV
4 g IV (10-15 minutes)
1 g · h⁻¹ (perfusion continue)

Tableau VII. Traitement du surdosage en sulfate de magnésie (MgSO₄).
D'après Dudley [58] Arrêt respiratoire
Intubation/ventilation

Arrêt du MgSO₄

Gluconate de calcium : 1 g IVD

Dépression respiratoire (RR < 16)
Gluconate de calcium : 1 g IVD

Arrêt du MgSO₄

Décubitus latéral gauche

Abolition des ROT
Arrêt du MgSO₄ jusqu'au retour des ROT

Débit urinaire < 100 mL/4 heures
MgSO₄ : 0,5 g · h⁻¹

Surveillance rapprochée (15 min) des ROT et du rythme respiratoire

ROT : réflexes ostéo-tendineux.

Devant les évidences apportées par ces deux grandes séries randomisées, il est clair qu'il nous faut introduire le MgSO₄ dans le traitement de la toxémie sévère et de l'éclampsie. Si on admet que le vasospasme des artères cérébrales est à l'origine de la crise d'éclampsie, il serait intéressant de comparer les effets préventifs et curatifs des inhibiteurs calciques et du MgSO₄, plutôt que ceux des antiépileptiques et du MgSO₄.

Complications hépatiques

Des altérations histologiques existent au niveau hépatiques chez les patientes toxémiques : dépôts de fibrine dans la région périportale, hémorragies périportales, dépôts graisseux micro-vésiculaires dans les hépatocytes. Ceci impose l'étude biologique de la fonction hépatique chez toute femme toxémique.

Trois types d'atteinte hépatique clinique sont associés à la toxémie gravidique : le HELLP syndrome, la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) et l'hématome sous-capsulaire du foie, ce dernier pouvant être associé au HELLP syndrome ou à la SHAG. Comme l'éclampsie, le HELLP syndrome, la SHAG et, plus rarement, l'hématome sous-capsulaire du foie peuvent être révélateurs de la toxémie.

HELLP syndrome

Le HELLP syndrome a été codifié par Weinstein en 1982 [60]. Il est caractérisé par une hémolyse (H), une élévation des enzymes hépatiques (EL = elevated liver enzymes) et une thrombopénie (LP = low platelet count) survenant chez une patiente toxémique. Les plaquettes doivent être $< 100 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ à un moment de l'évolution.

La thrombopénie du HELLP syndrome n'est pas parfaitement expliquée. Sibai et al [61], adoptant une définition stricte de coagulopathie de consommation (CC), plaquettes $< 100 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$, fibrinogène $< 3 \text{ g} \cdot L^{-1}$, PdF $40 \text{ m} \cdot L^{-1}$, TQ 14 secondes, et TCA 40 secondes, observent 21 % de CC au cours du HELLP syndrome, Visser et al [62], se basant sur un taux de plaquettes $150 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ et une AT III 80 %, mettent en évidence 60 % de CC. Pour d'autres, les patientes atteintes de HELLP syndrome ont une CC équilibrée [63]. En comparant HELLP syndrome et toxémie sévère, les auteurs mettent en évidence une diminution significative de l'AT III et de la protéine C, ainsi qu'une augmentation significative du complexe thrombine-antithrombine chez les patientes atteintes de HELLP syndrome, le F1 est équivalent dans les 2 groupes ($> 4 \text{ g} \cdot L^{-1}$).

L'incidence du HELLP syndrome a été évaluée à 18,9 % des toxémies sévères par Sibai et al [61]. Dans cette série de 442 patientes, la mortalité maternelle est de 1,1 %. Le HELLP syndrome survient en prépartum dans 70 %, et en post-partum dans 30 %. Parmi les signes cliniques les plus fréquents, il faut insister sur la douleur (épigastrique, de l'hypocondre droit ou de l'épaule droite) chez 70 % des patientes et la survenue de nausées ou vomissements dans 36 % des cas, les autres signes cliniques sont ceux de la série toxémique (céphalée, phosphènes). L'hémolyse n'entraîne un ictère que dans 5 % des cas.

Le diagnostic différentiel est essentiellement celui des douleurs de l'hypocondre droit (cholécystite) et des thrombopénies, surtout lorsque le HELLP syndrome survient avant l'apparition de l'hypertension artérielle (thrombopénie auto-immune, lupus érythémateux disséminé...).

Le HELLP syndrome doit donc être recherché systématiquement chez toute patiente toxémique sévère à l'admission, mais aussi dans le post-partum immédiat.

Les anomalies biologiques sont à leur maximum après l'accouchement et, en l'absence de complications, reviennent à la normale dans les 3 à 4 jours qui suivent les valeurs les plus anormales [64].

La surveillance et le traitement sont ceux de la toxémie sévère. Il convient de pratiquer de façon systématique une échographie hépatique à la recherche d'un hématome sous-capsulaire du foie présent dans 1 à 5 % des cas selon les auteurs [61] [65] ou d'une cause à la douleur de l'hypocondre droit.

Magann et al [66] proposent l'administration de dexaméthasone (10 mg IV toutes les 12 heures) en ante-partum. Dans une étude randomisée, ils constatent une amélioration biologique maternelle significativement meilleure 36 heures

après l'accouchement dans le groupe des patientes ayant reçu des corticoïdes. Le mécanisme d'action n'est pas élucidé par les auteurs.

L'administration de plaquettes ne se justifie qu'en cas de césarienne si celles-ci sont $50 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ [67] .

Tous les auteurs rapportent une incidence élevée de complications maternelles au cours du HELLP syndrome, en particulier des insuffisances rénales aiguës (IRA) par nécrose tubulaire, nécessitant une épuration extrarénale transitoire [61] [65] [68] , un cas d'IRA définitive par nécrose corticale a été rapporté [61] . On note aussi des hématomes rétroplacentaires, des hémorragies, des OAP, des épanchements pleuraux, des SDRA [61] [62] [65] .

Malgré la gravité du syndrome, il est possible de prolonger la grossesse dans les mêmes conditions de surveillance et de traitement que lors des toxémies sévères sans HELLP syndrome. Visser et Wallenburg [62] dans une étude rétrospective comparent le devenir maternel et foetal de 128 patientes atteintes de HELLP syndrome, et de 128 toxémies sévères sans HELLP syndrome appariées, sur l'âge gestationnel à l'admission. Le traitement permet une prolongation de la grossesse de 10 jours en moyenne (extrêmes 0-62 jours), mais surtout une résolution des signes biologiques chez 55/128 patientes. Les résultats maternels et foetaux sont équivalents dans les deux groupes, à l'exception de la survenue d'une hémorragie significativement plus fréquente dans le groupe HELLP syndrome.

Le risque de récurrence du HELLP syndrome est de 27 %, mais passe à 60 % s'il est apparu avant la 32e SA [69] .

Stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG)

C'est une complication très rare de la grossesse, survenant le plus souvent dans le troisième trimestre.

Le diagnostic est affirmé par l'histologie hépatique, qui met en évidence des microvésicules graisseuses au sein des hépatocytes. Bien que l'hypertension ne soit présente que dans 25 à 50 % des cas [70] , il est probable que la SHAG est une complication de la toxémie gravidique sévère, puisque des microvésicules graisseuses ont été mises en évidence dans les hépatocytes de patientes toxémiques n'ayant pas de signes cliniques de SHAG [71] .

Les signes cliniques sont peu spécifiques, associant nausées, vomissements, pyrosis, fatigue intense et douleur épigastrique. Les résultats du bilan hépatique dépendent de l'évolution de la maladie, l'hypoglycémie et l'effondrement des facteurs de coagulation signent les formes évoluées (tableau VIII) .

Tableau VIII. Comparaison HELLP syndrome et SHAG. D'après Sibai et al
[70] Clinique - Biologie
HELLP syndrome
SHAG

Hypertension

80 %

25-50 %

Protéinurie

±

±

Thrombopénie

100 %

±

LDH

++

++

TQ, TCA

normaux

allongés

Fibrinogène

normal

diminué

PdF

±

augmentés

AT III

diminuée

diminuée

Bilirubine

++

+++

Amoniémie

normale

+++

Glycémie

normale

basse

Insuffisance rénale

+
+

Début

22e SA post-partum

Fin du 3e trimestre

L'évolution spontanée se fait vers l'insuffisance hépatocellulaire et les patientes décèdent d'hémorragie et de défaillance multiorganique, dans un tableau de coma hépatique. La mortalité maternelle est tombée de 85 à 20 % environ depuis que la maladie est mieux connue, plus précocement reconnue et donc traitée.

Le traitement est l'interruption de grossesse, associée à une correction symptomatique des désordres biologiques. Le mode d'accouchement (césarienne ou déclenchement artificiel du travail) dépend de l'état foetal et de la biologie maternelle. L'accouchement par voie basse est préférable en cas de troubles majeurs de la coagulation et/ou de mort foetale in utero.

La récurrence est très rare.

Hématome sous-capsulaire du foie

L'hématome sous-capsulaire du foie (HSC) est une complication rare de la toxémie gravidique sévère et plus particulièrement du HELLP syndrome [61] . Le risque est la rupture hépatique, avec un pronostic effroyable maternel et foetal, la mortalité étant de 50 et 80 % respectivement [72] . Il peut survenir à tout moment de l'évolution de la toxémie sévère, voire s'exprimer en post-partum immédiat [73] .

Devant un HSC non rompu, la terminaison rapide de la grossesse par césarienne est proposée par tous les auteurs, l'HSC est ensuite surveillé par échographie et/ou tomodensitométrie. Si la rupture survient, l'intervention chirurgicale est obligatoire devant le tableau d'hémorragie intra-abdominale aiguë accompagnée de troubles de coagulation. La chirurgie est toujours difficile, l'embolisation des artères hépatiques a été décrite dans cette indication [73] .

IMPLICATIONS ANESTHÉSQUES

Deux situations sont à considérer, l'analgésie pour le travail et l'anesthésie pour césarienne. La patiente toxémique sévère est, comme nous venons de l'exposer, hypertendue, hypovolémique et susceptible de présenter des troubles de coagulation.

Analgésie pour le travail

En l'absence de troubles de coagulation, établi par un bilan biologique réalisé dans les 2 heures qui précèdent l'acte, l'analgésie périmédullaire (ALR), permettant d'obtenir un niveau d'analgésie T10 ou T8, est souhaitable chez la patiente toxémique. Elle permet de maintenir une pression artérielle stable pendant le travail et augmente le flux intervilleux [74] .

L'expansion volémique à l'aide de 500 mL de Ringer lactate semble suffisante, associée à un décubitus latéral gauche pendant tout le travail. L'éphédrine peut être utilisée en cas d'hypotension artérielle [7] .

Les limites à sa réalisation sont des troubles de coagulation et/ou un chiffre de plaquettes $80 \cdot 10^9 \cdot L^{-1}$ [7] [75] . Dans les formes graves, la réalisation d'un temps de saignement (TS), associé au bilan biologique, semble intéressant, il a été décrit des allongements du TS malgré un chiffre normal de plaquettes [20] . Le TS est raccourci au cours de la grossesse [76] , des valeurs 8 minutes pouvant être considérées comme anormales [77] .

La réalisation d'une ALR chez les patientes traitées par aspirine est source de conflit. L'aspirine bloque la cyclo-oxygénase plaquettaire, de façon définitive, c'est-à-dire pendant toute la durée de vie des plaquettes (7 jours). Il y a donc un risque d'hématome périmédullaire consécutif à une ALR, ce risque n'est pas chiffré en tant que tel. Il est donc nécessaire de mettre en balance le risque d'un travail douloureux versus le risque d'hématome périmédullaire, avant de contre-indiquer formellement l'ALR chez une patiente sous aspirine [76] .

Anesthésie pour césarienne

Dans les mêmes conditions que précédemment, l'ALR est préférée à l'anesthésie générale (AG) pour la césarienne.

- L'anesthésie péridurale est en théorie préférable à la rachianesthésie (RA), car ses effets hémodynamiques sont moins brutaux. Toutefois, la RA a été utilisée sans provoquer de chute dramatique de pression artérielle [78] . En théorie, la patiente toxémique sévère est la candidate idéale à la rachianesthésie-péridurale combinée qui permet de moduler les effets hémodynamiques de la RA et d'assurer un niveau d'anesthésie T4. La compensation volémique est peu évoquée dans la littérature, Hawkins [79] propose l'administration de $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de Ringer lactate, ou d'un volume suffisant, pour que la PVC soit positive. Les amines pressives peuvent être utilisées en cas d'hypotension [75] [79] .

- Si l'anesthésie générale s'avère obligatoire, les risques se situent aux difficultés accrues d'intubation et au pic hypertensif lié à l'intubation, qui peut provoquer hémorragies intracérébrales ou OAP [80] . Pour minimiser celui-ci, divers protocoles ont été proposés, on peut retenir l'utilisation des morphiniques liposolubles avant l'induction de l'anesthésie (fentanyl $2,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou alfentanil $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) [81] ou celle de 10 mg de nifédipine par voie orale 20 minutes avant l'induction de l'anesthésie générale [82] . L'utilisation du MgSO_4 augmente la durée d'action des curares non dépolarisants [79] .

CONCLUSION

La toxémie gravidique reste une maladie grave pour la mère et l'enfant. La cause est encore inconnue, rendant la prévention difficile.

Le traitement est symptomatique visant à éviter les complications maternelles.

Les travaux effectués ces dernières années font état de la prolongation possible de la grossesse, même si toxémie et HELLP syndrome sont associés. Ceci ne peut s'envisager que dans des centres dits spécialisés, réunissant les meilleures conditions d'accueil pour la mère et le nouveau-né.

Le sulfate de magnésie est efficace dans la prévention et le traitement de la crise d'éclampsie.

RÉFÉRENCES

- 1 Edouard D. Prise en charge des formes graves de toxémie gravidique. In: JEPU, éd. Anesthésie-réanimation en obstétrique. Paris: Arnette, 1994
- 2 Uzan S, Merviel P, Beaufils M. Hypertension artérielle et grossesse. La Revue du Praticien 1995;45:1766-70
- 3 Bouvier Colle MH, Varnoux N, Bréart G. Les morts maternelles en France. Les éditions Inserm, Paris, 1994
- 4 Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991-1993, HMSO, Londres, 1996
- 5 CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994;343:619-29
- 6 ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:39-47
- 7 Muschambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. Br J Anaesth 1996;76:133-48
- 8 Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257-65
- 9 Wallenburg HCS, Visser W. Pregnancy-induced hypertensive disorders. Curr Opin Obstet Gynecol 1994;6:19-29
- 10 Taylor RN, Crombelholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical

and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:895-901

11 Kellow NH, Bacon PJ, Menon DK, Jones JG. Free radical generation in pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Br J Anaesth* 1995;74:474-5

12 Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:4-15

13 Hutt R, Ogunniyi SO, Sullivan MHF, Elder MG. Increased platelet volume and aggregation precede the onset of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83:146-9

14 Goodlin RC, Quaife MA, Dirksen JW. The significance, diagnosis and treatment of maternal hypovolemia as associated with fetal/maternal illness. *Sem Perinatol* 1981;5:163-74

15 Brown MA, Zammit VC, Mitar DM. Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. *J Hypertension* 1992;10:61-8

16 Oian P, Maltan JM, Noddeland H, Fadnes HO. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:235-9

17 Palot M, Visseaux H, Botmans C, Pire JC. Perturbations hémodynamiques de la toxémie gravidique. In: JEPU, éd. *Anesthésie-réanimation en obstétrique*. Paris: Arnette, 1994:45-66

18 Visser W, Wallenburg HCS. Central hemodynamic observation in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7

19 Veille JC, Hosenpud JD, Morton JM. Cardiac size and function in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:443-9

20 Ramanathan J, Sibai BM, Vu T, Chauhan D. Correlation between bleeding times and platelet counts in women with pre-eclampsia undergoing cesarean section. *Anesthesiology* 1989;71:188-91

21 Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:506-12

22 Uzan S, Merviel Ph, Sananes S, Dumont A, Iraki B, Guyot B et al. Indications de terminaison de la grossesse en cas de pré-éclampsie, d'hypertension, de retard de croissance intra-utérin, d'hépatopathie gravidique et de cardiopathie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24S:33-40

23 Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994;84:626-30

- 24 Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22
- 25 Visser W, van Pampus MG, Treffers PE, Wallenburg HCS. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:175-81
- 26 Pedron SL, Reed DL, Barnard PJM, Henry JB, Phernetton TM, Rankin JHG. Differential effects of intravenous hydralazine on myometrial and placental blood flows in hypertensive pregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1672-8
- 27 Benedetti TJ, Cotton DB, Read JG, Miller FC. Hemodynamic observations in severe pre-eclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:465-70
- 28 Jouppila P, Rasamin J. Effect of labetalol infusion on uterine and fetal hemodynamics and fetal cardiac function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:111-7
- 29 Childress CH, Katz VL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994;83:616-24
- 30 Visser W, Wallenburg HCS. A comparison between the haemodynamic effects of oral nifedipine and intravenous dihydralazine in patients with severe pre-eclampsia. *J Hypertension* 1995;13:791-5
- 31 Ismail AAA, Medhat I, Tawfic TAS, Kholeil A. Evaluation of calcium-antagonist (nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:39-43
- 32 Belfort MA, Saade GR, Moise Jr KJ, Cruz A, Adam K, Kramer W et al. Nimodipine in the management of preeclampsia: maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:417-24
- 33 Anthony J, Mantel G, Johanson R, Dommissie J. The haemodynamic effects of intravenous nimodipine used in the treatment of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:518-22
- 34 Grunewald C, Kublickas M, Carlström K, Lunell NO, Nisell H. Effects of nitroglycerin on the uterine and umbilical circulation in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995;86:600-4
- 35 Quatrième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies chez l'adulte. *Presse Med* 1989;18:1726-7

36 Wasserstrum N, Kirshon B, Willis RS, Moise KJ, Cotton DB. Quantitative hemodynamic effects of acute volume expansion in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:546-50

37 Gallery EDM, Mitchell MDM, Redman CWG. Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): why does it occur? *J Hypertens* 1984;2:177-82

38 Cotton DB, Longmire S, Jones MM, Dorman KF, Tessem J, Joyce III TH. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: effects of intravenous nitroglycerin coupled with blood volume expansion. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1053-9

39 Stratta P, Canavese C, Dogliani M, Gurioli L, Porcu MC, Todros T et al. Repeated albumin infusions do not lower blood pressure in preeclampsia. *Clin Nephrol* 1991;36:234-9

40 Jouppila P, Jouppila R, Koivula A. Albumin infusion does not alter the intervillous blood flow in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:345-8

41 Heilman L. Blood rheology and pregnancy. *Baillière's Clinical Hematol* 1987;1:777-99

42 Wallenburg HCS. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In: PC Rubin, ed. *Hypertension in pregnancy*. Elsevier: Amsterdam, 1988:66-101

43 Cotton DB, Gonik B, Dorman KF, Harrist R. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:762-4

44 Clark SL, Cotton DB. Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:453-8

45 Chestnut DH. Anesthesia for the high risk patient (412, 7p). In: *ASA 1993 Annual refresher course lectures*

46 Henderson DW, Vilos GA, Milne KJ, Nichol PM. The role of Swan Ganz catheter in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:570-4

47 Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994;309:1395-1400

48 Crowther C. Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:110-7

- 49 Dommissie J. Phenytoin sodium and magnesium sulphate in the management of eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:104-9
- 50 Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-5
- 51 Chua S, Redman CWG. Are prophylactic anticonvulsivants required in severe preeclampsia? *Lancet* 1991;337:250-1
- 52 The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsivant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 1995;345:1455-63
- 53 Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF. Central anticonvulsivant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:974-8
- 54 Williams KP, Wilson S. Maternal cerebral blood flow associated with eclampsia. *Am J Perinatol* 1995;12:189-91
- 55 Belfort MA, Moise Jr KJ. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia. A randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-6
- 56 Naidu S, Payne AJ, Moodley J, Hoffmann M. Randomised study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation in eclampsia using transcranial Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:111-6
- 57 Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia. Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:951-63
- 58 Dudley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia. Messages for the Collaborative Eclampsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:103-5
- 59 Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:262-3
- 60 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
- 61 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 platelet count (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6

- 62 Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:111-7
- 63 De Boer K, Büller HR, Ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:42-7
- 64 Martin JN, Blake PG, Perry Jr KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-13
- 65 Audibert F, Coffineau A, Edouard D, Brivet F, Ville Y, Frydman R et al. Prise en charge du HELLP syndrome avant 32 semaines d'aménorrhée. *Presse Med* 1996;25:235-9
- 66 Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN. Antepartum corticosteroids; disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53
- 67 Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47
- 68 Dams ET, de Vleeschouwer MHM, van Dongen PJW. Acute HELLP postpartum with renal failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:127-30
- 69 Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Roberts WE, Blake PG, Martin JN. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:940-3
- 70 Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Op Nephrol Hypertens* 1994;3:436-45
- 71 Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1043-7
- 72 Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1991;18:165-79
- 73 Majerus B, Desnault H, Jault T, Parc R. Ruptured subcapsular hepatic haematoma secondary to HELLP syndrome. *Acta Chir Belg* 1995;95:251-3

74 Jouppila P, Jouppila R, Hollmén A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1982;59:158-61

75 Ramanathan S. Pre-operative evolution. Anesthetic considerations in preeclampsia. In: JEPU, éd. *Anesthésie-réanimation en obstétrique*. Paris: Arnette, 1994:133-41

76 Seebacher J. Indications-contre-indications à l'anesthésie locorégionale: exemple l'aspirine. In: JEPU, éd. *Anesthésie-réanimation en obstétrique*. Paris: Arnette, 1994:123-31

77 Palot M, Visseaux H, Botmans C, N'Guyen P, Pire JC. Corrélation entre temps de saignement et agrégation plaquettaire in vitro chez la femme enceinte. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:R30

78 Hood DD, Boese PA. Epidural and spinal anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients. *Reg Anesth* 1992;17:35

79 Hawkins JL. Anesthesia and preeclampsie/eclampsia. In: Norris MC, ed. *Obstetric anesthesia*. Philadelphie: JB Lippincott Company, 1993:501-27

80 Dailland Ph, Michel D, Chaussis Ph. Anesthésie générale de la patiente pré-éclamptique. In: JEPU, éd. *Anesthésie-réanimation en obstétrique*. Paris: Arnette, 1994:143-61

81 Rout CC, Rocke DA. Effects of alfentanil and fentanyl on induction of anaesthesia in patients with severe pregnancy-induced hypertension. *Br J Anaesth* 1990;65:468-74

82 Kumar N, Batra YK, Bala I. Nifedipine attenuates the hypertensive response to tracheal intubation in pregnancy-induced hypertension. *Can J Anaesth* 1993;40:329-33