



# Intérêt pronostique du dosage de la troponine hyper-sensible dans la pré-éclampsie

## Prognostic value of highly-sensitive troponin in preeclampsia

Abderrahmen Ben Gharbia <sup>1</sup>, Bassem Rekik <sup>2</sup>, Sofiene Ben Marzouk <sup>1</sup>, Hayen Maghrebi <sup>1</sup>

1. Centre de maternité et de néonatalogie de Tunis / université Tunis el Manar / Faculté de médecine de Tunis
2. Service de cardiologie de la Rabta / université Tunis el Manar / Faculté de médecine de Tunis

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La pré-éclampsie est une complication prénatale grave, entraînant une morbi-mortalité importante. La troponine hyper-sensible (hs-cTnI) est un des biomarqueurs cardiaques les plus sensibles, mais son intérêt dans la pré-éclampsie demeure peu étudié. L'objectif de notre travail était d'évaluer l'intérêt pronostique de la troponine hyper-sensible dans la pré-éclampsie.

**Méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective, incluant des parturientes avec pré-éclampsie. Les critères d'exclusion étaient les pathologies pouvant causer une élévation de la hs-cTnI. Le bilan biologique préopératoire comprenait le dosage du taux de hs-cTnI. La valeur discriminative de la hs-cTnI préopératoire permettant de prédire la survenue de complications a été évaluée par la courbe ROC. Le groupe A a inclus les patientes dont le taux est supérieur au seuil calculé, et le groupe B a inclus celles dont le taux est inférieur au seuil.

**Résultats :** Soixante-dis-sept patientes ont été incluses. Des complications post-opératoires étaient survenues dans 22% des cas. La valeur seuil de hs-cTnI préopératoire de 6,3 ng/l prédisait la survenue de complications post-opératoires (sensibilité 70,6%, spécificité 86,6% /  $p < 0,0001$ ). Il existait plus de pré-éclampsies sévères, plus de complications post-opératoires, et des pressions artérielles systoliques et moyennes plus élevées dans le groupe A avec des différences significatives. Par ailleurs, les deux groupes étaient comparables sur le plan démographique, obstétrical, clinique et biologique.

**Conclusion :** D'après les résultats de notre étude, l'élévation de la hs-cTnI en préopératoire permet de prédire la survenue de complications lors des grossesses compliquées de pré-éclampsie.

**Mots clefs :** Troponine, Pré-éclampsie, Hypertension artérielle, Risque cardio-vasculaire.

### ABSTRACT

**Background :** Pre-eclampsia is a pregnancy complication leading to significant morbidity and mortality. High-sensitivity troponin (hs-cTnI) is one of the most sensitive cardiac biomarkers, but its variation in preeclampsia remains poorly studied. The aim of our study was to assess the prognostic value of hyper-sensitive troponin in preeclampsia.

**Methods :** It was a prospective study including patients with preeclampsia. The exclusion criteria included conditions that may cause an elevation of hs-cTnI. Preoperative laboratory assessment included the determination of the level of hs-cTnI. The discriminative value of the preoperative hs-cTnI allowing to predict the onset of complications was evaluated by the ROC curve. Group A included patients whose rate was above the calculated cutoff, and group B included the others.

**Results :** Seventy seven patients were included. Complications occurred in 22% of cases. The preoperative hs-cTnI cutoff of 6.3 ng/l predicted the onset of complications (sensitivity 70.6% / specificity 86.6% /  $p < 0.0001$ ). There was a higher rate of severe pre-eclampsia and complications, a higher systolic and mean arterial blood pressure values in group A with significant differences. Both groups were comparable demographically, obstetrically, clinically and biologically.

**Conclusion :** According to the results of our study, increased values of preoperative hs-cTnI may predict the onset of complications in pregnancies complicated by preeclampsia.

**Keywords :** Troponin, Preeclampsia, Hypertension, Cardiovascular risk.

### Correspondance

Abderrahmen Ben Gharbia

Centre de maternité et de néonatalogie de Tunis / université Tunis el Manar / Faculté de médecine de Tunis

Email: bengarbiaabderrahmen@gmail.com

## INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une complication prénatale grave qui affecte 3 à 5% des grossesses (1,2). Elle est grevée d'une morbi-mortalité importante pour la mère et son fœtus à court et à long terme (3,4,5,6,7,8). C'est une défaillance multi-organes maternelle dont la physiopathologie n'est pas entièrement élucidée (9). Certaines femmes seraient génétiquement prédisposées à développer cette pathologie (10).

La pré-éclampsie est un syndrome défini par une hypertension artérielle de novo diagnostiquée après 20 semaines de gestation, associée à une protéinurie ou à d'autres dysfonctionnements d'organes maternels : insuffisance rénale, atteinte hépatique, troubles neurologiques ou hématologiques, dysfonctionnement utéro-placentaire induisant un retard de croissance fœtal (11).

La prise en charge de la pré-éclampsie implique un dosage des paramètres hématologiques et biochimiques afin d'assurer le suivi de la maladie et la détection d'une éventuelle complication (2).

La troponine est un des biomarqueurs cardiaques les plus sensibles en particulier de nécrose myocardique (12). Toute ascension de troponines hypersensibles (hs-cTnI) au-dessus du 99ème percentile témoigne d'un dommage ou de souffrance myocardique (12).

Cependant peu d'études se sont intéressées à l'étude des variations de la troponine dans la pré-éclampsie (13,14,15,16,17,18,19,20,21), et leurs résultats étaient discordants (22). La littérature est encore plus pauvre en ce qui concerne l'étude des variations de la hs-cTnI au cours la pré-éclampsie (23,24,25).

Cette dernière occupe une place de choix dans le monitoring et la détection des ischémies myocardiques après chirurgie non cardiaque, et son dosage est même recommandé en pré-opératoire chez les sujets à risque (26).

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'intérêt du dosage de la troponine hyper-sensible dans le pronostic de la pré-éclampsie.

## MÉTHODES

### Type de l'étude

Il s'agit d'une étude mono-centrique, prospective, menée sur une période de 4 mois, du 1er septembre au 31 décembre 2019, au Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis (CMNT).

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du CMNT, et un consentement éclairé a été obtenu de chaque patient.

### Population étudiée

#### Taille de l'échantillon

Des complications cardiovasculaires ont été rapportées lors des grossesses compliquées de pré-éclampsie dans 2,9 à 5,6 % des cas (23). En nous basant sur la formule «  $n = z^2 \times p (1 - p) / m^2$  », où :

•  $z = 1,96$  et représente un niveau de confiance de 95% selon la loi normale centrée réduite.

•  $p = 0,05$  et représente la proportion des pré-éclampsies compliquées de complications cardio-vasculaires.

•  $m = 0,05$  et représente la marge d'erreur tolérée.

La taille de l'échantillon nécessaire est de 73 patientes.

#### Sélection des patients

Nous avons inclus des femmes enceintes admises au CMNT

chez qui le diagnostic de pré-éclampsie (11) a été posé. La classification de sévérité utilisée était celle de 2016 (27). Ont été exclues de l'étude, les parturientes aux antécédents de :

- Cardiopathie : ischémique, valvulopathie, malformation cardiaque, antécédent de cardiomyopathie du péri-partum, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque
- Embolie pulmonaire récente
- Insuffisance rénale chronique

### Protocole de l'étude

Un triple bilan biologique a été prélevé pour toutes les patientes à l'admission, comprenant :

- Une numération formule sanguine avec compte de plaquettes
- Un bilan d'hémostase (taux de prothrombine et temps céphaline activé)
- Des transaminases (ASAT et ALAT) et un bilan rénal (urée et créatinine plasmatiques) avec dosage de l'uricémie.
- Un dosage du taux de hs-cTnI.

Nous avons dosé les concentrations de hs-cTnI dans le plasma en utilisant un test de troponine I à haute sensibilité moyennant une machine Enzyme Linked Fluorescent Assay VIDAS BIOMERIEUX.

Le 99ème percentile pour les femmes est de 15,6 ng/l (28). La limite de détection est de 1,9 ng/l selon les spécifications du fabricant.

Après évaluation de la sévérité, et mise en route des thérapeutiques initiales appropriées, le moment de l'extraction était choisi en concertation entre gynécologue et anesthésiste-réanimateur, selon les dernières recommandations en vigueur (2)(11) et les habitudes du CMNT.

En post-opératoire, une surveillance clinique et biologique était préconisée pendant au moins 48 heures en SSPI.

**Critère de jugement :** Les complications maternelles et fœtales liées à la pré-éclampsie.

### Étude statistique

Les données étaient saisies et analysées grâce au logiciel IBM SPSS® Statistics version 23 (IBM corporation, Armonk, New York). Les variables continues étaient exprimées en moyennes (déviations standard). Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et analysées soit par le test  $\chi^2$ , soit par le test exact de Fisher, le cas échéant. La valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Une analyse de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) a été effectuée pour déterminer le rôle discriminant du dosage de la hs-cTnI préopératoire pour prédire la survenue de complications maternelles ou fœtales.

L'indice de Youden (sensibilité+spécificité-1) a été calculé et la valeur seuil correspondante pour l'indice de Youden le plus élevé a été considérée comme la valeur seuil optimale.

La valeur seuil retrouvée a ensuite été utilisée pour identifier deux groupes : Le groupe A a inclus les patientes ayant un taux de hs-cTnI préopératoire supérieur au seuil retrouvé, et le groupe B a inclus les autres. Les 2 groupes ont été comparés selon les méthodes citées plus haut.

## RÉSULTATS

Nous avons inclus 77 patientes, chez qui le diagnostic de pré-éclampsie a été posé (Figure 1).

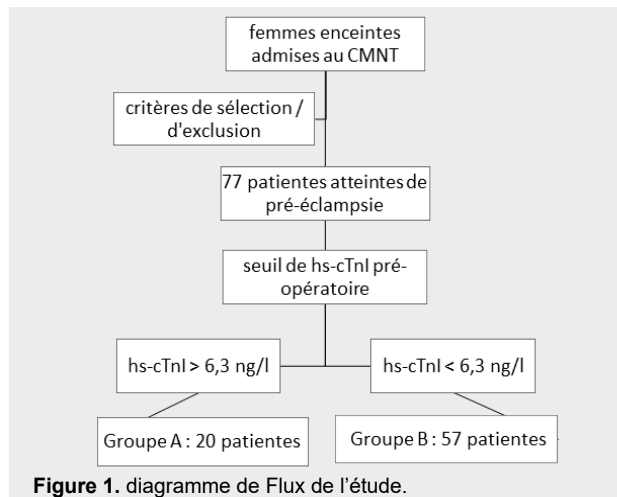


Figure 1. diagramme de Flux de l'étude.

### Complications materno-fœtales post-opératoires

Parmi les 77 accouchements, 17 (22,1%) étaient grevés de complications en post-opératoire, et 60 accouchements (77,9%) avaient des suites opératoires simples.

Les complications survenues étaient l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (8/77, 10,4%), le HELLP syndrome (3/77, 3,9%), l'œdème aigu du poumon (OAP) (1/77, 1,3%), la cytolysé hépatique (3/77, 3,9%), la thrombopénie (2/77, 2,6%), l'hématome retro-placentaire (HRP) (5/77, 6,5%) et la mort fœtale in utero (MFIU) (2/77, 2,6%).

### Troponine hypersensible préopératoire

Le taux moyen de hs-cTnl préopératoire était  $20,4 \pm 79,5$  ng/l (minimum < 1,9 - maximum 609 ng/l).

La valeur discriminative de la hs-cTnl pré-opératoire pour prédire la survenue de complications a été évaluée par la courbe ROC. L'aire sous la courbe était 0,817 (intervalle de confiance à 95% : (0,685-0,948) (Figure 2).

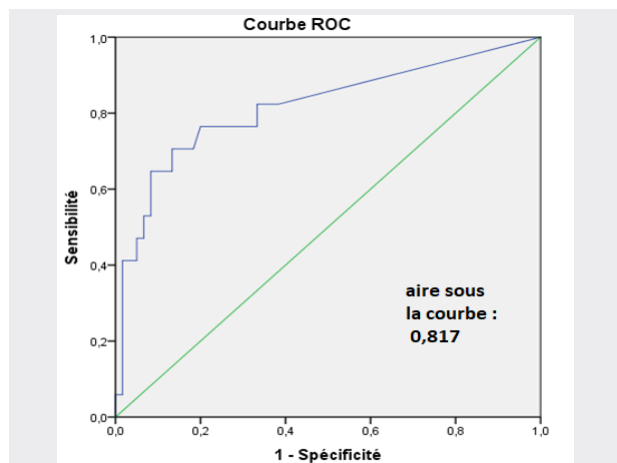


Figure 2. Valeur discriminative de la troponine hyper-sensible pour prédire la survenue de complications en post opératoire par courbe ROC

Pour un indice de Youden de 0,573, la valeur seuil de hs-cTnl préopératoire était de 6,3 ng/l. Un taux de hs-cTnl préopératoire > 6,3 ng/l permettait de prédire la survenue de complications materno-fœtales post-opératoires avec une sensibilité de 70,6% et une spécificité 86,6%, avec  $p < 0,0001$ .

Étude comparative des deux sous-groupes identifiés selon le seuil de la troponine hypersensible préopératoire (6,3 ng/l) :

Le groupe A avait inclus les patientes dont le taux de hs-cTnl pré-opératoire était supérieur à 6,3 ng/l, et le groupe B les patientes dont le taux de hs-cTnl pré-opératoire était inférieur à 6,3 ng/l (Tableau 1).

Tableau 1. Répartition des patientes entre les groupes selon les complications et le taux de troponine hyper-sensible préopératoire (seuil 6,3 ng/l)

	Complications		Total
	OUI	NON	
Groupe A	12	8	20
Groupe B	5	52	57
Total	17	60	77

Les groupes A et B étaient comparables en ce qui concerne l'âge, l'indice de masse corporelle et les antécédents médicaux (P respectifs 0,108 / 0,351 / 0,673). 100% des patientes du groupe A étaient des pré-éclampsies classées sévères, contre 54,4% des patientes dans le groupe B ( $P < 0,0001$ ). Il s'agissait du premier épisode de pré-éclampsie dans 90 % des cas dans le groupe A, contre 68,4% des cas dans le groupe B ( $P = 0,050$ ).

Concernant les données obstétricales, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne le terme de la grossesse, la gestité, la parité et les dysgravidies (P respectives 0,250 / 0,329 / 0,093 / 0,178).

Les signes neurosensoriels à l'interrogatoire et à l'examen clinique étaient comparables entre les deux groupes (P respectives des céphalées / flou visuel / bourdonnement d'oreilles / ROT vifs / épigastralgies, 0,146 / 0,657 / 0,321 / 0,276 / 0,494).

Dans le groupe B, 61,4% des malades avaient une protéinurie à 1+ et 2+, 29,8% des malades avaient une protéinurie à 3+ et 4+, et 8,8% des malades avaient une protéinurie supérieure à 4+. Dans le groupe A, la distribution des malades selon la protéinurie était de 50%/50% pour des protéinuries à 1+ et 2+/3+ et 4+, et la différence entre les deux groupes était jugée significative ( $P=0,038$ ).

En ce qui concerne les paramètres hémodynamiques, des différences significatives ont été notées entre les deux groupes dans les mesures initiales de PAS et PAM. La PAS médiane dans le groupe A était de 170 mmHg contre 160 mmHg dans le groupe B ( $P=0,023$ ). La PAM médiane dans le groupe A était de 124 mmHg contre 116 mmHg dans le groupe B ( $P=0,019$ ). La PAD médiane dans le groupe A était à 101 mmHg, contre 94 mmHg dans le groupe B ( $P=0,052$ ).

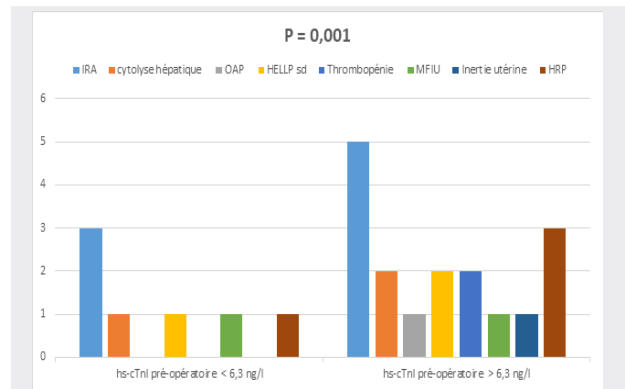
Les paramètres biologiques d'hémoglobine, hématokrite, taux de plaquettes, temps de Prothrombine et les transaminases étaient comparables entre les groupes ( $p=NS$ ).

Une différence significative a été notée concernant le taux de créatinine sanguine à l'admission, où il était plus élevé dans le groupe A avec un taux moyen de 81±13 mmol/l contre 72±17 mmol/l dans le Groupe B (P=0,040).

Le mode d'accouchement, et les paramètres échographiques du poids fœtal estimé, de la quantité de liquide amniotique et de l'insertion placentaire étaient comparables entre les groupes (p=NS).

Les complications materno-fœtales étaient plus fréquentes dans le groupe A avec une différence statistiquement significative (P<0,0001) (Figure 3).

Parmi les 17 patientes ayant présenté une complication post-opératoire, 12 patientes avaient un taux d'hs-cTnI préopératoire supérieur à 6,3 ng/l, contre 9/17 si on définit le seuil pathologique de hs-cTnI préopératoire à 15,6 ng/l (99e percentile) (Tableau 2).



**Figure 3.** Représentation des différentes complications survenues dans les deux groupes A et B (résultats exprimés en nombres réels) (IRA : insuffisance rénale aigüe / HELLP Sd : HELLP syndrome / MFIU : mort fœtale in utero / HRP : hématome retro-placentaire / OAP : œdème aigüe du poumon)

**Tableau 2.** Répartition des patientes selon les complications et le taux de troponine hyper-sensible pré-opératoire en tenant compte des deux valeurs seuils 6,3 ng/l et 15,6 ng/l

Patiente numéro	troponine hyper-sensible pré-opératoire (ng/L)			Complications	
	Inférieur à 6,3	Entre 6,3 et 15,6	Supérieur à 15,6	Oui	Non
3			37	IRA*	
4		9,3			Non
6	1,5			IRA	
13	5,3			IRA + HELLP Sd**	
14		12		IRA	
15			609	IRA + HELLP Sd + HRP*** + MFIU**** + Inertie utérine	
21			51	thrombopénie	
26			15,6	HELLP Sd	
30	1,5			MFIU	
33		7,7			Non
36			85,4	HRP	
38			15,8	IRA + cytolyseshépatique	
39			27,3		Non
42		11,1			Non
45			32	OAP*****	
48	1,7			HRP	
53			15,8		Non
55			15,7		Non
67			60	Cytolyseshépatique	
68			40	IRA	
70		13		HRP	
71	1,5			IRA + cytolyseshépatique	
72			347		Non
74			36		Non
75		6,8		thrombopénie	
<b>52 Malades restants</b>	<b>Inférieur à 6,3</b>				Non
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>60</b>

(\*IRA : insuffisance rénale aigüe / \*\*HELLP Sd : HELLP syndrome / \*\*\*HRP : hématome retro-placentaire / \*\*\*\*MFIU : mort fœtale in utero / \*\*\*\*\*OAP : œdème aigüe du poumon)

## DISCUSSION

### Données descriptives générales

Cliniquement, le tableau de pré-éclampsie peut être différent d'une parturiente à une autre. Ces paramètres ne sont pas de bons marqueurs prédictifs de complications maternelles liées à la maladie (2,29). Selon notre étude, il n'existait pas de différence significative concernant ces signes neurosensoriels, ce qui rejoint les données de la littérature.

Sur le plan hémodynamique, la PAS et la PAM étaient plus élevées dans le groupe A par rapport au groupe B, avec des différences significatives. Dans une revue systématique de la littérature, Thangaratnam et al ont démontré que une PAS supérieure ou égale à 170 mmHg ou une PAM supérieure ou égale à 140 mmHg n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs de survenue de complications maternelles (30).

Les complications maternelles et fœtales liées à la pré-éclampsie surviennent dans 13% des cas selon une étude prospective multicentrique incluant 2023 cas entre 2003 et 2010 (31). Le modèle fullPIERS (31) avait identifié les facteurs prédictifs comme étant l'âge gestationnel, le taux de plaquettes, la douleur thoracique ou dyspnée, la saturation périphérique en oxygène, le taux plasmatique de créatinine, et de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT). D'après les résultats de notre étude, le taux de créatinine plasmatique était plus élevé dans le groupe A avec une différence significative, mais cette différence est considérée cliniquement négligeable puisque les taux restent dans l'intervalle des valeurs physiologiques. Les autres paramètres identifiés étaient comparables entre les groupes.

### Troponine hypersensible et pré-éclampsie

Plusieurs études se sont intéressées au dosage des biomarqueurs cardiaques à la recherche d'une valeur pronostique au cours de la pré-éclampsie, ou pour prédire la survenue de complications materno-fœtales liées à celle-ci ; le pro-BNP (32), la troponine T et I (22) et plus récemment la hs-cTnI (23).

Dans une étude récente parue dans « The American Journal of Medicine » (25), les auteurs retrouvent un taux plus élevé de hs-cTnI lors de grossesses compliquées de pré-éclampsie ou d'hypertension artérielle gravidique, comparativement à des grossesses sans dysgravidies. Ce taux était par ailleurs un facteur prédictif indépendant de pré-éclampsie chez les femmes enceintes avec un odds ratio de 11,5 (IC 95%).

La même année, Morton et al (23) rapportent un taux de hs-cTnI élevé chez seulement 25% des pré-éclampsies incluses dans l'étude. La valeur de la hs-cTnI serait corrélée à la sévérité de la pré-éclampsie par un modèle de courbe linéaire entre log hs-cTnI et la pression artérielle moyenne ( $p=0,013$ ).

Le mécanisme exact de l'augmentation de la hs-cTnI dans la pré-éclampsie n'est pas entièrement élucidé. Une hypothèse avancée, se basant sur les résultats des travaux de Cong et al, qui avaient retrouvé que la pré-éclampsie était associée à une hypertrophie excentrique et une baisse de la fraction

d'éjection du ventricule gauche, ainsi qu'à un remodelage de l'oreillette gauche, et plus de dommage myocardique par rapport à des femmes enceintes saines (33).

Une autre hypothèse avancée est celle de Redman et Roberts, basée sur le rôle du stress oxydatif, aboutissant à une dysfonctionnement endothéliale, des thromboses et de la nécrose placentaire avec libération de débris trophoblastiques dans la circulation maternelle (34).

La pré-éclampsie et les maladies cardiovasculaires ont des facteurs de risque communs tel que le diabète, l'hypertension artérielle, les pathologies rénales, l'hyperhomocystéinémie, qui sont entre autres des facteurs de risque indépendants d'athérosclérose (35,36).

L'intérêt du dosage de la hs-cTnI est bien identifié pour le dépistage des MINS « Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery » chez des patients présentant des facteurs de risque de cette complication (37). Son taux post-opératoire est fortement associé avec le taux de mortalité à 30 jours (36), et son dosage en pré-opératoire permet d'identifier les patients ayant une élévation préalable de la hs-cTnI de ceux ayant eu une ischémie myocardique per-opératoire (26).

Les études portant sur le MINS n'ont pas inclus la femme enceinte, et encore moins la parturiente pré-éclamptique. Ainsi, les données relatives à cette complication dans cette population sont rares.

L'intérêt du dosage de certains marqueurs dans la prédiction de ces complications est bien identifié, tel que le dosage des transaminases hépatiques (30,38), alors que d'autres marqueurs comme le taux d'acide urique ne devraient plus être employés dans cette optique vu leur faible valeur prédictive (2,39).

A notre connaissance, une seule étude tunisienne (24) a rapporté l'intérêt de la hs-cTnI comme marqueur prédictif de complications maternelles lors de la pré-éclampsie. La valeur seuil de hs-cTnI pré-opératoire était de 5,1 ng/l avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 81% (aire sous la courbe à 0,829).

Les résultats de notre travail viennent confirmer celui de l'étude suscitée puisque nous avons trouvé qu'une valeur de hs-cTnI pré-opératoire supérieure à 6,3 ng/l était prédictive de survenue de complications liées à la pathologie (sensibilité 70,6% / spécificité 86,6% /  $p < 0,0001$ ).

Par ailleurs, abaisser le seuil de hs-cTnI pré-opératoire à 6,3 ng/l nous a permis d'identifier plus de parturientes ayant développé une complication post-opératoire (12/17) par rapport au seuil de 15,6 ng/l correspondant au 99e percentile (9/17).

Ainsi, un nouveau seuil pathologique de hs-cTnI pourrait être défini dans le contexte de pré-éclampsie, en dehors de tout antécédent de pathologie cardiaque ou rénale.

## CONCLUSION

D'après les résultats de notre étude, un taux de troponine hyper-sensible supérieur à 6,3 ng/ml permet de prédire la survenue de complications liées à la pré-éclampsie. Son dosage en pré-opératoire devrait faire partie du bilan biologique initial de cette maladie, vu sa valeur pronostique.

## REFERENCES

1. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347:6564.
2. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999-1011.
3. Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:158-65.
4. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25:124-32.
5. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life. *BMJ*. 2007;335:974.
6. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:1-19.
7. Behrens I, Basit S, Melbye M, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;358:3078.
8. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009;53:944-51.
9. Dyer RA, Swanevelder JL, Bateman BT. Hypertensive disorders. In: Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre JM, Bateman BT. *Chestnut's obstetric anesthesia principles and practice*. sixth edition. Chicago: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 840-78.
10. Williams PJ, Broughton-Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:405-17.
11. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health*. 2014;4:97-104.
12. Boukili MY. Troponines hypersensibles : vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde ? *Presse Med*. 2012;41:634-7.
13. Atalay C, Erden G, Turhan T, Yildiran G, Sara-Coglu OF, Koca Y. The effect of magnesium sulfate treatment on serum cardiac troponin I levels in preeclamptic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:617-21.
14. Beigi A, Khezri A, Khezri A, Khezri M. High troponin I level among patients with severe preeclampsia. *Life Sci J*. 2013;10:81-83.
15. Yang X, Wang H, Wang Z, Dong M. Alteration and significance of serum cardiac troponin I and cystatin C in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2006;374:168-9.
16. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, Grimes H, Daly K, Morrison JJ. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG*. 2000;107:1417-20.
17. Pasupathi P, Manivannan U, Manivannan P, Deepa M. Cardiac troponins and oxidative stress markers in non-pregnant, pregnant and preeclampsia women. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2010;36:4-9.
18. Bozkurt M, Yumru AE, Sahin L, Salman S. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:26-31.
19. Aydin C, Baloglu A, Cetinkaya B, Yavuzcan A. Cardiac troponin levels in pregnant women with severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29:621-3.
20. Sprawka N, Timmins A, Sangi-Haghpeykar H, Mathieson K, Coonrod DV. Troponin I levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:174.
21. Joyal D, Loya F, Koh M, et al. *Am J Med*. 2007;120:819.
22. Pergialiotis V, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Papantoniou N. Maternal cardiac troponin levels in pre-eclampsia: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:3386-90.
23. Morton A, Morton A. High sensitivity cardiac troponin I levels in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:79-82.
24. Sammoud Z. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in pregnancies with preeclampsia: Bicentric Prospective study (Thèse). *Médecine: Tunis*; 2018.47p.
25. Ravichandran J, Woon SY, Quek YS, et al. High-sensitivity cardiac troponin I levels in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Med*. 2019;132:362-6.
26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13:305-38.
27. Fauvel JP. Hypertensions et grossesse : aspects épidémiologiques, définition. *Presse Med*. 2016;45:618-21.
28. Lee GR, Browne TC, Guest B, et al. Transitioning high sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) into routine diagnostic use: More than just a sensitivity issue. *Pract Lab Med*. 2016;4:62-75.
29. Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, et al. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis: Symptoms in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:564-73.
30. Thangaratinam S, Koopmans CM, Iyengar S, et al. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review: Liver function tests for complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:574-85.
31. Dadelszen PV, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377:219-27.
32. Conti-Ramsden F, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, McCarthy FP. Markers of maternal cardiac dysfunction in pre-eclampsia and superimposed pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:151-6.
33. Cong J, Fan T, Yang X, Shen J, Cheng G, Zhang Z. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:1361-8.
34. Guery P, Vidal F, Garoby-Salom S, et al. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : mise au point. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. nov 2015;43(11):751-6.
35. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
36. Gaugler-Senden IPM, Berends AL, Degroot JMC, Steegers EAP. Severe, very early onset preeclampsia: Subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140:171-7.
37. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017;317:1642-1651.
38. Von-Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377:219-27.
39. Thangaratinam S, Ismail K, Sharp S, Coomarasamy A, Khan K. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG*. 2006;113:369-78.